

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/2066/25351>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Behandeling van acute, ernstige dyspneu bij astma en COPD in de huisartspraktijk

Een literatuuronderzoek

PIERRE M. VAN GRUNSVEN

Van Grunsven PM. Behandeling van acute, ernstige dyspneu bij astma en COPD in de huisartspraktijk. Een literatuuronderzoek. *Huisarts Wet* 1997; 40(2): 54-62.

Samenvatting Acute, ernstige dyspneu ten gevolge van astma of COPD vereist een snelle medicamenteuze bronchodilatatie met zo weinig mogelijk bijwerkingen. Het toedienen van bèta₂-sympaticomimetica per inhalatie vormt hierbij de eerste stap. Door middel van een literatuuronderzoek werd nagegaan of toediening hiervan per dosisaërosol met voorzetkamer een bruikbaar en effectief alternatief is voor het aloude vernevelen, en welke dosering in dat geval optimaal is. Daarnaast werd onderzocht wat de waarde is van toevoeging van anticholinergica aan behandeling van bèta₂-sympaticomimetica bij acute, ernstige dyspneu. De gehanteerde zoek- en selectiestrategie leverde 34 bruikbare artikelen op. Uit deze literatuur bleek onder andere dat behandeling met dosisaërosol en voorzetkamer minstens even effectief als verneveling, en daarnaast praktischer, zeker bij volwassenen. Lage, elk kwartier herhaalde doseringen bèta₂-sympaticomimetica van 400 mcg lijken voldoende voor optimale bronchodilatatie bij acute, ernstige dyspneu. Bij kinderen en patiënten met zeer ernstige dyspneu levert het gebruik van de voorzetkamer mogelijk problemen op. Ipratropiumbromide lijkt van aanvullende waarde te kunnen zijn bij de behandeling met bèta₂-sympaticomimetica. In de meeste onderzoeken werd echter vernevelingstherapie gegeven.

P.M. van Grunsven, huisarts, Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Sociale Geneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, Katholieke Universiteit Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Inleiding

Acute, ernstige dyspneu is een klacht die tot snelle actie noopt. Hypoxie is de belangrijkste – levensbedreigende – risicofactor en dient zoveel mogelijk te worden voorkomen door snel en adequaat ingrijpen. Astma en COPD (chronic obstructive pulmonary disease) zijn veel voorkomende oorzaken van acute, ernstige dyspneu. In beide gevallen is acute bronchoconstrictie, vaak ten gevolge van (virale) infecten of (a)specifieke prikkels, de oorzaak. In de volksmond wordt wel gesproken van 'astma-aanval'. Cijfers over de incidentie hiervan in de huisartspraktijk ontbreken.

Het afgelopen decennium zijn door huisartsen, longartsen en kinderartsen diverse consensusrapporten vervaardigd met betrekking tot de diagnostiek en behandeling van astma en COPD. Hierin zijn ook richtlijnen opgenomen voor de behandeling van ernstige exacerbaties.¹⁻⁸ In alle gevallen bestaat de primaire behandeling uit het geven van inhalatietherapie met kortwerkende bèta₂-sympaticomimetica. In de NHG-standaarden wordt toediening hiervan *per dosisaërosol met voorzetkamer* aanbevolen.^{1,2} In internationale consensusrapporten – vooral opgesteld door specialisten – wordt daarentegen *verneveling* genoemd als de standaardbehandeling. De voorzetkamer is echter niet alleen voordeliger, maar ook eenvoudiger te gebruiken.

Ook over de rol van anticholinergica (*ipratropiumbromide*) bestaat geen overeenstemming. In de NHG-Standaard Cara bij Volwassenen hebben deze middelen in het geheel geen plaats gekregen bij het verlenen van spoedeisende hulp,¹ in andere rapporten kunnen zij 'zo nodig' per inhalatie worden toegevoegd aan de behandeling met bèta₂-sympaticomimetica.^{2,3,5-7}

Tenslotte bestaat ook geen overeenstemming over de toe te passen *doseringen* van de luchtwegverwijdende medicatie.

Een en ander bracht mij ertoe te onderzoeken welke medicamenteuze behandelingen van acute, ernstige dyspneu bij astma en COPD een wetenschappelijke basis hebben.

Een eerste Medline-search (1966-heden) op de 'freetext'-woorden 'asthma' en 'chronic obstructive pulmonary disease', aangevuld met 'life-threatening', 'acute', 'attack', 'exacerbation' en 'emergency', en gecompleteerd met de woorden 'drugs', 'medication', 'management', 'therapy', 'treatment' en 'interventions', leverde 189 Engelstalige artikelen op. Een aanvullende zoekactie op de trefwoorden 'lung diseases', 'obstructive' en 'drug therapy', aangevuld met 'acute-diseases', 'emergencies', 'critical illness' en 'catastrophic illness' en tevens 'clinical trials' leidde tot nog eens 314 artikelen.

Geschrokken van dit aantal publicaties besloot ik de vraagstelling van mijn literatuuronderzoek drastisch in te perken tot het beantwoorden van de volgende drie vragen met betrekking tot behandeling van acute, ernstige dyspneu in de huisartspraktijk:

- Kan de voorzetkamer de verneveling vervangen bij toediening van bronchusverwijders?
- Wat is de plaats van ipratropiumbromide in aanvulling op bèta₂-sympaticomimetica?
- Wat zijn de optimale doseringen van deze middelen, indien toegediend per dosisaërosol met voorzetkamer?

Literatuur

De 503 aanvankelijk gevonden artikelen handelden onder andere over intensive-carebehandeling, zuurstofbehandeling, magnesiumsulfaatbehandeling, status asthmaticus, xanthinederivaten, corticosteroiden, het acute effect van bronchodilatatoren in het algemeen, bronchiolitis, behandelingsprotocollen/consensus en behandeling tijdens ziekenhuisopname van ernstig astma/COPD. Daar ik geïnteresseerd was in trials met betrekking tot directe behandeling van spoedeisende dyspneu met kortwerkende bèta₂-sympaticomimetica en anticholinergica, moest ik uit dit grote bestand handmatig een selectie maken. Hierdoor hield ik in tweede instantie 78 artikelen over.

In een aantal van deze onderzoeken werd injectietherapie met bèta₂-sympati-

comimetica vergeleken met inhalatietherapie, of werden de in Nederland niet gangbare (en niet- β_2 -specifieke) sympaticomimetica metaproterenol, isoetharine en isoproterenol onderzocht. Hierdoor vielen nog eens 57 artikelen af. Zodoende hield ik 21 bruikbare trials over. Deze selectie werd aangevuld met 13 artikelen uit de literatuurlijsten van de gevonden artikelen en de consensusrapporten.

De uiteindelijke opbrengst bestond dus uit 34 artikelen, waaronder ook onderzoeken waarbij geen randomisatie vooraf had plaatsgevonden of die niet dubbelblind waren opgezet:

- in veertien artikelen werd behandeling met dosisaërosol met voorzetskamer vergeleken met verneveling;⁹⁻²²
- zeventien artikelen handelden over de vergelijking van β_2 -sympaticomimetica en anticholinergica;²³⁻³⁹
- drie artikelen hadden betrekking op een dosis-responsonderzoek over luchtwegverwijders per dosisaërosol met voorzetskamer.⁴⁰⁻⁴²

Dosisaërosol + voorzetskamer versus verneveling

De helft van de veertien gevonden onderzoeken had betrekking op volwassenen

(tabel 1), de andere helft op kinderen (tabel 2). Alle onderzoeken waren gerandomiseerd. Slechts bij drie onderzoeken met volwassenen en drie met kinderen had een dubbelblinde meting plaatsgevonden; dit betekent dat, indien patiënten in de verstuiversgroep waren ingedeeld, zij tevens verneveling kregen (met een placebo) en omgekeerd. De overige onderzoeken hadden een parallel design. Insluitcriteria (in staat zijn tot spirometrie, mate van obstructie, leeftijdsgrenzen) waren alleen niet vermeld in het abstract van *Hodder et al.*¹² Bij tien onderzoeken was ook melding gemaakt van uitsluitcriteria (zoals het gebruik van luchtwegverwijders binnen 2

Tabel 1 Onderzoeken naar de effectiviteit van het gebruik van de dosisaërosol (DA) van een β_2 -sympaticomimeticum met voorzetskamer (VZK) vergeleken met verneveling (vern) bij de behandeling van acute ernstige dyspneu bij volwassenen*

Eerste auteur/ jaar publicatie	N leeftijd	Design	Medicament/ dosering	Tijdstip evaluatie	Resultaten	DA + VZK = vern?
Cayton ⁹ 1978	n=10 44 jr	cross-over parallel	salb 5 mg vern en na 10 min 0,4 mg DA (zonder VZK)	na 10 en na 20 min	- FEV ₁ -toename 50% na vernevelen, 30% na DA - verdere FEV ₁ -toename alleen indien vernevelen na DA; niet indien DA na vernevelen	nee
Morgan ¹⁰ 1982	n=18 15-67 jr	cross-over parallel	terb 4 mg vern; na 30 en 60 min 2 mg DA + VZK	10 min interval tot 70 min	Bij beide behandelingen significante FEV ₁ -toename; geen verschillen	ja
Beasley ¹¹ 1985	n=20 16-77 jr	cross-over parallel	terb 4 mg vern; na 20 en 40 min 1 mg DA + VZK	na 20, 40 en 60 min	Na verneveling FEV ₁ -toename 0,37 l, na DA + VZK 0,12 l (p=0,04)	nee
Hodder ¹² (abstract) 1988	n=45 13-74 jr	parallel	salb 2,5 mg vern vs 0,8 mg DA + VZK	na 15 min	Na vernevelen FEV ₁ 1,5 l; na DA + VZK 2,0 l (p<0,001)	ja, zelfs effectiever
Berry ¹³ 1989	n=20 60-91 jr	dubbelblind dubbeldummy cross-over	salb 2,5 mg vern; na 4 uur 0,4 mg DA + VZK	1 uur na behandeling	Bij beide behandelingen significante FEV ₁ -toename; geen verschillen	ja
Idris ¹⁴ 1993	n=35 10-45 jr	dubbelblind dubbeldummy	salb 2,5 mg vern vs 0,4 mg DA + VZK; elk halfuur tot FEV ₁ \geq 80% vw	na elke behandeling	Na 1,5 uur in beide groepen maximaal effect op FEV ₁ ; geen verschillen	ja
Colacone ¹⁵ 1993	n=58 18-83 jr	dubbelblind dubbeldummy	salb 2,5 mg vern vs 0,4 mg DA + VZK; elk halfuur tot plateau	20 min na behandeling	Na 1,5 uur in beide groepen maximaal effect op FEV ₁ ; geen verschillen	ja

salb = salbutamol; terb = terbutaline; FEV₁ = éénsecondewaarde.
* Op een na alle onderzoeken werden verricht bij astmapatiënten; het onderzoek van *Berry et al.* bij patiënten met COPD.

tot 4 uur voor het onderzoek).^{9-11,13-16,18,20,22} Er waren alleen vergelijkende onderzoeken met salbutamol of terbutaline. Alle onderzoeken hadden plaatsgevonden op de eerste hulp of op de afdeling van het ziekenhuis.

Volwassenen

In de onderzoeken bij volwassenen werd voor verneveling 4 mg terbutaline of 2,5 mg salbutamol gebruikt. Dosisaërosolen werden in de recentere onderzoeken lager gedoseerd (400 mcg) dan in oudere publicaties (0,8-2,0 mg). De FEV₁ was in alle zeven onderzoeken de belangrijkste effectparameter.

In alle onderzoeken was de aanvangsobstructie ernstig: FEV₁ 36-40 procent van de voorspelde waarde. Bij vier onderzoeken bij patiënten met astma bleek het gebruik van dosisaërosol met voorzetkamer minstens even effectief te zijn als verneveling. Dit gold ook voor het enige onderzoek bij patiënten met een ernstige exacerbatie van COPD.¹³ De auteurs constateerden wel grote interindividuele verschillen in bronchodilatatoire respons. In het onderzoek van *Hodder et al.* leek de effectiviteit van de dosisaërosol met voorzetkamer groter te zijn dan verneveling.¹² Dit onderzoek is echter nog niet in zijn totaliteit gepubliceerd. Uit twee andere onderzoek-

ken bleek dat vernevelen effectiever was dan het gebruik van dosisaërosol. *Cayton et al.* gebruikten echter nog geen voorzetkamer.⁹ *Beasley et al.* vonden dat een aantal deelnemers een dermate lage expiratoire flow hadden, dat het klepje van de voorzetkamer bij uitademing niet gesloten werd.¹¹ Dit zou van belang kunnen zijn bij ernstig dyspnoeïsche patiënten. *Idris et al.* vonden evenwel in een subgroepanalyse geen verschil in effectiviteit tussen verneveling en dosisaërosolbehandeling met voorzetkamer bij de meest ernstig geobstrueerde patiënten. Daarnaast vonden patiënten verstuiven met voorzetkamer praktischer. Het klaarmaken voor gebruik

Tabel 2 Onderzoeken naar de effectiviteit van het gebruik van de dosisaërosol (DA) van een bèta₂-sympaticomimeticum met voorzetkamer (VZK) vergeleken met verneveling (vern) bij de behandeling van acute ernstige dyspneu bij kinderen

Eerste auteur/ jaar publicatie	N leeftijd	Design	Medicament/ dosering	Tijdstip evaluatie	Resultaten	DA + VZK = vern?
Freelander ¹⁶ 1984	n=28 7 jr	parallel	terb 2,5 of 5 mg vern vs 1,25 mg of 2,50 mg DA + VZK	na 15 en na 30 min	Significante PEF-toename tot 80% van voorspeld in beide groepen (p<0,01) na 15 min; geen verschillen	ja
Carson ¹⁷ 1985	n= 20 >3 jr	dubbelblind dubbeldummy	salb 2,5 of 5 mg vern vs 1 mg DA + bekertje	na 5, 10, 15 en 30 min	Significante PEF-toename van 42-58% boven baseline in beide groepen (p<0,0025); geen verschillen	ja
Fuglsang ¹⁸ 1986	n=21 10 jr	dubbelblind dubbeldummy cross-over	terb 0,1 mg/kg vern vs idem DA + VZK; na 6 uur omgekeerd	0,5, 2 en 4 uur na behandeling	- significante FEV ₁ -toename in beide groepen - op ieder tijdstip grotere FEV ₁ -toename met DA + VZK (p<0,05)	ja, mogelijk zelfs effectiever
Pendergast ¹⁹ 1989	n=27 4,5 jr	3-arms parallel	terb 0,2 mg/kg vern vs 0,1 mg/kg DA + VZK vs 0,05 mg/kg	na 15, 30 en 60 min	In alle drie de groepen snelle en even grote afname klinische score (p<0,05)	ja
Kerem ²⁰ 1993	n=33 10 jr	dubbelblind dubbeldummy	salb 0,15 mg/kg vern vs 0,6-1,0 mg DA + VZK	na 10, 20 en 40 min	Significante FEV ₁ -toename al na 10 min in beide groepen; geen verschillen	ja
Chou ²¹ 1995	n=152 8 jr	parallel	salb 0,15 mg/kg vern vs 300 mcg DA + VZK elke 20 min tot ontslag	na toediening	Behandelingsduur in vernevelings- groep 103 min vs DA + VZK 66 min (p<0,001); PEF uiteindelijk 78%	ja, mogelijk zelfs effectiever
Lin ²² 1995	n=111 8 jr	parallel	terb 5 mg vern vs 0,75 mg DA + masker	na 15 min	FEV ₁ -toename 15,4% in vernevelingsgroep vs 22,9% in groep met DA + VZK (p=0,0391)	ja, mogelijk zelfs effectiever

salb = salbutamol; terb = terbutaline; FEV₁ = éénsecondewaarde; PEF = piekstroom.

duurde minder dan 6 minuten, terwijl de vernevelaar pas na 12 minuten in gebruik was.¹⁴ Bij *Colacone et al.* duurde de toediening bij de dosisaërosol 3 minuten, versus 10-15 minuten bij verneveling.¹⁵

Kinderen

Ook in de onderzoeken bij kinderen werden de dosisaërosolen in recentere publicaties lager gedoseerd (300-800 mcg) dan in eerdere artikelen (1,0-2,5 mg); de vernevelde doseringen bleven gelijk. De FEV₁ of de piekstroom waren in alle zeven onderzoeken de belangrijkste effectparameters, met één uitzondering.¹⁹ Door de lage leeftijd van de patiënten was longfunctiemeting onmogelijk in dit onderzoek. De 'klinische score' (mate van dyspneu, mate van piepen, intercostale spiercontracties, ademhalingsnelheid, etc.) was in dit geval de belangrijkste effectparameter. De FEV₁ of piekstroom aan het begin van de zes andere onderzoeken was gemiddeld 30-65 procent van de vooraf gespeelde waarde.

Vier onderzoeken lieten een gelijke effectiviteit zien van de dosisaërosol met voorzetkamer en verneveling. In één onderzoek werd zelfs een wegwerpbekertje met een gat in de bodem als voorzetkamer gebruikt.¹⁷ Bij drie andere onderzoeken leek de effectiviteit van het gebruik van de verstuiver met voorzetkamer zelfs groter dan verneveling.

In het onderzoek van *Chou et al.* traden daarnaast bij verneveling bijwerkingen als braken en toenemende hartfrequentie vaker op; 9 procent van de kinderen die met dosisaërosol werden behandeld, moest braken door de behandeling; bij verneveling was dit percentage 20 procent ($p < 0,04$).²¹ Bij verneveling was ook de uiteindelijke hartfrequentie 15 procent toegenomen ten opzichte van de beginsituatie, bij verstuiving slechts 5 procent ($p < 0,001$).

Chou et al. benadrukken dat de gevonden effectiviteit van dosisaërosolbehandeling niet automatisch van toepassing is op de ernstigste patiënten. Slechts 6 procent van de patiëntjes werd na behandeling opgenomen.²¹ Deze kanttekening wordt ondersteund door andere onderzoekers, die

constateerden dat sommige kinderen te weinig ademhalingsnelheid hadden om de klep van de voorzetkamer te openen en te sluiten.^{16,18,19} Volgens *Freeland et al.* behoorden deze kinderen tot de meest ernstig obstructieve groep patiëntjes. Naast deze mogelijke beperking van de toepassing van het voorzetkamersysteem werd in het onderzoek van *Fuglsang et al.* ook hoest als bijwerking genoemd.¹⁸ Desondanks werd deze inhalatiemethode door de kinderen geprefereerd, vooral vanwege de korte toedieningstijd.

Ipratropiumbromide in aanvulling op bèta-agonisten

Van de zeventien gevonden onderzoeken waren er negen uitgevoerd bij volwassenen met astma (in twee gevallen ook bij patiënten met COPD) (tabel 3) en acht onderzoeken bij kinderen met astma (tabel 4). Alle onderzoeken waren gerandomiseerd uitgevoerd, en op drie na ook dubbelblind.

Inclusiecriteria (in staat tot spirometrie, mate van obstructie, leeftijdsgrenzen) ontbreken in drie publicaties.^{24,25,34} Exclusiecriteria (zoals het gebruik van luchtwegverwijders in de tijd voor het onderzoek) zijn slechts in de helft van de gevallen vermeld.^{27,29,30-32,35,37,39} Alle onderzoeken vonden in de tweede lijn plaats. In alle onderzoeken werd de medicatie verneveld, behalve in het onderzoek van *Phanichyakarn et al.* (dosisaërosolen).³⁸ Standaarddoseringen vernevelde ipratropiumbromide waren 0,5 mg bij volwassenen en 0,25 mg bij kinderen. Standaarddoseringen salbutamol en terbutaline waren bij volwassenen minstens 5 mg, bij kinderen 0,15 mg/kg.

Volwassenen

In zes van de negen onderzoeken bij volwassenen met astma leek toevoeging van ipratropium aan een bèta₂-sympaticomimeticum te leiden tot een grotere acute bronchodilatatie dan monotherapie met het bèta₂-sympaticomimeticum.^{23-27,30} Indien beide middelen niet tegelijkertijd maar na elkaar werden toegediend, diende salbutamol als tweede middel te worden

gegeven.²⁴ In twee onderzoeken bleek uit subgroepenanalyse dat het effect sterker was bij ernstiger geobstrueerde patiënten (FEV₁ < 1,0 liter respectievelijk piekstroom < 140 liter/min – $p < 0,05$).^{27,30} In drie andere onderzoeken werd echter geen meerwaarde van toediening van ipratropiumbromide aan salbutamol gevonden.^{28,29,31}

Higgins et al. veronderstellen dat de lage power van het onderzoek daar debet aan was.²⁸ Een 'pooled data'-analyse samen met de onderzoeken van *Ward et al.*²³ en *Rebuck et al.*²⁷ liet 12,5 procent extra bronchodilatatie met ipratropium zien (95%-betrouwbaarheidsinterval 1,2-23,8 procent).²⁸ Ook *Janson et al.* en *Summers et al.* opperen dat het feit dat geen verschillen konden worden aangetoond bij additieve ipratropiumtherapie, te wijten was de lage power van hun trial (de zogenaamde type-2-fout), hoewel zij toch respectievelijk 77 en 117 patiënten hadden onderzocht.^{29,31} In twee onderzoeken waaraan ook patiënten met COPD deelnamen, bleek de combinatie ipratropiumbromide met een bèta₂-sympaticomimeticum niet effectiever dan monotherapie met een bèta₂-sympaticomimeticum.^{27,30}

Kinderen

Drie van de acht onderzoeken bij kinderen leidden niet tot het aanbevelen van combinatietherapie bij acuut ernstig astma.^{32,34,35} In het onderzoek van *Storr et al.* met een groep ernstig obstructieve patiënten (piekstroom < 50 procent van voorspeld) was monotherapie met salbutamol zelfs effectiever dan combinatietherapie.³⁴ De piekstroom nam bij salbutamoltoediening toe met gemiddeld 56 procent, bij combinatietherapie met 31 procent ($p = 0,007$). De auteurs opperen dat anticholinergica bij acuut ernstig astma mogelijk de werking van sympaticomimetica antagoneert. *Schuh et al.* zagen wel betere effecten van combinatietherapie op de longfunctie, vooral bij de subgroep patiënten met een FEV₁ < 30 procent.³⁹

Het onderzoek van *Phanichyakarn et al.* was het enige waarin combinatietherapie in dosisaërosolvorm met voorzetkamer in plaats van verneveling werd onder-

zoekt.³⁸ Zij concludeerden dat combinatie-therapie effectiever was dan monotherapie.

Dosis-responsonderzoeken

Er werden slechts vier dosis-responsonderzoeken gevonden, waarvan drie uitgevoerd bij volwassenen. Het eerste open

onderzoek vond plaats door *Tarala et al.* bij 17 volwassen patiënten die waren opgenomen in verband met een astma-aanval.⁴⁰ Zij kregen ieder kwartier twee puffes van elk 100 mcg salbutamol dosisaërosol (zonder voorzetskamer), totdat geen verbetering meer optrad. De FEV₁ bij aanvang was gemiddeld 1,1±0,5 liter (36 procent van voorspeld), de gemiddelde maximale

toename bij verstuiwing met salbutamol was 0,4±0,3 liter. Hiervoor waren gemiddeld zeven puffes (700 mcg, circa 40 minuten) nodig.

In het reeds besproken onderzoek van *Colacone et al.* vond eveneens een dosis-responsmeting plaats.¹⁵ Cumulatieve doseringen om de 20 minuten van 400 mcg salbutamol dosisaërosol met voorzetta-

Tabel 3 Onderzoeken naar de effectiviteit van ipratropiumbromide in aanvulling op bèta₂-sympaticomimetica bij de behandeling van acute ernstige dyspneu bij volwassenen

Eerste auteur/ jaar publicatie	N leeftijd	Design	Verneveld medicijn/dosering	Tijdstip evaluatie	Resultaten	+ ipra effectiever?
Ward ²³ 1981	n=28 15-79 jr	dubbelblind cross-over	ipra 0,5 mg, na 2 uur 10 mg salb / volgende dag andersom vs omgekeerd	steeds 1 en 2 uur na vern	- PEF in beide groepen significant hoger na 1 uur - verdere PEF-toename (p<0,001)	ja
Leahy ²⁴ 1983	n=12 19-75 jr	cross-over parallel	salb 5 mg, na 1 uur ipra 1 mg vs omgekeerd	15, 30 en 60 min na vern	Na halfuur beide groepen significante toename PEF, daarna alleen nog bij salb (p<0,01)	ja, mits salb ná ipra
Ward ²⁵ 1985	n=24 14-75 jr	dubbelblind parallel	salb 10 mg, na 2 uur idem vs ipra 0,5 mg	na 1, 2, 3 en 4 uur	Toename PEF na ipra (p<0,01)	ja
Bryant ²⁶ 1985	n=28 40 jr	dubbelblind parallel	feno 1 mg vs + 0,5 mg ipra, na 1,5 uur feno 1 mg elke 6 uur (24 uur)	90 min na vern	Sterkere toename FEV ₁ bij combinatietherapie op elk tijdstip (p<0,05)	ja
Rebuck ²⁷ 1987	astma: n=148 44 jr copd: n=51 66 jr	dubbelblind parallel 3-arms	feno 1,25 mg vs ipra 0,5 mg vs beide	na 45 en 90 min	- astma: FEV ₁ combinatie > feno (p<0,05) - copd: geen verschillen tussen behandelingen	astma: ja copd: nee
Higgins ²⁸ 1988	n=40 48 jr	dubbelblind parallel	salb 5 mg vs salb 5 mg + ipra 0,5 mg, na 2 uur herhalen	0,5, 1 en 2 uur na vern	- toename PEF beide groepen na vern (p<0,01) - geen verschillen tussen de groepen	nee
Janson ²⁹	n=77 60 jr	parallel 3-arms	terb 5 mg en na 30 min 0,5 mg ipra vs combinatie vs subcutaan terb 0,5 mg + intraveneus aminophylline 230 mg	na 30, 60 en 150 min na behandeling	In alle groepen een significante verbetering in FEV ₁ , PEF en mate van dyspnoe; tussen groepen geen verschillen	nee
O'Driscoll ³⁰ 1989	astma: n=56 49 jr copd: n=47 66 jr	dubbelblind parallel	salb 10 mg vs salb 10 mg + ipra 0,5 mg	na 1 uur	- astma: toename PEF sterker bij combinatie (p=0,027) - copd: in beide groepen lichte toename PEF, echter geen verschil tussen groepen	astma: ja copd: nee
Summers ³¹ 1990	n=117 32 jr	dubbelblind placebo	salb 5 mg, na 1 uur ipra 0,5 mg vs omgekeerd vs combinatie, na 1 uur placebo	na 15, 60, 75 en 120 min	Alle 3 groepen toename PEF (p=0,001); tussen de groepen geen significante verschillen	nee

ipra = ipratropium; salb = salbutamol; terb = terbutaline; feno = fenoterol; FEV₁ = éénsecondewaarde; PEF = piekstroom.

mer gaven dezelfde bronchusverwijding als 2,5 mg verneveling. Na anderhalf uur (1200 mcg) was de plateaufase in FEV₁ bereikt (77 procent van voorspeld).

Rodrigo *et al.* onderzochten de veilig-

heid van hoge doseringen salbutamol dosisaërosol bij acuut astma.⁴¹ Zij dienden bij 11 volwassen astmapatiënten op de eerste hulp elke 10 minuten 400 mcg salbutamol dosisaërosol met voorzetskamer toe

gedurende 3 uur (2400 mcg/uur). De FEV₁ nam toe van 23 procent (sd 9,2 procent) van voorspeld tot bijna het dubbele niveau van 44,4 procent (sd 15,9 procent). Bijwerkingen waren minimaal.

Tabel 4 Gerandomiseerde onderzoeken naar de effectiviteit van ipratropiumbromide in aanvulling op bèta₂-sympaticomimetica bij de behandeling van acute ernstige dyspneu bij kinderen

Eerste auteur/ jaar publicatie	N leeftijd	Design	Verneveld medicijn/dosering	Tijdstip evaluatie	Resultaten	+ ipra effectiever?
Cook ³² 1985	n=48 1,5-12 jr	dubbelblind 3-arms	ipra 0,25-0,5 mcg vs feno 0,625-2,5 mg vs combinatie	na 5, 15, 30, 60, 90 en 120 min	Geen verschillen tussen behandelingen t.a.v. klinische scores (hulpademhalingspielen e.d.); met fenoterol snellere verbetering (ns)	nee
Beck ³³ 1985	n=28 6-17 jr	dubbelblind placebo	salb 0,15 mcg/kg na 20, 40, 60, 80, 100 en 120 min 0,05 mcg/kg; na 60 min ipra 0,25 mcg vs placebo	na 80, 100, 120, 135 en 150 min	Ipra-groep na 120 min verdere stijging FEV ₁ van 20,6% boven de waarde na 60 min ('plateau- fase salbutamol) vs placebo 3,5% (p<0,05)	ja
Storr ³⁴ 1986	n=138 1-15 jr	dubbelblind parallel	salb 5 mg vs alb 5 mg + ipra 0,25 mg; herhaling indien nodig	20 min na behandeling tot ontslag	- gemiddeld 9 vernevelingen tot ontslag; opnameduur ook hetzelfde - bij ernstig astma (PEF <50%) toename PEF meer bij alb (p=0,007)	nee
Rayner ³⁵ 1987	n=40 2-15 jr	dubbelblind placebo	salb 2,5 of 5 mg, ook na 4 uur; half en 8 uur na eerste alb: ipra 0,25 mcg vs placebo	45 min na ipra en volgende ochtend	- in beide groepen PEF-toename na alb (p<0,001) - tussen de groepen geen verschil klinische score en PEF	nee
Reisman ³⁶ 1988	n=25 5-15 jr	dubbelblind placebo	salb 0,15 mcg/kg, en na 20, 40, 60, 80, 100 en 120 min ipra 0,25 mcg op 0, 40 en 80 min vs placebo	na 20, 40, 60, 80, 100, 120, 135 en 150 min	Op elk meetmoment grotere toename FEV ₁ in combinatiegroep (p=0,0232)	ja
Watson ³⁷ 1988	n=47 11 jr	dubbelblind parallel 3-arms	feno 0,0625 mcg vs ipra 0,25 mcg vs beide	na 30, 60, 90 en 120 min	- in alle 3 groepen significante toename FEV ₁ t.o.v. baseline - combinatie hogere FEV ₁ dan feno (p=0,04)	ja
Phanichyakarn ³⁸ 1990	n=20 4-15 jr	parallel	DA + VZK(!) terb 500 mcg vs + ipra 40 mcg na 15 min	na 2, 5, 15, 30, 60, 120, 180, 240 en 360 min	- na 2 min in beide groepen al toename FEV ₁ (p<0,05) - FEV ₁ -niveau blijft hoger in combinatiegroep (ns)	ja
Schuh ³⁹ 1995	n=121 9 jr	dubbelblind parallel 3-arms	salb 0,15 mg/kg, ook na 20 en 40 min. Groep 1: steeds + ipra 0,25 mcg Groep 2: + ipra in begin Groep 3: niets		- na een uur in alle groepen maximale respons - FEV ₁ -verandering hoger in combinatiegroep 2 dan in alb- groep (p<0,01); in groep 1 nog hoger dan in groep 2 (p<0,05)	ja

ipra = ipratropium; alb = salbutamol; feno = fenoterol; FEV₁ = éénsecondewaarde; PEF = piekstroom.

Phanichyakarn et al. vergeleken bij astmatische kinderen verschillende intervallen van toediening van in totaal 1500 mcg terbutaline dosisaërosol met voorzetkamer.⁴² De groep waarin 3x500 mcg steeds met 15 minuten pauze werd toegediend, had grotere bronchusverwijding gedurende het zes uur durende onderzoek dan de groepen die met 5 minuten interval steeds 500 mcg of 1500 mcg ineens kregen toegediend.

Beschouwing

Spoedeisende dyspneu bij astma of COPD vereist een snelle medicamenteuze bronchodilatatie met zo weinig mogelijk bijwerkingen. Het toedienen van bèta₂-sympaticomimetica per inhalatie vormt hierbij de eerste behandelingsstap.¹⁻⁸ Bij acuut ernstige bronchusobstructie en de daaruit vaak voorkomende paniek zijn inhalatiekracht en coördinatie vaak sterk vermindert, waardoor inhalatie van droge poeders of aërosolen bemoeilijkt wordt. Verneveling met speciale apparatuur werd tot nu toe in deze situatie dan ook als de standaard behandeling beschouwd. Maar ook een voorzetkamer leidt tot betere depositie van aërosolpartikels en behoeft geen hand-longcoördinatie; dit zou dus een praktisch (en goedkoop) hulpmiddel kunnen zijn in spoedeisende situaties, vooral in de huisartspraktijk. Uit dit literatuuronderzoek bleek onder andere dat de voorzetkamer sneller en eenvoudiger in het gebruik was dan de vernevelapparatuur. Belangrijker is het feit, dat het toedienen van dosisaërosol salbutamol of terbutaline met voorzetkamer zowel bij volwassenen als bij kinderen minstens even effectief was als verneveling.

Slechts zes van de veertien besproken onderzoeken waren dubbelblind uitgevoerd; de andere waren ongeblindeerd. Dit zou op basis van 'wishful thinking' hebben kunnen leiden tot enige onderzoekersbias in het voordeel van de (nieuwe) behandeling met verstuiving versus de standaardbehandeling met verneveling.

Eveneens is mogelijk dat te hoge doseringen van het dosisaërosol (toegediend

per voorzetkamer) zijn gebruikt in de vergelijkende onderzoeken met verneveling, met als gevolg positieve bias ten opzichte van het effect van vernevelen. Bij volwassenen met acute, ernstige dyspneu staan equipotente doseringen van bèta₂-sympaticomimetica per dosisaërosol met voorzetkamer versus verneveling in een verhouding van 1:6.¹⁵ Bij kinderen is deze verhouding minder hard aangetoond, maar lijkt zij gemiddeld eveneens 1:6 te zijn.²² Deze verhouding werd ook in de meest recente onderzoeken bij volwassenen en kinderen gebruikt.^{13,14,15,20,22}

Het positieve effect van de dosisaërosoltherapie met voorzetkamer geldt mogelijk niet zonder meer voor de ernstigste vormen van een astma-aanval.^{11,16,22} Daarnaast kan het gebruik van de voorzetkamer bij kleine kinderen tot coördinatie- en inhalatieproblemen leiden.^{16,18,19} Wél zijn er sinds enige tijd nieuwe voorzetkamers met gezichtsmasker voor kinderen ≤4 jaar, waarmee een verbeterde inhalatie en dus een grotere depositie van de aërosolpartikels in de lagere luchtwegen zou worden bereikt.⁴³ In het onderzoek van *Lin & Hsieh* werd deze methode reeds met succes gebruikt.²² Indien de voorzetkamer echter niet het gewenste effect heeft, is verneveling of injectie aangewezen. Deze richtlijn is conform de NHG-standaarden.^{1,2}

Bekend is dat ipratropiumbromide, toegevoegd aan de behandeling met salbutamol, bij stabiel astma en COPD bronchusverwijding kan geven. In consensusrapporten worden echter geen eenduidige adviezen gegeven voor acute situaties. In zes van de negen onderzoeken bij volwassenen met astma, en in vijf van de acht bij kinderen met astma leek toevoeging van ipratropium aan een sympaticomimeticum bij acute, ernstige dyspneu effectief te zijn. Dit effect leek groter, naarmate de obstructie ernstiger was.^{27,30,39} De afwezigheid van verschil in effectiviteit in de overige onderzoeken bij astma werd vaak verklaard door een type-2-fout: door de kleine patiëntenaantallen werden verschillen ten faveure van de combinatietherapie niet (klinisch) significant, terwijl er in werke-

lijkheid wel een verschil is.⁴⁴ Het powerprobleem behoeft echter niet zo zwaar te worden opgevat. Enerzijds is in andere onderzoeken met weinig patiënten (12 tot 28) wél een meerwaarde van combinatietherapie gevonden.^{23-26,33,36,38} Anderzijds liet het onderzoek van *Storr et al.* met 138 kinderen geen grotere effectiviteit van combinatietherapie met ipratropiumbromide zien dan monotherapie met een bèta₂-sympaticomimeticum.³⁴

Ook de afwezigheid van verschil in effectiviteit in de twee onderzoeken met COPD-patiënten zou verklaard kunnen worden door een type-2-fout. De mogelijkheid tot bronchodilatatie bij COPD is door de aard van de aandoening immers veel kleiner dan bij astma. Hierdoor konden verschillen in effectiviteit mogelijk niet worden aangetoond bij vergelijking van monotherapie met een bèta₂-sympaticomimeticum met combinatietherapie met ipratropiumbromide.^{27,30}

Helaas zijn, op het onderzoek van *Phanichyakarn et al.* na, alle vergelijkende onderzoeken verricht met behulp van vernevelaars.³⁸ Er kan dus nog geen definitieve uitspraak worden gedaan over het additieve effect van anticholinergica bij de behandeling met bèta₂-sympaticomimetica per dosisaërosol en voorzetkamer, en over de optimale dosering hiervan. Dit is mogelijk de belangrijkste reden dat in de NHG-standaard voor volwassenen anticholinergica bij de astma-aanval ontbreken. Daarnaast treedt het effect van ipratropiumbromide pas na een halfuur op, en dit is (te) langzaam in acute situaties.

Er werden geen dosis-responsonderzoeken gevonden met betrekking tot ipratropiumbromide per dosisaërosol met voorzetkamer in acute, ernstige benauwdheid, en slechts vier met betrekking tot bèta₂-sympaticomimetica. Zo leidde het pulsgewijs (elke 15 tot 20 minuten) geven van relatief lage doseringen van 200 tot 400 mcg salbutamol tot maximale bronchodilatatie na 40 tot 90 minuten.^{15,40} Dit resultaat werd ook gevonden in vergelijkende onderzoeken tussen voorzetkamer en verneveling bij volwassenen (400 mcg salbutamol) en kinderen.^{13-15,21,42} Daarnaast

werd geconstateerd dat het ieder kwartier toedienen van kleinere hoeveelheden dosis-aërosol met voorzetkamer tot grotere bronchusverwijding leidde dan het toedienen van de hele dosis ineens.^{4,2} Het 'toedienen van telkens 2-4 pufs, tot enige tientallen op geleide van (bij)werking' zoals de NHG-standaard propageert is dus niet wetenschappelijk onderbouwd, hoewel hoge doseringen relatief weinig bijwerkingen geven.^{4,1} De aangegeven doseringen voor kinderen komen wel overeen met de adviezen in de betreffende NHG-standaard.

Alle in dit literatuuronderzoek besproken onderzoeken vonden plaats bij patiënten die vaak al in de tweede lijn bekend waren. Het is mogelijk dat daardoor vertekening is opgetreden naar ernstiger vormen van acute dyspneu. De FEV₁-waarden aan het begin van de trials waren gemiddeld 30-35 procent van voorspeld; daarnaast gebruikten veel patiënten reeds (orale) steroïden of xanthinederivaten. Het is denkbaar dat in de huisartspraktijk – met minder ernstige vormen van acute dyspneu – het verschil in effectiviteit tussen voorzetkamer en vernevelen nog groter is, en dat combinatie met ipratropium nog minder van toepassing is. Onderzoek in de eerste lijn is nodig om hierover definitieve uitspraken te kunnen doen.

Enkele medicatiegroepen vielen buiten het bestek van dit artikel. Uiteraard is het zo vroeg mogelijk in de exacerbatie toedienen van systemische corticosteroïden ('stootkuur') essentieel, vooral voor de late astmatische reactie waarbij inflammatoire componenten een belangrijke rol spelen. De werking treedt echter pas na ongeveer vier uur op, en er is dus geen acuut bronchusverwijdend effect. De kuur kan dan ook worden voorgeschreven in de vorm van tabletten.

Over xanthinderivaten is de laatste decennia veel geschreven. Gezien het smalle (bij)werkingsprofiel en de prima ervaringen met bèta₂-sympaticomimetica hebben zij slechts zelden een plaats in de behandeling van acute, ernstige dyspneu.

Conclusie

Uit dit literatuuronderzoek wordt duidelijk dat bij acute, ernstige dyspneu bij astma en COPD de voorzetkamer een effectief en praktisch alternatief is voor verneveling, zeker bij volwassenen. Daarnaast is ipratropiumbromide mogelijk van aanvullende waarde bij behandeling met bèta₂-sympaticomimetica. Herhaalde toediening van lage doseringen bèta₂-sympaticomimetica zijn voldoende voor optimale bronchodilatatie bij acuut ernstige dyspneu.

Voor de praktijk zou dit het volgende betekenen:

- Bij een redelijke bronchodilatatie na toediening van bijvoorbeeld tweemaal 400 mcg salbutamol dosis-aërosol met voorzetkamer met een interval van een kwartier, kan de thuisbehandeling worden gecontinueerd met herhaalde doseringen, eventueel aangevuld met ipratropiumbromide.
- Is er geen enkele verbetering binnen een halfuur, dan dient de patiënt onverwijld te worden verwezen naar de kliniek.

Voor de spoedvisitas betekent dit de aanwezigheid van een dosis-aërosol salbutamol/terbutaline/fenoterol (eventueel ipratropiumbromide) en twee voorzetkamers (één voor volwassenen en één voor kinderen).

Dankbetuiging

Met dank aan dr. J. Molema, longarts, prof.dr. C. van Weel, huisarts, en dr.ir. C.P. van Schayck, epidemioloog, voor hun kritische commentariëring van het manuscript.

Literatuur

- 1 Van der Waard MAC, Dekker FW, Nijhoff, et al. NHG-Standaard Cara bij Volwassenen: Behandeling. Huisarts Wet 1992; 35: 437-43.
- 2 Dirksen WJ, Geyer RMM, De Haan M, et al. NHG-Standaard Astma bij Kinderen. Huisarts Wet 1992; 35: 355-62; zie ook Huisarts Wet 1994; 37: 559.
- 3 British Thoracic Society, British Paediatric Association, Research Unit of the Royal College of Physicians of London, King's Fund Centre, National Asthma Campaign,

Royal College of General Practitioners et al. Guidelines on the management of asthma. Thorax 1993; 48: s1-s24.

- 4 National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma. Eur Respir J 1992; 5: 601-42 (Revised in 1995).
- 5 Hargreave FE, Dolovich J, Newhouse MT. The assessment and treatment of asthma. A conference report. J All Clin Immunol 1990; 85: 1098-111.
- 6 ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: s77-s120.
- 7 Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ERS consensus statement. Eur Respir J 1995; 8: 1398-420.
- 8 Warner JO, et al. Asthma: a follow up statement from an international paediatric asthma consensus group. Arch Dis Child 1992; 67: 240-8.
- 9 Cayton RM, Webber B, Paterson JW, Clark TJ. A comparison of salbutamol given by pressure-packed aerosol or nebulization via IPPB in acute asthma. Br J Dis Chest 1978; 72: 222-4.
- 10 Morgan MDL, Singh BV, Frame MH, Williams SJ. Terbutaline aerosol given through pear spacer in acute severe asthma. BMJ 1982; 285: 849-50.
- 11 Beasley CRW, O'Donnell TV. Pear shaped spacer nebulizer compared with nebulised solution for terbutaline administration in acute severe asthma. NZ Med J 1985; 98: 854-5.
- 12 Hodder RV, Calcutt LE, Leech JA. Metered dose inhaler with spacer is superior to wet nebulisation for emergency room treatment of acute, severe, asthma. Chest 1988; 94: 52s.
- 13 Berry RB, Shinto RA, Wong FH, et al. Nebulizer vs spacer for bronchodilator delivery in patients hospitalized for acute exacerbations of COPD. Chest 1989; 96: 1241-6.
- 14 Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, et al. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. Chest 1993; 103: 665-72.
- 15 Colacone A, Afilalo M, Wolkove N, Kreisman H. A comparison of albuterol administered by metered dose inhaler (and holding chamber) or wet nebulizer in acute asthma. Chest 1993; 104: 835-41.

- 16 Freeland M, Van Asperen PP. Nebuhaler versus nebuliser in children with acute asthma. *Br Med J Clin Res Ed* 1984; 288: 1873-4.
- 17 Carson JW, Hiller EJ. 'Cup-Mask' salbutamol in acute asthma in children. *Ir Med J* 1985; 78: 5-6.
- 18 Fuglsang G, Pedersen S. Comparison of Nebuhaler and nebulizer treatment of acute severe asthma in children. *Eur J Respir Dis* 1986; 69: 109-13.
- 19 Pendergast J, Hopkins J, Timms B, Van Asperen PP. Comparative efficacy of terbutaline administered by Nebuhaler and by nebulizer in young children with acute asthma. *Med J Aust* 1989; 151: 406-8.
- 20 Kerem E, Levison H, Schuh S, et al. Efficacy of albuterol administered by nebulizer versus spacer device in children with acute asthma. *J Pediatr* 1993; 123: 313-7.
- 21 Chou KJ, Cunningham SJ, Crain EF. Metered-dose inhalers with spacers vs nebulizers for pediatric asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 201-5.
- 22 Lin YZ, Hsieh KH. Metered dose inhaler and nebuliser in acute asthma. *Arch Dis Child* 1995; 72: 214-8.
- 23 Ward MJ, Fentem PH, Smith WH, Davies D. Ipratropium bromide in acute asthma. *Br Med J Clin Res Ed* 1981; 282: 598-600.
- 24 Leahy BC, Gomm SA, Allen SC. Comparison of nebulized salbutamol with nebulized ipratropium bromide in acute asthma. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 159-63.
- 25 Ward MJ, Macfarlane JT, Davies D. A place for ipratropium bromide in the treatment of severe acute asthma. *Br J Dis Chest* 1985; 79: 374-8.
- 26 Bryant DH. Nebulized ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. *Chest* 1985; 88: 24-9.
- 27 Rebeck AS, Chapman KR, Abboud R, et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987; 82: 59-64.
- 28 Higgins RM, Stradling JR, Lane DJ. Should ipratropium bromide be added to beta-agonists in treatment of acute severe asthma? *Chest* 1988; 94: 718-22.
- 29 Janson C, Herala M, Sjogren I. Nebulization versus injection in ambulatory treatment of acute asthma: a comparative study. *Br J Dis Chest* 1988; 82: 347-53.
- 30 O'Driscoll BR, Taylor RJ, Horsley MG, et al. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989; 8652: 1418-20.
- 31 Summers QA, Tarala RA. Nebulized ipratropium in the treatment of acute asthma. *Chest* 1990; 97: 425-9.
- 32 Cook JJ, Fergusson DM, Dawson KP. Ipratropium and fenoterol in the treatment of acute asthma. *Pharmatherapeutica* 1985; 4: 383-6.
- 33 Beck R, Robertson C, Galdes-Sebaldo M, Levison H. Combined salbutamol and ipratropium bromide by inhalation in the treatment of severe acute asthma. *J Pediatr* 1985; 107: 605-8.
- 34 Storr J, Lenney W. Nebulised ipratropium and salbutamol in asthma. *Arch Dis Child* 1986; 61: 602-3.
- 35 Rayner RJ, Carlidge PHT, Upton CJ. Salbutamol and ipratropium in acute asthma. *Arch Dis Child* 1987; 62: 840-1.
- 36 Reisman J, Galdes-Sebaldo M, Kazim F, et al. Frequent administration by inhalation of salbutamol and ipratropium bromide in the initial management of severe acute asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 16-20.
- 37 Watson WT, Becker AB, Simons FE. Comparison of ipratropium solution, fenoterol solution, and their combination administered by nebulizer and face mask to children with acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 1012-8.
- 38 Phanichyakarn P, Kraissarin C, Sasisakulporn C. Comparison of inhaled terbutaline and inhaled terbutaline plus ipratropium bromide in acute asthmatic children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1990; 8: 45-8.
- 39 Schuh S, Johnson DW, Callahan S, et al. Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high dose albuterol therapy in severe childhood asthma. *J Pediatr* 1995; 126: 639-45.
- 40 Tarala RA, Madsen BW, Paterson JW. Comparative efficacy of salbutamol by pressurized aerosol and wet nebulizer in acute asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 393-7.
- 41 Rodrigo C, Rodrigo G. High-dose MDI salbutamol treatment of asthma in the ED. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 21-6.
- 42 Phanichyakarn P, Kraissarin C, Sasisakulporn C, Kittikool J. A comparison of different intervals of administration of inhaled terbutaline in children with acute asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1992; 10: 89-94.
- 43 Uijen JHJM, Ponsioen BP, De Jongste JC. Inhalatiemedicatie: toedieningsvormen en hulpmiddelen. Een literatuuronderzoek. *Huisarts Wet* 1994; 37: 194-7.
- 44 Ward MJ. Clinical trials in acute severe asthma: are type II errors important? *Thorax* 1986; 41: 824-9. ■

Abstract

Van Grunsven PM. Treatment of acute, severe dyspnea in asthma and COPD in general practice. A literature study. *Huisarts Wet* 1997; 40(2): 54-62.

The emergency treatment of acute exacerbations of asthma or COPD requires prompt bronchodilator medication. The administration of inhaled beta₂-sympathomimetic drugs is widely accepted as the first treatment step. We performed a literature search to investigate if bronchodilator delivery with metered dose inhaler (MDI) by spacer was an effective alternative to the nebulised form of the same drug in patients with acute severe asthma or COPD. We also investigated the value of adding ipratropium bromide to the treatment with beta₂-agonists. A Medline search yielded 34 useful articles. The main result of this study was that spacer delivery is at least as effective as nebulised solutions of beta₂-agonists, especially in adult patients. Low doses (400 mcg) of beta₂-sympathomimetics at 15 minute intervals seem to be sufficient in achieving optimal bronchodilation in acute severe dyspnea. Spacer inhalation may possibly cause inadequate bronchodilation in children and in patients with extremely severe dyspnea. Ipratropium bromide seems to be of additive value in the emergency treatment of asthma and COPD with beta₂-agonists. It was concluded that the general practitioner is able to treat the majority of patients with acute severe asthma or COPD effectively by administration of a MDI of a beta₂-agonist by MDI and a spacer device.

Key words Asthma; B₂ agonists; COPD; Emergency medicine; Family practice; Ipratropium bromide; Spacer device.

Correspondence P.M. van Grunsven MD, Department of General Practice, University of Nijmegen, PO Box 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands.