

Nut van inhalatiecorticosteroiden bij RSV-infectie?

- **Klinische vraag** Heeft een onmiddellijke toediening van inhalatiecorticosteroiden na een RSV-infectie van de lage luchtwegen en verderzetting van deze behandeling gedurende drie maanden effect op het optreden en de ernst van recurrenthe wheezing bij zuigelingen?
- **Achtergrond** Een infectie van de lage luchtwegen met het respiratoir syncytiaal virus (RSV) is een frequente oorzaak van hospitalisatie bij jonge kinderen en gaat vaak gepaard met recurrenthe episodes van wheezing. Op zesjarige leeftijd zou het risico 4,3 maal groter zijn¹. Inhalatiecorticosteroiden worden regelmatig gebruikt als preventie van recurrenthe wheezing, maar hun effect werd nog niet onderzocht in een RCT.

Duiding
P. Chevalier

Referentie

Ermers MJ, Rovers MM, van Woensel JB, et al; RSV Corticosteroid Study Group. The effect of high dose inhaled corticosteroids on wheeze in infants after respiratory syncytial virus infection: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2009;338:b897.

Bestudeerde populatie

- 243 kinderen jonger dan dertien maanden, gehospitaliseerd omwille van een luchtweginfectie door het RSV-virus in 19 Nederlandse pediatrie ziekenhuisafdelingen, 52% jongens
- 7% had mechanische beademing nodig
- 46% van de kinderen had wheezing bij aanvang van de studie
- exclusie: eerder gebruik van corticosteroiden, voorgeschiedenis van cardiale of pulmonaire aandoeningen, eerdere ziekte episode met wheezing.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicenter studie
- interventie (n=119): 200 µg beclometason (extrafijne partikels) in een doseeraërosol met voorzetskamer tweemaal per dag gedurende drie maanden
- controle (n=124): placebo in dezelfde toedieningsvorm
- de behandeling startte binnen de 24 uur na de diagnose van een RSV-infectie (immunofluorescentietest op nasopharyngeaal aspiraat)
- follow-up gedurende de drie maanden behandeling en gedurende één jaar na de behandeling
- **intention to treat analyse** met **imputatie** (verrekenings-techniek) van de ontbrekende gegevens.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal dagen wheezing gedurende het jaar dat volgt op de drie maanden behandeling
- secundaire uitkomstmaten: aantal dagen hoest, aantal dagen nood aan respiratoire medicatie, hospitalisatieduur, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, longfunctie, ongewenste effecten op de groei, incidentie van candidose
- 2 (x 2) vooraf gedefinieerde subgroepen: al of niet nood aan mechanische beademing en al of niet wheezing bij inclusie (op basis van auscultatie).

Resultaten

- 7% studie-uitval
- primaire uitkomstmaat 'aantal dagen wheezing': de rate ratio voor beclometason/placebo bedroeg 0,83 (p=0,31). Er was geen significant verschil voor de totale groep, noch voor de subgroep van kinderen met wheezing tijdens de infectie. Voor de subgroep van kinderen zonder mechanische beademing bij aanvang bedroeg de absolute reductie van het aantal dagen wheezing 2,1% (4,3% in de beclometasongroep versus 6,4% in de placebogroep; p=0,046); deze reductie was meer uitgesproken tijdens de eerste zes maanden
- secundaire uitkomstmaten: geen significant verschil in het aantal kinderen met wheezing (62 versus 61%), hoest (86 versus 83%), nood aan bronchodilatatie (42% versus 40%) of aan inhalatiecorticosteroiden (26% versus 25%)
- geen ernstige ongewenste effecten gerapporteerd, geen verschil in aantal kinderen met candidose, geen verschil in lengte op de leeftijd van twee jaar.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een hoge dosis beclometason via inhalatie (van extrafijne partikels), vroegtijdig gestart bij gehospitaliseerde kinderen met een luchtweginfectie door het RSV-virus en verdergezet gedurende drie maanden, geen belangrijk effect heeft op recurrenthe wheezing. Systematisch gebruik van deze behandeling bij een luchtweginfectie met het RSV-virus is volgens de auteurs dus niet aanbevolen.

Financiering: Dutch Asthma Foundation; studiemedicatie en inhalatiesystemen werden gratis verstrekt door de commercialiserende firma's.

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
2. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, Issue 2.
3. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo CJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2009;123:e519-e525.
4. Chevalier P. Inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen. *Minerva* 2009;8(10):152.

5. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009;360:339-53.
6. Chevalier P. Preventieve inhalatie met fluticasone bij jonge kinderen. *Minerva* 2009;8(10):152.
7. Bisgaard H, Flores-Nunez A, Coh A, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:854-60.
8. Godding V. Acute bronchiolitis: vernevelen met hypertone zoutoplossing? *Minerva* 2009;8(8):106-7.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze RCT voldoet aan de regels van de kunst: **sequentiele toewijzing** aan de onderzoeksgroepen, elk blok bestaat uit zes nummers en het aantal blokken per ziekenhuis ligt vast, **concealment of allocation** en dubbelblindering (actief geneesmiddel en placebo in hetzelfde inhalatiesysteem en met dezelfde smaak). De analyse gebeurde volgens intention to treat met imputatie van de ontbrekende gegevens voor de verschillende uitkomstmaten. Met een vooropgesteld aantal te includeren patiënten van 250 had de studie een power van 90% om een klinisch relevant verschil van 14 dagen met wheezing tussen beide studie-armen te kunnen aantonen. De onderzoekers slaagden er echter niet in om het vereiste aantal patiënten te includeren.

Resultaten in perspectief

Meerdere studies onderzochten reeds het effect van inhalatiecorticosteroiden bij kinderen op recurrenente wheezing na luchtweginfecties. Deze populatie is echter ruimer dan de populatie in de hier besproken studie. Een eerste meta-analyse van de Cochrane Collaboration (2000) toonde geen statistisch significante winst aan van inhalatiecorticosteroiden tijdens episodes van wheezing, en evenmin als onderhoudsbehandeling². De resultaten van een meta-analyse uit 2009, waarvan een bespreking verscheen in *Minerva*, toonden het nut aan van inhalatiecorticosteroiden voor symptomcontrole bij kinderen jonger dan vijf jaar met episodes van recurrenente wheezing met of zonder diagnose van astma. Het natuurlijke verloop van de aandoening werd echter niet beïnvloed^{3,4}.

Een RCT (2009)^{5,6} onderzocht het nut van een hoge dosis fluticason bij kinderen tussen één en zes jaar met episodes van wheezing gerelateerd aan luchtweginfecties. In de fluticasongroep hadden de kinderen minder nood aan systemische corticosteroiden dan in de placebogroep. Wel was er een vertraging van de groei en minder gewichtstoename. Daarom besloten de auteurs dat de risico's van deze behandeling groter waren dan de winst.

In de hier besproken RCT gaat het om een meer specifieke populatie, namelijk kinderen met een eerste episode van een lage luchtweginfectie veroorzaakt door het RSV-virus, met of zonder wheezing. Tot op heden is er geen enkel geneesmiddel dat bewezen heeft enig effect te hebben, noch op de regressie, noch op de latere ademhalingsproblemen van dit soort infectie. Sommige experts suggereerden een effect van de leukotriënenreceptorantagonisten, maar zelf konden ze dit niet bevestigen in een RCT⁷.

In de hier besproken studie konden de auteurs geen winst aantonen van een hoge dosis beclometason gedurende drie maanden, behalve voor de kinderen die geen mechanische beademing nodig hadden. De p-waarde van dit positieve resultaat bedroeg echter 0,046, wat niet als significant kan beschouwd worden voor dergelijke subgroepanalyse. Bij analyse van de subgroep met kinderen die wheezing hadden bij auscultatie, kon men geen winst aantonen van een vroegtijdige toediening van inhalatiecorticosteroiden. Het onvoldoende aantal geïncludeerde kinderen kan echter wel verantwoordelijk zijn voor het feit dat de auteurs geen verschil konden vaststellen.

Voor de praktijk

Bij jonge kinderen met een lage luchtweginfectie veroorzaakt door het RSV-virus, is van geen enkele behandeling de werkzaamheid op de symptomen aangetoond. Verneveling in het ziekenhuis met hypertone zoutoplossing vormt hier eventueel een uitzondering op⁸. Er is evenwel geen bewijs dat een initiële behandeling het aantal recurrenente episodes van wheezing na deze infectie vermindert. Vroegtijdige toediening (binnen de 24 uur na de diagnose) van een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden en verderzetting van deze behandeling gedurende drie maanden heeft evenmin een preventief effect.

● Besluit *Minerva*

In deze RCT werd het effect onderzocht van een hoge dosis beclometason gedurende drie maanden bij kinderen jonger dan dertien jaar die gehospitaliseerd waren omwille van een lage luchtweginfectie met het RSV-virus. De behandeling had geen preventief effect op latere episodes van wheezing.

