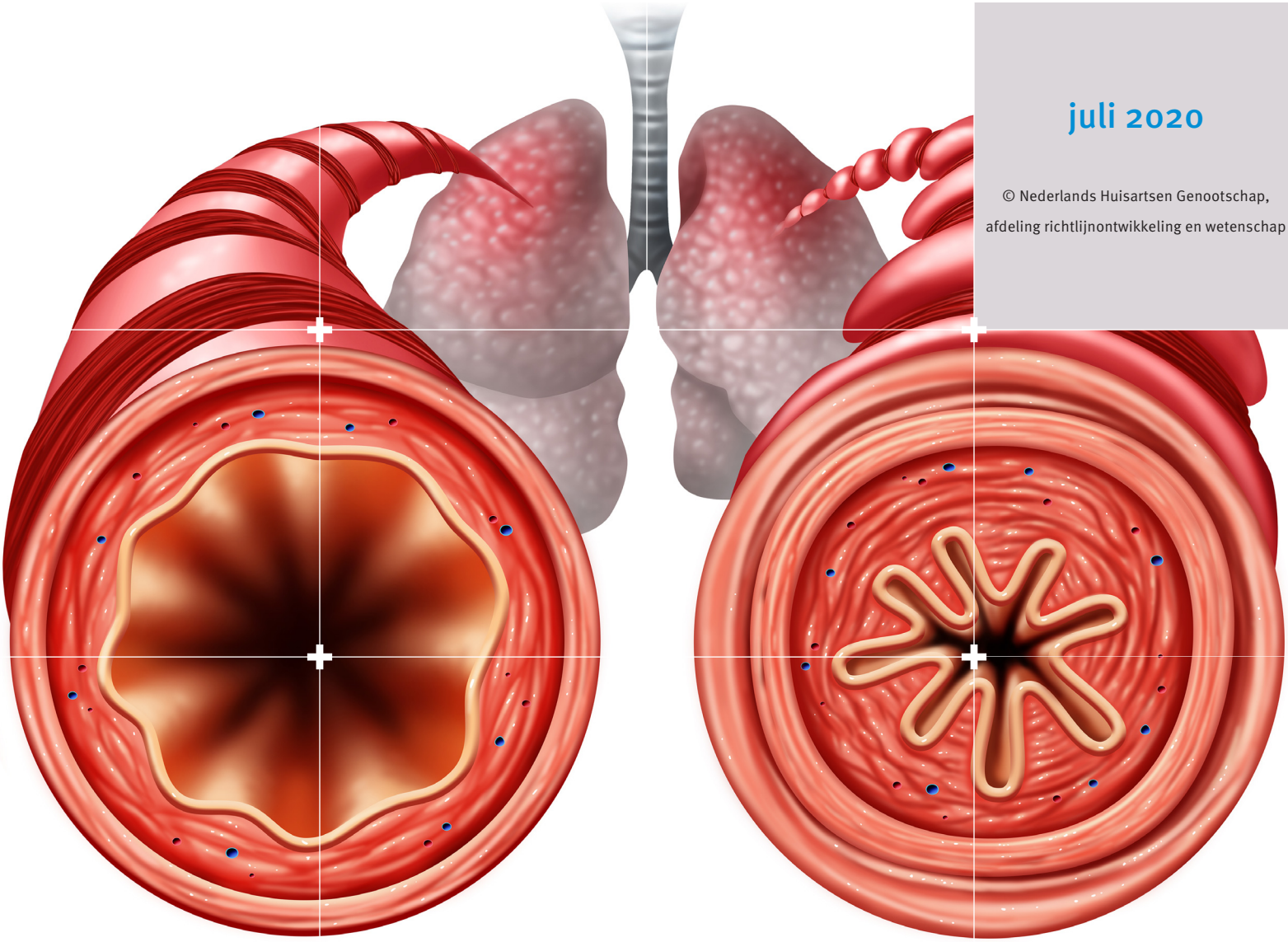
Totstandkoming en methoden

NHG-Standaard Astma (M27)



juli 2020

© Nederlands Huisartsen Genootschap,
afdeling richtlijnontwikkeling en wetenschap

Nederlands
Huisartsen
Genootschap

Inhoudsopgave

1 Samenstelling werkgroep 4

2 Inleiding 5

2.1 Doel van de standaard 5
2.2 Afbakening van het onderwerp 5
2.3 Werkwijze 5
2.4 Gebruikers van de richtlijn 5
2.5 Betrokkenheid beroepsorganisaties 5
2.6 Betrokkenheid patiëntenvertegenwoordigers 5
2.7 Presentatie 5
2.8 Implementatie 5
2.9 Juridische status van richtlijnen 5
2.10 Delegeren van taken 6
2.11 Belangenverstrengeling 6
2.12 Financiering 6

3 Methoden 7

3.1 Ontwikkelproces 7
3.1.1 Knelpuntenanalyse 7
3.1.2 Opstellen van uitgangsvragen 7
3.1.3 Zoekstrategie en selectie van literatuur 7
3.1.4 Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs 7
3.1.5 Meta-analyse 8
3.1.6 Doelmatigheid 8
3.1.7 Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen 8
3.2 Commentaar- en autorisatiefase 8
3.3 Procedure voor herziening 9

4 Zoekstrategie en selectiecriteria per uitgangsvraag 10

4.1 Heeft bepaling van het aantal eosinofielen meerwaarde? 10
4.2 Heeft FeNO-bepaling in de 1e lijn toegevoegde waarde? 10
4.3 Moet bij patiënten met astma als stap 1-medicatie formoterol (LABA)/ICS zo nodig worden aanbevolen in plaats van SABA zo nodig dan wel laagdrempelig een onderhoudsbehandeling met ICS? 11
4.4 Is de kans op pneumonie verhoogd voor patiënten met astma bij gebruik van inhalatiecorticosteroïden (ICS)? 11
4.5 Is een lagere dosering extrafijn ICS even effectief als een hogere dosering 'normaal' fijn ICS bij volwassen patiënten met astma? 11
4.6 Is er bij patiënten met astma die een inhalatiecorticosteroïd (ICS) gebruiken en last hebben van heesheid een ander ICS aan te bevelen? 12
4.7 Is montelukast aan te bevelen bij patiënten met astma? 12
4.8 Is tiotropium als add-on te adviseren bij patiënten met astma? 12
4.9 Is seizoensgriepvaccinatie aan te bevelen aan volwassenen met astma? 13
4.10 Verbetert regelmatige monitoring bij patiënten met goede astmacontrole de uitkomsten voor de patiënt op de langere termijn? 13
4.11 Is e-health niet-inferieur aan gebruikelijke zorg bij volwassenen met astma? 14

Bijlage 1 Uitgangsvragen 15
Bijlage 2 Zoekstrategieën 16
Bijlage 3 GRADE-tabellen behorend bij de NHG-Standaard Astma 2020 19

1 Samenstelling werkgroep

Werkgroeplid	Affiliatie/instelling
Dr. L. Broekhuizen	Huisarts te Zutphen
Dr. S. van Vugt	Huisarts te Doorn en onderzoeker UMC Utrecht te Utrecht
Dr. S. Nederveen-Berdien	Longarts te Den Haag
C. Hallensleben	Praktijkondersteuner te Capelle aan den IJssel en onderzoeker LUMC te Leiden
Prof. dr. N. Chavannes	Huisarts-onderzoeker LUMC te Leiden
Prof. dr. Muris	Huisarts-onderzoeker Maastricht UMC te Maastricht
J. Bottema	Ervaringsdeskundige namens het Longfonds
B. Frankemölle	Ervaringsdeskundige namens het Longfonds
dr. J. de Jong	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts n.p., epidemioloog
dr. M. Bouma	Senior wetenschappelijk medewerker NHG, huisarts n.p.

De werkgroep werd ondersteund door de volgende medewerkers van het NHG:
- L. Hielkema, medisch informatiespecialist, cluster Richtlijnontwikkeling en Wetenschap
- Z. Damen, wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie, cluster Richtlijnontwikkeling en Wetenschap
- A. Schep, epidemioloog, cluster Richtlijnontwikkeling en Wetenschap
- M. Oud, epidemioloog, cluster Richtlijnontwikkeling en Wetenschap
- V. Pigmans, huisarts, wetenschappelijk medewerker, cluster Implementatie
- M. van der Zwan, secretaresse, cluster Richtlijnontwikkeling en Wetenschap
- C. Bouziane en I. Keizer, destijds aiossen huisartsgeneeskunde, droegen bij aan het detail over heesheid bij ICS-gebruik

2 Inleiding

2.1 Doel van de standaard

Deze standaard beoogt aanbevelingen te geven voor de huisarts voor de diagnostiek en behandeling van volwassenen met astma en heeft als doel om de ziektelast ten gevolge van astma terug te dringen.

2.2 Afbakening van het onderwerp

De standaard richt zich op de diagnostiek en behandeling van volwassenen met astma. De standaard bevat ook een onderdeel praktijkvoeringsaspecten en de Landelijke Transmurale Afspraak (LTA).

2.3 Werkwijze

De ontwikkeling van de standaard is gestart in 2017. In zeven werkgroepvergaderingen heeft de werkgroep een conceptstandaard opgesteld. Daarbij vatten de betrokken NHG-medewerkers (Jip de Jong en Annemiek Schep) het bewijs systematisch samen en bereidden de werkgroepleden de conceptaanbevelingen voor ter bespreking tijdens de vergaderingen. De NHG-medewerkers (Jip de Jong en Margriet Bouma) leidden per toerbeurt de vergaderingen, zonder dat er sprake was van een formeel voorzitterschap. Na de in- en externe commentaarronde zijn er in totaal nog twee vergaderingen geweest.

2.4 Gebruikers van de richtlijn

In de praktijk is een groot deel van de astmazorg gedelegeerd aan onder meer de praktijkondersteuner (POH) (zie 2.10). De richtlijn is primair ontwikkeld voor huisartsen die bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met volwassenen met astma betrokken zijn.

2.5 Betrokkenheid beroepsorganisaties

Een aantal beroepsorganisaties is betrokken geweest bij de knelpuntanalyse en in de commentaarfase. Zie hiervoor de desbetreffende paragrafen.

2.6 Betrokkenheid patiëntenvertegenwoordigers

In de werkgroep zaten twee ervaringsdeskundige astmapatiënten namens het Longfonds.
Zij becommentarieerden de stukken en namen deel aan de werkgroepbijeenkomsten.

2.7 Presentatie

Deze versie van de richtlijn betreft naast een inhoudelijke herziening van de tekst van de standaard ook een nieuwe vorm van presentatie met als doel om transparant en expliciet te zijn over de wijze waarop de aanbevelingen tot stand zijn gekomen.
In deze standaard is uitgegaan van uitgangsvragen die de werkgroep aan het begin van het traject heeft vastgesteld. De uitkomsten van het literatuuronderzoek en de vertaling daarvan naar aanbevelingen voor de praktijk zijn zichtbaar gemaakt door een modulaire presentatie. Bijkomend voordeel hiervan is dat toekomstige partiële herzieningen worden vereenvoudigd.

2.8 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

2.9 Juridische status van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zo veel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven om kwalitatief goede of 'optimale' zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun

professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van deze richtlijn wordt afgeweken, wordt het aanbevolen om dit beargumenteerd en gedocumenteerd, waar relevant in overleg met de patiënt, te doen.

Inbreng van de patiënt
De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk het beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts
Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie kan beredeneerd afwijken van het beschreven beleid rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

2.10 Delegeren van taken
NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, -ondersteuner of -verpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken, waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

2.11 Belangenverstrengeling
Alle werkgroepleden hebben een KNAW Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling ingevuld. Geen van de werkgroepleden heeft belangenverstrengeling gemeld. De ingevulde belangenverklaringen zijn in te zien bij de webversie van de standaard op *www.nhg.org*.

2.12 Financiering
Het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft de totstandkoming van deze richtlijn gefinancierd.

3 Methoden

3.1 Ontwikkelproces

Het proces van het ontwikkelen van de standaard heeft plaatsgevonden volgens de *Handleiding ontwikkelen van NHG-Standaarden*.

3.1.1 Knelpuntenanalyse

Bij de start van het traject zijn knelpunten geïnventariseerd door:

- COPD & Astma Huisartsen Advies Groep (CAHAG)
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
- NHG Adviesraad Standaarden (NAS)
- HAweb ledenforum
- NHG-medewerkers, cluster Implementatie
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, Geneesmiddel Informatie Centrum (KNMP GIC)
- Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM)
- Federatie Medisch Coördinerende Centra (FMCC)
- Longfonds

3.1.2 Opstellen van uitgangsvragen

Op basis van de knelpuntenanalyse zijn uitgangsvragen geformuleerd volgens het zogenoemde PICO-format (*patiënt, intervention, control, outcome*). Een overzicht van de uitgangsvragen is opgenomen in [**hoofdstuk 4**].

Aan het begin van het traject stelde de werkgroep voor de uitgangsvragen patiëntrelevante uitkomstmaten vast. Deze werden onderverdeeld in cruciale, belangrijke en niet-belangrijke uitkomstmaten aan de hand van een scoresysteem. In [**hoofdstuk 4**] zijn per uitgangsvraag de cruciale uitkomstmaten gepresenteerd. Voor meer informatie over de procedure wordt verwezen naar de *Handleiding ontwikkelen van NHG-Standaarden*.

3.1.3 Zoekstrategie en selectie van literatuur

Voor elke uitgangsvraag voerde een informatiespecialist van het NHG een literatuursearch uit. De kwaliteit van hierbij gevonden systematische reviews (SR's) of van de evidence-samenvattingen die deel uitmaakten van een richtlijn werd beoordeeld met de AMSTAR-criteria (*www.amstar.ca)*. Indien er voor een uitgangsvraag een geschikte SR werd gevonden, werd een update van de literatuur uitgevoerd vanaf de sluitingsdatum van de zoekactie van deze SR. Ook voerde het NHG een nieuwe zoekactie uit naar primaire studies vanaf het verschijnen van de vorige versie van deze standaard (2002). De wetenschappelijk medewerkers (Jip de Jong/Annemiek Schep) selecteerden de gevonden literatuur eerst volgens de *selectiecriteria* op basis van titel en abstract. Vervolgens werd de *kwaliteit en relevantie* voor de standaard nagegaan. Zie [**hoofdstuk 4**] voor een specifieke toelichting op de gehanteerde aanpak per uitgangsvraag en een specifieke beschrijving van de zoekstrategie en selectiecriteria per uitgangsvraag.

3.1.4 Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs

Het beoordelen en graderen van het bewijs heeft plaatsgevonden met de GRADE-methode. Voor uitgangsvragen gericht op interventies is, indien mogelijk, een GRADE-profiel opgesteld op basis van een bestaande SR. Zie de *Handleiding ontwikkelen van NHG-Standaarden* voor een uitvoerigere beschrijving van het beoordelen en graderen van het wetenschappelijke bewijs. Bij het beoordelen van het verschil in

effectiviteit tussen interventies is gelet op het bestaan van klinisch relevante verschillen tussen interventies.[1]

3.1.5 Meta-analyse

Indien meerdere onderzoeken dezelfde uitkomst hebben gemeten, kunnen deze worden samengevat in een gepoold effect. In twee gevallen was geen meta-analyse gepubliceerd en is deze door het NHG verricht (MO). Deze meta-analyses werden uitgevoerd in Review Manager (RevMan) 5.3. De effecten werden berekend met behulp van random effect model en gewogen door de inverse van variantie in individuele trials. Voor continue resultaten werd bij gebruik van precies dezelfde meetmethode (bijvoorbeeld type vragenlijst) het gemiddelde verschil tussen groepen berekend. Indien er tussen onderzoeken verschillende meetmethoden werden gebruikt voor dezelfde uitkomstmaat, werd het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD) tussen groepen berekend. Voor dichotome uitkomsten werd het relatieve risico (RR) berekend; dit is klinisch beter te interpreteren dan de oddsratio (OR). Alle resultaten worden met een betrouwbaarheidsinterval (BI) van 95% gerapporteerd. Statistische heterogeniteit werd uitgedrukt in de I2-statistiek (% waargenomen heterogeniteit in resultaten tussen studies dat niet door het toeval zou worden verwacht).

3.1.6 Doelmatigheid

In deze richtlijn wordt aandacht besteed aan de doelmatigheid van de verschillende interventies. Er is een uitgebreide analyse gedaan van de kosten van verschillende toedieningsvormen van inhalatiemedicatie (Zamire Damen). De werkgroep weegt bij het proces van bewijs naar aanbeveling kosten mee. Er zijn geen kosteneffectiviteits- of budgetimpactanalyses gedaan.

3.1.7 Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen

De literatuur werd door een wetenschappelijk medewerker (Jip de Jong) samengevat en beoordeeld. Vervolgens werd in samenwerking met de senior wetenschappelijk medewerker (Margriet Bouma) en een of meer werkgroepleden een concepttekst geschreven, waarop de werkgroep commentaar kon leveren. De conclusies die uit de literatuur werden getrokken, vormden de basis voor het opstellen van de aanbevelingen. De wetenschappelijk medewerker (Jip de Jong) deed daarvoor een voorzet, die tijdens de werkgroepvergadering werd besproken. Op basis van discussies binnen de werkgroep werden vervolgens aanpassingen gemaakt. De aanbevelingen zijn tot stand gekomen op basis van (informele) consensus binnen de werkgroep.

3.2 Commentaar- en autorisatiefase

In december 2019 werd de ontwerpstandaard voor commentaar aan een focusgroep met huisartsen voorgelegd. Daarnaast werd commentaar gevraagd en ontvangen van een aantal referenten namens de volgende organisaties/verenigingen:

- Zorginstituut Nederland, Farmacotherapeutisch Kompas (ZiNL)
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, Geneesmiddel Informatie Centrum (KNMP GIC)
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)
- COPD & Astma Huisartsen Advies Groep (CAHAG)
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
- NHG Adviesraad Standaarden (NAS)

[1] Een klinisch relevant verschil wordt in de internationale literatuur ook wel aangeduid als *Minimal (clinically) Important Difference (MID).*

- NHG-medewerkers, cluster Implementatie
- NHG-redacteur H&W
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM)
- Federatie Medisch Coördinerende Centra (FMCC)
- Longfonds
- Geneesmiddelenbulletin
- Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV)
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB)
- De Longalliantie Nederland (LAN)
- Domus Medica België
- Verenso, vereniging van specialisten ouderengekeeskunde
- Pharos
- Patiëntenfederatie Nederland
- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF)
- Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD)

Naamsvermelding betekent overigens niet dat de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschreven wordt. Leden van de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) hebben tijdens de commentaarronde beoordeeld of de concepttandaard antwoord geeft op de vragen uit het herzieningsvoorstel. Het verzamelde commentaar werd door de voltallige werkgroep beoordeeld en leidde, waar nodig, tot aanpassing van de ontwerpstandaard. Op 15 april 2020 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie (AC).

3.3 Procedure voor herziening

Deze standaard wordt periodiek herzien. Uiterlijk in 2022 bepaalt het NHG of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de standaard te herzien. De geldigheid van deze standaard komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn om een herzieningstraject te starten.

4 Zoekstrategie en selectiecriteria per uitgangsvraag

In dit hoofdstuk wordt per uitgangsvraag een specifieke toelichting op de gehanteerde aanpak voor de beantwoording gegeven, waaronder een beschrijving van de zoekstrategie en selectiecriteria per uitgangsvraag. De zoekstrategieën per uitgangsvraag zijn te vinden in [**bijlage 1**].

4.1 Heeft bepaling van het aantal eosinofielen meerwaarde?

Om deze vraag te beantwoorden werd in een literatuuronderzoek een cochranereview van goede kwaliteit geïncludeerd waarin de waarde van de FeNO-meting voor het beleid bij astma werd vergeleken met strategieën zonder FeNO-meting. Bij het beschrijven van de resultaten is uitgegaan van de GRADE-waardering van de reviewers.

Tabel 1 Selectiecriteria

Type studies	- RCT/review/meta-analyse
Type patiënten	- volwassenen met astma
Type indextest	- beleid op basis van eosinofielenbepaling
Type referentietest	- beleid zonder gebruik te maken van eosinofielenbepaling
Type uitkomstmaten	- astmacontrole: klachten, beperkingen activiteiten, longaanvallen (+/- ziekenhuisopname), spirometrie (restreversibiliteit), bijwerkingen (nasofaryngitis, influenza, hoofdpijn), cumulatief ICS-gebruik
Type setting	- 1e lijn

4.2 Heeft FeNO-bepaling in de 1e lijn toegevoegde waarde?

Om deze vraag te beantwoorden werd in een literatuuronderzoek een cochranereview van goede kwaliteit geïncludeerd waarin de waarde van de FeNO-meting voor het beleid bij astma werd vergeleken met strategieën zonder FeNO-meting.

Tabel 2 Selectiecriteria

Type studies	- RCT/review/meta-analyse
Type patiënten	- volwassenen met astma
Type indextest	- beleid op basis van FeNo-bepaling
Type referentietest	- beleid zonder gebruik te maken van FeNo-bepaling
Type uitkomstmaten	*Cruciaal* Longaanvallen Astmagerelateerde kwaliteit van leven/mate van astmacontrole Ernstige bijwerkingen (overlijden, levensbedreigend, ziekenhuisopname noodzakelijk, persisterende beperking) ICS-gebruik *Belangrijk* Minder ernstige bijwerkingen Longfunctie
Type setting	- 1e lijn

4.3 Moet bij patiënten met astma als stap 1-medicatie formoterol (LABA)/ICS zo nodig worden aanbevolen in plaats van SABA zo nodig dan wel laagdrempelig een onderhoudsbehandeling met ICS?

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in PubMed (januari 2013 tot november 2019).

Tabel 3 Selectiecriteria

Type studies	- RCT/review/meta-analyse
Type patiënten	- volwassenen met astma (nieuwe diagnose/wens tot afbouwen stap 2/ < 2 keer per week klachten)
Type indextest	- Formoterol (LABA)/ICS indien nodig
Type referentietest	- SABA indien nodig - onderhoudsbehandeling met ICS
Type uitkomstmaten	- astmacontrole: klachten, beperkingen activiteiten, longaanvallen (+/- ziekenhuisopname), spirometrie (restreversibiliteit), bijwerkingen (nasofaryngitis, influenza, hoofdpijn), cumulatief ICS-gebruik
Type setting	- 1e lijn

4.4 Is de kans op pneumonie verhoogd voor patiënten met astma bij gebruik van inhalatiecorticosteroïden (ICS)?

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in PubMed en Embase (januari 2019).

Tabel 4 Selectiecriteria

Type studies	- RCT/review/meta-analyse
Type patiënten	- Patiënten > 18 jaar met astma aan wie ICS wordt voorgeschreven
Type indextest	- ICS
Type referentietest	- Ander type ICS
Type uitkomstmaten	- pneumonie
Type setting	- 1e en 2e lijn

4.5 Is een lagere dosering extrafijn ICS even effectief als een hogere dosering 'normaal' fijn ICS bij volwassen patiënten met astma?

Er is een systematische literatuurzoekactie naar SR's en RCT's uitgevoerd in PubMed (mei 2019).

Tabel 5 Selectiecriteria

Type studies	- RCT/review/meta-analyse
Type patiënten	- Patiënten > 18 jaar met astma aan wie ICS wordt voorgeschreven
Type indextest	- ICS extrafijn
Type referentietest	- ICS 'normaal' fijn (in standaarddosering; in ieder geval hoger dan de dosering extrafijn)
Type uitkomstmaten	- astmacontrole (bijvoorbeeld vragenlijst met klachten, nachtelijke klachten, klachten bij inspanning, noodmedicatie, enzovoort), longaanvallen, bijwerkingen
Type setting	- 1e en 2e lijn

4.6 Is er bij patiënten met astma die een inhalatiecorticosteroïd (ICS) gebruiken en last hebben van heesheid een ander ICS aan te bevelen?

Er werden geen onderzoeken gevonden waarbij patiënten met heesheid een ander ICS kregen voorgeschreven. Om de vraag te kunnen beantwoorden werd een cochranereview gebruikt waarin fluticasongebruik werd vergeleken met beclomethason en budesonide bij volwassen en kinderen > 2 jaar met astma [Adams 2007], een cochranereview uit 2006 waarin fluticason met fluticason extrafijn werd vergeleken [Lasserson 2006] en een trial die fluticason met ciclesonide vergeleek [Bateman 2007].

Tabel 6 Selectiecriteria

Type studies	- RCT/review/meta-analyse
Type patiënten	- Patiënten > 18 jaar met astma aan wie ICS wordt voorgeschreven die last hebben van heesheid
Type interventies	- ICS
Type vergelijkingen	- Ander type ICS
Type uitkomstmaten	- Heesheid
Type setting	- 1e en 2e lijn

4.7 Is montelukast aan te bevelen bij patiënten met astma?

Op grond van de relevante vergelijkingen en patiëntrelevante uitkomsten wordt de cochranereview van Chauhan 2017 beschreven.

Tabel 7 Selectiecriteria

Type studies	- RCT/review/meta-analyse
Type patiënten	- Patiënten > 18 jaar met astma met onvoldoende astmacontrole met een onderhoudsbehandeling met ICS
Type indextest	- Onderhoudsbehandeling ICS en montelukast
Type referentietest	- Onderhoudsbehandeling met gelijke of hogere dosis ICS + placebo
Type uitkomstmaten	*Cruciaal* Longaanvallen Astmagerelateerde kwaliteit van leven/mate van astmacontrole Ernstige bijwerkingen (overlijden, levensbedreigend, ziekenhuisopname noodzakelijk, persisterende beperking) *Belangrijk* Minder ernstige bijwerkingen Longfunctie
Type setting	- 1e lijn

4.8 Is tiotropium als add-on te adviseren bij patiënten met astma?

Er werden zeven systematische literatuuronderzoeken met een meta-analyse gevonden naar de vraag of tiotropium als add-on effectief is bij astma, waaronder drie cochranereviews.

Tabel 8 Selectiecriteria

Type studies	- RCT/review/meta-analyse
Type patiënten	- Patiënten > 18 jaar met astma aan wie ICS wordt voorgeschreven
Vergelijkingen	1. Tiotropium + ICS versus gelijke dosis ICS

	2. Tiotropium + ICS versus hogere dosis ICS 3. Tiotropium + ICS versus LABA + ICS 4. Tiotropium + LABA + ICS versus LABA + ICS
Type uitkomstmaten	*Cruciaal* Longaanvallen Astmagerelateerde kwaliteit van leven/mate van astmacontrole Ernstige bijwerkingen (overlijden, levensbedreigend, ziekenhuisopname noodzakelijk, persisterende beperking) *Belangrijk* Minder ernstige bijwerkingen Longfunctie
Type setting	- 1e lijn

4.9 Is seizoensgriepvaccinatie aan te bevelen aan volwassenen met astma?

Een literatuuronderzoek leverde een systematische literatuuronderzoek op van Vasileiou [Vasileiou 2017].

Tabel 9 Selectiecriteria

Type studies	- RCT/review/meta-analyse
Type patiënten	- Patiënten > 18 jaar met astma aan wie ICS wordt voorgeschreven
Type indextest	- Influenzavaccinatie
Type referentietest	- Geen influenzavaccinatie
Type uitkomstmaten	Influenza-infecties Lageluchtweginfecties Longaanvallen Mortaliteit
Type setting	- Alle settings

4.10 Verbetert regelmatige monitoring bij patiënten met goede astmacontrole de uitkomsten voor de patiënt op de langere termijn?

Een search in maart 2018 leverde geen hits op.

Tabel 10 Selectiecriteria

Type studies	- RCT, observationeel
Type patiënten	- Patiënten > 18 jaar met astma aan wie ICS wordt voorgeschreven
Type indextest	- Regelmatige, bijvoorbeeld jaarlijkse monitoring
Type referentietest	- Geen vaste monitoring
Type uitkomstmaten	*Cruciaal* Longaanvallen Astmagerelateerde kwaliteit van leven/mate van astmacontrole *Belangrijk* Longfunctie
Type setting	- 1e lijn

4.11 Is e-health niet-inferieur aan gebruikelijke zorg bij volwassenen met astma?

Twee systematische literatuuronderzoeken naar het effect van e-health (in dit geval astmacontroles op afstand met gebruikmaking van technologie (bijvoorbeeld telefoon en internet) en home telemonitoring (het elektronisch delen van informatie tussen patiënt en gezondheidszorgmedewerker)) [Kew 2016a, Kew 2016b] dienden als uitgangspunt bij de beantwoording van de uitgangsvraag.

Tabel 11 Selectiecriteria

Type studies	- RCT, observationeel
Type patiënten	- Patiënten > 18 jaar met astma
Type indextest	- E-health
Type referentietest	- gebruikelijke zorg
Type uitkomstmaten	*Cruciaal* Longaanvallen Astmagerelateerde kwaliteit van leven/mate van astmacontrole Ongepland spreekuurbezoek
Type setting	- 1e lijn

Bijlage 1 Uitgangsvragen

Uitgangsvraag		Cruciale uitkomstmaten (O)
1	Heeft bepaling van het aantal eosinofielen meerwaarde?	
2	Heeft FeNO-bepaling in de 1e lijn toegevoegde waarde?	
3	Moet bij patiënten met astma als stap 1-medicatie formoterol (LABA)/ICS zo nodig worden aanbevolen in plaats van SABA zo nodig dan wel laagdrempelig een onderhoudsbehandeling met ICS?	
4	Is de kans op pneumonie verhoogd voor patiënten met astma bij gebruik van inhalatiecorticosteroïden (ICS)?	
5	Is een lagere dosering extrafijn ICS even effectief als een hogere dosering 'normaal' fijn ICS bij volwassen patiënten met astma?	
6	Is er bij patiënten met astma die een inhalatiecorticosteroïd (ICS) gebruiken en last hebben van heesheid een ander ICS aan te bevelen?	
7	Is montelukast aan te bevelen bij patiënten met astma?	
8	Is tiotropium als add-on te adviseren bij patiënten met astma?	
9	Is seizoensgriepvaccinatie aan te bevelen aan volwassenen met astma?	
10	Verbetert regelmatige monitoring bij patiënten met goede astmacontrole de uitkomsten voor de patiënt op langere termijn?	
11	Is e-health niet-inferieur aan gebruikelijke zorg bij volwassenen met astma?	

Bijlage 2 Zoekstrategieën

Uitgangsvraag 1	**Meerwaarde eosinofielen**
Zoekdatum	Oktober 2017
Database	PUBMED
Zoektermen	(eosinophils[mj] OR eosinophil*[tiab]) AND (severe asthma[tiab] OR asthma severity[tiab]) AND (diagnos*[tiab] OR diagnosis[sh] OR ROC curve[mh] OR sensitivity[tiab] OR specificity[tiab] OR likelihood[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]) NOT mice[tiab] > 109 hits

Uitgangsvraag 2	**Meerwaarde FeNO-bepaling**
Zoekdatum	November 2017
Database	PUBMED
Zoektermen	((asthma[mh] OR asthma[tiab]) AND (FeNO[tiab] OR fractional exhaled nitric oxide[tiab]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR random*[tiab] OR RCT[tiab] OR randomized controlled trial[pt]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]) NOT mice[tiab]) OR ((asthma[mh] OR asthma[tiab]) AND (FeNO[tiab] OR fractional exhaled nitric oxide[tiab]) AND (cohort study[tiab] OR follow-up study[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]) NOT mice[tiab]) > 141 hits

Uitgangsvraag 3	**LABA/ICS versus SABA of ICS als stap 1**
Zoekdatum	Oktober 2019
Database	PUBMED
Zoektermen	("Asthma/drug therapy"[Mesh] OR asthma[ti]) AND ("Formoterol Fumarate/administration and dosage"[Mesh] OR formoterol[tiab]) AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR randomi*[tiab] OR randomly*[tiab] OR RCT*[tiab]) AND (as-needed[tiab] OR "as needed"[tiab] OR "on demand"[tiab]) > 22 hits

Uitgangsvraag 4	**Kans op pneumonie bij inhalatiecorticosteroïden**
Zoekdatum	Januari 2019
Database	PUBMED
Zoektermen	(asthma[mh] OR asthma[tiab]) AND (ICS[tiab] OR inhaled steroids[tiab] OR inhaled corticosteroids[tiab]) AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR cohort[tiab]) AND (pneumonia[all fields]) > 32 hits

Uitgangsvraag 5	**Dosering extrafijn versus normaal fijn ICS**
Zoekdatum	Mei 2019
Database	PUBMED
Zoektermen	(asthma[mj] OR asthma[tiab] OR asthmatic[tiab]) AND (beclomethasone dipropionate HFA[tiab] OR fluticasone propionate HFA[tiab] OR beclomethasone HFA[tiab] OR fluticasone HFA[tiab] OR HFA-beclomethasone[tiab] OR HFA-fluticasone[tiab] OR "HFA-BDP"[tiab] OR "HFA-FP"[tiab] OR "BDP extrafine"[tiab] OR ((beclomethasone[tiab] OR beclometasone[tiab]) AND (extra-fine[tiab] OR extrafine[tiab] OR ultrafine[tiab] OR HFA[tiab] OR fine-particle[tiab])) OR (fluticasone[tiab] AND (extra-fine[tiab] OR extrafine[tiab] OR ultrafine[tiab] OR HFA[tiab] OR fine-particle[tiab]))) AND (versus[tiab] OR vs[ti] OR compared[tiab] OR comparing[tiab] OR comparative[tiab] OR comparison[tiab]) AND (systematic review[pt] OR systematic review[tiab] OR meta-anal*[tiab] OR meta-analysis[pt] OR random*[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR RCT[tiab]) > 99 hits

Uitgangsvraag 6	**Heesheid en ICS**
Zoekdatum	Oktober 2017
Database	PUBMED
Zoektermen	(hoarseness[mh] OR dysphonia[mh] OR hoarseness[tiab] OR dysphonia[tiab] OR voice problems[tiab] OR voice evaluation[tiab] OR sore throat[tiab]) AND (inhaled corticosteroids[tiab] OR inhaled steroids[tiab] OR beclomethasone[all fields] OR budesonide[all fields] OR fluticasone[all fields] OR ciclesonide[all fields]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR RCT[tiab] OR random*[tiab] OR randomized controlled trial[pt] OR cohort stud*[tiab] OR case control[tiab]) AND (asthma[mh] OR asthma[tiab]) > 17 hits

Uitgangsvraag 7	**Waarde montelukast**
Zoekdatum	Oktober 2017
Database	PUBMED
Zoektermen	(asthma[mh] OR asthma[tiab]) AND (montelukast[tiab] OR leukotriene antagonists[mh] OR leukotriene antagonist*[tiab] OR anti-leukotriene agent*[tiab]) AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]) NOT (mice[tiab] OR child[tiab] OR children[tiab]) > 10 hits

Uitgangsvraag 8	**Waarde tiotropium als add-on**
Zoekdatum	Oktober 2017
Database	PUBMED
Zoektermen	(asthma[mh] OR asthma[tiab]) AND (tiotropium bromide[mh] OR tiotropium[tiab]) AND (LABA[tiab] OR long-acting beta2-agonist*[tiab] OR ICS[tiab] OR inhaled corticosteroid*[tiab] OR add-on[tiab] OR addition[tiab]) AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR randomized controlled trial[pt]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]) NOT (mice[tiab] OR children[ti]) > 35 hits

Uitgangsvraag 9	**Waarde seizoensgriepvaccinatie**
Zoekdatum	Oktober 2017
Database	PUBMED
Zoektermen	(asthma[mh] OR asthma[tiab]) AND (influenza vaccines/administration and dosage[mh] OR influenza vaccin*[tiab]) AND (meta-analysis[pt] OR meta-anal*[tiab] OR systematic[sb] OR systematic review[tiab] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab] OR randomized controlled trial[pt]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]) NOT (mice[tiab] OR children[ti] OR childhood[ti] OR pediatric[ti]) > 10 hits

Uitgangsvraag 10	**Waarde regelmatige monitoring**
Zoekdatum	Augustus 2017
Database	PUBMED
Zoektermen	(pulmonary disease, chronic obstructive[mh] OR COPD[tiab]) AND (ABC-tool[tiab] OR SGRQ[tiab] OR SGRQ-C[tiab] OR COPD questionnaire[tiab] OR NCSI-method[tiab] OR screening instument[tiab] OR respiratory illness questionnaire[tiab] OR chronic respiratory questionnaire[tiab] OR COPD assessment test[tiab] OR NCSI[tiab] OR RIQ-MON10[tiab]) AND (health status[tiab] OR benefit*[tiab] OR beneficial[tiab] OR motivat*[tiab] OR behavior[tiab] OR behaviour[tiab] OR monitoring[tiab] OR modification[tiab] OR treatment goal*[tiab] OR monitoring, physiologic[mh] OR burden[tiab] OR patient satisfaction[tiab] OR improving[tiab] OR outcome measure*[tiab] OR value[tiab]) AND (comparing[tiab] OR compared[tiab] OR comparative study[pt] OR comparison[tiab] OR versus[tiab]) > 319 hits

Uitgangsvraag 11	**Waarde e-health**
Zoekdatum	April 2018
Database	PUBMED
Zoektermen	(asthma[mh] OR asthma[tiab]) AND (eHealth[tiab] OR mHealth[tiab] OR mobile health[tiab] OR mobile app*[tiab] OR telemedicine[tiab] OR mobile technology[tiab] OR digital health[tiab] OR mobile device*[tiab] OR telemonitoring[tiab] OR telehealth[tiab] OR smartphone*[tiab] OR mobile phone*[tiab]) AND (meta-anal*[tiab] OR systematic review[tiab] OR systematic[sb] OR randomized controlled trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR RCT[tiab]) NOT (child[ti] OR children[ti] OR pediatr*[ti] OR paediatr*[tiab]) > 59 hits

Bijlage 3 GRADE-tabellen behorend bij de NHG-Standaard Astma 2020

Tabel 12 GRADE-tabel behorend bij het detail FeNO-meting

Auteur(s): J. de Jong
Datum: november 2019
Vraagstelling: Beleid gebaseerd op FeNO-meting versus geen beleid gebaseerd op FeNO voor astma
Setting: Huisartsenpraktijk
Literatuur: Petsky 2016 (cochranereview)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	**Studieopzet**	**Risk of bias**	**Inconsistentie**	**Indirect bewijs**	**Onnauwkeurigheid**	**Andere factoren**	**Beleid gebaseerd op FeNO-meting**	**Geen beleid gebaseerd op FeNO**	**Relatief (95%-CI)**	**Absoluut (95%-CI)**		
Longaanvallen waarvoor orale corticosteroïden (follow-up: range 18 weken tot 52 weken; vastgesteld met: aantal)												
3	gerandomiseerde trials	ernstig[a]	niet ernstig[b]	niet ernstig[c]	ernstig[d]	niet gevonden	30/250 (12,0%)	34/245 (13,9%)	OR 0,86 (0,50 tot 1,48)	**17 minder per 1.000** (van 54 meer tot 64 minder)	⊕⊕◯◯ LAAG	cruciaal
Exacerbaties waarvoor ziekenhuisopname (follow-up: range 18 weken tot 52 weken; vastgesteld met: aantal)												
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig[e]	niet ernstig[f]	ernstig[g]	ernstig[d]	niet gevonden	0/250 (0,0%)	3/238 (1,3%)	OR 0,14 (0,01 tot 2,67)	**11 minder per 1.000** (van 12 minder tot 20 meer)	⊕⊕◯◯ LAAG	cruciaal
Astmagerelateerde kwaliteit van leven (vastgesteld met: AQLQ; Scale van: 1 tot 7)												

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	**Studieopzet**	**Risk of bias**	**Inconsistentie**	**Indirect bewijs**	**Onnauwkeurigheid**	**Andere factoren**	**Beleid gebaseerd op FeNO-meting**	**Geen beleid gebaseerd op FeNO**	**Relatief (95%-CI)**	**Absoluut (95%-CI)**		
2	gerandomiseerde trials	ernstig[h]	niet ernstig[b]	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden			-	MD **0** (0,1 lager tot 0,1 hoger)	⊕⊕⊕◯ REDELIJK	cruciaal
Symptoomscore (vastgesteld met: ACT; Scale van: 5 tot 25)												
4	gerandomiseerde trials	ernstig[i]	niet ernstig	niet ernstig[j]	niet ernstig	niet gevonden	359	348	-	MD **0,08 lager** (0,18 lager tot 0,01 hoger)	⊕⊕⊕◯ REDELIJK	cruciaal
> 1 longaanval gedurende het onderzoek (follow-up: range 18 weken tot 52 weken)												
5	gerandomiseerde trials	ernstig[k]	niet ernstig[l]	niet ernstig[j]	niet ernstig	niet gevonden	-/497	-/508	OR 0,60 (0,43 tot 0,84)	**0 minder per 1.000** (van 0 minder tot 0 minder)	⊕⊕⊕◯ REDELIJK	cruciaal
Aantal longaanvallen per jaar (follow-up: gemiddeld 52 weken)												
5	gerandomiseerde trials	ernstig[k]	niet ernstig[b]	niet ernstig[j]	niet ernstig	niet gevonden	-/425	-/417	RR 0,59 (0,45 tot 0,77)	**0 minder per 1.000** (van 0 minder tot 0 minder)	⊕⊕⊕◯ REDELIJK	cruciaal
ICS-gebruik aan het eind van het onderzoek (follow-up: range 18 weken tot 52 weken; vastgesteld met: microgram per dag)												

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	**Studieopzet**	**Risk of bias**	**Inconsistentie**	**Indirect bewijs**	**Onnauwkeurigheid**	**Andere factoren**	**Beleid gebaseerd op FeNO-meting**	**Geen beleid gebaseerd op FeNO**	**Relatief (95%-CI)**	**Absoluut (95%-CI)**		
4	gerandomiseerde trials	ernstig[i,k]	ernstig[m]	niet ernstig	ernstig[d,n]	niet gevonden	296	286	-	MD **147.15 microgram /dag lager** (380,85 lager tot 86,65 hoger)	⊕◯◯◯ ZEER LAAG	cruciaal
Longfunctie (vastgesteld met: Fev_1)												
4	gerandomiseerde trials	ernstig[c,k]	niet ernstig[b]	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	395	407	-	MD **0,11 % pred hoger** (1,15 lager tot 1,37 hoger)	⊕⊕⊕◯ REDELIJK	belangrijk

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. Syk 2013: niet geblindeerd, randomisatie onvoldoende duidelijk gerapporteerd. Smith 2015: randomisatie en geblindeerde toewijzing onduidelijk gerapporteerd, selectieve uitkomstrapportage.

b. I2 = 0%

c. Powell 2011 was een onderzoek bij zwangere vrouwen. Syk 2013 was in een eerstelijnspopulatie. Niet afgewaardeerd; Smith 2005: setting in Cochrane niet vermeld.

d. Het betrouwbaarheidsinterval is zowel verenigbaar met een klinisch relevant voor- als nadeel van beleid gebaseerd op de FeNO.

e. Syk 2013: niet geblindeerd, randomisatie onvoldoende duidelijk gerapporteerd. Shaw 2007 onduidelijke randomisatie, selectieve uitkomstrapportage.

f. Niet vast te stellen, alleen Powell 2011 rapporteerde events.

g. Powell 2011: een onderzoek bij zwangere vrouwen.

h. Calhoun 2019: onduidelijke randomisatie, geblindeerde toewijzing, blindering. Selectieve uitkomstrapportage. Honkoop 2014. Onduidelijke geblindeerde toewijzing. Ongeblindeerd onderzoek.

i. Syk 2013: niet geblindeerd, randomisatie onvoldoende duidelijk gerapporteerd. Smith 2015: randomisatie en geblindeerde toewijzing onduidelijk gerapporteerd, selectieve uitkomstrapportage. Shaw 2007 onduidelijke randomisatie, selectieve uitkomstrapportage.
j. Powell 2011 was een onderzoek bij zwangere vrouwen. Syk 2013 en Shaw 2007 waren in een eerstelijnspopulatie. Niet afgewaardeerd; Smith 2005: setting in Cochrane niet vermeld.
k. Honkoop 2014 and Syk 2013, were at high risk of performance and detection bias due to lack of blinding. There were several uncertainties across studies, particularly with regard to the control of selection bias (one downgrade for risk of bias).
l. i2 = 13%.
m. There was substantial statistical heterogeneity in the analysis (I2 = 82%; P = 0,0007). A random-effects sensitivity analysis changed the result substantially to MD -147,15 (95%-CI -380,85 to 86,56).
n. Final inhaled corticosteroid doses were quite varied, with one study having particularly high doses (360 to 1282 in the control groups and 423 to 740 in the FeNO groups).

Tabel 13 GRADE-tabel behorend bij het detail Stappenplan stap 1

Formoterol/ICS indien nodig versus SABA indien nodig voor volwassenen met astma (< 2x per week klachten)						
Patiënten of populatie: volwassenen met astma (< 2x per week klachten) ./ **Interventie**: formoterol/ICS indien nodig / **Controle**: SABA indien nodig						
Uitkomst Aantal deelnemers (studies)	Relatief effect (95%-CI)	**Absolute effecten (95%-CI)**			Certainty	Opmerkingen
		SABA	**Formoterol/ ICS**	**Verschil**		
Aantal ernstige longaanvallen Follow-up: 52 weken Aantal deelnemers: 2997 (2 RCT's)	**RR 0,41** (0,32 tot 0,52)	14,1%	**5,8%** (4,5 tot 7,3)	**8,3% minder** (9,6 minder tot 6,8 minder)	⊕⊕◯◯ LAAG[a,b]	Er lijken minder ernstige longaanvallen voor te komen bij gebruik van formoterol/ICS indien nodig ten opzichte van SABA indien nodig.
Aantal patiënten met matig-ernstige of ernstige longaanvallen Follow-up: 52 weken Aantal deelnemers: 2997 (2 RCT's)	**RR 0,48** (0,41 tot 0,58)	21,9%	**10,5%** (9 tot 12,7)	**11,4% minder** (12,9 minder tot 9,2 minder)	⊕⊕◯◯ LAAG[a,b]	Er lijken minder patiënten matig-ernstige of ernstige longaanvallen te krijgen bij gebruik van formoterol/ICS indien nodig ten opzichte van SABA indien nodig.

Formoterol/ICS indien nodig versus SABA indien nodig voor volwassenen met astma (< 2x per week klachten)

Patiënten of populatie: volwassenen met astma (< 2x per week klachten) ./ **Interventie**: formoterol/ICS indien nodig / **Controle**: SABA indien nodig

Uitkomst Aantal deelnemers (studies)	Relatief effect (95%-CI)	**Absolute effecten (95%-CI)**			Certainty	Opmerkingen
		SABA	**Formoterol/ ICS**	**Verschil**		
Astmacontrole vastgesteld met: ACQ-5 Follow-up: 52 weken Aantal deelnemers: 2997 (2 RCT's)	-	de gemiddelde astmacontrole was 1,26	-	MD **0,16 lager** (0,2 lager tot 0,11 lager)	⊕⊕◯◯ LAAG[a,b]	Er lijkt geen klinisch relevant verschil te zijn voor wat betreft astmacontrole gemeten met ACQ-5 tussen formoterol/ICS indien nodig en SABA indien nodig.
Bijwerkingen (onder andere luchtweginfectie, nasofaryngitis, influenza, hoofdpijn) Follow-up: 52 weken Aantal deelnemers: 3002 (2 RCT's)	**RR 0,92** (0,85 tot 1,00)	48,6%	**44,7%** (41,3 tot 48,6)	**3,9% minder** (7,3 minder tot 0 minder)	⊕⊕◯◯ LAAG[a,b]	Er lijkt geen of nauwelijks verschil in bijwerkingen voor te komen bij gebruik van formoterol/ICS indien nodig ten opzichte van SABA indien nodig.

Het risico in de interventiegroep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI). **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference **Explanations:** a. sponsoring farmaceutische industrie ; b. astma populatie > 2 /week reliever

Formoterol/ICS indien nodig versus ICS onderhoudsbehandeling voor volwassenen met astma (< 2x per week klachten)

Patiënten of populatie: volwassenen met astma (< 2x per week klachten) / **Interventie**: formoterol/ICS indien nodig / **Controle**: ICS-onderhoudsbehandeling

Uitkomst Aantal deelnemers (studies)	Relatief effect (95%-CI)	**Absolute effecten (95%-CI)**			Certainty	Opmerkingen
		ICS onderhoud	**Formoterol/ ICS**	**Verschil**		
Aantal ernstige longaanvallen Follow-up: 52 weken Aantal deelnemers: 8065 (4 RCT's)	**RR 0,83** (0,66 tot 1,04)	9,9%	**8,2%** (6,5 tot 10,3)	**1,7% minder** (3,4 minder tot 0,4 meer)	⊕⊕◯◯ LAAG [a,b]	Er lijkt geen of nauwelijks verschil in het voorkomen van ernstige longaanvallen te zijn bij gebruik van formoterol/ICS indien nodig of ICS onderhoudsbehandeling.
Aantal patiënten met matig-ernstige of ernstige longaanvallen Follow-up: 52 weken Aantal deelnemers: 3889 (3 RCT's)	**RR 0,82** (0,64 tot 1,06)	12,8%	**10,5%** (8,2 tot 13,6)	**2,3% minder** (4,6 minder tot 0,8 meer)	⊕⊕◯◯ LAAG [a,b]	Er lijkt geen of nauwelijks verschil in het aantal patiënten met matig-ernstige of ernstige longaanvallen te zijn bij gebruik van formoterol/ICS indien nodig of ICS onderhoudsbehandeling.

Formoterol/ICS indien nodig versus ICS onderhoudsbehandeling voor volwassenen met astma (< 2x per week klachten)

Patiënten of populatie: volwassenen met astma (< 2x per week klachten) / **Interventie**: formoterol/ICS indien nodig / **Controle**: ICS-onderhoudsbehandeling

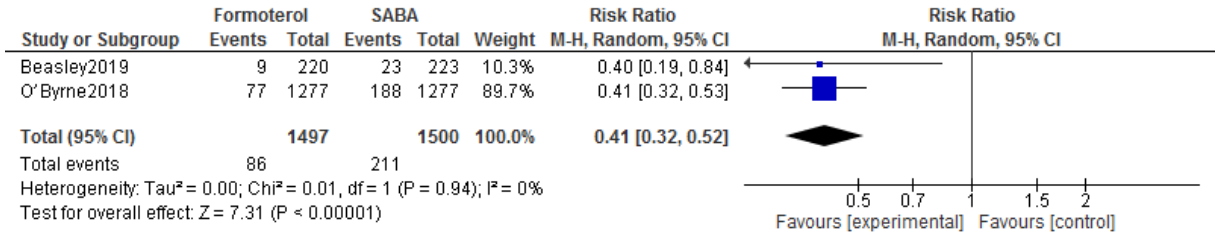
Uitkomst Aantal deelnemers (studies)	Relatief effect (95%-CI)	**Absolute effecten (95%-CI)**			Certainty	Opmerkingen
		ICS onderhoud	**Formoterol/ ICS**	**Verschil**		
Astmacontrole vastgesteld met: ACQ-5 Follow-up: 52 weken Aantal deelnemers: 8065 (4 RCT's)	-	De gemiddelde astmacontrole was **0,91**	-	MD **0,11 hoger** (0,08 hoger tot 0,15 hoger)	⊕⊕◯◯ LAAG [a,b]	Er lijkt geen klinisch relevant verschil te zijn voor wat betreft astmacontrole gemeten met ACQ-5 tussen formoterol/ICS indien nodig en ICS-onderhoudsbehandeling.
Bijwerkingen (onder andere luchtweginfectie, nasofaryngitis, influenza, hoofdpijn) Follow-up: 52 weken Aantal deelnemers: 3893 (3 RCT's)	**RR 0,99** (0,90 tot 1,09)	54,8%	**54,3%** (49,3 tot 59,8)	**0,5% minder** (5,5 minder tot 4,9 meer)	⊕◯◯◯ ZEER LAAG [a,b,c]	We zijn onzeker, maar er lijkt geen verschil te zijn in het voorkomen van bijwerkingen bij gebruik van formoterol/ICS indien nodig of ICS-onderhoudsbehandeling.

Het risico in de interventiegroep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference **Explanations:** a. sponsoring farmaceutische industrie ; b. astmapopulatie > 2 /week reliever ; c. Heterogeniteit I2 = 78%

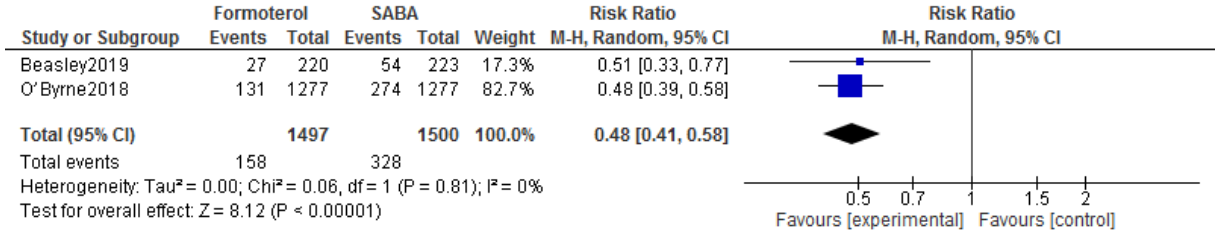
Figuur 1 Formoterol/ICS indien nodig versus SABA indien nodig

Formoterol = formoterol/ICS on demand (experimental)
SABA = SABA on demand (control)

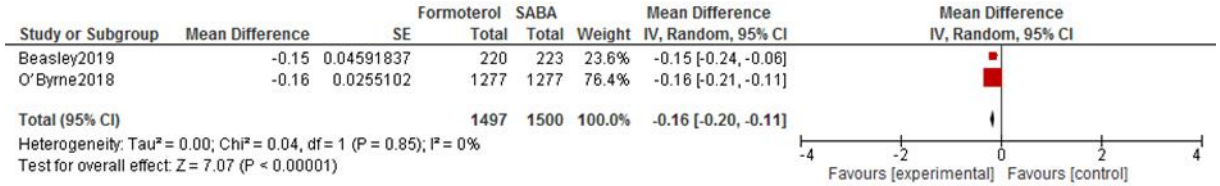
Figuur 1a Aantal ernstige longaanvallen



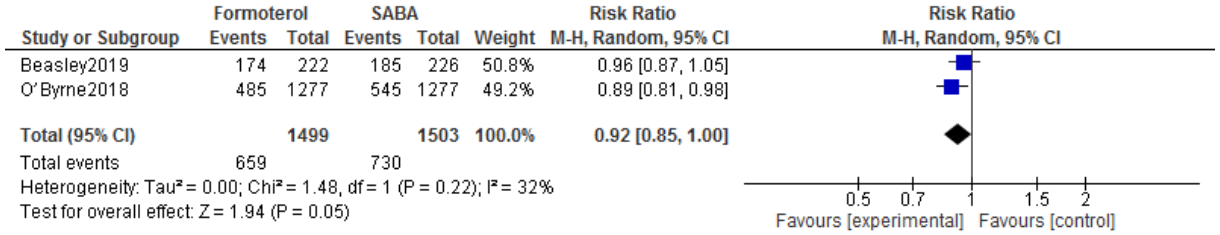
Figuur 1b Aantal patiënten met matig-ernstige of ernstige longaanvallen



Figuur 1c Astmacontrole aan de hand van ACQ-5



Figuur 1d Bijwerkingen (onder andere luchtweginfecties, nasofaryngitis, influenza, hoofdpijn)

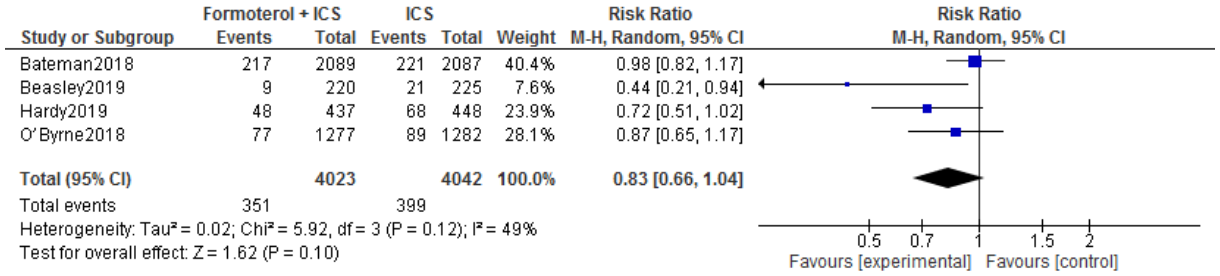


<u>Figuur 2 Formoterol/ICS versus ICS-onderhoudsbehandeling</u>

Formoterol = formoterol/ICS on demand (experimental)

ICS = ICS-onderhoudsbehandeling (control)

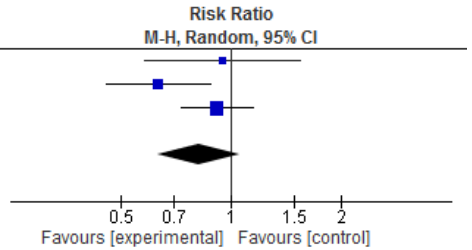
Figuur 2a Aantal ernstige longaanvallen



Figuur 2b Aantal patiënten met matig-ernstige of ernstige longaanvallen

Study or Subgroup	Formoterol + ICS Events	Total	ICS Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Beasley2019	27	220	29	225	19.8%	0.95 [0.58, 1.55]
Hardy2019	49	437	79	448	33.0%	0.64 [0.46, 0.89]
O'Byrne2018	131	1277	143	1282	47.2%	0.92 [0.74, 1.15]
Total (95% CI)		**1934**		**1955**	**100.0%**	**0.82 [0.64, 1.06]**
Total events	207		251			

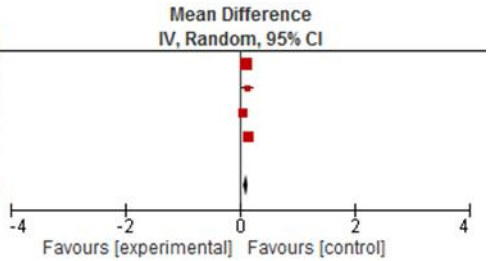
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 3.59, df = 2 (P = 0.17); I² = 44%
Test for overall effect: Z = 1.53 (P = 0.13)



Figuur 2c Astmacontrole aan de hand van ACQ-5

Study or Subgroup	Mean Difference	SE	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Bateman2018	0.11	0.02040816	35.5%	0.11 [0.07, 0.15]
Beasley2019	0.14	0.04591837	13.3%	0.14 [0.05, 0.23]
Hardy2019	0.06	0.03188776	22.3%	0.06 [-0.00, 0.12]
O'Byrne2018	0.15	0.0255102	28.8%	0.15 [0.10, 0.20]
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.11 [0.08, 0.15]**

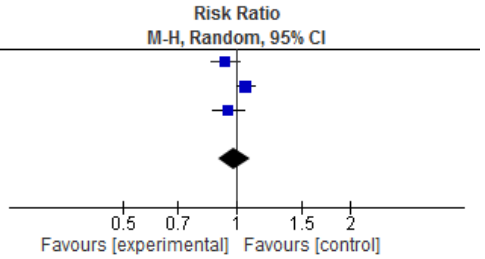
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.21, df = 3 (P = 0.16); I² = 42%
Test for overall effect: Z = 6.01 (P < 0.00001)



Figuur 2d Bijwerkingen (onder andere luchtweginfecties, nasofaryngitis, influenza, hoofdpijn)

Study or Subgroup	Formoterol Events	Total	SABA Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Beasley2019	174	222	190	227	31.7%	0.94 [0.86, 1.02]
Hardy2019	385	437	371	448	38.0%	1.06 [1.01, 1.12]
O'Byrne2018	485	1277	512	1282	30.3%	0.95 [0.86, 1.05]
Total (95% CI)		**1936**		**1957**	**100.0%**	**0.99 [0.90, 1.09]**
Total events	1044		1073			

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 9.14, df = 2 (P = 0.01); I² = 78%
Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.80)



Tabel 14 GRADE-tabel behorend bij het detail Kans op pneumonie bij ICS

Effecten van ICS versus geen ICS voor patiënten met astma

Patiënten of populatie: patiënten met astma / **Setting**: voornamelijk eerste lijn / **Interventie**: ICS / **Controle**: geen ICS

Uitkomsten	**Absolute effecten*** (95%-CI)		Relatief effect (95%-CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met geen ICS	**Risico met ICS**				
Pneumonie (in RCT's) Follow-up: range 4 weken tot 3 jaar	18 per 1.000	**13 per 1.000** (10 tot 17)	**RR 0,74** (0,57 tot 0,95)	19.098 (10 RCT's)	⊕◯◯◯ ZEER LAAG[a,b,c]	Het is onzeker of pneumonie minder vaak voorkomt bij ICS-gebruik.
Pneumonie (in observationele studies) Follow-up: range 6 maanden tot 12 jaar	132 per 1.000	**231 per 1.000** (222 tot 240)	**OR 1,97** (1,87 tot 2,07)	44.016 (4 observationele studies)	⊕◯◯◯ ZEER LAAG[d]	Het is onzeker of pneumonie vaker voorkomt bij ICS-gebruik.

Het risico in de interventiegroep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio.

Effecten van ICS versus geen ICS voor patiënten met astma

Patiënten of populatie: patiënten met astma / **Setting**: voornamelijk eerste lijn / **Interventie**: ICS / **Controle**: geen ICS

Uitkomsten	**Absolute effecten*** (95%-CI)		Relatief effect (95%-CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met geen ICS	**Risico met ICS**				

Explanations

a. Kans op incomplete outcome data en bevestiging diagnose pneumonie niet in elke studie hetzelfde.

b. Laag aantal events in studies; brede betrouwbaarheidsintervallen.

c. Lage doseringen ICS (indirectheid).

d. Kans op confounding bijvoorbeeld indication is hoog. Sponsoring: alle studies.

Tabel 15 GRADE-tabel behorend bij het detail Normaal fijn versus extrafijn ICS

ICS extrafijn versus ICS normaal fijn voor patiënten > 18 jaar met astma

Patiënten of populatie: patiënten > 18 jaar met astma / **Interventie**: ICS extrafijn / **Controle**: ICS 'normaal' fijn

Uitkomst Aantal deelnemers (studies)	Relatief effect (95%-CI)	Absolute effecten (95%-CI)			Kwaliteit van bewijs	Opmerkingen
		controle	**interventie**	**Verschil**		
Ernst astmaklachten (piepen, hoesten, kortademigheid, benauwdheid) [*Magnussen 00*] vastgesteld met: Likert-schaal in dagboek (score: 1-5) Follow-up: 10 weken Aantal deelnemers: 150 (1 RCT)	-	De gemiddelde ernst van de astmaklachten was 1,7.	De gemiddelde ernst van de astmaklachten was 1,5.	Gemiddeld **0,2 lager**	⊕◯◯◯ ZEER LAAG[a,b]	Het is onzeker of de symptoomscores gelijk zijn bij gebruik van extrafijn ICS ten opzichte van normaal fijn ICS door patiënten met astma.
Astmaklachten (piepen, hoesten, kortademigheid, benauwdheid) [*Boulet 04*] vastgesteld met: Likert-schaal in dagboek Follow-up: 26 weken Aantal deelnemers: 141 (1 RCT)	**RR 0,53** (0,27 tot 1,07)	26,8%	**14,2%** (7,2 tot 28,6%)	**12,6% minder** (19,5 minder tot 1,9 meer)	⊕◯◯◯ ZEER LAAG[a,b]	Het is onzeker of er minder astmasymptomen voorkomen bij gebruik van extrafijn ICS ten opzichte van normaal fijn ICS door patiënten met astma.
Astmaklachten (klachtenvrije dagen) [*Juniper 2002, Fireman 2001*] Follow-up: 52 weken Aantal deelnemers: 448 (1 RCT)	**RR 2,63** (1,06 tot 6,51)	4,4%	**11,6%** (4,7 tot 28,8%)	**7,2% meer** (0,3 meer tot 24,4 meer)	⊕◯◯◯ ZEER LAAG[a,b,c]	Het is onzeker of er meer klachtenvrije dagen zijn bij gebruik van extrafijn ICS ten opzichte van normaal fijn ICS door patiënten met astma.
Astmaklachten (klachtenvrije dagen) [*Huchon 2009*] Follow-up: 24 weken Aantal deelnemers: 432 (1 RCT)	**RR 1,53**	15,0%	**22,9%**	**8,0% meer**	⊕⊕◯◯ LAAG[a,d,e]	Er lijken meer klachtenvrije dagen voor te komen bij gebruik van extrafijn ICS ten opzichte van normaal fijn ICS door patiënten met astma.

ICS extrafijn versus ICS normaal fijn voor patiënten > 18 jaar met astma

Patiënten of populatie: patiënten > 18 jaar met astma / **Interventie**: ICS extrafijn / **Controle**: ICS 'normaal' fijn

Uitkomst Aantal deelnemers (studies)	Relatief effect (95%-CI)	Absolute effecten (95%-CI)			Kwaliteit van bewijs	Opmerkingen
		controle	**interventie**	**Verschil**		
Gebruik bèta-2-agonist vastgesteld met: dagboek Follow-up: range 10 tot 52 weken Aantal deelnemers: 150 (3 RCT's)	Geen verschil in gebruik bèta-2-agonist tussen de twee onderzoeksgroepen.				⊕◯◯◯ ZEER LAAG[a,b]	Het is onzeker of gebruik van bèta-2-agonist gelijk is bij gebruik van extrafijn ICS ten opzichte van normaal fijn ICS door patiënten met astma.
Longaanvallen Follow-up: range 26 tot 52 weken Aantal deelnemers: 589 (2 RCT's)	**RR 0,70** (0,48 tot 1,01)	21,2%	**14,8%** (10,2 tot 21,4%)	**6,4% minder** (11 minder tot 0,2 meer)	⊕◯◯◯ ZEER LAAG[a,c,d]	Het is onzeker of er minder longaanvallen voorkomen bij gebruik van extrafijn ICS ten opzichte van normaal fijn ICS door patiënten met astma.
Longaanvallen (gemiddeld aantal per patiënt) [*Huchon 2009*] Follow-up: 24 weken Aantal deelnemers: 432 (1 RCT)	-	Gemiddeld aantal longaanvallen 1,6	Gemiddeld aantal longaanvallen 1,3	MD **0,3 minder**	⊕⊕◯◯ LAAG[a,d,e]	Er lijken minder longaanvallen voor te komen bij gebruik van extrafijn ICS ten opzichte van normaal fijn ICS door patiënten met astma.
Astmagerelateerde kwaliteit van leven [*Juniper 02*] vastgesteld met: Astma Quality of Life Questionnaire (score: 1-7) Follow-up: 52 weken Aantal deelnemers: 448 (1 RCT)	-	De gemiddelde QoL was 5,38.	De gemiddelde QoL was 5,76.	**0,38 meer** (0,16 – 0,59)	⊕⊕◯◯ LAAG[a,e]	Er lijkt een iets hogere, maar niet klinisch relevant verschillende, kwaliteit van leven te zijn bij gebruik van extrafijn ICS ten opzichte van normaal fijn ICS door patiënten met astma.

ICS extrafijn versus ICS normaal fijn voor patiënten > 18 jaar met astma

Patiënten of populatie: patiënten > 18 jaar met astma / **Interventie**: ICS extrafijn / **Controle**: ICS 'normaal' fijn

Uitkomst Aantal deelnemers (studies)	Relatief effect (95%-CI)	Absolute effecten (95%-CI)			Kwaliteit van bewijs	Opmerkingen
		controle	**interventie**	**Verschil**		
Verandering in astmagerelateerde kwaliteit van leven [*Juniper 02*] Vastgesteld met: Astma Quality of Life Questionnaire (score: 1-7) Follow-up: 52 weken Aantal deelnemers: 448 (1 RCT)	-	De gemiddelde verandering in kwaliteit van leven was 0,10.	De gemiddelde verandering in kwaliteit van leven was 0,34.	Gemiddeld **0,24 hoger** (0,04 tot 0,43)	⊕⊕◯◯ LAAG[a,e]	Er lijkt een iets grotere, maar niet klinisch relevante, verandering in kwaliteit van leven te zijn bij gebruik van extrafijn ICS ten opzichte van normaal fijn ICS door patiënten met astma.
Bijwerkingen [*Magnussen 00*] Follow-up: 10 weken Aantal deelnemers: 150 (1 RCT)	**RR 1,08**	7,7%	**8,3%**	**0,6% meer**	⊕◯◯◯ ZEER LAAG[a,b]	Het is onzeker of het voorkomen van bijwerkingen gelijk is bij gebruik van extrafijn ICS ten opzichte van normaal fijn ICS door patiënten met astma.
Minimaal 1 bijwerking (pijn, misselijkheid, virale infectie, luchtwegproblemen) [*Boulet 04*] Vastgesteld met: dagboek Follow-up: 26 weken Aantal deelnemers: 141 (1 RCT)	**RR 0,96**	94,4%	**90,6%**	**3,8% minder**	⊕◯◯◯ ZEER LAAG[a,b]	Het is onzeker of het voorkomen van bijwerkingen gelijk is bij gebruik van extrafijn ICS ten opzichte van normaal fijn ICS door patiënten met astma.
Bijwerking (dysfonie) Follow-up: range 26 tot 52 weken Aantal deelnemers: 614 (2 RCT's)	**RR 0,71** (0,20 tot 2,59)	3,7%	**2,6%** (0,7 tot 9,5%)	**1,1% minder** (2,9 minder tot 5,9 meer)	⊕◯◯◯ ZEER LAAG[a,c,d,f]	Het is onzeker of de bijwerking dysfonie even vaak voorkomt bij gebruik van extrafijn of normaal fijn ICS door patiënten met astma.
Bijwerkingen [*Huchon 2009*] Follow-up: 24 weken Aantal deelnemers: 432 (1 RCT)	**RR 0,92**	65,0%	**59,8%**	**5,2% minder**	⊕⊕◯◯ LAAG[a,d,e]	Er lijken minder bijwerkingen voor te komen bij gebruik van extrafijn ICS ten opzichte van normaal fijn ICS door patiënten met astma.

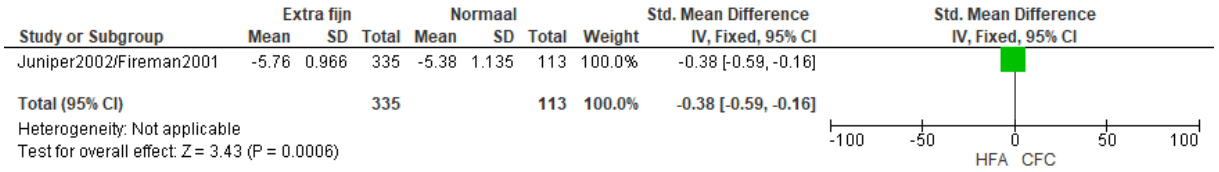
ICS extrafijn versus ICS normaal fijn voor patiënten > 18 jaar met astma

Patiënten of populatie: patiënten > 18 jaar met astma / **Interventie**: ICS extrafijn / **Controle**: ICS 'normaal' fijn

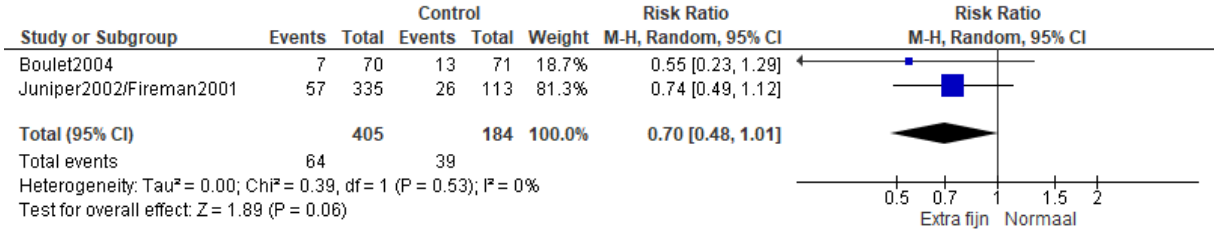
Uitkomst Aantal deelnemers (studies)	Relatief effect (95%-CI)	Absolute effecten (95%-CI)			Kwaliteit van bewijs	Opmerkingen
		controle	**interventie**	**Verschil**		

Het risico in de interventiegroep (en het 95%-BI) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI). **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio . Explanations: a. sponsoring door farmacie ; b. 1 studie met kleine aantallen ; c. breed betrouwbaarheidsinterval ; d. lage aantallen ; e. 1 studie ; f. RR's tegengesteld (pos/neg)

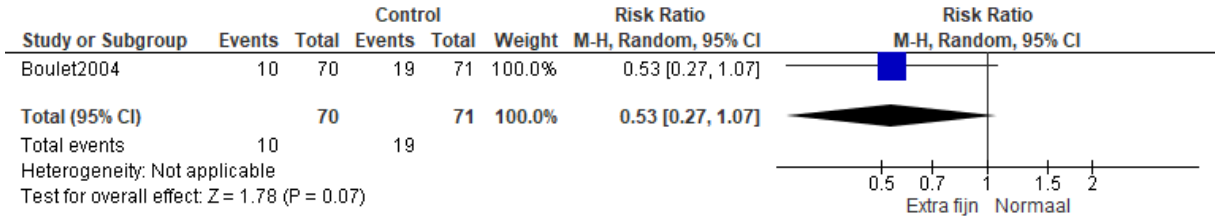
Figuur 3a Astmagerelateerde kwaliteit van leven 12 maanden



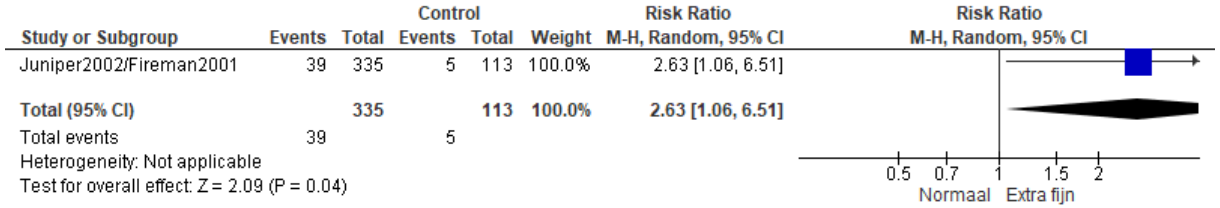
Figuur 3b Longaanvallen 6-12 maanden



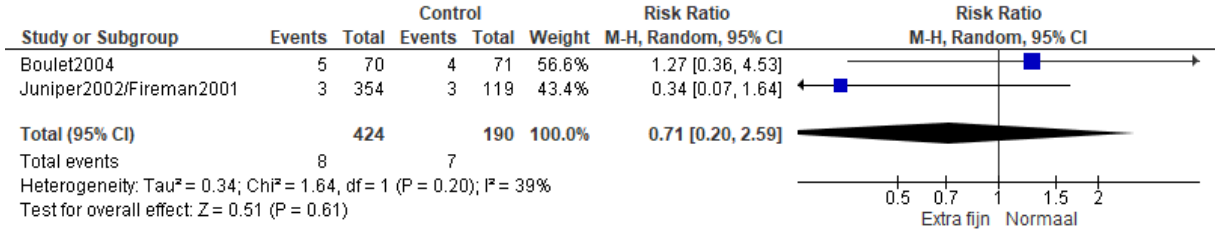
Figuur 3c Astmaklachten 6 maanden



Figuur 3d Astmaklachten (klachtenvrije dagen) PT 12 maanden



Figuur 3e Bijwerkingen (dysfonie) PT 6-12 maanden



Tabel 16 GRADE-tabel behorend bij het detail Heesheid bij ICS-gebruik

Fluticason versus budesonide or beclomethason for less dysphonia as side effect in patients with astma

Patiënten of populatie: less dysphonia as side effect in patients with astma
Setting: population with asthma
Interventie: fluticason
Controle: budesonide or beclomethason

Uitkomsten	**Absolute effecten*** (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met budesonide or beclomethason	**Risico met fluticason**				
Hoarseness/dysphonia in dose ratio 1:1	24 per 1.000	**35 per 1.000** (17 tot 70)	**OR 1,47** (0,71 tot 3,04)	1016 (5 RCT's)	⊕◯◯◯ ZEER LAAG[a,b,c,d]	
Hoarseness/dysphonia in dose ratio 1:2	17 per 1.000	**15 per 1.000** (8 tot 29)	**OR 0,89** (0,47 tot 1,67)	2321 (10 RCT's)	⊕◯◯◯ ZEER LAAG[a,b,c,d]	

Het risico in de interventiegroep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Fluticason versus budesonide or beclomethason for less dysphonia as side effect in patients with astma

Patiënten of populatie: less dysphonia as side effect in patients with astma
Setting: population with asthma
Interventie: fluticason
Controle: budesonide or beclomethason

Uitkomsten	**Absolute effecten*** (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met budesonide or beclomethason	**Risico met fluticason**				

Explanations
a. Gebrek aan blindering, tekortkomingen aan randomisatie en uitval.
b. Uitvoering, opzet, follow-up onderzoekpopulatie en doseringen verschilden.
c. Meer dan 50% tweedelijns onderzoeken, niet afgewaardeerd.
d. Het BI is zowel verenigbaar met een voordeel van een van beide groepen, en eveneens met geen verschil.

Tabel 17 GRADE-tabel behorend bij het detail Tiotropium bij astma

Samenvatting resultaten: Rodrigo 2015

LABA, LAMA + ICS versus LABA + ICS bij astma

Patiënten of populatie: slecht gecontroleerd astma bij stap 2- of 3-medicatie
Interventie: LABA, LAMA en ICS
Controle: LABA en ICS

Uitkomsten	**Absolute effecten*** (95%-CI)		Relatief effect (95%-CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met LABA en ICS	**Risico met LABA, LAMA en ICS**				
Exacerbaties (exac) Vastgesteld met: aantal patiënten met > 1 exacerbatie Follow-up: range 4 weken tot 48 weken	0 per 1.000	**0 per 1.000** (0 tot 0)	**RR 0,70** (0,53 tot 0,94)	1169 (3 RCT's)	⊕⊕◯◯ LAAG[a,b,c,d]	
Astmagerelateerde kwaliteit van leven (AQLQ) Vastgesteld met: AQLQ Follow-up: range 4 weken tot 48 weken	The mean astma gerelateerde kwaliteit van leven was **0** punt	The mean astma gerelateerde kwaliteit van leven in the intervention group was 0,12 punt hoger (0,05 hoger tot 0,18 hoger)	-	1169 (3 RCT's)	⊕⊕⊕◯ REDELIJK[a,d,e]	

Samenvatting resultaten: Rodrigo 2015

LABA, LAMA + ICS versus LABA + ICS bij astma

Patiënten of populatie: slecht gecontroleerd astma bij stap 2- of 3-medicatie
Interventie: LABA, LAMA en ICS
Controle: LABA en ICS

Uitkomsten	**Absolute effecten*** (95%-CI)		Relatief effect (95%-CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met LABA en ICS	**Risico met LABA, LAMA en ICS**				
Longfunctie (Spiro) Vastgesteld met: FEV_1 (through) Schaal: 0 tot oneindig Follow-up: range 8 weken tot 48 weken	The mean longfunctie was **0** L [f]	The mean longfunctie in the intervention group was 0,08 l hoger (0,04 hoger tot 0,11 hoger) [g]	-	1119 (2 RCT's) [f,g]	⊕⊕⊕◯ REDELIJK[d,h]	
Astmacontrole (ACQ-7) Vastgesteld met: ACQ-7 Follow-up: range 8 weken tot 48 weken	The mean astmacontrole was **0** punt [f]	The mean astmacontrole in the intervention group was 0,2 punt lager (0,25 lager tot 0,09 lager) [g]	-	1119 (2 RCT's) [f,g]	⊕⊕◯◯ LAAG[d,i]	
Ernstige bijwerkingen Follow-up: range 4 weken tot 48 weken	0 per 1.000	**0 per 1.000** (0 tot 0)	**RR 0,71** (0,32 tot 1,55)	1169 (3 RCT's)	⊕◯◯◯ ZEER LAAG[d,j,k]	

Samenvatting resultaten: Rodrigo 2015

LABA, LAMA + ICS versus LABA + ICS bij astma

Patiënten of populatie: slecht gecontroleerd astma bij stap 2- of 3-medicatie
Interventie: LABA, LAMA en ICS
Controle: LABA en ICS

Uitkomsten	**Absolute effecten*** (95%-CI)		Relatief effect (95%-CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met LABA en ICS	**Risico met LABA, LAMA en ICS**				

Het risico in de interventiegroep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Samenvatting resultaten: Rodrigo 2015

LABA, LAMA + ICS versus LABA + ICS bij astma

Patiënten of populatie: slecht gecontroleerd astma bij stap 2- of 3-medicatie
Interventie: LABA, LAMA en ICS
Controle: LABA en ICS

Uitkomsten	**Absolute effecten*** (95%-CI)		Relatief effect (95%-CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met LABA en ICS	**Risico met LABA, LAMA en ICS**				

Explanations
a. Een van de drie geïncludeerde RCT's had volgens de reviewers op grond van de Cochrane ROB-tool een hoog risico op vertekening. Deze RCT droeg bij pooling van de uitkomstmaat FEV_1 voor respectievelijk 5,3 en 9,3% bij aan de resultaten. Voor de overige uitkomsten is dit niet gerapporteerd. Vanwege het lage gewicht is niet afgewaardeerd. De andere 2 RCT's hadden een laag risico op vertekening.
b. I2 = 0%.
c. Het betrouwbaarheidsinterval is verenigbaar met géén klinisch relevant effect (10%).
d. Fardon 2007 werd gesponsord door Neolab en Cipla. Kerstjens 2011 en 2012 door Boehringer en Pfizer.
e. I2 = 26% (laag).
f. Kerstjens 2012: 222+234; Kerstjens 2011: 103 (cross-over).
g. Kerstjens 2012: 237 + 219; Kerstjens 2011: 104 5ug tiotropium + 103 ug tiotropium (zelfde patiënten; cross-over).
h. I2 = 20% (laag).
i. I2 = 73% (hoog).
j. I2 = 55% (matig).
k. Het BI is zowel verenigbaar met een grotere kans op ernstige bijwerkingen bij tiotropiumgebruik als bij placebo.

Tabel 18 GRADE-tabel behorend bij het detail E-health

Astmacontroles op afstand met gebruikmaking van technologie (bijvoorbeeld telefoon en e-mail) versus face-to-face/live astmacontroles voor volwassenen met astma

Patiënten of populatie: volwassenen met astma
Setting: eerste lijn
Interventie: astmacontroles op afstand met gebruikmaking van technologie (bijvoorbeeld telefoon en e-mail)
Controle: face-to-face/live astmacontroles

Uitkomsten	**Absolute effecten*** (95%-CI)		Relatief effect (95%-CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met face-to-face/live astmacontroles	**Risico met astmacontroles op afstand met gebruikmaking van technologie (bijvoorbeeld telefoon en e-mail)**				
Longaanvallen waarbij orale corticosteroïden nodig zijn Follow-up: 3 maanden	21 per 1.000	**36 per 1.000** (9 tot 139)	**OR 1,74** (0,41 tot 7,44)	278 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ LAAG [a,b]	Astmacontroles op afstand lijken longaanvallen waarbij orale corticosteroïden nodig zijn niet te verminderen.
Longaanvallen waarbij ziekenhuisopname nodig is Follow-up: 6 maanden	5 per 1.000	**3 per 1.000** (0 tot 33)	**OR 0,63** (0,06 tot 6,32)	651 (3 RCT's)	⊕⊕◯◯ LAAG [b]	Astmacontroles op afstand lijken longaanvallen waarbij ziekenhuisopname nodig is niet te verminderen.

Astmacontroles op afstand met gebruikmaking van technologie (bijvoorbeeld telefoon en e-mail) versus face-to-face/live astmacontroles voor volwassenen met astma

Patiënten of populatie: volwassenen met astma
Setting: eerste lijn
Interventie: astmacontroles op afstand met gebruikmaking van technologie (bijvoorbeeld telefoon en e-mail)
Controle: face-to-face/live astmacontroles

Uitkomsten	**Absolute effecten*** (95%-CI)		Relatief effect (95%-CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met face-to-face/live astmacontroles	**Risico met astmacontroles op afstand met gebruikmaking van technologie (bijvoorbeeld telefoon en e-mail)**				
Astmacontrole Vastgesteld met: Asthma Control Questionnaire Schaal van: 0 (beter) tot 6 (minder) Follow-up: 12 maanden	De gemiddelde astmacontrole was **0,11** verbeterd	De gemiddelde astmacontrole in de interventiegroep was 0,07 **meer** verbeterd (0,35 meer tot 0,21 meer)	-	146 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ LAAG [a,c]	Astmacontroles op afstand lijken astmacontrole niet te verbeteren.
Bijwerkingen	Geen van de studies rapporteerde expliciet bijwerkingen.			(0 studies)	-	

Astmacontroles op afstand met gebruikmaking van technologie (bijvoorbeeld telefoon en e-mail) versus face-to-face/live astmacontroles voor volwassenen met astma

Patiënten of populatie: volwassenen met astma
Setting: eerste lijn
Interventie: astmacontroles op afstand met gebruikmaking van technologie (bijvoorbeeld telefoon en e-mail)
Controle: face-to-face/live astmacontroles

Uitkomsten	**Absolute effecten*** (95%-CI)		Relatief effect (95%-CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met face-to-face/live astmacontroles	**Risico met astmacontroles op afstand met gebruikmaking van technologie (bijvoorbeeld telefoon en e-mail)**				
Astmagerelateerde kwaliteit van leven Vastgesteld met: Asthma-related Quality of Life Schaal van: 1 (minder) tot 7 (beter) Follow-up: 8 maanden	De gemiddelde astmagerelateerde kwaliteit van leven was **5,49**	De gemiddelde astmagerelateerde kwaliteit van leven in de interventiegroep was 0,08 hoger (0,14 lager tot 0,3 hoger)	-	544 (3 RCT's)	⊕⊕⊕◯ REDELIJK [c]	Astmacontroles op afstand verbeteren astmagerelateerde kwaliteit van leven waarschijnlijk niet.
Longfunctie Vastgesteld met: FEV_1 Schaal van: lager = minder goed tot hoger = beter Follow-up: 6 maanden	De gemiddelde longfunctie was **20** ml	De gemiddelde longfunctie in de interventiegroep was 166,76 ml hoger (78,03 hoger tot 255,5 hoger)	-	253 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ REDELIJK [a]	Astmacontroles op afstand verbeteren waarschijnlijk de longfunctie.

Astmacontroles op afstand met gebruikmaking van technologie (bijvoorbeeld telefoon en e-mail) versus face-to-face/live astmacontroles voor volwassenen met astma

Patiënten of populatie: volwassenen met astma
Setting: eerste lijn
Interventie: astmacontroles op afstand met gebruikmaking van technologie (bijvoorbeeld telefoon en e-mail)
Controle: face-to-face/live astmacontroles

Uitkomsten	**Absolute effecten*** (95%-CI)		Relatief effect (95%-CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met face-to-face/live astmacontroles	**Risico met astmacontroles op afstand met gebruikmaking van technologie (bijvoorbeeld telefoon en e-mail)**				
Ongeplande gezondheidszorgbezoeken Follow-up: 5 maanden	120 per 1.000	**110 per 1.000** (58 tot 201)	**OR 0,91** (0,45 tot 1,85)	531 (2 RCT's)	⊕⊕◯◯ LAAG [d]	Astmacontroles op afstand lijken ongeplande gezondheidszorgbezoeken niet te verminderen.

Het risico in de interventiegroep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).
CI: Confidence interval / Betrouwbaarheidsinterval; **OR:** Odds ratio; **MD:** Mean difference/gemiddeld verschil

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Astmacontroles op afstand met gebruikmaking van technologie (bijvoorbeeld telefoon en e-mail) versus face-to-face/live astmacontroles voor volwassenen met astma

Patiënten of populatie: volwassenen met astma
Setting: eerste lijn
Interventie: astmacontroles op afstand met gebruikmaking van technologie (bijvoorbeeld telefoon en e-mail)
Controle: face-to-face/live astmacontroles

Uitkomsten	**Absolute effecten*** (95%-CI)		Relatief effect (95%-CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met face-to-face/live astmacontroles	**Risico met astmacontroles op afstand met gebruikmaking van technologie (bijvoorbeeld telefoon en e-mail)**				

Toelichting
a. Gebaseerd op 1 RCT.
b. Breed betrouwbaarheidsinterval.
c. Risico op bias in verband met afwezigheid blindering.
d. Gebaseerd op erg weinig events, downgrade met 2.

Tabel 19 GRADE-tabel behorend bij het detail E-health in de monitoringsfase

Home telemonitoring met feedback (op afstand) van een gezondheidszorg professional versus standaard monitoring voor volwassenen met astma

Patiënten of populatie: volwassenen met astma
Setting: thuis
Interventie: home telemonitoring met feedback (op afstand) van een gezondheidszorgprofessional
Controle: standaard monitoring

Uitkomsten	**Absolute effecten*** (95%-CI)		Relatief effect (95%-CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met standaard monitoring	**Risico met home telemonitoring met feedback (op afstand) van een gezondheidszorgprofessional**				
Longaanvallen waarbij orale corticosteroïden nodig zijn Follow-up: 7,3 maanden	300 per 1.000	**278 per 1.000** (188 tot 391)	**OR 0,90** (0,54 tot 1,50)	341 (2 RCT's)	⊕⊕◯◯ LAAG [a,b]	Telemonitoring lijkt longaanvallen waarbij orale corticosteroïden nodig zijn niet te verminderen.
Longaanvallen waarbij ziekenhuisopname nodig is Follow-up: 7,8 maanden	83 per 1.000	**21 per 1.000** (5 tot 79)	**OR 0,24** (0,06 tot 0,94)	621 (6 RCT's)	⊕⊕⊕◯ REDELIJK [a]	Telemonitoring resulteert waarschijnlijk in een vermindering van longaanvallen waarbij ziekenhuisopname nodig is.
Astmacontrole Vastgesteld met: Asthma Control Questionnaire Follow-up: range 3 maanden tot 12 maanden		De gemiddelde astma controle in de interventiegroep was 0,24 lager (0,72 lager tot 0,24 hoger)	-	478 (2 RCT's)	⊕⊕◯◯ LAAG [c,d]	Telemonitoring lijkt astmacontrole niet te verbeteren.
Bijwerkingen	Geen van de studies rapporteerde expliciet bijwerkingen.			(0 studies)	-	

Tabel 19 GRADE-tabel behorend bij het detail E-health in de monitoringsfase

Home telemonitoring met feedback (op afstand) van een gezondheidszorg professional versus standaard monitoring voor volwassenen met astma

Patiënten of populatie: volwassenen met astma
Setting: thuis
Interventie: home telemonitoring met feedback (op afstand) van een gezondheidszorgprofessional
Controle: standaard monitoring

Uitkomsten	**Absolute effecten*** (95%-CI)		Relatief effect (95%-CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met standaard monitoring	**Risico met home telemonitoring met feedback (op afstand) van een gezondheidszorgprofessional**				
Astmagerelateerde kwaliteit van leven Vastgesteld met: Asthma-related Quality of Life Scale van: 1 (minder) tot 7 (beter) Follow-up: 9,6 maanden	De gemiddelde astmagerelateerde kwaliteit van leven was **3,58**	De gemiddelde astmagerelateerde kwaliteit van leven in de interventiegroep was 0,23 hoger (0,01 hoger tot 0,45 hoger)	-	796 (6 RCT's)	⊕⊕◯◯ LAAG [c,e]	Telemonitoring lijkt de astmagerelateerde kwaliteit van leven niet klinisch relevant te verbeteren.
Longfunctie Vastgesteld met: FEV_1 Scale van: lager = minder goed tot hoger = beter Follow-up: 7,6 maanden	De gemiddelde longfunctie was **68,4%**	De gemiddelde longfunctie in de interventiegroep was 7,21 hoger (1,52 hoger tot 12,89 hoger)	-	149 (3 RCT's)	⊕⊕⊕◯ REDELIJK [f]	Telemonitoring verbetert waarschijnlijk de longfunctie.
Ongeplande gezondheidszorgbezoeken follow-up: 6,2 maanden	332 per 1.000	**329 per 1.000** (155 tot 565)	**OR 0,99** (0,37 tot 2,62)	430 (3 RCT's)	⊕◯◯◯ ZEER LAAG [d,g,h]	Het is onzeker welk effect telemonitoring op ongeplande gezondheidszorgbezoeken heeft.

Tabel 19 GRADE-tabel behorend bij het detail E-health in de monitoringsfase

Home telemonitoring met feedback (op afstand) van een gezondheidszorg professional versus standaard monitoring voor volwassenen met astma

Patiënten of populatie: volwassenen met astma
Setting: thuis
Interventie: home telemonitoring met feedback (op afstand) van een gezondheidszorgprofessional
Controle: standaard monitoring

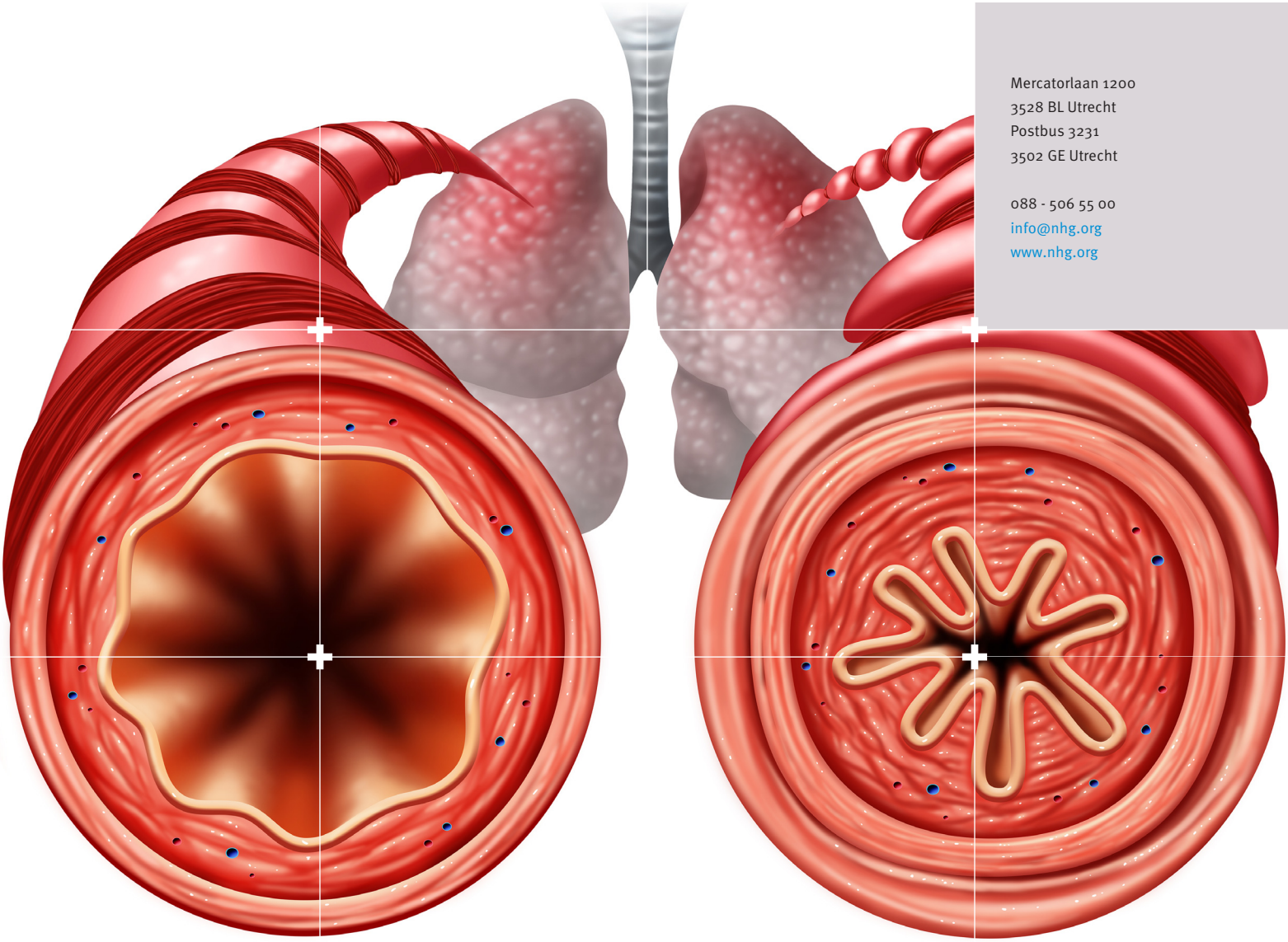
Uitkomsten	**Absolute effecten*** (95%-CI)		Relatief effect (95%-CI)	Aantal deelnemers (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Opmerkingen
	Risico met standaard monitoring	**Risico met home telemonitoring met feedback (op afstand) van een gezondheidszorgprofessional**				

Het risico in de interventiegroep (en het 95% betrouwbaarheidsinterval) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).
CI: Confidence interval / Betrouwbaarheidsinterval; **OR:** Odds ratio; **MD:** Mean difference/gemiddeld verschil

Explanations
a. Betrouwbaarheidsintervallen erg breed, interpretatie resultaat lastig.
b. Kleine aantal studies in analyse vergeleken met SEH-analyses doet vermoeden dat het wel gerapporteerd is, maar niet gepubliceerd.
c. Hoog risico op bias in verband met afwezigheid van blindering.
d. Betrouwbaarheidsintervallen overlappen niet/gemiddelde verschil erg verschillend.
e. Het 'minimale klinisch belangrijke verschil' is 0,5.
f. Laag aantal patiënten in studie.
g. Hoge drop-out rate.
h. Hoge heterogeniteit.

Totstandkoming en methoden

NHG-Standaard Astma (M27)



Mercatorlaan 1200
3528 BL Utrecht
Postbus 3231
3502 GE Utrecht

088 - 506 55 00
info@nhg.org
www.nhg.org

Nederlands
Huisartsen
Genootschap