

## University of Groningen

### Asthma treatment in general practice

Molen, Thys van der

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1997

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Molen, T. V. D. (1997). *Asthma treatment in general practice*. s.n.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

In dit proefschrift worden de resultaten beschreven van onderzoek naar de effectiviteit van een tweetal geneesmiddelen bij astma patiënten, het langwerkende  $\beta_2$ -mimeticum formoterol en het inhalatie corticosteroïd budesonide. Behalve het meten van de effectiviteit van deze geneesmiddelen bij patiënten in de huisartsenpraktijk, had het in dit proefschrift beschreven onderzoek ook als doel deze effectiviteit nader te beschrijven. Effectiviteit is voor patiënten wellicht iets anders dan voor de onderzoeker. In het bijzonder is daarom het meten van kwaliteit van leven onderwerp van nadere vergelijking en beschouwing geweest. Daarnaast is bij het onderzoek naar de effectiviteit van inhalatie corticosteroïden tevens gekeken naar de mogelijkheden van de huisarts om zelf longfunctie te meten bij patiënten in de praktijk.

In **hoofdstuk 1** wordt de behandeling van astma in de huisartsenpraktijk nader beschreven. Astma is een veel voorkomende ziekte die wordt gekenmerkt door episoden van benauwdheid, in de zin van kortademigheid, waar patiënten 's nachts vaak wakker van kunnen worden. Daarnaast klagen patiënten vaak over piepen en hoesten. Deze klachten kunnen wisselend aanwezig zijn met korte en soms langdurige klachtenvrije perioden. In ernstige gevallen kunnen de klachten ook een meer permanent karakter hebben. De oorzaak van deze klachten is een chronische ontstekingsreactie van het slijmvlies van de luchtwegen. Hierdoor raakt het slijmvlies van de luchtwegen verdikt en treedt een versterkte slijmvorming op. Bij prikkeling van het slijmvlies, bijvoorbeeld door rook of mist trekken de gladde spiercellen in de bronchuswand zich samen en treden een vernauwing op van de luchtweg. Deze versterkte reactie op prikkelende stoffen is bij astma vrijwel altijd in zekere mate aanwezig en wordt bronchiale hyperreactiviteit genoemd (BHR). Bij de andere chronisch obstructieve luchtwegaandoeningen, chronische bronchitis en emfyseem komt bronchiale hyperreactiviteit minder vaak voor. Desondanks lopen deze ziektebeelden in hun uitingsvorm vaak in elkaar over. Het is dan ook lang de gewoonte geweest deze ziektebeelden gezamenlijk CARA (Chronisch Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen) te noemen. Door de toenemende kennis omtrent de pathofysiologie en etiologie van deze ziektebeelden wordt de laatste jaren weer onderscheid gemaakt tussen astma en COPD. Voor de diagnostiek en behandeling van CARA door huisartsen heeft Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) in 1992 standaarden opgesteld. De, volgens de standaard, voorgestelde behandeling van CARA komt in grote lijnen overeen met de internationale richtlijnen voor de behandeling van astma, althans in 1992. De huidige internationale richtlijnen voor de behandeling van astma wijken met name door de ontwikkeling van en ervaring met langwerkende  $\beta_2$ -mimetica iets af van de standaard behandeling van CARA 1992. De NHG standaarden zijn daartoe in 1997 aangepast.

Luchtweg klachten blijken een belangrijk onderdeel van het dagelijks werk van de huisarts te zijn. Het morbiditeits Registratie Netwerk Groningen (RNG), registreerde in 1995 bij 14 huisartsen 13 598 consulten en visites met als contactreden een respiratoire klacht. Vele van deze consulten hadden te maken met verkoudheid en griep, maar van 3219 consulten werd

genoteerd dat deze gerelateerd waren aan CARA. Per reguliere werkdag zien huisartsen dus gemiddeld 4 tot 5 patiënten met respiratoire klachten waarvan tenminste 1 wordt genoteerd als CARA patiënt. Toch is dit laatste nog slechts het topje van de ijsberg, want uit epidemiologische studies blijkt dat tenminste 10-15 procent van de bevolking CARA heeft. Huisartsenregistratie systemen zoals het RNG registreren echter maar bij 1-2% van de bij huisartsen ingeschreven patiënten de diagnose CARA. Een groot aantal CARA patiënten komt dus niet met zijn klachten bij de huisarts of wordt door de huisarts niet herkend als CARA patiënt. Als de diagnose echter wel wordt gesteld is de behandeling van, met name, astma in de meerderheid van de gevallen goed door de huisarts uit te voeren. In het algemeen heeft deze behandeling ook een goed resultaat. Bij beginnende klachten van kortademigheid moet de patiënt volgens de NHG standaard worden behandeld met kortwerkende luchtwegverwijders ( $\beta_2$ -mimetica). De basis van de behandeling bestaat echter uit het bestrijden van de inflammatie van de luchtwegen door middel van ontstekingsremmende geneesmiddelen (inhalatie corticosteroiden). De NHG standaard beveelt aan hiermee pas te beginnen, zodra de klachten een regelmatig terugkerend karakter krijgen. Dit wordt afgemeten aan de frequentie van het gebruik van luchtwegverwijders, die bij de eerste klachten van kortademigheid al kunnen worden voorgeschreven. Wanneer inhalatie corticosteroiden onvoldoende effect hebben en de patiënt, ondanks adequate behandeling, hiermee veel klachten houdt is het voorschrijven van langwerkende luchtwegverwijders momenteel een optie.

In **hoofdstuk 2** wordt een onderzoek beschreven waarbij astma patiënten die al langer behandeld werden met de combinatie van kortwerkende  $\beta_2$ -mimetica en inhalatiecorticosteroiden en desondanks veel klachten hielden, tevens worden behandeld met het langwerkende  $\beta_2$ -mimeticum Formoterol (Formoterol Turbuhaler®; Oxis®). In een prospectief, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, internationaal, multicenter onderzoek, werden 239 astma patiënten zes maanden behandeld met formoterol; 2 maal daags 24  $\mu\text{g}$  per inhalatie. Daarnaast gebruikten ze inhalatiecorticosteroiden zoals ze gewend waren en zo nodig kortwerkende  $\beta_2$ -mimetica bij klachten. De met formoterol behandelde groep vertoonde een duidelijke verbetering in klachten en longfunctie ten opzichte van de placebogroep. De verbetering bleef gedurende de gehele behandelperiode gelijk. Na het stoppen van de medicatie traden de klachten weer in dezelfde mate op als voorheen en verminderde de longfunctie tot dezelfde waarden als voor de studie. Deze bevindingen rechtvaardigen de conclusie dat formoterol bij deze groep astma patiënten goed kan worden toegepast en een duidelijke verbetering van klachten en longfunctie geeft.

In **hoofdstuk 3** wordt een overzicht gegeven van de mogelijkheden tot het meten van de kwaliteit van leven bij astma patiënten. De ontwikkeling op het gebied van het meten van kwaliteit van leven heeft vooral plaatsgevonden gedurende de laatste tien jaar. Gedurende deze periode zijn een aantal vragenlijsten ontwikkeld om de kwaliteit van leven te meten. Belangrijk is onderscheid te maken tussen algemene of generieke vragenlijsten en ziekte

specifieke vragenlijsten. Generieke vragenlijsten zijn ontworpen om de kwaliteit van leven te meten van de algemene bevolking en kunnen in veel situaties worden gebruikt. Ziekte specifieke vragenlijsten zijn gericht op het meten van de invloed van een bepaalde ziekte op kwaliteit van leven. Bij het meten van de kwaliteit van leven worden bij astma zowel algemene als ziekte specifieke vragenlijsten gebruikt.

In **hoofdstuk 4** worden twee algemene kwaliteit van leven vragenlijsten, de Psychological and General Well Being test (PGWB) en de Short Form 36 (SF36), vergeleken met twee astma specifieke vragenlijsten, de Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) en de Living With Asthma Quality of Life Questionnaire (LWAQ). Het doel van deze vergelijking was te bepalen welke vragenlijst het best de mate van beïnvloeding van de kwaliteit van leven door astma weergeeft. Hiertoe noteerden 110 patiënten uit Nederland die deelnamen aan de studie die in hoofdstuk 2 staat beschreven, luchtwegklachten, zoals hoesten en benauwdheid en het gebruik van luchtwegverwijders, in de maand voorafgaand aan het gebruik van formoterol/placebo. Daarnaast werden aan het eind van de maand de longfunctie en de bronchiale hyperreactiviteit gemeten en werden de 4 vragenlijsten afgenomen. Van alle gebruikte vragenlijsten bleek de AQLQ het meest samen te hangen met de ernst van de klachten. Longfunctie verlies bleek vrijwel geen invloed te hebben op de kwaliteit van leven. Het verschil tussen AQLQ, LWAQ en de SF36 was echter niet groot. De PGWB is een vragenlijst welke uitsluitend psychologische factoren als angst en depressie meet. Het bleek dat deze factoren niet of nauwelijks door de ernst van astma worden beïnvloed. De PGWB is daarom niet een geschikte lijst om de invloed van astma op de kwaliteit van leven te meten.

In **hoofdstuk 5** wordt een onderzoek beschreven naar de gevoeligheid voor verandering van bovengenoemde vragenlijsten. Daartoe werden de vragenlijsten aan het begin en aan het eind van de 6 maanden behandelingsperiode afgenomen. De enige vragenlijst die na zes maanden behandeling met formoterol een statistisch significante verbetering in kwaliteit van leven liet zien was de LWAQ. Ook de andere vragenlijsten lieten wel een verbetering zien maar deze bereikte geen statistische significantie. In dit onderzoek is ook de relatie tussen verandering van kwaliteit van leven aan de ene kant en verandering in symptomen,  $\beta_2$ -mimetica gebruik en longfunctie aan de andere kant gemeten. Verandering in kwaliteit van leven bleek sterk samen te hangen met verandering in symptomen en in mindere mate met longfunctie en  $\beta_2$ -mimetica gebruik. Met name verandering van kwaliteit van leven gemeten door de AQLQ correleerde sterk met verandering in symptomen. Hoewel de LWAQ de enige lijst was met een significante verbetering na zes maanden formoterol gebruik, was de AQLQ gezien de relaties met verandering van symptomen mogelijk iets gevoeliger voor verandering. De beide algemene kwaliteit van leven lijsten, de SF36 en de PGWB, waren niet gevoelig voor verandering. Ze lieten geen significante verbetering zien na zes maanden formoterol gebruik en vertoonden slechts geringe samenhang met verandering in symptomen en longfunctie.

In **hoofdstuk 6 en 7** zijn de gegevens gepresenteerd van een onderzoek naar de effectiviteit van inhalatie corticosteroiden in verschillende doses. In dit onderzoek werden astma patiënten geselecteerd in de huisartsenpraktijk, die voorheen niet werden behandeld met inhalatiecorticosteroiden, maar daar op grond van criteria, ontleend aan de NHG standaard, wel voor in aanmerking kwamen. Deze werden in een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek behandeld, of met een maand 800 µg budesonide per dag gevolgd door twee maanden 200 µg budesonide per dag, of met 200 µg budesonide per dag gedurende drie maanden (Pulmicort Turbuhaler®). Gedurende deze drie maanden werd door de patiënten een dagboek bijgehouden met symptomen en ochtend en avond piekstroommetingen. De deelnemende huisartsen voerden de controle bezoeken uit en werden voorzien van apparatuur waarmee de longfunctie van patiënten gemeten werd. In totaal werden 91 patiënten door 25 huisartsen geselecteerd, 84 van hen werden gerandomiseerd in een van beide groepen. De patiënten bleken uiteenlopende longfunctiestoornissen te hebben en hadden op grond daarvan in het algemeen een milde tot matig ernstige vorm van astma. Beide groepen patiënten verbeterden zowel wat betreft piekstroommetingen als symptomen. De snelste verbetering in piekstroom werd gezien in de groep die de laagste dosering kreeg, een verschil dat na een maand niet meer statistisch significant was, maar wel gedurende de hele studie aanwezig bleef. De belangrijkste conclusie van het onderzoek is dat nieuw gediagnosticeerde astma patiënten in de huisartsenpraktijk geen snellere verbetering laten zien van symptomen en longfunctie na een hogere dosering inhalatiecorticosteroiden bij het begin van de behandeling.

In hoofdstuk 7 wordt verslag gedaan van een onderzoek naar de toepasbaarheid van longfunctieonderzoek in de huisartsenpraktijk, waarbij onder andere gebruik gemaakt werd van het onderzoek dat beschreven staat in hoofdstuk zes. In een drietal onderzoeken werd de longfunctie, gemeten met een draagbare spirometer (microlab 3300), vergeleken met longfunctie gemeten met laboratorium apparatuur in laboratorium omstandigheden.

In **onderzoek 1** was de draagbare spirometer zelf onderwerp van studie; in een laboratorium situatie werd de longfunctie van patiënten met hoestklachten gemeten met laboratorium longfunctie apparatuur en de draagbare apparatuur. In **onderzoek 2** werd de longfunctie van astma patiënten gemeten door een huisarts met ervaring in het meten van longfunctie met de draagbare spirometer en door een laborante in een laboratorium situatie met laboratorium apparatuur. In **onderzoek 3** werden patiënten van de hierboven beschreven corticosteroidstudie (hoofdstuk 6) uitgenodigd om binnen twee dagen na meting door de huisarts de longfunctie tevens te laten meten in het huisartsenlaboratorium (studie 3). Het gemiddelde verschil tussen beide metingen van de geforceerde 1 seconde waarde (FEV<sub>1</sub>) was in studie 1: 128 ml, in studie 2: 196 ml en in studie 3: 280 ml ten nadele van de meting met de draagbare spirometer in de huisartsenpraktijk. Daarnaast was de spreiding in studie 1 en 2 kleiner dan in studie 3. Gezien het gemiddelde verschil in FEV<sub>1</sub> meting tussen de draagbare spirometer en de laboratorium spirometer, dat optrad in

studie 1, is een deel van dit verschil mogelijk te verklaren door het verschil in apparatuur waarbij de microlab 3300 wezenlijk anders werkt dan de laboratoriumapparatuur en moeilijk herikbaar is. Het grotere gemiddelde verschil tussen de laboratoriumsituatie en de metingen in de huisartsenpraktijk in studie twee en drie geven aan dat de persoon, die de meting uitvoert, een belangrijke factor is voor de grootte van de meetfout. Aangezien de huisarts die studie twee uitvoerde, het meest ervaren was in het meten van longfunctie en tevens de kleinste meetfout produceerde lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat scholing en herscholing kunnen bijdragen aan het preciezer meten van de longfunctie. De conclusie van deze drie onderzoeken is dat een ervaren huisarts met goede apparatuur in de praktijk wel longfunctie kan meten, maar er bedacht op moet zijn dat het resultaat van deze meting vaak lager is dan van metingen onder laboratorium omstandigheden. Ook de spreiding kan aanzienlijk zijn tussen metingen. Longfunctieapparatuur in de huisartsenpraktijk lijkt voorsnog vooral waarde te hebben als opsporingsmethode van patiënten met duidelijk afwijkende longfunctie. Wanneer meer subtiele verschillen moeten worden gemeten, zoals bij het meten van longfunctie verschil in het kader van controle na behandeling, is de apparatuur minder betrouwbaar.