

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/21514>

Please be advised that this information was generated on 2019-05-20 and may be subject to change.

## Wanneer kan men volstaan met bronchusverwijders bij astma/chronisch obstructieve longziekte?

C.P.VAN SCHAYCK, C.L.A.VAN HERWAARDEN, H.FOLGERING, R.AKKERMANS EN C.VAN WEEL

In verschillende epidemiologische onderzoeken is gewezen op het verband tussen het voorschrijven van  $\beta_2$ -sympathomimetica en sterfte ten gevolge van astma.<sup>1,2</sup> Hoewel geen bewijs geleverd kan worden dat sterfte ten gevolge van astma toeneemt door de bronchusverwijders zelf, is er door deze onderzoeken grote bezorgdheid ontstaan over de mogelijk nadelige effecten van langdurig (continu) gebruik van bronchusverwijders. Deze bezorgdheid nam verder toe toen twee prospectieve gerandomiseerde onderzoeken werden gepubliceerd, waarin bij matig tot ernstig astma een toename in de progressie van de ziekte gedurende het continu gebruik van bronchusverwijders werd aangetoond.<sup>3,4</sup> Deze onderzoeken hebben in de nationale en internationale literatuur veel discussie tot gevolg gehad.<sup>5,6</sup> De resultaten van deze onderzoeken leidden er mede toe dat in verschillende internationale richtlijnen werd aanbevolen bronchusverwijders alleen tijdens klachten te gebruiken.<sup>7,8</sup> Tot dusverre werden negatieve effecten alleen geconstateerd bij matig tot ernstig astma en chronisch obstructieve longziekten. Het is nog niet duidelijk of continu gebruik van bronchusverwijders ook nadelige effecten zou kunnen hebben bij patiënten met een lichte vorm van astma of met chronisch obstructieve longziekten. In Nederland werden de meeste patiënten met licht astma (dat wil zeggen niet van steroïdgebruik afhankelijk astma) en chronisch obstructieve longziekten tot voor kort alleen behandeld met bronchusverwijders.<sup>9</sup> Het zou kunnen zijn dat de nadelige effecten van het continu gebruik van bronchusverwijders niet of minder duidelijk aanwezig zijn bij patiënten met deze aandoeningen. Wij deden onderzoek om vast te stellen wat het effect is van continue en op klachten gerichte behandeling met bronchusverwijders gedurende een periode van 4 jaar bij patiënten met niet van steroïdgebruik afhankelijk astma of chronisch obstructieve longziekten.<sup>10</sup> De onderzoeksgroep was afkomstig uit een patiëntenpopulatie die al 2 jaar gevolgd was.<sup>4</sup>

Voor het onderzoek werden de patiënten gerecruteerd uit 29 praktijken in en rondom Nijmegen. De oorspronkelijke patiëntenselectie is uitvoerig eerder beschreven.<sup>4</sup>

Van de oorspronkelijk 223 deelnemende patiënten voltooiden 160 het eerste 2 jaar durende onderzoek, waarbij alleen bronchusverwijdende middelen gebruikt werden.<sup>4</sup> Het werd als niet ethisch beschouwd de bronchusverwijdende behandeling te continueren bij patiënten van wie was gebleken dat zij extra ontstekingsremmende medicatie nodig hadden vanwege een duidelijke progressie van hun ziekte. Om deze reden werden 56 patiënten buiten het verdere onderzoek gelaten en met een inhalatiecorticosteroïd behandeld; allen vertoonden een snelle achteruitgang in geforceerde expiratoire 1-secondewaarde ( $FEV_1$ ), namelijk meer dan 80 ml/jaar en zij hadden meer dan één exacerbatie per jaar.<sup>10</sup> De resterende 104 patiënten werd gevraagd aan het onderzoek te blijven deelnemen en nog 2 jaar door te gaan met alleen bronchusverwijdende behandeling. Deze patiënten werden als niet van steroïdgebruik afhankelijk beschouwd. Van de patiënten gingen 83 door met het onderzoek; 21 weigerden verder deel te nemen om persoonlijke redenen, die niets met hun ziekte te maken hadden. Hun klinische toestand verschilde niet van die van de 83 andere patiënten.

Bij aanvang van het 4 jaar durend onderzoek werden de patiënten at random ingedeeld in één van de twee parallelle behandelingsgroepen: continue behandeling (4 maal daags een capsule met salbutamol 400  $\mu$ g of met ipratropium 40  $\mu$ g) of een op klachten gerichte behandeling (alleen medicatie gebruiken tijdens exacerbaties of perioden van dyspnoe). Effectgraadmeters waren de jaarlijkse afname in longfunctie ( $FEV_1$ ), veranderingen in de piekstreamwaarde (PEFR), bronchiale hyperreactiviteit, aantal exacerbaties, respiratoire symptomen en ervaren gezondheid (kwaliteit van leven).

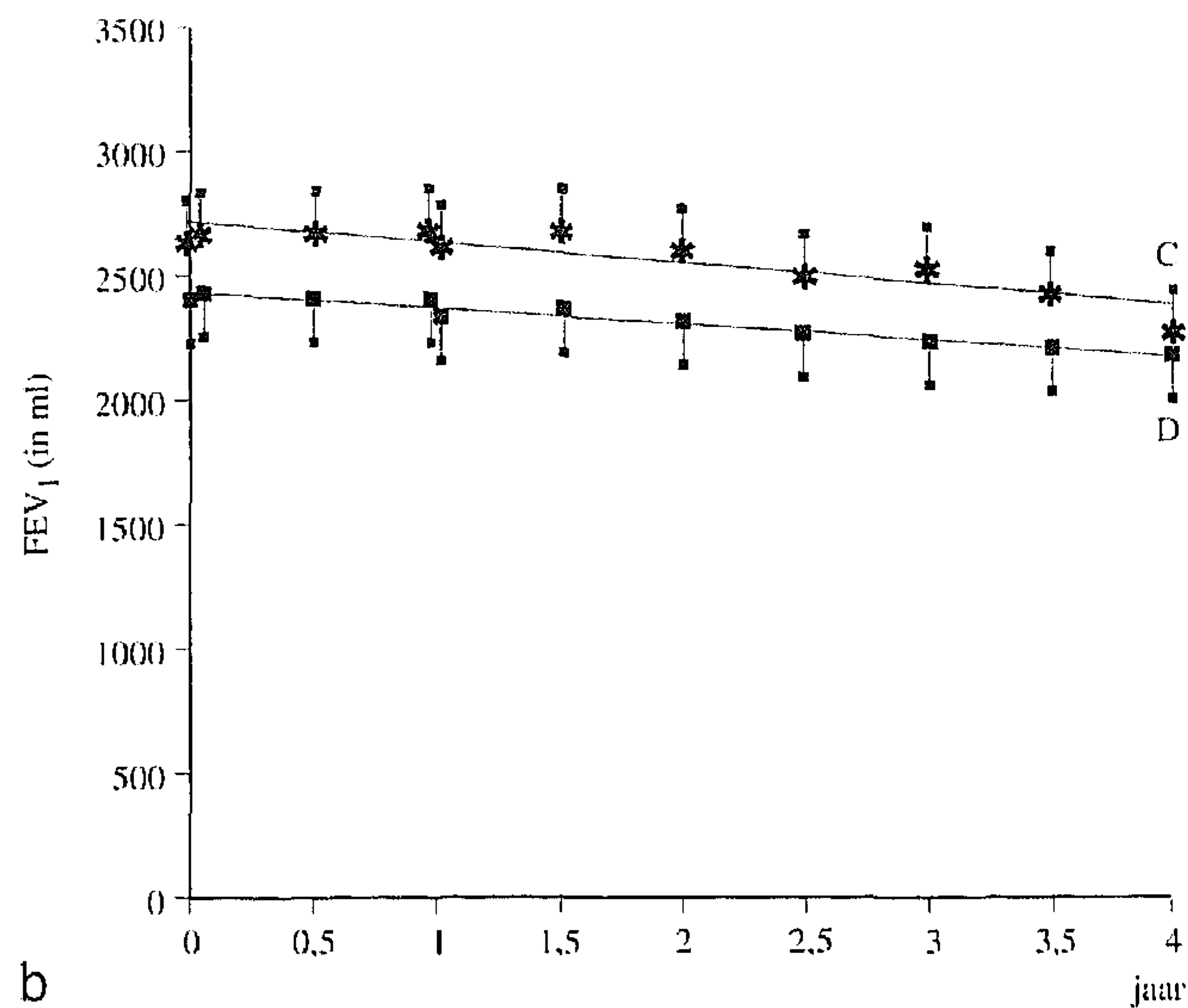
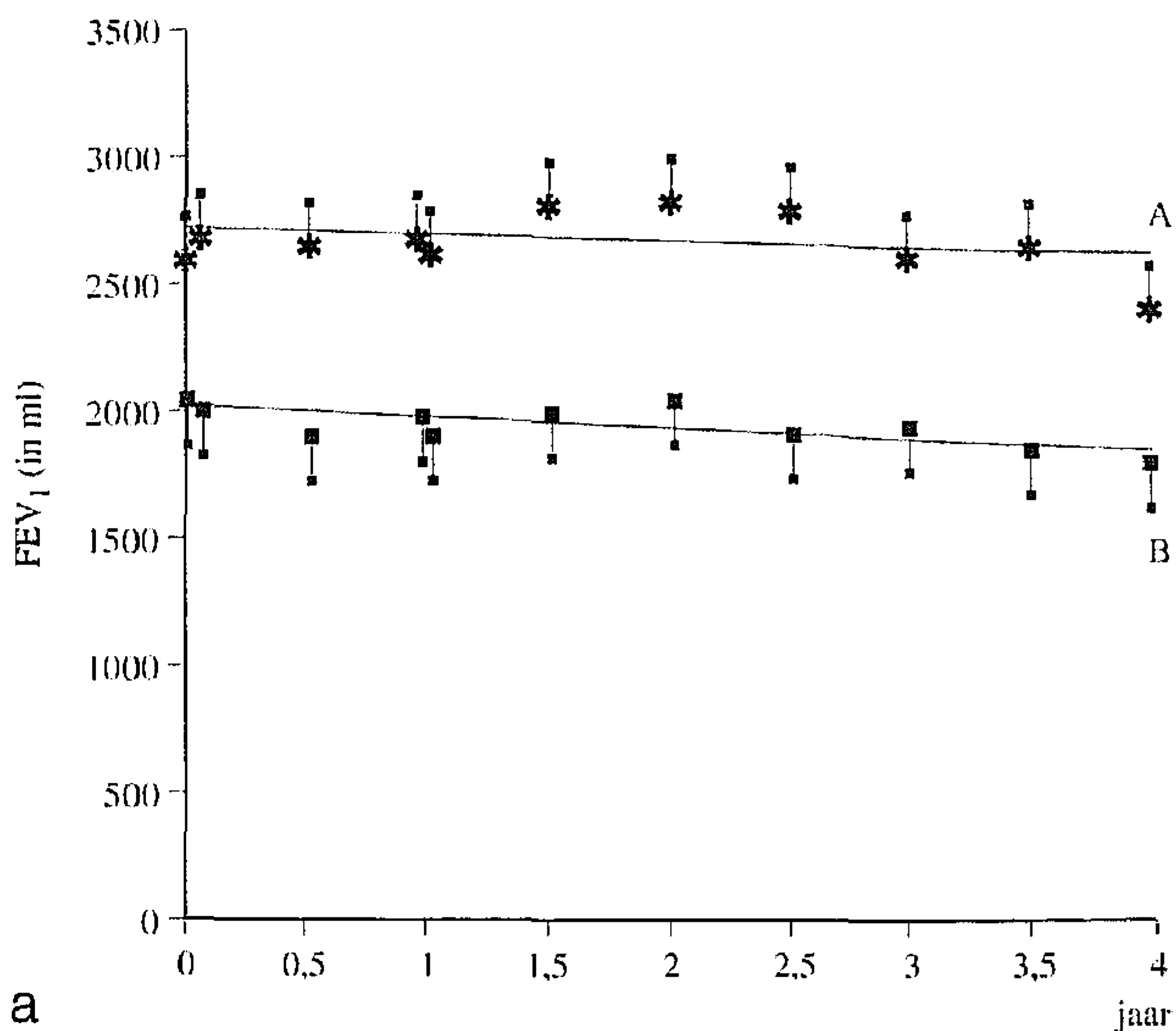
De resultaten lieten zien dat de jaarlijkse afname in  $FEV_1$  over 4 jaar 70 ml/jaar was bij patiënten die op klachten gerichte bronchusverwijders gebruikten en 60 ml/jaar bij patiënten die continu bronchusverwijders gebruikten.<sup>11</sup> Het verschil was niet significant (10 ml/jaar; 95%-betrouwbaarheidsinterval: -21-+41). Na correctie voor variabelen die mogelijk een vertekening geven, was de afname 66 ml/jaar bij patiënten die alleen bij klachten gebruikten en 65 ml/jaar bij continu gebruik. Het geschatte effect van regressie naar het gemiddelde was ongeveer hetzelfde in beide groepen: 29 ml/jaar bij patiënten die bij klachten gebruikten en 32 ml/jaar bij continu gebruik. Na correctie voor dit regressie-effect was de jaarlijkse afname 51 ml/jaar bij patiënten die bij klachten gebruikten en 49 ml/jaar bij continu gebruik. De verandering in  $FEV_1$  gedurende de 4 jaar voor astmapatiënten staat weergegeven in de figuur, evenals die voor patiën-

Katholieke Universiteit, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.  
Vakgroep Huisarts-, Sociale en Verpleeghuisgeneeskunde: dr.C.P.van Schayck, epidemioloog; ir.R.Akkermans, statisticus; prof.dr.C.van Weel, huisarts.

Longcentrum Dekkerswald: prof.dr.C.L.A.van Herwaarden, longarts; prof.dr.H.Folgering, longfysioloog.

Correspondentie-adres: dr.C.P.van Schayck.





Effect op de longfunctie van continue of op klachten gerichte medicatie met bronchusverwijders bij patiënten met astma (a) of chronische bronchitis (b). Weergegeven is het beloop van het geforceerde expiratoire 1-secondevolume (FEV<sub>1</sub>; aangegeven als gemiddelde en standaarddeviatie) gedurende 4 jaar: op klachten gericht gebruik van bronchusverwijders (A (n = 14); C (n = 33)); continu gebruik (B (n = 13); D (n = 23)).

ten met chronisch obstructieve longziekte. Er waren geen significante verschillen: de gecorrigeerde gemiddelde waarden voor astma waren bij op klachten gericht en continu gebruik respectievelijk 21 ml/jaar en 58 ml/jaar en die voor chronisch obstructieve longziekten respectievelijk 85 ml/jaar en 60 ml/jaar. Ook wat betreft de gemiddelde ochtendpiekstroom, de dagelijkse piekstroombij variatie, de bronchiale hyperreactiviteit, het aantal exacerbaties en de ervaren gezondheid verschilden continu behandelde patiënten niet van patiënten die op klachten gericht behandeld werden. Er was wat betreft de effectgraadmeters evenmin een verschil tussen salbutamol en ipratropium.

De resultaten van dit onderzoek laten dus zien dat tijdens continu gebruik van bronchusverwijders gedurende een periode van 4 jaar bij patiënten met niet van steroïd-gebruik afhankelijk astma of chronisch obstructieve longziekten de longfunctiedaling niet lijkt toe te nemen. Dit is in tegenstelling tot waarnemingen van eerder onderzoek waaraan tevens van steroïd-gebruik afhankelijke patiënten deelnamen.<sup>4</sup> Het is belangrijk te achterhalen wat het verschil veroorzaakt heeft tussen de bevindingen van dit onderzoek en die van eerdere onderzoeken waarin een toegenomen hyperreactiviteit,<sup>3</sup> en een grotere afname in longfunctie,<sup>4</sup> werden aangetroffen bij patiënten die continu bronchusverwijders gebruikten. De meest waarschijnlijke verklaring is de selectie van patiënten voor dit onderzoek: het ging alleen om patiënten van wie eerder was aangetoond dat hun aandoening niet van steroïd-gebruik afhankelijk was. Verondersteld werd dat bij deze patiënten de mogelijk schadelijke effecten van continu gebruik van bronchusverwijders niet (of minder duidelijk) aanwezig zouden zijn. Het was belangrijk om juist bij deze patiënten de mogelijk nadelige effecten van continu gebruik van bronchusverwijders vast te stellen, om-

dat juist zij in de praktijk doorgaans alleen behandeld worden met bronchusverwijders.<sup>9</sup>

Op grond van dit onderzoek lijkt er dus geen direct verband te zijn tussen continu gebruik van bronchusverwijders en een toename in de morbiditeit of de sterfte ten gevolge van astma, zoals eerder verondersteld werd in de zogenaamde astmaparadox.<sup>12</sup> Hoewel er momenteel duidelijke epidemiologische aanwijzingen zijn voor een mogelijk verband tussen het gebruik van bronchusverwijders en sterfte ten gevolge van astma,<sup>1,2</sup> is het niet waarschijnlijk dat het om een direct causaal verband gaat. Het is waarschijnlijker dat overgebruik van de  $\beta_2$ -sympathicomimetica het gebruik van noodzakelijke ontstekingsremmende middelen uitstelt, hetgeen dan de oorzaak zou kunnen zijn van sterfte ten gevolge van astma.<sup>13,14</sup>

De resultaten van dit onderzoek dienen wel met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Uit de bevindingen mag men niet concluderen dat alle patiënten met een lichte vorm van astma of chronisch obstructieve longziekten met alleen bronchusverwijders dienen te worden behandeld zonder ontstekingsremmende therapie. Van de 83 geselecteerde patiënten die tijdens de eerste 2 jaar niet van steroïd-gebruik afhankelijk bleken te zijn, hadden er 5 (6%) wel extra ontstekingsremmende medicatie nodig in het 4e jaar. Bovendien is niet bekend wat er zou zijn gebeurd als alle patiënten uit dit onderzoek waren behandeld met extra ontstekingsremmende medicatie. Voor zover bekend is er slechts één ander langlopend onderzoek met betrekking tot niet van steroïd-gebruik afhankelijk astma.<sup>15</sup> Uit dat onderzoek bleek duidelijk dat bij 15 van de in totaal 16 astmapatiënten de bronchiale hyperreactiviteit aanzienlijk verminderde door het gebruik van een inhalatiecorticosteroïd. Aan de andere kant lijkt het op basis van



de resultaten van dat onderzoek niet gerechtvaardigd in een vroeg stadium inhalatiecorticosteroiden voor te schrijven aan alle astmapatiënten. De 16 onderzochte patiënten werden geselecteerd bij een bezoek aan de kliniek vanwege pulmonale problemen. Bovendien gebruikten zij allemaal meer dan één keer per dag bronchusverwijders. In ons onderzoek hadden slechts 14 van de 83 patiënten (17%) één keer een kliniek bezocht vanwege pulmonale problemen en slechts 24 patiënten (29%) gebruikten continu bronchusverwijders voor aanvang van het onderzoek. De resterende 71% van de patiënten uit ons onderzoek gebruikte bronchusverwijders alleen bij klachten in het jaar dat voorafging aan dit 4 jaar durende onderzoek.

Naar schatting wordt ten minste 80% van alle patiënten met astma en chronisch obstructieve longziekten in Nederland,<sup>9</sup> en in andere landen (zoals het Verenigd Koninkrijk)<sup>16</sup> behandeld in de huisartspraktijk. Dit is speciaal het geval voor patiënten met een lichte vorm van astma of chronisch obstructieve longziekten. Het lijkt waarschijnlijk dat er patiënten zijn met een lichte vorm van luchtwegobstructie die (nog) geen ontstekingsremmende medicijnen nodig hebben. Op klachten gericht gebruik van bronchusverwijders zou voor deze patiënten toereikend kunnen zijn. De ontstekingsprocessen die aan de progressie van de ziekte ten grondslag liggen, verkeren dan mogelijk nog niet in een stadium waarin ontstekingsremmende therapie noodzakelijk is. Dit komt overeen met de onlangs ontwikkelde richtlijnen, waarin ontstekingsremmende therapie wordt aanbevolen wanneer regelmatig bronchusverwijders nodig zijn (meer dan één keer per dag).<sup>7</sup> Wanneer er meer dan één keer daags een bronchusverwijder gebruikt wordt zonder ontstekingsremmende medicatie lijkt de longfunctiedaling ook versterkt af te nemen.<sup>14</sup> Uit onderzoek bij een at random geselecteerde groep van patiënten met astma of chronisch obstructieve longziekten uit de huisartspraktijk bleek dat slechts 42% continu bronchusverwijders gebruikte.<sup>9</sup> Dit percentage toont aan dat wellicht een aanzienlijk deel van de patiënten nog geen ontstekingsremmende medicijnen nodig heeft. Het is van belang dat dit eerst in langlopend onderzoek vastgesteld wordt. Aangezien nog steeds niet duidelijk is of continu gebruik van inhalatiecorticosteroiden op lange termijn bijwerkingen heeft, blijft vooralsnog voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van deze medicijnen op langere termijn.

Het is moeilijk vast te stellen hoe men patiënten die wel en patiënten die geen ontstekingsremmende medicatie nodig hebben, moet onderscheiden. Dit probleem is des te ingewikkelder, omdat de correlatie tussen de progressie van de ziekte en het waarnemen van symptomen en ervaren gezondheid zo laag is.<sup>17</sup> Het lijkt erop dat de meeste patiënten leren leven met hun astma of chronisch obstructieve longziekte.<sup>18</sup> Het is dan ook belangrijk patiënten te instrueren hun arts te consulteren wanneer zij hun bronchusverwijders dagelijks moeten gebruiken.<sup>7</sup> Wij adviseren de huisarts ontstekingsremmende medicijnen voor te schrijven aan deze patiënten en hen zo nodig te verwijzen naar de specialist.

Om patiënten met een snelle progressie van astma en chronisch obstructieve longziekten in de eerstelijnsgezondheidszorg te ontdekken, adviseren wij de longfunctie regelmatig te testen in de huisartspraktijk. In dit onderzoek werden de 56 patiënten die na 2 jaar steroidafhankelijk bleken te zijn alleen ontdekt doordat hun longfunctie regelmatig was getest.<sup>19</sup> Deze 56 patiënten maakten deel uit van de oorspronkelijke groep van 223 patiënten (25%) die bij aanvang van het onderzoek door hun huisarts als niet van steroidgebruik afhankelijk werden beschouwd.<sup>4</sup> Aanvullende behandeling met corticosteroiden bij deze patiënten verminderde duidelijk de progressie van astma en (in mindere mate) die van de chronisch obstructieve longziekte.<sup>10</sup>

#### LITERATUUR

- Crane J, Pearce N, Flatt A, Burgess C, Jackson R, Kwong T, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study. *Lancet* 1989;i:917-22.
- Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992;326:501-6.
- Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li QQ, Flannery EM, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990;336:1391-6.
- Schayck CP van, Dompeling E, Herwaarden CLA van, Folgering H, Hoogen HJM van der, Weel C van. Sterkere verslechtering van de longfunctie bij CARA tijdens continue dan tijdens op klachten gerichte bronchusverwijdende medicatie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1993;137:192-6.
- Fuller RW, Castle WM, Palmer JBD, Hall JR, Schayck CP van. Bronchodilator treatment in asthma. *BMJ* 1993;306:1611-2.
- Maesen BLP, Maesen FPV, Schayck CP van. Sterkere verslechtering van de longfunctie bij CARA tijdens continue dan tijdens op klachten gerichte bronchusverwijdende medicatie [Ingezonden]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1993;137:1158-60.
- British Thoracic Society. Guidelines for management of asthma in adults: I-Chronic persistent asthma. *BMJ* 1990;301:651-3.
- International consensus report on diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. *Eur Respir J* 1992;5:601-41.
- Schayck CP van, Weel C van, Folgering H, Herwaarden CLA van. Verschillen tussen huisartsen en longartsen in de behandeling van CARA-patiënten. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1993;137:183-7.
- Dompeling E, Schayck CP van, Herwaarden CLA van, Molema J, Folgering H, Weel C van. Remming van een ongunstig beloop van astma en chronische bronchitis door toevoeging van inhalatiecorticosteroiden aan monotherapie met bronchusverwijders. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1993;137:1722-7.
- Schayck CP van, Dompeling E, Herwaarden CLA van, Folgering H, Akkermans RP, Broek PJJ van den, Weel C van. Continuous and on demand use of bronchodilators in patients with non-steroid-dependant asthma and chronic bronchitis: four-year follow-up randomized controlled study. *Br J Gen Pract* 1995;45:239-44.
- Schayck CP van, Herwaarden CLA van, Weel C van. Asthma control. *Lancet* 1994;344:194-5.
- Burrows B, Lebowitz MD. The beta-agonist dilemma. *N Engl J Med* 1992;326:560-1.
- Schayck CP van, Cloosterman SGM, Hofland ID, Herwaarden CLA van, Weel C van. How detrimental is chronic use of bronchodilators in asthma and COPD? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1317-9.
- Juniper EF, Kline PA, Vanzieleghem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:832-6.
- Royal College of Family Physicians, Office of population censuses and surveys, Department of Health and Social Security. Morbidity statistics from general practice 1981-82. Third national study. Series MB5 nr 1. London: Her Majesty's Stationary Office, 1986.



<sup>17</sup> Schayek CP van, Folgering H, Otter JJ den, Tirimanna P, Weel C van. Does the continuous use of bronchodilators mask the progression of asthma or chronic bronchitis? *Fam Pract* 1992;9:397-404.

<sup>18</sup> Schrier AC, Dekker FW, Kaptein AA, Dijkman JH. Quality of life in elderly patients with chronic nonspecific lung disease seen in family practice. *Chest* 1990;89:894-9.

<sup>19</sup> Dompeling E, Grunsven PM van, Molema J, Verbeek ALM, Schayek CP van, Weel C van. Early detection of patients with fast progressive asthma or chronic bronchitis in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:143-50.

Aanvaard op 3 april 1995

## Capita selecta

# Computertomografie van de longen met hoge resolutie: nieuwe diagnostische mogelijkheden

J.W.C.GRATAMA, J.STOLK, E.L.VAN PERSIJN VAN MEERTEN EN J.L.BLOEM

### INLEIDING

Het stellen van de diagnose van één van de diffuse, interstitiële longziekten is vaak moeilijk. Een grove indeling kan worden verkregen met behulp van anamnese, lichamelijk onderzoek, bepaling van de bloedbezinking en graadmeters van de longfunctie, zoals zuurstofsaturatie, partiële O<sub>2</sub>- en CO<sub>2</sub>-spanning, CO-diffusie en longvolumen. Voor de diagnose is echter ook inzicht nodig in de anatomische veranderingen die de ziekte met zich brengt. Een relatief eenvoudige manier om hierover meer informatie te krijgen is de thoraxröntgenfoto. De thoraxfoto is echter niet ideaal voor het diagnostiseren van diffuse longziekten vanwege een relatief lage sensitiviteit en specificiteit. Dit ligt niet aan de spatiële resolutie van de film, maar aan overprojectie van de vele structuren in de thorax op het tweedimensionale vlak en aan de matige contrastresolutie waardoor verschillende structuren soms slecht van elkaar te onderscheiden zijn. Van de patiënten met een histologisch bewezen diffuse interstitiële longziekte heeft 10-16% een normale thoraxfoto.<sup>1</sup> Bij een zelfde percentage patiënten met geringe afwijkingen op de thoraxfoto worden echter histologisch geen afwijkingen gevonden.<sup>1</sup> Bovendien zijn afwijkingen van diffuse longziekten op een thoraxfoto specifiek, zodat vaak een uitgebreide differentiaaldiagnose overblijft.

De definitieve diagnose kan worden gesteld op grond van een histologisch biopt van longweefsel. Dit vereist in veel gevallen een operatieve ingreep, thoracoscopie of thoracotomie. Vooral bij patiënten met een marginale longfunctie betekent dit een risico. Biopsie is niet nodig voor behandeling en prognose wanneer met behulp van de in de eerste alinea genoemde graadmeters al voldoende inzicht in de pathologische veranderingen kan worden verkregen. Wanneer echter de ingestelde therapie

niet aanslaat, is toch een nauwkeuriger inzicht in de pathologische veranderingen van de long nodig.

Er bestaat dan ook behoefte aan een techniek waarmee een beter beeld gevormd kan worden van de afwijkingen in het longparenchym, zonder de noodzaak van invasieve diagnostiek, om zodoende de differentiaal-diagnose te verkleinen. Sinds enkele jaren staat ons een dergelijke techniek ter beschikking in de vorm van de zogenaamde hoge-resolutie-computertomografie (HRCT). Hierbij wordt een hoge spatiële resolutie gecombineerd met een hoge contrastresolutie en de afwezigheid van overprojectie.<sup>2,3</sup> De toegenomen mogelijkheden van de HRCT weerspiegelen zich in een verdrievoudiging van het aantal HRCT-scans in ons ziekenhuis tussen 1992 en 1994.

In dit artikel geven wij een overzicht van de uitingsvormen van longafwijkingen op HRCT-scans en van de nieuwe mogelijkheden die dit onderzoek biedt voor de diagnostiek van longziekten.

### TECHNIEK

Bij hoge-resolutie-computertomografie worden dunne CT-coupes (1-2 mm) van de thorax vervaardigd, die gereconstrueerd worden met een algoritme met hoge spatiële resolutie en een sterke vergroting.<sup>2</sup> Om bewegingsartefacten te voorkomen, moet de scantijd per opname kort zijn, bij voorkeur 1-2 s. Bij standaard-HRCT-onderzoek worden de opnamen eind-inspiratoir gemaakt met de patiënt in rugligging. Hierbij wordt de tafel tussen de opnamen telkens 10 mm verschoven.

Speciale, aanvullende opnamen zijn soms nodig. Met opnamen in buikligging kunnen dorsaal gelokaliseerde subsegmentele atelectasen worden onderscheiden van beginnende interstitiële afwijkingen, die bijvoorbeeld bij blootstelling aan asbest kunnen worden gevonden. Eind-expiratoire opnamen zijn behulpzaam bij verduidelijking van gebieden met luchtretentie, bijvoorbeeld bij bronchiolitis obliterans. Aansluitende dunne coupes over een klein traject kunnen uitsluitel geven over de aanwezigheid van kalk of vet in een hardvormige afwijking, hetgeen kenmerken zijn van een goedaardige afwijking. Dit laatste onderzoek geschiedt vaak als aan-

Academisch Ziekenhuis Leiden, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.  
Afd. Radiodiagnostiek en Nucleaire Geneeskunde: dr.J.W.C.Gratama, E.L.van Persijn van Meerten en prof.dr.J.L.Bloem, radiodiagnosten.  
Afd. Longziekten: dr.J.Stolk, longarts.  
Correspondentie-adres: dr.J.W.C.Gratama.