

FARMACOTHERAPIE BIJ CHRONISCH ASTMA

In dit artikel wordt aandacht besteed aan de medicamenteuze behandeling van chronisch astma. Daarbij wordt vooral gesteund op de GINA (“Global Initiative for Asthma”)-aanbevelingen en de Britse aanbevelingen. De geneesmiddelen gebruikt bij astma worden klasse per klasse besproken, met aandacht voor hun plaats in de behandeling, en voor hun ongewenste effecten. Verder wordt ook gesproken over de stapsgewijze medicamenteuze aanpak van astma: de onderhoudsbehandeling is afhankelijk van de longfunctieparameters en van de ernst van de symptomen. De onderhoudsbehandeling, enerzijds bij volwassenen en kinderen ouder dan 5 jaar, en anderzijds bij kinderen jonger dan 5 jaar, wordt in tabellen samengevat.

Astma wordt gekenmerkt door reversibele luchtwegobstructie en door bronchiale hyperreactiviteit op aspecifieke prikkels en vaak ook allergenen. De klachten hebben een recidiverend karakter, en zijn vooral piepende ademhaling, hoest en kortademigheid. Aan de basis ligt een chronisch inflammatoir proces. Astma is vooral een klinische diagnose die bevestigd kan worden door het vaststellen van een reversibel obstructief longlijden en bronchiale hyperreactiviteit.

In dit artikel wordt aandacht besteed aan de farmacotherapie bij chronisch astma. Vanzelfsprekend zijn continue informatie, evaluatie en opvolging van de patiënt belangrijk, en dienen uitlokkende factoren (b.v. allergenen zoals huisstofmijt en pollen, sigarettenrook...) te worden vermeden. Het doel van de behandeling is optimale symptoomcontrole, behoud van maximale longfunctie op lange termijn, en terugdringen van de astmamortaliteit, dit alles met een minimum aan ongewenste effecten.

Op basis van het klachtenpatroon, de éénsecondewaarde (ESW) en de expiratoire piekstroom (PEF) wordt astma als volgt ingedeeld, wetende dat niet aan alle criteria moet voldaan zijn om een patiënt in te delen in een bepaalde categorie.

- *Intermitterend astma*. Symptomen minder dan eenmaal per week; nachtelijke symptomen hoogstens tweemaal per maand; klachtenvrij en normale longfunctie tussen de exacerbaties; PEF of ESW $\geq 80\%$ van de waarde voorspeld op basis van factoren zoals leeftijd en geslacht, of van de beste persoonlijke waarde (hoogste waarde bekomen bij meerdere metingen daags over een tijdspanne van 2 à 3 weken, in een periode dat het astma onder controle is); diurnale variabiliteit in ESW of PEF minder dan 20%.
- *Mild persisterend astma*. Symptomen minstens eens per week, maar niet elke dag; nachtelijke symptomen meer dan tweemaal per maand; symptomen die de dagelijkse activiteiten en nachtrust kunnen verstoren; ESW of PEF

≥80% van de voorspelde waarde of van de beste persoonlijke waarde; diurnale variabiliteit in ESW of PEF 20 à 30%.

- *Matig persisterend astma*. Dagelijks klachten; nachtelijke symptomen meer dan eenmaal per week; nood aan dagelijks gebruik van kortwerkende β_2 -mimetica; symptomen die dagelijkse activiteiten en nachtrust verstoren; ESW of PEF tussen de 60 en 80% van de gemiddelde voorspelde waarde of van de beste persoonlijke waarde; diurnale variabiliteit in ESW of PEF meer dan 30%.
- *Ernstig persisterend astma*. Dagelijks klachten; frequente nachtelijke symptomen; frequente exacerbaties; beperking van de fysieke inspanningen; ESW of PEF ≤ 60% van de gemiddelde voorspelde waarde of van de beste persoonlijke waarde; diurnale variabiliteit in ESW of PEF meer dan 30%.

Anti-astmageneesmiddelen

Bij de behandeling van astma gebruikt men β_2 -mimetica (kortwerkende of langwerkende), anticholinergica (kortwerkende, niet de langwerkende), corticosteroiden (via inhalatie en systemisch), antagonist van de leukotrieenreceptoren, theophylline en natriumcromoglycaat. Het onderscheid tussen stoffen met bronchodilaterende eigenschappen en deze met anti-inflammatoire eigenschappen is niet absoluut: voor de β_2 -mimetica en de anticholinergica overweegt het bronchodilaterend effect, terwijl de corticosteroiden en de antagonist van de leukotrieenreceptoren vooral actief zijn door hun anti-inflammatoire werking; theophylline bezit bescheiden bronchodilaterende, en mogelijk ook anti-inflammatoire eigenschappen; natriumcromoglycaat inhibeert de media-torenvrijstelling.

Kortwerkende β_2 -mimetica

Kortwerkende β_2 -mimetica via inhalatie (salbutamol, fenoterol, terbutaline) vormen de eerste keuze bij bestaan van symptomen. Volgens de aanbevelingen dienen zij, onafhankelijk van de ernst van het astma, enkel te worden toege-dient wanneer de symptomen dit vereisen (“rescue”); toediening volgens een vast schema wordt niet meer aanbevolen. Bij patiënten met intermitterend astma kan dit de enige behandeling zijn. Toename in het gebruik van kortwer-kende β_2 -mimetica (b.v. dagelijks) wijst er op dat de ziekte onvoldoende onder controle is, en dat het noodzakelijk is een anti-inflammatoire behandeling te starten, of de bestaande onderhoudsbehandeling te herzien.

Kortwerkende β_2 -mimetica via inhalatie zijn eveneens een eerste keuze voor toediening vóór de inspanning bij inspanningsgebonden astma, en vóór een verwachte blootstelling aan een allergeen.

De plaats van oraal gegeven β_2 -agonisten, onder vorm van comprimés, oplossing of siroop (salbutamol, fenoterol, tulobuterol), is gering, gezien het groter risico van ongewenste effecten. Orale toediening kan overwogen worden in de zeldzame gevallen dat correcte inhalatie niet kan worden aangeleerd.

De belangrijkste ongewenste effecten van β_2 -agonisten zijn tremor, hoofdpijn, tachycardie, hartkloppingen, agitatie, en, bij hoge doses, hypokaliëmie. Het

risico van ongewenste effecten is geringer na toediening via inhalatie dan na orale toediening.

Langwerkende β_2 -mimetica

Langwerkende β_2 -mimetica via inhalatie (formoterol, salmeterol; werkingsduur van minstens 12 uur) worden gebruikt in de onderhoudsbehandeling van astma. Ze zijn bij volwassenen de eerste keuze als “add-on” behandeling, wanneer niettegenstaande een behandeling met inhalatiecorticosteroiden het astma onvoldoende onder controle is. Er is evidentie dat toevoegen van een langwerkend β_2 -mimeticum via inhalatie doeltreffender is in termen van symptoomcontrole en verbetering van de longfunctie, dan opdrijven van de dosis van het inhalatiecorticosteroid. De evidentie van doeltreffendheid voor langwerkende β_2 -agonisten bij kinderen is beperkter dan bij volwassenen. De behandeling met inhalatiecorticosteroiden mag niet worden gestopt tijdens behandeling met langwerkende β_2 -mimetica, ook niet wanneer de symptomen duidelijk verbeteren.

Salmeterol werkt traag (na 10 tot 20 minuten) en is niet geschikt voor de behandeling van acute symptomen. Formoterol werkt even snel als de kortwerkende β_2 -mimetica (na een drietal minuten), maar het gebruik ervan als “rescue”-medicatie moet, volgens de GINA-aanbevelingen, verder worden onderzocht. Formoterol kan, volgens de Belgische bijsluiter, gebruikt worden vóór de inspanning bij inspanningsgebonden astma, en vóór een verwachte blootstelling aan een allergeen.

Er is gesuggereerd, doch niet algemeen aanvaard, dat na langdurig gebruik van een langwerkend β_2 -mimeticum, het bronchoprotectief effect zou afnemen, en dat kortwerkende β_2 -mimetica op het ogenblik van optreden van een bronchospasme dan minder doeltreffend zouden zijn.

De ongewenste effecten zijn deze van de kortwerkende β_2 -mimetica (zie hoger). [In de Belgische bijsluiter (situatie op 10 oktober 2005) is gebruik van formoterol voorzien vanaf de leeftijd van 5 jaar (Foradil[®]) of 6 jaar (Oxis[®]), gebruik van salmeterol (Serevent[®]) vanaf de leeftijd van 4 jaar.]

Anticholinergica

Anticholinergica via inhalatie (ipratropium; het langwerkend anticholinergicum tiotropium wordt niet aangeraden bij astma) worden gebruikt voor de behandeling van symptomen. Hun bronchodilaterend effect bij astmapatiënten is minder uitgesproken [n.v.d.r.: en treedt minder snel op] dan dit van β_2 -mimetica, en ze zijn dan ook vooral een alternatief wanneer kortwerkende β_2 -mimetica gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden. Ze kunnen bij een opstoot mogelijk enig bijkomend bronchodilaterend effect geven bij dit van de kortwerkende β_2 -mimetica.

Ongewenste effecten van anticholinergica via inhalatie zijn vooral droge mond en bittere smaak; obstipatie en urineretentie zijn zelden gerapporteerd.

Theofylline

De plaats van theofylline (onder vorm van tabletten of capsules met vertraagde vrijstelling) is beperkt, zeker bij kinderen. Dit heeft te maken met het risico van ernstige ongewenste effecten (b.v. convulsies, aritmieën), en de noodzaak voor strikte monitoring. Theofylline kan eventueel nog gebruikt worden voor de controle van nachtelijke symptomen die blijven bestaan ondanks onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden, of als “add-on” behandeling bij ernstig astma wanneer andere middelen onvoldoende doeltreffend zijn.

Corticosteroiden

Inhalatiecorticosteroiden (beclomethason, budesonide, fluticason) vormen de basisbehandeling voor de langetermijncontrole van astma, en, volgens de aanbevelingen, zouden alle patiënten met persistent astma behandeld moeten worden met inhalatiecorticosteroiden. De doses worden in onderstaande tabellen vermeld: let wel op dat de dosis soms verschilt in functie van de toedieningsvorm (doseeraërosol, poeder). Tijdelijke orale toediening van corticosteroiden kan noodzakelijk zijn bij ernstig persistent astma en bij een astma-crisis. [N.v.d.r.: er bestaat discussie of inhalatiecorticosteroiden moeten worden verder gezet tijdens een behandeling met orale corticosteroiden. Het gelijktijdig toedienen van corticosteroiden oraal en via inhalatie laat soms toe de orale corticosteroiden sneller af te bouwen; bij kinderen verkiest men echter vaak de inhalatiecorticosteroiden tijdelijk te stoppen, en deze pas te herstarten wanneer men de orale corticosteroiden wenst af te bouwen. Bij een ernstige aanval is de patiënt meestal niet meer in staat correct te inhaleren; bijgevolg worden corticosteroiden dan 1 tot 3 dagen per os toegediend waarna wordt verder gegaan met corticosteroiden via inhalatie.]

Bij de aanbevolen doses is het risico van ongewenste effecten van inhalatiecorticosteroiden gering; dit risico weegt in elk geval niet op tegenover de bewezen doeltreffendheid. Lokale ongewenste effecten zijn vooral orofaryngeale candidose. Het risico van ongewenste effecten ter hoogte van de mondholte kan verminderd worden door gebruik te maken van een doseeraërosol met voorzetkamer, of door achteraf te gorgelen met water (steeds ook de inhalatietechniek controleren). Systemische ongewenste effecten zijn o.a. bijnierschorsinsufficiëntie (met b.v. hypoglykemie) en verminderde botdensiteit; volgens de GINA-aanbevelingen is het risico van ongewenste effecten met beclomethasondipropionaat (of een equivalent ervan) gering tot doses van 500 µg p.d. bij volwassenen, en tot 400 µg p.d. bij kinderen [zie ook Folia december 1997 en januari 2003 i.v.m. bijnierschorsinsufficiëntie door inhalatiecorticosteroiden]. Er is geen evidentie dat bij patiënten op inhalatiecorticosteroiden profylactische behandeling voor osteoporose zinvol is. Tijdens behandeling met inhalatiecorticosteroiden kan groeivertraging optreden, vooral bij jonge kinderen en bij gebruik van hoge doses. Groeivertraging kan evenwel ook een gevolg zijn van slecht gecontroleerd astma, en alle gegevens wijzen er op dat de lengte uiteindelijk bereikt op volwassen leeftijd niet wordt beïnvloed door gebruik van inhalatiecorticosteroiden.

Natriumcromoglycaat

Natriumcromoglycaat kan nuttig zijn vóór blootstelling aan een allergeen of vóór een inspanning die zou kunnen leiden tot een astma-aanval. Het is volgens de aanbevelingen ook een mogelijke optie voor de onderhoudsbehandeling bij kinderen en volwassenen met mild persisterend astma, maar het is daarbij geen eerste keuze. Een meta-analyse van gecontroleerde studies toonde dat langetermijnbehandeling met natriumcromoglycaat bij kinderen met astma niet doeltreffender is dan placebo [Thorax 2000; 55:913-20].

Met natriumcromoglycaat kunnen irritatie van de luchtwegen en exantheem optreden.

Antagonisten van de leukotriënenreceptoren [zie ook Folia september 1999]

De antagonisten van de leukotriënenreceptoren (montelukast, zafirlukast) worden gebruikt in de onderhoudsbehandeling van astma. Hun rol daarbij is nog steeds niet duidelijk. In de richtlijnen beschouwt men deze middelen als tweede keuze, na de inhalatiecorticosteroiden. Bij mild persisterend astma kunnen ze de enige behandeling zijn, ook bij kinderen; de aanbeveling voor gebruik bij kinderen met mild persisterend astma is evenwel op weinig evidentie gebaseerd. Bij ernstiger astma kunnen de antagonisten van de leukotriënenreceptoren gebruikt worden als “add-on”-behandeling wanneer de symptomen onvoldoende onder controle zijn door inhalatiecorticosteroiden; volgens sommige kortetermijnstudies zijn ze daarbij minder doeltreffend dan langwerkende β_2 -mimetica, één langetermijnstudie (over 1 jaar) toont geen verschil in doeltreffendheid.

De antagonisten van de leukotriënenreceptoren worden ook als langetermijnbehandeling gebruikt bij inspanningsgebonden astma.

Ongewenste effecten zijn onder andere hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen met zelden hepatitis, en soms hyperbilirubinemie en overgevoeligsreacties. Bij patiënten behandeld met leukotriënenreceptorantagonisten zijn gevallen van Churg-Strauss syndroom (auto-immuunziekte gekenmerkt door eosinofilie, vasculitis) gezien: bij de meeste patiënten trad dit syndroom op bij de reductie van de dosis van de systemisch gebruikte corticosteroiden.

[In de Belgische bijsluiter (situatie op 10 oktober 2005) wordt gebruik van montelukast (Singulair[®]) voorzien vanaf de leeftijd van 2 jaar, en gebruik van zafirlukast (Accolate[®], Resma[®]) vanaf de leeftijd van 5 jaar.]

Stapsgewijze farmacotherapeutische aanpak van chronisch astma

In de tabellen wordt de stapsgewijze farmacotherapeutische aanpak van astma gegeven. Tabel 1 betreft volwassenen en kinderen vanaf 5 jaar, tabel 2 betreft kinderen jonger dan 5 jaar.

Enkele opmerkingen bij de tabellen

- De behandeling van astma gebeurt stapsgewijze (stap 1 tot 4), afhankelijk van de longfunctieparameters en van de ernst van de symptomen (cfr. supra in verband met de classificatie van astma). De behandeling wordt zodanig gekozen dat de symptomen zo snel mogelijk worden verlicht, en de longfunctie wordt genormaliseerd.
- Indien de symptomen dit vereisen, dient naast de dagelijkse onderhoudsbehandeling, een snelwerkende bronchodilator (bij voorkeur een kortwerkend β_2 -mimeticum via inhalatie, eventueel een anticholinergicum via inhalatie of een kortwerkende β_2 -agonist oraal) te worden toegepast, evenwel niet frequenter dan 3 tot 4 maal per dag.
- De behandeling moet regelmatig worden herzien. Wanneer het astma verslechtert, dient naar een volgende stap te worden overgegaan. Wanneer het astma onder controle is, kan een stapsgewijze afbouw van de medicatie beproefd worden.
- Eens het astma onder controle is gedurende 3 maand, kan getracht worden de onderhoudsbehandeling af te bouwen. Men tracht eerst het inhalatiecorticosteroid af te bouwen, tot een dosis van 500 μg beclomethason of equivalent ervan; nadien kan getracht worden de add-on behandeling af te bouwen. De afbouw moet gradueel gebeuren (voor het inhalatiecorticosteroid b.v. vermindering van de dosis met 25% om de 3 maand).
- Alvorens de behandeling te wijzigen is het belangrijk na te gaan of de patiënt therapietrouw is, en de goede inhalatietechniek bezit. Bij therapieresistent astma is het nuttig het bestaan van andere aandoeningen uit te sluiten (b.v. rhinosinusitis, chronische infectie, COPD).
- De aanbevelingen voor de behandeling van zwangere vrouwen met astma verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Er is natuurlijk het mogelijke risico van teratogeniteit, maar men neemt momenteel aan dat het voor de zwangere vrouw en het kind veiliger is behandeld te worden met anti-astmageneesmiddelen dan dat de vrouw astmasymptomen of -aanvallen heeft. Voor orale corticosteroiden bestaat er een vermoeden van risico van gespleten gehemelte, maar bij duidelijke indicatie (b.v. ernstige exacerbatie) weegt dit mogelijk risico niet op tegenover de voordelen.

Inhalatiesystemen

Voor inhalatiegeneesmiddelen zijn verschillende farmaceutische vormen beschikbaar: doseeraërosol (al dan niet met voorzetkamer), poederinhalator en vernevelaar.

- Een *doseeraërosol met voorzetkamer* (bij kinderen jonger dan 4 jaar met een masker) wordt bij jonge kinderen en bejaarden aanbevolen voor elk geneesmiddel. Voor de toediening van inhalatiecorticosteroiden is ook bij oudere kinderen en volwassenen een doseeraërosol met voorzetkamer aangegeven. Bij acute symptomen heeft men niet altijd een voorzetkamer bij de

hand: de voorkeur kan dan worden gegeven aan een doseeraërosol waarbij coördinatie van inademing en inhalatie niet noodzakelijk is (b.v. Airomir autohaler®).

- De *poederinhalator* kan voor toediening van inhalatiecorticosteroiden vanaf de leeftijd van 5 jaar, een alternatief zijn voor de doseeraërosol met voorzetkamer. Poederinhalatie veronderstelt dat de patiënt voldoende respiratoir debiet bezit, wat bij een acute aanval een probleem kan zijn; er zijn poederinhalatoren die werken bij gering ademhalingsdebiet (b.v. Bricanyl turbohaler®).
- Een *vernevelaar* wordt slechts aanbevolen bij zeer jonge kinderen of bij ernstige opstoten.

Enkele referenties

Aanbeveling voor Goede Medische Praktijkvoering. Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen. Via www.wvvh.be

- Astma bij kinderen. *Huisarts Nu* 1999;28:351-73
- Astma bij volwassenen. *Huisarts Nu* 2003;32:275-300

British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Via www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/63/index.html (update april 2004). Dit is een update van de richtlijn van februari 2003 (gepubliceerd in *Thorax* [2003;58, suppl. 1])

Demoly P en Daures J-P. Managing asthma during pregnancy. *Lancet* 2005;365:1212-13

Global strategy for asthma management and prevention. Workshop Report (update oktober 2004). Global Initiative for Asthma (GINA). Via www.ginasthma.com
Heaney LG, Robinson DS. Severe asthma treatment: need for characterizing patients. *Lancet* 2005;365:974-76

Martindale, The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press 34^{ste} editie, 2004.

Sin DD, Man J, Sharpe H, Gan WQ, Man SFP. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:367-76

Themanummer: "De behandeling van astma". *Minerva* 2004;3:154-69.

Glossarium

- **Eénsecondewaarde (ESW)** of geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1): de maximale hoeveelheid lucht die na een maximale inspiratie kan worden uitgeademd in de eerste seconde na het begin van de uitademing.
- **Expiratoire piekstroom (PEF)**: de maximale volumestroom die tijdens maximaal geforceerde expiratie (na volledige inademing) bereikt wordt.

Tabel 1: Stapsgewijze medicamenteuze aanpak van astma: dagelijkse onderhoudsbehandeling bij volwassenen en kinderen ouder dan 5 jaar

Ernst	
Stap 1: intermitterend astma	Geen onderhoudsbehandeling vereist (in geval van ernstige exacerbaties, behandelen zoals in Stap 2)
Stap 2: mild persisterend astma	Eerste keuze: lage dosis inhalatiecorticosteroïd (volwassene: 200 à 500 µg p.d. beclomethason of budesonide; 100 à 250 µg p.d. fluticason; kind: < 100 à 400 µg p.d. budesonide of equivalent) Tweede keuze: antagonist van de leukotriënenreceptoren of natriumcromoglycaat
Stap 3: matig persisterend astma	Eerste keuze: lage dosis inhalatiecorticosteroïd plus langwerkend β_2 -mimeticum via inhalatie Indien onvoldoende doeltreffend: de dosis van het inhalatiecorticosteroïd verhogen (bij de volwassene: tot 1000 µg p.d. beclomethason of budesonide, tot 500 µg p.d. fluticason; bij het kind: tot 800 µg p.d. budesonide of equivalent) Tweede keuze: lage tot middelmatig hoge dosis inhalatiecorticosteroïden (zie hierboven) plus een antagonist van de leukotriënenreceptoren
Stap 4: ernstig persisterend astma	Eerste keuze: hoge dosis inhalatiecorticosteroïd (volwassene: > 1000 µg p.d. beclomethason of budesonide; > 500 µg p.d. fluticason; kind: > 800 µg p.d. budesonide of equivalent) plus langwerkend β_2 -mimeticum via inhalatie Indien onvoldoende doeltreffend kan een antagonist van de leukotriënenreceptoren, theofylline onder vorm van vertraagde vrijstelling, en/of – tijdelijk – een corticosteroïd oraal worden toegevoegd. Tweede keuze: hoge dosis inhalatiecorticosteroïd plus een antagonist van de leukotriënenreceptoren of theofylline onder vorm van een preparaat met vertraagde vrijstelling, met mogelijk, tijdelijk, een oraal corticosteroïd.

Tabel 2: Stapsgewijze medicamenteuze aanpak van astma: dagelijkse onderhoudsbehandeling bij kinderen jonger dan 5 jaar

Ernst	
Stap 1: intermitterend astma	Geen onderhoudsbehandeling vereist (in geval van ernstige exacerbaties, behandelen zoals in Stap 2)
Stap 2: mild persisterend astma	Eerste keuze: lage dosis inhalatiecorticosteroid (< 100 à 400 µg budesonide p.d. of equivalent) Tweede keuze: antagonist van de leukotrieenreceptoren of natriumcromoglycaat
Stap 3: matig persisterend astma	Middelmatig hoge dosis inhalatiecorticosteroid (400 à 800 µg budesonide p.d. of equivalent), in 2 giften Indien dit onvoldoende is, kan een antagonist van de leukotrieenreceptoren worden toegevoegd, of kan de dosis van het inhalatiecorticosteroid worden verhoogd. In de Britse aanbevelingen wordt aangeraden om in dit stadium niet hoger te doseren dan 400 µg budesonide of equivalent p.d., maar een “add-on”-behandeling te starten alvorens de dosis van het corticosteroid verder te verhogen.
Stap 4: ernstig persisterend astma	Hoge dosis inhalatiecorticosteroid (> 800 µg budesonide p.d. of equivalent) plus langwerkend β ₂ -mimeticum via inhalatie Indien dit onvoldoende is, kan een antagonist van de leukotrieenreceptoren, theofylline onder vorm van een preparaat met vertraagde vrijstelling en/of – tijdelijk – een corticosteroid oraal worden toegevoegd.