



---

**PRAKTISCHE  
FARMACOTHERAPIE  
BIJ  
LONGAANDOENINGEN**

---

ONDER REDACTIE VAN:

Dr. Erwin Vasbinder

AUTEURS:

Esma San en Eva van Haren

**LANNOO  
CAMPUS**

D/2016/45/199 – ISBN 9789401436038– NUR 870

Vormgeving omslag: Nanja Toebak, 's Hertogenbosch  
Vormgeving binnenwerk: Scriptura, Westbroek

© Uitgeverij Lannoo nv, Tielt, 2022

Dit boek is een uitgave van Uitgeverij LannooCampus (Amsterdam en Leuven).  
LannooCampus maakt deel uit van Uitgeverij Lannoo nv.

Eerste druk, 2022

Alle rechten voorbehouden.

Behoudens de uitdrukkelijk bij de wet bepaalde uitzonderingen mag niets van deze uitgave worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, door middel van druk, fotokopie, microfilm, of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Uitgeverij LannooCampus

Postbus 23202

1100 DS Amsterdam (Nederland)

[www.lannoocampus.com](http://www.lannoocampus.com)

Vaartkom 41

3000 Leuven (België)

# Inhoud

## Woord vooraf 5

## Legenda geneesmiddelenbeschrijving 6

### 1. Astma, COPD en ACOS 8

*Eva van Haren*

- 1.1 Inleiding astma 9
- 1.2 Inleiding chronisch obstructieve longziekte (COPD) 22
- 1.3 Geneesmiddelen bij astma, COPD en ACOS 29

### 2. Cystische fibrose 60

*Esma San*

- 2.1 Inleiding 61
- 2.2 Geneesmiddelen cystische fibrose 65

### 3. Pulmonale hypertensie 74

*Esma San*

- 3.1 Inleiding 75
- 3.2 Geneesmiddelen pulmonale hypertensie 79

### 4. Obstructief slaapapneu 88

*Eva van Haren*

- 4.1 Inleiding 89

### 5. Dyspneu in de palliatieve fase 94

*Esma San*

- 5.1 Inleiding 95
- 5.2 Geneesmiddelen dyspneu in de palliatieve fase 99

## Over de auteurs 103

# Woord vooraf

Voor u ligt de derde editie in de reeks “Praktische Farmacotherapie”, met als thema longaandoeningen. De auteurs beogen hiermee een inleiding in de specialistische farmacotherapie te verschaffen voor zorgverleners die wellicht niet dagelijks met dit thema te maken hebben, maar toch met enige regelmaat betrokken zijn bij patiënten die onder behandeling staan van een longarts. Hieronder vallen bijvoorbeeld: huisartsen, praktijkondersteuners, apothekers(assistenten), verpleegkundigen, fysiotherapeuten of medisch specialisten (anders dan longartsen).

In deze tijd waarin het arsenaal aan de specialistische behandel mogelijkheden in rap tempo toeneemt, de levensverwachting van patiënten steeds verder stijgt, de duur van ziekenhuisopnames afneemt en de grens tussen 1e en 2e lijns zorg langzaam vervaagt, biedt dit boek u de mogelijkheid om zich in korte tijd op de hoogte te stellen van de belangrijkste achtergronden en actuele behandel mogelijkheden per aandoening.

In deze uitgave worden de volgende aandoeningen beschreven: (ernstig) astma, COPD, cystische fibrose, pulmonale hypertensie, obstructief slaapapneu en dyspneu in de palliatieve fase. Bij de selectie van deze longaandoeningen is meegewogen in hoeverre de behandeling plaatsvindt in de 2de-lijnszorg, of andere zorgverleners dan de longarts betrokken zijn en of adequate informatie over het ziektebeeld reeds laagdrempelig is te vinden. Dit heeft ertoe geleid dat twee belangrijke longaandoeningen niet in deze uitgave zijn opgenomen: de specialistische behandeling van luchtweginfecties wordt uitvoerig en zeer toegankelijk beschreven op <https://swab.nl/nl/richtlijnen-swab>. Sinds de overheveling van orale oncolytica naar het ziekenhuisbudget vindt de behandeling van longkanker grotendeels plaats in de 2de-lijnszorg. Geïnteresseerden worden verwezen naar: [www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/oncologie](http://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/oncologie).

Per ziektebeeld wordt in een inleidend hoofdstuk ingegaan op de epidemiologie, etiologie, diagnostiek en specialistische (farmaco)therapie. Daarnaast worden de belangrijkste eigenschappen van de meest gebruikte geneesmiddelen beschreven in een geneesmiddellijst per aandoening. Voor nog meer gedetailleerde geneesmiddel-informatie wordt verwezen naar: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl>.

Bij de totstandkoming van dit boek is de bijdrage van Marije Roefs van grote waarde geweest. Tevens is grote dank verschuldigd aan de auteurs Eva van Haren en Esma San. Zij hebben in korte tijd de belangrijkste wetenswaardigheden van de besproken ziektebeelden omgezet in toegankelijke informatie voor zorgverleners in de praktijk.

Tot slot ben ik dr. Gert-Jan Braunstahl, longarts en dr. Heleen van der Sijs, ziekenhuisapotheker, zeer erkentelijk voor hun kritische blik op het manuscript.

**Dr. E.C. (Erwin) Vabinder, ziekenhuisapotheker**

Utrecht, november 2022

# Legenda geneesmiddelbeschrijvingen

## Algemeen

In de geneesmiddellijst worden de in Nederland meest gangbare geneesmiddelen beschreven voor de beschreven indicaties. Per geneesmiddel wordt een aantal kenmerken beschreven. De redactie heeft hierbij gestreefd naar een goede balans tussen enerzijds volledigheid en anderzijds bondigheid en leesbaarheid.

## Eigenschappen

Werkingsmechanisme, werkingssnelheid/duur.

## Farmacokinetische kenmerken

$T_{\max}$ : tijdsduur tussen toediening en het moment waarop de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt.

$T_{1/2}$ : eliminatiehalfwaardetijd

$V_d$ : verdelingsvolume

F: biologische beschikbaarheid

## Indicaties

Belangrijkste toepassingen binnen de longziekten.

## Bijwerkingen

Selectie van de meest relevante (meest voorkomende/ernstigste) bijwerkingen.

## Interacties

Klinisch relevante wisselwerkingen met andere geneesmiddelen, focus op (mechanismes van) farmacokinetische interacties. Een overzicht van CYP substraten, remmers en inductoren kan worden gevonden op: <http://flockharttable.org>.

## Dosering

Deze rubriek beschrijft de belangrijkste doseergrenzen. Voor doseringen ten behoeve van specifieke patiëntgroepen (bijvoorbeeld leeftijd, gewicht, indicatie, afwijkende kinetiek) dienen aanvullende bronnen te worden geraadpleegd, bijvoorbeeld:

- [www.geneesmiddeleninformatiebank.nl](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl)
- [www.kinderformularium.nl](http://www.kinderformularium.nl)
- [www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl)
- *The Renal Drug Handbook*, CRC Press; ISBN: 978042986346

### **Contra-indicaties en waarschuwingen:**

De belangrijkste contra-indicaties en voorzorgen.

### **Zwangerschap/lactatie**

Alleen vermeld indien het geneesmiddel is gecontra-indiceerd.

### **Verkrijgbaar als**

Gangbare toedienvormen, sterktes en merken van het beschreven geneesmiddel.

# 1 Astma, COPD en ACOS

*Eva van Haren*



Astma en chronische obstructieve longziekte (COPD) zijn beide chronische aandoeningen van de luchtwegen die zich kenmerken door een al dan niet reversibele luchtwegobstructie ten gevolge van een chronische ontstekingsreactie in de longen. De oorzaak en locatie van de ontsteking verschillen echter.

COPD wordt voornamelijk veroorzaakt door langdurig roken en treedt daarom ook vaak pas op bij patiënten ouder dan 40 jaar. De klachten zijn progressief en niet volledig reversibel. Astma is vaak geassocieerd met atopie en kent (gedeeltelijk) reversibele klachten. Er bestaan verschillende verschijningsvormen (fenotypes) en pathofysiologische profielen (endotypes) van astma. Een ander verschil tussen beide aandoeningen is de *evidence-based* behandeling.

De symptomen van astma en COPD kunnen echter ook overeenkomen, wat maakt dat het onderscheid klinisch niet altijd goed vast te stellen is. Bij oudere patiënten met astma kunnen, veelal in combinatie met roken, structurele veranderingen ontstaan in de luchtwegen waardoor de bronchoconstrictie gedeeltelijk irreversibel wordt. Wanneer het onderscheid tussen beide aandoeningen lastig te maken is, wordt gesproken over *asthma and COPD overlap syndrome* (ACOS).

In dit hoofdstuk wordt op deze drie ziektebeelden ingegaan.

## 1.1 Inleiding astma

### Prevalentie en incidentie

Uit een telling onder huisartspraktijken in 2018 is gebleken dat Nederland ongeveer 636.000 astmapatiënten kent. Astma wordt door de huisarts bij volwassenen gemiddeld anderhalf keer vaker vastgesteld bij vrouwen dan bij mannen. Nederland telt ongeveer 85.000 kinderen gediagnosticeerd met astma, dat daarmee de meest voorkomende chronische ziekte bij kinderen is. Opvallend is dat bij kinderen juist meer jongens astma hebben dan meisjes. In veel van de gevallen verdwijnt de ziekte naar mate de kinderen de volwassen leeftijd bereiken. Astma heeft dan ook de hoogste incidentie bij kinderen (7-10% van de populatie) en neemt vervolgens af met de leeftijd.

### Symptomen en oorzaken

Het ziektebeeld astma omvat een groep klinische symptomen gekenmerkt door het aanvalsgewijs optreden van bronchusobstructie door een verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor prikkels (bronchiale hyperreactiviteit) als gevolg van een chronische ontstekingsreactie. De reactie op deze prikkels kan allergisch of niet-allergisch van aard zijn. Bronchusobstructie in combinatie met verdikking van de luchtwegwanden en toename in slijm veroorzaakt een toegenomen luchtweerstand bij expiratie. De consequenties hiervan zijn respiratoire klachten, beperking van fysieke activiteit en exacerbaties.

Kenmerkende symptomen zijn, variërend van frequentie en intensiteit in de loop van de tijd:

- Piepende ademhaling
- Kortademigheid
- Dyspneu
- Hoesten
- Conditievermindering

Vaak komen klachten nachtelijk voor of kunnen dan verergeren. Andere factoren die de astmaklachten kunnen verergeren:

- Allergische prikkels: huisstofmijt, dieren, pollen en beroepsmatige allergenen;
- Niet-allergische prikkels: rook, fijnstof, mist, kou, inspanning, stress en virale infecties;
- Geneesmiddelen: acetylsalicylzuur, NSAID's en niet-selectieve orale bètablokkers.

### Comorbiditeiten

Bekende comorbiditeiten van astma zijn:

- Neuspoliepen
- Allergische rhinitis
- Chronische rhinosinusitis
- Gastro-oesofageale reflux
- Obesitas
- Obstructief slaapapneu
- Depressie
- Angststoornissen

### Diagnostiek

#### *Spirometrie*

Om de diagnose astma te kunnen stellen wordt de  $FEV_1/FVC$ -ratio gemeten. De  $FEV_1$  is het ademvolume dat de patiënt in één seconde uit kan blazen na volledig te hebben ingeademd. De FVC is het verschil in volume van de luchtwegen tussen maximale inademing en maximale uitademing. Een normale  $FEV_1/FVC$ -ratio is  $>0,75$ - $0,80$  bij volwassenen en  $>0,90$  bij kinderen. De volgende definities gelden bij spirometrie:

- Geen obstructie: normale  $FEV_1/FVC$ -ratio na toedienen van een bronchusverwijder;
- Persistent obstructie: afwijkende  $FEV_1/FVC$ -ratio ten opzichte van voorspelde normaalwaarde na toedienen van een bronchusverwijder.
- Reversibiliteit: toename van de  $FEV_1$  ten opzichte van de waarde vóór bronchusverwijding met  $\geq 12\%$  én  $\geq 200$  ml: dit wijst op astma (ook bij normale  $FEV_1/FVC$ -ratio), maar sluit COPD niet uit.

Overige diagnostiek:

- Allergologisch onderzoek: screening inhalatieallergenen in het bloed;

- Histamine- of methacholine provocatietest (indien normaal sluit het astma vrijwel uit);
- X-thorax: bij astmapatiënten wordt geen afwijking gezien op een thoraxfoto. Een thoraxfoto wordt slechts gebruikt om andere potentiële oorzaken van benauwdheidsklachten, zoals longkanker of een pneumonie, uit te kunnen sluiten.
- Bloedonderzoek: eosinofielen en neutrofielen;
- Sputumonderzoek: eosinofielen;
- FeNO test = de hoeveelheid stikstofmonoxide (NO) in de uitademingslucht. Dit zegt iets over de mate van ontsteking in de luchtwegen.

Bij kinderen is de diagnostiek voornamelijk gericht op de aanwezigheid van klinische verschijnselen, zoals piepen, hoesten, kortademigheid of benauwdheid en of deze symptomen vaak voorkomen, 's nachts voorkomen en optreden als reactie op inspanning of prikkels. Vaak zijn jonge kinderen niet goed in staat om een longfunctieonderzoek uit te voeren.

## Astmacontrole

### *Ongecontroleerd astma*

Een patiënt heeft ongecontroleerd astma bij één of beide van de volgende kenmerken:

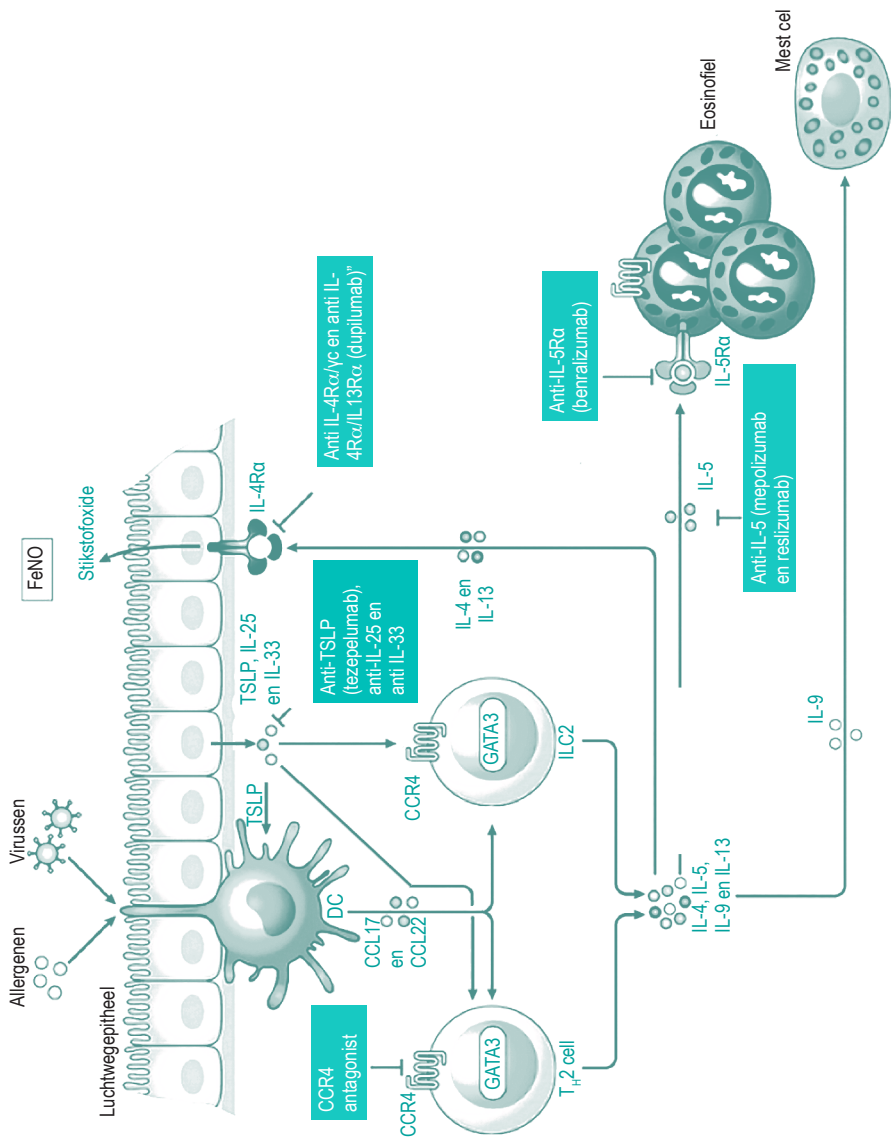
- Slechte symptoomcontrole, waarbij er frequent symptomen optreden of een kortwerkend  $\beta_2$ -agonist wordt gebruikt. De dagelijkse activiteiten van de patiënt worden hierdoor belemmerd en/of de patiënt ontwaakt 's nachts als gevolg van de klachten.
- Frequente exacerbaties ( $\geq 2$  keer per jaar) waarbij een stootkuur met orale of intraveneuze corticosteroiden (OCS) of onderhoudsbehandeling met OCS noodzakelijk is of waarbij ernstige exacerbaties ( $\geq 1$  keer per jaar) optreden die resulteren in hospitalisatie. Een exacerbatie is een acute verergering van symptomen en verslechtering van de longfunctie ten opzichte van de normale toestand van de patiënt.

### *Moeilijk behandelbaar astma*

Moeilijk behandelbaar astma wordt gedefinieerd als ongecontroleerd astma ondanks stap 4 of 5 in de behandelingsstrategie van de *Global Initiative for Asthma* (GINA)-richtlijn (zie figuur 3). De effectiviteit van de behandeling hangt echter ook vaak af van de therapietrouw van de patiënt, de inhalatietechniek en comorbiditeiten.

### *Ernstig astma*

Ernstig astma (ernstig refractair astma) is een onderdeel van moeilijk behandelbaar astma. Het wordt gekenmerkt door slechte astmacontrole ondanks therapietrouw aan optimale therapie (stap 4-5 uit de GINA-richtlijn, zie figuur 3) gedurende ten-



**Figuur 1** Schematische weergave van de T<sub>H</sub>2 type inflammatoire respons in de luchtwegen, opgevoerd door allergenen of virale antigenen. Bij dit proces zijn onder andere de cytokines IL-4, IL-5 en IL-13 betrokken. Hiertegen zijn gerichte therapieën ontwikkeld in de vorm van monoklonale antilichamen (weergegeven in de blokken). Bron: Barnes, P.J. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 18, 454–466 (2018).

minste 6 maanden en behandeling van comorbiditeiten en uitlokkende factoren, waarbij de klachten verslechteren nadat therapie wordt afgebouwd. Uit onderzoek is gebleken dat ongeveer 3,7% van alle volwassen astmapatiënten ernstig astma heeft. Bij ernstig astma wordt het endotype bepaald om aan de hand daarvan gericht te behandelen.

## Endotypes

### *T<sub>H</sub>2-inflammatie*

Allergisch astma wordt geclassificeerd als een type 2 immunologisch proces en gaat gepaard met atopie, allergie, type 1 overgevoeligheidsreacties, eosinofiele ontstekingsprocessen en een goede respons op corticosteroiden. Bij type 2 immunologische processen zijn eosinofiele granulocyten, basofiele granulocyten en mestcellen betrokken. De cascade begint met de ontwikkeling van T<sub>H</sub>2-cellen als reactie op allergenen of andere prikkels (zie figuur 1). De T<sub>H</sub>2-cellen produceren de volgende cytokines: IL-4, IL-5, IL-9 en IL-13. Na inductie door IL-4 en IL-13 wordt stikstofoxide (NO) geproduceerd door het enzym stikstofoxidesynthase in de humane luchtwegepitheelcellen. Daarnaast veroorzaken deze cytokines de volgende processen, welke bijdragen aan de pathologie van astma:

- Stimulatie allergische en eosinofiele ontstekingsprocessen;
- Structurele veranderingen in het epitheel;
- Structurele veranderingen in de gladde spieren.

### Kenmerken:

- Plasmaconcentratie eosinofielen  $\geq 150/\mu\text{L}$  of
- FeNO  $\geq 25$  ppb of
- Sputum eosinofielen  $\geq 2\%$  of
- Allergeen geïnduceerd astma

### Non-T<sub>H</sub>2 inflammatie

Patiënten met non-T<sub>H</sub>2 astma ervaren minder luchtwegobstructie en hyperreactiviteit dan patiënten met T<sub>H</sub>2 astma. Dit type astma ontstaat meestal op volwassen leeftijd en is mild tot matig ernstig van aard. Vanwege het gebrek aan T<sub>H</sub>2 inflammatoire processen hebben deze patiënten over het algemeen een slechte respons op corticosteroiden en andere geneesmiddelen die op deze processen aangrijpen. Er is weinig bekend over de onderliggende mechanismes in dit subtype van astma. Factoren die mogelijk verband houden met de ontwikkeling van non-type 2 astma:

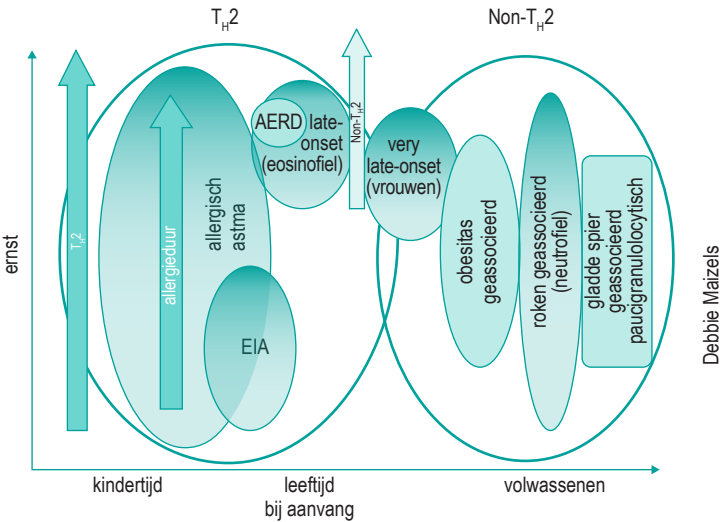
- T<sub>H</sub>1 en T<sub>H</sub>17 immunologische processen;
- Structurele veranderingen in de gladde spieren door genetische veranderingen en oxidatieve stress;
- Neutrofiële inflammatie.

### Fenotypes

De indeling in fenotypes is in toenemende mate van belang, omdat het effect van

medicamenteuze behandelingen in bepaalde mate van tevoren bepaald kan worden door de eigenschappen van het fenotype. Een voorbeeld van een indeling in fenotypes is te zien in figuur 2.

In tabel 1 staan de kenmerken van verschillende fenotypes beschreven. Daarnaast kunnen patiënten ook mengvormen hebben, zoals een mengvorm van neutrofilie en eosinofilie, waaruit blijkt dat meerdere immuunprocessen een rol kunnen spelen. Deze patiënten hebben vaak ernstigere symptomen.



**Figuur 2** Een voorbeeld van een indeling van de verschillende astma fenotypes, onderverdeeld in  $T_H2$  en non- $T_H2$  type processen, leeftijd van aanvang en ernst van de symptomen. Bron: Wenzel, S.A. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nature medicine. 2012;5,18.

AERD: acetylsalicylzuur geïnduceerd astma, EIA: inspanningsgerelateerd astma.

## Behandeling

Astma is over het algemeen een goed behandelbare aandoening. Het doel op korte termijn van de behandeling van astma is het bereiken van een goede astmacontrole (symptoomcontrole). Op lange termijn zijn de voornaamste doelen om het risico op exacerbaties, schade aan de luchtwegen en astma-gerelateerde mortaliteit te reduceren.

## Niet-medicamenteuze behandeling

- Stoppen met roken. Roken verergert het beloop van astma, leidt tot een grotere afname van de  $FEV_1$  en verkort de levensduur. Daarnaast kan de werkzaamheid van inhalatiecorticosteroïden (ICS) afnemen.

- Zorgen voor voldoende beweging. Beweging en verbetering in conditie verbeteren de maximale zuurstofopname en de maximale expiratie.
- Gewichtsreductie bij obesitas.
- Vermijden van prikkels die kunnen leiden tot bronchoconstrictie.

### Medicamenteuze behandeling

De hoeksteen van de medicamenteuze behandeling van astma zijn de ICS, door de aanzienlijke vermindering van de frequentie en ernst van astmasymptomen. Daarnaast verlagen ICS het risico op exacerbaties, astma-gerelateerde ziekenhuisopnames en mortaliteit. Voor slechts een klein deel van de patiënten is langdurig een hoge dosis ICS noodzakelijk. Hierdoor bestaat een laag risico op systemische bijwerkingen. Het is bewezen dat het starten van een ICS in een vroeg stadium van de aandoening tot betere uitkomsten (longfunctie) leidt op lange termijn dan wanneer symptomen al twee tot vier jaar aanwezig waren. Vanuit de GINA-richtlijn wordt daarom voor alle volwassenen en adolescenten met astma een onderhoudsbehandeling met ICS geadviseerd met als doel de kans op ernstige exacerbaties en symptomen te verminderen. Corticosteroiden hebben het meeste effect bij patiënten met aangetoonde type 2 inflammatie gekenmerkt door een verhoogde FeNO ( $\geq 25$  ppb), verhoogde sputum eosinofielen ( $\geq 2\%$ ) of een verhoogde bloed eosinofielen ( $\geq 150$  cellen/microl).

Kortwerkende  $\beta_2$ -sympathicomimetica (SABAs) zorgen voor een snelle verlichting van de astmasymptomen en worden zo nodig bij klachten gebruikt. Overmatig gebruik (vaker dan 2x per week) van SABAs als monotherapie is geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige exacerbaties, en het gebruik van meer dan twaalf inhalatoren per jaar als monotherapie zelfs met een verhoogde mortaliteit. Daarom dient een SABA altijd te worden gecombineerd met een ICS.

Gecombineerde onderhouds- en aanvalsbehandeling met ICS en de snel en langwerkende  $\beta_2$ -agonist (LABA) formoterol verlaagt het risico op exacerbaties vergeleken met conventionele onderhoudsbehandeling met een SABA als aanvalsbehandeling.

Leukotriënantagonist montelukast grijpt aan op een deel van de inflammatoire cascade onderliggend aan sommige types astma. Het middel heeft een beperkte plaats in de behandeling van astma en wordt ingezet bij patiënten met persisterende bijwerkingen op onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden of LABAs. Ook kan montelukast worden toegevoegd aan de onderhoudsbehandeling met een inhalatiecorticosteroid en een langwerkend  $\beta_2$ -sympathicomimeticum bij moeilijk behandelbaar astma.

Systemische corticosteroiden worden ingezet als behandeling bij ernstige exacerbaties gedurende vijf tot zeven dagen. Bij slechts een gering aantal patiënten met ernstig astma is behandeling met OCS voor een langere termijn geïndiceerd. Hierbij treden frequent systemische bijwerkingen op waaronder osteoporose, glucose-intolerantie, vochtretentie en onderdrukking van steroïdenproductie in de bijnierschors.

Theofylline heeft een beperkte effectiviteit en meer bijwerkingen dan  $\beta_2$ -sympathicomimetica en is niet meer als geregistreerd geneesmiddel beschikbaar in Nederland. Cromoglicinezuur en nedocromil hebben geen plaats meer in de behandeling van astma.

### Behandelingsstrategie GINA-richtlijn

De behandelingsstrategie van de GINA-richtlijn bestaat uit vijf stappen en geeft de voorkeursbehandeling aan voor onderhouds- en aanvalbehandeling van astma (zie figuur 3). Naast de voorkeursbehandeling staan ook alternatieve opties genoemd bij elke stap.

Door het variabele beloop van astma bestaat de behandelingsstrategie uit een *step-up* en *step-down* strategie, bij respectievelijk slechte en goede astmacontrole. Voordat een behandeling toegevoegd wordt aan het regime moet worden gecontroleerd of de slechte astmacontrole niet komt door één van de volgende factoren:

- Onjuiste inhalatietechniek
- Therapieontrouw
- Verandering in risicofactoren
- Comorbiditeiten

Zodra een goede astmacontrole gedurende drie maanden gehandhaafd blijft kan een stap teruggezet worden in de behandeling, om de minimale behandeling in te zetten die zowel symptomen en exacerbaties onder controle houdt met zo weinig mogelijk bijwerkingen.

De keuze voor een *add-on* geneesmiddel bij stap 5 wordt gemaakt aan de hand van het fenotype van de individuele patiënt. Deze fenotypes en behandelopties staan beschreven in tabel 2.

### Behandeling van exacerbaties

Een ernstige exacerbatie vergt behandeling met herhaalde doses salbutamol in combinatie met ipratropium per vernevelaar. Daarnaast wordt de patiënt behandeld met orale of intraveneuze corticosteroïden in een dosering van 30-50mg per dag gedurende 5-7 dagen. Als de zuurstofsaturatie onvoldoende is en bij instabiele patiënten, wordt er behandeld met zuurstof.

### Behandelstrategie bij kinderen

In de GINA-richtlijn voor de behandeling van astma wordt onderscheid gemaakt tussen drie patiëntengroepen gebaseerd op leeftijd: volwassenen en adolescenten, kinderen 6-11 jaar en kinderen  $\leq 5$  jaar. In de richtlijn 'astma bij kinderen' van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde wordt voor de geneesmiddelkeuze geen onderscheid gemaakt tussen leeftijdsgroepen bij kinderen. De verschillen tussen de behandeling van kinderen en volwassenen worden beschreven, gebaseerd op de GINA-richtlijn.



Tabel 1 Verschillende astma-fenotypes en bijbehorende kenmerken. Bron: Wenzel, S.A. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nature medicine. 2012;5:18.					
Fenotype	Oorsprong	Klinische en fysiologische kenmerken	Pathobiologie en biomarkers	Genetica	Respons op behandeling
Early-onset allergisch	Early-onset, mild tot ernstig	Allergische symptomen en comorbiditeiten	Specifiek IgE; $T_H2$ cytokines, dik subbasement membraan	17q12, $T_H2$ gerelateerde genen	Corticosteroiden, $T_H2$ targeted
Late-onset eosinofiel	Volwassen leeftijd, vaak ernstig	Sinusitis, minder allergisch	Steroid-refractaire eosinofilie, IL-5 Diagnostisch criterium: eosinofielen $\geq 2\%$ van alle inflammatoire cellen in het sputum		Antilichamen gericht op IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), cysteinyl leukotriënantagonisten (montelukast)
Acetylsalicylzuur geïnduceerde astma (AERD)	Subtype van late-onset eosinofiel astma. Ernstig.	Reactie op acetylsalicylzuur en andere COX-1 remmers.	Non-IgE gemedieerd. De leukotriënen cascade, geïnduceerd door $T_H2$ cytokines speelt een rol.		Cysteinyl leukotriënen antagonist (montelukast)
Inspanningsgerelateerd		Mild, met inspanning	Mestcel activatie, $T_H2$ cytokines, cysteinyl leukotriënen		Cysteinyl leukotriënen antagonist (montelukast), $\beta$ -agonisten en antilichamen tegen IL-9 (nog niet geregistreerd)
Obesitas gerelateerd	Volwassen leeftijd	Voornamelijk vrouwen, zeer symptomatisch, bronchiale hyperreactiviteit minder duidelijk	Geen $T_H2$ biomarkers, oxidatieve stress		Gewichtsverlies
Neutrofiel		Lage FEV <sub>1</sub> , meer air trapping	Sputum neutrofilie, $T_H17$ cascades, IL-8		Mogelijk macrolide antibiotica

**Tabel 2** Add-on behandelopties aan de hand van het astma fenotype. Deze middelen worden uitsluitend onder behandeling van een gespecialiseerde longarts gegeven bij ernstig astma.

Fenotype	Aangrijpingspunt	Geneesmiddel (geregistreerd vanaf leeftijd)	Voorwaarden behandeling	Toedieningsroute
Ernstig allergisch astma	Anti-IgE	Omalizumab (≥ 6 jaar)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Type 2 inflammatie aangetoond (zie kenmerken pg 15)</li> <li>– Sensitisatie huidtest of serum IgE</li> <li>– Totaal IgE en gewicht binnen range</li> </ul>	SC
Ernstig eosinofiel astma	Anti-IL5	Mepolizumab (≥ 6 jaar)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Type 2 inflammatie aangetoond (zie kenmerken pag. 15)</li> <li>– Bloed eosinofielen ≥300 /μl bij patiënten zonder OCS onderhoudsbehandeling</li> </ul>	SC
		Reslizumab (≥ 18 jaar)		IV
	Anti-IL5R	Benralizumab (≥ 12 jaar)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bloed eosinofielen ≥150 /μl bij patiënten met OCS onderhoudsbehandeling</li> </ul>	SC
	Anti-IL4R Anti-IL13R	Dupilumab (≥ 12 jaar)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Type 2 inflammatie aangetoond (zie kenmerken)</li> <li>– Bloed eosinofielen ≥150 /μl</li> <li>– FeNO ≥25 ppb</li> </ul>	SC

SC: subcutaan, IV: intraveneus

### Kinderen 6-11 jaar

Er zijn enkele verschillen tussen de behandeling van adolescenten en volwassenen in vergelijking met de behandeling van kinderen van 6-11 jaar, met name in stap 5 van het behandelingschema (zie figuur 4). Zo zijn IL-4R, IL-13R en IL-5R antagonisten niet geïndiceerd bij kinderen vanwege gebrek aan kennis over de effectiviteit en veiligheid van deze middelen in deze patiëntengroep. De enige twee monoklonale antilichamen geregistreerd bij kinderen zijn omalizumab (anti-IgE) en mepolizumab (anti-IL5), zie tabel 2.

### Kinderen ≤5 jaar

Er is weinig onderzoek gedaan naar de medicamenteuze behandeling bij jonge kinderen. Daarnaast is het stellen van de diagnose astma bij jonge kinderen zeer lastig. De therapie bij jonge kinderen bestaat voornamelijk uit een combinatie van een SABA (zo nodig) en een ICS, eventueel met additie van een LTRA (zie figuur 5). Bij kinderen ≤5 jaar wordt het afgeraden OCS te gebruiken. Daarnaast is er niet genoeg kennis over de effectiviteit en veiligheid van de combinatie ICS-LABA bij kinderen <4 jaar. Er is ook geen enkel monoklonaal antilichaam geregistreerd in deze patiëntengroep.