

NHG-Standaard Astma bij volwassenen

Tweede herziening

Geijer RMM, Chavannes NH, Muris JWM, Sachs APE, Schermer T, Smeele IJM, Thoonen B, Van der Molen T, Van Schayck CP, Van Weel C, Kolnaar BGM, Grol MH. *Huisarts Wet* 2007;50(11):537-51.

De standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie van de NHG-Standaard COPD en astma bij volwassenen: diagnostiek' (*Huisarts Wet* 2001;44:107-17) en de NHG-standaard Astma bij volwassenen: behandeling' (*Huisarts Wet* 2001;44:153-64).

Inleiding

De NHG-Standaard Astma bij volwassenen geeft richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van astma of bij het vermoeden van astma bij personen vanaf 16 jaar.¹ Richtlijnen voor de diagnostiek of behandeling van astma bij personen tot en met 16 jaar worden beschreven in de NHG-Standaard Astma bij kinderen en richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van allergische rinitis in de NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis. Richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van COPD zijn te vinden in de NHG-Standaard COPD.

De diagnostiek bestaat primair uit anamnese en lichamelijk onderzoek en wordt ondersteund met longfunctieonderzoek, bij voorkeur spirometrie. Patiënten met de diagnose astma en COPD worden behandeld volgens de richtlijnen voor patiënten met astma.

Naast algemene maatregelen, zoals herhaald aandacht voor niet roken en het vermijden van meer roken en voor saneren bij een allergie voor huisstofmijt of andere binnenshuis voorkomende allergenen, bestaat de behandeling uit voorlichting en medicatie.

De huisarts kan een deel van de zorg voor patiënten met astma, zoals voorlichting, hulp bij saneren en stoppen met roken, longfunctieonderzoek en inhalatie-instructie, delegeren aan een praktijkondersteuner of een goed geïnstrueerde praktijkassistente (zie de NHG-Praktijkwijzer Astma/COPD). De inhalatie-instructie kan ook worden uitbesteed aan de apotheek.

Bij de implementatie wordt aanbevolen

gebruik te maken van het instructiemateriaal van het NHG.

Gestreefd wordt naar het bereiken van behandeldoelen die omschreven zijn in tabel 1; de in de dagelijkse praktijk gehanteerde behandeldoelen zijn mede afhankelijk van het persoonlijke streefdoel van de patiënt.² Bij de meeste patiënten met astma zijn deze behandeldoelen te bereiken. Bij een klein deel van de patiënten worden één of meer behandeldoelen niet bereikt, ondanks maximale behandeling. In dat geval spreekt men van 'niet optimaal in te stellen astma'. Daarentegen zijn er ook patiënten met astma met langdurige remissies na afbouw van de medicamenteuze behandeling. De levensverwachting van patiënten met astma is in het algemeen nauwelijks verminderd. De huisarts wordt in staat geacht het merendeel van de volwassenen met astma te begeleiden en te behandelen. Bij diagnostische problemen of bij moeilijk in te stellen astma wordt verwijzing naar en/of samenwerking met een longarts aanbevolen.

Achtergronden

Epidemiologie

Astma debuteert vooral op jonge kinderleeftijd, maar kan ook na het vijftigste jaar voor het eerst optreden.³ De incidentie van astma in de huisartsenpraktijk is bij volwassenen ongeveer 6 per 1000 patiënten per jaar en daalt licht met de leeftijd. De prevalentie is ongeveer 28 per 1000 patiënten, dalend van ruim 30 bij jongvolwassenen tot ruim 20 bij 65-plussers.⁴ In de huisartsenpraktijk wordt astma bij volwassenen gemiddeld anderhalf maal vaker vastgesteld bij mannen dan bij vrouwen. Over verschillen in prevalentie van astma bij de autochtone bevolking en in de verschillende allochtone groepen in Nederland is geen duidelijke uitspraak mogelijk.

Pathofysiologie en etiologie

Astma is een longaandoening die wordt gekenmerkt door aanvalsgewijs optredende bronchusobstructie op basis van een verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor allergische (IgE-gemedieerde) en

niet-allergische prikkels (inspanning, rook, fijn stof, mist, kou, virale infecties), met als pathologisch substraat een chronische ontstekingsreactie. De eigenschap van de luchtwegen om met een versterkte bronchusobstructie te reageren op de genoemde prikkels, waarop gezonde mensen niet of nauwelijks reageren, wordt bronchiale hyperreactiviteit genoemd.

Allergisch astma en allergische rinitis komen vaak in combinatie voor. Bij beide aandoeningen spelen dezelfde pathofysiologische mechanismen een rol. Astma heeft een

Belangrijkste wijzigingen

- De richtlijnen voor astma bij volwassenen en COPD zijn anno 2007 te vinden in twee afzonderlijke standaarden: NHG-Standaard Astma bij volwassenen en NHG-Standaard COPD.
- 'Astma met persisterende obstructie' is vervangen door de dubbeldiagnose astma én COPD.
- De prednisolontest om astma van COPD te onderscheiden is vervallen.
- Bij longfunctieonderzoek gaat de voorkeur uit naar spirometrie; een toename van de FEV₁ ten opzichte van de waarde vóór bronchusverwijding met $\geq 12\%$ of bij een kleiner longvolume met ≥ 200 ml (dus niet meer $\geq 9\%$ van de voorspelde waarde) ondersteunt de diagnose astma.

Kernboodschappen

- De diagnose astma wordt gesteld op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek, en wordt ondersteund door longfunctieonderzoek.
- Centraal staat het bereiken van de behandeldoelen, in eerste instantie met niet-medicamenteuze maatregelen, aangevuld met medicamenteuze behandeling conform het stappenplan.
- Voordat de bestaande medicatie wordt opgehoogd of uitgebreid, moeten eerst het vermijden van uitlokkende factoren, de therapietrouw en de inhalatietechniek worden gecontroleerd.
- Bij het niet bereiken van de behandeldoelen met een matige dosis van een inhalatiecorticosteroid (ICS; stap 2), wordt een langwerkend bèta-2-sympathomimeticum (LWBM) toegevoegd; er is geen indicatie voor een onderhoudsbehandeling met LWBM zonder ICS.

Tabel 1 Behandeldoelen

Symptomen overdag	(Vrijwel) afwezig (≤ 2 maal per week)
Functionele beperkingen	Afwezig
Nachtelijk symptomen	Afwezig
Gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders	(Vrijwel) afwezig (≤ 2 maal per week)
FEV ₁ of piekstroom (PEF)	Normaal
Astma-exacerbatie	(Vrijwel) afwezig (< 1 maal per jaar)

Tabel 2 Verschillen tussen COPD en astma

	Astma	COPD
Belangrijkste risicofactor Pathofysiologie	Atopie Luchtwegobstructie door inflammatie bronchuswand	Roken Complex; luchtwegobstructie door ontsteking bronchuswand en perifere luchtwegen, maar ook door irreversibele beschadiging longparenchym
Vóórkomen Beloop	Alle leeftijden Overwegend gunstig met variabele symptomen	Meestal > 40 jaar Overwegend chronisch met geleidelijk progressieve symptomen
Allergologisch onderzoek Longfunctieonderzoek Longfunctie Levensverwachting Inhalatiecorticosteroid (ICS)	Geïndiceerd Spirometrie (eventueel piekstroommeting) Overwegend normaal (of met reversibele obstructie) (Vrijwel) normaal bij optimale behandeling Meestal geïndiceerd, behalve bij weinig frequente klachten	Niet geïndiceerd Spirometrie Blijvend verminderd (irreversibele obstructie) Verminderd, ook bij optimale behandeling Niet geïndiceerd, behalve bij frequente exacerbaties

complexe genetische achtergrond. Behalve genetische factoren spelen omgevingsfactoren een belangrijke rol bij het ontwikkelen van astma, zoals sensibilisatie voor inhalatieallergenen.⁵

De volgende factoren kunnen de astma-klachten verergeren:

- allergische prikkels, bijvoorbeeld door huisstofmijt, huisdieren, pollen en beroepsgebonden allergenen;⁶
- niet-allergische prikkels, zoals virale infecties, (tabaks)rook, luchtvervuiling en lichamelijke inspanning;⁷
- medicijnen, zoals acetylsalicylzuur (aspirine), NSAID's, bètablokkers – vooral de niet-selectieve, zowel oraal als in oogdruppels – en ACE-remmers, en (zelden) voedselallergenen.⁸

Bij patiënten met licht of matig ernstig astma kunnen indien nodig cardioselectieve bètablokkers voor de behandeling van hypertensie of hartfalen worden voorgeschreven, maar deze middelen zijn gecontra-indiceerd bij ernstig astma of bij een ernstig bronchospasme in de anamnese.⁹

Bij patiënten ouder dan 40 jaar is het onderscheid tussen astma en COPD niet altijd goed mogelijk (zie ook tabel 2). Bij patiënten met astma kunnen op middelbare leeftijd door roken of door onvoldoende behandeling van de inflammatie structurele veranderingen ontstaan, waardoor de luchtwegvernauwing naast een reversibele ook een irreversibele component krijgt. Bij deze patiënten is de diagnose astma bepalend voor het verdere beleid. Overigens is bij ernstig astma, ook met een maximale behandeling, een irreversibele verandering van de luchtwegen soms niet te voorkomen.

Richtlijnen diagnostiek

Het uitgangspunt voor de diagnostiek is een patiënt ouder dan 16 jaar die – voor het eerst of na een lange symptoomvrije periode zonder medicatie – komt met klachten van dyspnoe, een piepende ademhaling of langer dan drie weken bestaande hoestklachten. Ook bij minder specifieke klachten zoals

snelle vermoeidheid of conditievermindering kan de huisarts astma overwegen. De diagnose astma wordt veelal gesteld na meerdere consulten.

Anamnese

De huisarts besteedt aandacht aan de volgende zaken.

Aard en ernst van de luchtwegklachten:

- piepende ademhaling, (duur van het) hoesten, kortademigheid in combinatie met piepen;
- invloed van de klachten op het functioneren overdag, thuis of elders (ziekteverzuim) en op de nachtrust;
- frequentie en duur van de episoden (incidenteel, regelmatig, dagelijks) en de duur van symptoomvrije intervallen.

Aanwijzingen voor allergische prikkels:

- klachten die passen bij allergische rinitis, zoals niezen, een loopneus, jeuk in neus of ogen, of een (hardnekkig) verstopte neus (continu of intermitterend);
- optreden of verergeren van klachten in een vochtige of stoffige omgeving (huisstofmijt), in voorjaar of zomer (pollen van bomen, grassen, onkruiden), bij contact met dieren (katten, honden, knaagdieren, paarden) of door andere factoren.

Aanwijzingen voor niet-allergische prikkels:

- persisterende klachten na virale luchtweginfecties;
- klachten of verergering van klachten bij blootstelling aan koude lucht, mist, (tabaks)rook, luchtvervuiling, baklucht, verflucht, parfumluchtjes;
- klachten van piepen, kortademigheid en hoesten tijdens of na lichamelijke inspanning.

Roken:

- huidig of voormalig rookgedrag, het aantal jaren dat men gerookt heeft en het gemiddelde aantal sigaretten per dag (eventueel uitgedrukt in aantal 'pakjaren': een pakjaar is gelijk aan 20 sigaretten per dag gedurende een jaar), op welke leef-

tijd men met roken is begonnen;

- roken door anderen (gezinsleden, huisgenoten).

Werk en vrije tijd:

- relatie van klachten met het werk, gevolg van klachten voor het werk;

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 zijn 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 zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

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, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, 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.

- beroep (schilders, chauffeurs, kappers, bakkers, werknemers in een omgeving met veel stof van bijvoorbeeld steen, metaal, graan);
- hobby's (duivenmelker).

Voorgeschiedenis:

- frequente luchtweginfecties of periodes met hoesten, piepen of 'bronchitis';
- atopische aandoeningen: constitutioneel eczeem of allergische rinitis;
- mogelijk verband met geneesmiddelen zoals acetylsalicylzuur (aspirine), NSAID's, bètablokkers (oraal of als oogdruppel), ACE-remmers;
- vroeger verricht allergologisch of longfunctieonderzoek;
- in het verleden gebruikte medicatie voor de luchtwegen en het effect daarvan;
- preventieve maatregelen die de patiënt heeft getroffen, en het effect daarvan.

Familie:

- het vóórkomen van luchtwegproblemen of atopische aandoeningen bij eerstegraads familieleden.

Lichamelijk onderzoek

De huisarts:

- inspecteert de patiënt en let op de mate van dyspnoe, de ademhalingsfrequentie, het gebruik van hulpademhalingspijpen en de inspiratiestand van de thorax;
- ausculteert de longen en let op de aanwezigheid van een verlengd expirium en

expiratoir piepen,¹⁰ en bepaalt bij ernstige dyspnoe de ademhalings- en hartfrequentie.¹¹

Ander lichamelijk onderzoek wordt verricht als de anamnese daartoe aanleiding geeft.

Aanvullend onderzoek

Aanvullend onderzoek (longfunctieonderzoek, allergologisch onderzoek) wordt verricht als er aanwijzingen zijn voor astma, zoals:

- periodiek optreden van dyspnoe, piepen op de borst en/of langdurig hoesten met klachtenvrije intervallen;
- een relatie tussen de klachten en blootstelling aan allergische of niet-allergische prikkels;
- astma in de voorgeschiedenis.

Longfunctieonderzoek wordt bij voorkeur uitgevoerd met behulp van spirometrie.

- Bepaal de FEV₁, de FVC en een flow-volumecurve; herhaal de meting na bronchusverwijding bij een FEV₁/FVC-ratio < 0,7 (tabel 3 en 4).
- Herhaal het onderzoek na drie tot zes weken bij licht verlaagde waarden van de FEV₁/FVC-ratio of van de FEV₁, bij diagnostische twijfel tussen astma en COPD, of om het effect van de behandeling te evalueren. De noodzaak om bij ouderen met licht verlaagde waarden van de FEV₁/FVC-ratio en van de FEV₁ het spirometrisch onderzoek te herhalen, neemt

vanzelfsprekend af met de leeftijd.

- De spirometers en de uitvoering van het spirometrisch onderzoek vereisen een aantal kwaliteitsvoorzorgen. Afhankelijk van de plaatselijke mogelijkheden en de deskundigheid in de huisartsenpraktijk om spirometrie te verrichten en longfunctie-uitslagen te interpreteren, wordt gekozen voor spirometrie in de eigen praktijk of op aanvraag in een diagnostisch centrum of longfunctielaboratorium.¹² Zo nodig kan de huisarts ook kiezen voor een diagnostische verwijzing naar de longarts, met het verzoek om terugverwijzing na de diagnostische fase.
- In praktijken die niet beschikken over een spirometer of waar eenvoudige toegang tot een longfunctielaboratorium ontbreekt, kan gebruik worden gemaakt van een piekstroommeter.

Allergologisch onderzoek vindt bij voorkeur plaats met behulp van een screeningstest op inhalatieallergenen. Als deze test positief is, zal het laboratorium vaak direct het allergeenspecifieke IgE bepalen van de meest voorkomende inhalatieallergenen (huisstofmijt, gras-, boom- en kruidpollen, honden- en kattenepitheel, en schimmels). Is dat niet het geval, dan vraagt de huisarts bepalingen aan van allergeenspecifiek IgE van huisstofmijt en – als er een kat of hond in huis of de omgeving aanwezig is – van katten- en hondenepitheel. Bij het vermoeden van een allergie voor andere dieren (cavia, konijn, paard, vogel) vraagt de huisarts – ook als het screeningsonderzoek negatief is – het betreffende allergeenspecifieke IgE aan. Hoewel bloedonderzoek op inhalatieallergenen de voorkeur heeft (omdat dit minder belastend is voor de patiënt), kan de huisarts ook huidpriktests in eigen beheer uitvoeren, mits daarmee voldoende ervaring is opgedaan (zie NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis).

Overig aanvullend onderzoek

- Bij een discrepantie tussen de klachten en de longfunctieafwijkingen (chro-

Tabel 3 Spirometrie: procedure en interpretatie*

Procedure	<ul style="list-style-type: none"> – Instrueer de patiënt 8 uur voorafgaand aan de test geen kortwerkende luchtwegverwijders te gebruiken en gedurende 12 uur geen langwerkende luchtwegverwijders – Bepaal de FEV₁, de FVC en een flow-volumecurve – Dien bij een FEV₁/FVC-ratio < 0,7 een luchtwegverwijder toe via een dosis-aerosol en inhalatiekamer in vier afzonderlijke puffs (salbutamol 100 microg of > 60 jaar ipratropium 20 microg) met een interval van 30 seconden – Herhaal de meting 10 tot 15 minuten na inhalatie van salbutamol of 30 minuten na ipratropium
Interpretatie	<ul style="list-style-type: none"> – Een toename van de FEV₁ ten opzichte van de waarde vóór bronchusverwijding met ≥ 12% (of bij een kleiner longvolume met ≥ 200 ml) wijst op astma – Een FEV₁/FVC-ratio < 0,7 na bronchusverwijding wijst op COPD

* Is spirometrie niet beschikbaar, volg dan dezelfde procedure met een piekstroommeter. Een toename van de piekstroom > 60 l/min (of > 20% ten opzichte van de waarde vóór bronchusverwijding) wijst op astma.

Tabel 4 Parameters spirometrie

Reversibiliteit na bronchusverwijding	Toename van de FEV ₁ met ≥ 12% (of bij een kleiner longvolume met ≥ 200 ml) ten opzichte van de waarde vóór bronchusverwijding na toediening van een standaarddosis van een luchtwegverwijder ¹
Volledige reversibiliteit	Toename van de FEV ₁ én de FEV ₁ /FVC-ratio, spontaan of na behandeling, tot binnen de referentiewaarden (FEV ₁ > 80% van de voorspelde waarde én FEV ₁ /FVC-ratio > 0,7)
FEV ₁ (éénsecondewaarde)	Ademvolume uitgeblazen in één seconde bij geforceerde expiratie na volledige inspiratie
VC (vitale capaciteit)	Volumeverandering van de long tussen maximale inademing en maximale uitademing. De manoeuvre kan op verschillende manieren worden uitgevoerd (zie ook FVC)
FVC (geforceerde vitale capaciteit)	VC bepaald tijdens geforceerde expiratie; bij obstructieve longaandoeningen is de FVC meestal wat lager dan de VC die is bepaald tijdens rustige in- of uitademing
FEV ₁ /FVC-ratio (ook wel FER)	De FEV ₁ als percentage van de FVC. De ratio is de standaardindex om bronchusobstructie op te sporen en te kwantificeren (FEV ₁ als percentage van de inspiratoire VC is de tiffeneau-index)
Piekstroom (PEF)	Maximale volumestroom bij geforceerde expiratie na volledige inspiratie
Normale spirometrie	Waarden van de FEV ₁ , de (F)VC en de FEV ₁ /FVC-ratio binnen de referentiewaarden (veelal aangeduid met 'voorspelde' waarden)

nisch hoesten of dyspnoe en betrekkelijk geringe longfunctieafwijkingen) vraagt de huisarts een *X-thorax* aan om andere longaandoeningen (longcarcinoom, tbc, pneumothorax) op het spoor te komen.

- In de vorige versie van de standaard werd een *prednisolontest* – spirometrie vóór en na een kuur met 30 mg prednisolon per dag gedurende twee weken – aanbevolen bij een bronchusobstructie die niet reversibel was na bronchusverwijding. Deze test wordt niet meer aanbevolen omdat het nut voor het beleid niet is aangetoond.¹⁴

Patiënten die de huisarts bezoeken met een eerste (ernstige) astma-exacerbatie, worden behandeld volgens de richtlijnen die in de paragraaf *Beleid bij exacerbaties* worden beschreven. Bij vervolcontacten wordt vervolgens de (aanvullende) diagnostiek uitgevoerd zoals hierboven aangegeven.

Evaluatie

- De diagnose *astma* wordt gesteld bij patiënten die periodiek klachten hebben van dyspnoe, piepen op de borst en/of (productief) hoesten. Reversibiliteit na bronchusverwijding ondersteunt de diagnose (zie *tabel 3 en 4*) en is obligaats voor de diagnose bij patiënten met periodiek hoesten zonder dyspnoe of piepen op de borst. Men onderscheidt *intermitterend astma* (symptomen ≤ 2 keer per week) en *persisterend astma* (symptomen > 2 keer per week). Intermitterend astma waarbij de klachten vooral optreden tijdens of na lichamelijke inspanning, wordt ook wel *inspanningsastma* genoemd.
- Door de natuurlijke variabiliteit van de longfunctiewaarden en door de aard van de aandoening (aanvalsgewijs optredende bronchusobstructie) is het lang niet altijd mogelijk de diagnose op basis van één longfunctiemeting te objectiveren. Bij een blijvend vermoeden van astma wordt dan geadviseerd in een periode met klachten het spirometrisch onderzoek te herhalen, of bij klachten in specifieke situaties (werk, 's nachts, bij inspanning) piekstrommeting te verrichten, eventueel aangevuld met een meting na bronchusverwijding.
- Een *allergische oorzaak* is aannemelijk bij patiënten met astma met een positieve test op inhalatieallergenen. Bij 60 tot 70% van de patiënten met allergisch astma komt allergische rinitis voor.
- Het bestaan van COPD *naast astma* is aannemelijk bij patiënten ouder dan 40 jaar met:
 - een anamnestic vermoeden van astma (aard van het klachtenpatroon, astma in de voorgeschiedenis, atopi-

sche aandoening bij de patiënt zelf of bij eerstegraads familieleden) én

- een anamnestic vermoeden van COPD (relevante rookgeschiedenis of een andere risicofactor voor COPD) én
- reversibiliteit na bronchusverwijding, herhaaldelijk in combinatie met een FEV_1/FVC -ratio $< 0,7$ na bronchusverwijding.¹⁵

Patiënten met COPD en astma worden behandeld volgens het behandelingschema voor patiënten met astma.

- De diagnostiek en behandeling van *andere oorzaken* van hoesten en/of dyspnoe, zoals rinosinusitis, pneumonie, gastro-oesofageale reflux, hartfalen, longembolie of een angststoornis, vallen buiten het bestek van deze standaard (zie ook de NHG-Standaarden Rhinosinusitis, Acut hoesten, Maagklachten, Hartfalen en Angststoornissen). Deze aandoeningen moet de huisarts overwegen bij onvoldoende verbetering op de behandeling.

Richtlijnen behandeling

Naast algemene maatregelen, zoals stoppen met roken en saneren bij een allergie voor huisstofmijt of andere binnenshuis voorkomende allergenen, bestaat de behandeling uit voorlichting en medicatie.

Voorlichting en begeleiding

De huisarts geeft voorlichting over de volgende aspecten.

- *Aard van de aandoening.* Astma is een in het algemeen goed behandelbare aandoening, waarbij de klachten uitgelokt kunnen worden door allergische prikkels (vooral van huisstofmijt en huisdieren), door niet-allergische prikkels (zoals virale infecties, rook en fijn stof) of door inspanning. Sport is goed mogelijk en wordt ook aanbevolen.
- *De manier waarop de patiënt met zijn aandoening omgaat.* Bespreek belemmeringen in het functioneren door angst voor kortademigheid of schaamte voor het gebruik van medicijnen in gezelschap.
- *Doel en werking van de medicijnen.* Bij weinig frequente klachten wordt een kortwerkende luchtwegverwijder 'zo nodig' gegeven. Schrijf bij frequentere klachten een onderhoudsbehandeling met een ICS voor, met daarnaast 'zo nodig' een kortwerkende luchtwegverwijder. Een langwerkend bèta-2-sympathicomimeticum wordt alleen gebruikt als onderhoudsbehandeling naast een ICS.
- *Instructie van de inhalatietechniek door de huisarts.* Vraag de patiënt bij de controles altijd de medicijnen en inhalatoren mee te nemen om eventuele fouten in de inhalatietechniek te corrigeren. De

inhalatie-instructie kan ook door een goed geïnstrueerde apothekersassistente worden gedaan. Besteed bij falen van de behandeling ook aandacht aan therapietrouw en inadequaats gebruik van de medicijnen (te veel luchtwegverwijders, te weinig ICS) of afname van de inspiratiekracht. Let erop dat er door verschillen in deeltjesgrootte en/of fysische eigenschappen van inhalatoren verschillende adviesdoserings kunnen bestaan bij één en hetzelfde middel.

In aansluiting op de mondelinge voorlichting kan de huisarts de patiënt de NHG-Patiëntenbrieven Astma algemeen, Astma en allergie, Huisstofmijt, Inhalatiemedicijnen, Leven met astma, Longfunctieonderzoek bij astma, Piekstrommeting of Stoppen met roken bij astma meegeven. Deze brieven zijn gebaseerd op de NHG-Standaard en bevatten informatie over astma bij volwassenen en de behandeling ervan (zie voor een overzicht van alle NHG-Patiëntenbrieven de NHG-website: www.nhg.org, rubriek patiëntenvoorlichting).

Niet-medicamenteuze adviezen

Roken kan leiden tot een versnelde afname van de FEV_1 en een verkorting van de levensduur. Daarnaast verergert roken het beloop van astma en neemt de werkzaamheid van ICS af (zie *noot 7*). Stoppen met roken vertraagt een versnelde achteruitgang van de longfunctie. Tabaksgebruik is een verslavingsziekte. Het verdient daarom aanbeveling voor het stoppen met roken een gestructureerde aanpak te volgen, zoals een krachtig 'stoppen met roken'-advies door de huisarts, gevolgd door intensieve begeleiding door bijvoorbeeld een deskundige praktijkondersteuner. Een gedragsmatige aanpak, ondersteund door medicamenteuze behandeling, verdubbelt de kans op langdurige abstinentie.¹⁶ Bij diegenen die niet gemotiveerd zijn of bij wie het stoppen met roken niet lukt, is het zinvol jaarlijks de motivatie om te stoppen en eventuele barrières te bespreken. Raad roken door huisgenoten in aanwezigheid van de patiënt af. *Griepvaccinatie.* Patiënten met astma worden elk jaar uitgenodigd voor een griepvaccinatie.¹⁷

Bewegen. De huisarts adviseert de patiënt voldoende te bewegen (bijvoorbeeld dagelijks een half uur matig intensief wandelen, fietsen, zwemmen of fitness).¹⁸ Als de patiënt daar niet in slaagt door aanhoudende (angst voor) dyspnoe, overweegt de huisarts de patiënt te verwijzen naar een in longreactivatie gespecialiseerde oefen- of fysiotherapeut.

Saneren. Bij een bewezen inhalatieallergie

(huisstofmijt, kat, hond) kan worden geadviseerd te saneren. Schakel hiervoor een ter zake deskundige praktijkondersteuner of verpleegkundige van de thuiszorg in. Het bewijs voor de effectiviteit van deze maatregelen is echter beperkt.¹⁹ Rekening houdend met de (financiële) mogelijkheden kan aandacht worden besteed aan:

- huisdieren. Bij een bewezen huisdierallergie wordt het houden van (harige) huisdieren thuis afgeraden. Het tijdelijk (enkele weken) uit huis doen van een huisdier heeft geen zin, omdat allergenen van huisdieren, vooral van katten, nog maanden nadien in huis aantoonbaar zijn. Laat het huisdier niet in de slaapkamer verblijven;
- vermindering van huisstofmijtexpositie:
 - vochtbestrijding in huis door regelmatige ventilatie van de woning; dit is tevens goed om schimmelvorming te voorkomen;
 - glad slaapkamervloeroppervlak (gemakkelijk te reinigen);
 - aangepast schoonmaken (regelmatig vochtig afnemen en stofzuigen in afwezigheid van de patiënt);
 - beddengoed (wanneer geen allergieënwerende hoezen worden gebruikt) minstens eenmaal per twee weken wassen op 60 °C;
 - allergieënwerende hoezen voor matras, kussen en dekbed zijn alleen zinvol als onderdeel van een totaal pakket 'vermindering huisstofmijtexpositie'.²⁰

Adviseer de patiënt bij *werkgerelateerde problemen* contact op te nemen met de bedrijfsarts, indien dat nog niet is gebeurd. Nadat de patiënt en de bedrijfsarts contact met elkaar hebben gehad, kan het beleid – indien daartoe aanleiding is – onderling worden afgestemd.

Medicamenteuze behandeling: algemene principes

Bij de behandeling van astma wordt gebruikgemaakt van inhalatiemiddelen. Hierbij kan de huisarts kiezen tussen dosisaerosolen en poederinhalatoren.²¹

Bij *dosisaerosolen* wordt de longdepositie voornamelijk bepaald door de hand-longcoördinatie. Dit coördinatieprobleem kan worden ondervangen door gebruik van een inhalatiekamer of een inademinggestuurde (*breath-actuated*) dosisaerosol. Bij *poederinhalatoren* wordt de longdepositie vooral bepaald door de inspiratoire luchtstroomsterkte. De meeste typen – met uitzondering van de multidoseinhalatoren – zijn wat bewerkelijk om gebruiksklaar te maken. Bij sommige poederinhalatoren (vanwege de fysische eigenschappen van het apparaat) of dosisaerosolen (door een kleinere deel-

tjesgrootte) is de longdepositie groter. Hierdoor zijn er voor één en hetzelfde preparaat verschillende adviesdoseringen, afhankelijk van de soort inhalator of dosisaerosol.

Het verdient aanbeveling dat de huisarts(voorziening) ervaring opdoet met een beperkt aantal inhalatoren. Kies:

- bij *adequate coördinatie* en *voldoende inspiratoire luchtstroomsterkte* een droge poederinhalator of een dosisaerosol.
- bij *inadequate coördinatie* een droge poederinhalator, een dosisaerosol met inhalatiekamer of een inademinggestuurde dosisaerosol.
- bij *onvoldoende inspiratoire luchtstroomsterkte* een dosisaerosol met inhalatiekamer of een inademinggestuurde dosisaerosol.

Streef naar uniformiteit in de toedieningsvorm bij verschillende middelen.

Luchtwegverwijders

Kortwerkende luchtwegverwijders (bèta-2-sympathicomimetica, ipratropium; zie tabel 5), 'zo nodig', komen in aanmerking bij *intermitterend astma*.²² Bij inspanningsastma gaat de voorkeur uit naar een bèta-2-sympathicomimeticum.²³ Luchtwegverwijders hebben geen anti-inflammatoire werking. Bij gebruik van een bèta-2-sympathicomimeticum kunnen bijwerkingen optreden zoals tremor van handen en vingers, hoofdpijn, perifere vaatverwijding, stijging van de hartfrequentie en hypokaliëmie. Van de kortwerkende anticholinergica is alleen ipratropium als inhalatiemiddel beschikbaar. Dit middel veroorzaakt ook in hoge doseringen vrijwel geen bijwerkingen.

Langwerkende bèta-2-sympathicomimetica (LWBM; zie tabel 6) hebben geen klinisch relevante anti-inflammatoire werking en veroorzaken dezelfde bijwerkingen als kortwerkende bèta-2-sympathicomimetica. LWBM mogen alleen in combinatie met inhala-

tiecorticosteroiden (ICS) worden gebruikt. Er is enige discussie over de veiligheid van LWBM.^{24,25} Het langwerkende anticholinergicum tiotropium is niet onderzocht bij astma.

Ontstekingsremmers

Een *inhalatiecorticosteroïd* (ICS; zie tabel 7) wordt voorgeschreven bij *persisterend astma*. ICS zijn de meest werkzame anti-inflammatoire middelen met betrekking tot symptomen, longfunctie en exacerbaties.²⁶ De meest voorkomende lokale bijwerking is orofaryngeale candidiasis; dit komt voor bij 5 tot 13% van de volwassenen. Door de mond te spoelen of na inhalatie te eten wordt de kans hierop kleiner. Bij hogere doses ICS (1600 microg budesonide of beclometason of 1000 microg fluticason per dag) neemt het risico op systemische bijwerkingen toe. Toevoeging van LWBM aan een onderhoudsbehandeling met ICS komt in aanmerking als met een matige dosis ICS geen optimale instelling wordt bereikt. Dit is werkzamer dan het verder ophogen van de dosis ICS.²⁷

Monotherapie met een *leukotriënenreceptorantagonist* (LTRA) zoals montelukast is minder werkzaam dan monotherapie met ICS. Dit geldt ook voor toevoeging van een LTRA aan een ICS in vergelijking met toevoeging van een LWBM aan een ICS. De bijwerkingen op korte termijn zijn gering. Een LTRA is slechts geïndiceerd bij personen met persisterende lokale bijwerkingen van een ICS of met bijwerkingen van een LWBM.²⁸

Andere medicamenteuze opties

Cromoglicinezuur en nedocromil zijn minder werkzaam dan ICS; deze middelen worden niet meer geadviseerd.^{29,30} Sublinguale immunotherapie wordt niet aanbevolen. Overige tweedelijns behandelingsmogelijkheden voor bepaalde subgroepen patiënten

Tabel 5 Kortwerkende luchtwegverwijders

Middel	Inhalatiepoeder	Dosisaerosol	Maximum/dag
Bij sommige dosisaerosolen of poederinhalatoren gelden lagere doseringen: raadpleeg het <i>Farmacotherapeutisch Kompas</i>			
Ipratropium*	4 dd 40 microg	4 dd 20 microg	320 microg
Salbutamol†	4 dd 100-400 microg	4 dd 100-200 microg	1600 microg
Terbutaline†	4 dd 250-500 microg	–	4000 microg

* Anticholinergicum; † bèta-2-sympathicomimeticum.

Tabel 6 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'	–	1600/48 microg
Salmeterol/fluticason	2 dd '50/100'-'50/500' microg	2 dd '25/50'-'25/250' microg	100/1000 microg

Tabel 7 Inhalatiecorticosteroiden (ICS)

Middel	Lage dosis (per dag)	Matige dosis (per dag)	Hoge dosis (per dag)
Bij sommige dosisaerosolen of poederinhalatoren gelden lagere doseringen: raadpleeg het <i>Farmacotherapeutisch Kompas</i>			
Beclometason inhalatiepoeder of dosisaerosol	200-400 microg	> 400-800 microg	> 800-1600 microg
Budesonide inhalatiepoeder of dosisaerosol	200-400 microg	> 400-800 microg	> 800-1600 microg
Fluticason inhalatiepoeder of dosisaerosol	100-250 microg	> 250-500 microg	> 500-1000 microg

zijn subcutane immunotherapie bij patiënten met een monoallergie³¹ en subcutane toediening van omalizumab, een monoklonaal antilichaam tegen IgE bij ernstig astma.³²

Astma en zwangerschap of lactatie

Over de risico's van astmamedicatie tijdens de zwangerschap wat betreft aangeboren afwijkingen of perinatale complicaties is beperkt onderzoek voorhanden. Budesonide, beclometason en kortwerkende bèta-2-sympathicomimetica kunnen tijdens de zwangerschap en lactatie in het algemeen zonder problemen worden gegeven. Met fluticason is minder ervaring, maar op basis van de beperkte gegevens lijkt continueren tijdens de zwangerschap en lactatie verantwoord.³³ Hierbij is het van belang de patiënteninformatie af te stemmen met de apotheek die de medicatie aflevert. Over het gebruik van LWBM, anticholinergica en LTRA tijdens de zwangerschap is onvoldoende bekend; deze middelen worden ontraden. Bij een ernstige exacerbatie weegt het voorkómen van hypoxemie zwaarder dan de eventuele risico's van systemische corticosteroiden voor de foetus en de zwangere (verhoogd risico op pre-eclampsie).

Intermitterend astma: weinig frequente symptomen (≤ 2 keer per week)

Stap 1 – Kortwerkende luchtwegverwijder 'zo nodig'.

- Geef een kortwerkend bèta-2-sympathicomimeticum (zie tabel 5). Bij patiënten ouder dan 60 jaar of bij patiënten met een hartaandoening is er een lichte voorkeur voor ipratropium.
- Bij inspanningsastma gaat de voorkeur uit naar een kortwerkend bèta-2-sympathicomimeticum 10 tot 15 minuten vóór de inspanning; dit geeft ongeveer twee uur bescherming. Bij een langer durende inspanning kan desgewenst een LWBM worden gegeven.
- Bij patiënten die bij controle meer dan tweemaal per week klachten rapporteren, wordt geadviseerd over te stappen op een onderhoudsbehandeling met een ICS om de inflammatie te behandelen.
- Nodig patiënten die meer dan tweemaal per week een (kortwerkende) luchtwegverwijder blijken te gebruiken – ook als

dat in verband met inspanningsastma is – uit op het spreekuur. Start bij hen met een ICS (zie hieronder), nadat beïnvloedbare factoren zijn uitgesloten.

Persisterend astma: frequente symptomen (> 2 keer per week)

Stap 2 – Onderhoudsbehandeling met lage of matige dosis ICS.

- Geef een ICS in een lage dosering (zie tabel 7). Controleer twee tot vier weken nadat de patiënt met een ICS is gestart of de behandeldoelen zijn bereikt (zie tabel 1). Controleer tevens bijwerkingen, therapietrouw, inhalatietechniek, vermijden van uitlokkende factoren en rookstatus. Vervang desgewenst een lage dosis door een matige dosis ICS.
- Controleer zo nodig nog één of meerdere keren tot de behandeldoelen bereikt zijn en continueer de daarvoor noodzakelijke dosering ICS gedurende drie maanden.
- Bij verergering van de astmasymptomen kan gedurende enkele dagen 'zo nodig' een kortwerkend bèta-2-sympathicomimeticum tot maximaal acht inhalaties worden toegevoegd.
- Bij patiënten met lokale bijwerkingen van ICS, zoals persisterende heesheid of orale candidiasis ondanks aanvullende maatregelen zoals overstappen op een dosisaerosol en inhalatiekamer, kan de dosering tijdelijk worden verlaagd of kan een eenmaal daagse dosering worden geprobeerd.³⁴ Bij persisterende lokale bijwerkingen is een LTRA (montelukast 10 mg 1 dd 1 tablet) een alternatief, hoewel het minder werkzaam is.

Stap 3 – Onderhoudsbehandeling met matige dosis ICS en LWBM.

- Heroverweeg de diagnose astma en het beleid indien bij adequaat gebruik van een matige dosis ICS de behandeldoelen niet worden bereikt. Bedenk dat bij patiënten die blijven roken de werkzaamheid van ICS verminderd is en overweeg – bij patiënten ouder dan 40 jaar – een andere aandoening of de ontwikkeling van COPD naast astma. Denk ook aan onderbehandelde allergische rinitis wanneer de behandeldoelen niet worden bereikt.
- Als ondanks een juiste diagnostiek en

een adequaat beleid de behandeldoelen met een matige dosis ICS niet worden bereikt, gaat de voorkeur uit naar toevoeging van een LWBM (zie tabel 6). Bij bijwerkingen van LWBM, zoals palpitations of tremoren, of bij relatieve contra-indicaties, zoals een hartaandoening, is een verdere verhoging van de dosis ICS een alternatief (zie tabel 7), of eventueel toevoeging van een LTRA.

- Bij verergering van de astmasymptomen kan gedurende enkele dagen 'zo nodig' een kortwerkend bèta-2-sympathicomimeticum tot maximaal acht inhalaties per dag worden toegevoegd. Een alternatief bij patiënten met een onderhoudsbehandeling van budesonide/formoterol zijn extra inhalaties daarvan, 'zo nodig' tot maximaal 1600/48 microg per dag. Schrijf dit 'zo nodig' gebruik alleen voor na adequate instructie en wanneer de patiënt voldoende ziekte-inzicht heeft.³⁵ Instrueer de patiënt bij gebruik van de maximale dosering gedurende twee opeenvolgende dagen contact op te nemen met de praktijk voor afstemming van het verdere beleid, en bij afname van de symptomen de dosis weer te verlagen naar de voorafgaande onderhoudsdosis.
- Zijn de behandeldoelen gedurende enige tijd (drie maanden) bereikt, probeer dan de medicatie te minderen tot de laagste effectieve dosis ICS, al of niet in combinatie met een LWBM.

Stap 4 – Bij het niet bereiken van de behandeldoelen met bovenstaande medicamenteuze mogelijkheden, is consultatie van of verwijzing naar de longarts geïndiceerd.

Controle

- Bij patiënten met *intermitterend astma* (stap-1-medicatie) is jaarlijkse controle niet noodzakelijk. Als bij controle blijkt dat een patiënt meer dan tweemaal per week symptomen heeft, wordt geadviseerd over te stappen op een onderhoudsbehandeling met een ICS. Bij toenemend gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders wordt een patiënt met intermitterend astma uitgenodigd voor een controleafspraak.
- Patiënten met *persisterend astma* (stap-2- of stap-3-medicatie) bij wie de *behandel-*

doelen niet bereikt zijn, worden regelmatig gecontroleerd, afhankelijk van de ernst van de klachten, bijvoorbeeld elke twee tot vier weken, tot de behandoelen of de optimale medicamenteuze behandeling bereikt is. Patiënten met stap-2- of stap-3-medicatie bij wie de behandoelen of de optimale medicamenteuze behandeling bereikt is, worden een- of tweemaal per jaar gecontroleerd.

- Patiënten met stap-4-medicatie worden gecontroleerd door de longarts.
- Om beter inzicht te krijgen of de behandoelen of de optimale instelling worden gehaald, kan de huisarts gebruikmaken van een korte vragenlijst.³⁶
- De controles bestaan uit:
 - evaluatie van de klachten, de nachtrust, de ervaren beperkingen, de frequentie van het gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders en het aantal exacerbaties waarvoor een orale steroïdkuur of een ziekenhuisopname noodzakelijk was;
 - evaluatie van niet-medicamenteuze adviezen en het vermijden van uitlokkende factoren (huisstofmijt, huisdiere, roken);
 - in voorkomende gevallen het meegeven van een piekstroommeter om de piekstroom thuis of elders te registreren, bijvoorbeeld als er onduidelijkheid bestaat over het effect van de behandeling of over het belang van beroepsgebonden of andere uitlokkende factoren;
 - aandacht voor bijwerkingen van medicatie zoals heesheid of hematomen bij ICS. Bij lokale of systemische bijwerkingen van ICS kan gekozen worden voor een lagere dosis, voor een ander preparaat (sommige preparaten zijn in een lagere dosis even werkzaam) of voor een andere inhalatievorm (inhalatiekamer). Besteed bij patiënten die (mede)behandeld worden door de longarts en die langer dan zes maanden 7,5 mg prednisolon of meer gebruiken, onder andere aandacht aan preventie van osteoporose; de longarts is verantwoordelijk dat dit ter sprake wordt gebracht;
 - evaluatie van de inhalatie-instructie;
 - nagaan of de medicatie geminderd kan worden.
- Bij een patiënt bij wie gedurende drie maanden de behandoelen bereikt zijn, kan geprobeerd worden de medicatie te minderen (halveren ICS-dosis of stoppen LWBM). Controleer het resultaat hiervan na twee weken en verleng bij een bevredigend resultaat de medicatie weer voor drie maanden. Bij verslechtering na de

medicatiewijziging wordt de oorspronkelijke dosis of het gestaakte middel weer hervat en gecontinueerd.

- Spreek met patiënten die geïnstrueerd zijn om een exacerbatie zelf te behandelen, af dat zij tijdig contact opnemen als zij een exacerbatie niet onder controle kunnen krijgen.
- Het is niet duidelijk met welke methode en met welke frequentie de longfunctie (FEV₁) het beste kan worden vervolgd. Aanbevolen wordt in ieder geval bij patiënten bij wie continu een ICS is geïndiceerd jaarlijks spirometrie te verrichten. Dit geldt ook voor patiënten die (blijven) roken.³⁷ Bij adequaat behandeld astma is er een fysiologische daling van de FEV₁ (< 30 ml per jaar) en is reversibiliteit na bronchusverwijding afwezig.

Zelfmanagement

Zelfmanagement houdt in dat de patiënt zelfstandig keuzes maakt over dagelijkse bezigheden die mogelijk beïnvloed worden door astma en actief participeert in de behandeling van astma.³⁸ De huisarts kan adequaat zelfmanagement bevorderen door een combinatie van patiëntenvoorlichting, instructie voor zelfcontrole, regelmatig geplande controles en een schriftelijk actieplan. Dit actieplan beschrijft:

- wanneer te handelen, uitgaande van symptomen en/of de piekstroom (persoonlijk beste waarde);
- hoe te handelen bij exacerbaties, bijvoorbeeld door instructies voor het zelf aanpassen van de inhalatiemedicatie (ICS, kort- en/of langwerkende luchtwegverwijders) en voor het starten met een orale corticosteroïdkuur; hierbij wordt het stappenplan gevolgd;
- wanneer contact te zoeken met de behandelelaar.

Consultatie of verwijzing

Heroverweeg de diagnose en het beleid als bij langdurig gebruik (bijvoorbeeld drie maanden) van 800 microg beclometason (bij een dosisaerosol met een kleinere deeltjesgrootte geldt een lagere dosis) of budesonide of 500 microg fluticason per dag de dosering niet kan worden verminderd of de behandoelen niet worden bereikt. Dit kan desgewenst ook in de vorm van een diagnostische verwijzing. Als er geen twijfel bestaat over de diagnose astma en als de behandeling adequaat is, kan de huisarts kiezen voor stap-3-medicatie (toevoegen van een LWBM). Als gedurende langere tijd stap-3-medicatie nodig is, controleert de huisarts de patiënt op basis van een aantal in de Landelijke Transmurale Afspraak (LTA) Astma bij volwassenen beschreven voorwaarden.

Verwijzing naar de longarts is aangewezen bij:

- het vermoeden van astma én COPD als spirometrisch onderzoek in eigen beheer niet mogelijk is of de huisarts zich onvoldoende deskundig acht om de uitslagen te interpreteren;
- discrepantie tussen klachten van dyspnoe en/of hoesten en aanvullend longfunctieonderzoek (ernstige klachten plus betrekkelijk geringe longfunctiefwijkingen) nadat een X-thorax is vervaardigd;
- het niet bereiken van de behandoelen met stap-3-medicatie. Deze patiënten kunnen terugverwezen worden als zij op den duur met stap-3-medicatie in een stabiele fase gekomen zijn en aan de in de LTA beschreven voorwaarden wordt voldaan;
- patiënten die ondanks optimale zorg aanzienlijke beperkingen blijven onderhouden; zij kunnen worden verwezen naar de longarts met de vraag of – als de diagnose juist is en het beleid adequaat – longvalidatie geïndiceerd is;
- het vermoeden van 'beroepsastma' waarbij arbeidsfactoren een zodanige rol lijken te spelen dat het werk of de loopbaanplanning in gevaar komt;
- drie of meer exacerbaties per jaar waarvoor een orale corticosteroïdkuur nodig was.

Beleid bij exacerbaties

Onder een exacerbatie verstaat men een periode met progressieve dyspnoe, soms met hoesten of slijm opgeven. In de meeste gevallen gaat het om lichte of matig ernstige exacerbaties waarbij geen dyspnoe in rust of respiratoir falen optreedt.³⁹ Voor de behandeling van niet-ernstige exacerbaties kan veelal worden volstaan met het starten met een kortwerkend bèta-2-sympathicomimetikum of het ophogen van de dosis daarvan, zo nodig tot de maximale dagdosis (zie tabel 5). Een kortwerkend bèta-2-sympathicomimetikum kan ook (tijdelijk) naast een LWBM worden gebruikt. Bij een klein aantal patiënten kan een exacerbatie binnen korte tijd leiden tot (een toename van de) dyspnoe in rust of zelfs tot respiratoir falen. De behandeling en de frequentie van de controles worden mede bepaald door de ernst van het klinische beeld en het effect van de ingestelde behandeling bij eerdere exacerbaties.

De huisarts:

- inspecteert de patiënt en onderzoekt de thorax;
- gaat de mogelijke oorzaak van de exacerbatie na (infectie, het op eigen initiatief staken van de medicatie);
- beoordeelt of er een andere oorzaak voor de verergering van de dyspnoe is dan astma.

Bij twijfel over de ernst van de exacerbatie en het te volgen beleid (verwijzen of niet) kan de huisarts de zuurstofverzadiging meten met een saturatiemeter, indien beschikbaar.⁴⁰

Criteria voor acute ernstige dyspnoe zijn:

- (een toename van de) dyspnoe in rust, moeite met uitspreken van een hele zin, niet plat kunnen liggen;
- ademhalingsfrequentie > 30/min (bij zeer ernstige dyspnoe neemt de ademfrequentie weer af!);
- hartslag > 120/min;
- gebruik van hulpademhalingssspieren.

Een eventueel gemeten zuurstofsaturatie > 92% maakt respiratoir falen onwaarschijnlijk.

Bij acute ernstige dyspnoe wordt de volgende behandeling ingesteld (zie tabel 8).

- Geef een bèta-2-sympathicomimeticum per inhalatiekamer, bijvoorbeeld salbutamol (100 microg verstuiven in de inhalatiekamer en vijfmaal laten inademen; herhaal deze procedure vier- tot tienmaal); eventueel per injectie (0,5 mg/ml 1 ml) of via een elektrische vernevelaar (5 mg/ml 0,5-1 ml). Wacht het effect ter plaatse af. Herhaal na enkele minuten de inhalaties met het bèta-2-sympathicomimeticum en geef bij onvoldoende verbetering aanvullend ipratropium (twee tot vier puffs, één puff per keer). In minder ernstige gevallen kan een controle binnen enkele uren worden afgesproken.
- Geef bij verbetering:
 - een kuur prednisolon. Het is raadzaam een startdosis prednisolon (of corticosteroiden voor toediening per injectie) in de visitetas te hebben;
 - instructies voor het gebruik van luchtwegverwijders in de eerstvolgende 24 uur (bijvoorbeeld een dubbele dosis of inhalatie via een inhalatiekamer).
- Spreek een controle af binnen 12 tot 48 uur en:
 - evalueer de klachten en ervaren beperkingen;
 - onderzoek de longen;
 - ga de reden na van de exacerbatie; let vooral op de therapietrouw, de inhalatietechniek of luxerende factoren;
 - stel het beleid eventueel bij.

Verwijs een patiënt met een ernstige exacerbatie als:

- er in een halfuur geen verbetering is;
- er thuis onvoldoende zorgmogelijkheden zijn;
- bij eerdere exacerbaties altijd een ziekenhuisopname noodzakelijk was;
- uitputting leidt tot een afname van de ademfrequentie, verminderd bewustzijn en 'rustiger' worden van de patiënt. Dit zijn alarmsymptomen waarbij een spoedopname geïndiceerd is.

Totstandkoming

In mei 2005 begon een werkgroep van negen personen met de herziening van de NHG-Standaard COPD. De werkgroep bestond uit de volgende leden: dr. N.H. Chavannes, huisarts te Rotterdam, tevens als docent verbonden aan de Capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Maastricht, prof.dr. T. van der Molen, huisarts en als hoogleraar verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Groningen, dr. J.W.M. Muris, huisarts te Geulle en als universitair hoofddocent verbonden aan de Capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Maastricht, dr. A.P.E. Sachs, huisarts te Groningen en als senior docentonderzoeker verbonden aan het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde van het Universitair Medisch Centrum Utrecht, prof.dr. C.P. van Schayck, als hoogleraar verbonden aan de Capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Maastricht, dr. T. Schermer, biomedisch gezondheidswetenschapper en als senior onderzoeker en onderzoekscoördinator verbonden aan het Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, dr. I.J.M. Smeele, huisarts te Eindhoven en coördinator COPD & Astma Huisartsen Advies Groep (CAHAG), dr. B.P.A. Thoonen, huisarts en als coördinator kaderopleiding Astma-COPD verbonden aan de huisartsopleiding van het Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, en prof.dr. C. van Weel, huisarts en als hoogleraar verbonden aan het Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, hoofd van de afdeling huisartsgeneeskunde. Er werd belangenverstrengeling gemeld (zie www.nhg.org).

In maart 2007 werd de ontwerpstandaard voor commentaar verstuurd naar vijftig aselect gekozen huisartsen uit het NHG-ledenbestand en naar veertien leden van de Expertgroep astma en COPD (CAHAG). Er werden 25 commentaarformulieren retour ontvangen.

Tevens werd commentaar ontvangen van een aantal referenten, te weten prof.dr. H.A.M. Kerstjens, longarts, prof.dr. P.N.R. Dekhuijzen, longarts, M.J. Swart-Zuijderduijn, apotheker namens het WINap, A.C. van Loenen, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog en hoofdredacteur van het *Farmacotherapeutisch Kompas* namens het College voor Zorgverzekeringen, L.J. Meijer en E.K.G. Lemaire, huisartsen namens de NHG-Adviesraad Standaarden, en T. Teunissen en D. Hamerlijnck namens het Astma Fonds. Vermelding als referent betekent overigens niet dat iedere referent de standaard inhoudelijk op elk detail onderschrijft.

In juni 2007 werd de standaard becommentarieerd en met enkele wijzigingen geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

De begeleiding van de werkgroep en de eindredactie waren in handen van dr. B.G.M. Kolnaar, dr. M. Grol en dr. R.M.M. Geijer, allen huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG.

© 2007 Nederlands Huisartsen Genootschap

Noot 1

Bron richtlijnen

Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, updated 2006. NIH Publication No 02-3568. www.ginasthma.org.

British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma, revised edition 2005.

Noot 2

Ernst astma en behandeldoelen

In de GINA-richtlijn van 2006 wordt de ernst van astma ingedeeld in drie niveaus: optimale, matige en slechte instelling [Global Initiative for Asthma (GINA) 2006]. De mate van instelling wordt beoordeeld aan de hand van de behandeldoelen zoals geformuleerd in tabel 1 in de tekst van de standaard. De indeling van de vorige versie van de GINA-richtlijn – ernstclassificatie op basis van het stappenplan – voorspelde slecht welke behandeling nodig was en hoe een patiënt zou reageren op behandeling. De nieuwe indeling is gebaseerd op de mening van de GINA-werkgroep en is nog niet gevalideerd. Voor de dagelijkse praktijk lijkt een tweedeling – optimale en niet-optimale instelling dan wel het al of niet behalen van behandeldoelen – een handzamere indeling. De werkgroep heeft daarom de indeling niet in haar geheel overgenomen, mede omdat de waarde ervan nog niet is onderzocht.

Noot 3

Beleef

Astma ontstaat meestal op de peuterleeftijd of de basisschoolleeftijd. Tot de leeftijd van 16 jaar ontwikkelen jongens bijna tweemaal zo vaak astma als meisjes [Schaubel 1996, Gissler 1999, Berhane 2001]. Rond de puberteit komt astma vaker voor bij meisjes dan bij jongens [Strachan 1996, Abrahamson 1996]. Vrouwen hebben frequenter een ernstiger vorm van astma dan mannen [Wenzel 2003]. Of op latere leeftijd sprake is van een remissie, is afhankelijk van de gekozen astmacriteria [Vonk 2004]. In een onderzoek (n = 119 kinderen met astma; follow-up op de leeftijd van 32-42 jaar) vertoonde slechts 22% een complete remissie (geen astmasymptomen, geen ICS, normale longfunctie en afwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit). Wanneer remissie alleen werd gedefinieerd als ontbreken van astmasymptomen en van het gebruik van ICS, dan zou er bij 52% van de groep sprake zijn van een remissie [Vonk 2004].

Noot 4

Epidemiologie

De incidentie- en prevalentiecijfers zijn gemiddelde cijfers uit 2003 afkomstig uit enkele Nederlandse huisartsenregistratieprojecten [Poos 2006]. Bij volwassenen zijn de prevalentiecijfers van astma in deze registratieprojecten sinds het begin van de jaren tachtig sterk gestegen, met een factor 3 tot 4. Terwijl de prevalentie bij jongvolwassenen sinds het eind van de jaren

Tabel 8 Medicamenteuze behandeling van een ernstige exacerbatie

Middel	Toedieningsvorm en dosis	Opmerkingen
Bèta-2-sympathicomimeticum, bijvoorbeeld salbutamol	– Dosisaerosol per inhalatiekamer (100 microg per keer in inhalatiekamer; 5 maal inademen; procedure 4-10 keer herhalen) – Eventueel per injectie (0,5 mg/ml 1 ml)	– Herhaal inhalaties na enkele minuten – Voeg bij onvoldoende verbetering ipratropium toe (20 microg per keer in inhalatiekamer; procedure 2-4 keer herhalen) – Verwijs bij geen verbetering binnen een half uur
Prednisolon oraal	– 1 dd 30 mg, 7-10 dagen	

negentig weer daalt, zet de stijging bij ouderen zich voort [Poos 2006]. Het is niet duidelijk of de stijging vooral het gevolg is van toegenomen kennis en herkenning van astmasymptomen bij zowel patiënten als artsen.

Onderzoeken naar verschillen in voorkomen van astma bij autochtonen en allochtonen in Nederland zijn spaarzaam. De gevonden verschillen in prevalentiecijfers bij Surinaamse en Antilliaanse Nederlanders en autochtone Nederlanders berusten waarschijnlijk op sociaaleconomische factoren en niet op erfelijke predispositie [Zantinge 2006, Global Initiative for Asthma (GINA) 2006].

Noot 5 Etiologie

Atopie is de erfelijke aanleg om meer dan normale hoeveelheden IgE te produceren bij contact met omgevingsallergenen. Deze eigenschap wordt waarschijnlijk op een complexe manier overgeërfd [Global Initiative for Asthma (GINA) 2006].

De veronderstelling is dat blootstelling aan allergenen bij personen met atopie tot sensibilisatie van de luchtwegen leidt en dat latere blootstelling bij mensen die gesensibiliseerd zijn, de belangrijkste risicofactor is voor astma-exacerbaties en het voortduren van astmasymptomen. Bij allergenen maakt men onderscheid tussen allergenen binnenshuis (huisstofmijt, huisdieren), allergenen buitenshuis (pollen) en beroepsgebonden allergenen. De huisstofmijt komt vooral voor in tapijt, matrassen en zachte bekleding van meubels. Ze gedijen het best bij 22 tot 26 °C en bij een luchtvochtigheid van 55% of meer.

Het aandeel van beroepsastma in de totale prevalentie van astma is onbekend; schattingen variëren van 2 tot 15 á 20% [Venables 1997]. Bronchiale hyperreactiviteit, al of niet in combinatie met een allergische component, en directe irritatie (chloor, ammoniak) spelen een rol bij het ontstaan van beroepsastma. Tal van stoffen kunnen astma (mede) veroorzaken. Tijdige opsporing is van belang om verdere progressie te voorkomen, hoewel de patiënt, ondanks verandering van werk, vaak niet volledig herstelt en langdurig hinder kan blijven houden.

Noot 6 Allergische prikkels

Bij blootstelling aan een allergeen kan een vroege en/of late reactie ontstaan [Global Initiative for Asthma (GINA) 2006]. Bij de vroege reactie vindt degranulatie van de mestcellen plaats, waardoor mediators vrijkomen die bronchospasme, oedeem en hypersecretie veroorzaken [Global Initiative for Asthma (GINA) 2006]. Bij de late reactie spelen ontstekingscellen een essentiële rol. Van alle astmapatiënten met een allergie vertonen de meesten óf een vroege reactie óf een combinatie van een vroege en een late reactie [Global Initiative for Asthma (GINA) 2006].

Noot 7 Niet-allergische prikkels

Virusinfecties – vooral door rino- en coronavirusen maar ook door (para)influenzavirussen en het respiratoir syncytieel virus – zijn veelvoorkomende oorzaken van astma-exacerbaties. Bij 138 volwassenen met astma werd ruim 80% van de verkoudheden gevolgd door een toename van astmasymptomen [Nicholson 1993]. In een ander onderzoek was ongeveer 50% van de astma-exacerbaties geassocieerd met een virale luchtweginfectie [Atmar 1998].

In twee prospectieve onderzoeken (n = 2609; follow-up 6,3 jaar, en n = 2936; follow-up 7 jaar) ontwikkelden rokende adolescenten twee- tot viermaal vaker astma dan niet-rokers [Gilliland 2006, Genuneit 2006]. Roken is ook geassocieerd met een ernstiger beloop van astma en met een verminderde werkzaamheid van ICS [Global Initiative for Asthma (GINA) 2006]. In een onderzoek (n = 95; 40 rokers; 12 weken) was het effect van beclometason 400 microg/dag bij rokers minder dan bij niet-rokers (verschil in PEF –25

l/min; exacerbaties 6 versus 1). Dit verschil in werkzaamheid was niet aanwezig bij diegenen die 2000 microg beclometason per dag kregen [Tomlinson 2005]. Dit komt overeen met de bevindingen in een eerder klein onderzoek (n = 38; 17 rokers; fluticason 1000 microg/dag) [Chalmers 2002]. Het effect van passief roken bij volwassenen met astma is onvoldoende onderzocht.

Er zijn aanwijzingen dat luchtvervuiling de symptomen van astma kan verergeren [British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2005]. Ook lichamelijke inspanning kan astmaklachten verergeren [Tan 2002].

Noot 8 Geneesmiddelen en bronchusobstructie

In een literatuuroverzicht worden geneesmiddelen zoals acetylsalicylzuur (en andere NSAID's), ACE-remmers, dosis-aerosolen en bètablokkers genoemd als oorzaken van bronchospasmen [Meeker 1990]. De prevalentiecijfers van door acetylsalicylzuur geïnduceerde bronchospasmen bij astmapatiënten zijn weinig betrouwbaar. Schattingen lopen uiteen van 4 tot 20%. Overgevoeligheid voor acetylsalicylzuur kan zich uiten in irritatie van de conjunctiva, rinorroe, roodheid in het gelaat en bronchospasme. Deze overgevoeligheid komt vooral bij 30- tot 40-jarigen voor en ontwikkelt zich gedurende enkele maanden of jaren. Er is een bijna volledige kruisreactie met andere NSAID's. De incidentie van aan ACE-remmers gerelateerde hoest is 1 tot 2%. Bronchospasmen worden minder frequent waargenomen. Het hoesten kan direct beginnen, maar ook pas na maanden, zodat de relatie met het gebruik niet altijd duidelijk is. Bronchospasmen kunnen ook veroorzaakt worden door de inerte stoffen in dosis-aerosolen en conserveringsmiddelen in vernevelvloeistoffen. Sommige patiënten kunnen met astmasymptomen reageren op voedseladditieven zoals conserveermiddelen, geur- en smaakstoffen en natriumglutamaat [Global Initiative for Asthma (GINA) 2006].

Noot 9 Bètablokkers en astma

In een Cochrane-review (negentien onderzoeken eenmalige dosis, tien onderzoeken langduriger behandeling) werd na een eenmalige dosis van een cardioselectieve bètablokker een afname van de FEV₁ van 7,5% gevonden (95%-BI 5,6-9,3%), terwijl ondanks de bètablokker na een bèta-2-agonist een toename van de FEV₁ (4,6%; 2,5-6,8%) behouden bleef in vergelijking met placebo [Salpeter 2002]. Langduriger behandeling (3-28 dagen) resulteerde niet in een verandering van FEV₁, symptomen of gebruik van inhalatiemiddelen, terwijl na een bèta-2-agonist een toename van de FEV₁ behouden bleef (8,7%; 2,0-15,5%). Conclusie: bij licht of matig ernstig astma veroorzaken cardioselectieve bètablokkers op korte termijn geen respiratoire bijwerkingen.

Noot 10 Longgeluiden

Een verlengd expirium is een expirium dat minstens even lang is als het inspirium bij een normale, niet-geforceerde ademhaling. Rhonchi zijn bijgeruisen met een continu karakter. Ze worden onderscheiden in hoogfrequente (fluitende, piepende) en laagfrequente (brommende) rhonchi [Bakker 1990, Jansveld 1991]. Bij een (piepend) verlengd expirium (eventueel tijdens geforceerde uitademing) is in het algemeen wel differentiatie mogelijk tussen astma en COPD enerzijds en andere luchtwegklachten anderzijds, maar niet tussen astma en COPD. Normale bevindingen bij lichamenlijk onderzoek sluiten astma geenszins uit. Een tonvormige thorax, hypersonore percussie beiderzijds en laagstaande (lager dan Th11) en weinig beweglijke longgrenzen (minder dan twee vingers) zijn aanwijzingen voor hyperinflatie zoals die voorkomt bij ernstig astma of emfyseem. Deze symptomen zijn echter weinig betrouwbaar vast te stellen.

Noot 11

Normaalwaarden ademfrequentie en pols

Normaalwaarden van de adem- en hartfrequentie bij volwassenen zijn 15 tot 20 respectievelijk 60 tot 100/min. In de GINA-richtlijn hanteert men als grenswaarden voor een ernstige exacerbatie een ademhalingsfrequentie > 30 en een pols > 120/min [Global Initiative for Asthma (GINA) 2006].

Noot 12

Spirometrie

Er is een groot aantal spirometers op de markt. Richtlijnen en randvoorwaarden voor spirometrisch onderzoek in de huisartsenpraktijk zijn beschreven in de NHG-Bouwsteen Spirometrie in de huisartsenpraktijk (1999). In een consensusrapport wordt gepleit voor het ontwikkelen, valideren en implementeren van eenvoudige spirometers die uitsluitend de FEV₁ en (F)VC of FEV₁ (volume uitgeblazen in 6 seconden bij geforceerde uitademing) meten zonder flow-volumecurve, bijvoorbeeld voor het screenen van rokende patiënten op een luchtwegobstructie. Voordelen van deze screeningsspirometers, in vergelijking met spirometers van diagnostische kwaliteit, zijn: lagere kosten, eenvoudige apparatuur en makkelijker implementatie in de huisartsenpraktijk [Ferguson 2000].

Het apparaat en de uitvoering van het onderzoek dienen te voldoen aan de eisen van de ATS (American Thoracic Society) en/of van de ERS (European Respiratory Society). In de meeste elektronische spirometers wordt de luchtstroomsterkte (flow) gemeten in een standaardbuis, door meting van het drukverval over een bekende weerstand (pneumotachometer), of van de mate van afkoeling van een elektrisch verwarmde draad (anemometer), of door het tellen van het aantal omwentelingen van een kleine turbine. Door de flow te integreren met de tijd kan hieruit het verplaatste volume worden berekend [Quanjer 1993]. Bij de uitvoering van spirometrie moet worden voldaan aan de eisen van de ATS/ERS voor acceptabiliteit en reproduceerbaarheid van de metingen [Miller 2005]. De door de patiënt geblazen waarde wordt vergeleken met referentiewaarden (= voorspelde waarden) die ontleend zijn aan gezonde niet-rokende populaties [Quanjer 1993]. In een onderzoek waarin spirometrie-tests in de huisartsenpraktijk werden vergeleken met die in een longfunctie-laboratorium bij 388 personen met COPD, was het percentage niet-reproduceerbare tests in de huisartsenpraktijk en in het longfunctie-laboratorium gelijk (18 versus 16%). Relevante longfunctiewaarden waren marginaal, maar statistisch significant hoger in de huisartsenpraktijk [Schermer 2003].

Noot 13

Reversibiliteit

Een gouden standaard voor astma ontbreekt. De diagnose astma wordt gesteld op basis van anamnese en lichamenlijk onderzoek; longfunctieonderzoek in de vorm van spirometrie kan de diagnose ondersteunen. In de loop van de tijd zijn verschillende criteria voor reversibiliteit gehanteerd: een toename van de FEV₁ van 9 tot 12% van de voorspelde waarde (www.spirxpert.com) of van 12 tot 15% van de prebronchodilatatoire waarde. Om aan te sluiten bij wat internationaal gebruikelijk is, is het criterium voor reversibiliteit van de European Respiratory Society (FEV₁-toename \geq 9% uitgedrukt als percentage van de voorspelde waarde) vervangen door de criteria van de GINA-richtlijn (FEV₁-toename \geq 12% of [bij een kleiner longvolume] \geq 200 ml ten opzichte van de prebronchodilatatoire waarde). Deze criteria waren al langer elders (in de VS) gangbaar [Global Initiative for Asthma (GINA) 2006].

Noot 14

Prednisolontest

Onderscheid moet worden gemaakt tussen de diagnostische waarde van de test voor de differentiatie tussen COPD en astma, en de voorspellende waarde van de test voor de eventuele

werkzaamheid van ICS.

In een review over de waarde van diagnostische tests werd geen onderbouwing gevonden voor de prednisolontest [Borrill 2003]. In de GINA-richtlijn wordt nog wel gesteld dat een aanhoudende verbetering van de FEV₁ na introductie van corticosteroiden kan pleiten voor astma.

In een Nederlands onderzoek (COOPT) bij patiënten met licht of matig ernstig COPD werd geen verband gevonden tussen een positieve orale prednisolontest (toename postbronchodilatatoire FEV₁ ≥ 10% van voorspeld) en het langetermijneffect van fluticason per inhalatie (kwaliteit van leven, reductie van exacerbaties en vermindering van de longfunctiedaling) [Chavannes 2005].

In het enige andere vergelijkbare prospectieve onderzoek, de ISOLDE-studie, werd eveneens geconcludeerd dat er geen relatie bestond tussen de kortetermijnrespons op prednison en het langetermijneffect van fluticason op de kwaliteit van leven of op de achteruitgang van de longfunctie [Burge 2003].

Op grond hiervan en omdat de test in de GOLD-richtlijn geen vereiste is om de diagnose COPD te stellen, is besloten de test te laten vervallen.

Noot 15

Astma en COPD

In de vorige versie van de standaard werd bij patiënten met aanwijzingen voor astma én COPD gesproken van astma met persisterende obstructie. Met de nieuwe GOLD-criteria voor COPD is deze diagnose vervallen en vervangen door de dubbel diagnose astma én COPD [Pauwels 2001, Fabbri 2003].

Noot 16

Stoppen met roken

Voor gedetailleerdere informatie wordt verwezen naar de NHG-Standaard Stoppen met roken (2007) en de CBO-Richtlijn Behandeling van tabaksverslaving [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2004].

Noot 17

Griepvaccinatie

In een Cochrane-review (twee onderzoeken; n = 2306 patiënten met astma) werd voor volwassenen met astma geen duidelijk bewijs gevonden voor de beschermende werking van griepvaccinatie tegen exacerbaties gerelateerd aan influenza A. Er werden ook geen aanwijzingen gevonden dat vaccinatie astma-exacerbaties zouden veroorzaken in de twee weken na de vaccinatie [Cates 2003].

Conform het advies van de Gezondheidsraad wordt desondanks aanbevolen volwassenen met astma te vaccineren tegen griep.

Noot 18

Fysieke training en astma

In een Cochrane-review (dertien onderzoeken; n = 455) nam de conditie van hart en longen gemeten aan de maximale zuurstofopname en de maximale expiratoire ventilatie toe. Fysieke training had geen nadelige invloed op de longfunctie in rust en op het aantal dagen piepen [Ram 2005]. Er waren geen gegevens over het effect op de kwaliteit van leven.

Noot 19

Huisdieren

Er is geen onderzoek (met voldoende power) verricht om een uitspraak te doen over het nut van maatregelen om huisdierallergenen te reduceren, zoals luchtfiltratie, het wassen van huisdieren of het verwijderen van huisdieren [Kilburn 2001].

Noot 20

Saneren

In een Cochrane-review over de zin van saneringsmaatregelen (49 onderzoeken – met fysieke (31) of chemische methoden (10) of een combinatie van beide methoden (8) –, n = 2733) werd geen effect hiervan aangetoond op de piekstroom (n = 1399) en andere uitkomstmaten

(aantal patiënten met verbetering, symptomen, medicijngebruik) [Göttsche 2004]. De methodologische kwaliteit van de onderzoeken was in het algemeen matig. Een later onderzoek (n = 228 volwassenen met huisstofmijtallergie en astma, allergische rinitis of atopisch eczeem) liet zien dat het gebruik van allergeendichte hoezen als enige maatregel onvoldoende effect heeft op het totale klachtenpatroon [Terreehorst 2005]. In een ander gerandomiseerd onderzoek (n = 937 kinderen met atopisch astma) bleek dat door een intensief saneringsprogramma (slaapkamersanering, allergeenwerende matrashoezen, stofzuiger met HEPA-luchtfilter, vermijden van [passief] roken en blootstelling aan huisdieren) de hoeveelheid allergenen in de woningen van de interventiegroep significant lager waren dan in de woningen van de controlegroep. Dit ging gepaard met een aanzienlijke vermindering van astma-symptomen, onderbroken nachtrust van ouders/verzorgers en schoolverzuim [Morgan 2004]. Conform het advies van de Gezondheidsraad kunnen allergeenwerende hoezen als onderdeel van een pakket met preventieve maatregelen worden aanbevolen bij patiënten met een aange-toonde huisstofmijtallergie.

Noot 21

Inhalatoren

Bij inhalatietherapie kan de huisarts kiezen tussen een poederinhalator en een dosis-aerosol. Bij correct gebruik zijn de diverse inhalatoren even werkzaam [Dolovich 2005]. Bij een droge poederinhalator is de longdepositie vooral afhankelijk van de inspiratoire stroomsterkte: bij een lagere inspiratoire stroomsterkte neemt de dosisafgifte uit het apparaat af en neemt de gemiddelde deeltjesgrootte toe, waardoor de longdepositie afneemt [Dekhuijzen 1998]. Bij een dosis-aerosol is de depositie vooral afhankelijk van de hand-longcoördinatie; de inspiratoire stroomsterkte heeft geen invloed op de dosisafgifte of op de gemiddelde deeltjesgrootte. Als bewuste inhalatie niet mogelijk is, gaat de voorkeur uit naar een dosis-aerosol met inhalatiekamer. Is bewuste inhalatie wel mogelijk, dan bepalen de inspiratoire stroomsterkte en de coördinatie de keuze tussen een dosis-aerosol (al of niet breath-actuated of met inhalatiekamer) en een droge poederinhalator. Veelal kan ook bij ernstige dyspnoe worden volstaan met een dosis-aerosol met inhalatiekamer. Bij patiënten die uitgeput zijn, bij patiënten met een zeer ernstige obstructie of bij patiënten die een dosis-aerosol met inhalatiekamer niet kunnen hanteren, verdient een vernevelaar de voorkeur [Dolovich 2005]. Om verwarring te voorkomen, moet gestreefd worden naar uniformiteit bij gebruik van verschillende inhalatiemiddelen [Van der Palen 1999].

Noot 22

Anticholinergica

In een Cochrane-review (dertien onderzoeken; n = 205) was het verschil in werkzaamheid (dyspnoe, piekstroom) tussen een kortwerkend anticholinergicum (zoals ipratropium) en placebo statistisch significant maar klinisch weinig relevant (bijvoorbeeld ochtendpiekstroom gewogen gemiddeld verschil [WMD] = 14,4 l/min; 7,7-21,1; n = 59) [Westby 2004].

De combinatie van een kortwerkend bèta-2-sympathicomimetikum en een anticholinergicum gaf in vergelijking met alleen een bèta-2-sympathicomimetikum (negene onderzoeken; n = 440) geen verschil te zien wat betreft symptomen of piekstroom. De methodologische kwaliteit van alle gerefereerde onderzoeken was matig. Over tiotropium bij de behandeling van astma zijn geen onderzoeken gevonden.

Noot 23

Middelen bij inspanningsastma

In een Cochrane-review (24 onderzoeken; n = 518) waren kortwerkende bèta-2-sympathicomimetica werkzaam (daling van de FEV₁ bij inspanning, klinisch effect) dan mestcelstabilisa-

toren zoals cromoglicinezuur, terwijl mestcelstabilisatoren werkzaam waren dan anticholinergica [Spooner 2003]. In een cross-overonderzoek bij 25 deelnemers met inspanningsastma trad de werking van terbutaline en formoterol (uitkomstmaat: bescherming tegen FEV₁-daling bij inspanning) sneller in dan van salmeterol. Na 30 minuten was de werkzaamheid van de drie middelen vergelijkbaar [Richter 2002].

Noot 24

Veiligheid LWBM

Een placebogecontroleerd onderzoek naar de veiligheid van salmeterol bij patiënten met astma (n = 26.355; 28 weken; onderzoeksmedicatie toegevoegd aan reeds gebruikte medicatie zoals ICS-gebruik bij 47%) werd voortijdig afgebroken in verband met een klein maar significant verhoogd risico op astmagerelateerde sterfte (salmeterol 0,09% [13/13.176] versus placebo 0,02% [3/13.179]) ofwel een *number needed to harm* per jaar van 1429 (7/10.000) [Nelson 2006]. Er was een verschil tussen Amerikanen van Europese afkomst en van Afrikaanse afkomst wat betreft andere uitkomstmaten (zoals een hoger risico op een gecombineerde uitkomstmaat van aan longziekte gerelateerde sterfte of levensbedreigende gebeurtenis bij Amerikanen van Afrikaanse afkomst), maar niet wat betreft astmagerelateerde sterfte. De opzet van het onderzoek was niet zodanig dat een eventueel beschermend effect van ICS kon worden beoordeeld. Er is één eerder onderzoek waarin een statistisch niet significant hogere sterfte werd gerapporteerd bij gebruik van salmeterol versus placebo (0,07% [12/16.787] versus 0,02% [2/8393]) [Castle 1993]. Uit gegevens van de FDA uit de VS blijkt ook voor formoterol versus placebo een klein verschil in ernstige astmagerelateerde bijwerkingen (0,39% [43/3768] versus 0,09% [3/1863]), onafhankelijk van het gebruik van ICS [Martinez 2005].

In een meta-analyse (negentien onderzoeken [negen formoterol, negen salmeterol, één eformoterol]; n = 33.826; gemiddelde follow-up 6 maanden; ICS-gebruik 54%) zag men een verhoogd risico in de LWBM-groep versus de placebo-groep op ziekenhuisopnamen in verband met astma (1,7% [53/3083] versus 0,6% [12/2008]), levensbedreigende astma-exacerbaties (0,3% [50/15443] versus 0,17% [25/14.538]) en astmagerelateerde sterfte [Salpeter 2006]. Dit verschil werd ook gevonden in de onderzoeken waarin 90% van de deelnemers ICS gebruikte.

Leden van de Canadian Asthma Guideline Group (van wie de meesten een financieel belangenconflict hadden) bekriftiseerden de meta-analyse van Salpeter et al. [Salpeter 2006] door te stellen dat in twee Cochrane-reviews over LWBM in combinatie met ICS geen verschil in astmagerelateerde ziekenhuisopnamen werd gevonden tussen salmeterol plus ICS versus salmeterol plus placebo (tien onderzoeken; 12/1000 versus 16/1000, verschil niet significant), respectievelijk salmeterol plus ICS versus verdubbelde dosis ICS (5/1000 versus 7/1000, verschil niet significant) [Ernst 2006, NiChronin 2005, Greenstone 2005]. In deze Cochrane-reviews rapporteerde men echter niet over de uitkomstmaat – levensbedreigend astma of astmagerelateerde sterfte – die werd gebruikt in de meta-analyse van Salpeter et al. [Salpeter 2006]. Een derde Cochrane-review over LWBM, al of niet in combinatie met ICS, ondersteunde de conclusie van Salpeter et al. [Walters 2007]. De leden van de Canadian Asthma Guideline Group betoogden dat LWBM veilig zijn, mits ze in combinatie met ICS worden gebruikt, en dat de sterfte aan astma niet is gestegen sinds de introductie van LWBM, eerder integendeel. Dit kan echter ook het gevolg zijn van het wijdverspreide gebruik van ICS.

De kwestie blijft controversieel, getuige de vele reacties in de literatuur [Wooltorton 2005, Nelson 2006, Martinez 2005, Hasford 2006]. Een mogelijk licht verhoogd risico op sterfte kan ook worden verklaard door het optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen als gevolg van de bekende bijwerkingen van bèta-2-sympathi-

comimetica, zoals sinustachycardie en verlaging van de kaliumspiegel [Salpeter 2004]. Conclusie: bij gebruik van LWBM lijkt er een klein maar significant verhoogd risico te bestaan op ernstige astma-exacerbaties en astmagerelateerde sterfte. Het is niet duidelijk of ICS-gebruik hier tegen beschermt. Gezien dit kleine absolute risico en de nog niet beslechte controverse hierover blijft de eerste keus bij behandeling van astma een ICS, aangevuld met LWBM als de behandel doelen niet worden gehaald.

Noot 25

Werkzaamheid LWBM versus placebo of theofylline

In een Cochrane-review (85 onderzoeken; 60 salmeterol; 25 formoterol; follow-up 2-52 weken) waren LWBM als monotherapie werkzaam dan placebo wat betreft piekstroom (WMD 26,8 l/min; 20,4-33,2), symptomen, gebruik van kortwerkende bèta-2-sympathicomimetica en kwaliteit van leven [Walters 2003]. In een andere Cochrane-review (twaalf onderzoeken; n = 1329) was salmeterol (vijf onderzoeken) werkzaam dan theofylline (FEV₁, klachtenvrije nachten). Formoterol (twee onderzoeken) was even werkzaam als theofylline. Deelnemers in de salmeterolgroep rapporteerden minder bijwerkingen dan de deelnemers in de theofyllinegroep (RR 0,44; 0,30-0,63) [Shah 2003].

Noot 26

Werkzaamheid ICS

In een Cochrane-review (43 onderzoeken; n = 2801) was *budesonide* werkzaam dan placebo wat betreft FEV₁ (WMD 3,7% van voorspeld; 95%-BI 0,1-7,2%), symptomen en uitval vanwege exacerbaties (RR 0,17; 0,09-0,33). Doses van 500-800 microg/dag leken een enigszins beter effect te hebben dan lagere doses [Adams 1999].

In een Cochrane-review (60 onderzoeken; n = 6542) waren doses van ≤ 400 microg/dag *beclometason* (57 onderzoeken) werkzaam dan placebo wat betreft FEV₁ (WMD 12,4% van voorspeld; 8,2-16,6), gebruik van kortwerkende bèta-2-sympathicomimetica en uitval vanwege exacerbaties (RR 0,25; 0,12-0,51) [Adams 2005a]. Om een optimaal resultaat te behalen was een behandelingsperiode nodig van meer dan vier weken. Ook de nieuwere samenstelling (beclometason extra fijn; drie onderzoeken) was werkzaam dan placebo (FEV₁, symptomen, gebruik van bèta-2-sympathicomimetica). Na zes weken behandeling werden duidelijke effecten bereikt.

In een Cochrane-review (acht onderzoeken; n = 1260; 3-12 weken) werd geen verschil gevonden in werkzaamheid (FEV₁, symptomen, kwaliteit van leven, uitval) of bijwerkingen tussen *beclometason extra fijn* en *fluticason* in gelijke doses [Lasserson 2006].

In een Cochrane-review (57 onderzoeken; n = 12.614) was *fluticason* in een dosisratio van 1:2 iets werkzaam dan *budesonide* of *beclometason* wat betreft FEV₁ (0,09 liter; 0,03-0,15), maar niet wat betreft de kans op uitval uit het onderzoek. Bij gebruik van *fluticason* was het risico op keelklachten hoger [Adams 2005b].

In een Cochrane-review (26 onderzoeken) werd geen verschil in effect (longfunctie, symptomen, bèta-2-sympathicomimetica of astma-instelling) gevonden tussen een *step-down*-benadering versus een constante lage/matige onderhoudsdosis ICS [Powel 2003]. Starten met een matige dosis ICS lijkt iets werkzaam dan starten met een lage dosis (PEF WMD 11,1 l/min; 1,3-20,9; nachtelijke symptomen). Starten met een matige dosis is equivalent aan starten met een hoge dosis en omlaag titreren [Powel 2003].

FEV₁-afname. In een observationeel onderzoek (n = 44 ICS; n = 190 geen ICS; follow-up 10 jaar) was de FEV₁-afname bij patiënten met astma die werden behandeld met ICS, lager dan bij patiënten die geen ICS kregen (verschil 26 ml/jaar) [Lange 2006]. In een ander observationeel onderzoek (n = 122; follow-up 23 jaar) was de FEV₁-afname bij mannen na het starten met ICS lager dan

ervoor (~21 ml/jaar minder) [Dijkstra 2006]. Dit verschil vond men niet bij mannen met meer dan vijf pakjaren roken en ook niet bij vrouwen. In een prospectief gerandomiseerd onderzoek (n = 7165; astmadiagnose < 2 jaar, follow-up 3 jaar) was de FEV₁-afname na drie jaar in de ICS-groep lager dan in de placebogroep (1,8 versus 2,7% ten opzichte van de uitgang-FEV₁) [O'Byrne 2006]. Ciclesonide (eenmaal daags per dosis aerosol) is een nieuw ICS. In een review van vijf onderzoeken (drie onderzoeken ciclesonide versus fluticason; twee onderzoeken ciclesonide versus budesonide, geen onderzoek versus beclometason; 15-20 deelnemers per onderzoek) werd geen verschil in werkzaamheid gevonden (FEV₁, symptomen, kwaliteit van leven) [Dyer 2006]. Bijwerkingen – door patiënten gemeld – werden niet beschreven. Bevindingen betreffende verschillen tussen ciclesonide en andere ICS in de depositie in de orofarynx en de cortisolspiegel zijn niet eenduidig [Dyer 2006]. In twee gerandomiseerde onderzoeken (12 weken) was ciclesonide 80-320 microg/dag minstens even werkzaam als budesonide 400 microg/dag [Reynolds 2004]. In een onderzoek (n = 60; 4 weken) hadden ciclesonide 640 microg/dag, ciclesonide 1280 microg/dag en fluticason 880 microg/dag geen significant effect op de serumcortisolspiegel, terwijl fluticason 1760 microg/dag wel een daling veroorzaakte [Szefer 2005].

Samenvattend zijn beclometason, budesonide en fluticason even werkzame middelen bij astma. Gezien de ruime ervaring hiermee gaat daar de voorkeur naar uit. Een *step-down*-benadering heeft geen voordelen boven een constante dosering. Starten met een matige dosis is iets werkzaam dan wanneer met een lage dosis wordt begonnen. Er is enig bewijs voor een reductie van de versnelde FEV₁-daling door ICS. Het verzamelen van meer bewijs voor het beschermende effect van ICS op de FEV₁-afname is moeilijk, zo niet onmogelijk, gezien de vereiste lengte van het onderzoek en de ethische bezwaren om patiënten in de placebogroep ICS te onthouden [Ernst 2006].

Noot 27

Combineren LWBM en ICS

In een Cochrane-review (30 onderzoeken; 22 salmeterol; 8 formoterol; n = 9509; veelal FEV₁ 60-79%) werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de combinatie van ICS en LWBM versus een verdubbelde dosis ICS (exacerbaties behandeld met prednisolon; RR = 0,88; 0,77-1,02) [Greenstone 2005]. De combinatie therapie was wel werkzaam wat betreft FEV₁ (WMD = 0,10 l; 0,07-0,12), symptoovrije dagen (WMD = 11,9%; 7,4-16,4) en gebruik van extra luchtwegverwijders (WMD = -0,99 puffs/dag; -1,41 - -0,58). Er was geen significant verschil in bijwerkingen, met uitzondering van een drievoudige toename van tremoren in de LWBM-groep (RR = 3,0; 1,6-5,4). In de combinatiegroep was de mate van uitval door slechte astmacontrole lager (RR = 0,7; 0,5-0,9).

Conclusie:

- LWBM hebben praktische voordelen (vooral bij nachtelijke klachten) boven kortwerkende bèta-2-sympathicomimetica en mogen alleen worden gegeven als aanvulling op ICS;
- Bij patiënten die met een matige dosis ICS symptomen houden, is de combinatie van LWBM en ICS in vergelijking met een verdubbelde dosis ICS werkzaam wat betreft longfunctie, symptomen en extra gebruik van luchtwegverwijders, maar niet wat betreft exacerbaties. Bij gebruik van LWBM worden driemaal zo vaak tremoren gemeld;
- Voor de veiligheid van LWBM: zie noot 24.

Noot 28

Leukotrienreceptorantagonisten (LTRA)

In twee onderzoeken bij patiënten met matig ernstig astma (n = 433; drie weken; FEV₁ 83% [Busse 2006]; n = 639; zestien weken; FEV₁ 81% [Vaquerizo 2003]) werd een bescheiden werkzaamheid

(longfunctie, symptomen, extra bèta-2-sympathicomimetica) van montelukast versus placebo gevonden. In één onderzoek bij patiënten met ernstiger astma werd geen verschil gezien tussen montelukast en placebo (n = 72; twee weken; FEV₁ 60%) [Robinson 2001].

In een Cochrane-review (27 onderzoeken; 4-37 weken; LTRA-*monotherapie* versus ICS-*monotherapie*, gemiddelde dosis ICS ~400 microg beclometason) was het risico op een exacerbatie waarvoor prednisolon nodig was in de LTRA-groep groter dan in de ICS-groep (RR 1,6; 1,4-2,0). Significante verschillen ten gunste van ICS werden gevonden wat betreft FEV₁ (dertien onderzoeken 130 ml; 50-140 ml), symptomen, onderbroken nachten, extra bèta-2-sympathicomimetica, kwaliteit van leven en uitval wegens onvoldoende astmacontrole. Er werd geen verschil in bijwerkingen gevonden [Ducharme 2004a]. In een onderzoek (n = 500; zestien weken; FEV₁ 96-99%) bij patiënten met licht astma bleek vervanging van fluticason 100 microg 2 dd door montelukast 5-10 mg 1 dd vaker te leiden tot falen van de behandeling (zoals ziekenhuisopname, SEH-bezoek, orale steroidkuur): 30% montelukast versus 20% fluticason. Het aantal dagen zonder symptomen was gelijk (79% montelukast versus 86% fluticason).

In een Cochrane-review resulteerde *toevoeging van een LTRA aan ICS versus een onveranderde dosis ICS* bij symptomatische patiënten in een statistisch niet-significante vermindering van het risico op een exacerbatie waarvoor orale steroïden nodig waren (vier onderzoeken; n = 988; 4-16 weken; RR 0,64; 0,38-1,07) [Ducharme 2004b]. Er werd een gering verschil gevonden in de piekstroom en het gebruik van bèta-2-sympathicomimetica. Bij toevoeging van een LTRA aan ICS versus een *verdubbelde dosis ICS* zag men geen verschil wat betreft exacerbaties waarvoor orale steroïden nodig waren (twee onderzoeken; 4-16 weken; n = 1179; RR 0,92; 0,56-151); ook wat de FEV₁ en het gebruik van bèta-2-sympathicomimetica betrof was de werkzaamheid vergelijkbaar. De power van de onderzoeken was onvoldoende om te beoordelen of het toevoegen van een LTRA aan ICS equivalent is aan het verdubbelen van de dosis ICS [Ducharme 2004b]. In ICS-sparende onderzoeken leidde toevoeging van een LTRA tot een niet-significante reductie van de dosis ICS, terwijl het niveau van astmacontrole gehandhaafd bleef [Ducharme 2004b].

In een Cochrane-review (elf onderzoeken; montelukast (n = 9), zafirlukast (n = 2); n = 6030; FEV₁ 66-76% van voorspeld) was een LWBM plus ICS werkzaam dan een LTRA plus ICS wat betreft exacerbaties behandeld met systemische steroïden (RR 0,83; 0,71-0,97), FEV₁ (80 ml; 60-100), symptoovrije dagen (6%; 2-11), bèta-2-sympathicomimetica (-0,5 puffs/dag, -0,2 - -1), kwaliteit van leven, onderbroken nachten en tevredenheid van de patiënt [Ducharme 2006]. Behandeling met een LTRA ging gepaard met een 30% hogere kans op uitval (negentien onderzoeken; RR 1,3; 1,1-1,6), vooral door slechte astmacontrole (RR 2,6; 2,0-3,4) maar niet door bijwerkingen (RR 1,2; 0,9-1,6). Er waren niet-significante verschillen in het voorkomen van leverenzymverhogingen (zes onderzoeken; RR 1,3; 0,7-2,3), hoofdpijn (zestien onderzoeken; RR 0,9; 0,8-1,1) en misselijkheid (twaalf onderzoeken; RR 1,0; 0,7-1,5) of sterfte (slechts één onderzoek).

Het toevoegen van een LTRA aan een hoge dosis ICS plus een LWBM (stap 4) is nog onvoldoende onderzocht [Polosa 2007].

Een LTRA toegevoegd aan ICS was werkzaam (FEV₁, symptomen) dan placebo bij *astma door overgevoeligheid voor acetylsalicylzuur* (n = 80; vier weken; FEV₁ 70%).

Het zeldzame syndroom van Churg-Strauss (systemische vasculitis) dat gerapporteerd is bij LTRA-gebruik, lijkt eerder een gevolg te zijn van het effect van het verminderen van de ICS-dosis bij patiënten met ernstig astma die een LTRA gaan gebruiken. In het algemeen wegen de voordelen van LTRA's ruim op tegen de risico's [Garcia-Marcos 2003].

Overwegingen:

- er zijn veel onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met vrij ernstig astma ($FEV_1 < 90\%$ van voorspeld) met een grote mate van reversibiliteit bij inclusie, waardoor het resultaat in onderzoeken waarin een LTRA wordt vergeleken met een LWBM ongunstig voor een LTRA kan uitvallen; vrijwel alle onderzoeken zijn van korte duur (< 16 weken);
- de frequentie van kortetermijnbijwerkingen (< 16 weken) van montelukast is gelijk aan die van ICS en/of LWBM.

Conclusie:

- montelukast is in geringe mate werkzaam dan placebo (longfunctie, symptomen, bèta-agonistgebruik, reductie ICS);
- montelukast is minder werkzaam dan ICS (longfunctie, symptomen, bèta-agonistgebruik, exacerbaties), ook als beide gecombineerd worden met een LWBM;
- de combinatie van montelukast en ICS lijkt minder werkzaam dan de combinatie van ICS en LWBM in onderzoeken van korte duur (< 14 weken); in één onderzoek dat langer duurde (52 weken) was de werkzaamheid van beide combinaties gelijk [Bjerner 2003].

Noot 29**Cromoglicinezuur**

In een Cochrane-review (acht onderzoeken; $n = 321$ volwassenen) waren ICS werkzaam dan cromoglicinezuur wat betreft FEV_1 (WMD 0,21 l; 0,13-0,28), exacerbaties (WMD $-3,30$ exacerbaties per jaar; $-5,62 - -0,98$), symptomen en gebruik van bèta-2-sympathomimetica. Er was geen verschil in bijwerkingen [Guevara 2006].

Conclusie: wegens de geringe werkzaamheid van cromoglicinezuur en het beperkte bewijs gaat de voorkeur uit naar een ICS wanneer een onderhoudsbehandeling nodig is.

Noot 30**Nedocromil**

Nedocromil wordt gebruikt bij allergisch en niet-allergisch astma en bij inspanningsastma; het middel is vooral onderzocht bij kinderen met licht astma [Sridhar 2006]. Vergelijkend onderzoek met ICS bij volwassenen ontbreekt. Daarom wordt nedocromil niet aanbevolen.

Noot 31**Immunotherapie**

In een Cochrane-review (75 onderzoeken; $n = 3506$ van wie 3188 met astma; 36 onderzoeken huisstofmijtallergeen; 20 pollenallergeen; 10 huisdierallergeen) werd bij *subcutane* immunotherapie minder vaak een verslechtering van astma (toename symptomen, medicatiegebruik en/of hyperreactiviteit) gezien dan bij placebo (29 [198/687] versus 60% [256/425]) [Abramson 2003]. Er werd geen consistent effect op de longfunctie gevonden. Bijwerkingen werden niet systematisch bijgehouden. In andere onderzoeken ($n = 4768$; follow-up 7-12 jaar) was de incidentie van – veelal lichte – systemische bijwerkingen 1 : 1250-2206 injecties; sterfte was buitengewoon zeldzaam en werd geschat op 1 : 1 à 2 miljoen injecties [Abramson 2003]. In een meta-analyse (25 onderzoeken; $n = 1706$; waarvan acht huisstofmijtallergeen, veertien pollenallergeen en drie met andere allergenen; follow-up 3 maanden-3 jaar) werd bij *sublinguale* immunotherapie minder vaak een verslechtering van astma (samen gestelde uitkomstmaat) gezien dan bij placebo (23 [116/497] versus 51% [195/379]) [Calamita 2006]. Er werd een niet significant verschil gezien in astmasymptomen als afzonderlijke uitkomstmaat (gestandaardiseerd gemiddeld verschil $-0,38$; $-0,79-0,03$). Er werden geen ernstige bijwerkingen gevonden, terwijl lichte bijwerkingen zoals jeuk of roodheid in de mond wat vaker voorkwamen (immunotherapie 14% [116/830] versus 9% [60/671]). In de meta-analyse is sublinguale immunotherapie niet vergeleken met de gangbare medicamenteuze

behandeling. Door de samengestelde uitkomstmaat van de meta-analyse is de klinische relevantie van het effect moeilijk in te schatten. Conclusie: er is enig bewijs voor de werkzaamheid van subcutane en sublinguale immunotherapie bij allergisch astma. Het gebruik van subcutane immunotherapie wordt beperkt door de – weliswaar kleine – kans op ernstige anafylactische reacties en het ongemak van regelmatig terugkerende injecties. De werkgroep is daarom terughoudend bij het gebruik van subcutane immunotherapie in de eerste lijn. Voor de plaatsbepaling van sublinguale immunotherapie in de eerste lijn is verder onderzoek nodig, zoals vergelijking met de gebruikelijke behandeling, bepaling van de optimale onderhoudsdosis en van de werkzaamheid op lange termijn, en vaststelling van de meest geschikte patiëntengroep.

Noot 32**Omalizumab**

In een Cochrane-review (veertien onderzoeken; $n = 3143$ patiënten met licht tot ernstig allergisch astma met een hoge IgE-spiegel) leidde intraveneuze of subcutane toediening van anti-IgE-antilichamen (omalizumab) tot een statistisch significante vermindering van de IgE-spiegel in vergelijking met placebo, tot een significante vermindering van ICS-gebruik (-119 microg/dag; $-154 - -83$; drie onderzoeken) en tot een lager risico op een exacerbatie (OR 0,52; 0,41-0,65; vijf onderzoeken) [Walker 2006]. Overigens was er ook een groot placebo-effect. De behandeling werd in het algemeen goed verdragen, hoewel er op de injectieplaats meer lokale reacties waren.

Noot 33**Zwangerschap/lactatie en veiligheid astma-medicatie**

Zwangerschap. In een review over astmamedicatie tijdens de zwangerschap werden onderzoeken ingesloten met kortwerkende bèta-2-sympathomimetica (zes onderzoeken; $n = 1599$), ICS (overwegend budesonide, acht onderzoeken; $n = 6113$) en cromoglicinezuur (twee onderzoeken; $n = 318$) [Busse 2005]. Er werden geen of onvoldoende gegevens gevonden over LWBM, anticholinergica en LTRA. Voor de middelen waarvoor voldoende gegevens beschikbaar waren, werd geen verhoogd risico gevonden voor de vrucht en evenmin een verhoogd risico op perinatale complicaties. De systemische absorptie van budesonide en beclometason per inhalatie is gering. In dezelfde review (acht onderzoeken; $n = \sim 760$; orale steroïden) was het risico op een gespleten verhemelte licht verhoogd bij gebruik van orale steroïden (0,3% steroïden versus 0,1% in de algemene populatie) evenals het risico op pre-eclampsie, vroeggeboorte en een laag geboortegewicht. Het is onduidelijk of deze effecten het gevolg zijn van slecht ingesteld astma of van het gebruik van orale steroïden. Prednisolon wordt grotendeels geïnactiveerd in de placenta. De foetale serumconcentratie is ongeveer 10% van de maternale concentratie. Het *Farmacotherapeutisch Kompas* formuleert de adviezen voor ICS-gebruik als volgt: uit gegevens over het gebruik van budesonide per inhalatie tijdens een groot aantal zwangerschappen ($n > 2000$) komen geen aanwijzingen naar voren voor schadelijke effecten bij de foetus of neonat. Ook beclometason kan voor zover bekend zonder gevaar voor de vrucht overeenkomstig het voorschrift tijdens zwangerschap en lactatie worden gebruikt [Commissie Farmaceutische Hulp 2007]. Over het gebruik van fluticason tijdens zwangerschap bij de mens bestaan weinig gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In een cohort van 4561 zwangerschappen bij vrouwen met astma van wie 19% fluticason gebruikten in het eerste trimester, werd geen verhoogd risico voor de vrucht gevonden [Blais 2007]. Continuëren van fluticason tijdens de zwangerschap lijkt daarom verantwoord.

Lactatie. Tijdens de lactatie hebben kortwerkende bèta-2-sympathomimetica per inhalatie de

voorkeur boven LWBM omdat de systemische absorptie van kortwerkende bèta-2-sympathomimetica gering is en er veel ervaring mee is opgedaan tijdens borstvoeding. Met LWBM is onvoldoende ervaring tijdens lactatie. Omdat de systemische absorptie van ICS gering is, kunnen deze middelen tijdens de lactatie worden gebruikt. Een orale kuur prednisolon gedurende enkele dagen is geen reden de lactatie te onderbreken. Bij langduriger gebruik wordt aangeraden na inname 3-4 uur te wachten met voeden.

Noot 34**Lokale bijwerkingen ICS**

In een onderzoek bij tien patiënten met oesofageale candidiasis die werden behandeld met fluticason droge poeder, verdwenen de klachten nadat zij overschakelden op hydrofluoroalkaan beclometason (HFA-BDP) [Kobayashi 2006]. In een dubbelblind onderzoek bij 148 volwassenen met astma kwam orale candidiasis minder vaak voor bij ciclesonide 1 dd dan bij fluticason 2 dd (2,4% 640 microg/dag ciclesonide versus 22,0% 880 microg/dag fluticason) [Lipworth 2005]. In een Cochrane-review werd geen verschil gevonden in het optreden van orale candidiasis bij het gebruik van fluticason (50% van de dosis van beclometason of budesonide) of bij het gebruik van budesonide en beclometason [Adams 2005b].

Conclusie: er zijn er te weinig gegevens gevonden om een uitspraak te doen over verschillen in lokale bijwerkingen van de verschillende middelen. Algemeen geadviseerde maatregelen zijn: mondspoelen, veranderen van toedieningsvorm, dosisverlaging en verminderen van de toedieningsfrequentie.

Noot 35**Budesonide/formoterol voor 'onderhoud + zo nodig'**

In een viertal gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken bij patiënten met veelal matig tot ernstig astma die een matige tot hoge dosis ICS of een combinatie van ICS en LWBM gebruikten plus regelmatig 'zo nodig' medicatie, bleek een combinatiepreparaat (budesonide/formoterol) voor 'onderhoud + zo nodig' behandeling werkzaam (exacerbaties, piekstroom, symptomen) dan een vaste onderhoudsdosis van dit combinatiepreparaat plus een ander 'zo nodig' middel (terbutaline of formoterol) [Rabe 2006a, O'Byrne 2005, Kuna 2007, Bisgaard 2006]. De dosis van het combinatiepreparaat mocht op geleide van de symptomen gevarieerd worden van ten minste twee tot maximaal acht tot tien inhalaties per dag. Dit effect werd bereikt met een significant lagere dagelijkse ICS-dosis [Rabe 2006b, Pohl 2006].

In een ander onderzoek was budesonide/formoterol 'onderhoud + zo nodig' werkzaam (exacerbaties, PEF, astmacontrole) dan een vaste dubbele dosis budesonide plus 'zo nodig' terbutaline [Rabe 2006b]. In een drietal niet-geblindeerde onderzoeken waren de kosten van budesonide/formoterol 'onderhoud + zo nodig' lager dan die van een vaste dosis, terwijl de werkzaamheid gelijk was [Canonica 2004, Price 2004, Stallberg 2003]. In de hierboven besproken onderzoeken werd geen verschil in veiligheid gevonden tussen budesonide/formoterol 'onderhoud + zo nodig' en de andere interventies. De werkzaamheid en veiligheid op lange termijn (> 12 maanden) zijn nog niet goed bekend. De besproken onderzoeken zijn veelal uitgevoerd in de tweede lijn bij patiënten met matig en ernstig astma die nog symptomatisch waren. Anno 2007 zijn er nog onvoldoende gegevens uit eerstelijns onderzoeken of uit onderzoeken bij patiënten met lichtere vormen van astma. De veiligheid van LWBM bij zeer ernstige astma-exacerbaties staat enigszins ter discussie (zie elders). In twee geblindeerde onderzoeken [Kuna 2007, Fitzgerald 2005] en één niet-geblindeerd onderzoek [Vogelmeier 2005] waren de resultaten wat betreft de werkzaamheid van budesonide/formo-

terol 'onderhoud + zo nodig' in vergelijking met een vaste onderhoudsdosis fluticason/salmeterol enigszins tegenstrijdig. Vergelijkend onderzoek met budesonide/formoterol 'onderhoud + zo nodig' versus fluticason/salmeterol 'onderhoud + zo nodig' is niet gevonden, evenmin als onderzoek naar de werkzaamheid van fluticason/salmeterol 'onderhoud + zo nodig' in vergelijking met een vaste dosis fluticason/salmeterol plus andere 'zo nodig' medicatie.

Alle onderzoeken met budesonide/formoterol 'onderhoud + zo nodig' zijn door de fabrikant gesponsorde onderzoeken; onafhankelijk onderzoek is niet gevonden.

Bij patiënten met licht astma (n = 455, follow-up 6 maanden, FEV₁ 87-89%) was een nieuw combinatiepreparaat (beclometason 250 microg + salbutamol 100 microg in één preparaat) 'zo nodig' op geleide van symptomen even werkzaam (symptomen, exacerbaties, FEV₁) als beclometason 250 microg 2 dd 'onderhoud' + salbutamol 'zo nodig', terwijl de gemiddelde dosis ICS in de 'zo nodig' groep lager was [Papi 2007]. Patiënten werden alleen mondeling geïnstrueerd de 'zo nodig' medicatie te nemen bij symptomen. Er was geen verschil in bijwerkingen.

Het *Farmacotherapeutisch Kompas* adviseert voor budesonide/formoterol als volgt: ter verlichting van acute bronchoconstrictie in combinatie met een onderhoudsbehandeling 'zo nodig' één inhalatie ('100/6' of '200/6') extra nemen; indien de symptomen aanhouden nog een tweede inhalatie ('100/6' of '200/6') extra. De totale dosering (onderhoudsdosering + zo nodig) is maximaal zes inhalaties per keer en acht inhalaties per dag [Commissie Farmaceutische Hulp 2007].

- Conclusie:
- er is bewijs dat een combinatiepreparaat (budesonide/formoterol) 'onderhoud + zo nodig' werkzamer (exacerbaties, piekstroom, symptomen) is dan een vaste onderhoudsdosis van dit combinatiepreparaat plus een ander 'zo nodig' middel;
 - dit geldt vooral voor patiënten met matig ernstig astma - die ICS plus een LWB (stap-3-medicatie) gebruiken - en die daarbij symptomatisch zijn;
 - er is enig bewijs dat een combinatiepreparaat (budesonide/formoterol) 'onderhoud + zo nodig' werkzamer (exacerbaties, piekstroom, symptomen) is dan een vaste onderhoudsdosis van budesonide plus een ander 'zo nodig' middel;
 - er zijn geen onderzoeksgegevens over de werkzaamheid van fluticason/salmeterol 'onderhoud + zo nodig'.

Noot 36

Controles/vragenlijsten

Een kort instrument, de RIQ-MON10 (tien vragen over vier domeinen: fysieke en mentale klachten, fysieke en sociale beperkingen), meet vooral de door de patiënt ervaren last van de aandoening. De lijst is ontworpen voor volwassen eerste-lijnspatiënten met respiratoire aandoeningen. De RIQ-MON10 is gevalideerd op basis van drie follow-uponderzoeken [Jacobs 2004]. Deze en andere vragenlijsten kunnen gedownload worden via de website van de CAHAG (www.cahag.nl/praktijkondersteuning). Andere gevalideerde vragenlijsten voor het meten van de astma-instelling zijn de Asthma Control Test (ACT; vijf vragen) (www.asthmacontrol.com), de Asthma Control Questionnaire (ACQ; zeven vragen) (www.qoltech.co.uk/Asthmal.html) en de Asthma Assessment Therapy Questionnaire (ATAQ; vier vragen) (www.ataqinstrument.com).

Hoewel het ongebruikelijk is in de dagelijkse praktijk vragenlijsten te gebruiken, is een van de voordelen dat systematisch symptomen en beperkingen kunnen worden gemeten. Door de behandeling af te stemmen op de ervaren beperkingen en klachten en niet uitsluitend op de longfunctie, is het aannemelijk dat de tevredenheid van de patiënt over de behandeling toeneemt [Jacobs 2001].

Noot 37

Controlespirometrie

De mate waarin de FEV₁ daalt is een van de indicatoren voor het bereiken van de behandeldoelen. Fysiologisch daalt de FEV₁ vanaf de leeftijd van 30 jaar met 25 tot 35 ml per jaar [Ouanjer 1993]. Ook de mate van toe- of afname van de reversibiliteit is een indicator voor de instelling van de aandoening. Een betrouwbare uitspraak over een versnelde daling van de FEV₁ kan slechts worden gedaan indien verschillende metingen (minimaal drie) over een langere periode (minimaal twee jaar) worden verricht.

Noot 38

Zelfmanagement

Vergeleken met reguliere zorg. In een Cochrane-review (n = 36 trials, vijf in huisartsenpraktijken) werd zelfmanagement vergeleken met 'reguliere zorg' [Gibson 2002]. De inhoud daarvan werd vaak niet verder beschreven. Hoewel de methodologische kwaliteit van de ingesloten gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken sterk wisselde, waren de effecten consistent. Interventies gericht op zelfmanagement reduceerden ziekenhuisopnamen, bezoeken aan de spoedeisende hulp en ongeplande consulten. Verzuim van school of werk door astma nam af, evenals nachtelijke astma-aanvallen. De kwaliteit van leven verbeterde significant en was klinisch relevant. Longfunctiegerelateerde parameters veranderden niet ten opzichte van reguliere zorg. De bevindingen uit de Cochrane-review werden deels bevestigd in onderzoek in Nederlandse huisartsenpraktijken bij patiënten met een adequate tot matige instelling van hun astma [Thoonen 2003].

Samenvattend leidt het bevorderen van adequaat zelfmanagement mogelijk tot een vermindering van (de ernst van) exacerbaties, een reductie van ongeplande praktijkbezoeken, een reductie van ziekteverzuim door astma, een vermindering van symptomen en een verbetering van de kwaliteit van leven. Deze effecten zijn vooral aantoonbaar bij patiënten met een matige of slechte instelling, maar ook bij adequaat ingesteld astma zijn ze voldoende relevant om aandacht te besteden aan het bevorderen van zelfmanagement. Systematische begeleiding gericht op het versterken van zelfmanagement kan daarom worden overwogen ter verbetering van matig tot slecht ingesteld astma en bij mensen met een adequate instelling ter minimalisering van de ingestelde onderhoudsbehandeling.

Schriftelijk actieplan. In de eerder beschreven Cochrane-review werd de beste instelling behaald met een combinatie van patiëntenvoorlichting, een schriftelijk actieplan en regelmatige vervolcontacten [Gibson 2002]. In een tweede Cochrane-review (zeven onderzoeken) werd onvoldoende bewijs gevonden voor een eensluidend advies over de toegevoegde waarde van een schriftelijk actieplan [Toelle 2004]. In een derde review, waarin ook onderzoek uit de Nederlandse huisartsenpraktijk was meegewogen, werd de meest consistente verbetering van de instelling van astma bereikt met actieplannen bestaande uit twee tot vier punten, gebaseerd op symptomen of de persoonlijk beste piekstroom, met instructies gericht op ICS en orale steroïden [Gibson 2004, Schermer 2002]. Over de inhoud van de adviezen van het schriftelijke actieplan zijn de meningen verdeeld. In de meeste onderzoeken naar de effectiviteit van zelfmanagement staan in het actieplan adviezen om de reguliere dosering van ICS stapsgewijs te verduubelen. De effectiviteit van deze handelwijze is niet aangetoond. Op basis van deze reviews lijken toevoeging van een schriftelijk actieplan aan patiëntenvoorlichting en regelmatige controles zinvol in termen van een verbeterde instelling.

Noot 39

Exacerbatie

In een Cochrane-review (25 onderzoeken; 614 volwassenen met acuut astma) werd geen verschil gezien in aantal ziekenhuisopnamen van

patiënten die met een dosisaerosol met inhalatiekamer werden behandeld en patiënten die een vernevelaar gebruikten [Cates 2006]. In een andere Cochrane-review (twaalf onderzoeken; n = 863) resulteerde het vroeg starten met orale corticosteroiden bij een ernstige exacerbatie op een SEH-afdeling in een vermindering van het aantal ziekenhuisopnamen (OR 0,40; 0,21-0,78; *number needed to treat* = 8) [Rowe 2001]. In een derde Cochrane-review (drie onderzoeken; n = 909) zag men geen toegevoegde waarde van ICS plus systemische steroïden versus alleen systemische steroïden [Edmonds 2000]. In zeven onderzoeken (n = 1204) werd monotherapie met een hoge dosis ICS vergeleken met monotherapie met systemische steroïden na ontslag van de SEH. Er werd geen significant verschil gevonden wat betreft opnieuw optredende verslechtering en evenmin wat betreft secundaire uitkomstmaten (bèta-2-sympathicomimetica-gebruik, symptomen of bijwerkingen). De grootte van de gepoolde data was onvoldoende om een betrouwbare uitspraak te doen of een van beide opties inferieur was. Bovendien waren patiënten met een ernstige astma-exacerbatie uitgesloten [Edmonds 2000].

Conclusie: toediening van inhalatiemedicatie via een dosisaerosol is gelijkwaardig aan toediening via een vernevelaar. Vroeg starten met systemische steroïden vermindert het aantal ziekenhuisopnamen bij een astma-exacerbatie. Het is nog onduidelijk of een hoge dosis ICS gelijkwaardig is aan systemische steroïden.

Noot 40

Zuurstofsaturatiemeter

De saturatiemeter is een handzaam apparaat waarmee aan de vinger transcutaan de zuurstofverzadiging in het bloed kan worden gemeten [Van den Bosch 2005]. Over de toegevoegde waarde van de saturatiemeting bij het gebruikelijke onderzoek van patiënten met een astma-exacerbatie is weinig bekend. In een onderzoek in de eerste lijn (n = 229 metingen) beïnvloedde de meting in 20% van de gevallen het beleid. Twee derde van de metingen leidde tot geruststelling van de patiënt en de huisarts. De meest voorkomende indicatie was COPD [Jones 2003]. Over een afkappunt voor hypoxie bestaat nog geen consensus. In een onderzoek bij patiënten met een exacerbatie van COPD was het optimale afkappunt voor hypoxie (arteriële PO₂ ≤ 60 mmHg) een zuurstofsaturatie (SaO₂) van 92% (100% sensitiviteit, 86% specificiteit) [Kelly 2001, Chavannes 2003]. In de GINA-richtlijn worden naast de gebruikelijke klinische criteria de volgende afkappunten genoemd voor de ernst van een exacerbatie: licht (SaO₂ > 95%), matig ernstig (SaO₂ 91-95%) en ernstig (SaO₂ < 90%). Bij zuurstoftherapie wordt gestreefd naar een SaO₂ > 90% [Global Initiative for Asthma (GINA) 2005].

Literatuur

- Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie <http://www.nhg.org>.
- Abramson M, Kutin JJ, Raven J, Lanigan A, Czarny D, Walters EH. Risk factors for asthma among young adults in Melbourne, Australia. *Respirology* 1996;1:291-7.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001186.
- Adams NP, Bestall JB, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD002738.
- Adams NP, Bestall JB, Jones PW. Budesonide for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD003274.
- Adams NP, Bestall JB, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled fluticasone versus inhaled beclomethasone or inhaled budesonide for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002310.
- Anonymous. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommen-

- datations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:34-46.
- Atmar RL, Guy E, Guntupalli KK, Zimmerman JL, Bandi VD, Baxter BD, et al. Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults. *Arch Intern Med* 1998;158:2453-9.
- Bakker W, Dijkman JH. Rhonchi en crepitations: nomenclatuur en interpretatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:477-80.
- Berhane K, McConnell R, Gilliland F, Islam T, Gauderman WJ, Avol E, et al. Sex-specific effects of asthma on pulmonary function in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1723-30.
- Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006;130:1733-43.
- Bjerner L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;327:891-5.
- Blais L, Beauchesne MF, Rey E, Malo JL, Forget A. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax* 2007;62:320-8.
- Borrill Z, Houghton C, Sullivan PJ, Sestini P. Retrospective analysis of evidence base for tests used in diagnosis and monitoring of disease in respiratory medicine. *BMJ* 2003;327:1136-8.
- British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma (2005). <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/63/update2005.html>
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax* 2003;58:654-8.
- Busse WW, Casale TB, Dykewicz MS, Meltzer EO, Bird SR, Hustad CM, et al. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:60-8.
- Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration Method. *Allergy* 2006;61:1162-72.
- Canonica GW, Castellani P, Cazzola M, Fabbri LM, Fogliani V, Mangrella M, et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol in a single inhaler provides effective asthma symptom control at a lower dose than fixed maintenance dosing. *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17:239-47.
- Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993;306:1034.
- Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000364.
- Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD000052.
- Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-30.
- Chavannes NH. Pulse oximetry and respiratory disease in primary care. *Prim Care Respir J* 2003;12:2-3.
- Chavannes NH, Schermer TR. Predictive value and utility of oral steroid testing for treatment of COPD in primary care: the COOPT study. *Eur Respir J* 2007;26:A1355.
- Commissie Farmaceutische Hulp. Farmacotherapeutisch Kompas 2007. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 2007.
- Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:9-14.
- Dekhuijzen PNR. Inhalatiemedicatie bij volwassenen met obstructieve longaandoeningen: poeder of aerosol? *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1369-74.
- Dijkstra A, Vonk JM, Jongepier H, Koppelman GH, Schouten JP, Ten Hacken NH, et al. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. *Thorax* 2006;61:105-10.
- Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;127:335-71.
- Ducharme FM, Hicks GC. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002314.
- Ducharme F, Schwartz Z, Hicks G, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003133.
- Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003137.
- Dyer MJ, Halpin DM, Stein K. Inhaled ciclesonide versus inhaled budesonide or inhaled beclomethasone or inhaled fluticasone for chronic asthma in adults: a systematic review. *BMC Fam Pract* 2006;7:34.
- Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD, Brenner BE, Rowe BH. Inhaled steroids in acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD002316.
- Ernst P. Inhaled corticosteroids moderate lung function decline in adults with asthma. *Thorax* 2006;61:93-4.
- Ernst P, McIvor A, Ducharme FM, Boulet LP, Fitzgerald M, Chapman KR, et al. Safety and effectiveness of long-acting inhaled beta-agonist bronchodilators when taken with inhaled corticosteroids. *Ann Intern Med* 2006;145:692-4.
- Fabbri LM, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update. *Eur Respir J* 2003;22:1-2.
- Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest* 2000;117:1146-61.
- Fitzgerald JM, Boulet LP, Follows RM. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther* 2005;27:393-406.
- Garcia-Marcos L, Schuster A, Perez-Yarza EG. Benefit-risk assessment of antileukotrienes in the management of asthma. *Drug Saf* 2003;26:483-518.
- Genuneit J, Weinmayr G, Radon K, Dressel H, Windstetter D, Rzehak P, et al. Smoking and the incidence of asthma during adolescence: results of a large cohort study in Germany. *Thorax* 2006;61:572-8.
- Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD001117.
- Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59:94-9.
- Gilliland FD, Islam T, Berhane K, Gauderman WJ, McConnell R, Avol E, et al. Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1094-100.
- Gissler M, Jarvelin MR, Louhiala P, Hemminki E. Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr* 1999;88:310-4.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2006. <http://www.ginasthma.com>.
- Götzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001187.
- Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, Danish A, Magdalinos H, Zhang X, et al. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD005533.
- Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, Nihtianova S, Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003558.
- Hasford J, Virchow JC. Excess mortality in patients with asthma on long-acting beta2-agonists. *Eur Respir J* 2006;28:900-2.
- Jacobs JE, Van de Lisdonk EH, Smeele I, Van Weel C, Grol RP. Management of patients with asthma and COPD: monitoring quality of life and the relationship to subsequent GP interventions. *Fam Pract* 2001;18:574-80.
- Jacobs JE, Maille AR, Akkermans RP, Van Weel C, Grol RP. Assessing the quality of life of adults with chronic respiratory diseases in routine primary care: construction and first validation of the 10-Item Respiratory Illness Questionnaire-monitoring 10 (RIQ-MON10). *Qual Life Res* 2004;13:117-27.
- Jansveld CA, Bakker W, Braat MC. Rapport van de commissie Nomenclatuur Longgeluiden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:2380-3.
- Jones K, Cassidy P, Killen J. The feasibility and usefulness of oximetry measurements in primary care. *Prim Care Respir J* 2003;12:4-6.
- Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med* 2001;95:336-40.
- Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002989.
- Kobayashi Y, Yasuba H, Kudou M, Hamada K, Kita H. Esophageal candidiasis as a side effect of inhaled fluticasone propionate dry powder: recovery by switching over to hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate (HFA-BDP). *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:193-7.
- Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martinez-Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007;61:725-36.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn behandeling van tabaksverslaving. Utrecht: CBO, 2004.
- Lange P, Scharling H, Ulrik CS, Vestbo J. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. *Thorax* 2006;61:100-4.
- Lasserson TJ, Cates CK, Jones AB, Steele EH, White J. Fluticasone versus HFA-beclomethasone dipropionate for chronic asthma in

- adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005309.
- Lipworth BJ, Kaliner MA, LaForce CF, Baker JW, Kaiser HB, Amin D, et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:465-72.
- Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists – an urgent need to clear the air. *N Engl J Med* 2005;353:2637-9.
- Meeker DP, Wiedemann HP. Drug-induced bronchospasm. *Clin Chest Med* 1990;11:163.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R III, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068-80.
- Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
- Nelson HS, Dorinsky PM. Safety of long-acting beta-agonists. *Ann Intern Med* 2006;145:706-10.
- Ni Croin M, Greenstone IR, Danish A, Magdolinos H, Masse V, Zhang X, et al. Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD005535.
- Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993;307:982-6.
- O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-36.
- O'Byrne PM, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Effects of early intervention with inhaled budesonide on lung function in newly diagnosed asthma. *Chest* 2006;129:1478-85.
- Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2040-52.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
- Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, Smith LJ, et al. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2027-39.
- Pohl WR, Vetter N, Zwick H, Hrubos W. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol or budesonide: double-blind study. *Respir Med* 2006;100:551-60.
- Polosa R. Critical appraisal of antileukotriene use in asthma management. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:24-30.
- Poos MJC. Prevalentie, incidentie, ziekenhuisopnamen en sterfte naar leeftijd en geslacht. Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, 2006.
- Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004109.
- Price D, Haughney J, Lloyd A, Hutchinson J, Plumb J. An economic evaluation of adjustable and fixed dosing with budesonide/formoterol via a single inhaler in asthma patients: the ASSURE study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1671-9.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
- Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368:744-53.
- Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129:246-56.
- Ram FS, Robinson SM, Black PN, Picot J. Physiological training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001116.
- Reynolds NA, Scott LJ. Ciclesonide. *Drugs* 2004;64:511-9.
- Richter K, Janicki S, Jorres RA, Magnussen H. Acute protection against exercise-induced bronchoconstriction by formoterol, salmeterol and terbutaline. *Eur Respir J* 2002;19:865-71.
- Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:2007-11.
- Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002178.
- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002992.
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004;125:2309-21.
- Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904-12.
- Schaubel D, Johansen H, Dutta M, Desmeules M, Becker A, Mao Y. Neonatal characteristics as risk factors for preschool asthma. *J Asthma* 1996;33:255-64.
- Schermer TR, Thoonen BP, Van den Boom G, Akkermans RP, Grol RP, Folgering HT, et al. Randomized controlled economic evaluation of asthma self-management in primary health care. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1062-72.
- Schermer TR, Jacobs JE, Chavannes NH, Hartman J, Folgering HT, Bottema BJ, et al. Validity of spirometric testing in a general practice population of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2003;58:861-6.
- Shah L, Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001281.
- Spooner CH, Spooner GR, Rowe BH. Mast-cell stabilising agents to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002307.
- Sridhar AV, McKean M. Nedocromil sodium for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004108.
- Stallberg B, Olsson P, Jorgensen LA, Lindarck N, Ekstrom T. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. *Int J Clin Pract* 2003;57:656-61.
- Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996;312:1195-9.
- Szefer S, Rohatagi S, Williams J, Lloyd M, Kundu S, Banerji D. Ciclesonide, a novel inhaled steroid, does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Chest* 2005;128:1104-14.
- Tan RA, Spector SL. Exercise-induced asthma: diagnosis and management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:226-35.
- Terreehorst I, Duivenvoorden HJ, Tempels-Pavlica Z, Oosting AJ, De Monchy JG, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. The effect of encasings on quality of life in adult house dust mite allergic patients with rhinitis, asthma and/or atopic dermatitis. *Allergy* 2005;60:888-93.
- Thoonen BP, Schermer TR, Van den Boom G, Molema J, Folgering H, Akkermans RP, et al. Self-management of asthma in general practice, asthma control and quality of life: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003;58:30-6.
- Toelle BG, Ram FS. Written individualised management plans for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002171.
- Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, Thompson JM, Wood SF, Thomson NC. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005;60:282-7.
- Van den Bosch W, Schermer TR, Chavannes NH. De saturatiemeter in de huisartsenpraktijk. *Huisarts Wet* 2005;48:467-9.
- Van der Palen J, Klein JJ, Van Herwaarden CL, Zielhuis GA, Seydel ER. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J* 1999;14:1034-7.
- Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58:204-10.
- Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 1997;349:1465.
- Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26:819-28.
- Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, Grol MH, Schouten JP, Koeter GH, et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax* 2004;59:925-9.
- Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003559.
- Walters EH, Walters JA, Gibson MD. Inhaled long acting beta agonists for stable chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001385.
- Walters EH, Gibson PG, Lasserson TJ, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001385.
- Wenzel S. Pathology of difficult asthma. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:306-11.
- Westby M, Benson M, Gibson P. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003269.
- Wooltorton E. Long-acting beta2-agonists in asthma: safety concerns. *CMAJ* 2005;173:1030-1.
- Zantinge EM, Deville WJMM, Heijmans MJWM. Allochtonen met astma, COPD of hooikoorts in Nederland: wat is er bekend? Utrecht: NIVEL, 2006.