

De histamineprovocatietest voor astma kan ook in de eerste lijn

Janneke Bins, Esther Metting, Jacqueline Mulwijk-Kroes, Janwillem Kocks, Johannes in 't Veen

Bij patiënten met luchtwegklachten is de diagnose ‘astma’ soms moeilijk te stellen op basis van anamnese en spirometrie alleen. Regelmatig is een provocatietest nodig om bronchiale hyperreactiviteit aan te tonen of uit te sluiten, maar deze tests worden bijna uitsluitend in ziekenhuizen gedaan. Ze kunnen echter goed en veilig worden uitgevoerd in een eerstelijns diagnostisch centrum. Dat kan het aantal diagnostische verwijzingen naar de tweede lijn reduceren, en mogelijk ook het risico op overbehandeling.

Met een prevalentie van 107 per 1000 patiënten is astma een van de meest voorkomende chronische aandoeningen in de huisartsenpraktijk.¹ De diagnose is vaak lastig te stellen door de aard van de ziekte, waarbij een wisselende mate van inflammatie en obstructie van de luchtwegen zorgt voor veranderlijke symptomen, zoals aanvalsgewijze dyspneu, hoest en piepende ademhaling. Spirometrieonderzoek heeft een beperkte sensitiviteit voor astma (een normale uitslag sluit astma niet uit) en het is een bekend probleem dat de diagnose ‘astma’ nogal eens ten onrechte gesteld of juist niet gesteld wordt.²⁻⁶ Als de diagnose onzeker blijft – de patiënt heeft bij astma passende luchtwegklachten maar bij spirometrie kan een reversibele of variabele luchtwegobstructie niet worden aangetoond – kan een directe bronchiale provocatietest duidelijkheid brengen door bronchiale hyperreactiviteit aan te tonen.^{7,8} Patiënten met bronchiale hyperreactiviteit kunnen na een provocatietest klachten krijgen van piepen, hoesten en dyspneu. Deze klachten zijn veelal mild en voorbijgaand; een langdurige of verlate reactie is zeer zeldzaam.⁷ Vanwege de kans op een ernstige reactieve bronchoconstrictie is het nog altijd ongebruikelijk om een histamineprovocatietest buiten het ziekenhuis uit te voeren, hoewel het een zeer zeldzame bijwerking is.⁹ In de algemene bevolking heeft de directe bronchiale provocatietest een hoge sensitiviteit en een lage specificiteit, maar bij patiënten met een sterk vermoeden van astma bij wie de diagnose niet met spirometrie kan worden bevestigd,

kan een provocatietest duidelijkheid brengen. Een negatieve test kan astma uitsluiten, een positieve test kan de diagnose bevestigen.^{7,10,11}

Hoofddoel van ons onderzoek was het beoordelen van de haalbaarheid en veiligheid van een histamineprovocatietest (HPT) in een eerstelijns diagnostisch centrum. Daarnaast exploreerden we of een HPT de diagnostische accuratesse in de eerste lijn kan vergroten en welke consequenties dit kan hebben voor verwijzingen naar de tweede lijn.

METHODE

Deelnemers

In dit retrospectieve *real-life* observationele onderzoek analyseerden we de gegevens van patiënten ≥ 16 jaar die tussen 2012 en 2017 een HPT ondergingen in een eerstelijns diagnostisch centrum in Rotterdam, uitgevoerd volgens de geldende richtlijnen.^{7,9} Al deze patiënten hadden luchtwegklachten en een verdenking op astma. Zij hadden al een spirometrisch onderzoek ondergaan waarbij geen reversibele of variabele luchtwegobstructie kon worden vastgesteld.

Provocatietest en spirometrie

De HPT kan de aan- of afwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit vaststellen door de verandering van longfunctie te meten na blootstelling van de luchtwegen aan histamine. Gedurende de test inhaleert de patiënt met tussenpozen een oplopende dosis histamine en wordt na elke dosis het geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1) gemeten. De uitslag is positief zodra het FEV1 $\geq 20\%$ daalt ten opzichte van de uitgangswaarde. Men noemt dit afkappunt de PD20: de provocatieve dosis voor een daling van het FEV1 met 20%.^{7,12}

Dit is een bewerkte vertaling van Bins JE, Metting EI, Mulwijk-Kroes JB, Kocks JWH, In 't Veen JCCM. The use of a direct bronchial challenge test in primary care to diagnose asthma. NPJ Prim Care Respir Med 2020;30:45. Publicatie gebeurt met toestemming.

WAT IS BEKEND?

- Regelmatig zijn anamnese en spirometrie alleen niet voldoende om de diagnose 'astma' te kunnen stellen.
- Indien een patiënt luchtwegklachten heeft, sluit een negatieve directe bronchiale provocatietest astma zo goed als uit.
- Een directe histamineprovocatietest wordt traditioneel alleen in de tweede lijn uitgevoerd.

WAT IS NIEUW?

- Een histamineprovocatietest kan goed en veilig worden gedaan in een goed uitgerust eerstelijns diagnostisch centrum.
- Een histamineprovocatietest in aanvulling op spirometrie verhoogt het percentage accurate diagnoses in de eerste lijn.
- Het invoeren van histamineprovocatietest in de eerste lijn kan het aantal diagnostische verwijzingen naar de tweede lijn reduceren.

Het spirometrieonderzoek werd digitaal beoordeeld door een longarts of kaderhuisarts astma/COPD, de provocatietests door een longarts. De beoordelende artsen, die over de algemene patiëntgegevens beschikten, gaven na systematische beoordeling van de anamnese en onderzoek een werkdiagnose en een advies voor behandeling of verdere diagnostiek. De werkdiagnoses waren 'astma', 'vermoedelijk astma', 'mogelijk astma', 'COPD', 'astma/COPD', 'geen luchtwegobstructie', 'mogelijke restrictie' en 'slecht beoordeelbare curve'.

Haalbaarheid en veiligheid

Om te onderzoeken of het haalbaar is HPT's uit te voeren in een eerstelijns diagnostisch centrum bepaalden we hoe vaak deze tests in het deelnemende centrum waren uitgevoerd en beoordeelde een longarts de kwaliteit van de uitgevoerde tests. Om de veiligheid te controleren keken we naar het aantal gemelde incidenten tijdens of na de HPT en hoe vaak patiënten na de test extra luchtwegverwijdende medicatie nodig hadden. Volgens het protocol van het deelnemende centrum moet het FEV1 na de HPT terugkeren tot $\geq 90\%$ van de uitgangswaarde. Daartoe krijgen patiënten bij wie het FEV1 $\geq 20\%$ is gedaald 400 μg salbutamol toegediend via een dosisaerosol met voorzetskamer. Stijgt het FEV1 daarmee niet voldoende, dan krijgen ze nogmaals 200 μg salbutamol en als ook dat onvoldoende is, nog eens 40 μg ipratropium. Als het FEV1 zich ondanks deze medicatie niet herstelt, informeert het diagnostisch centrum de huisarts zodat deze de patiënt kan monitoren als deze klachten ontwikkelt.

Onderzoekscohort

We analyseerden de aanvangskenmerken van alle patiënten die gedurende de onderzoeksperiode verwezen waren voor een HPT. Uit deze groep selecteerden we een subgroep van patiënten die op het centrum zowel spirometrie als een HPT hadden ondergaan, van wie de gegevens compleet waren, het spirometrieonderzoek van goede kwaliteit was en die een terechte indicatie voor HPT hadden – het spirometrieonderzoek had niet tot een diagnose geleid en er was nog steeds een verdenking op astma. Op basis van anamnese en spirometrie onderscheidden we binnen ons onderzoekscohort diverse werkdiagnoses, waaronder een groep met 'vermoedelijk astma' (kenmerkende astma-anamnese met klassieke kenmerken) en een groep met 'mogelijk astma' (geén klassieke astma-kenmer-

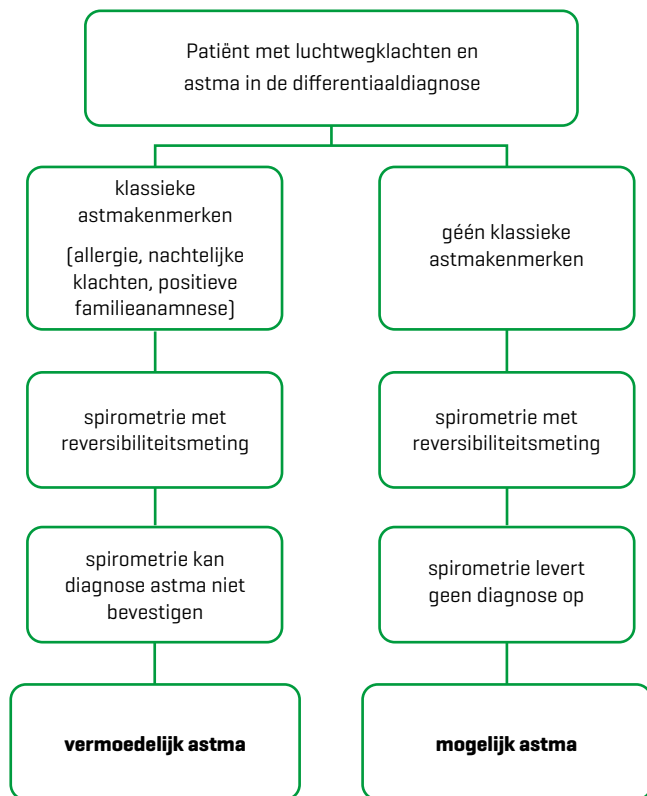


Het uitvoeren van provocatietests in eerstelijns diagnostische centra kan het aantal diagnostische verwijzingen naar de tweede lijn reduceren.

Foto: Shutterstock

Figuur

Het diagnostische onderscheid tussen 'vermoedelijk' en 'mogelijk' astma



ken) [figuur]. Daarna keken we hoe vaak de diagnose 'astma' in deze beide groepen bevestigd werd door een positieve HPT.

RESULTATEN

Hieronder volgt een korte samenvatting van de patiëntkarakteristieken en de resultaten; voor een volledig overzicht verwijzen we naar ons originele artikel.¹³

Haalbaarheid en veiligheid

Gedurende de onderzoeksperiode werden in totaal 998 patiënten naar het centrum verwezen voor een HPT. De gemiddelde leeftijd was 43 jaar en 64% was vrouw. Bij 8 patiënten (0,8%) was de uitslag niet te beoordelen. Complicaties of incidenten traden niet op. Vier patiënten (0,4%) hadden na de test een dosis ipratropium nodig om het FEV1 te laten terugkeren tot $\geq 90\%$ van de uitgangswaarde, geen enkele patiënt verliet het centrum met een FEV1 $< 90\%$. Het centrum ontving over de hele onderzoeksperiode geen enkele teruggaapportage van patiënten of huisartsen over complicaties.

Onderzoekscohort

In ons onderzoekscohort includeerden we 645 patiënten (64,6% van de totale onderzoekspopulatie). Hun gemiddelde leeftijd was 43 jaar, 64% was vrouw, 56% had nog nooit

gerookt, 34% gebruikte al een inhalatiecorticosteroïd. Bij 376 patiënten (58,3%) was de HPT positief. Op al deze kenmerken was het onderzoekscohort vergelijkbaar met de totale onderzoekspopulatie. De groep met 'vermoedelijk astma' bestond uit 363 patiënten (56,3%), de groep met 'mogelijk astma' uit 221 patiënten (34,3%); de overige 61 patiënten (9,4%) hadden een andere werkdiagnose.

Significante verschillen tussen patiënten met 'vermoedelijk astma' en patiënten met 'mogelijk astma' waren dat patiënten met 'vermoedelijk astma' jonger waren (gemiddeld $41 \pm 14,5$ versus $46 \pm 14,4$ jaar, $p < 0,001$), op jongere leeftijd de eerste symptomen kregen (gemiddeld $31 \pm 17,5$ versus $38 \pm 18,7$ jaar, $p < 0,001$), hogere scores hadden op de Asthma Control Questionnaire (ACQ $1,52 \pm 0,90$ versus $1,15 \pm 0,87$, $p < 0,001$) en vaker aangaven een huisdierenallergie ($p = 0,010$) of hooikoorts ($p = 0,007$) te hebben.

Bij 223 (62,4%) van de 363 patiënten met 'vermoedelijk astma' toonde de HPT bronchiale hyperreactiviteit aan, waarmee de diagnose 'astma' bevestigd werd; bij de overige 140 (38,6%) kon de diagnose 'astma' worden verworpen met een negatieve HPT. In de groep met 'mogelijk astma' toonde de HPT bronchiale hyperreactiviteit aan bij 110 van de 221 patiënten (49,8%) en sloot een negatieve HPT astma zo goed als uit bij 111 patiënten (50,2%).

BESCHOUWING

In dit onderzoek hebben we laten zien dat bij een sterke verdenking op astma het inzetten van de HPT, naast anamnese en spirometrie, het aantal accurate diagnoses 'astma' in de eerste lijn vergroot. Gebleken is ook dat het uitvoeren van de provocatietest in een goed uitgerust eerstelijns diagnostisch centrum veilig en haalbaar is. Ernstige of langdurig aanhoudende bronchoconstrictie is niet opgetreden in de onderzochte patiëntenpopulatie, wellicht omdat het een typische eerstelijns populatie was met relatief milde klachten en normale spirometrie, die niet primair naar een longarts was verwezen.

Opvallende bevindingen zijn dat de provocatietest bij ruim de helft van de patiënten met een niet-klassieke anamnese en normale spirometrie ('mogelijk astma') toch positief was, en bij een derde van de patiënten met een wél klassieke anamnese ('vermoedelijk astma') negatief was. Dit onderstreept niet alleen de heterogeniteit van de ziekte, maar ook het probleem dat de diagnose 'astma' niet altijd kan worden gesteld of verworpen op basis van anamnese en spirometrie alleen.² Zonder provocatietest zou de laatstgenoemde patiëntengroep wellicht onnodig behandeld zijn met inhalatiecorticosteroïden.

De onlangs herziene NHG-Standaard Astma bij volwassenen adviseert verwijzing voor een provocatietest bij blijvende onzekerheid over de diagnose 'astma', dus wanneer de patiënt aanhoudende luchtwegklachten heeft maar een reversibele of variabele luchtwegobstructie niet kan worden aangetoond.¹ Als de provocatietest in een eerstelijnscentrum kan worden uitgevoerd, kan een verwijzing naar de tweede lijn achterwege blijven en blijft de huisarts de regievoerder. Een belangrijke voorwaarde is wel dat het centrum dat de test uitvoert voldoet aan de

richtlijnen.⁷ Zo moet er een bekwame longfunctieanalist aanwezig zijn en geschoold personeel (bijvoorbeeld een arts) met voldoende kennis over bronchoconstrictie en de behandeling hiervan. Daarnaast moet het centrum beschikken over medicatie om ernstige bronchoconstrictie te kunnen behandelen, dus niet alleen inhalatiemedicatie maar ook adrenaline en zuurstof.

CONCLUSIE

Op basis van de retrospectieve analyse van een *real-life* cohort kunnen we het gebruik van een HPT in een goed uitgerust eerstelijns diagnostisch centrum aanbevelen. Wij zijn van mening dat de HPT grote toegevoegde waarde heeft in de diagnostische work-up van patiënten met luchtwegklachten bij wie op basis van anamnese en spirometrie alleen geen diagnose gesteld kan worden. Het uitvoeren van provocatiests in eerstelijns diagnostische centra kan in potentie het aantal diagnostische verwijzingen naar de tweede lijn reduceren. ■

LITERATUUR

1. Bottema JW, Bouma M, Broekhuizen L, Chavannes NH, Frankemölle LA, Hallensleben C, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen. Versie 5.0. Utrecht: NHG, 2020. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/astma-bij-volwassenen>.
2. Schneider A, Gindner L, Tilemann L, Schermer T, Dinant GJ, Meyer FJ, et al. Diagnostic accuracy of spirometry in primary care. *BMC Pulm Med* 2009;9:31.
3. Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1012–20.
4. Kavanagh J, Jackson DJ, Kent BD. Over- and under-diagnosis in asthma. *Breathe* 2019;15:e20-7.
5. 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.
6. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemièrre C, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA* 2017;317:269.
7. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH, Carlsen K-H, Diamant Z, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J* 2017;49:1601526.
8. Global strategy for asthma management and prevention (2019 update). Fontana (WI): Global Initiative for Asthma (GINA), 2019.
9. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
10. Borak J, Lefkowitz RY. Bronchial hyperresponsiveness. *Occup Med (Lond)* 2016;66:95-105.
11. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:23-30.
12. Histamine provocatietest. Rotterdam: Star-shl, 2021. <https://www.star-shl.nl>, geraadpleegd juli 2021.
13. Bins JE, Metting EI, Muilwijk-Kroes JB, Kocks JW, In 't Veen JC. The use of a direct bronchial challenge test in primary care to diagnose asthma. *NPJ Prim Care Respir Med* 2020;30:45.

Bins JE, Metting EI, Muilwijk-Kroes JB, Kocks JW, In 't Veen JC. De histamineprovocatietest voor astma kan ook in de eerste lijn. *Huisarts Wet* 2021;64:DOI:10.1007/s12445-021-1265-1. Franciscus Gasthuis en Vlietland, afdeling Longgeneeskunde en STZ Expertisecentrum Astma en COPD, Rotterdam: J.E. Bins, longarts: jan-nekebins@gmail.com; dr. J.C.C.M. in 't Veen, longarts. UMC Groningen, Groningen Research Institute for Asthma and COPD, Groningen: dr. E.I. Metting, psycholoog en epidemioloog. Star-shl, medisch diagnostisch centrum, Rotterdam: J.B. Muilwijk-Kroes, longfunctieanalist. UMC Groningen, afdeling Huisartsgeneeskunde, Groningen: prof. dr. J.W.H. Kocks, huisarts. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.