

Combinatiepreparaten bij de behandeling van astma: zo nodig of alleen als onderhoudsbehandeling?

Antwoord door: dr. G. Wesseling, longarts, academisch ziekenhuis Maastricht, Maastricht

Inleiding

Bij de medicamenteuze behandeling van astma wordt gebruik gemaakt van luchtwegverwijders en ontstekingsremmers, doorgaans inhalatiocorticosteroïden (ICS). Voor het bepalen van de keuze tussen deze 2 categorieën medicamenten zijn verschillende richtlijnen beschikbaar. Geadviseerd wordt met ICS te starten in het geval van persisterend astma, wanneer meerdere keren per week gebruik gemaakt wordt van een kortwerkende luchtwegverwijder. Bij onvoldoende effect kan de dosis van het ICS worden verhoogd of kan een langwerkend β_2 -mimeticum worden toegevoegd.

Met de komst van combinatiepreparaten die de gelijktijdige toediening van luchtwegverwijders en ICS in 1 toedieningsvorm mogelijk maken, zijn de mogelijkheden voor de behandeling van matig tot ernstig astma verder verruimd. Een onderhoudsbehandeling met dergelijke combinatiepreparaten wordt geïndiceerd geacht bij patiënten met matig tot ernstig astma, bij wie een kortwerkende bronchusverwijder geadviseerd wordt indien toch nog klachten optreden.^{1,2} De vraag is of combinatiepreparaten alleen dienen te worden ingezet als onderhoudsbehandeling of dat ze ook gebruikt kunnen worden voor de behandeling van incidentele klachten. Hieronder wordt nader op deze vraag ingegaan.

Effecten van combinatiepreparaten

Van een onderhoudsbehandeling met zowel de combinatie salmeterol/fluticason (Seretide[®]) als de combinatie formoterol/budesonide (Symbicort[®]) zijn gunstige effecten beschreven bij astma.^{3,4} In vergelijking met alleen ICS resulteert het gebruik van combinatiepreparaten in minder klachten, minder exacerbaties en een verbetering van de longfunctie. Het gebruik van een enkele inhalator vereenvoudigt bovendien de therapie en verbetert wellicht de therapietrouw. De twee combinatiepreparaten lijken elkaar in werkzaamheid niet veel te ontlopen. Dat is niet verwonderlijk want in grote lijnen heeft fluticason eenzelfde anti-inflammatoir effect als budesonide en zijn ook de effecten van formoterol en salmeterol tot op zekere hoogte ver-

gelijkbaar. Formoterol is evenwel potenter en heeft een grotere intrinsieke activiteit dan salmeterol. Bovendien treedt het effect van formoterol eerder in dan het effect van salmeterol, wat formoterol geschikter maakt voor de behandeling van incidentele klachten.⁵ Mogelijk als gevolg daarvan is Symbicort[®], in tegenstelling tot Seretide[®], wel getest en geregistreerd voor incidenteel gebruik naast de onderhoudsbehandeling.

Zo nodig gebruik van combinatiepreparaten

In enkele klinische studies is het gebruik van een lage dosis formoterol/budesonide gecombineerd met het zo nodig gebruik van deze combinatie, bestudeerd.^{6,7} In vergelijking met de traditionele behandeling resulteerde het gebruik van het combinatiepreparaat in minder klachten, minder exacerbaties, minder stootkuren en een grotere verbetering van de longfunctie zonder dat de genoteerde bijwerkingen verschilden en misbruik optrad. Er leek zelfs een zeker steroïdparend effect uit te gaan van het zo nodig gebruik van het combinatiepreparaat. Hiermee wordt bedoeld dat de totale dosis van het ICS door het gebruik van een combinatiepreparaat in het geval van incidentele klachten niet hoger, maar juist lager was in vergelijking met de traditionele behandeling.

Starten met combinatiepreparaten?

In de wetenschap dat combinatiepreparaten een waardevolle aanvulling vormen op het therapeutisch arsenaal bij astma, doet zich wellicht de vraag voor of het nog zin heeft om alleen voor een ICS te kiezen als eerste stap in de onderhoudsbehandeling. Het lijkt erop dat zowel huisartsen als specialisten reeds kiezen voor combinatiepreparaten als eerste stap in de onderhoudsbehandeling, in plaats van te starten met alleen een steroïd. Dit lijkt echter niet geïndiceerd. Veel patiënten zijn prima geholpen met alleen een lage dosis ICS. Bovendien ligt het voor de hand luchtwegverwijders alleen te geven in geval van luchtwegvernauwing en veel patiënten met astma hebben een volstrekt normale longfunctie zonder reactie op een bronchusverwijder. De in de meeste richtlijnen aanbevolen eerste stap met alleen een ICS lijkt dus ook nu nog een verstandig advies.

Conclusie

De eerste stap in de onderhoudsbehandeling van persisterend astma bestaat uit het voorschrijven van een ICS. Pas wanneer dit onvoldoende effect oplevert, kan een langwerkend β_2 -mimeticum worden toegevoegd. Voor de behandeling van incidentele klachten kan gebruik worden gemaakt van een kortwerkend β_2 -mimeticum, maar de combinatie van formoterol/budesonide lijkt naast een laaggedoseerde onderhoudsbehandeling

ling ook geschikt voor zo nodig gebruik bij incidentele klachten.

Referenties

1. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002;19:182-191.
2. National Institute of Health (NIH). Global strategy for asthma management and prevention. Publication no 02-659. Bethesda: NIH;2004.
3. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994;344:219-24.
4. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. The FACET study. *N Eng J Med* 1997;337:1405-11.
5. Van der Woude HJ, Aalbers R. Long-acting beta2-agonists: comparative pharmacology and clinical outcomes. *Am J Respir Med* 2002;1:55-74.
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.
7. RabeKF, 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 randomised, double-blind trial. *Chest* 2006;129:246-56.

Hoeslakens bij astma: moeten ze wel of niet gegeven worden?

Antwoord door: mw. dr. M.P. de Vries, huisarts-onderzoeker, voorheen werkzaam bij Capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde, Universiteit Maastricht, Maastricht

De hoeksteen van de behandeling van astma wordt gevormd door de inhalatiecorticosteroiden (ICS). De ICS behandelen de onderliggende inflammatie van de luchtwegen.

Allergie voor huisstofmijtallergenen speelt een belangrijke rol bij astma. Ongeveer 50% van de patiënten met een mild tot matig astma in Nederland is gesensibiliseerd voor huisstofmijtallergenen.¹ Een reductie van de blootstelling aan huisstofmijtallergenen bij gesensibili-

seerde astmapatiënten zou kunnen leiden tot een vermindering van de symptomen en de klachten en daardoor tot een vermindering van het gebruik van ICS.

De NHG-Standaard Astma bij volwassenen, behandeling adviseert het gebruik van huisstofmijtwerende hoezen bij een aangetoonde allergie voor huisstofmijt.² In de loop van de jaren is veel onderzoek gedaan naar het effect van huisstofmijtwerende maatregelen. Huisstofmijtwerende hoezen voor om de matras, het kussen en het dekbed zijn de effectiefste maatregelen voor het daadwerkelijk reduceren van de blootstelling aan huisstofmijtallergenen. Het effect hiervan op de symptomen, de klachten en het medicijngebruik is onduidelijk. Een Cochranereview concludeerde dat huisstofmijtwerende maatregelen niet effectief zijn.³ Een nadeel van deze review is dat veel verschillende huisstofmijtwerende maatregelen op 1 hoop gegooid werden.

Een studie bij patiënten met mild astma en een allergie voor huisstofmijt die uitgevoerd werd in Nederland, toonde aan dat er na een follow-upduur van 10 weken een significante toename van de ochtendpiekstroomwaarde was in de groep met huisstofmijtwerende hoezen, ten opzichte van de groep met placebohoezen.⁴ In deze studie werd ook gekeken naar het effect op de klachten. De klachten waren echter bij aanvang van het onderzoek al zo gering dat er geen ruimte voor verbetering was.

In een klinisch, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek bij circa 150 patiënten met mild tot matig astma en een sensibilisatie voor huisstofmijt, werd onderzocht of het gebruik van huisstofmijtwerende hoezen leidde tot een vermindering van het gebruik van ICS. Tevens werd gekeken of er een effect was op de piekstroomparameters, de symptomen en de astmacontrole. Om de medicatie op een verantwoorde wijze af te bouwen, maakten alle deelnemers gebruik van een zelfbehandelplan. Gedurende de follow-upperiode van 2 jaar werd geen significant verschil gezien in het medicatiegebruik tussen de groep met de huisstofmijtwerende hoezen en de groep met de placebohoezen. Op de andere uitkomsten werd ook geen significant verschil gevonden. In deze studie was de concentratie huisstofmijtallergenen bij aanvang van het onderzoek al erg laag. Een mogelijke reden hiervoor was het feit dat de meeste mensen reeds andere saneringsmaatregelen in huis hadden genomen, zoals gladde vloeren en lamellen in plaats van vloerbedekking en gordijnen.⁵ Dit laatste komt overeen met bevindingen in een andere studie, waaruit werd geconcludeerd dat de concentratie huisstofmijtallergenen in woningen van atopische patiënten lager is dan de concentratie in woningen van niet-atopische mensen.⁶

Conclusie

Er lijkt momenteel onvoldoende wetenschappelijk bewijs te zijn om huisstofmijtwerende hoezen voor astmapatiënten met een allergie voor huisstofmijt aan te bevelen. In de meeste studies naar het effect van de hoezen worden geen significante verschillen gevonden op klinische uitkomstmaten. Mogelijk dat de hoezen wel effectief zijn bij een subgroep van patiënten, maar hier kan momenteel geen uitspraak over gedaan worden. Andere saneringsmaatregelen in huis leiden mogelijk al tot een zodanige reductie in de concentratie huisstofmijtallergenen dat de hoezen weinig tot geen toegevoegde waarde hebben.

Referenties

1. De Vries MP, Van den Bemt L, Van der Mooren FM, Muris JW, Van Schayck CP. The prevalence of house dust mite allergy and the use of HDM impermeable covers in a primary care population of patients with persistent asthma in the Netherlands. *Prim Care Resp J* 2005;14:210-4.
2. Geijer RM, Van Hensbergen W, Bottema BJ, Van Schayck CP, Sachs AP, Smeele IJ, et al. NHG-Standaard Astma bij Volwassenen: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:153-64.
3. Gotzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001187.
4. Van den Bemt L, Van Knapen L, De Vries MP, Jansen M, Cloosterman S, Van Schayck CP. Clinical effectiveness of a mite allergen-impermeable bed-covering system in asthmatic mite-sensitive patients. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:858-62.
5. De Vries MP. Asthma control in general practice, the effect of self management and allergen avoidance. *Dissertatie Universiteit Maastricht* 2006:83-98.
6. Van Strien RT, Verhoeff AP, Van Wijnen JH, Doekes G, De Meer GE, Brunekreef B. Der p I concentrations in mattress surface and floor dust collected from infants' bedrooms. *Clin Exp Allergy* 1995;25:1184-9.

Wat is de rol van leukotrieenreceptorantagonisten bij kinderen met astma?

Antwoord door: E. Dompeling, kinderlongarts, afdeling Kinderlongziekten, academisch ziekenhuis Maastricht, Maastricht en C.P. van Schayck, hoogleraar Huisartsgeneeskunde, codirecteur onderzoeksinstituut Caphri, Maastricht

Wat zijn leukotrieenreceptorantagonisten?

Leukotriënen zijn belangrijke ontstekingsmediatoren in de pathofysiologie van astma.¹ Het zijn eicosanoïden die via 5-lipoxygenase gevormd worden uit arachidonzuur. Ze veroorzaken bronchoconstrictie, slijmsecretie, vaatpermeabiliteit en mobilisering van eosinofiele granulocyten, waardoor een ontsteking verder verergerd wordt. Leukotrieenreceptorantagonisten (LTRA's) zijn middelen die de effecten van leukotriënen tegengaan. In Nederland is alleen montelukast (Singulair®) geregistreerd. Het middel wordt als tablet gebruikt. Dit is een voordeel bij kinderen met een slechte inhalatietechniek. Voor kinderen van 2 t/m 5 jaar is een kauwtablet van 4 mg (Kleuter) voorhanden, voor kinderen tot 14 jaar een tablet van 5 mg (Junior), terwijl kinderen vanaf 14 jaar en volwassenen een kauwtablet van 10 mg kunnen gebruiken.² Bijwerkingen van montelukast kunnen zijn: misselijkheid, hoofdpijn, buikpijn, dorst, verhoging van transaminasen in het serum en het syndroom van Churg-Strauss (zeldzaam). In de praktijk vallen de bijwerkingen erg mee.

Wat is de plaats van LTRA's bij kinderen met astma?

LTRA's hebben een gunstig effect op de longfunctie, exacerbaties, en het gebruik van β 2-agonisten bij kinderen met astma.³ De effecten zijn echter bescheiden. In tegenstelling tot inhalatiecorticosteroïden (ICS) remmen LTRA's slechts één type ontstekingsmediator. ICS hebben daarentegen geen direct effect op leukotriënen. LTRA's zouden een additief therapeutisch effect kunnen hebben ten aanzien van longfunctieparameters en de vermindering van exacerbaties. In Nederland is montelukast daarom niet als alternatief geregistreerd, maar als add-ontherapie bij kinderen met ernstiger astma dat met hogere doseringen ICS niet goed onder controle is (stap 3 van de astmabehandeling).² In tegenstelling tot volwassenen, is bij kinderen niet duidelijk of het toevoegen van een langwerkende β 2-agonist de voorkeur verdient boven het starten van een behan-

deling met LTRA. Hiervoor is nog geen evidence.⁴ Aanvullend onderzoek in deze richting is hard nodig. De consensus is wel om bij kinderen eerst de dosis ICS te verhogen, voordat een langwerkende β_2 -agonist of een LTRA wordt toegevoegd.⁴

Bij elke stap van de astmabehandeling is het van belang de therapietrouw en de inhalatietechniek van de kinderen te controleren, aangezien dit vaak oorzaken zijn van een slechtere astmacontrole. Een ander gunstig effect van LTRA's is dat ze een positief effect hebben op klachten van allergische rhinitis, waar de meeste kinderen met astma ook last van hebben.

LTRA ook als eerste anti-inflammatoire therapie bij het jonge kind met astma?

Met name voor kinderen zijn een aantal andere aspecten in het werkingsprofiel van LTRA's van belang. Montelukast blijkt namelijk effectief te zijn bij viraal geïnduceerde astmaklachten bij (zeer) jonge kinderen. De astmaklachten en het aantal exacerbaties nemen duidelijk af tijdens het gebruik van montelukast.^{5,6} Het is ook interessant dat montelukast effectief blijkt te zijn bij de bescherming tegen bronchiale hyperreactiviteit ten gevolge van inspanningsgeïnduceerd astma bij kinderen.⁷ Vanwege het kostenaspect van LTRA's en het beschikbaar zijn van een zeer effectief alternatief (het zo nodig toedienen van een β_2 -agonist voor inspanning) wordt montelukast voor deze indicatie niet veel gebruikt.

De orale toediening van LTRA's is eenmaal daags, waardoor de therapietrouw en de voldoening bij de ouders en kinderen met astma hoger ligt dan bij het meermaal daags gebruik van ICS.⁸ Bij een directe vergelijking met ICS blijkt montelukast echter klinisch minder effectief te zijn.⁹ Of LTRA's een alternatief zijn voor ICS bij jonge astmapatiënten met matig ernstige klachten is onderwerp van onderzoek. Het is te vroeg om op dit moment een dergelijk gebruik te adviseren. Wanneer een onderhoudsbehandeling met ontstekingsremmers bij jonge kinderen met astma gestart wordt, blijven ICS dus duidelijk de eerste keus. Dit is zowel in de nationale als de internationale standaarden als zodanig opgenomen.^{4,10}

Conclusie

LTRA's zijn middelen die direct de effecten van de groep leukotriëne ontstekingsstoffen bij astma remmen, een effect dat ICS niet direct hebben. Daarom kunnen ze een goede aanvulling zijn op de behandeling van kinderen met ernstiger astma dat met ICS alleen niet goed onder controle is. Het is nog onduidelijk of ze als add-ontherapie effectiever zijn dan langwerkende β_2 -agonisten. Bij jonge kinderen met astma blijft een

onderhoudsbehandeling met ICS de standaardbehandeling.

Referenties

1. Capra V, Rovati GE. Leukotriene modifiers in asthma management. *Drugs* 2004;7:659-66.
2. *Farmacotherapeutisch Kompas* 2006, antileukotrienen, pagina 499.
3. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001;138:694-8.
4. Richtlijn 'Astmabehandeling bij kinderen' van kinderlongartsen (2e herziening). *Ned tijdschr Geneeskd* 2003;147:1905-1913.
5. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces exacerbation rate in 2- to 5-year old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315-22.
6. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:379-83.
7. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998;133:424-8.
8. Maspero JF, Duenas-Meza E, Volovitz B, Pinacho Daza C, Kosa L, et al. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6- to 11-year-old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy. *Curr Med Res Opin* 2001;17:96-104.
9. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the mosaic study. *Paediatrics* 2005;116:360-9.
10. Global Initiative for asthma (GINA). *Pocket guide for asthma management and prevention in children*. National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute 2002 (www.ginasthma.com).