

Bètablokkers bij astma; nog steeds een contra-indicatie?

Beta-blockers and asthma: still a contraindication?

Auteurs: L.A. Lammers, J-W.J. Lammers

Trefwoorden: astma, COPD, bètablokkers, farmacologie, contra-indicatie

Key words: asthma, COPD, beta-blockers, contraindication, pharmacology

Samenvatting

Bètablokkers zijn momenteel gecontraïndiceerd bij patiënten met obstructief longlijden. De laatste jaren is echter twijfel ontstaan over de noodzaak van terughoudendheid in het voorschrijven van deze geneesmiddelen. Uit onderzoek is gebleken dat cardioselectieve bètablokkers niet altijd gecontraïndiceerd zijn bij patiënten met astma. Chronisch gebruik van (cardioselectieve) bètablokkers heeft mogelijk zelfs een gunstig effect op de behandeling van astma. Er is echter meer onderzoek nodig om dit te bevestigen. Indien bètablokkers geïndiceerd zijn, dient het gebruik onder toezicht plaats te vinden in combinatie met een parasymphatholyticum.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma 2011;3:77-82*)

Summary

Beta-blockers are currently contraindicated in patients with obstructive lung disease. However, several recent reports have questioned this precaution. Studies have shown that cardioselective beta-blockers are not always contraindicated in patients with asthma. Chronic administration of (cardioselective) beta-blockers may even have a positive effect on the treatment of asthma but this needs further evaluation. If there is an indication for treatment with a beta-blocker this will have to take place under supervision and with concomitant use of a parasymphatholytic agent.

Inleiding

Bètablokkers zijn geïndiceerd bij een breed scala aan aandoeningen zoals hypertensie, angina pectoris, myocardinfarct, hartfalen en aritmieën.¹ Hoewel de effectiviteit van bètablokkers bij deze ziektebeelden veelvuldig is aangetoond, is men vaak voorzichtig met het voorschrijven van deze geneesmiddelen

gezien het bijwerkingenprofiel. Het betreft voornamelijk de bijwerkingen die inherent zijn aan de farmacologische werkzaamheid van bètablokkers en die veroorzaakt worden door het sympatholytische effect van deze geneesmiddelen. Blokkade van de β_2 -receptoren in de luchtwegen kan bijvoorbeeld leiden tot contractie van de tracheale en bronchiale

Auteurs: mw. drs. L.A. Lammers, ziekenhuisapotheker, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, dhr. prof. dr. J-W.J. Lammers, longarts, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

Correspondentie graag richten aan: dhr. prof. dr. J-W.J. Lammers, longarts, afdeling Longziekten, Divisie Hart & Longen, UMC Utrecht, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, e-mail: j.w.j.lammers@umcutrecht.nl.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

spieren en daarmee tot bronchusobstructie.² Daarnaast kunnen bètablokkers de specifieke bronchiale prikkelbaarheid verhogen door hun werking op de β_2 -receptoren van de bronchiën en kunnen deze geneesmiddelen de parasymphaticustonus verhogen.³ Deze ongewenste effecten zijn in een aantal onderzoeken beschreven met als gevolg dat bètablokkers momenteel gecontraïndiceerd zijn bij patiënten met obstructief longlijden, zoals astma en COPD.⁴⁻⁷

De laatste jaren is echter twijfel ontstaan over de noodzaak van terughoudendheid in het voorschrijven van bètablokkers bij patiënten met astma of COPD. Er wordt zelfs verondersteld dat bètablokkers een gunstig effect zouden hebben bij deze patiëntenpopulaties. In dit artikel wordt het gebruik van bètablokkers bij patiënten met astma besproken: zijn bètablokkers nog altijd gecontraïndiceerd bij deze patiëntenpopulatie of is dit inmiddels achterhaald?

Contra-indicatie

De vermelding in literatuur en behandelrichtlijnen van astma en COPD als contra-indicaties bij het gebruik van bètablokkers komt voort uit een klein aantal casereports waarbij acute bronchospasmen zijn gemeld na gebruik van hoge doseringen niet-selectieve bètablokkers.⁴⁻⁷ Niet-selectieve bètablokkers, zoals propranolol, zijn competitieve antagogenisten voor zowel de β_1 - als β_2 -receptoren. Naast de veelal gewenste blokkade van β_1 -receptoren in het hart blokkeren zij tevens β_2 -receptoren van de grote arteriën waardoor vaatvernauwing kan optreden, die zich uit in koude extremiteiten. Bovendien blokkeren zij de bronchiale β_2 -receptoren waardoor bronchospasmen kunnen ontstaan.² Om deze laatstgenoemde en tevens ongewenste blokkade van β_2 -receptoren in de luchtwegen te verminderen, zijn cardioselectieve bètablokkers ontwikkeld, zoals atenolol, bisoprolol en metoprolol. Deze cardioselectieve bètablokkers hebben minimaal 20 keer meer affiniteit voor de β_1 -receptor dan de β_2 -receptor, waardoor de blokkade van β_2 -receptoren bij een therapeutische dosering nihil is.⁸ Op theoretische basis zal het risico op bronchoconstrictie met deze cardioselectieve bètablokkers dan ook veel lager zijn. Dit is onder andere bevestigd in enkele onderzoeken naar het effect van vooral cardioselectieve bètablokkers op de longfunctie.⁹⁻¹¹ Hieruit is gebleken dat bètablokkers in verschillende mate invloed hebben op de FEV₁ bij patiënten met astma. De daling in de FEV₁

hangt daarbij af van de selectiviteit van de bètablokker voor de β_1 -receptor.

In 2008 is een systematisch overzichtartikel gepubliceerd door de Cochrane Collaboration over de effecten van cardioselectieve bètablokkers bij patiënten met reversibele bronchusobstructie.¹² De auteurs hebben gerandomiseerde, geblindeerde, placebogecontroleerde studies geselecteerd waarbij patiënten met een milde tot matig ernstige vorm van astma of COPD zijn behandeld met ofwel een enkele ofwel meerdere giften cardioselectieve bètablokkers, respectievelijk 19 en 10 gepubliceerde onderzoeken. Uit de onderzoeken waarbij een enkele dosering is gegeven bleek het gebruik van cardioselectieve bètablokkers een gemiddelde afname van 7,46% (95%-BI 5,59-9,32) in de FEV₁ te geven. Deze daling in FEV₁ ging echter niet gepaard met ongewenste luchtwegklachten. In combinatie met bèta-2-agonisten werd na een eenmalige gift van de cardioselectieve bètablokker een significante toename van gemiddeld 4,63% (95%-BI 2,47-6,78) in FEV₁ waargenomen in vergelijking met placebo. Bij een langere behandelduur met bètablokkers van 3 tot 28 dagen werd geen verandering gezien in FEV₁ (-0,42%; 95%-BI -3,74-2,91), luchtwegsymptomen of gebruik van inhalatiemedicatie. Tevens liet de combinatie met bèta-2-agonisten een gemiddelde toename in FEV₁ zien van 8,74% (95%-BI 1,96-15,52) ten opzichte van placebo. Dit laatste kan mogelijk worden verklaard door upregulatie of sensitisatie van β_2 -receptoren door het gebruik van de bètablokker waardoor het stimulerende effect van deze receptoren door bèta-2-agonisten toeneemt.¹³

In een zeer recent verschenen Cochrane-review over de effecten van cardioselectieve bètablokkers bij COPD-patiënten met en zonder reversibele bronchusobstructie bleek er geen negatief effect te zijn van deze bètablokkers op longfunctie, respiratoire symptomen of bronchusverwijding door bèta-2-agonisten. De conclusie was dat cardioselectieve bètablokkers niet onthouden moeten worden aan patiënten met COPD die hiervoor een indicatie hebben.¹⁴

Bètablokkers bij astma en COPD

Op grond van de eerder beschreven resultaten kan worden geconcludeerd dat cardioselectieve bètablokkers op de korte termijn geen respiratoire bijwerkingen vertonen indien toegepast bij patiënten

met een milde tot matig ernstige vorm van astma en COPD.¹² Hoewel uit de onderzoeken die beschreven zijn in beide Cochrane-reviews onvoldoende informatie blijkt over de veiligheid op de lange termijn of tijdens een acute astma-exacerbatie, kan de toepassing van bètablokkers bij astma of COPD toch wenselijk zijn. Bij patiënten met een milde tot matig ernstige vorm van COPD wordt bijna 50% van de ziekenhuisopnamen en 25% van de mortaliteit veroorzaakt door cardiovasculaire aandoeningen.¹⁵ Uit onderzoek is echter gebleken dat minder dan een derde van de patiënten met COPD wordt behandeld met een bètablokker bij een acuut coronaire aandoening.¹⁶ Dit ondanks het feit dat bètablokkers in een dergelijke situatie een gunstig effect hebben op de behandeling.¹⁷ Ook bij patiënten met een reactieve luchtwegaandoening die in het ziekenhuis opgenomen waren met een acuut coronair syndroom, bleek het gebruik van bètablokkers gunstig te zijn.¹⁸ Wanneer binnen 24 uur na opname in het ziekenhuis werd gestart met een bètablokker, ging dat gepaard met een afname in mortaliteit. Deze afname in mortaliteit werd zowel waargenomen bij patiënten zonder luchtwegaandoening (OR=0,38; $p<0,001$) als patiënten met een reactieve luchtwegaandoening (OR=0,52; $p<0,001$). Ondanks deze bevinding bleek uit dit onderzoek echter ook dat patiënten met een reactieve luchtwegaandoening 42% minder kans hadden om behandeld te worden met een bètablokker dan patiënten zonder deze comorbiditeit (OR=0,58; BI 0,54-0,62; $p<0,001$). Een duidelijk onderscheid tussen astma- en COPD-patiënten is in dit onderzoek helaas niet gemaakt. In een acute setting, zoals bij de behandeling van een acuut coronair syndroom, is het niet eenvoudig om na te gaan of de patiënt tevens bekend is met een luchtwegaandoening. Indien in een dergelijke ziekenhuissetting voldoende mogelijkheden zijn om de longfunctie goed te controleren, kan het gebruik van cardioselectieve bètablokkers wel worden overwogen.¹⁸ Onlangs hebben Rutten et al. een onderzoek gepubliceerd waarin aan de hand van gegevens uit 35 huisartsenpraktijken werd aangetoond dat langdurige behandeling met zowel cardioselectieve als niet-selectieve bètablokkers veilig en effectief bleek te zijn bij patiënten met COPD.¹⁹ Hoewel het geen gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek betrof, toonden de onderzoekers aan dat bètablokkers zowel de mortaliteit als het risico op exacerbaties met

bijna een derde reduceerden, zelfs bij patiënten zonder hartfalen of myocardischemie. Cardioselectieve bètablokkers hadden daarbij een gunstiger effect op de mortaliteit dan niet-selectieve bètablokkers.¹⁹

Werkingsmechanisme

Het achterliggende werkingsmechanisme op basis waarvan het mogelijk gunstige effect van bètablokkers bij astma kan worden verklaard, is onbekend. Hierover bestaat wel een hypothese die mede gebaseerd is op het feit dat bètablokkers in eerste instantie gecontraïndiceerd waren bij hartfalen. Bij een acute dosis bètablokkers kan namelijk een acute decompensatie optreden. Inmiddels zijn bètablokkers echter opgenomen in de behandelrichtlijnen voor hartfalen, omdat chronische toediening een gunstig effect bleek te hebben op de morbiditeit en mortaliteit.²⁰ Ook de farmacologische werking van bèta-2-agonisten heeft bijgedragen aan deze hypothesevorming. Acute blootstelling aan bèta-2-agonisten heeft meestal een bronchodilatoir effect bij patiënten met astma. Bij chronische behandeling met deze medicatie kunnen de astmatische klachten en hyperreactiviteit van de luchtwegen echter toenemen. Dit laatste wordt geassocieerd met downregulatie en desensitisatie van β_2 -receptoren.²¹ Aangezien de werking van bètablokkers tegenovergesteld is aan die van bèta-2-agonisten, wordt verondersteld dat bètablokkers wellicht gunstig kunnen zijn bij de behandeling van astma. Deze hypothese is in eerste instantie getoetst in dierexperimenteel onderzoek. Uit onderzoek bij muizen is gebleken dat bètablokkers in eerste instantie een verergering van bronchospasmen kunnen veroorzaken.²² Dit kan mogelijk worden verklaard wanneer de neurologische aansturing van de luchtwegen wordt bekeken. Bij de aansturing van de gladde spieren van de luchtwegen is er normaliter een balans tussen sympathische en parasympathische activiteit. De β_2 -receptoren en muscarine-2-(M_2 -)receptoren die hierbij betrokken zijn, hebben invloed op de presynaptische afgifte van acetylcholine. Stimulatie van beide receptoren leidt tot een verminderde afgifte van acetylcholine en daarmee tot bronchodilatatie. Acetylcholine heeft zelf echter ook een remmend effect op de M_2 -receptor, net als virussen en eosinofiele granulocyten. Dit functioneert als een negatief feedbackmechanisme en bevordert als zodanig de afgifte van acetylcholine. Wanneer de β_2 -receptoren

worden geblokkeerd door het gebruik van bètablokkers, kan dat presynaptisch leiden tot een verhoogde afgifte van acetylcholine en postsynaptisch tot de blokkade van β_2 -geïnduceerde bronchodilatatie waardoor bronchoconstrictie optreedt.²³

De muismodellen suggereren echter ook dat chronisch gebruik leidt tot een paradoxale verbetering in de bronchiale respons door toename van het aantal β_2 -receptoren in de luchtwegen waardoor tevens de effectiviteit van bèta-2-sympathicomimetica toeneemt. Daarnaast nam ook de inflammatie in de luchtwegwand af.²² Presynaptisch zou upregulatie plaatsvinden van het aantal β_2 -receptoren waardoor de afgifte van acetylcholine nog meer wordt geremd. Ook postsynaptisch zal upregulatie van β_2 -receptoren plaatsvinden, maar dat effect zou niet opwegen tegen de parasymphatische bronchoconstrictie.²² Deze hypothesen worden ondersteund door een onderzoek bij muizen zonder β_2 -receptor (β_2 -receptor-knock-outmuizen) waaruit is gebleken dat deze muizen geen astmatische respons ontwikkelden na stimulatie met allergenen.²⁴

Naar aanleiding van deze muismodellen hebben Hanania en collega's een onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een milde vorm van astma die voor deze aandoening niet eerder zijn behandeld met corticosteroiden.²⁵ In dit prospectieve, open-label pilotonderzoek is de effectiviteit en veiligheid van de niet-selectieve bètablokker nadolol onderzocht. Tien patiënten zijn gedurende 9 weken behandeld met een eenmaaldaagse dosering nadolol. Gedurende de eerste 6 weken werd de dosering langzaam verhoogd van 10 mg tot maximaal 40 mg per dag. Zoals verwacht werd in eerste instantie een daling van de FEV₁ waargenomen na de eerste dosering. Na herhaalde toediening van nadolol was de FEV₁ gemiddeld nog altijd iets lager (5%) dan aan het begin van het onderzoek. Dit ging echter niet gepaard met luchtwegklachten. Tevens werd een significante verbetering van de bronchiale hyperreactiviteit waargenomen, wat met een methacholineprovocatie-test is onderzocht. Er trad een 1,8-verhoging van de verdubbelingsdosis op in de PC20, de dosering methacholine waarbij 20% daling in de FEV₁ wordt waargenomen.²⁵ Ter vergelijking wordt een dergelijke verbetering in FEV₁ bereikt na het toedienen van medicatie zoals corticosteroiden of langwer-

kende bèta-2-agonisten en gaat het gepaard met een afname in het aantal exacerbaties.²⁶ Deze onderzoeksresultaten ondersteunen de hypothese en suggereren dat chronisch gebruik van bètablokkers mogelijk een gunstig effect kan hebben bij patiënten met astma. Het is daarbij echter wel van belang dat de initiële achteruitgang in longfunctie na de eerste toediening van een bètablokker overbrugd kan worden.

Toepassing van bètablokkers bij astma in de praktijk

Hoewel recente onderzoeken laten zien dat chronisch gebruik van bètablokkers mogelijk effectief kan zijn bij de behandeling van astma, is het nog te vroeg om deze geneesmiddelen op te nemen in behandelrichtlijnen voor astma. Hiervoor is meer onderzoek nodig naar de effectiviteit en veiligheid van chronisch gebruik van vooral cardioselectieve bètablokkers, bij voorkeur in een gerandomiseerde dubbelblind placebogecontroleerde studieopzet.

Indien een belangrijke medische indicatie bestaat voor een behandeling met een bètablokker bij een patiënt met astma, gaat de voorkeur uit naar een cardioselectieve bètablokker. Bij een behandeling met een niet-cardioselectieve bètablokker bestaat namelijk de kans dat de patiënt niet meer of onvoldoende reageert op bronchusverwijdende medicatie in de vorm van salbutamol in verband met aanhoudende blokkade van de β_2 -receptor.²⁶ Dit risico is minder groot bij cardioselectieve bètablokkers zoals atenolol, bisoprolol of metoprolol, die voornamelijk de β_1 -receptor blokkeren. Het is gewenst om deze cardioselectieve bètablokkers alleen onder specialistisch toezicht toe te dienen en met gelijktijdig gebruik van luchtwegverwijders waaronder een parasymphaticolyticum, zoals tiotropium.²⁷ Tiotropium is een langwerkende selectieve muscarine-3-receptorantagonist die postsynaptisch voorkomt dat acetylcholine aan deze M3-receptor bindt, wat vervolgens leidt tot bronchoconstrictie. In theorie kan tiotropium dus de bronchoconstrictie die wordt geïnduceerd door een bètablokker voorkomen.²³

Conclusie

Gebruik van bètablokkers bij patiënten met astma of COPD werd tot nu toe altijd gezien als een contra-indicatie en gebruik werd dan ook afgeraden. Uit

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Gebruik van cardioselectieve bètablokkers bij patiënten met astma is niet altijd gecontraïndiceerd, maar dient wel onder toezicht plaats te vinden.
2. Bij gebruik van cardioselectieve bètablokkers bij patiënten met astma wordt aangeraden om gelijktijdig een parasymphaticolyticum te gebruiken als luchtwegverwijder.
3. Gebruik van cardioselectieve bètablokkers bij patiënten met COPD is niet gecontraïndiceerd.
4. Uit recent onderzoek is gebleken dat chronisch gebruik van (cardioselectieve) bètablokkers mogelijk een gunstig effect heeft op de behandeling van astma. Er is echter meer onderzoek nodig om dit te bevestigen.

meer recent onderzoek is gebleken dat cardioselectieve bètablokkers bij COPD niet gecontraïndiceerd zijn. Met betrekking tot astma is de situatie meer gecompliceerd. Acute toediening van vooral niet-selectieve bètablokkers kan bij individuele patiënten aanzienlijke nadelige luchtwegeffecten hebben. Naar de mogelijk gunstige effecten van het chronische gebruik van bètablokkers bij astma is meer onderzoek nodig. Indien een belangrijke medische indicatie bestaat voor het voorschrijven van een bètablokker bij patiënten met astma, dan gaat de voorkeur uit naar een cardioselectieve bètablokker. Toediening onder specialistisch toezicht en met gelijktijdig gebruik van luchtwegverwijders waaronder een parasymphaticolyticum zoals tiotropium, is dan gewenst.

Referenties

1. College voor zorgverzekeringen. *Farmacotherapeutisch kompas*, 2011. <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/geraadpleegd> op 30-03-2011.
2. Wildt D de, Michel MC, Versteeg DHG. *Het autonome zenuwstelsel*. In: Sitsen JMA, Smits JFM, Smits P, Cohen AF, Bortel LM van, redactie. *Farmacologie*. Derde druk. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2004:59-90.
3. Hirschler-Schulte CJW, Hylkema BS, Koeter GH. *Geen bètablokkeerder zonder CARA-anamnese*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129:265-7.
4. Anderson EG, Calcraft B, Jariwalla AG, Al-Zaibak M. *Persistent asthma after treatment with beta-blocking agents*. *Br J Dis Chest* 1979;73:407-8.
5. McNeill RS. *Effect of a beta-adrenergic-blocking agent, propranolol, on asthmatics*. *Lancet* 1964;2:1101-2.
6. Raine JM, Palazzo MG, Kerr JH, Sleight P. *Near fatal bronchospasm after oral nadolol in a young asthmatic and response to ventilation with halothane*. *BMJ* 1981;282:548-9.
7. Zaid G, Beall GN. *Bronchial response to beta-adrenergic blockade*. *New Engl J Med* 1966;275:580-4.
8. Wellstein A, Palm D, Belz G, Butzer R, Polsak R, Pett B. *Reduction of exercise tachycardia in man after propranolol, atenolol and bisoprolol in comparison to beta-adrenoceptor occupancy*. *Eur Heart J* 1987;8(Suppl M):3-8.
9. Lammers JWJ, Folgering HThM, Herwaarden CLA van. *Ventilatory effects of beta1-receptor-selective blockade with bisoprolol and metoprolol in asthmatic patients*. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27:141-5.
10. Lammers JWJ, Folgering HThM, Herwaarden CLA van. *Ventilatory effects of atenolol and bevantolol in asthma*. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:428-33.
11. Lammers JWJ, Muller METM, Folgering HThM, Herwaarden CLA van. *A comparative study on the ventilatory and haemodynamic effects of xamoterol and atenolol in asthmatic patients*. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22:595-602.
12. Salpeter SR, Ormiston RM, Salpeter EE, Wood-Baker R. *Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease (review)*. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.
13. Motomura S, Deighton N, Zerkowski H, Doetsch N, Michel M, Brodde O. *Chronic beta-1-adrenergic antagonist treatment sensitizes beta-2-adrenoceptors, but desensitizes M2-muscarinic receptors in the human right atrium*. *Br J Pharmacol* 1990;101:363-9.
14. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. *Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease (review)*. *Cochrane Database Rev* 2011, Issue 1.
15. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. *Hospitalizations and*

- mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.
16. Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, Krumholz HM. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1950-6.
17. Goldstein S. Benefits of β -blocker therapy for heart failure: weighing the evidence. *Arch Intern Med* 2002;162:641-8.
18. Olenchock BA, Fonarow GG, Pan W, Hernandez A, Cannon CP. Current use of beta-blockers in patients with reactive airway disease who are hospitalized with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009;103:295-300.
19. Rutten FR, Zuithoff NPA, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. β -Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010;170:880-7.
20. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Stud Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
21. Lipworth BJ. Long-acting beta-2-adrenoceptor agonists: a smarter choice for asthma? *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:257-62.
22. Callaerts-Vegh Z, Evans KL, Dudekula N, Cuba D, Knoll BJ, Callaerts PF, et al. Effects of acute and chronic administration of beta-adrenoceptor ligands on airway function in a murine model of asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4948-53.
23. Lipworth BJ, Williamson PA. Think the impossible: beta-blockers for treating asthma. *Clin Sci* 2010;118:115-20.
24. Nguyen LP, Lin R, Parra S, Omoluabi O, Hanania NA, Tuvim MJ, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:2435-40.
25. Hanania NA, Singh S, El-Wali R, Flashner M, Franklin AE, Garner WJ, et al. The safety and effects of the beta-blocker, nadolol, in mild asthma: an open-label pilot study. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:134-41.
26. Lipworth BJ, Williamson PA. Blockers for asthma: a double-edged sword. *Lancet* 2009;373:104-5.
27. Ind PW, Dixon CM, Fuller RW, Barnes PJ. Anticholinergic blockade of beta-blocker induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1390-4.
- Ontvangen 5 april 2011, geaccepteerd 28 april 2011.