

# Cromoglicaten uit de gratie

De diagnose astma met persisterende obstructie is vervangen door de dubbeldiagnose ‘astma én COPD’. Cromoglicinezuur en nedocromil zijn bij astma minder effectief dan inhalatiecorticosteroiden en daarom verwijderd uit het behandelplan.

Tekst | I.C.Heijboer-Vinks

Aanleiding voor deze tweede herziening van de NHG-Standaard Astma bij volwassenen [1] is de herziening van de richtlijnen in Engeland en Schotland waarop de eerste NHG-Standaard gebaseerd was [2]. De indicaties COPD en astma bij kinderen zijn al herzien en in twee afzonderlijke NHG-Standaarden ondergebracht [3, 4].

Astma is een longaandoening die wordt gekenmerkt door aanvalsgewijze kortademigheid ten gevolge van bronchusobstructie door verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor allergische (IgE-gemedieerde) en niet-allergische (rook, mist, kou, virale infecties, inspanning) prikkels. De longen van mensen met astma reageren met overmatige bronchusobstructie op deze prikkels. Als gevolg hiervan ontstaan lokale ontstekingen in de luchtwegen, waardoor de patiënt last krijgt van kortademigheid, piepen op de borst en/of (productief) hoesten.

Onderbehandeling van astma op langere termijn kan tot (meer) irreversibele bronchoconstrictie leiden, waardoor de conditie van de patiënt kan verslechteren. De nieuwe GOLD-criteria [5, 6] voor het stellen van de diagnose COPD waren aanleiding de diagnose ‘astma met persisterende obstructie’ te vervangen door de dubbeldiagnose ‘astma én COPD’. Patiënten met deze dubbeldiagnose dienen te worden behandeld volgens de NHG-Standaard *Astma bij volwassenen*.

In de Standaard wordt nu onderkend dat sommige geneesmiddelen bronchusobstructie kunnen uitlokken: acetylsalicylzuur, NSAID's, bètablokkers (oraal of als oogdruppel) en ACE-remmers. Het  $\beta_2$ -effect van

cardioselectieve bètablokkers wordt zo minimaal geacht, dat geen respiratoire bijwerkingen worden verwacht bij patiënten met licht tot matig astma én hypertensie of patiënten met licht tot matig astma én hartfalen. De Standaard geeft wel aan dat deze middelen bij ernstig astma of ernstige bronchospasmen gecontraïndiceerd zijn. Cardioselectieve bètablokkers hebben altijd enige  $\beta_2$ -activiteit, in hoge dosering is deze activiteit niet verwaarloosbaar en is de kans op bronchusconstrictie nog steeds aanwezig [7]. Saneren van de comedicatie kan ook bij licht tot matig astma zinvol zijn.

## Behandeling

Doel van de behandeling is verminderen van chronische ontsteking in de luchtwegen en voorkomen van toename van hyperreactiviteit en optreden van astma-aanvallen. Voor

de patiënt moet dit resulteren in een normale piekstroom (of FEV<sub>1</sub>), het ontbreken van functionele beperkingen en het vrijwel afwezig zijn van symptomen overdag en 's nachts.

De Standaard besteedt veel aandacht aan mondelinge voorlichting van de patiënt over het ziektebeeld, het doel en de werking van de medicatie en de inhalatie-instructie. Voor schriftelijke informatie wordt gewezen op het meegeven van NHG-materiaal op dit gebied.

### • Farmacotherapie

Aansluitend op niet-medicamenteuze maatregelen (vermijden van prikkels en saneren van de medicatie) kan medicamenteuze behandeling nodig zijn. Daarvoor wordt – net als in de vorige versie – onderscheid gemaakt in twee soorten astma, waarbij nu de frequentie van het totale aantal



symptomen per week bepaalt of er sprake is van intermitterend astma (twee keer of minder klachten per week; stap 1), of persisterend astma (meer dan twee keer klachten per week; stappen 2, 3 en 4).

## Wat kan de apotheek doen?

- Controleren of de medicatie niet gecontraïndiceerd is voor patiënten met astma.
- De controle op juiste inhalatietechniek en geschiktheid van de inhalatiemethode voor de patiënt overnemen van de huisarts (FPZ-handboek astma/COPD).
- Achterhalen of elke patiënt met een poederinhalator jaarlijks een nieuw apparaat krijgt.
- Patiënten opsporen met een hoog gebruik van kortwerkende bètasympathicomimetica.
- Patiënten opsporen met een gebruik van kortwerkende bètasympathicomimetica vaker dan tweemaal per week over een langere periode die nog geen inhalatiecorticosteroiden gebruiken.
- Patiënten opsporen met een hoog gebruik van langwerkende bètasympathicomimetica zonder inhalatiecorticosteroiden.
- Patiënten opsporen met meerdere stoot- of antibioticakuurtjes per jaar.
- Patiënten opsporen die inhalatiecorticosteroiden gebruiken en recent orofaryngeale antimycotica hebben gehad.
- Astmapatiënten opsporen die cromoglicinezuur of nedocromil gebruiken.
- In het FTO met de huisartsen bespreken welke zorg besteed moet worden aan patiënten met astma aan de hand van de Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak (LESA) over astma/COPD [14]. Samen met de huisartsen bepalen – met behulp van de checklist bij de LESA – welke acties uitgevoerd moeten worden voor astmapatiënten en afspreken wie wat doet en hoe elkaar te informeren.

**Stap 1.** Intermitterend astma, waaronder ook inspanningsastma valt, wordt behandeld met inhalatie van een kortwerkend bètasympathicomimeticum. Wanneer meer dan twee keer per week klachten optreden of wanneer meer dan twee keer per week kortwerkende luchtwegverwijders nodig zijn, moet het gebruik van inhalatiecorticosteroiden erbij overwogen worden.

**Stap 2.** Persisterend astma wordt behandeld met een onderhoudsbehandeling met een lage respectievelijk matige dosis inhalatiecorticosteroïde (stap 2). Het maakt niet uit welke inhalatiecorticosteroïde (beclometason, budesonide of fluticason) wordt gebruikt, zij het dat de dosering laag tot middelhoog moet zijn. Roken vermindert de werking van inhalatiecorticosteroiden [2]. Bijwerkingen van inhalatiecorticosteroiden in lage tot matige dosering, zoals heesheid en orofaryngeale candidiasis, kunnen bestreden worden door iets te eten of te drinken na inhalatie of over te stappen op een dosisaerosol met inhalatiekamer. Eventueel kan het inhalatiecorticosteroïde vervangen worden door een adequate dosering ciclesonide (ook een inhalatiecorticosteroïde) [8]. Ciclesonide wordt in de longen enzymatisch omgezet in de werkzame metaboliet C<sub>21</sub>-desmethylpropyl-ciclesonide, waardoor de bijwerkingen in de keel (heesheid en candidiasis) theoretisch niet zouden kunnen optreden; bewijs hiervoor is nog niet gepubliceerd.

In stap 2 kan bij verergering van de astmasymptomen 'zo nodig' tot maximaal acht inhalaties van een kortwerkend bètasympathicomimeticum bij de bestaande medicatie gebruikt worden. Cromoglicinezuur – in de vorige standaard nog aanbevolen in stap 2 bij allergisch astma – wordt niet meer geadviseerd, omdat het bij astma minder werkzaam is dan inhalatiecorticosteroiden [9]. Nedocromil werd gebruikt bij licht-allergisch, niet-allergisch astma en inspanningsastma. Omdat vergelijkend onderzoek tussen nedocromil en inhalatiecorticosteroiden bij volwassenen met astma ontbreekt, is nedocromil in de Standaard terecht weggelaten [10].

**Stap 3.** Voordat besloten wordt een stap hoger te gaan, dienen telkens samen met de patiënt inhalatietechniek, therapietrouw, vermijden van uitlokkende factoren en rookstatus geëvalueerd te worden. Een andere belangrijke factor voor het slagen van de therapie is vaststelling van de geschiktheid van de inhalator voor de patiënt (zie Inhalatietherapie). Wanneer de behandeldoelen niet worden gehaald, wordt overgegaan naar een volgende behandelstap (stap 3): onderhoudsbehandeling met een matige dosis inhalatiecorticosteroïde en een langwerkend bètasympathicomimeticum.

Het uitsluitend ophogen van de dosis inhalatiecorticosteroïde lijkt minder werkzaam dan de toevoeging van een langwerkend bètasympathicomimeticum aan een matige dosis inhalatiecorticosteroïde. Langwerkende bètasympathicomimetica dienen bij astma niet zonder inhalatiecorticosteroiden te worden gebruikt, omdat met deze middelen alleen de ontsteking niet wordt bestreden. Het gebruik van langwerkende luchtwegverwijders als monotherapie is geassocieerd met een hogere mortaliteit bij astma [11].

Wanneer met de combinatietherapie de behandeldoelen niet worden gehaald, kan zo nodig een kortwerkend bètasympathicomimeticum erbij worden gebruikt, tot maximaal acht inhalaties per dag. Patiënten die in deze stap al gebruikmaken van de combinatie budesonide + formoterol kunnen 'zo nodig' extra inhalaties van dit preparaat gebruiken tot een dosering van 1600 + 48 µg per dag [12]. Als na twee dagen gebruik van deze dosering geen verbetering optreedt, dient de patiënt verwezen te worden naar de longarts (stap 4).

Een bescheiden plaats is ingeruimd voor een leukotrienantagonist: als het inhalatiecorticosteroïde niet goed wordt verdragen kan in plaats daarvan montelukast eenmaal daags worden gegeven, zij het dat montelukast minder werkzaam lijkt te zijn dan inhalatiecorticosteroiden [13].

### • Inhalatietherapie

Astma wordt behandeld met inhalatiemiddelen in de vorm van een poederinhalator,

**ASTMA BIJ VOLWASSENEN NHG-STANDAARD (SAMENVATTING) M27**

**RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK**

**Anamnese**

- Denk aan astma bij dyspnoe, een piepende ademhaling of langer dan 3 weken bestaande hoestklachten
- Besteed onder andere aandacht aan:
  - Aard en ernst van de luchtwegklachten;
  - Aanwijzingen voor allergische prikkels;
  - Aanwijzingen voor niet allergische prikkels;
  - Roken, aantal jaren roken, gemiddeld aantal sigaretten per dag (eventueel als 'pakjaren': een pakjaar is gelijk aan 20 sigaretten per dag gedurende een jaar).

**Lichamelijk onderzoek**

- Let op de mate van dyspnoe, het gebruik van hulpademhalingspijpen en de inspiratiestand.
- Ausculteer de longen; let op verlengd expirium en expirator piepen en bepaal bij ernstige dyspnoe de ademhalings- en hartfrequentie.

**Aanvullend onderzoek**

**Spirometrie**

- Voorafgaand aan test: 8 uur geen kortwerkende en 12 uur geen langwerkende bronchusverwijder.
- Meet FEV<sub>1</sub>, FVC en flow-volumecurve.
- Bij een FEV<sub>1</sub>/FVC-ratio < 0,7: herhaal meting na bronchusverwijdering.
- Bij licht verlaagde waarden na bronchusverwijdering of twijfel tussen astma en COPD: herhaal spirometrie na 3-6 weken.

Screeningstest op inhalatieallergenen.

**Evaluatie**

**Spirometrie**

- Stel diagnose astma bij patiënten met periodiek optreden van dyspnoe, piepen op de borst en/of (productief) hoesten. Reversibiliteit na bronchusverwijdering (FEV<sub>1</sub>-toename ten opzichte van de waarde voor bronchusverwijdering met  $\geq 12\%$  of bij een kleiner longvolume  $\geq 200$  ml) ondersteunt de diagnose en is criteriaal voor de diagnose bij patiënten met periodiek hoesten zonder dyspnoe of piepen op de borst. Herhaal bij blijvend vermeden spirometrie in een periode met klachten.
- Een allergische oorzaak is aannemelijk bij een positieve test op inhalatieallergenen.
- COPD naast astma is aannemelijk bij patiënten >40 jaar met een relevante rookgeschiedenis of een andere risicofactor voor COPD en anamnestic vermoeden van astma gecombineerd met een herhaalde FEV<sub>1</sub>/FVC ratio < 0,7 plus reversibiliteit na bronchusverwijdering. Deze patiënten worden behandeld volgens het behandelingschema voor patiënten met astma.

**RICHTLIJNEN BELEID**

**Voorlichting en adviezen**

- Adviseer met kracht te stoppen met roken (zie NHG-Standaard Stoppen met roken). Herhaal dit advies jaarlijks.
- Adviseer influenza- en pneumococcalvaccinatie.
- Adviseer voldoende te bewegen (bijvoorbeeld dagelijks een half uur matig intensief wandelen, fietsen, zwemmen, fitness). Saneren: zie tekst standaard.

**Medicamenteuze behandeling**

Stap 1. Kortwerkend bèta-2-sympathicomimeticum 'zo nodig' bij intermitterend astma (symptomen  $\leq 2$  keer per week);  $\geq 50$  jaar of bij een hartaandoening lichte voorkeur voor ipratropium.

Stap 2. Lage dosis inhalatiecorticosteroïd (ICS) bij persisterend astma (symptomen >2 keer per week).

- Verhoog dosagegraden naar een matige dosis ICS.
- Bij lokale bijwerkingen: dosiserosol en inhalatiekamer; bij onvoldoende baat tijdelijk dosisverlaging of 1 dd doseren, of als dit niet helpt, een leukotriënantagonist (LTRA, montelukast 1 dd 10 mg).
- Heroverweeg de diagnose en het beleid als maximale stap 2 medicatie na 3 maanden niet geminderd kan worden of behandeldoelen (zie tekst standaard) niet bereikt worden. Consulteer desgewenst de longarts.

**ASTMA BIJ VOLWASSENEN NHG-STANDAARD (SAMENVATTING) M27**

Stap 3. Matige dosis ICS en langwerkend bèta-2-sympathicomimeticum (LWBM).

- Voeg bij niet bereiken van behandeldoelen LWBM toe.
- Bij bijwerkingen van LWBM of een relatieve contra-indicatie zoals een hartaandoening: verhoog dosis ICS of voeg eventueel LTRA toe.
- Bij verslechtering van astma symptomen: 'zo nodig' een kortwerkend bèta-2-sympathicomimeticum of bij onderhoudsbehandeling met budesonide/formoterol 'zo nodig' extra inhalaties daarvan - na adequate instructie en in geval van voldoende ziekte-inzicht.
- Bij het bereiken van de behandeldoelen gedurende 3 maanden: probeer medicatie te minderen tot de laagste effectieve dosis ICS al dan niet in combinatie met LWBM.

Stap 4. Verwijs naar de longarts bij het niet bereiken van behandeldoelen met Stap 3 medicatie.

**Controle**

- Bij patiënten met intermitterend astma is jaarlijkse controle niet noodzakelijk.
- Controleer patiënten met persisterend astma regelmatig, bijvoorbeeld elke 2 tot 4 weken, tot de behandeldoelen of de optimale medicamenteuze behandeling bereikt is. Continueer de hiervoor noodzakelijke medicatie gedurende 3 maanden.
- Controleer patiënten bij wie de behandeldoelen of de optimale medicamenteuze behandeling bereikt is 1 of 2 maal per jaar.
- Adviseer de dosis ICS of stap LWBM na het behalen van de behandeldoelen gedurende 3 maanden. Continueer bij bevredigend resultaat het beleid gedurende 3 maanden of maak bij verslechtering de medicatie wijziging ongedaan.
- Verrich jaarlijks spirometrie bij ICS gebruik en bij diegene die roken.

**Consultatie of verwijzing**

- Bij onvoldoende deskundigheid in het interpreteren van het spirogram.
- Ernstige luchtwegklachten en geringe longfunctieafwijkingen nadat een X-thorax is verricht.
- Bij  $\geq 3$  orale corticosteroïdkuren per jaar.

Doseringen kortwerkende luchtwegverwijders

Stofnaam	Inhalatiepoeder	Dosisaerosol	Maximum/dag
Ipratropium	4 dd 40 microg	4 dd 20 microg	320 microg
Salbutamol*	4 dd 100-400 microg	4 dd 100-200 microg	1600 microg
Terbutasine	4 dd 250-500 microg	-	4000 microg

Dosering inhalatiecorticosteroïden (ICS)

Middel	Lage dosis (per dag)	Matige dosis (per dag)	Hoge dosis (per dag)
Beclometason*	200-400 microg	>400-800 microg	>800-1600 microg
Budesonide	200-400 microg	>400-800 microg	>800-1600 microg
Fluticason inhalatiepoeder	100-250 microg	>250-500 microg	>500-1000 microg

Dosering langwerkende luchtwegverwijders, combinatiepreparaten

Middel	Inhalatiepoeder	Dosisaerosol	Maximum/dag
Formoterol	2 dd 6-12 microg	2 dd 12 microg	48 microg
Salmeterol	2 dd 50 microg	2 dd 25 microg	100 microg
Budesonide/formoterol	2 dd '100/6'-400/12' microg	-	1600/48 microg
Salmeterol/fluticason	2 dd '50/100'-50/500' microg	2 dd '25/50'-25/250' microg	100/1000 microg

\* Bij sommige dosisaerosolen of poederinhalatoren gelden lagere doseringen: raadpleeg het Farmacotherapeutisch Kompas

**Behandeling ernstige exacerbatie**

- Medicamenteuze behandeling:
  - salbutamol, dosisaerosol per inhalatiekamer (100 microg per keer in inhalatiekamer, 5 maal inademend; procedure 4-10 keer herhalen), eventueel per injectie (0,5 mg/ml 1 ml);
  - herhaal inhalaties na enkele minuten;
  - voeg bij onvoldoende verbetering ipratropium 2-4 puffs (1 puff per keer);
  - bij verbetering: prednisolon 1 dd 30 mg gedurende 7-14 dagen.
- Verwijs als:
  - er binnen een half uur geen verbetering optreedt;
  - er thuis onvoldoende zorgmogelijkheden zijn;
  - eerdere exacerbaties steeds noodzakelijk tot een ziekenhuisopname;
  - de patiënt uitgeput raakt.

een (ademgestuurde) dosiserosol of een dosiserosol met inhalatiekamer. Om een optimale longdepositie te bereiken, wordt afhankelijk van adequate hand-longcoördinatie en inspiratoire luchtstroomsterkte gekozen voor een van deze mogelijkheden. Het gebruiksgemak voor de patiënt speelt daarnaast een belangrijke rol bij het slagen van de inhalatietherapie.

Bij falen van de therapie adviseert de Standaard om – voordat de medicatie wordt opgehoogd of uitgebreid naar een volgende stap – het vermijden van uitlokkende factoren, de therapietrouw en de inhalatietechniek te evalueren. De Standaard vermeldt niet dat tevens de geschiktheid van het gekozen inhalatieapparaat heroverwogen moet worden als de inhalatiekracht van de patiënt te veel is teruggelopen.

**• Exacerbaties**

Het beleid bij het optreden van exacerbaties

is ongewijzigd. Wel dient achterhaald te worden of er een verklaarbare reden is voor dit optreden: de inhalatietechniek, de geschiktheid van de inhalatiemethode, de therapietrouw, eventuele uitlokkende factoren en de rookstatus dienen geëvalueerd te worden.

**• Controle**

De controles bestaan uit evaluatie van de klachten, eventueel uitleg over het gebruik van de piekstroommeter, bespreking van medicatiebijwerkingen en de therapietrouw, controle van de inhalatietechniek en uit het nagaan of de medicatie adequaat is of verminderd kan worden. Ook de geschiktheid van de inhalatiemethode voor de patiënt kan heroverwogen te worden. De aanbevolen frequentie waarmee deze controles moeten plaatsvinden is gewijzigd. Bij intermitterend astma en daarvoor incidenteel gebruik van uitsluitend een kortwerkend bètasymphati-

comimeticum 'zo nodig', wordt controle aanbevolen zodra het gebruik daarvan toeneemt.

Bij persisterend astma met onderhoudstherapie (inhalatiecorticosteroïde, langwerkend bètasymphaticomimeticum) dient als de behandeldoelen bereikt zijn eenmaal per zes maanden controle plaats te vinden. Als de behandeldoelen niet gehaald worden tijdens onderhoudstherapie wordt elke twee tot vier weken gecontroleerd. Rokers en gebruikers van inhalatiecorticosteroïden dienen in elk geval jaarlijks gecontroleerd te worden met spirometrie.

I.C. Heijboer-Vinks, namens de Werkgroep voor Farmacotherapie en Geneesmiddelinformatie, WINAp, Den Haag.

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

## LITERATUUR

- 1 Geijer RMM, Chavannes NH, Muris JWM, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen. Tweede herziening. Huisarts Wet. 2007;50(11):537-51.
- 2 Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, updated 2006. NIH Publication No 02-3568. www.ginasthma.org.
- 3 Smelee IJM, Van Weel C, Van Schayck CP, et al. NHG-Standaard COPD. Tweede herziening. Huisarts Wet. 2007;50(8):362-79.
- 4 Bindels PJE, Van der Wouden JC, Ponsioen BP, et al. NHG-Standaard Astma bij kinderen. Tweede herziening. Huisarts Wet. 2006;49(11):557-72.
- 5 Pauwels RA, Buist S, Caverley PMA, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1256-76.
- 6 Fabbri LM, Hurd SS, for the GOLD Scientific Committee. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2003 update. Eur Resp J. 2003;22:1-2.
- 7 KNMP-Kennisbank. Contra-indicatie nr. 1423 – Astma/copd: betablokkers, selectief.
- 8 Dyer MJ, Halpin DMG, Stein K. Inhaled ciclesonide versus inhaled budesonide or inhaled beclomethasone or inhaled fluticasone for chronic asthma in adults: a systemic review. BMC Fam Pract. 2006;7:34-46.
- 9 Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, et al. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art.No.: CD003558. DOI: 10.1002/14651858.CD003558.pub2.
- 10 Sridhar AV, McKean M. Nedocromil sodium for chronic asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art.No.: CD004108. DOI: 10.1002/14651858.CD004108.pub2.
- 11 Bijl D. Wat heeft 2006 ons gebracht? Geneesmiddelenbulletin. 2007;41:1-8.
- 12 Farmacotherapeutisch Kompas: medisch farmacotherapeutische voorlichting. Amstelveen: Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor Zorgverzekeringen; 2007 p. 505.
- 13 Onderhoudstherapie bij astma. Med Farm Med. 2002;40(5):70.
- 14 Boomsma LJ, Van Horssen N, Verduijn MM, et al. LESA Chronische medicatie bij astma/ COPD en diabetes mellitus type 2. Huisarts Wet. 2006;49(10):511-5.