



Pulmo Actueel

Een tweemaandelijkse uitgave van Academic Pharmaceutical Productions bv

Jaargang 7 | Nr. 3 | Juli 2007

RATIONALE OM PERIFERE INFLAMMATIE TE BESTRIJDEN

Inhalatiecorticosteroiden bij astma

prof.dr. P.N.R. Dekhuijzen, longarts, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

Inleiding

Asthma bronchiale wordt gekenmerkt door een eosinofiel inflammatoir proces in de luchtwegen, dat zich functioneel manifesteert door bronchiale hyperreactiviteit en variabele luchtwegobstructie. Op de lange termijn kan remodelering van de luchtwegen leiden tot blijvende schade en gedeeltelijk irreversibele obstructie.

In het verleden werd verondersteld dat dit inflammatoire proces vooral in de grote en middelgrote luchtwegen aanwezig was. Dat is niet verbazingwekkend, omdat functionele veranderingen in de kleinere luchtwegen (de zogenaamde stille zone) veel moeilijker vast te stellen zijn dan in de grote luchtwegen. Dat is ook de reden waarom veranderingen in het luchtwegkaliber vooral worden gemeten in het centrale deel van de long, met behulp van de FEV₁ in rust, of na provocatie met bijvoorbeeld histamine of methacholine.

Uit recent onderzoek is echter gebleken dat het inflammatoire proces zich uitstrekt tot aan de perifere luchtwegen en het alveolaire compartiment. Deze zogenaamde perifere

inflammatie is gerelateerd aan de klinische ernst van het astma. In dit artikel worden deze bevindingen en hun potentiële betekenis voor de behandeling besproken. In deze context komen in het bijzonder de effecten van inhalatiecorticosteroiden (ICS) met kleine deeltjesgrootte aan de orde.

Functionele veranderingen in de perifere luchtwegen

Omdat functionele veranderingen in de perifere luchtwegen onderhevig zijn aan veranderingen in de centrale luchtwegen, is het altijd moeilijk geweest ze te meten. Bij patiënten met astma kan de bijdrage van de perifere luchtwegen aan de verhoogde luchtwegweerstand alleen met geavanceerde technieken worden bepaald. Bronchoscopisch onderzoek met flow- en drukmeting liet zien dat de weerstand in de perifere luchtwegen toegenomen was tot 80% van de totale luchtwegweerstand, zelfs bij patiënten met mild, asymptomatisch astma.¹ Normaliter is de bijdrage van de kleine luchtwegen aan de totale luchtwegweerstand minder dan 10%.² Daarnaast treedt bij patiënten met astma 'ontkoppeling' op tussen de luchtwegen en het longweefsel. Dit betekent dat de gebruikelijke reductie in luchtwegweerstand bij een toenemend longvolume bij hen niet optreedt.³ Verder ziet men

UITGEVER

Academic Pharmaceutical
Productions bv
Postbus 13341, 3507 LH Utrecht
T 030-2109521 | F 030-2109200

Uw gegevens zijn afkomstig
van Dendrite. Voor meer
informatie: 035-6955355.

REDACTIERAAD

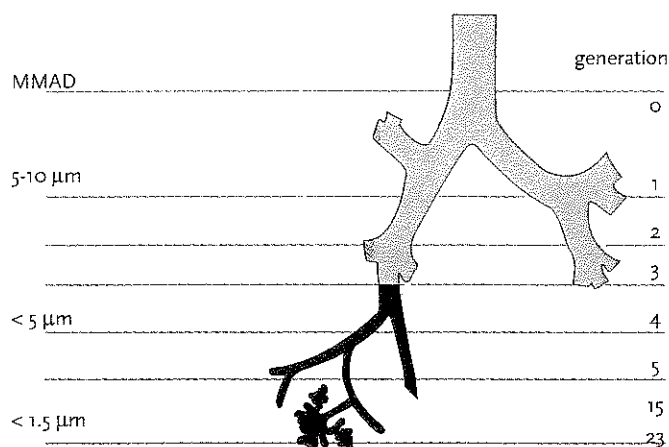
prof.dr. P.N.R. Dekhuijzen, Nijmegen/prof.dr. E.J.
Duiverman, Groningen/dr. A.P.E. Sachs, Groningen/
drs. H.G. Sandelowsky, Eemnes

DOELGROEP

Huisartsen, longartsen + i.o. en pediaters + i.o.

Redactie en uitgever zijn niet aansprakelijk voor de inhoud van de onder auteursnaam opgenomen artikelen of van de advertenties. De volledig onafhankelijke redactieraad draagt zorg voor de selectie van de artikelen.

© 2007 Academic Pharmaceutical Productions bv
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag openbaar worden gemaakt door middel van druk, microfilm of op welke wijze ook, zonder schriftelijke toestemming van de uitgever.



Figuur 1 Geïnhaleerde medicatie en longdepositie: relatie tussen luchtweg-generatie en deeltjesgrootte (MMAD).

bij patiënten met astma een grotere neiging tot collaps van de kleine luchtwegen bij uitademing.⁴ Dit treedt vooral op bij patiënten met ernstig astma en recidiverende exacerbaties.⁵ Ten slotte toont provocatie met methacholine een duidelijke obstructie van de kleine luchtwegen bij een subgroep van astmapatiënten, hetgeen gepaard gaat met uitgesproken bronchiale hyperreactiviteit.⁶ Deze bevindingen maken duidelijk dat er belangrijke functionele veranderingen optreden in de zogenaamde stille zone van de long, die bijdragen aan de klinische ernst van het astma.

Morfologische veranderingen in de periferie van de long

In verschillende morfologische onderzoeken is aangetoond dat de bovengenoemde functionele veranderingen in het perifere deel van de long worden veroorzaakt door infiltratie van dit longgedeelte met ontstekingscellen. Dit ontstekingsproces, bestaande uit eosinofiele granulocyten en T-lymfocyten, is aanwezig in de bronchioli^{7,8} en alveoli.⁹⁻¹¹ De perifere inflammatie wordt vooral waargenomen bij patiënten met nachtelijk astma, maar bij hen worden dergelijke veranderingen niet in de centrale luchtwegen aangetroffen.^{10,11} Nachtelijk astma onderscheidt zich daarom morfologisch van niet-nachtelijk astma door de aanwezigheid van ontstekingscellen in het perifere deel van de long.

Klinische relevantie van perifere inflammatie

Bij patiënten met nachtelijk astma bleek de mate van reductie van de FEV₁ 's nachts gecorreleerd te zijn met de aanwezigheid van ontstekingscellen in de alveoli.^{10,11} Dit gedeelte van de long is de belangrijkste bron van leukotriënen en (pro)inflammatoire cytokinen.¹² Daarnaast zijn de kleine luchtwegen zeer gevoelig voor stimulatie met deze mediators.¹³ De bovenbeschreven correlatie tussen perifere inflam-

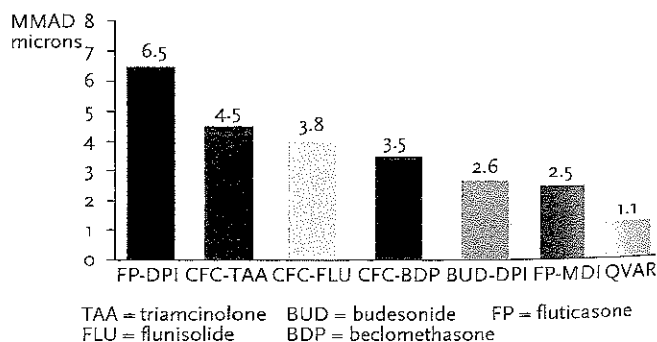
matie en nachtelijke longfunctiedaling geldt waarschijnlijk ook voor ernstig astma. Balzar *et al.* toonden aan dat er een heftig ontstekingsproces aanwezig is in de perifere luchtwegen van patiënten met ernstig astma.¹⁴

Bereiken ICS de perifere luchtwegen?

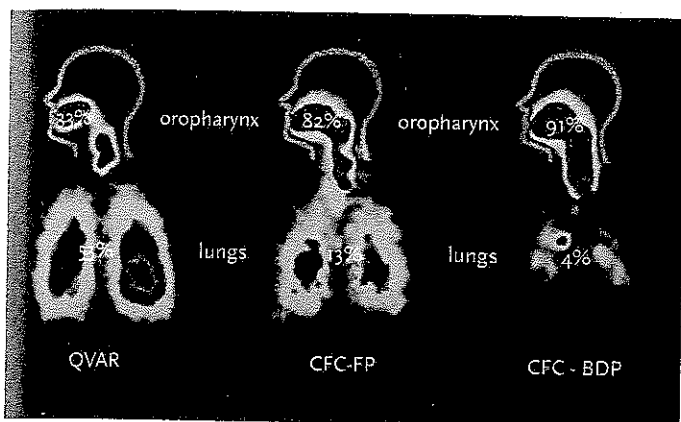
Zoals bekend staat toediening van ICS centraal in de behandeling van patiënten met astma. Na inhalatie slaat een groot deel van de deeltjes van de meeste preparaten neer in de orofarynx en in de grote en middelgrote luchtwegen. Dit is gerelateerd aan de mediane deeltjesgrootte (MMAD). Deeltjes met een MMAD < 2 µm bereiken de periferie van de longen (figuur 1). De meeste droogpoeder inhalatoren (DPI's) en dosis-aerosolen ('pressurised-metered dose inhalers', pMDI's) leveren deeltjes af met een MMAD van 3-5 µm, of zelfs groter indien er met een lage stroomsnelheid door een DPI wordt ingeademd.¹⁵

Enkele jaren geleden is een extrafijne CFK-vrije oplossing van beclometasondipropionaat (extrafijne HFA-134a-BDP, Qvar[®] Extrafijne Aërosol) ontwikkeld. Deze pMDI vuurt deeltjes af met een MMAD van 0,9-1,1 µm.^{16,17} Daarnaast is de toedieningsvorm aangepast, hetgeen resulteerde in een ~70% lagere afvuursnelheid c.q. afvuurkracht ten opzichte van de traditionele CFK-houdende pMDI's.¹⁸ Deze veranderingen zorgen tezamen voor een hoge longdepositie van 50-60% in vergelijking met < 15% met CFK-BDP (met een MMAD van 3,5 µm) en de CFK- en HFA-houdende pMDI's met fluticasonpropionaat (beide met een MMAD van 2,0 µm).^{17,19} Ook ciclesonide (Alvesco[™]) heeft een MMAD van 1,1 µm en een longdepositie van 50-60%.

Niet alleen de hoeveelheid geneesmiddel die de lagere luchtwegen bereikt, maar ook de verdeling in het perifere compartiment is van belang. Extrafijne HFA-134a-BDP heeft een relatief hoge depositie in de periferie in vergelijking met andere ICS.¹⁷ Dit is van belang voor de effectiviteit, omdat de meeste steroïd-receptoren zich daar bevinden.²⁰ Een ICS met een lage MMAD en daarmee een hoge perifere longdepositie zou daarom in principe meer klinische effecten kunnen heb-



Figuur 2 Gemiddelde deeltjesgrootte (MMAD) van verschillende ICS.



Figuur 3 Longdepositie na inhalatie van extrafijn HFA-134a-beclometason, CFK-fluticason en CFK-beclometason.

ben dan een ICS met een hogere MMAD en een lagere perifere longdepositie.

Kunnen ICS het inflammatoire proces in de periferie beïnvloeden?

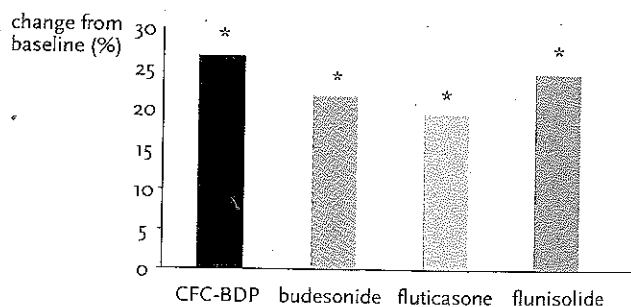
Er zijn diverse mechanistische onderzoeken uitgevoerd omtrent de vraag of ICS het ontstekingsproces in de periferie van de long kunnen moduleren. CFK-fluticasonpropionaat (FP) reduceert de bronchiale, maar niet de alveolaire component van uitgeademd stikstofoxide (NO) bij astmapatiënten. Dit suggereert dat de gebruikelijke ICS de expressie van 'inducible nitric oxide synthase' (iNOS) in perifere luchtwegen niet beïnvloeden.²¹ In een ander onderzoek werd de immunologische reactiviteit van alveolaire macrofagen wel gemoduleerd door extrafijne HFA-134a-BDP, maar niet door CFK-BDP.²² In een onderzoek waarin men gebruikmaakte van 'high-resolution computed tomography' (HR-CT) werd aangetoond dat extrafijne HFA-134a-BDP regionale hyperinflatie – bij astmapatiënten geïnduceerd door inhalatie van methacholine – reduceerde, in tegenstelling tot CFK-BDP.²³ Tevens bleek dat wanneer HFA-134a-BDP en CFK-fluticason direct werden vergeleken op een 1:1 µg-ratio, HFA-134a-BDP significant gunstiger effecten had op 'closing volume' (CV), CV/VC-ratio en de FEF_{25-75%} na inhalatie van een luchtwegverwijder.²⁴ Tezamen tonen deze data aan dat het ontstekingsproces in het perifere deel van de long kan worden gemoduleerd door ICS met een lage MMAD en hoge perifere depositie, en dat deze veranderingen samengaan met functionele verbeteringen.

Verbeteren ICS met hoge perifere longdepositie het klinisch verloop?

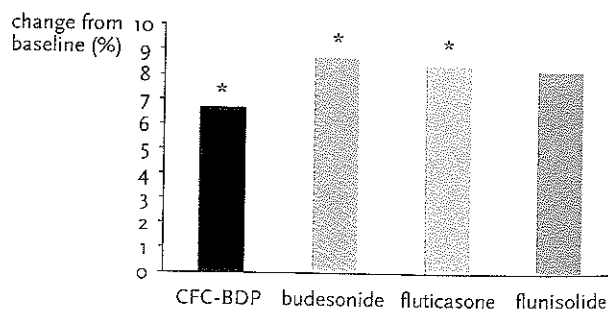
Een evident voordeel van toediening van een ICS met een lage MMAD en daarmee een hoge longdepositie is dat de

totale dosis ICS kan worden verlaagd. Busse *et al.* toonden aan dat er met extrafijn HFA-134a-BDP tot 2,6 maal lager gedoseerd kan worden dan met CFK-BDP, met behoud van dezelfde respons op de FEV₁, en zelfs 3,2 maal lager met eenzelfde respons op de doorgankelijkheid van de kleine luchtwegen (FEF_{25-75%}).²⁵ In verschillende vergelijkende onderzoeken werd deze 2:1 ratio bevestigd, zowel bij volwassenen²⁶⁻³² als bij kinderen met astma.^{33,34} Tevens blijkt dat extrafijn HFA-134a-BDP in een 1:1 ratio ten minste even werkzaam is als CFK-FP.³⁵⁻³⁷ In diverse onderzoeken bleek dat extrafijn HFA-134a-BDP significante verbeteringen bewerkstelligde in de kwaliteit van leven, symptoomscores en astmacontrole in vergelijking met een dubbele dosis CFK-BDP of budesonide, en in vergelijking met eenzelfde dosering CFK-FP, terwijl de respons op de longfunctie vergelijkbaar was.^{28,38-40} Een dergelijke verbetering van de astmacontrole trad ook op bij patiënten die naast hun ICS tevens langwerkende bèta-2-agonisten gebruikten, hetgeen potentiële voordelen oplevert voor extrafijn HFA-134a-BDP als onderdeel van het optimaliseren van de anti-inflammatoire behandeling.³⁶ Naast de voordelen van een verhoogde perifere depositie is ook de afname van de orofaryngeale depositie (van 60-70% naar minder dan 30%) klinisch van belang. In klinische onderzoeken werden inderdaad minder lokale bijwerkingen gemeld.⁴¹

Een verhoogde longdepositie zou theoretisch kunnen resulteren in een toename van systemische effecten, zoals onderdrukking van de cortisolproductie. Uit klinische onderzoeken is echter gebleken dat dit niet het geval is.^{32,42}



*p < 0.05 versus pre-treatment baseline



*p < 0.05 versus pre-treatment baseline

Figuur 4 Verandering in symptoomvrije dagen (bovenste figuur) en nachten (onderste figuur) na een switch van therapie met conventionele ICS naar HFA-134a-beclometason.³⁹

Mogelijk speelt hierbij een rol dat door de farmacokinetiek van extrafijn HFA-134a-BDP de maximale serumspiegel na 20-30 minuten wordt bereikt (in tegenstelling tot 2,5 uur na inhalatie van CFK-BDP), waardoor de hypothalamus-hypofyse-bijnieras minder wordt blootgesteld aan het steroid.^{43,44} Bij ciclesonide speelt ook een zeer hoge eiwitbinding in het serum een rol.

Conclusies

Er zijn in toenemende mate aanwijzingen dat er bij patiënten met astma een perifere ontsteking aanwezig is, hetgeen bijdraagt aan de klinische ernst van de ziekte. In mechanistische onderzoeken is aangetoond dat ICS met een lage MMAD en een hoge longdepositie immunologische en functionele kenmerken van de perifere luchtwegen kunnen beïnvloeden. Klinisch uit zich dit in een 2-2,5 maal lagere dosis ICS, waarmee een betere astmacontrole kan worden bereikt bij zowel volwassenen als kinderen. In lopende onderzoeken wordt nagegaan of dergelijke ICS het klinisch beloop bij patiënten met ernstig astma die hoge doses traditionele ICS (en eventueel orale steroiden) gebruiken, gunstig kunnen beïnvloeden. Empirische behandeling van deze patiënten die ICS met een hoge longdepositie gebruiken, suggereert dat op deze wijze inderdaad een betere astmacontrole kan worden bereikt.

Dit artikel is een bewerking van het eerder gepubliceerde artikel: Dekhuijzen PNR. Drug targeting in bronchial asthma: Inhaled corticosteroids should reach the peripheral airways. *Curr Drug Ther.* 2006;1:257-61.

Literatuur

- Wagner EM, Hogg JT, McManus MC, Weinmann GG, Permutt S, Bleecker ER. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(3):533-8.
- Hogg JC, Thurlbeck WM, Hens PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med.* 1968;278(25):1355-60.
- Irvin CG, Martin RJ. Airway-parenchyma uncoupling in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):50-6.
- King GG, Salome CM, Young IH, Woolcock AJ. Differences in airway closure between normal and asthmatic subjects measured with diffusion computed tomography and technegas. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1900-6.
- Veen JCF, van't Hof-Grootenboer AJ, Bel EH, Sterk PJ. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable periods. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(6):1902-6.
- Sekizawa H, Shimizu Y, Takishima T. Dose-response effects of inhaled corticosteroids on airway response and overall airway hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis.* 1986;133(4):593-9.
- Hamid R, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(1):100-6.
- Haley K, Wiggins ME, Wiggs BR, Kozakewich HP, Reilly JJ, Mentzer SJ, et al. Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(2):565-72.
- Vyve T van, Chanez P, Laroste JY, Bousquet J, Michel FB, Godard P. Comparison between bronchial and alveolar samples of bronchoalveolar lavage fluid in asthma. *Chest* 1992;102(2):356-61.
- Kraft H, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(5):1305-10.
- Kraft H, Martin RJ, Wilson S, Djukanovic R, Holgate ST. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):228-34.
- Schulman ES, Adkinson NF Jr, Newhall HH. Cyclooxygenase metabolites in human lung anaphylaxis: airway vs parenchyma. *J Appl Physiol.* 1982;53(3):589-95.
- Wohlsen A, Uhlig S, Martin C. Immediate allergic response in small airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1462-9.
- Balzar S, Wenzel SE, Chu HW. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *Eur Respir J.* 2002;20:254-9.
- Pauwels R, Newman S, Borgstrom L. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur Respir J.* 1997;10(9):2127-38.
- VandenBurgt JA, Busse WW, Martin RJ, Szefer SJ, Donnell D. Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol), in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(6):1209-26.
- Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. Lung deposition of HFA-beclomethasone is greater than that of CFC-fluticasone and CFC-beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers. *Chest.* 2002;122:510-6.
- Gabrio BJ, Stein SW, Velasquez DJ. A new method to evaluate plume characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers. *Int J Pharm.* 1999;186(1):3-12.
- Leach CL, Davidson P, Boudreau R. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J.* 1998;12:1346-53.
- Adcock IM, Gilbey T, Gelder CM, Chung KF, Barnes PJ. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(3 Pt 1):771-82.
- Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Turjanmaa V, Moilanen E. Inhaled fluticasone decreases bronchial but not alveolar nitric oxide output in asthma. *Eur Respir J.* 2001;18(4):635-9.
- Marshall BC, Wangoo A, Harrison LI, Young DB, Shaw RJ. Tumour necrosis factor-alpha production in human alveolar macrophages: modulation by inhaled corticosteroid. *Eur Respir J.* 2000;15(4):764-70.
- Goldin JG, Tashkin DP, Kleerup EC, Greaser LE, Haywood UM, Sayre JW, et al. Comparative effects of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate inhalation on small airways: assessment with functional helical thin-section computed tomography. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(6):S258-67.
- Thongngarm T, Silkoiff PE, Kossack WS, Nelson HS. Hydrofluoroalkane-134A beclomethasone or chlorofluorocarbon fluticasone: effect on small airways in poorly controlled asthma. *J Asthma.* 2005;42(4):257-63.
- Busse WW, Brazinsky S, Jacobson K, Stricker W, Schmitt K, VandenBurgt J, et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(6):1215-22.
- Davies RJ, Stampone P, O'Connor BJ. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol provides equivalent asthma control to chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate at approximately half the total daily dose. *Respir Med.* 1998;92(suppl A):23-31.
- Gross G, Thompson PJ, Chervinsky P, VandenBurgt J. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate, 400 microg, is as effective as chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate, 800 microg, for the treatment of moderate asthma [see comments]. *Chest.* 1999;115(2):343-51.
- Worth H. Comparison of hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate autohailer with budesonide Turbuhaler in asthma control. *Respiration.* 2001;68(5):266-72.
- Reichel W, Dahl R, Ringdal N, Zetterstrom O, Eishout FJ van den, Latinen LA. Extrafine beclomethasone dipropionate breath-actuated inhaler (400 micrograms/day) versus budesonide dry powder inhaler

- (800 micrograms/day) in asthma. *Int J Clin Pract.* 2001;55(2):100-6.
- 30 Fireman P, Prenner BM, Vincken W, Demedts M, Mol SJ, Cohen RM. Long-term safety and efficacy of a chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate extrafine aerosol. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(5):557-65.
- 31 Price D, Haughney J, Duerden M, Nicholls C, Moseley C. The cost effectiveness of chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate in the treatment of chronic asthma: a cost model based on a 1-year pragmatic, randomised clinical study. *Pharmacoeconomics.* 2002;20(10):653-64.
- 32 Boulet LP, Cartier A, Ernst P, Larivee P, Laviolette M. Safety and efficacy of HFA-134a beclomethasone dipropionate extra-fine aerosol over six months. *Can Respir J.* 2004;11(2):123-30.
- 33 Pedersen S, Warner J, Wahn U, Staab D, LeBourgeois M, Essen-Zandvliet E, et al. Growth, systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment with different beclomethasone dipropionate formulations: an open-label, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children. *Pediatrics.* 2002;109(6):e92.
- 34 Szefer J, Warner J, Staab D, Wahn U, LeBourgeois M, Essen-Zandvliet EE, et al. Switching from conventional to extrafine aerosol beclomethasone dipropionate therapy in children: a 6-month, open-label, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(1):45-50.
- 35 Aubier M, Wettenger R, Gans SJ. Efficacy of HFA-beclomethasone dipropionate extra-fine aerosol (800 microg day⁻¹) versus HFA-fluticasone propionate (1000 microg day⁻¹) in patients with asthma. *Respir Med.* 2001;95(3):212-20.
- 36 Molimard M, Martinat Y, Rogeaux Y, Moyse D, Pello JY, Giraud V. Improvement of asthma control with beclomethasone extrafine aerosol compared to fluticasone and budesonide. *Respir Med.* 2005;99(6):770-8.
- 37 Lasserson T, Cates C, Jones AB, Steele E, White J, Lasserson T. Fluticasone versus HFA-beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4): CD005309.
- 38 Juniper EF, Price DB, Stampone PA, Creemers JP, Mol SJ, Fireman P. Clinically important improvements in asthma-specific quality of life, but no difference in conventional clinical indexes in patients changed from conventional beclomethasone dipropionate to approximately half the dose of extrafine beclomethasone dipropionate. *Chest.* 2002;121(6):1824-32.
- 39 Ederle K. Improved control of asthma symptoms with a reduced dose of HFA-BDP extrafine aerosol: an open-label, randomized study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2003;7(2):45-55.
- 40 Schayck CP van, Donnell D. The efficacy and safety of QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate extrafine aerosol) in asthma (part 1): an update of clinical experience in adults. *Int J Clin Pract.* 2004;58(7):678-88.
- 41 Thompson PJ, Davies RJ, Young WF, Grossman AB, Donnell D. Safety of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol. *Respir Med.* 1998;92(suppl A):33-9.
- 42 Harrison LI, Colice GL, Donnell D, Soria I, Dockhorn R. Adrenal effects and pharmacokinetics of CFC-free beclomethasone dipropionate: a 14 day dose-response study. *J Pharm Pharmacol.* 1999;51(3):263-9.
- 43 Dekhuijzen PNR, Honour JW. Inhaled corticosteroids and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: do we understand their interaction? *Respir Med.* 2000;94(7):627-31.
- 44 Harrison LI, Kurup S, Wagner C, Ekholm BP, Larson JS, Kaiser HB. Pharmacokinetics of beclomethasone 17-monopropionate from a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol in adults with asthma. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(3):197-201.

Meer informatie over Qvar®

Samenstelling Qvar® Extrafijne Aërosol: Qvar® Extrafijne Aërosol 50 Inhalator, Autohaler™, AeroChamber Plus™ en Qvar® Extrafijne Aërosol 100 Inhalator, Autohaler™, AeroChamber Plus™ bevatten 200 doses beclometasondipropionaat à 50/100 µg per dosis. **Therapeutische indicatie:** Preventieve anti-inflammatoire behandeling van astma bronchiale. **Dosering: Volwassenen:** bij milde tot matige astma: 50 - 200 µg tweemaal daags. In ernstige gevallen: tot 400 µg tweemaal daags. De maximaal aanbevolen dagdosis bedraagt 800 µg. De aanbevolen dagdosis van Qvar is een factor 2 - 2.5 lager dan van de bestaande CFK-bevattende beclometasondipropionaat aërosolen. Patiënten op een fluticasone inhalator kunnen overgezet worden op dezelfde dagelijkse dosis Qvar tot een maximum van 800 µg per dag. Bij patiënten op een budesonide inhalator kan de dosering gehalveerd worden als ze overgaan op Qvar. **Kinderen van 5 jaar en ouder:** bij mild tot matig astma: 50 µg tweemaal daags. **In ernstige gevallen:** 100 µg tweemaal daags. De maximaal aanbevolen dagdosis bij kinderen bedraagt 100 µg tweemaal daags. Als het gebruik van een voorzetkamer noodzakelijk is, kan de AeroChamber Plus™ voorzetkamer gebruikt worden. Hierdoor blijft de extrafijne dosis-aërosol gehandhaafd. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor één der bestanddelen, longtuberculose, herpes simplex en status astmaticus. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Qvar is niet geïndiceerd voor de onmiddellijke verlichting van astma-aanvallen of status astmaticus. **Bijwerkingen:** In het doseringsgebied van 100 - 800 µg per dag bevinden de waarden voor de bijnierschorsfunctie zich in het normaalwaarde-gebied. Tijdens het gebruik van beclometasondipropionaat per inhalatie kan incidenteel heesheid optreden. In zeldzame gevallen zijn bronchospasmen na de inhalatie, candidiasis van de mondkeelholte of overgevoeligheidsreacties gemeld. In een enkel geval is misselijkheid gemeld. **Farmacokinetiek:** Depositie: meer dan 55% van de hoeveelheid die het mondstuk verlaat komt in de long en een klein deel - minder dan 35% - slaat neer in de oropharynx. **Afleverstatus:** U.R. De Qvar® Extrafijne Aërosol Inhalator, Autohaler™, AeroChamber Plus™ worden volledig vergoed. Voor prijzen zie KNMP taxen. Voor nadere informatie over Qvar verwijzen wij naar de geregistreerde deel 1B1 tekst. IVAX Farma B.V., Bodegraven, dd 15 februari 2006. **Referentie:** 1. Bindels P. et al Huisarts Wet 2006; 49 (11): 557-72



TEVA PHARMA NL

Teva Pharma Nederland
Postbus 552, 2003 RN Haarlem
Tel.: 023 51 47 835 tevapharma.nl



Extrafijne Aërosol
waarom een groot
medicijn klein moet zijn



QVAR[®]
Extrafijne Aërosol



≤ 4 jaar

**Qvar inhalator met AeroChamber Plus[™]
met masker 100 µg 2 dd 1 puff**

Combinatieverpakking volledig vergoed



> 4 ≤ 6 jaar

**Qvar inhalator met AeroChamber Plus[™] met
mondstuk 100 µg 2 dd 1 puff**

Combinatieverpakking volledig vergoed



> 6 jaar

Qvar Autohaler 100 µg 2 dd 1 puff

Autohaler[™]

Nu opgenomen in de NHG-Standaard 'Astma bij kinderen'

Startdosering Qvar Extrafijne Aërosol en de keuze van inhalatievorm voor behandeling van astma bij kinderen conform de NHG-Standaard 'Astma bij kinderen'