

**BESLUIT**

Uit deze meta-analyse blijkt dat lithium effectief is als preventie van suïcide, vrijwillige zelfbeschadiging en mortaliteit door alle oorzaken bij patiënten met stemmingsstoornissen. Op basis van deze meta-analyse kunnen geen conclusies worden getrokken over de indicatie voor lithium bij stemmingsstoornissen in het algemeen. Bij patiënten die met lithium worden behandeld is een goede opvolging van nier- en schildklierfunctie, alsook van tekenen van toxiciteit aangewezen.

**Literatuur**

1. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, et al. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:217-22.
2. Burgess S, Geddes J, Hawton K, et al. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, Issue 3.
3. Cipriani A, Smith K, Burgess S, et al. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.
4. Pieters G. SSRI's en suïcide. *Minerva* 2006;5(1):2-5.
5. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006;8:625-39.
6. Waddington D, McKenzie IP. Overdose rates in lithium-treated versus antidepressant-treated outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:50-2.
7. National Institute of Health and Clinical Excellence. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE, 2006. [www.nice.org.uk/guidance/cg38](http://www.nice.org.uk/guidance/cg38)

**Inhalaticocorticosteroiden bij jonge kinderen met hoog risico van astma**

Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;11;354:1985-97.

Duiding: V. Godding, P. Chevalier

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

Kunnen inhalaticocorticosteroiden de verdere ontwikkeling van astma voorkomen bij jonge kinderen met een hoog risico van astma?

**Achtergrond**

Vooral bij jonge kinderen neemt de incidentie van astma toe. Dit veroorzaakt reeds tijdens de eerste levensjaren een achteruitgang van de respiratoire functies<sup>1</sup>. De vraag is of een vroege interventie met inhalaticocorticosteroiden op lange termijn de evolutie van astma bij jonge kinderen kan vertragen. Houdt het beschermende effect aan wanneer de behandeling vóór de schoolleeftijd stopgezet wordt?

**Bestudeerde populatie**

Men rekruteerde 285 kinderen tussen 2 en 3 jaar oud met een hoog risico voor het ontwikkelen van astma volgens de aangepaste voorspellende index van Castro-Rodriguez<sup>2</sup>: voorgeschiedenis van minstens vier episodes van wheezing waarvan minstens één episode bevestigd met verdere diagnostiek én aanwezigheid van minstens één majeur criterium (astma bij de ouders, eczema, sensibilisatie voor minstens één longallergeen) of van minstens twee mineure criteria (allergie voor melk, eieren of pindanoten, wheezing in afwezigheid van bovenste luchtweginfectie, eosinofilie >4%).

**Onderzoekopzet**

In een placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter, prospectieve studie werd in twee parallelle groepen het effect onderzocht van een twee jaar durende continue behandeling met fluticasonproprionaat (tweemaal daags 88 µg met inhalatiekamer) of placebo, gevolgd door één jaar observatie zonder behandeling.  $\beta_2$ -mimetica of prednisolon waren toegelaten indien nodig ('redmedicatie'). Tijdens de behandelingsduur was er elke twee maanden telefonisch contact en tijdens de observatieperiode elke maand. De ouders kregen een educatieprogramma en een geschreven actieplan voor de aanpak van exacerbaties.

**Uitkomstmeting**

Primaire uitkomstmaat: het aantal symptoomvrije dagen na twee jaar behandeling (de 15 laatste dagen tijdens het observatiejaar). Secundaire uitkomstmaten: het aantal symptoomvrije dagen tijdens de behandelperiode en verschillende technische (longfunctiemeting) en biologische parameters. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

**Resultaten**

De therapietrouw, gemeten door een chip ingebouwd in het aërosolapparaat, was niet significant verschillend (74% met fluticason en 69% met placebo). De studie-

uitval was 12% in beide groepen. Tijdens het observatiejaar werd geen significant verschil ( $p=0,78$ ) vastgesteld tussen het aantal symptoomvrije dagen met fluticason (86,8%) en met placebo (85,9%). Er was evenmin een verschil in het aantal exacerbaties, longfunctie, redmedicatie of hospitalisatie. Tijdens de behandelperiode gaf fluticason significant meer symptoomvrije dagen dan placebo ( $p=0,006$ ): 93,2% van de kinderen (95% BI 91,1 tot 94,9) versus 88,4% (84,9 tot 91,2). Tijdens deze periode traden minder exacerbaties op en gebruikten de kinderen minder redmedicatie met inhalatiecorticosteroiden. De reactiviteit van het respiratoire systeem was significant beter met fluticason. De groei was tijdens het eerste jaar van de behandeling significant afgeremd in vergelijking met placebo. In het tweede jaar was de groeisnelheid gelijk in beide groepen en tijdens het observatiejaar nam ze toe in de fluticasongroep. Deze achterstand werd echter niet volledig ingehaald, zodat op het einde van de studie het verschil  $-0,7$  cm bleef in

## BESPREKING

### *Methodologische beschouwingen*

De methodologie van deze studie is goed uitgewerkt. De basiskarakteristieken van de patiënten zijn vergelijkbaar voor de twee groepen, behalve het percentage eosinofilie dat hoger ligt in de fluticasongroep. De geïncludeerde kinderen mochten tijdens meer dan vier maanden of tijdens de inclusieperiode van een maand geen inhalatiecorticosteroiden als redmedicatie gebruiken hebben. Het gaat dus niet om kinderen met persisterend astma. De gegevens (symptomen, redmedicatie) worden telefonisch verzameld, zodat **recall bias** mogelijk is. Het meten van de compliantie met een chip, die is ingebouwd in het aerosolapparaat, is een pluspunt voor de evaluatie. We weten niet of de risicoscore van Castro-Rodriguez op de ontwikkeling van astma gevalideerd is voor verschillende populaties en omstandigheden. Spirometrie was voorzien in het protocol, maar dit onderzoek werd omwille van de leeftijd slechts bij 56% van de kinderen uitgevoerd. De resultaten hiervan zijn niet vermeld, evenmin als de resultaten na het vergelijken van de studieduur met enkele maanden.

### *Astma en wheezing*

Prospectieve studies tonen aan dat een grote meerderheid van de gevallen van persisterend astma zeer vroeg in het leven begint. Afwijkingen van de longfuncties zijn dikwijls aanwezig aan het begin van de schoolleeftijd en worden geassocieerd met de ernst van astma. Histopathologische kenmerken van remodelering van de ademhalingswegen zijn regelmatig vastgesteld bij biopsieën bij kinderen die lijden aan astma, maar niet bij jonge kinderen met wheezing. Remissie is eveneens mogelijk en wordt dikwijls gezien bij kinderen met tijdelijke wheezing<sup>1</sup>.

### *Andere studies*

Deze studie toont aan dat bij jonge kinderen een behandeling van twee jaar met inhalatiecorticosteroiden

het nadeel van de fluticasongroep:  $19,2 (\pm 2)$  cm versus  $19,9 (\pm 2,2)$  cm groei ( $p=0,008$ ).

### **Conclusie van de auteurs**

De auteurs besluiten dat de natuurlijke evolutie van astma bij kinderen met een hoog risico van astma niet wijzigt na een behandeling van twee jaar met inhalatiecorticosteroiden. Deze studie levert dus geen onderbouwing voor een beschermend effect van inhalatiecorticosteroiden na het stoppen van de behandeling.

### **Financiering**

National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, National Jewish Medical and Research Center

### **Belangenvermenging**

Alle auteurs hebben vergoedingen ontvangen van meerdere farmaceutische firma's voor 'consultancies', onderzoek of lezingen op congressen.

een verbetering geeft van meerdere uitkomsten. Na het stoppen van de behandeling verdwijnt de winst echter. Twee andere studies onderzochten dezelfde vraag. Bisgaard et al. vergeleken het effect van inhalatiecorticosteroiden (budesonide) met placebo tijdens intermitterende episodes van wheezing bij 411 zuigelingen (één maand oud) met een astmatische moeder<sup>3</sup>. Op de leeftijd van drie jaar was het aantal kinderen met persisterende wheezing in beide onderzoeksgroepen gelijk. Een andere studie over preventie van secundair astma bij jonge kinderen met wheezing vond evenmin een verschil op lange termijn tussen toediening van fluticason en placebo<sup>4</sup>. Uit deze studies kunnen we dus besluiten dat inhalatiecorticosteroiden op lange termijn geen effect hebben. De twee studies die fluticason gebruiken aan een dosis van  $10 \mu\text{g}$  tweemaal daags tonen een daling in symptoomscore tijdens de duur van de behandeling. Intermitterend gebruik van budesonide heeft echter geen enkel effect, zelfs niet op korte termijn. In deze studie van Guilbert was de groeiachterstand na drie jaar nog niet ingehaald en we weten niet hoe dit op de langere termijn evolueert.

### *Voor de praktijk*

Intermitterend gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen met wheezing heeft dus geen effect, noch op korte noch op lange termijn. Continu gebruik van inhalatiecorticosteroiden vermindert de symptomen en verbetert de respiratoire functie bij jonge kinderen met recurrenthe wheezing, maar bij wie de diagnose van astma voldoende zeker is<sup>5</sup>. Men moet inhalatiecorticosteroiden reserveren voor de indicatie van niet-gecontroleerd astma (stap 2 in de behandeling van astma in geval van onvoldoende controle van exacerbaties met  $\beta_2$ -mimetica)<sup>1</sup>. Een behandeling met inhalatiecorticosteroiden vermindert de symptomen en heeft een gunstig effect op de reactiviteit van het respiratoire systeem, maar de effecten verdwijnen na het stoppen van de

behandeling. De behandeling vermindert de groeisnelheid<sup>5</sup> en zou hierop een reboundeffect kunnen hebben bij het stoppen, wat gesuggereerd wordt in de huidige studie. De vraag naar de duur van deze behandeling

blijft dus onbeantwoord. Een grondige behandeling instellen moet gepaard gaan met een controle van blootstelling aan tabaksrook en allergenen<sup>1</sup>.

## BESLUIT



Deze studie toont aan dat toediening van inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen met een hoog risico voor ontwikkelen van astma, de natuurlijke evolutie niet verandert. De symptomen verbeteren tijdens de behandeling maar komen terug na het stopzetten ervan. Eerdere studies hadden gelijkaardige resultaten.

## Literatuur

1. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2006. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
2. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
3. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
4. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al; IFWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754-62.
5. Keeley D, McKean M. Asthma and other wheezing disorders in children. *Clin Evid* 2006;16:74-81.

## Antirefluxbehandeling bij chronische hoest

Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, et al. Systematic review and meta-analysis of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ* 2006;332:11-7.

Duiding: T. Poelman



## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is het effect van een antirefluxbehandeling bij volwassenen en kinderen met chronische hoest zonder onderliggende aandoening van het ademhalingsstelsel?

### Achtergrond

Uit cohortstudies bij volwassenen is gebleken dat gastro-oesophagale refluxziekte (GORD) verantwoordelijk is voor 21 tot 41% van alle gevallen van chronische specifieke hoest<sup>1</sup>. In sommige richtlijnen over chronische hoest wordt een empirische behandeling voor GORD aanbevolen<sup>2,3</sup>.

### Methode

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

Cochrane Library, MEDLINE en EMBASE, referentielijsten van relevante publicaties en schriftelijk contact met auteurs.

#### Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies die het effect onderzochten van een antirefluxbehandeling bij volwassenen of kinderen met chronische (>3 weken) specifieke hoest (zonder onderliggende aandoening van de luchtwegen). Uiteindelijk werden elf studies geselecteerd, met in totaal 383 patiënten.

### Bestudeerde populatie

Drie studies werden uitgevoerd bij kinderen (n=200), waarvan twee studies bij zuigelingen ( $\leq 2$  jaar). Acht studies werden uitgevoerd bij volwassenen (n=149). Op één studie na werd GORD met verdere diagnostiek bevestigd.

### Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: het aantal patiënten dat niet volledig herstelde tijdens de behandeling ('failure to cure'). Secundaire uitkomstmaten: het aantal patiënten zonder belangrijke verbetering, gemiddeld verschil in hoestfrequentie en in hoestscore op het einde van de studie en aantal ongewenste effecten en complicaties.

### Resultaten

#### Kinderen

Geen van de drie studies bij kinderen toonde een significante invloed van antirefluxbehandeling (ingedikte voeding, conservatieve antirefluxmaatregelen, cisapride en domperidon) op hoesten.

#### Volwassenen

In één placebo-gecontroleerde, cross-over studie vond men na twee weken behandeling met ranitidine een significante verbetering van de hoestscore. In een