

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/2066/23638>

Please be advised that this information was generated on 2021-06-18 and may be subject to change.

doorslaggevende betekenis te zijn, niet alleen wat betreft onze ideeën over de relatie tussen langdurige hormoonsubstitutie en het toegenomen borstkankerrisico, maar ook wat betreft onze houding ten aanzien van de patiënt. Het lijkt niet langer verantwoord om geen uitvoerige informatie over genoemd risico te geven aan vrouwen die langdurig hormoonsubstitutie (willen) gebruiken, ook ter preventie van osteoporotische fracturen of ischemische hartziekten.

LITERATUUR

- ¹ Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991;151:67-72.
- ² Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodrigues-Canteras R, Bueno-Cavanillas A, Galvez-Vargas R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:286-94.

- ³ Steinberg KK, Smith SJ, Thacker SB, Stroup DF. Breast cancer risk and duration of estrogen use: the role of study design in meta-analysis. *Epidemiology* 1994;5:415-21.
- ⁴ Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995;274:137-42.
- ⁵ Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-93.
- ⁶ Colditz GA, Willett WC, Speizer FE. Breast cancer and hormone replacement therapy. *N Engl J Med* 1995;333:1357-8.
- ⁷ The estrogen dilemma. *Time* June 26 1995:52-9.
- ⁸ La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Favero A, Nanni O, Filiberti R, et al. Hormone replacement treatment and breast cancer risk: a cooperative Italian study. *Br J Cancer* 1995;72:244-8.

Aanvaard op 12 februari 1996

Capita selecta

De medicamenteuze behandeling van chronisch obstructieve longziekte

C.L.A.VAN HERWAARDEN, P.N.R.DEKHUIJZEN, C.P.VAN SCHAYCK, C.VAN WEEL EN J.MOLEMA

Onlangs werd in dit tijdschrift de diagnostiek van astma en chronisch obstructieve longziekte besproken.¹ In aansluiting daarop bespreken wij in dit artikel de behandeling van patiënten met chronisch obstructieve longziekte ('chronic obstructive pulmonary disease'; COPD). Dit is een verzamelnaam voor chronisch obstructieve bronchitis, emfyseem en perifere-luchtwegaandoeningen, met als gemeenschappelijk kenmerk chronische luchtwegobstructie. Astma hoort daar niet bij, aangezien dit wordt gekenmerkt door aanvallen van (praktisch) geheel reversibele luchtwegobstructie. In het Nederlandse taalgebied wordt vaak de verzamelnaam CARA gebruikt als overkoepelend begrip voor obstructieve aandoeningen van de lage luchtwegen, maar internationaal is deze gewoonte niet overgenomen.

Bij het opstellen van een plan voor de behandeling van patiënten met COPD is een aantal overwegingen van belang. Allereerst dient men bij de behandeling uit te gaan van de onderliggende pathofysiologische mechanismen. In dit opzicht zijn er belangrijke verschillen tussen COPD en astma, die consequenties hebben voor de behandeling. De standaard 'CARA bij volwassenen: behandeling' van het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft vooral betrekking op astma en is minder van toe-

passing op patiënten met COPD.² Onlangs zijn internationale richtlijnen verschenen, die vooral betrekking hebben op COPD.^{3,4}

Verder is van belang dat chronische luchtwegobstructie op kan treden bij verschillende aandoeningen (tabel 1). De pathogenese en de pathofysiologie van deze ziekten zijn divers. Ook dit heeft consequenties voor het effect van de behandeling. Deze gegevens verklaren dat een behandelplan voor patiënten met chronische luchtwegobstructie slechts globaal kan zijn en dat moet worden gekozen voor individuele aanpassingen. Als uitgangspunt voor het hier geformuleerde voorstel geldt COPD-in-engere-zin, waarbij de chronische luchtwegobstructie wordt veroorzaakt door chronisch obstructieve bronchitis en (of) emfyseem en waarbij roken meestal de oorzaak is. Zelfs de op deze wijze afgebakende groep van patiënten is heterogeen. Alhoewel het roken van sigaretten sterk verband houdt met het ontstaan van COPD, kan COPD ook ontstaan bij personen die

TABEL 1. Aandoeningen die kunnen leiden tot chronische irreversibele luchtwegobstructie

chronische bronchitis	}	COPD
chronische bronchiolitis		
emfyseem		
bronchiëctasieën		
chronisch astma		
primaire ciliaire dyskinesie		
mucoviscidose		
longtuberculose		
sarcoïdose		

COPD = chronisch obstructieve longziekte.

Academisch Ziekenhuis, Nijmegen.
 Universitair Longcentrum, Medisch Centrum Dekkerswald, Postbus 9001, 6560 GB Groesbeek: prof.dr.C.L.A.van Herwaarden, dr.P.N.R. Dekhuijzen en dr.J.Molema, longartsen.
 Vakgroep Huisarts-, Sociale en Verpleeghuisgeneeskunde: dr.C.P.van Schayck, epidemioloog; prof.dr.C.van Weel, huisarts.
 Correspondentie-adres: prof.dr.C.L.A.van Herwaarden.

nooit gerookt hebben. Bovendien zijn er verschillende presentatievormen van COPD: bij de ene patiënt staan de veranderingen in de luchtwegen op de voorgrond (bronchitis), terwijl bij de ander klachten vooral ontstaan ten gevolge van een obstructief gestoorde longfunctie door destructie van longparenchym (emfyseem). Welke factoren deze verschillen bepalen, is onbekend.

In dit artikel doen wij een voorstel voor de medicamenteuze behandeling van patiënten met lichte en matig ernstige COPD (tabel 2) in een stabiele toestand. Tot de groep met matig ernstige COPD kan men rekenen patiënten met een geforceerd expiratoir volume in 1 s (FEV_1) dat boven circa 50% van de voorspelde waarde ligt,³ en bij wie in rust en bij submaximale inspanning normale arteriële bloedgaswaarden bestaan. Bij ernstige COPD en bij exacerbaties komen andere aspecten aan de orde, die hier niet worden besproken.

BEHANDELINGSDOELLEN

De behandeling van COPD heeft de volgende doelstellingen:

- preventie (secundair, tertiair);
- verminderen van klachten en verbeteren van de kwaliteit van leven;
- optimaliseren van de longfunctie (met vermijden van onnodig medicijngebruik);
- voorkómen en behandelen van exacerbaties; en
- verminderen van de jaarlijkse afname van de longfunctie.

De belangrijkste klachten zijn de kortademigheid en het hoesten. Door de kortademigheid wordt de patiënt belemmerd in zijn dagelijkse functioneren. Het verbeteren van de longfunctie op de korte en de lange termijn is dan ook van groot belang. Een probleem is dat er geen goede correlatie bestaat tussen de klacht kortademigheid en de longfunctie. Voor diagnostiek en therapie zijn herhaalde longfunctiemetingen onmisbaar. Vaak wordt hiervoor gebruikgemaakt van de piekstroomwaarde. Bij COPD geeft deze onvoldoende informatie over de door-gankelijkheid van de kleinere luchtwegen. Een veel betere indicatie van de ernst en de progressie van COPD geeft de FEV_1 -waarde. Bij de behandeling zal men streven naar een zo hoog mogelijke FEV_1 -waarde, die dus bij herhaling gemeten moet worden.

BEHANDELSTRATEGIE

Bij de behandeling van COPD dient men zich te richten op: luchtwegverwijding door het toepassen van bronchospasmolytica; het terugdringen van de ontstekingscomponent in de luchtwegen; en het vergroten van de bescherming tegen beschadiging door toepassing van anti-oxidantia, aangezien er een verstoord evenwicht kan zijn door een verhoogd aanbod van vrije radicalen in de luchtwegen. De behandeling van lichte en matig ernstige COPD is samengevat in tabel 3.

Stap 1: preventieve maatregelen

Om verdere beschadiging van luchtwegen en alveolen te voorkomen, zal men allereerst preventieve maatregelen adviseren. Van het grootste belang is het roken van ta-

TABEL 2. Indeling van de ernst van chronisch obstructieve longziekte (COPD), gebaseerd op de FEV_1 ^{a,b}

ernst	FEV_1 (in % van de voorspelde waarde)
licht	≥ 70
matig	50-69
ernstig	< 50

FEV_1 = geforceerd expiratoir volume in 1 s; VC = vitale capaciteit.

^aDeze indeling geldt bij obstructie gedefinieerd door een FEV_1/VC -ratio $< 88\%$ van de voorspelde waarde bij mannen of $< 89\%$ bij vrouwen, dat is $> 1,64$ maal de residuele standaarddeviatie onder de voorspelde waarde.³

bakswaren te stoppen. Na het stoppen met roken zullen de bronchitisklachten in de vorm van hoesten en sputumproductie afnemen, maar het effect op de progressieve achteruitgang van de longfunctie is van meer belang; na het stoppen met roken zal de jaarlijkse achteruitgang van de FEV_1 teruggaan, soms tot het niveau bij niet-rokers.⁶

Ook de aanwezigheid van luchtverontreiniging door stoffen en dampen in de directe omgeving van de patiënt draagt bij tot verergering van klachten en achteruitgang in de FEV_1 .⁷ Het vermijden van dergelijke prikkels is dus van groot belang.

Een veel voorkomend probleem van COPD-patiënten zijn de recidiverende exacerbaties als gevolg van bacteriële en virale luchtweginfecties. Met een jaarlijkse influenzavaccinatie kan een aanzienlijke reductie van ernstige morbiditeit en van sterfte worden bereikt.⁸

Gezien de chronische en langzaam progressieve aard van COPD speelt niet alleen de medicamenteuze behandeling van de stoornissen op orgaanniveau een belangrijke rol, maar moet de behandeling ook gericht zijn op het voorkómen en het vertragen van het ontstaan van beperkingen en handicaps. Een bespreking van deze niet-medicamenteuze behandeling valt buiten het bestek van dit artikel.

TABEL 3. Onderhoudsbehandeling van lichte en matig ernstige chronisch obstructieve longziekte (COPD)

stap 1: preventieve maatregelen

- adviseer de patiënt met roken te stoppen
- elimineer zo mogelijk irritantia uit de omgeving
- pas jaarlijkse influenzavaccinatie toe

stap 2: behandeling met luchtwegverwijders

- anticholinergica of eventueel β_2 -sympathomimetica
- controleer het effect na 6 weken
- bij onvoldoende effect andere bronchusverwijder(s) of een combinatie toepassen
- controleer het effect na 6 weken
- bij onvoldoende respons theofylline overwegen
- indien er onvoldoende verbetering is, overweeg stap 3a en (of) 3b

stap 3a: proefbehandeling met inhalatiecorticosteroiden

- controleer het effect na 6 weken, evalueer opnieuw na 6 maanden

stap 3b: proefbehandeling met acetylcysteïne bij recidiverende exacerbaties

- controleer het effect en evalueer na 6 maanden

Stap 2: behandeling met luchtwegverwijders

Luchtwegverwijders verminderen de bronchusobstructie door relaxatie van de gladde spiercellen in de luchtwegen. Ook zonder duidelijke verbetering in de FEV₁ kan er een afname van dyspneu ontstaan, mogelijk door afname van de luchtwegweerstand in de kleinere luchtwegen en de daarmee gepaard gaande afname van de ademarbeid.

De bronchusverwijdende middelen zijn in drie groepen in te delen: anticholinergica, β_2 -sympathicomimetica en theofyllinen. Als eerste keus zal men beginnen met een anticholinergicum of (bij onvoldoende effect) met een β_2 -agonist per inhalationem. Een belangrijk aspect hierbij is dat men bij COPD de luchtwegverwijdende middelen continu kan gebruiken, zonder dat dit het verloop in longfunctie ongunstig beïnvloedt.⁶⁻⁹ De voorkeur gaat in eerste instantie uit naar middelen die per inhalationem worden toegediend. Het resultaat van herhaalde instructies en controle van de inhalatietechniek dient te bepalen wat de optimale toedieningsvorm (poederinhalator of dosisaërosol; soort inhalator) voor de patiënt is.

Anticholinergica. Het anticholinergicum ipratropium moet 3-4 maal daags worden gebruikt. Een nadeel van dit middel is dat het bronchusverwijdend effect pas circa 30 min na toediening ontstaat. De patiënt moet op dit verschil ten opzichte van de β_2 -sympathicomimetica (effect na 5-15 min) gewezen worden om het betrouwbaar inhaleren van dit middel te bevorderen. De maximaal bereikbare luchtwegverwijding is volgens sommige onderzoeken groter na anticholinergica in vergelijking met β_2 -agonisten,¹⁰⁻¹² andere onderzoeken toonden echter een gelijksoortige respons voor de twee soorten luchtwegverwijders.¹³⁻¹⁴ Een bijkomend gunstig effect van ipratropium is, in vergelijking tot placebo, een afname van de frequentie en de ernst van het hoesten, gecombineerd met een vermindering van de hoeveelheid sputum.¹⁵

β_2 -sympathicomimetica. β_2 -agonisten per inhalationem toegediend zijn eveneens effectief bij COPD, hoewel in sommige onderzoeken zoals gemeld dus iets minder dan de anticholinergica. De kortwerkende β -sympathicomimetica, zoals salbutamol, fenoterol en terbutaline moeten 3-4 maal daags worden gebruikt. Alhoewel er nog weinig bekend is over het effect van de langwerkende β_2 -agonisten formoterol en salmeterol bij COPD, zijn deze middelen op theoretische gronden uitermate geschikt, in het bijzonder voor de behandeling van nachtelijke kortademigheid.

Bij onvoldoende effect van de eerst voorgeschreven luchtwegverwijder kan gewisseld worden, bijvoorbeeld van ipratropium naar een β_2 -sympathicomimeticum en andersom. Bij onvoldoende effect van één van deze middelen afzonderlijk, kunnen ze gecombineerd worden. Door verschillen in aangrijpingspunt resulteert de combinatie in een synergistisch effect op de luchtwegverwijding.¹⁶ Te overwegen valt dan een langwerkende β_2 -agonist te geven samen met 3-4 maal daags ipratropium, of een kortwerkende β_2 -agonist met ipratropium beide 3-4 maal daags, eventueel in een combinatiepreparaat, dit laatste om de therapietrouw te bevorderen.

Theofyllinepreparaten. Theofyllinepreparaten hebben een evident bronchusverwijdend effect, hoewel dit minder sterk is dan dat van de geïnhalede bronchusverwijders. Theofylline is effectief bij een serumconcentratie van 8-15 $\mu\text{g/ml}$. Bij het toepassen van theofyllinepreparaten zijn regelmatige bepalingen van de serumconcentratie onmisbaar. Stabiele serumspiegels kunnen alleen worden bereikt door behandeling met preparaten met een vertraagde afgifte. Dergelijke preparaten worden 1 of 2 maal daags gedoseerd. Theofyllinen gelden als bronchusverwijder van derde keus bij matig ernstige COPD. Theofyllinen worden wel meer toegepast bij patiënten met ernstige COPD (FEV₁ < 50% van de voorspelde waarde) en dan vaak gecombineerd met een β_2 -sympathicomimeticum en (of) ipratropium. De effectiviteit bij dergelijke patiënten heeft mogelijk te maken met andere, niet direct bronchusverwijdende effecten van theofylline, zoals een centraal stimulerend effect op de ademhaling en mogelijk verbetering van de functie van de ademhalingsspieren.¹⁷

Controleer het effect van een luchtwegverwijder. Na starten met luchtwegverwijders is van belang het effect vast te leggen na 6 tot 10 weken. Graadmeters zijn klachten van kortademigheid, exacerbatiefrequentie, FEV₁ en anamnestiche inspanningstolerantie. Indien het resultaat bevredigend is, zal de patiënt ten minste iedere 6 maanden gecontroleerd moeten worden, waarbij men let op de genoemde graadmeters.

Stap 3a: overweeg proefbehandeling met inhalatiecorticosteroiden

Veel patiënten met COPD worden behandeld met inhalatiecorticosteroiden (ICS), naar analogie van de behandeling van patiënten met astma. Op grond van verschillen in de pathogenese en pathofysiologie van deze twee aandoeningen staat een dergelijke aanpak ter discussie.¹⁸ Inderdaad heeft een aantal onderzoeken bij patiënten met COPD geen of slechts een beperkt effect van ICS aangetoond op klachten en verloop van longfunctie.¹⁹⁻²¹ Dit betreft kortdurende¹⁹⁻²⁰ of niet-gecontroleerde onderzoeken;²¹ de effecten van behandeling op langere termijn worden op dit moment in verschillende onderzoeken nagegaan.

Bij enkele subgroepen zijn ICS mogelijk wel effectief. De volgende overwegingen kunnen bij het voorschrijven van een proefbehandeling met ICS van belang zijn:

- bij patiënten bij wie de COPD (mede) het gevolg is van een progressief verlopend astma zal het geven van ICS zinvol zijn, gezien het eraan ten grondslag liggende pathofysiologische proces;
- indien patiënten met COPD duidelijk klachten van hyperreactiviteit of een astmatische component hebben, is het ook zinvol een proefbehandeling met corticosteroiden voor te schrijven;²² en
- indien er sprake is van een snelle achteruitgang in longfunctie, dan kan een proefbehandeling met corticosteroiden worden overwogen.²¹

Bij het starten van de proefbehandeling met ICS is het van belang deze (beclometason, budesonide of fluticason) voldoende hoog te doseren, bijvoorbeeld 800 tot

1600 µg per dag. Evaluatie van de effectiviteit moet na 6 maanden gebeuren, aan de hand van symptomen, frequentie van exacerbaties en longfunctie. Tussentijds dient men inhalatietechniek en therapietrouw te controleren. Afhankelijk van het effect kunnen ICS gecontinueerd dan wel gestaakt worden. Over de veiligheid van ICS is eerder gerapporteerd in dit tijdschrift;²³ een routinematige controle van bijnierfunctie of botmetabolisme wordt op dit moment niet geadviseerd bij volwassenen.

Een andere mogelijkheid is om te beginnen met een orale stootkuur prednison in een dosering van 30-40 mg per dag gedurende minimaal 2-4 weken. Een meta-analyse toonde dat bij circa 10% van patiënten met stabiele COPD hierop een verbetering van de FEV₁ ontstond van circa 20% van de uitgangswaarde.²⁴ Als er verbetering ontstaat in longfunctie is voortzetting met een proefbehandeling met ICS zeker te overwegen. Een positief effect van een orale stootkuur betekent echter niet automatisch dat ook ICS een langdurig effect hebben. Het is van belang bij de controles telkens de waarde van het gebruik van ICS te evalueren.

Stap 3b: overweeg proefbehandeling met acetylcysteïne bij recidiverende exacerbaties

In enkele onderzoeken is aangetoond dat behandeling met acetylcysteïne bij patiënten met chronische bronchitis en (of) COPD leidt tot vermindering van symptomen, zoals de frequentie van hoesten en de hoeveelheid en de viscositeit van het sputum.²⁵⁻²⁶ De exacerbatiefrequentie en het aantal ziektedagen nam af tijdens dagelijks gebruik gedurende 6 maanden.²⁵⁻²⁸ Deze effecten van acetylcysteïne kunnen niet worden verklaard door de mucolytische eigenschap van het middel, omdat dergelijke effecten niet werden gevonden tijdens behandeling met geïoniseerd glycerol, een mucolyticum zonder antioxidatieve werking.²⁹

Waarschijnlijk worden deze effecten veroorzaakt door de antioxidatieve werking van acetylcysteïne. In het maag-darmkanaal wordt cysteïne uit acetylcysteïne afgesplitst. Cysteïne is een voorloper van glutathion, een niet-enzymatisch anti-oxidans dat een essentiële rol speelt in de metabole bescherming tegen reactieve zuurstofsoorten (vrije radicalen). In vitro reduceert acetylcysteïne de verhoogde productie van reactieve zuurstofsoorten door alveolaire macrofagen ten gevolge van sigarettenrook.³⁰ Gunstige effecten werden ook gevonden met betrekking tot de functie van neutrofiele granulocyten, fibroblasten en epitheliale cellen.³¹ Er zijn aanwijzingen dat onderhoudsbehandeling met acetylcysteïne bij patiënten met chronische bronchitis of COPD het aantal bacteriële kolonies in de lagere luchtwegen vermindert, met als gevolg een afname in de frequentie van exacerbaties.³² Voorts voorkomt acetylcysteïne de oxidatieve inactivering van α_1 -proteïnaseremmer (α_1 -PI), de belangrijkste beschermer van de onderste luchtwegen tegen elastase uit neutrofiele granulocyten.³³ Dit is van belang, omdat aan deze inactivering van α_1 -PI een belangrijke rol wordt toebedacht bij het ontstaan en de progressie van emfyseem.³⁴

Onlangs is uit de resultaten van een open onderzoek gebleken dat acetylcysteïne in een dosis van 600 mg per dag gedurende 2 jaar de afname van FEV₁ bij COPD-patiënten afremde in vergelijking met een referentiegroep van soortgelijke patiënten die geen acetylcysteïne kregen.³⁵ Beide groepen werden behandeld met geïnhalerde bronchusverwijders. Het gunstige effect werd vooral waargenomen bij patiënten ouder dan 50 jaar: de jaarlijkse afname van de FEV₁ was 30 ml in de acetylcysteïne-groep, vergeleken met 54 ml in de referentiegroep ($p < 0,05$).

Hoewel gecontroleerd onderzoek ten aanzien van de lange-termijneffecten van acetylcysteïne noodzakelijk is, kan voorlopig op grond van genoemde bevindingen bij patiënten met recidiverende exacerbaties een proefbehandeling met acetylcysteïne worden overwogen. Men zal dan acetylcysteïne in een dosering van ten minste 600 mg per dag gedurende 6 maanden moeten voorschrijven om vervolgens het effect te beoordelen. Afhankelijk van het resultaat kan men dan besluiten deze medicatie al dan niet voort te zetten.

Controleer medicatietrouw en inhalatietechniek alvorens medicatie te veranderen

De effectiviteit van de medicatie moet telkens gecontroleerd worden. Men dient zich te vergewissen van een optimale medicatietrouw en inhalatietechniek voordat medicatie wordt gewijzigd of toegevoegd.

Behandeling van een exacerbatie

Buiten het bestek van dit stappenplan valt de aanpak in het geval van een exacerbatie. Meestal worden deze veroorzaakt door virale of bacteriële luchtweginfecties. Dit gaat gepaard met toename van de kortademigheid, verandering van het hoestpatroon en van de aard en de productie van sputum. Exacerbaties moeten worden behandeld door intensivering van de bronchusverwijdende therapie, eventueel aangevuld met een stootkuur met orale corticosteroiden. Corticosteroiden zijn geïndiceerd bij een achteruitgang van de FEV₁ met 40% of meer ten opzichte van de persoonlijk beste waarde of als de longfunctie marginaal is. Bij een ernstige stoornis in de longfunctie kan toediening van zuurstof geïndiceerd zijn. Antibiotica zijn alleen aangewezen bij bacteriële luchtweginfecties, als de behandeling met bronchusverwijdende middelen en corticosteroiden onvoldoende effect heeft (of in het verleden heeft gehad).

CONCLUSIE

De behandeling van patiënten met lichte en matig ernstige COPD is schematisch in tabel 3 samengevat.

- De behandeling is primair gericht op het verminderen van de kortademigheid en van de recidiverende exacerbaties. Verder wordt een zo goed mogelijke longfunctie nagestreefd, niet alleen op de korte, maar ook op de lange termijn.
- Preventieve maatregelen houden onder meer in stoppen met roken, vermijden van inhalatie van irritantia en jaarlijkse vaccinatie tegen influenza.
- Ter vermindering van de chronische luchtwegobstruc-

tie moeten luchtwegverwijders continu worden toegediend.

– Inhalatiecorticosteroiden zijn bij COPD meestal niet werkzaam. Een gunstig resultaat is alleen te verwachten bij patiënten met een astmatische component. Door een proefbehandeling kan de effectiviteit worden geobjectiveerd.

– Bij recidiverende exacerbaties kan continu gebruik van acetylcysteïne een gunstig effect hebben. Een proefbehandeling met acetylcysteïne dient dan te worden overwogen.

LITERATUUR

- 1 Ad hoc-consensusgroep 'Diagnostiek van astma/chronisch obstructieve longziekte door de huisarts'. De diagnostiek van astma bronchiale en chronisch obstructieve longziekte door de huisarts. Ned Tijdschr Geneeskd 1995;139:1966-71.
- 2 Waart MAC van der, Dekker FW, Nijhoff S, Thiadens HA, Weel C van, Helder M, et al. NHG-standaard CARA bij volwassenen: behandeling. Huisarts Wet 1992;35:437-43.
- 3 Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1995;8:1398-420.
- 4 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:S77-S120.
- 5 Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl 1993;16:1-100.
- 6 Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. JAMA 1994;272:1497-505.
- 7 Tashkin DP, Detels R, Simmons M, Liu H, Coulson AH, Sayre J, et al. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease. XI. Impact of air pollution and smoking on annual change in forced expiratory volume in one second. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1209-17.
- 8 Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Sternberg T von. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. N Engl J Med 1994;331:778-84.
- 9 Schayck CP van, Herwaarden CLA van, Folgering H, Akkermans R, Weel C van. Wanneer kan men volstaan met bronchusverwijders bij astma/chronisch obstructieve longziekte? Ned Tijdschr Geneeskd 1995;139:1580-3.
- 10 Marini JJ, Lakshminarayan S, Kradjan WA. Atropine and terbutaline aerosols in chronic bronchitis: efficacy and sites of action. Chest 1981;80:285-91.
- 11 Braun SR, Levy SF. Comparison of ipratropium bromide and albuterol in chronic obstructive pulmonary disease: a three-center study. Am J Med 1991;91:28S-32S.
- 12 Schayck CP van, Folgering H, Harbers H, Maas KL, Weel C van. Acute medicamenteuze bronchusverwijding bij CARA: bij astma betere reactie op salbutamol en bij chronische bronchitis op ipratropium (bromide). Ned Tijdschr Geneeskd 1993;137:188-92.
- 13 Easton PA, Jadue C, Dhingra S, Anthonisen NR. A comparison of the bronchodilating effects of a beta-2 adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (ipratropium bromide), given by aerosol alone or in sequence. N Engl J Med 1986;315:735-9.
- 14 Karpel JP, Pesin J, Greenberg D, Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. Chest 1990;98:835-9.
- 15 Ghafouri MA, Patil KD, Kass I. Sputum changes associated with the use of ipratropium bromide. Chest 1984;86:387-93.
- 16 COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. Chest 1994;105:1411-9.
- 17 Dekhuijzen PNR, Heijden HFM van der, Herwaarden CLA van. The position of theophylline in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Neth J Med 1995;46:213-6.
- 18 Wedzicha JA. Inhaled corticosteroids in COPD: awaiting controlled trials. Thorax 1993;48:305-7.
- 19 Auffarth B, Postma DS, Monchy JGR de, Mark TW van der, Boorsma M, Koëter GH. Effects of inhaled budesonide on spirometric values, reversibility, airway responsiveness, and cough threshold in smokers with chronic obstructive lung disease. Thorax 1991;46:372-7.
- 20 Watson A, Lim TK, Joyce H, Pride NB. Failure of inhaled corticosteroids to modify bronchoconstrictor or bronchodilator responsiveness in middle-aged smokers with mild airflow obstruction. Chest 1992;101:350-5.
- 21 Dompeling E, Schayck CP van, Grunsven PM van, Herwaarden CLA van, Akkermans R, Molema J, et al. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. A 4-year prospective study. Ann Intern Med 1993;118:770-8.
- 22 Kerstjens HAM, Brand PLP, Hughes MD, Robinson NJ, Postma DS, Sluiter HJ, et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. N Engl J Med 1992;327:1413-9.
- 23 Dekhuijzen PNR, Bootsma GP, Herwaarden CLA van. Klinische effectiviteit en bijwerkingen van inhalatiecorticosteroiden bij de behandeling van astma. Ned Tijdschr Geneeskd 1994;138:1408-13.
- 24 Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. Ann Intern Med 1991;114:216-23.
- 25 Multicenter Study Group. Long-term oral acetylcysteine in chronic bronchitis. A double-blind controlled study. Eur J Respir Dis Suppl 1980;111:93-108.
- 26 Aylward M, Maddock J, Dewland P. Clinical evaluation of acetylcysteine in the treatment of patients with chronic obstructive bronchitis: a balanced double-blind trial with placebo control. Eur J Respir Dis Suppl 1980;111:81-9.
- 27 Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. Eur J Respir Dis 1983;64:405-15.
- 28 Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. Eur Respir J 1988;1:351-5.
- 29 Petty TL. The National Mucolytic Study. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. Chest 1990;97:75-83.
- 30 Bergstrand H, Björnson A, Eklund A, Hernbrand R, Larsson K, Linden M, et al. Stimuli-induced superoxide radical generation in vitro by human alveolar macrophages from smokers: modulation by N-acetylcysteine treatment in vivo. J Free Radic Biol Med 1986;2:119-27.
- 31 Herwaarden CLA van, Bast A, Dekhuijzen PNR. The role of N-acetylcysteine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Neth J Med 1995;47:45-8.
- 32 Riise GC, Larsson S, Larsson P, Jeansson S, Andersson BA. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy? Eur Respir J 1994;7:94-101.
- 33 Borregaard N, Jensen HS, Bjerrum OW. Prevention of tissue damage: inhibition of myeloperoxidase mediated inactivation of alpha 1-proteinase inhibitor by N-acetyl cysteine, glutathione, and methionine. Agents Actions 1987;22:255-60.
- 34 Janoff A. Elastases and emphysema. Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. Am Rev Respir Dis 1985;132:417-33.
- 35 Lundbäck B, Lindström M, Andersson S, Nyström L, Rosenhall L, Stjernberg N. Possible effect of acetylcysteine on lung function. Eur Respir J Suppl 1992;15:289S.

Aanvaard op 22 december 1995