

Wat te doen als astma niet goed gecontroleerd is en er sprake is van een allergische component?

Antwoord door: prof. dr. C.P. van Schayck, hoogleraar Huisartsgeneeskunde, codirecteur onderzoeksinstituut Caphri, Maastricht

Inleiding

Wanneer astma niet goed onder controle is terwijl de patiënt al inhalatiecorticosteroiden (ICS) gebruikt, is het allereerst van belang de diagnose astma al dan niet te bevestigen en de therapietrouw en inhalatietechniek te controleren. Wanneer de diagnose bevestigd wordt en de therapietrouw en inhalatietechniek geen onderliggende oorzaak zijn van het niet goed onder controle zijn van het astma, bestaan er verschillende mogelijkheden: 1) men kan aan het ICS een langwerkende bronchusverwijder toevoegen; 2) men kan het ICS verhogen of 3) men kan aan het ICS een leukotriëenreceptorantagonist (LTRA) toevoegen. Er zijn veel studies verschenen

die laten zien dat optie 1 erg effectief is, in ieder geval effectiever dan optie 2. Over de effectiviteit van optie 3 is minder bekend.

LWBA's vs. LTRA's

In 2003 hebben Diamant en Dekhuijzen laten zien dat het toevoegen van langwerkende β 2-adrenerge agonisten (LWBA's), dan wel LTRA's aan ICS als astmapatiënten niet afdoende onder controle zijn met ICS (behandelstap 3 in de NHG-richtlijn voor de behandeling van astma), resulteert in een paar verschillen.¹ LWBA's geven vooral een verbetering van de longfunctie, terwijl LTRA's vooral effectief zijn tegen ontstekingscomponenten. Onderzoek in 4 verschillende studies toonde aan dat de combinatie van ICS met LWBA's vooral leidt tot een verbetering van symptomen en longfunctie, terwijl de combinatie van ICS met LTRA's vooral de onderliggende inflammatie gunstig beïnvloedt (zie *Tabel 1*).¹

Sinds dit literatuuronderzoek zijn een aantal additionele studies verschenen. De studie van Ilowite et al. bevestigt dat salmeterol niet effectiever is dan montelukast als patiënten niet voldoende onder controle zijn met ICS.⁶ De studie van Price et al. laat zien dat toevoeging van montelukast aan ICS effectiever is dan het

Tabel 1. Effecten van het toevoegen van langwerkende β 2-adrenerge agonisten (LWBA's) dan wel leukotriëenreceptorantagonisten (LTRA's) aan astmamedicatie met inhalatiecorticosteroiden (ICS).¹

1 ^e auteur	Ernst van het astma	Combinatietherapie	Uitkomstparameters	Beste combinatie
Fish ²	licht-matig, persisterend (n=948)	ICS*-LWBA vs. ICS*-LTRA	symptoomscores longfunctie	ICS-LWBA ICS-LWBA
Nelson ³	licht-matig, persisterend (n=447)	ICS [†] -LWBA vs. ICS [†] -LTRA	symptoomscores longfunctie	ICS-LWBA ICS-LWBA
Bjermer ⁴	licht-matig, persisterend (n=1.490)	ICS [‡] -LWBA vs. ICS [‡] -LTRA	astma-exacerbaties bloedeosinofilie symptoomscores longfunctie-parameters	beide even goed ICS-LTRA beide even goed ICS-LWBA
Wilson ⁵	matig, persisterend (n=20)	ICS*-LWBA vs. ICS [†] -LTRA	symptoomscores longfunctie luchtweginflammatie	beide even goed beide even goed ICS-LTRA

*=lage tot middelhoge doses ICS, †=lage tot hoge doses ICS, ‡=lage doses ICS.

verdubbelen van de dosis ICS bij patiënten met astma en allergische rinitis.⁷ Deze laatste studie en de studie van Bousquet et al. zijn interessant omdat ze laten zien dat er waarschijnlijk een subgroep van patiënten bestaat (astma in combinatie met allergische rinitis) waarbij de toevoeging van LTRA's de voorkeur kan hebben boven de toevoeging van LWBA's aan ICS.⁸ Gezien de patiëntvriendelijke toediening (oraal, eenmaal daags) en de geringe bijwerkingen, zijn LTRA's met name voor deze patiënten een goed alternatief voor de behandeling met LWBA's. Ophogen van ICS lijkt weinig zinvol te zijn.

Conclusie

Er kan geconcludeerd worden dat het toevoegen van LWBA's overwogen kan worden wanneer astma niet goed onder controle is terwijl een ICS al gebruikt wordt en wanneer therapietrouw en/of inhalatietechniek niet de oorzaak zijn van deze slechtere controle. Tevens kan overwogen worden LTRA's toe te voegen, met name als er sprake is van een allergische component (bijvoorbeeld atopische rinitis).

Referenties

1. Diamant Z, Dekhuijzen PN. *Behandeling van matig, persisterend astma: inhalatiecorticosteroiden met langwerkende β_2 -adrenerge agonisten (luchtwegverwijders) dan wel met leukotriënenreceptorantagonisten (ontstekingsremmers); het 'stap-3-dilemma'.* *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1681-5.
2. Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW, et al. *Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy.* *Chest* 2001;120:423-30.
3. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. *Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast.* *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1088-95.
4. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening A, Haahtela T, et al. *Montelukast or salmeterol combined with an inhaled steroid in adult asthma: design and rationale of a randomized, double-blind comparative study (the IMPACT Investigation of Montelukast as a Partner Agent for Complementary Therapy-trial).* *Respir Med* 2000;94:612-21.
5. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. *Evaluation of salmeterol or montelukast as second-line therapy for asthma not controlled with inhaled corticosteroids.* *Chest* 2001;119:1021-6.
6. Ilowite J, Webb R, Friedman B, Kerwin E, Bird SR, Hustad CM, et al. *Addition of montelukast or salmeterol to fluticasone for protection against asthma attacks:*

a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:641-8.

7. Price DB, Swern A, Tozzi CA, Philip G, Polos P. *Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial.* *Allergy* 2006;61:737-42.

8. Bousquet J, Gaujris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG, et al. *Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the improving asthma control trial.* *Clin Exp Allergy* 2005;35:723-7.

Wat is de relatie tussen sinusitis en migraine?

Antwoord door: dr. J. Bretschneider, KNO-arts, VU medisch centrum, Amsterdam

Inleiding

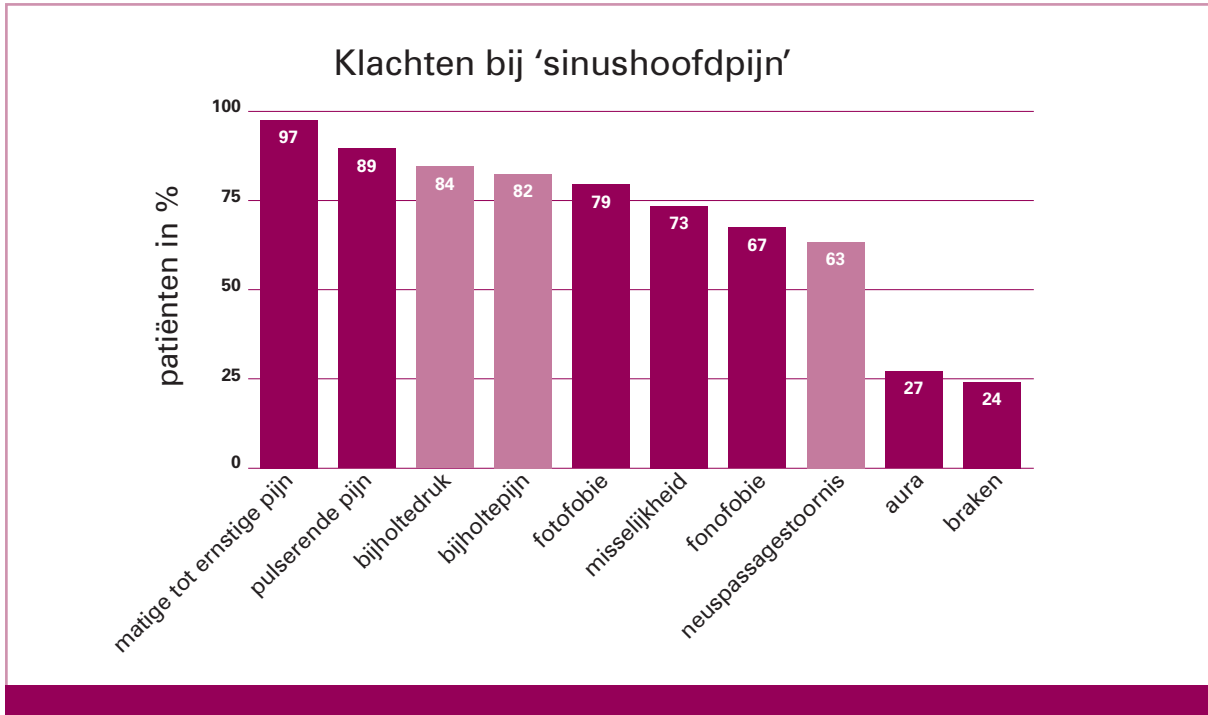
Chronische of recidiverende hoofd- en aangezichtspijnklachten met rinosinugene verschijnselen (neuspassageklachten, rinorroe, druk over het aangezicht) kunnen een diagnostisch dilemma zijn (zie *Figuur 1*). Migraine en rinosinusitis als eerste differentiaal-diagnosen voor deze pijnklachten zijn volksziektes die voor de patiënt de levenskwaliteit behoorlijk negatief kunnen beïnvloeden, voor de behandelaar een uitdaging vormen in diagnostiek en therapie, en door hoge incidentie en prevalentie een grote impact hebben op de kosten voor de gezondheidszorg.^{2,3}

Sinusitis en hoofdpijn

Een acute rinosinusitis is 1 van de 10 meest voorkomende diagnosen in de huisartsenpraktijk.⁴ De diagnose rinosinusitis is door de 'American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery' (AAO-HNS) gedefinieerd (zie *Tabel 1*). De 'International Headache Society' (IHS) handhaaft voor de definitie hoofdpijn gebaseerd op een rinosinusitis, een iets afwijkende definitie (zie *Tabel 2*, pagina 20). De AAO-HNS definieert rinosinusitis als diagnose met symptoom hoofdpijn. De IHS concentreert zich echter op hoofdpijn met als onderliggende oorzaak rinosinusitis.

Van de hele bevolking heeft ongeveer 15% symptomen van een chronische rinosinusitis.^{3,7} Hierbij kunnen de genoemde symptomen (zie *Tabel 1*) in verschillende mate optreden; aangezichts- en hoofdpijn (als ook koorts) komen hierbij echter niet vaak voor.^{4,7}

De prevalentie van migraine is volgens de Amerikaanse



Figuur 1. Typische sinussymptomen (licht) en IHS-migrainesymptomen (donker) gemeld door patiënten bij wie een 'sinushoofdpijn' werd vermoed. Deze figuur is met toestemming van de uitgever Blackwell Publishing overgenomen uit referentie 1.

Tabel 1. Factoren die geassocieerd zijn met de diagnose rinosinusitis volgens de 'American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery' (AAO-HNS)-criteria.

Hoofdfactoren	Nevenfactoren
pus in het cavum nasi aangezichtspijn/-druk/-congestie neuspassageklachten/rinorroe/purulentie koorts (alleen bij acute sinusitis) vermindering/verlies van reukvermogen	hoofdpijn koorts (niet-acute) foetor ex ore vermoedheid kiespijn hoest oorpijn

Deze tabel is met toestemming van de uitgever Blackwell Publishing overgenomen uit referentie 5.

migrainestudie II 12,6%.² In 1 op de 4 huishoudens lijdt minstens 1 lid aan hoofdpijn die de criteria voor migraine van de IHS vervult (zie *Tabel 3*, pagina 20). Hierbij valt het op dat migraine als oorzaak voor hoofdpijn te weinig gediagnosticeerd wordt.^{1,2,8,9} Dit in tegenstelling tot een rinosinusitis, die vaker onterecht als oorzaak aangenomen wordt.

Sinugene hoofdpijn wordt door de patiënt en de eerstelijnsbehandelaar vaker vermoed dan door de KNO-arts daadwerkelijk aangetoond kan worden. De KNO-arts ziet de hoofdpijn als een verschijnsel van

een pathofysiologische conditie. Als deze is aangetoond of waarschijnlijk is gemaakt, kan een therapie plaatsvinden die de conditie verbetert (door verbetering van de beluchting van de sinussen, conservatief of indien chronisch, chirurgisch ('functional endoscopic sinus surgery', FESS)).

Uit de chirurgische ervaringen van de laatste 20 jaar is echter gebleken dat het symptoom hoofdpijn niet altijd te verhelpen is. Hoewel postoperatief weer een rinosinusitis begeleid door hoofdpijn kan optreden, blijkt bij een aantal patiënten een niet eerder gediag-

Tabel 2. 'International Headache Society' (IHS): diagnostische criteria voor hoofdpijn als gevolg van rinosinusitis.

- A. Voorhoofdpijn begeleid door pijn in een of meer delen van het aangezicht, de oren, tanden en kiezen, die voldoet aan criteria C en D.
- B. Bewijs van acute of acuut recidiverende rinosinusitis door middel van het klinische beeld*, nasale-endoscopie, CT-scan en/of MRI-beeldvorming, en/of laboratoriumonderzoek*.
- C. Hoofdpijn en aangezichtspijn ontstaan simultaan bij aanvang van of bij een acute exacerbatie van rinosinusitis.
- D. Hoofdpijn en/of aangezichtspijn gaan binnen 7 dagen over na verbetering of succesvolle behandeling van een acute of een acuut recidiverende rinosinusitis.

*het klinische beeld kan betekenen: purulentie in het cavum nasi, neuspassagevermindering, hyposmie/anosmie, en/of koorts. Deze tabel is met toestemming van de uitgever Blackwell Publishing overgenomen uit referentie 6.

Tabel 3. 'International Headache Society' (IHS): diagnostische criteria voor migraine zonder aura.

- A. Minstens 5 aanvallen die voldoen aan criteria B-D.
- B. De hoofdpijnaanval duurt 4-72 uur (onbehandeld of succesvol behandeld).
- C. De hoofdpijn voldoet aan minstens 2 van de volgende criteria:
 - 1) enkelzijdige locatie;
 - 2) pulserende kwaliteit;
 - 3) gematigde of ernstige intensiteit van pijn;
 - 4) verergering of het willen vermijden van routinematige lichamelijke activiteit (bijvoorbeeld lopen of traplopen).
- D. Tijdens de hoofdpijn treedt minstens 1 van het onderstaande op:
 - 1) misselijkheid en/of overgeven;
 - 2) fotofobie en fonofobie.
- E. Niet gerelateerd aan een andere ziekte of aandoening.

Deze tabel is met toestemming van de uitgever Blackwell Publishing overgenomen uit referentie 6.

nosticeerde migraine de oorzaak van de therapierefractaire hoofdpijn te zijn.¹⁰

De invloed van andere afwijkingen in de neus (septumdeviatie, concha bullosa, mucosacontactpunten) en de rol van een barosinusitis (geen aantoonbare afwijkingen, wel sinugene pijn op basis van een sinusonderdruk) bij hoofd- en aangezichtspijn blijven controversieel.^{1,10-14} Het is echter de overtuiging van de auteur van dit artikel dat voordat een chirurgische interventie plaatsvindt zonder evidente afwijkingen bij neus-endoscopie en een CT-scan van de sinus,

een neuroloog in consult gevraagd zou moeten worden en mogelijke medicamenteuze therapieën 'afgewerkt' moeten zijn.

Hoewel deze in de IHS-classificatie niet genoemd worden, zijn bij migrainepatiënten rinosinugene verschijnselen (neuspassageklachten, rinorroë) aanwezig die eerder een rinosinusitis laten vermoeden (zie *Figuur 1*, pagina 19). In een prospectieve studie werden 2.991 patiënten van 18-65 jaar uit overwegend eerstelijnsinstellingen onderzocht, bij wie de hoofdpijn door

de patiënt zelf of door de arts als sinugeen ingeschat werd.¹ Patiënten met een bewezen sinusitis of een eerder gediagnosticeerde en behandelde migraine waren geëxcludeerd. Van de 2.991 patiënten vullden 80% de criteria voor migraine volgens de IHS-classificatie. Een mogelijke pathofysiologische verklaring voor de rinosinugene verschijnselen bij migraine is de rol van de centrale n. trigeminus en zijn anatomische relatie met de neusbijholten.⁹

Samenvattend kunnen de volgende adviezen gegeven worden:¹

1. Een regelmatig terugkerende hoofdpijn, die het dagelijkse functioneren beperkt en waarbij hoofdpijn ook de hoofdklacht is, is waarschijnlijk migraine.
2. Een terugkerende, tijdelijke hoofdpijn die geassocieerd is met aangezichtsdruck, rinorroe en/of neusverstopping is waarschijnlijk/meestal migraine.
3. Meer rinorroe en/of neusverstopping met bijkomend hoofd- en aangezichtspijn maakt een rinosinugene oorzaak waarschijnlijker.
4. Hoofdpijn die geassocieerd is met koorts en purulente rinorroe is waarschijnlijk een rinosinusitis.
5. Patiënten met tekenen van een terugkerende infectie zouden naar de KNO-arts verwezen moeten worden.
6. Patiënten met nieuwe of veranderde hoofdpijn, met vaak optredende hoofdpijn (>1 keer per week), met hoofdpijn en neurologische symptomen of hoofdpijn die niet adequaat op conventionele therapie reageert, moeten naar een neuroloog verwezen worden.

De behandeling van migraine vereist een voorkomen of een snel beëindigen van de hoofdpijnklasten. Bij patiënten met hoofdpijn als hoofdklacht (zonder aanwijzingen voor een acuut neurologische oorzaak) kan, na de exclusie van een rinosinugene infectie en het niet of onvoldoende reageren op de gebruikelijke pijnstillers, gecombineerd met metoclopramide of domperidon een proefbehandeling met een selectieve serotonineagonist toegepast worden.¹⁵ Een goede follow-up moet gewaarborgd zijn en er mogen geen cardiovasculaire contra-indicaties bestaan.¹

Conclusie

Uit de recente literatuur blijkt dat migraine ondanks een hoge prevalentie te weinig als oorzaak voor hoofdpijnklasten gediagnosticeerd wordt. De patiënt met

hoofdpijn is afhankelijk van een team van specialisten (huisarts, KNO-arts, neuroloog, maar ook tandarts, kaakchirurg en oogarts) om de effectiefste behandeling te krijgen en onnodige behandelingspogingen te voorkomen.

Referenties

1. Levine HL, Setzen M, Cady RK, Dodick DW, Schreiber CP, Eross EJ, et al. An otolaryngology, neurology, allergy, and primary care consensus on diagnosis and treatment of sinus headache. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:516-23.
2. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:638-45.
3. Perry BF, Login IS, Kountaki SE. Nonrhinologic headache in a tertiary rhinology practice. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:449-52.
4. Tschudi P. Akute Sinusitis. *Primary Care* 2006;6:715-6.
5. Blumenthal HJ. Headache and sinus disease. *Headache* 2001;41:883-8.
6. *The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia*. 2004;24:Suppl 1.
7. Brenkmann CJ, De Vries N. Neusbijholtenchirurgie. Den Haag: Kugler Publications; 2002. p. 63.
8. Simmen D, Jones N. Chirurgie der Nasennebenhöhlen, Stuttgart: Uitgeverij Thieme; 2005.
9. Cady RK, Schreiber CP. Sinus headache or migraine? Considerations in making a differential diagnosis. *Neurology* 2002;58(9 Suppl 6):S10-4.
10. Tarabichi M. Characteristics of sinus-related pain. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:842-7.
11. West B, Jones NS. Endoscopy-negative, computed tomography-negative facial pain in a nasal clinic. *Laryngoscope* 2001;111(4 Pt 1):581-6.
12. Abu-Bakra M, Jones NS. Prevalence of nasal mucosal contact points in patients with facial pain compared with patients without facial pain. *J Laryngol Otol* 2001;115:629-32.
13. Clerico DM, Evan K, Montgomery L, Lanza DC, Grabo D. Endoscopic sinonasal surgery in the management of primary headaches. *Rhinology* 1997;35:98-102.
14. Giacomini PG, Alessandrini M, DePadova A. Septoturbinal surgery in contact point headache syndrome: long-term results. *Cranio* 2003;21:130-5.
15. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M19/start.htm>, bekeken op 17 januari 2007.