

Diagnose en behandeling van astma bij volwassenen: levenslang?

Referentie

Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al; Canadian Respiratory Research Network. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. JAMA 2017;317:269-79. DOI: 10.1001/jama.2016.19627

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Kan bij volwassenen met een in de laatste 5 jaar door een arts gestelde diagnose van astma, de diagnose van actueel astma uitgesloten worden en de astmamedicatie veilig stopgezet worden?

Achtergrond

De klinische presentatie van astma kan variëren van persoon tot persoon. Astma kan minder of meer frequent episodisch optreden of recidiveren en kan meer of minder ernstig zijn. Net als bij COPD is een longfunctietest vereist om de diagnose te kunnen stellen. Uit een grootschalige Canadese cohortstudie in de provincie Ontario (2012) blijkt dat dit niet gebeurde bij minstens de helft van de patiënten met een recente diagnose van astma (1). Slechts 42,7% (95% BI van 42,6% tot 42,9%) van 465 866 personen met recente diagnose van astma onderging longfunctietesten in de periode van 1 jaar vóór en 2,5 jaar na de diagnosestelling. De spontane remissiegraad van astma bij volwassenen is ook niet gekend. De hier besproken studie is dus een interessante bijdrage om in te schatten bij hoeveel patiënten in de algemene populatie die zonder longfunctietesten toch gediagnosticeerd werden met astma (zonder actuele behandeling of met afbouw van de behandeling), de diagnose nadien niet bevestigd kan worden. Op die manier is het ook mogelijk om na te gaan in hoeverre er sprake is van onnodige behandeling.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- steekproef van 16 931 personen op toevallige wijze telefonisch gerekruteerd in de algemene bevolking (de 10 grootste steden van Canada en hun omgeving)
- inclusiecriteria: ouder dan 18 jaar; door arts gediagnosticeerd astma in de laatste 5 jaar
- exclusiecriteria: langdurig gebruik van orale corticosteroiden; zwangerschap of borstvoeding; geen spirometrie mogelijk; contra-indicatie voor bronchiale provocatietest; voorgeschiedenis van tabagisme (meer dan 10 pakjaren)
- 1 026 personen voldeden bij de telefonische screening aan de inclusiecriteria; 701 personen (68,3%) waren bereid om deel te nemen (zonder op de hoogte te zijn van de doelstelling van de studie); gemiddelde leeftijd van 51 jaar; 67% vrouwen; 4 tot 7% actieve rokers.

Onderzoeksopzet

- **prospectieve cohortstudie**
- als men bij een eerste telefonisch contact positief antwoordde op de vraag of er iemand in het gezin gediagnosticeerd was met astma in de laatste 5 jaar, nam de studietoecoördinator telefonisch contact op met deze persoon; indien de persoon voldeed aan de inclusiecriteria en akkoord was om deel te nemen aan de studie, werd hij doorverwezen naar een ziekenhuis voor onderzoek en anamnese

- evaluatie in het ziekenhuis: vragenlijsten voor astmagerelateerde kwaliteit van leven, spirometrie pre- en post-bronchodilatatie, provocatietest (metacholine) indien nodig, afbouw van inhalatiecorticosteroiden over 1 of meerdere raadplegingen volgens een specifiek schema
- na de diagnosestelling van astma door de studiepneumoloog moesten 2 andere pneumologen onafhankelijk van elkaar de diagnose bevestigen
- vraag aan de behandelende arts van de patiënt om de inhoud van het medische dossier van de patiënt te bekijken en door te geven hoe de initiële diagnose van astma was gesteld, en ook om de resultaten van eventuele diagnostische testen te communiceren
- bevestiging van een initieel correcte diagnose van astma door de studiepneumoloog in het geval van een verbetering van de ESW na bronchodilatatie met $\geq 12\%$, een positieve provocatietest, of een gemiddelde variabiliteit tijdens de dag in expiratoire piekstroom van minstens 10%
- bij uitsluiting van actueel astma: follow-up gedurende 12 maanden met longfunctietesten na 6 en 12 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal deelnemers bij wie de diagnose van actueel astma kon uitgesloten worden: deelnemers zonder acute verergering van de symptomen van astma, zonder reversibele luchtwegobstructie, zonder respons op de provocatietest ondanks afbouw van alle astmamedicatie
- secundaire uitkomstmaten:
 - aantal deelnemers bij wie de diagnose van actueel astma kon uitgesloten worden na 12 maanden follow-up
 - aantal deelnemers met een buiten het ziekenhuis uitgevoerde correcte initiële procedure voor de diagnosestelling van astma
 - aantal deelnemers met een buiten het ziekenhuis gestelde correcte initiële diagnose van astma.

Resultaten

- 613 van de 701 deelnemers (87%) voltooiden alle studieprocedures en konden geëvalueerd worden op de diagnose van astma
- primaire uitkomstmaat: uitsluiting van actueel astma bij 203 van de 613 deelnemers (33,1%; 95% BI van 29,4% tot 36,8%)
- secundaire uitkomstmaten: na 12 maanden bijkomende follow-up hadden 181 deelnemers (29,5%; 95% BI van 25,9 tot 33,1%) nog steeds geen symptomen van astma en een negatieve provocatietest; bij de deelnemers met uitsluiting van actueel astma waren op het ogenblik van de diagnosestelling minder longfunctietesten uitgevoerd buiten het ziekenhuis dan in de groep met bevestigd astma.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij 33,1% van de volwassenen met een recente door een arts gestelde diagnose van astma en die geen dagelijkse astmamedicatie gebruiken of bij wie deze medicatie afgebouwd is, een actuele diagnose van astma niet bevestigd kan worden. Bij deze patiënten kan het verdedigbaar zijn om de diagnose van astma te herevalueren.

Financiering van de studie

Canadian Institutes of Health Research; verschillende firma's leverden studiemateriaal; de sponsors zijn in geen enkele fase van de studie tussengekomen.

Belangenconflicten van de auteurs

Vijf auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van talrijke farmaceutische firma's voor lezingen en consultancy; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze prospectieve cohortstudie had als doelstelling om na te gaan in hoeverre een initieel gestelde diagnose van astma later bevestigd kon worden. Methodologisch is de studie correct opgezet. De diagnostiek van astma is gebaseerd op internationaal aanvaarde criteria (2). Twee pneumologen herevalueerden systematisch en onafhankelijk van elkaar de diagnose van de studiepneumoloog. Na 12 maanden werden alle deelnemers strikt opgevolgd. De berekening van de steekproefgrootte is gebaseerd op vorig onderzoek van hetzelfde onderzoeksconsortium (2). De auteurs pasten logistische regressie-analyses toe om de invloed na te gaan van vooraf vastgelegde variabelen (leeftijd, geslacht, BMI) of post-hoc van variabelen die in analyses een sterk statistisch verband aantoonde met bevestiging of exclusie van astma.

Analyse van de resultaten

86,6% van de 613 deelnemers die de studie voltooiden, had recent medicatie gebruikt voor de behandeling van astma en 44,5% nam deze medicatie dagelijks (inhalatiecorticosteroiden en/of leukotrieenreceptorantagonisten). De deelnemers bij wie astma uitgesloten kon worden, gebruikten minder astmamedicatie dan de deelnemers met bevestigd astma (79,3% versus 90,2%). De diagnose van actueel astma kon bevestigd worden bij 62,3% van de 613 deelnemers, meestal door een positieve respons op de provocatietest (75,1%). Slechts bij 43,8% van de deelnemers met een onterechte diagnose van astma gebeurde de diagnostische procedure buiten het ziekenhuis op een correcte manier, terwijl 55,6% met een bevestigde diagnose wel een correct diagnostisch proces had doorlopen (statistisch significant verschil). De resultaten van de multivariate logistische regressie-analyse bevestigden deze bevindingen. Het seizoen waarin de deelnemers opgenomen waren in de studie, had geen invloed op de diagnose van astma.

Bij de bevestiging van actueel astma blijft de vraag over mogelijke spontane remissie: minstens 11,8% van de patiënten met een eerder correct gestelde diagnose van astma zag deze niet bevestigd in deze studie. De variabiliteit van astma in de tijd kwam ook tot uiting bij de 203 deelnemers met een onterechte diagnose van astma (bij in het totaal 4 evaluaties over een periode van 12 weken). Tijdens de follow-up van 12 maanden had 22 van hen een positieve provocatietest en bleven 16 deelnemers (8% van de 203) asymptomatisch zonder gebruik van astmamedicatie.

Na iets meer dan een jaar follow-up kon de diagnose van actueel astma niet bevestigd worden bij 29,5% (95% BI van 25,9% tot 33,1%). Van de 273 deelnemers die bij aanvang van de studie dagelijks astmamedicatie gebruikten, kon de diagnose niet bevestigd worden bij 71 personen (26%; 95% BI van 20,8% tot 31,2%). Om het aantal patiënten met 'astma' te kunnen inschatten in een populatie voor wie een onderhoudsbehandeling niet verdedigbaar is, moeten we ook rekening houden met de patiënten die asymptomatisch gebleven zijn zonder behandeling (3% van het totale aantal opgevolgde deelnemers?). De auteurs wijzen op enkele beperkingen van de provocatietest. De specificiteit bedraagt minder dan 80% en de test kan een vals-positief resultaat geven bij patiënten met allergische rhinitis of bij rokers zonder astma. De sensitiviteit is 98%, wat betekent dat het testresultaat bij enkele patiënten vals-negatief zal zijn.

Uit deze studie blijkt ook dat misdiagnose mogelijk is: bij 2% van de totale cohort werd een ernstige, cardiorespiratoire aandoening vastgesteld die eerder verkeerdelijk als astma was bestempeld.

Meer dan 90% van de deelnemers zonder bevestiging van actueel astma kon tijdens de follow-up op een veilige manier hun astmamedicatie afbouwen.

De bevindingen van deze studie zetten aan om de diagnosestelling van astma (of een andere cardiorespiratoire aandoening waarvan de symptomen overlappen met de symptomen van astma) strikt uit te voeren en om de diagnose en de behandeling te herevalueren op geleide van de evolutie.

Andere studies

In de bespreking van hun artikel verwijzen de auteurs naar verschillende andere studies waarvan de resultaten aantonen dat astma overgediagnosticeerd wordt bij volwassenen en kinderen. De eerste studie waar ze naar verwijzen, is hun eigen eerder onderzoek in Canada bij obese en niet-obese personen met een initiële diagnose van astma (2). 30 tot 33% van deze populatie kreeg de diagnose

onterecht. De resultaten van deze studie waren echter beperkt omdat er veel onzekerheid was over de aanvankelijke diagnosestelling en over de bevestiging van de onterechte diagnoses. Heffler et al. onderzochten retrospectief de prevalentie van over- of misdiagnose van astma bij patiënten die met de diagnose van astma doorverwezen werden naar een Italiaans allergiecentrum (3). Slechts 43,8% van de studipopulatie had een positieve provocatietest. Ten slotte stelden Nederlandse onderzoekers in een retrospectieve studie vast dat bij slechts 16,1% van 652 kinderen en tieners van 6 tot 18 jaar die op basis van symptomen de diagnose van astma kregen en hiervoor behandeld werden, de diagnose bevestigd kon worden door middel van longfunctietesten (4).

Besluit van Minerva

Deze prospectieve cohortstudie toont aan dat bij een derde van de toevallig geselecteerde volwassenen die in een stedelijk of voorstedelijk gebied van Canada wonen, die in de voorbije 5 jaar de diagnose astma kregen en die geen astmamedicatie gebruikten of bij wie de medicatie afgebouwd kon worden, de diagnose niet bevestigd kan worden op basis van strikte diagnostische criteria.

Voor de praktijk

De internationale richtlijn van GINA (Global Initiative for Asthma) met de bekende methodologische beperkingen raadt aan om de astmamedicatie te verminderen wanneer de symptomen gedurende 3 maanden goed onder controle zijn (5). De hier besproken studie toont aan dat bij ongeveer een derde van de volwassenen in de algemene bevolking die in de laatste 5 jaar de diagnose astma kregen, de diagnose niet bevestigd kan worden op basis van strikte diagnostische criteria en dat bij deze populatie de astmamedicatie op een veilige manier afgebouwd kan worden. Deze bevindingen nodigen uit om zonder aarzelen de diagnose en de noodzaak van een astmabehandeling te herevalueren in functie van de klinische evolutie.

Referenties

1. Gershon AS, Victor JC, Guan J, et al. Pulmonary function testing in the diagnosis of asthma: a population study. *Chest* 2012;141:1190-6. DOI: 10.1378/chest.11-0831
2. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al; Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008;179:1121-31. DOI: 10.1503/cmaj.081332
3. Heffler E, Pizzimenti S, Guida G, et al. Prevalence of over-/misdiagnosis of asthma in patients referred to an allergy clinic. *J Asthma* 2015;52:931-4. DOI: 10.3109/02770903.2015.1026442
4. Looijmans-van den Akker I, van Luijn K, Verheij T. Overdiagnosis of asthma in children in primary care: a retrospective analysis. *Br J Gen Pract* 2016;66:e152-7. DOI: 10.3399/bjgp16X683965
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. GINA 2016 (<http://www.ginasthma.org/>).