

### **Nieuwe ontwikkelingen?**

Op de vraag of sinds de publicatie van het vorige themanummer van Minerva over de behandeling van astma in 2002 nieuwe geneesmiddelen voor astma op de markt gekomen zijn, is het antwoord nee. In de wetenschappelijke literatuur is gedurende de voorbije twee jaar vooral aandacht besteed aan wijzigingen in verschillende aspecten van het beleid bij astma. Een aantal nieuwe studies zijn gepubliceerd over de meest recente astmamiddelen, de leukotriënenreceptorantagonisten. Maar er zijn ook nogal wat publicaties over de inhalatiecorticosteroiden, de hoeksteen van de astma-behandeling. In dit themanummer worden een aantal van deze studies geduid, die een antwoord trachten te geven op de volgende twee vragen.

*Hebben de leukotriënenreceptorantagonisten hun plaats in de behandeling van astma veroverd?*

In 2002 besloten we uit een placebogecontroleerde crossoverstudie dat toevoeging van montelukast aan een onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden en langwerkende  $\beta_2$ -agonisten geen meerwaarde biedt op gebied van astmacontrole. De aanbeveling was dat de combinatie van inhalatiecorticosteroiden met langwerkende  $\beta_2$ -agonisten de standaardbehandeling blijft voor matig tot ernstig persisterend astma bij volwassenen<sup>1</sup>. De studie van Bjermer et al. onderzoekt de plaats van montelukast vergeleken met salmeterol toegevoegd aan inhalatiecorticosteroiden bij patiënten met matig tot ernstig astma.

In 2000 stelde Minerva dat vervanging van laaggedoseerde inhalatiecorticosteroiden door leukotriënenreceptorantagonisten als basisbehandeling voor milde vormen van astma niet gerechtvaardigd is<sup>2</sup>. Aan de hand van een meta-analyse onderzoekt Ducharme nu of leukotriënenreceptorantagonisten als monotherapie de inhalatiecorticosteroiden kunnen vervangen.

### **Literatuur**

1. Kips J. Leukotriënantagonisten bij chronisch persisterend astma. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(6):316-9.
2. Kips J. De plaats van montelukast bij persisterend astma. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29(1):56-8.
3. Buffels J. De rol van langwerkende  $\beta_2$ -agonisten bij chronisch persisterend astma. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002; 31(6):311-5.
4. Van Daele S. Langetermijneffecten van budesonide en nedocromil bij kinderen met astma. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002; 31(6):320-5.
5. Vandeweghe M. Budesonide bij kinderen met astma: effect op de lichaamslengte. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(6): 326-7.

*Moet er iets veranderen aan ons gebruik van inhalatiecorticosteroiden?*

Uit de SLIC-studie zagen we dat bij matig persisterend astma een lage dosis inhalatiecorticosteroiden op een veilige manier kan worden afgebouwd, zonder verlies van astmacontrole na het toevoegen van een langwerkend  $\beta_2$ -mimeticum<sup>3</sup>.

Twee recente studies experimenteren met de dosering van inhalatiecorticosteroiden. Enerzijds onderzoeken Hawkins et al. of bij patiënten met stabiel matig tot ernstig astma een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden kan worden gehalveerd, zonder toename van het aantal astma-exacerbaties. Anderzijds bestuderen Harrison et al. of een verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij verminderde effectiviteit van de onderhoudsbehandeling exacerbaties kan voorkomen.

In het vorige astmanummer is veel aandacht besteed aan de langetermijneffecten van het gebruik van budesonide bij kinderen met astma. Een placebogecontroleerde studie concludeerde toen dat bij 1 000 kinderen die sinds vijf jaar een milde tot matige vorm van astma hadden, een behandeling met budesonide gedurende vier tot zes jaar vergeleken met placebo, een gunstige invloed had op de symptomatologie, maar niet op de longfunctie<sup>4</sup>. Op lange termijn zag men geen invloed op de lichaamslengte<sup>5</sup>. De grote studie van Pauwels et al. kan de evidentie op dit vlak aanvullen. Zij gaan na wat de invloed is van het starten met een lage dosis budesonide in het beginstadium van mild persisterend astma bij zowel kinderen als volwassenen op de symptomatologie en de longfunctie.

Tot slot brengt de meta-analyse van Guevara et al. evidentie over het effect van educatieve programma's voor zelfbehandeling van astma bij kinderen en adolescenten.

*De redactie wenst u veel leesgenot en kijkt uit naar uw reacties.*



# MINERVA

Tijdschrift voor Evidence Based Medicine

december 2004, volume 3, nummer 10

THEMANUMMER 'DE BEHANDELING VAN ASTMA'

<b>Nieuwe ontwikkelingen?</b>	154
<b>Montelukast vs salmeterol toegevoegd aan fluticason bij matig persistent astma</b>	155
<i>E. Kegels</i>	
<b>Inhalatiecorticosteroiden of leukotriënenreceptorantagonisten bij persistent astma?</b>	157
<i>J.-P. Sturtewagen</i>	
<b>'Step-down' van inhalatiecorticosteroiden bij stabiel astma</b>	159
<i>E. Kegels</i>	
<b>Is verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij falende astmatherapie zinvol?</b>	161
<i>J.-P. Sturtewagen</i>	
<b>Vroeg starten met budesonide bij mild persistent astma?</b>	163
<i>J. Degryse</i>	
<b>Effect van educatieve programma's voor kinderen en adolescenten met astma</b>	166
<i>V. Godding</i>	
<b>KERNBOODSCHAPPEN</b>	169
<b>VERKLARENDE WOORDENLIJST</b>	170

## Montelukast vs salmeterol toegevoegd aan fluticason bij matig persisterend astma

Bjermer LF, Bisgaard H, Bousquet J, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;327:891-901.

Duiding: E. Kegels

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is het effect van montelukast versus salmeterol toegevoegd aan een behandeling met fluticason per inhalatie op het aantal exacerbaties bij volwassen patiënten met matig persisterend astma dat onvoldoende onder controle is met alleen fluticason?

#### Achtergrond

Volgens de huidige internationale richtlijnen wordt bij matig en ernstig chronisch astma een combinatie van inhalatiecorticosteroiden met langwerkende sympaticomimetica als onderhoudsbehandeling voorgesteld. Een alternatieve aanpak is een combinatie van inhalatiecorticosteroiden met leukotrienreceptorantagonisten.

#### Bestudeerde populatie

Men includeerde 1 490 patiënten met chronisch astma sinds één of meerdere jaren. De FEV<sub>1</sub> diende 50 tot 90% van de voorspelde waarde te bedragen en er moest een verbetering zijn van de FEV<sub>1</sub> met 12% of van de ochtendpiekstroom na gebruik van een  $\beta_2$ -agonist. Daarnaast was dagelijks gebruik van inhalatiecorticosteroiden en kortwerkende  $\beta_2$ -agonisten vereist voor inclusie. Exclusiecriteria waren: gebruik van orale corticosteroiden één maand voor inclusie, gebruik van cromoglycaten, leukotrienreceptorantagonisten, langwerkende  $\beta_2$ -agonisten en anticholinergica twee weken voor inclusie, of van antihistaminica en theofylline één week voor inclusie. De basis karakteristieken waren niet significant verschillend tussen de groepen. De gemiddelde leeftijd was 41 jaar (SD 13,5) en 55% was vrouw. Nachtelijke symptomen kwamen 2,5 dagen (SD 2,5) per week voor. De voorspelde FEV<sub>1</sub> was gemiddeld 72% (SD 13,5) met een reversibiliteit van 18,5% (SD 12,5).

#### Onderzoekopzet

Deze gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel dummy, multicenterstudie liep over een periode van 52 weken. Na een inlooperperiode van vier weken, waarbij alle patiënten behandeld werden met tweemaal daags 100  $\mu$ g fluticason samen met placebo-salmeterol en placebo-montelukast, verdeelde men de deelnemers in twee groepen. Naast 100  $\mu$ g fluticason tweemaal daags kreeg de montelukast-fluticasongroep (n=747) 10 mg montelukast per dag en de salmeterol-flu-

ticasongroep (n=743) tweemaal daags 50  $\mu$ g salmeterol.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten met één of meer astma-exacerbaties, gedefinieerd als een toename van de astmasymptomen, waarvoor een niet-gepland doktersconsult of een aanmelding op een spoedgevallendienst of hospitaal noodzakelijk was of waarvoor een behandeling met orale, intraveneuze of intramusculaire corticosteroiden moest worden gestart. Secundaire eindpunten waren: levenskwaliteit, nachtelijke klachten, het gebruik van noodmedicatie, de gemiddelde FEV<sub>1</sub> vóór en na het gebruik van een  $\beta_2$ -agonist en de gemiddelde procentuele toename van de FEV<sub>1</sub> na het gebruik van een  $\beta_2$ -agonist, de gemiddelde ochtendpiekstroom, de eosinofilie en de tijdsduur tot de eerste exacerbatie. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

#### Resultaten

Uiteindelijk beëindigden 1 255 patiënten de studie. De studie-uitval was in beide groepen even groot. In de montelukast-fluticasongroep had 20,1% (150/747) en in de salmeterol-fluticasongroep 19,1% (142/743) van de deelnemers één of meerdere exacerbaties tijdens de 48 weken lopende studie; een niet-significant verschil van 1% (95% BI -3,1 tot 5,0%). Het relatieve risico van exacerbaties (montelukast-fluticason/salmeterol-fluticason) was 1,05 (95% BI 0,86 tot 1,29). Tussen beide groepen was er evenmin een verschil in aantal exacerbaties per patiënt en in karakteristieken van de exacerbaties.

Wat de secundaire eindpunten betreft, werden behoudens reversibiliteit, ochtendpiekstroom en eosinofilie geen significante verschillen gevonden tussen beide onderzoekspopulaties. In de salmeterol-fluticasongroep was er significant meer toename van de ochtendpiekstroom (34,59 liter/min versus 17,73 liter/min;  $p \leq 0,001$ ). De montelukast-fluticasongroep vertoonde significant minder afname van de reversibiliteit (-7,54 versus -11,26;  $p \leq 0,001$ ), maar in tegenstelling tot de salmeterol-fluticasongroep wel een significante vermindering van de eosinofilie (-0,04;  $p \leq 0,001$ ). In de salmeterol-fluticasongroep werden



significant meer ongewenste effecten (10,0% versus 6,3%;  $p=0,01$ ) en ook meer ernstige ongewenste effecten (7,4% versus 4,6%;  $p=0,022$ ) gerapporteerd.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het toevoegen van montelukast aan een onderhoudsbehandeling met fluticason bij patiënten met persisterende astmklachten even effectief is als toevoegen van salmeterol om de symptomen onder controle te houden.

## BESPREKING

### Methodologische overwegingen

Het anti-inflammatoire effect van de leukotriëenreceptorantagonisten werd reeds aangetoond <sup>1</sup>. De antagonistische werking ter hoogte van de CysLT<sub>1</sub>-receptoren in de luchtwegen en het longweefsel leidt tot een daling van eosinofielen in het bloed en het sputum. Ten opzichte van placebo zouden ze een klinisch relevant therapeutisch effect hebben, maar hun plaats als 'add-on' therapie bij matig tot ernstig chronisch astma bleef tot op heden onduidelijk. Deze studie werd niet uitgevoerd in de eerste lijn. De onderzoekscentra zijn allemaal pneumologisch of allergologisch geïntereerd. De studie is methodologisch goed opgezet. Het primaire eindpunt, namelijk het percentage patiënten met één of meer astma-exacerbaties, is een algemeen aanvaarde maat voor de graad van astmacontrole. In tegenstelling tot voorgaande studies loopt deze studie over een lange termijn.

Bij patiënten die behandeld worden met een *lage dosis inhalatiecorticosteroiden* vindt men in deze studie geen verschil in uitkomsten tussen toevoegen van salmeterol of montelukast. Maar hierbij dienen we een belangrijke kanttekening te maken. De dosis inhalatiesteroiden in deze studie is voor patiënten met chronisch astma met persisterende klachten relatief laag, namelijk tweemaal 100 µg fluticason. De Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering stelt bij matig persisterend chronisch astma een dosis voor van 200 tot 1 000 µg beclometason (equivalent aan 100 tot 500 µg fluticason) <sup>2</sup>. Het is dus de vraag of deze studie dezelfde resultaten had opgeleverd, als de onderzoekers bij deze astmapopulatie een volgens de huidige richtlijnen 'normale' dosis inhalatiecorticoiden hadden gebruikt. Tevens dient opgemerkt te worden dat de analyse van de resultaten gebeurde door werknemers van Merck, hetgeen een bias in de interpretatie niet uitsluit. In hun taalgebruik suggereren de auteurs dat montelukast niet alleen equivalent, maar zelfs superieur zou zijn aan inhalatiecorticosteroiden. Dit blijkt echter niet uit de resultaten.

### Andere studies

Een eerder gepubliceerde studie kan geen voordeel aantonen van leukotriëenreceptorantagonisten als additionele behandeling van inhalatiecorticosteroiden

### Financiering

Merck and Company Inc.

### Belangenvermenging

Acht van de twaalf auteurs werden door Merck betaald als sprekers op symposia en/of als consultant en/of als onderzoeker en/of als opleider. De overige auteurs zijn allen werkzaam bij de firma Merck.

den bij chronisch persisterend astma <sup>3,4</sup>. In een review besluit Ducharme dat de leukotriëenreceptorantagonisten als 'add-on' medicatie bij inhalatiecorticosteroiden een matige verbetering van de astmacontrole bewerkstelligen. Echter, het verschil in afname van het aantal exacerbaties waarvoor systemische steroiden noodzakelijk zijn, is statistisch niet significant (RR 0,61; 95% BI 0,36 tot 1,05). In dit literatuuronderzoek dat tot augustus 2001 liep, werden geen studies gevonden die een toevoeging van leukotriëenreceptorantagonisten vergeleken met het verhogen van de dosis inhalatiecorticosteroiden <sup>5</sup>. In een latere systematische review van dezelfde auteur worden wel twee studies geïncludeerd waarin men het verhogen van de dosis inhalatiecorticosteroiden vergelijkt met de toevoeging van leukotriëenreceptorantagonisten. De **power** van de meta-analyse is echter te gering om een uitspraak te kunnen doen over de equivalentie van beide behandelingen. Evenmin is het mogelijk om het eventuele corticosteroidsparende effect van leukotriëenreceptorantagonisten te kwantificeren <sup>6</sup>. In Clinical Evidence <sup>7</sup> rapporteert men twee bijkomende RCT's. Eén studie toont een positief resultaat (meer astmavrije dagen en minder nachtelijk ontwakken) voor montelukast versus placebo als 'add-on' medicatie. In een tweede studie ziet men geen verschil in het aantal astma-exacerbaties tussen toevoeging van montelukast en verdubbeling van de dosis budesonide. Twee RCT's, eveneens in Clinical Evidence opgenomen, vergelijken salmeterol met montelukast als 'add-on' therapie en tonen over een looptijd van twaalf weken de meerwaarde aan van salmeterol voor het aantal symptoomvrije dagen en nachten, de verbetering in longfunctie en de daling in het gebruik van noodmedicatie. Er werd echter geen significant verschil gevonden in het aantal exacerbaties <sup>8,9</sup>. Samenvattend zag men dus in één meta-analyse en een bijkomende RCT dat bij astmapatiënten die reeds behandeld worden met inhalatiecorticosteroiden, toevoeging van leukotriëenreceptorantagonisten versus placebo geen meerwaarde heeft. Een andere RCT spreekt dit resultaat echter tegen. Naar analogie met de studie van Bjermer werd in twee andere RCT's geen meerwaarde aangetoond van montelukast versus salmeterol als 'add-on' medicatie

## BESLUIT



Deze studie, die niet in de eerste lijn werd uitgevoerd, toont aan dat bij patiënten met chronisch astma en persisterende klachten het toevoegen van leukotriëenreceptorantagonisten aan een lage dosis inhalatiecorticosteroiden (fluticason) tot evenveel exacerbaties leidt als het toevoegen van een langwerkende  $\beta_2$ -agonist (salmeterol). Andere studies komen tot gelijkaardige conclusies. Omwille van de lagere kostprijs en de mogelijkheid tot aflevering zonder afzonderlijk attest blijven daarom de langwerkende sympaticomimetica eerste keus.

## Literatuur

1. Minoguchi K, Kohno Y, Minoguchi H. Reduction of eosinophilic inflammation in the airways of patients with asthma using montelukast. *Chest* 2002;121:732-8.
2. Kegels E, De Sutter A, Michels J, Van Peer W. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Astma bij volwassenen. *Huisarts Nu* 2003;32:275-300.
3. Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:2007-11.
4. Kips J. Leukotriëenantagonisten bij chronisch persisterend astma. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(6):316-8.
5. Ducharme FM. Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence. *BMJ* 2002;324:1545-51.
6. Ducharme F, Schwartz Z, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1.
7. Dennis R, Solarte I, FitzGerald JM. Asthma: Effects of treatments for chronic asthma: Adding leukotriene antagonists plus inhaled corticosteroids in people with mild to moderate, persistent asthma. *Clin Evid* 2004;11:1978-80.
8. Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003;97:234-41.
9. Fish JE, Israel E, Murray JJ, et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001;120:423-30.

## Inhalatiecorticosteroiden of leukotriëenreceptorantagonisten bij persisterend astma?

Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ* 2003;326:621-5.

Duiding: J-P. Sturtewagen

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Is er bij volwassenen en kinderen met mild tot matig persisterend astma een verschil in aantal astma-exacerbaties als leukotriëenreceptorantagonisten of inhalatiecorticosteroiden in monotherapie worden gebruikt?

### Achtergrond

Er bestaat een consensus dat alle astmatici, behalve degenen die aan de mildste vorm lijden, een anti-inflammatoire basisbehandeling moeten krijgen. Inhalatiecorticosteroiden zijn de hoeksteen van deze behandeling. Hoewel de plaats van leukotriëenreceptorantagonisten nog ter discussie staat, gaan er stemmen op om ze te gebruiken als alternatief voor inhalatiecorticosteroiden in geval van mild astma.

### Methode

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

De auteur zocht in Medline, Embase, CINAHL en de Cochrane Library. Daarnaast contacteerde zij farmaceutische firma's die leukotriëenreceptorantagonisten en inhalatiecorticosteroiden produceren.

### Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies met een duur van 28 dagen of meer, waarbij leukotriëenreceptorantagonisten en inhalatiecorticosteroiden met een dosis equivalent aan 400-450  $\mu\text{g}$  beclometason werden vergeleken. Enkel  $\beta_2$ -agonisten en orale corticosteroiden als noodmedicatie waren toegelaten.



## BESLUIT



Deze studie, die niet in de eerste lijn werd uitgevoerd, toont aan dat bij patiënten met chronisch astma en persisterende klachten het toevoegen van leukotriëenreceptorantagonisten aan een lage dosis inhalatiecorticosteroiden (fluticason) tot evenveel exacerbaties leidt als het toevoegen van een langwerkende  $\beta_2$ -agonist (salmeterol). Andere studies komen tot gelijkaardige conclusies. Omwille van de lagere kostprijs en de mogelijkheid tot aflevering zonder afzonderlijk attest blijven daarom de langwerkende sympaticomimetica eerste keus.

## Literatuur

1. Minoguchi K, Kohno Y, Minoguchi H. Reduction of eosinophilic inflammation in the airways of patients with asthma using montelukast. *Chest* 2002;121:732-8.
2. Kegels E, De Sutter A, Michels J, Van Peer W. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Astma bij volwassenen. *Huisarts Nu* 2003;32:275-300.
3. Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:2007-11.
4. Kips J. Leukotriëenantagonisten bij chronisch persisterend astma. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(6):316-8.
5. Ducharme FM. Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence. *BMJ* 2002;324:1545-51.
6. Ducharme F, Schwartz Z, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1.
7. Dennis R, Solarte I, FitzGerald JM. Asthma: Effects of treatments for chronic asthma: Adding leukotriene antagonists plus inhaled corticosteroids in people with mild to moderate, persistent asthma. *Clin Evid* 2004;11:1978-80.
8. Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003;97:234-41.
9. Fish JE, Israel E, Murray JJ, et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001;120:423-30.

## Inhalatiecorticosteroiden of leukotriëenreceptorantagonisten bij persisterend astma?

Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ* 2003;326:621-5.

Duiding: J-P. Sturtewagen

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Is er bij volwassenen en kinderen met mild tot matig persisterend astma een verschil in aantal astma-exacerbaties als leukotriëenreceptorantagonisten of inhalatiecorticosteroiden in monotherapie worden gebruikt?

### Achtergrond

Er bestaat een consensus dat alle astmatici, behalve degenen die aan de mildste vorm lijden, een anti-inflammatoire basisbehandeling moeten krijgen. Inhalatiecorticosteroiden zijn de hoeksteen van deze behandeling. Hoewel de plaats van leukotriëenreceptorantagonisten nog ter discussie staat, gaan er stemmen op om ze te gebruiken als alternatief voor inhalatiecorticosteroiden in geval van mild astma.

### Methode

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

De auteur zocht in Medline, Embase, CINAHL en de Cochrane Library. Daarnaast contacteerde zij farmaceutische firma's die leukotriëenreceptorantagonisten en inhalatiecorticosteroiden produceren.

### Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies met een duur van 28 dagen of meer, waarbij leukotriëenreceptorantagonisten en inhalatiecorticosteroiden met een dosis equivalent aan 400-450  $\mu\text{g}$  beclometason werden vergeleken. Enkel  $\beta_2$ -agonisten en orale corticosteroiden als noodmedicatie waren toegelaten.



Dertien studies (waarvan één bij kinderen) werden op basis van deze criteria geselecteerd.

#### *Bestudeerde populatie*

Volwassenen en kinderen (ouder dan twee jaar) met mild tot matig astma

#### **Uitkomstmeting**

Het primaire eindpunt was het aantal exacerbaties waarvoor gebruik van systemisch toegediende corticosteroiden noodzakelijk was. Verschillen tussen de groepen werden berekend met het fixed effects model en het random effects model.

#### **Resultaten**

Patiënten behandeld met een leukotrieenreceptorantagonist hadden 60% meer kans om een exacerbatie door te maken die met systemische corticosteroiden behandeld moest worden (RR 1,6; 95% BI 1,2-2,2; NNH 27; 95% BI 13-81). Daarnaast vertoonden de gebruikers van inhalatiecorticosteroiden ten opzichte van de beginwaarde significant meer verbetering van de FEV<sub>1</sub> en de ochtendpiekstroom dan de gebruikers van leukotrieenreceptorantagonisten: **gewogen gemiddeld verschil** van respectievelijk 130 ml (80 ml tot 170 ml) en 19 liter/min (14 liter tot 24

liter). Het gebruik van inhalatiecorticosteroiden leidde ook tot significant minder nachtelijk ontwaken, een geringere nood aan  $\beta_2$ -mimetica en meer dagen zonder klachten. Er was geen verschil in optreden van ongewenste effecten.

#### **Conclusie van de auteur**

De auteur besluit dat inhalatiecorticosteroiden in een dosis equivalent aan 400-450  $\mu$ g beclometason per dag werkzaam zijn dan leukotrieenreceptorantagonisten als basisbehandeling voor mild tot matig astma bij volwassenen. Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over de werkzaamheid van leukotrieenreceptorantagonisten als monotherapie bij de behandeling van astma bij kinderen.

#### **Financiering**

Voor dit onderzoek ontving de auteur geen financiële steun.

#### **Belangenvermenging**

De auteur vermeldt eerdere financiële ondersteuning van AstraZeneca (producent van zafirlukast), Merck Frosst (producent van montelukast) en GlaxoSmith-Kline (producent van de inhalatiecorticosteroiden waarmee werd vergeleken).

## **BESPREKING**

#### *Kwaliteit van de meta-analyse*

Van deze auteur verscheen in 2002 een Cochrane review rond dezelfde vraagstelling, met als conclusie dat bij astmabehandeling inhalatiecorticosteroiden werkzaam zijn dan leukotrieenreceptorantagonisten<sup>1</sup>. Sindsdien zijn nieuwe studies gepubliceerd en was het zinvol de bestaande review te actualiseren. Van de dertien geïnccludeerde studies in deze meta-analyse waren er tien van hoge methodologische kwaliteit. Drie studies waren niet geblindeerd. Op twee studies na was de randomisering correct uitgevoerd en vermeld. De bestudeerde populaties in de onderscheiden studies waren vrij homogeen samengesteld wat leeftijd, geslacht en dosering van inhalatiecorticosteroid betreft. De resultaten werden, met uitzondering van één studie, volgens het intention-to-treat principe geanalyseerd. De keuze van gebruikte leukotrieenreceptorantagonist of inhalatiecorticosteroid, noch de verschillen in graad van ernst van astma bleken bij statistische controle verantwoordelijk te zijn voor de verschillen die in de vergeleken behandelingen werden vastgesteld. Dit alles doet besluiten dat we hier over een betrouwbare meta-analyse beschikken.

#### *Leukotrieenreceptorantagonisten in richtlijnen*

De geselecteerde patiënten leden aan mild of matig astma. Mild astma is gedefinieerd als astma met meer dan éénmaal per week, maar minder dan éénmaal per dag symptomen overdag, met aanvallen die de activiteit kunnen beperken. Nachtelijke symptomen treden meer dan tweemaal per maand op. De FEV<sub>1</sub> is  $\geq 80\%$

van de voorspelde waarde. Matig astma houdt per definitie in dat er dagelijks symptomen zijn met aanvallen die de activiteit beperken. Nachtelijke symptomen treden meer dan éénmaal per week op. De FEV<sub>1</sub> ligt tussen 60% en 80% van de voorspelde waarde<sup>2</sup>. De huidige richtlijnen voor de behandeling van astma kennen aan de leukotrieenreceptorantagonisten slechts een beperkte of zelfs helemaal geen plaats toe. In de GINA-richtlijn wordt gesteld dat de rol van de leukotrieenreceptorantagonisten in de behandeling van astma bij volwassenen nog onduidelijk is<sup>3</sup>. Monotherapie wordt niet aanbevolen. Er is enige evidentie dat leukotrieenreceptorantagonisten, gebruikt als 'add-on' therapie de behoefte aan inhalatiecorticosteroiden kan doen dalen bij patiënten met matig of ernstig persisterend astma. Leukotrieenreceptorantagonisten zijn hierbij evenwel minder effectief dan langwerkende  $\beta_2$ -mimetica<sup>4</sup> (zie blz. 155-7). De auteurs van de NHG-Standaard komen ook tot het besluit dat de plaats van leukotrieenreceptorantagonisten bij de behandeling van astma onduidelijk is en geven hen daarom hierin geen plaats<sup>5</sup>. Ten slotte stelt ook de door de WVVH uitgewerkte aanbeveling voor de behandeling van astma bij volwassenen dat de plaats van leukotrieenreceptorantagonisten in het beleid van astma ter discussie staat<sup>6</sup>. Voor de aanpak van astma bij kinderen kan men uit de GINA-richtlijn besluiten dat er geen gegevens zijn om het gebruik van leukotrieenreceptorantagonisten als monotherapie te verantwoorden<sup>3</sup>.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Uit dit literatuuroverzicht blijkt dat leukotriënenreceptorantagonisten geen alternatief zijn voor inhalatiecorticosteroiden in de onderhoudsbehandeling van mild tot matig persistent astma. De gouden standaard blijft het gebruik van inhalatiecorticosteroiden aan een zo laag mogelijke werkzame dosis.

De redactie

### Literatuur

1. Ducharme FM, Di Salvo F. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1.
2. Brusselle G, Joos GF, Derom E, et al. Nieuwe therapeutische richtlijnen voor astma bij de volwassene. *Tijdschr Geneesk* 2004;60:18-26.
3. GINA Workshop Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update oktober 2004. <http://www.ginasthma.com> (geraadpleegd op 07.12.04)
4. Kegels E. Montelukast vs salmeterol toegevoegd aan fluticason bij matig persistent astma. *Minerva* 2004; 3(10):155-7.
5. Geijer RMM, Van Hensbergen W, Bottema BJAM, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:153-64.
6. Kegels E, De Sutter A, Michels J, Van Peer W. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Astma bij volwassenen. *Huisarts Nu* 2003;32:275-300.

## 'Step-down' van inhalatiecorticosteroiden bij stabiel astma

Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, et al. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:1115-20.

Duiding: E. Kegels

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Heeft een halvering van de onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden een invloed op het aantal astma-exacerbaties bij volwassen patiënten met stabiel matig tot ernstig astma?

#### Achtergrond

Omwille van mogelijke dosisgebonden bijwerkingen wordt aangeraden om de dosis inhalatiecorticosteroiden te verminderen zodra de astmasymptomen onder controle zijn. Het langetermijneffect van een reductie van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij 'stabiel' matig tot ernstig astma werd tot op heden niet onderzocht.

#### Bestudeerde populatie

Uit Schotse huisartsenpraktijken rekruteerde men 259 patiënten ouder dan achttien jaar met een diagnose van astma sinds minstens één jaar die onder controle was met dagelijks minimum 800 µg beclometasondipropionaat (of een equivalente dosis budesonide of fluticasonpropionaat). Exclusiecriteria waren: patiënten die de laatste twee maanden orale corticosteroiden nodig hadden of een beroep moes-

ten doen op een huisarts of ziekenhuis wegens astma-attacken, patiënten met een ernstige ziekte of met middelenmisbruik. Tussen beide groepen waren geen verschillen in demografische en klinische karakteristieken. De gemiddelde leeftijd was ongeveer 55 jaar (SD 15) en de dagelijks noodzakelijke dosis inhalatiecorticosteroiden, equivalent met beclometason, varieerde van 1 461,5 µg (SD 657,7) in de interventiegroep tot 1 399,2 µg (SD 623,1) in de controlegroep.

#### Onderzoeksopzet

Deze gerandomiseerde, dubbelblinde multicenterstudie liep over één jaar. De deelnemers werden verdeeld in een step-downgroep en een controlegroep. In de step-downgroep (n=130) werd in geval van stabiel astma op maand 3, 6, 9 en 12 de startdosis gehalveerd. In de controlegroep (n=129) bleef de dosis ongewijzigd. Astma werd beschouwd als stabiel wanneer de gemiddelde ochtend- en avondpiekstroom gedurende twee weken vóór het controleconsult >80% bedroeg van de gemiddelde waarde bij het begin van de studie, wanneer de 'short asthma morbidity score' (0-8) kleiner was dan 2 en wanneer geen





## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Uit dit literatuuroverzicht blijkt dat leukotriëenreceptorantagonisten geen alternatief zijn voor inhalatiecorticosteroiden in de onderhoudsbehandeling van mild tot matig persisterend astma. De gouden standaard blijft het gebruik van inhalatiecorticosteroiden aan een zo laag mogelijke werkzame dosis.

De redactie

### Literatuur

1. Ducharme FM, Di Salvo F. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1.
2. Brusselle G, Joos GF, Derom E, et al. Nieuwe therapeutische richtlijnen voor astma bij de volwassene. *Tijdschr Geneeskd* 2004;60:18-26.
3. GINA Workshop Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update oktober 2004. <http://www.ginasthma.com> (geraadpleegd op 07.12.04)
4. Kegels E. Montelukast vs salmeterol toegevoegd aan fluticason bij matig persisterend astma. *Minerva* 2004; 3(10):155-7.
5. Geijer RMM, Van Hensbergen W, Bottema BJAM, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:153-64.
6. Kegels E, De Sutter A, Michels J, Van Peer W. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Astma bij volwassenen. *Huisarts Nu* 2003;32:275-300.

## 'Step-down' van inhalatiecorticosteroiden bij stabiel astma

Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, et al. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:1115-20.

Duiding: E. Kegels

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Heeft een halvering van de onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden een invloed op het aantal astma-exacerbaties bij volwassen patiënten met stabiel matig tot ernstig astma?

### Achtergrond

Omwille van mogelijke dosisgebonden bijwerkingen wordt aangeraden om de dosis inhalatiecorticosteroiden te verminderen zodra de astmasymptomen onder controle zijn. Het langetermijneffect van een reductie van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij 'stabiel' matig tot ernstig astma werd tot op heden niet onderzocht.

### Bestudeerde populatie

Uit Schotse huisartsenpraktijken rekruteerde men 259 patiënten ouder dan achttien jaar met een diagnose van astma sinds minstens één jaar die onder controle was met dagelijks minimum 800 µg beclometasondipropionaat (of een equivalente dosis budesonide of fluticasonpropionaat). Exclusiecriteria waren: patiënten die de laatste twee maanden orale corticosteroiden nodig hadden of een beroep moes-

ten doen op een huisarts of ziekenhuis wegens astmablasten, patiënten met een ernstige ziekte of met middelenmisbruik. Tussen beide groepen waren geen verschillen in demografische en klinische karakteristieken. De gemiddelde leeftijd was ongeveer 55 jaar (SD 15) en de dagelijks noodzakelijke dosis inhalatiecorticosteroiden, equivalent met beclometason, varieerde van 1 461,5 µg (SD 657,7) in de interventiegroep tot 1 399,2 µg (SD 623,1) in de controlegroep.

### Onderzoeksopzet

Deze gerandomiseerde, dubbelblinde multicenterstudie liep over één jaar. De deelnemers werden verdeeld in een step-downgroep en een controlegroep. In de step-downgroep (n=130) werd in geval van stabiel astma op maand 3, 6, 9 en 12 de startdosis gehalveerd. In de controlegroep (n=129) bleef de dosis ongewijzigd. Astma werd beschouwd als stabiel wanneer de gemiddelde ochtend- en avondpiekstroom gedurende twee weken vóór het controleconsult >80% bedroeg van de gemiddelde waarde bij het begin van de studie, wanneer de 'short asthma morbidity score' (0-8) kleiner was dan 2 en wanneer geen



professionele hulp werd gezocht omwille van toenemende symptomen.

### **Uitkomstmeting**

Het primaire eindpunt was het aantal astma-exacerbaties in beide groepen, gedefinieerd als een toename van de astmaklachten waarbij een behandeling met orale corticosteroiden noodzakelijk was. Secundaire eindpunten waren het percentage patiënten in de step-downgroep dat ondanks een halvering van de dagdosis inhalatiecorticosteroiden stabiel bleef, het verschil tussen beide groepen in astmagerelateerde klachten (bijvoorbeeld ziekenhuisopname, raadpleging huisarts), de totale toegediende dosis inhalatie- en orale corticosteroiden en de verandering in gezondheidsstatus (volgens de **St. George's Respiratory Questionnaire** en de **EuroQol**) en de **short asthma morbidity score**. Analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

### **Resultaten**

Tweehonderdthalf (82%) deelnemers beëindigden de studie. In de step-downgroep was 84% en in de controlegroep 81% op een gegeven tijdstip tijdens de studie stabiel genoeg om de dosis inhalatiecorticosteroiden te halveren. In de step-downgroep beëindigde 49% van de patiënten de studie met een gehalveerde dosis corticosteroiden. Veertig patiënten (31%) uit de step-downgroep en 33 (26%) uit de controlegroep rapporteerden één of meerdere astma-exacerbaties. Het verschil tussen beide groepen was

niet significant (OR 1,29; 95% BI 0,75-2,23;  $p=0,354$ ). De veranderingen in gezondheidsstatus en de 'short asthma morbidity score' waren voor beide groepen niet significant verschillend. Na één jaar werd gemiddeld 127 mg (95% BI -180 tot -74;  $p<0,001$ ) minder inhalatiecorticosteroiden voorgeschreven in de step-downgroep versus de controlegroep. Dit komt overeen met een dagelijkse vermindering van 348 µg (95% BI 202 tot 494) beclometasondipropionaat in de step-downgroep. Er was geen significant verschil in de toegediende dosis orale corticosteroiden (prednisolon) (step-down 117 mg versus controle 109 mg;  $p=0,252$ ).

### **Conclusie van de auteurs**

De auteurs concluderen dat astmapatiënten, die op een onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden staan van meer dan 1 000 µg beclometasondipropionaat of een equivalent hiervan, op een veilige manier hun dosis inhalatiecorticosteroiden kunnen halveren wanneer hun astma onder controle is.

### **Financiering**

NHS R&D Programme on Asthma Management

### **Belangenvermenging**

De auteurs hebben banden met verschillende farmaceutische firma's, waaronder AstraZeneca, Glaxo-SmithKline, Schering Plough, Altana, Novartis, Merck en Aventis.

## **BESPREKING**

### *Eerstelijnsstudie*

Deze studie in de eerste lijn toont aan dat patiënten met stabiel astma, die op een relatief hoge onderhoudsdosis met inhalatiecorticosteroiden staan, op een veilige wijze met behoud van symptoomcontrole en levenskwaliteit, de dosis inhalatiecorticosteroiden kunnen halveren.

We moeten deze bevindingen echter met enige voorzichtigheid bekijken. Het gaat hier om een vrij kleine studipopulatie met respectievelijk 130 en 129 patiënten in de step-down- en de controlegroep. In beide groepen was er een regelmatig gebruik van langwerkende  $\beta_2$ -agonisten in combinatie met inhalatiecorticosteroiden (respectievelijk 37% en 30% van de patiënten in de step-down- en de controlegroep). Meerdere studies toonden aan dat langwerkende  $\beta_2$ -agonisten een corticosteroidensparend effect hebben<sup>1,2</sup>. Vandaar dat er een subgroepanalyse gebeurde met exclusie van de gebruikers van langwerkende  $\beta_2$ -agonisten. Hiermee kon geen verschil worden aangetoond van het aantal exacerbaties tussen de step-down- en de controlegroep (34% versus 24%,  $p=0,148$ ). De auteurs merken hier echter zelf op dat hun conclusie steunt op een gering aantal patiënten. Daarnaast is het primaire eindpunt, het optreden van een astma-exacerbatie, eerder vaag

gedefinieerd als 'een toename van astmaklachten waarbij een orale behandeling met corticosteroiden noodzakelijk was'. De criteria die hierbij werden gehanteerd, zijn niet vermeld. Aangezien het om een multicenterstudie gaat, kan dit aanleiding geven tot verschillen tussen de deelnemende centra bij de inschatting van de noodzaak tot orale behandeling.

Ondanks deze tekortkomingen geeft de studie duidelijk aan dat een step-downstrategie onder bepaalde voorwaarden te overwegen is en ook doorgevoerd kan worden. Deze visie wordt door andere studies gesteund.

### *Andere studies*

Een Nieuw-Zeelandse meta-analyse toont aan dat de dosisrespons van fluticason op de FEV<sub>1</sub>, de ochtenden- en avondpiekstroom, het gebruik van kortwerkende  $\beta_2$ -agonisten, de nachtelijke klachten en op de astma-exacerbaties een plateau fase bereikt vanaf 100 tot 200 µg per dag! Bij volwassenen met matig tot ernstig astma wordt 90% van het maximale klinische effect van fluticason 1 000 µg per dag bereikt met een dagdosis van 150 tot 250 µg<sup>3</sup>. Deze meta-analyse onderschrijft, evenals een studie bij kinderen<sup>4</sup>, dat het belangrijk is om bij elke astmapatiënt na te gaan wat de optimale (laagste) therapeutische dosis is van

inhalatiecorticosteroiden. De resultaten van de studie van Hawkins liggen in het verlengde van de hierboven aangehaalde meta-analyse. Wellicht kan met een lagere dosis inhalatiecorticosteroiden eenzelfde kli-

nisch effect worden bekomen en behouden. Een grootschalige studie dient deze bevindingen te bevestigen.

## BESLUIT



Uit deze studie blijkt dat patiënten met matig tot ernstig astma die 'onder controle' zijn met een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, op een veilige manier hun dosis inhalatiecorticosteroiden kunnen halveren zonder negatief effect op de symptoomcontrole en levenskwaliteit. Verdere grootschalige studies moeten deze bevindingen bevestigen.

## Literatuur

1. O'Byrne PM, Barnes PM, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma The OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1392-7.
2. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. The Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
3. Holt S, Suder A, Weatherall M, et al. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:253-6.
4. Ekins-Daukes S, Simpson CR, Helms PJ, et al. Burden of corticosteroids in children with asthma in primary care: retrospective observational study. *BMJ* 2002;324:1374.

## Is verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij falende astma-therapie zinvol?

Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:271-5.

Duiding: J-P. Sturtewagen

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Kan bij volwassen patiënten met falende astmacontrole een verdubbeling van de onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden de nood aan orale corticosteroiden verminderen?

### Achtergrond

Algemeen wordt geadviseerd om de dagelijkse dosis inhalatiecorticosteroiden te verdubbelen indien het astma niet meer onder controle is. Of deze handeling het aantal astma-exacerbaties doet afnemen, is nooit bewezen.

### Bestudeerde populatie

Uit lokale huisartsenpraktijken en het patiëntenbestand van de polikliniek longziekten van de auteurs rekruteerde men patiënten van zestien jaar en ouder met een klinische diagnose van astma, die dagelijks inhalatiecorticosteroiden gebruikten aan een dosering equivalent met 100 tot 2 000 µg beclometason per

dag. Patiënten werden geïncludeerd indien zij de afgelopen twaalf maanden tijdelijk orale corticosteroiden hadden ingenomen of de gebruikte dagelijkse dosis inhalatiecorticosteroiden hadden verdubbeld om een exacerbatie te behandelen of te voorkomen. Patiënten met een rookgedrag van meer dan tien pakjaren of onstabiel astma tijdens de inlooffase werden uitgesloten. Uiteindelijk werden 390 patiënten van gemiddeld vijftig jaar oud, met een voorspelde FEV<sub>1</sub> tussen 79% (SD 19,6) en 81% (SD 21,1), een **piek-stroom** tussen 382 liter/min (SD 97) en 386 liter/min (SD 96) en een symptoomscore tussen 0,5 (SD 0,7) en 0,4 (SD 0,7) op 4 (0=geen symptomen en 4=invaliderende symptomen) opgenomen in de studie.

### Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde dubbelblinde studie bood men de actieve groep (n=192) een inhalator aan met inhalatiecorticosteroid (overeenstemmend met het type inhalator en de soort en dosis corticosteroid die



inhalatiecorticosteroiden. De resultaten van de studie van Hawkins liggen in het verlengde van de hierboven aangehaalde meta-analyse. Wellicht kan met een lagere dosis inhalatiecorticosteroiden eenzelfde kli-

nisch effect worden bekomen en behouden. Een grootschalige studie dient deze bevindingen te bevestigen.

## BESLUIT



Uit deze studie blijkt dat patiënten met matig tot ernstig astma die 'onder controle' zijn met een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, op een veilige manier hun dosis inhalatiecorticosteroiden kunnen halveren zonder negatief effect op de symptoomcontrole en levenskwaliteit. Verdere grootschalige studies moeten deze bevindingen bevestigen.

## Literatuur

1. O'Byrne PM, Barnes PM, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma The OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1392-7.
2. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. The Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
3. Holt S, Suder A, Weatherall M, et al. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:253-6.
4. Ekins-Daukes S, Simpson CR, Helms PJ, et al. Burden of corticosteroids in children with asthma in primary care: retrospective observational study. *BMJ* 2002;324:1374.

## Is verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij falende astma-therapie zinvol?

Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:271-5.

Duiding: J-P. Sturtewagen

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Kan bij volwassen patiënten met falende astmacontrole een verdubbeling van de onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden de nood aan orale corticosteroiden verminderen?

### Achtergrond

Algemeen wordt geadviseerd om de dagelijkse dosis inhalatiecorticosteroiden te verdubbelen indien het astma niet meer onder controle is. Of deze handeling het aantal astma-exacerbaties doet afnemen, is nooit bewezen.

### Bestudeerde populatie

Uit lokale huisartsenpraktijken en het patiëntenbestand van de polikliniek longziekten van de auteurs rekruteerde men patiënten van zestien jaar en ouder met een klinische diagnose van astma, die dagelijks inhalatiecorticosteroiden gebruikten aan een dosering equivalent met 100 tot 2 000 µg beclometason per

dag. Patiënten werden geïncludeerd indien zij de afgelopen twaalf maanden tijdelijk orale corticosteroiden hadden ingenomen of de gebruikte dagelijkse dosis inhalatiecorticosteroiden hadden verdubbeld om een exacerbatie te behandelen of te voorkomen. Patiënten met een rookgedrag van meer dan tien pakjaren of onstabiel astma tijdens de inloofase werden uitgesloten. Uiteindelijk werden 390 patiënten van gemiddeld vijftig jaar oud, met een voorspelde FEV<sub>1</sub> tussen 79% (SD 19,6) en 81% (SD 21,1), een **piek-stroom** tussen 382 liter/min (SD 97) en 386 liter/min (SD 96) en een symptoomscore tussen 0,5 (SD 0,7) en 0,4 (SD 0,7) op 4 (0=geen symptomen en 4=invaliderende symptomen) opgenomen in de studie.

### Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde dubbelblinde studie bood men de actieve groep (n=192) een inhalator aan met inhalatiecorticosteroid (overeenstemmend met het type inhalator en de soort en dosis corticosteroid die



de patiënt gewoon was te gebruiken). De placebo-groep (n=198) kreeg een inhalator met placebo. Aan de patiënten werd gevraagd om deze bijkomende inhalator gedurende veertien dagen samen met hun onderhoudsbehandeling te gebruiken, indien hun ochtendpiekstroom met 15% daalde of indien hun symptoomscore overdag met één punt steeg. Vanaf het moment dat zij de studie-inhalator gebruikten, hielden de patiënten gedurende 28 dagen de piekstroom en de symptoomscore bij. Hierna verlieten zij de studie. Bij patiënten van wie de symptomen in ernst bleven toenemen, werd een behandeling met orale corticosteroiden gestart. Er werd gestratificeerd naar gebruik van een lage tot matige en een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden bij het begin van de studie.

### Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was het aandeel van de patiënten in elke groep dat orale corticosteroiden nodig had. Secundaire eindpunten waren: de maximale verlaging van de piekstroom en toename van de symptoomscore tijdens het gebruik van de studie-inhalator in vergelijking met waarden juist vóór het gebruik ervan en de tijd die nodig was om de piekstroom en de symptoomscore weer te normaliseren. De statistische analyse gebeurde volgens intention-to-treat en per protocol (voor de patiënten die de studie-inhalator gebruikten voordat orale corticosteroiden werden opgestart).

### Resultaten

In de actieve groep verlieten zeventien deelnemers de studie versus twintig in de placebogroep. Respectie-

velijk 110 en 97 patiënten startten met de studie-inhalator. In de actieve groep hadden 22 van de 192 deelnemers (11%) en in de placebogroep 24 van de 198 deelnemers (12%) een oraal corticosteroid nodig (RR 0,95; 95% BI 0,55 tot 1,64; p=0,8; NS). Men zag evenmin een significant verschil in de per protocol analyse en in de subgroepanalyse (patiënten die bij inclusie een dosis beclometason <1 000 µg/dag gebruikten). Voor de verschillende secundaire eindpunten waren geen significante verschillen aantoonbaar.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het verdubbelen van de dosis inhalatiecorticosteroiden als de onderhoudsbehandeling onvoldoende is, door deze studie niet wordt onderbouwd.

### Financiering

NHS (National Health Service) Executive. AstraZeneca, Glaxo-Wellcome, 3M en Baker Norton leverden de studiemedicatie.

### Belangenvermenging

Het 'Department of Respiratory Medicine' van het Nottingham City Hospital, waartoe de auteurs behoren, ontving financiële steun van AstraZeneca en Glaxo-Wellcome. Twee auteurs ontvingen financiële steun van Schering-Plough, AstraZeneca, Glaxo-Wellcome en 3M Pharmaceuticals voor lezingen en reiskosten. AET is consultant bij Schering-Plough.

## BESPREKING

### Richtlijnen gebaseerd op los zand

Het staat onomstotelijk vast dat het gebruik van lage dosissen inhalatiecorticosteroiden bij patiënten met persisterend astma de longfunctie en symptomatologie verbetert ten opzichte van placebo of regelmatige inhalatie van  $\beta_2$ -mimetica. Alle richtlijnen ter zake bevelen deze behandeling dan ook aan<sup>1-4</sup>. Dat hieruit ook mag worden geconcludeerd dat het verhogen van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij patiënten van wie de astmasymptomen moeilijk te stabiliseren zijn ook leidt tot een betere astmacontrole, is tot op heden niet aangetoond. We beschikken wel over enige gegevens die aantonen dat het verdubbelen of verviervoudigen van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij astmatici leidt tot een bescheiden toename van de resultaten van spirometrie<sup>5</sup>. Nochtans wordt astmatici die aan 'self-management' doen vaak aangeraden de dosis inhalatiecorticosteroiden op te drijven wanneer het met hun aanvoering minder goed gaat. Ook de GINA-richtlijnen vermelden deze aanpak, echter met de toevoeging: "The data to support the utility of this strategy are limited"<sup>6</sup>. Uit deze studie blijkt dat dit advies onterecht is.

### Heterogene populatie

De auteurs hebben ervoor gezorgd dat de conclusies uit deze studie 'generaliseerbaar' zijn, door niet al te strenge inclusie- en exclusiecriteria te hanteren. Ook werd erover gewaakt om zo weinig mogelijk COPD-patiënten op te nemen, door elke patiënt met een rookgedrag van meer dan tien pakjaren uit te sluiten. Dat er toch COPD-patiënten in de onderzochte populatie zijn binnengeslopen, valt niet uit te sluiten, temeer omdat bij inclusie de diagnose van astma op louter klinische gronden was gebaseerd. Het feit dat men voor inclusie een variatie in onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden van 100 tot 2 000 µg per dag toeliet, draagt eveneens bij tot de heterogeniteit van de studiepopulatie. Daarnaast kwam het primaire eindpunt (exacerbatie waarvoor orale corticosteroiden nodig zijn) eerder zelden voor. Slechts 24 patiënten (12%) van de controlegroep hadden gedurende de duur van de studie (twaalf maanden) uiteindelijk orale corticosteroiden nodig. De auteurs stellen dat een astma-exacerbatie blijkbaar een eerder zeldzaam fenomeen is, hetgeen het onderzoek naar de preventie ervan bemoeilijkt.

### Verklaringen?

De auteurs hebben geprobeerd een verklaring te vinden voor de resultaten van dit onderzoek. Een slechte compliantie lijkt onwaarschijnlijk aangezien de patiënten bij elk controleonderzoek op het correcte gebruik van hun medicatie werden gewezen. Overigens is de compliantie tijdens klinische trials beter dan in de dagelijkse praktijk. Een mogelijke oorzaak is de trage werking van inhalatiecorticosteroiden in vergelijking met de snelheid waarmee het astma kan verslechteren. Een andere hypothese is dat een ver-

dubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden niet volstaat en dat de dosis misschien moet worden verviervoudigd (of nóg meer). De bevindingen van deze studie werden bevestigd door een later gepubliceerde studie<sup>7</sup>. Een vergelijkbare groep patiënten kreeg, dubbelblind, de gewone of de dubbele dosis inhalatiecorticosteroiden, in dit geval budesonide, toegediend. Ook bij deze patiënten werd geen significante verandering in de frequentie van exacerbaties vastgesteld bij verdubbeling van de dosis budesonide.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Uit deze studie blijkt dat bij patiënten van wie de astmasymptomen tijdelijk toenemen, het verdubbelen van de onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden de nood aan een behandeling met orale corticosteroiden (prednison) niet kan reduceren. De resultaten van een later gepubliceerde studie bevestigen deze bevinding.

De redactie

### Literatuur

1. Dennis RJ, Solarte I, FitzGerald JM. Low dose inhaled corticosteroids in mild, persistent asthma. *Clin Evid* 2004;11:1972-3.
2. Kegels E, De Sutter A, Michels J, Van Peer W. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Astma bij volwassenen. *Huisarts Nu* 2003;32:275-300.
3. Geijer RMM, Van Hensbergen W, Bottema BJAM, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:153-64.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2004 Update to the British guideline on the management of asthma. (geraadpleegd op 07.12.04) <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/63/index.html>
5. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994;344:219-24.
6. GINA Workshop Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update oktober 2004. <http://www.ginasthma.com> (geraadpleegd op 07.12.04)
7. FitzGerald JM, Becker A, et al; Canadian Asthma Exacerbation Group. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004;59:550-6.

## Vroeg starten met budesonide bij mild persisterend astma?

Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.

Duiding: J. Degryse

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Kan toevoeging van een lage dosis budesonide aan astmamedicatie in een vroeg stadium van mild persisterend astma ernstige astma-exacerbaties en versnelde afname van de longfunctie voorkomen?

### Achtergrond

De rol van inhalatiecorticosteroiden in de behandeling van matig persisterend astma is goed gedocumenteerd<sup>1</sup>. Minder goed bekend is het langetermijneffect van inhalatiecorticosteroiden op mild persisterend

astma wanneer het vroegtijdig in relatief kleine dosis wordt toegevoegd aan de bestaande behandeling.

### Bestudeerde populatie

Tussen oktober 1996 en januari 1998 werden 7 241 astmapatiënten tussen 5 en 66 jaar oud uit 499 verschillende centra in 32 landen gerekruteerd. De patiënten hadden in de afgelopen drie maanden symptomen van mild persisterend astma: wheezing, hoest, dyspnoe of beklemmend gevoel op de borst minstens één keer per week, maar niet elke dag. Bij



### Verklaringen?

De auteurs hebben geprobeerd een verklaring te vinden voor de resultaten van dit onderzoek. Een slechte compliantie lijkt onwaarschijnlijk aangezien de patiënten bij elk controleonderzoek op het correcte gebruik van hun medicatie werden gewezen. Overigens is de compliantie tijdens klinische trials beter dan in de dagelijkse praktijk. Een mogelijke oorzaak is de trage werking van inhalatiecorticosteroiden in vergelijking met de snelheid waarmee het astma kan verslechteren. Een andere hypothese is dat een ver-

dubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden niet volstaat en dat de dosis misschien moet worden verviervoudigd (of nóg meer). De bevindingen van deze studie werden bevestigd door een later gepubliceerde studie<sup>7</sup>. Een vergelijkbare groep patiënten kreeg, dubbelblind, de gewone of de dubbele dosis inhalatiecorticosteroiden, in dit geval budesonide, toegediend. Ook bij deze patiënten werd geen significante verandering in de frequentie van exacerbaties vastgesteld bij verdubbeling van de dosis budesonide.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Uit deze studie blijkt dat bij patiënten van wie de astmasymptomen tijdelijk toenemen, het verdubbelen van de onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden de nood aan een behandeling met orale corticosteroiden (prednison) niet kan reduceren. De resultaten van een later gepubliceerde studie bevestigen deze bevinding.

De redactie

### Literatuur

1. Dennis RJ, Solarte I, FitzGerald JM. Low dose inhaled corticosteroids in mild, persistent asthma. *Clin Evid* 2004;11:1972-3.
2. Kegels E, De Sutter A, Michels J, Van Peer W. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Astma bij volwassenen. *Huisarts Nu* 2003;32:275-300.
3. Geijer RMM, Van Hensbergen W, Bottema BJAM, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:153-64.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2004 Update to the British guideline on the management of asthma. (geraadpleegd op 07.12.04) <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/63/index.html>
5. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994;344:219-24.
6. GINA Workshop Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update oktober 2004. <http://www.ginasthma.com> (geraadpleegd op 07.12.04)
7. FitzGerald JM, Becker A, et al; Canadian Asthma Exacerbation Group. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004;59:550-6.

## Vroeg starten met budesonide bij mild persisterend astma?

Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.

Duiding: J. Degryse

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Kan toevoeging van een lage dosis budesonide aan astmamedicatie in een vroeg stadium van mild persisterend astma ernstige astma-exacerbaties en versnelde afname van de longfunctie voorkomen?

### Achtergrond

De rol van inhalatiecorticosteroiden in de behandeling van matig persisterend astma is goed gedocumenteerd<sup>1</sup>. Minder goed bekend is het langetermijneffect van inhalatiecorticosteroiden op mild persisterend

astma wanneer het vroegtijdig in relatief kleine dosis wordt toegevoegd aan de bestaande behandeling.

### Bestudeerde populatie

Tussen oktober 1996 en januari 1998 werden 7 241 astmapatiënten tussen 5 en 66 jaar oud uit 499 verschillende centra in 32 landen gerekruteerd. De patiënten hadden in de afgelopen drie maanden symptomen van mild persisterend astma: wheezing, hoest, dyspnoe of beklemmend gevoel op de borst minstens één keer per week, maar niet elke dag. Bij



alle patiënten kon reversibel obstructief longlijden worden aangetoond: toename van de FEV<sub>1</sub> met meer dan 12% na toediening van een kortwerkende bronchodilatator, of daling van FEV<sub>1</sub> met meer dan 15% na een inspanningsproef, of variabiliteit van meer dan 15% tussen de twee hoogste en twee laagste piekstroommetingen tijdens de laatste veertien dagen. Exclusiecriteria waren: symptomen van astma of behandeling voor astma de laatste twee jaar, meer dan dertig dagen behandeling met een corticosteroid in de voorgeschiedenis, prebronchodilatator FEV<sub>1</sub> <60%, postbronchodilatator FEV<sub>1</sub> <80% en ten slotte als de behandelende arts oordeelde dat een behandeling met lokale of algemene corticosteroiden niet verder kon worden uitgesteld. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 24 jaar (SD 15) en 54% was vrouw. Bij de start was de prebronchodilatator FEV<sub>1</sub> gemiddeld 86,5% (SD 13,9) en de postbronchodilatator FEV<sub>1</sub> gemiddeld 96,2% (SD 13,2).

### Onderzoeksoepzet

In deze gerandomiseerde dubbelblinde studie werden de patiënten verdeeld in een budesonidegroep (n=3 642) en een placebogroep (n=3 599). In de budesonidegroep werd gedurende drie jaar via een poederinhalator 200 (kinderen <11 jaar) of 400 µg budesonide éénmaal daags toegediend, bovenop de gewone behandeling.

### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de tijd die verliep tussen het begin van de bijkomende behandeling en het optreden van een eerste ernstige exacerbatie, gedefinieerd als ziekenhuisopname of overlijden door astma. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat. Bijkomende uitkomstmaten waren: gebruik van orale corticosteroiden, symptoomvrije dagen en longfunctiewaarden. Bij patiëntjes jonger dan elf jaar werd het effect op de groei nagekeken.

### Resultaten

Er was een studie-uitval van 2 010 patiënten zonder significant verschil tussen de twee armen. De voor-

naamste reden voor uitval was 'intrekken van de toestemming'. In de placebogroep vertoonden 198 van de 3 568 patiënten en in de interventiegroep 117 van de 3 597 patiënten minstens één ernstige exacerbatie (HR 0,56; 95% BI 0,45 tot 0,71; p<0,0001). De patiënten uit de budesonidegroep hadden minder vaak orale corticosteroiden nodig (15% versus 23%; OR 0,59; 95% BI 0,53 tot 0,67; p<0,0001) en vertoonden ook meer symptoomvrije dagen dan deze in de placebogroep (p<0,0001). De longfunctie verbeterde méér bij de groep patiënten die behandeld werd met budesonide: vergeleken met placebo was in deze groep patiënten de pre- en postbronchodilatator FEV<sub>1</sub> toegenomen met 2,24% en 1,48% (p<0,0001) na een jaar en met 1,71% (p<0,0001) en 0,88% (p=0,0005) na drie jaar. Het effect op al deze uitkomstmaten was onafhankelijk van de initiële longfunctiewaarden en de initiële behandeling bij inclusie in de studie. Enkel voor de patiënten jonger dan elf jaar bleek de groei licht vertraagd in de budesonidegroep: gemiddeld -1,34 cm na drie jaar. Dit effect werd vooral waargenomen in het eerste jaar van de behandeling (0,58 cm) en werd minder belangrijk in het tweede en derde jaar (respectievelijk 0,43 en 0,33 cm).

### Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat langetermijnbehandeling met eenmaal daags budesonide het risico van ernstige exacerbaties vermindert en een gunstig effect heeft op de astmacontrole bij patiënten met recent ontstaan mild persisterend astma.

### Financiering

AstraZeneca Research and Development

### Belangenvermenging

Alle auteurs hadden banden met AstraZeneca. Zes traden op als consultant en ontvingen een onderzoeksbeurs. Twee auteurs zijn werknemers bij AstraZeneca. De data werden verzameld door werknemers van AstraZeneca.

## BESPREKING

### Methodologische bedenkingen

De studie heeft sterkten en zwakten. De groep geïncludeerde patiënten was heterogeen en daarom misschien wel representatief voor een echte patiëntenpopulatie. Anderzijds kreeg tegen het eind van de studie in de budesonidegroep 12,5% en in de placebogroep 23,6% van de patiënten bijkomend inhalatiecorticosteroiden bovenop de bestudeerde medicatie. Het totaal aantal geïncludeerde patiënten was groot. Hierdoor is de kans dat een relatief gering effect wordt aangetoond ook groter (de 'power' van het design wordt groter): 5 115 van de 7 241 patiënten beëindigden de studie. De onderzoekers vonden een

statistisch significante reductie van het aantal exacerbaties en van de nood aan een orale of systemische corticosteroidtherapie in de budesonidegroep én bovendien ook een verbeterde astmacontrole. In *absolute termen* is dit gunstige effect, dat wordt uitgedrukt als een geringer aantal exacerbaties, echter veel minder indrukwekkend: na drie jaar behandeling konden 112 exacerbaties bij 81 patiënten worden vermeden. De bevindingen sluiten aan bij eerdere observaties waarin het gunstige effect van inhalatiecorticosteroiden op het verloop van mild astma werd aangetoond<sup>2,3</sup>. Nieuw is echter dat hier het effect kon worden aangetoond van een toediening eenmaal daags.



### Effect op de groei

Een andere interessante observatie is het effect dat werd vastgesteld op de groei van kinderen jonger dan elf jaar (gemiddeld verschil met placebo van -0,43 cm/jaar). Dit effect was gelijklopend in de groep kinderen die 220 µg/dag en de groep oudere kinderen die 400 µg/dag toegediend kreeg. Het effect was het grootst in het eerste jaar. Alhoewel het wellicht om een omkeerbaar effect gaat, is dit toch een aanwijzing dat ook kleine dosissen budesonide (200 µg/dag) een meetbaar systemisch effect kunnen hebben.

### Remodelering

De studie is relevant omdat ze ook een bijdrage levert tot het 'remodeleringsdebat'. Astma is geassocieerd met een chronische ontstekingsreactie in de bronchuswand en chronisch persisterend astma leidt tot remodelering van de bronchuswand, irreversibel obstructief longlijden en een sneller verval van de longfunctie<sup>4,5</sup>. Lokale corticosteroiden hebben een vaste, niet meer weg te denken plaats verworven in het moderne behandelingsarsenaal van astma<sup>4,6-8</sup>. Bij regelmatig gebruik leidt deze medicatie tot een significante reductie van het aantal exacerbaties en deze medicatie vermindert ook de nood aan systemische corticosteroidtherapie en zorgt ervoor dat heel wat astmapatiënten een normaal leven kunnen leiden. Maar het blijft een open en voorlopig onopgeloste

vraag of het vroegtijdig opstarten van inhalatiecorticosteroiden daadwerkelijk ook een effect heeft op de 'remodelering' van de bronchuswand, de ontwikkeling van irreversibel longlijden en het versnelde verval van de longfunctie.

De studie levert ook interessante gegevens over het 'natuurlijke verloop' van astma. De postbronchodilatator FEV<sub>1</sub>'s, zoals deze worden gerapporteerd in de studie na één en na drie jaar, is een betrouwbaardere maat dan de prebronchodilatator FEV<sub>1</sub> en zou kunnen worden opgevat als een maat voor het overblijvend irreversibel obstructief longlijden (en dus als een onrechtstreekse indicator van het 'natuurlijke ziektebeloop')<sup>9</sup>. De postbronchodilatator FEV<sub>1</sub> (uitgedrukt als percentage van de voorspelde waarde) was gezakt in de budesonidegroep en in de placebo-groep, zowel na één als na drie jaar. In een normale gezonde populatie zou men kunnen verwachten dat deze waarden constant blijven. Als inhalatiecorticosteroiden een effect hebben op de 'remodelering' van de bronchuswand, dan kan verwacht worden dat het verval in FEV<sub>1</sub> geringer is in de budesonidegroep. De FEV<sub>1</sub>'s blijven wel significant verschillend, maar lijken toch te convergeren. In deze studie kon met andere woorden geen effect worden aangetoond op het 'natuurlijke verloop' van astma ('disease modifying effect'). Verder grootschalig onderzoek is hiervoor nodig.

## BESLUIT



Deze studie toont aan dat langdurige toediening van een relatief kleine dosis budesonide toegevoegd aan een astmabehandeling bij patiënten met mild persisterend astma een statistisch significant effect heeft op het risico van ernstige exacerbaties. Dit effect is echter gering. Een effect op het natuurlijke verloop van astma kon niet worden aangetoond.

## Literatuur

1. Dennis RJ, Solarte I, FitzGerald JM. Effects of treatments for chronic asthma. *Clin Evid* 2004;11:1970-81.
2. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-34.
3. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, et al., Dutch CNSLD Study Group. Remission of childhood asthma after long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide): can it be achieved? *Eur Respir J* 1994;7:63-8.
4. Geijer RMM, Van Hensbergen W, Bottema BJAM, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:153-64.
5. Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-2000.
6. GINA Workshop Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update oktober 2004. <http://www.ginasthma.com> (geraadpleegd op 07.12.04)
7. Kegels E, De Sutter A, Michels J, Van Peer W. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Astma bij volwassenen. *Huisarts Nu* 2003;32:275-300.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2004 Update to the British guideline on the management of asthma. (geraadpleegd op 07.12.04) <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/63/index.html>.
9. Tattersfield AE, Harrisson TW. Low dose budesonide for asthma. [Commentary] *Lancet* 2003;361:1066-7.

## Effect van educatieve programma's voor kinderen en adolescenten met astma

Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1308-13.

Duiding: V. Godding



### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is het effect van educatieve programma's voor kinderen en adolescenten met astma op hun longfunctie, morbiditeit, zelfcontrole van astma en gebruik van gezondheidszorg?

#### Achtergrond

Sinds meer dan twintig jaar zijn in veel landen educatieve programma's voor de zelfbehandeling van astma bij kinderen ontwikkeld. De effectiviteit hiervan werd nog niet duidelijk aangetoond.

#### Methode

##### *Geraadpleegde bronnen*

Databank van de 'Cochrane Airways Group', Psych-INFO en geciteerde referenties van de geïncludeerde studies

##### *Geselecteerde studies*

De geïncludeerde studies waren gerandomiseerde gecontroleerde studies of gecontroleerde klinische tests, bestaande uit een evaluatie van de evolutie van astma met de volgende uitkomstmaten: longfunctie (FEV<sub>1</sub>, piekstroom), morbiditeit (schoolverlet, beperking van activiteiten, gestoorde nachtrust), zelfcontrole (symptoomscores en beoordeling van de eigen astmacontrole 'self efficacy') en consumptie van gezondheidszorg (bezoeken aan spoedgevallendiensten en hospitalisaties). Studies die longpathologie andere dan astma includeerden of niet gestandaardiseerde interventies gebruikten, werden uitgesloten.

Na een methodologische evaluatie werden 32 van de 45 studies die in aanmerking kwamen, opgenomen in de meta-analyse. Deze studies verschilden onderling in het aantal bestudeerde kinderen, leeftijd van de kinderen en ernst van het astma. De educatieve programma's verschilden in aantal en type van de sessie(s), methode van zelfopvolging en duur van de interventie<sup>1</sup>.

##### *Bestudeerde populatie*

In totaal werden de gegevens van 3 706 patiënten tussen twee en achttien jaar opgenomen in de analyse.

##### *Uitkomstmeting*

Voor de schatting van een gepoold effect gebruikten de auteurs het **gestandaardiseerde gewogen gemiddelde verschil**, met een 95%-betrouwbaarheidsinterval. Voor de meta-analyse werden het fixed effects

model en het random effects model gebruikt. De statistische homogeniteit werd geëvalueerd met de Q-test. Eventuele publicatiebias werd onderzocht met behulp van de **funnelplot**. Voor de subgroepanalyse werden de studies gestratificeerd volgens de strategie van zelfbehandeling, het type van interventie en het aantal interventiesessies.

#### Resultaten

##### *Educatie in zelfbehandeling versus 'gewone behandeling'*

Alleen studies die volledige resultaten rapporteerden voor een uitkomstmaat werden in de analyse van deze uitkomstmaat opgenomen.

##### *Longfunctie*

Analyse van vier studies (n=258) toonde een significante verbetering van de functionele respiratoire parameters (samengestelde uitkomstmaat voor de longfunctie; gewogen gemiddelde verschil 0,50; 95% BI 0,25 tot 0,75).

##### *Morbiditeit*

Analyse van achttien studies (n=1 649) gaf een significante vermindering van het aantal dagen schoolverlet (gewogen gemiddelde verschil -0,14; 95% BI -0,23 tot -0,04), van het aantal dagen met beperking van activiteiten (gewogen gemiddelde verschil -0,29; 95% BI -0,49 tot -0,08) en van het aantal door astma verstoorde nachten (gewogen gemiddelde verschil -0,34; 95% BI -0,62 tot -0,05). Er was geen verschil in het aantal exacerbaties (gewogen gemiddelde verschil -0,21; 95% BI -0,43 tot 0,01).

##### *Zelfcontrole*

De analyse van de gegevens van negen studies (n=522) toonde een verbetering van de mate van zelfcontrole van het astma, 'self efficacy' (gewogen gemiddelde verschil 0,36; 95% BI 0,15 tot 0,57), maar geen effect op de ernstscores.

##### *Consumptie van gezondheidszorg*

Analyse van de gegevens van achttien studies (n=1 899) gaf een significante vermindering van het aantal bezoeken aan een spoedgevallendienst (gewogen gemiddelde verschil -0,21; 95% BI -0,33 tot -0,09), maar geen vermindering van het aantal hospitalisaties.

### Subgroepanalyse

Analyse van alleen studies met hoge methodologische kwaliteit gaf dezelfde resultaten. Analyse volgens karakteristieken van de programma's leverde de volgende resultaten op: programma's gebaseerd op piekstroommetingen gaven de grootste verbetering van longfunctie en grootste reductie van morbiditeit. Individuele programma's toonden de grootste reductie van morbiditeit, terwijl groepseducatie resulteerde in de grootste reductie in hospitalisaties. Een enkele sessie scoorde het best op de morbiditeitsuitkomsten, terwijl meerdere sessies beter waren voor de zelfcontrole ('self efficacy') en het aantal bezoeken aan spoedgevallendiensten meer reduceerden.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat educatieve programma's voor de zelfredzaamheid van astma bij kinderen en

jongeren de longfunctie en de zelfcontrole verbeteren, schoolverlet en het aantal dagen met beperkingen van activiteiten beperken en de consumptie van gezondheidszorg verminderen. Zij stellen voor dat prioriteit moet worden gegeven aan patiënten met ernstig astma en dat de educatieve programma's op lange termijn beschikbaar moeten zijn. Nieuwe studies zouden ook de levenskwaliteit moeten evalueren.

### Financiering

'National Institutes of Health Fogarty International Center' en het 'National Heart, Lung, and Blood Institute' (V.S.)

### Belangenvermenging

Geen

## BESPREKING

### Astma bij het kind

Astma is de meest frequente chronische ziekte bij het kind, met een continu verloop van kinderleeftijd tot volwassen leeftijd. Naargelang het land is 2% tot meer dan 20% van de kinderen getroffen<sup>1</sup>. In de meeste landen heeft 80% van de astmatische kinderen een lichte, weinig invaliderende vorm van astma, 15% van de kinderen met astma lijdt aan een matige vorm en 5% aan een ernstige vorm<sup>2</sup>. Deze kinderen hebben een toegenomen risico van hospitalisatie, opname op een spoedgevallendienst en schoolverlet. Astma heeft een weerslag op hun functioneren, hetgeen hun spel, sociale ontwikkeling en sportieve activiteiten kan afremmen<sup>3</sup>. De 20% kinderen met ernstig astma verbruikt bijna 80% van het gezondheidsbudget voor astma bij kinderen<sup>4</sup>. De ernst van de symptomatologie tijdens de kinderleeftijd is tevens een risicofactor voor het persisteren van de problemen op volwassen leeftijd<sup>5</sup>. De evolutie van astma bij kinderen hangt af van het beheer van de medicamenteuze behandeling, maar ook van risicofactoren en uitlokkende factoren in de omgeving.

### Compliance

De compliance (therapietrouw) met de behandeling, de manier waarop het kind de behandeling die met een arts werd overeengekomen toegediend krijgt of zelf beheert, wordt in de meest optimistische evaluaties geschat op minder dan 50% en op minder dan 30% in het geval van astma bij adolescenten<sup>6</sup>. In studies die gebruikmaken van een geheugenchip zonder medeweten van de patiënt, komt men op een terapietrouw van minder dan 5%<sup>7</sup>. De terapietrouw hangt af van sociaal-economische factoren, astmagebonden factoren, patiëntgebonden factoren en van factoren gerelateerd aan de behandelaars en het gezondheidssysteem<sup>6,8</sup>. Alhoewel dit niet erg exact

meetbaar is, bestaan er minstens twee scores om de evolutie van de morbiditeit te voorspellen<sup>9</sup>. De educatieve programma's zijn ontwikkeld om de compliance van de behandeling te verbeteren (*zie kader, blz. 169*).

### Beschouwingen bij de methodologie

De test voor heterogeniteit geeft tegenstrijdige resultaten naargelang de gebruikte uitkomstmaten. Er is geen significante heterogeniteit voor de studies over het effect van interventieprogramma's op de longfunctie ( $p=0,49$ ), op schoolverlet ( $p=0,61$ ) en op de zelfcontrole, 'self efficacy' ( $p=0,17$ ). Daarentegen is er wel heterogeniteit vastgesteld voor studies die het effect van deze programma's bestuderen op het aantal bezoeken aan spoedgevallendiensten ( $p=0,05$ ) en het aantal door astma verstoorde nachten ( $p=0,004$ ). De resultaten van de meta-analyse voor deze laatste uitkomst zijn overigens niet significant.

Deze meta-analyse, waarvan de volledige versie gepubliceerd is in de Cochrane Library<sup>10</sup>, tracht aan te tonen dat kinderen met ernstiger astma meer voordeel hebben bij educatie dan kinderen met lichtere vormen. Van deze kinderen met ernstig astma zijn ook de perspectieven op volwassen leeftijd het somberst, zowel met betrekking tot het persisteren van het astma als voor de risico's van werkloosheid. Het gevonden voordeel voor de longfunctie is statistisch significant, maar de klinische relevantie is nog niet duidelijk.

Alhoewel deze studie bijdraagt tot het aantonen van het belang van educatieve programma's om de compliance van de patiënt te verhogen, zijn er toch enkele beperkingen.

In alle studies die sociaal-economische factoren opnemen is de ernst van astma bij het kind sterk geassocieerd met armoede. Armoede beperkt de toegang tot de gezondheidszorg en de aankoop van

geneesmiddelen<sup>11</sup>. Deze meta-analyse bracht deze belangrijke factor echter niet in rekening, aangezien geen enkele studie daarover informatie gaf.

#### Welk soort programma?

De subgroepanalyses tonen aan dat groepsinterventies meer reductie geven van hospitalisaties en dat individuele interventies meer effect hebben op de morbiditeit. Geen van de geïncludeerde studies heeft de effectiviteit van de gebruikte programma's vergeleken in functie van de eigen karakteristieken: de uitvoerder van de educatie (opvoed(st)er, dokter, apotheker), de evaluatie van de compliantie, de strategie van de gebruikte educatie (gedrag, spel, rollenspel, informatieve ondersteuning,...), het aantal aangesneden thema's (preventie, behandeling). Geen enkele van de studies opgenomen in deze meta-analyse besteedde aandacht aan de vorming van de gezondheidsopvoeders. Op dit vlak verschillen de uitgevoerde interventies, net als voor de opvolging van de educatieve programma<sup>12</sup>.

#### Voor welke leeftijd?

In de geïncludeerde studies gaat het om kinderen van twee tot achttien jaar samen met hun ouders.

Alhoewel de resultaten aantonen dat programma's voor zelfbehandeling van astma effectief zijn, wordt de factor leeftijd in deze meta-analyse niet uitgewerkt. Alle studies over compliantie voor de behandeling tonen aan dat het risico van het niet opvolgen van de behandeling in de adolescentie het grootst is. Het lijkt belangrijk om te weten of de compliantie bij adolescenten verbeterd kan worden door vroegtijdig educatieve programma's voor zelfbehandeling van astma aan adolescenten aan te bieden.

#### Implicaties voor de praktijk

De auteurs bevelen aan om bij kinderen en adolescenten met astma, educatie op te nemen als vast onderdeel van de astmabehandeling. Uit de subgroepanalyse is gebleken dat educatieve programma's effectiever zijn bij kinderen met ernstigere vormen van astma. Dit pleit ervoor om dit type van zorg toegankelijk te maken voor astmapatiënten met de meest ernstige vormen. Het is daarom onontbeerlijk om middelen ter beschikking te stellen om educatieve programma's te ontwikkelen voor kinderen met astma.

## BESLUIT



Deze meta-analyse besluit dat educatieve programma's voor kinderen en adolescenten met astma effectief zijn. Men houdt echter geen rekening met de sociaal-economische context, de relatieve effectiviteit van de verschillende programma's of de verschillen tussen kinderen en adolescenten met astma. Er kunnen daarom nog geen duidelijke besluiten voor de praktijk worden geformuleerd.

## Literatuur

1. Anderson HR, Butland BK, Strachan DP. Trends in prevalence and severity of childhood asthma. *BMJ* 1994;308:1600-4.
2. Newacheck PW, Halfon, N. Prevalence and impact of disabling chronic conditions in childhood. *Am J Public Health* 1998;88:610-7.
3. Halfon N, Newacheck PW. Characterizing the social impact of asthma in children. p 23-47. In: Weiss KB, Buist AS, Sullivan SD. Asthma's impact on society. The social and economic burden. Lung Biology in Health and Disease, Vol 13. New York: Marcel Dekker, 2000.
4. Smith DH, Malone DC, Lawson KA, et al. A national estimate of the economic costs of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:787-93.
5. Robertson CF. Long-term outcome of childhood asthma. *Med J Aust* 2002;177:S42-4.
6. WHO. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: WHO, 2003.
7. Milgrom H. Non compliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1051-7.
8. Leickly FE, Wade SL, Crain E, et al. Self-reported adherence, management behavior, and barriers to care after an emergency department visit by inner city children with asthma. *Pediatrics* 1998;101(5):e8.
9. Bauman LJ, Wright E, Leickly FE, et al. Relationship of adherence to pediatric asthma morbidity among inner-city children. *Pediatrics* 2002; 110(1 Pt1):e6.
10. Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, et al. Educational interventions for asthma in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4.
11. Rona R.J. Asthma and poverty. *Thorax* 2000;55:239-44.
12. Lob-Corzilius T, Petermann F. Asthmaschulung-Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen. Beltz: Weinheim, 1997.

### Aanbevelingen van de WHO betreffende de educatie voor zelfopvolging van astma bij het kind <sup>6</sup>

- De educatie begint op het moment van de diagnose en wordt geïntegreerd in elke stap van de behandeling.
- De educatie wordt gerealiseerd door elk lid van het team.
- De educatie moet de informatie en de benadering van de behandeling aanpassen aan de noden van elke patiënt.
- Aanleren en versterken van gedrag: gebruik van doseeraërosol, droge poederinhalator, inhalatiekamer, zelfopvolging, controle van de omgeving,...
- Ontwikkeling van een behandelingsplan samen met de behandelaars en de patiënten.
- Aanmoediging van een actief partnerschap, door geschreven actieplannen te geven.

## KERNBOODSCHAPPEN



### De behandeling van astma

Sedert het themanummer in 2002 zijn er geen nieuwe producten voor de behandeling van astma op de markt gekomen. De studies die in dit nummer worden besproken, evalueren het gebruik van leukotriëenreceptorantagonisten en inhalatiecorticosteroiden. Anno 2004 kunnen we hierover het volgende besluiten:

#### Leukotriëenreceptorantagonisten

- Bij patiënten met chronisch astma en persisterende klachten heeft toevoegen van een leukotriëenreceptorantagonist aan een lage dosis inhalatiecorticosteroiden geen meerwaarde vergeleken met het toevoegen van een langwerkende  $\beta_2$ -agonist (salmeterol). Omwille van de lagere kostprijs en de mogelijkheid tot aflevering zonder afzonderlijk attest blijven de langwerkende sympaticomimetica eerste keus.
- Bij patiënten met mild tot matig persisterend astma zijn leukotriëenreceptorantagonisten geen alternatief voor inhalatiecorticosteroiden als onderhoudsbehandeling. Inhalatiecorticosteroiden aan een zo laag mogelijke werkzame dosis blijven de standaardbehandeling.

#### Inhalatiecorticosteroiden

- Patiënten met matig tot ernstig astma, bij wie de symptomen onder controle zijn met een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, kunnen op een veilige manier hun dosis inhalatiecorticosteroiden halveren, zonder negatief effect op symptomcontrole en levenskwaliteit.
- Bij patiënten met een tijdelijke toename van de astmasymptomen kan het verdubbelen van de onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden de nood aan een behandeling met orale corticosteroiden (prednison) niet reduceren.
- Bij patiënten met mild persisterend astma heeft vroegtijdig starten en langdurig toedienen van een relatief kleine dosis budesonide toegevoegd aan een astma-behandeling een gering effect op het optreden van ernstige exacerbaties, maar een effect op het verloop van astma is niet aangetoond.
- Educatieve programma's voor kinderen en adolescenten met astma hebben een positief effect op de longfunctie, de morbiditeit, de zelfcontrole en de consumptie van gezondheidszorg.



## Minerva *verklarende woordenlijst*

---

### **EuroQol**

Dit is een gestandaardiseerd instrument waarmee op vijf gezondheidsniveaus (mobiliteit, zelfzorg, dagelijkse activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie) een score (weinig, matig, veel problemen) wordt gegeven. Hieruit kan voor een individu of populatie een gewogen gezondheidsindex worden afgeleid. EuroQol is complementair aan andere 'quality of life'-meetinstrumenten (zoals SF-36). Het is bedoeld om door de patiënt zelf te worden ingevuld (in enkele minuten).

### **FEV<sub>1</sub>**

De 'Forced Expiratory Volume in 1 second', ofwel de 'EénSecondeWaarde (ESW)' is de maximale hoeveelheid lucht die een persoon na maximaal diepe inademing kan uitademen in één seconde.

### **Funnelplot**

Een funnelplot is een grafische methode om publicatiebias op te sporen bij het uitvoeren van een meta-analyse. Hiertoe wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen het aantal onderzochte personen (steekproefgrootte). De verdeling van de punten in deze grafiek dient een trechtervorm te vertonen (Engels: funnel), waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een asymmetrie in de vorm van de trechter duidt erop dat studies ontbreken (bijvoorbeeld omdat deze niet zijn gepubliceerd of door de zoekstrategie niet zijn opgespoord).

### **Gestandaardiseerd gewogen gemiddelde verschil**

Wanneer uitkomsten in verschillende studies op een verschillende schaal zijn gemeten, moeten zij voordat men kan poolen eerst worden gestandaardiseerd. Hiertoe gebruikt men de schatting van de standaarddeviatie in elke groep. Wanneer uitkomsten op een continue schaal zijn gemeten kunnen zij als gemiddelde worden weergegeven. Bij pooling houdt men rekening met de precisie van de puntschatting van de afzonderlijke studies door een wegingsfactor (1/variantie) toe te passen. Het resultaat is een gewogen gemiddelde.

### **Hazard Ratio/Rate (HR)**

De 'hazard ratio' is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox-regressiemodel.

### **Piekstroom**

De piekstroom is de maximale volumestroom die tijdens maximaal geforceerde expiratie (na volledige inademing) bereikt wordt. Deze test geeft een globale indruk van de ventilatoire functie en is geschikt voor metingen buiten het longfunctielaboratorium. Deze test is echter aspecifiek. De gemiddelde waarde bij volwassenen is 10 liter/seconde (600 liter/min). De spreiding rond de referentiewaarde bedraagt 15-20%. De piekstroomvariabiliteit (%) is het verschil tussen de hoogste waarde ('s avonds) en de laagste waarde ('s ochtends) van de dag, gedeeld door het gemiddelde van deze waarden, maal honderd.

### **Power**

De power is de mogelijkheid van een studie om de nulhypothese te verwerpen (en dus een eventueel werkelijk bestaande associatie aan te tonen). De power wordt bepaald door een aantal factoren, waaronder het voorkomen van de bestudeerde aandoening (de prevalentie), de grootte van het effect, de onderzoeksopzet en de grootte van de steekproef. Bij aanvang van een studie kiezen de onderzoekers zelf de gewenste power om hiermee de benodigde steekproefgrootte te berekenen. Meestal wordt een power van 80% als minimale vereiste beschouwd. Dit betekent dat er 80% kans is dat de studie een effect kan aantonen.

### **Short asthma morbidity score**

Aan de hand van vragen over astmasymptomen en 'noodgebruik' van een inhalator komt men tot een score die varieert van 0 (perfecte controle van astma) tot 8 (zeer slechte controle van astma).

### **St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)**

Deze vragenlijst bevat vijftig vragen (76 items) en is ingedeeld in drie categorieën: symptomen (frequentie en ernst), activiteiten (beperkingen door dyspnoe) en impact op het dagelijkse leven van de zieke. De score varieert van 0 tot 100.