

Klinische vraag

Welke zijn de relatieve werkzaamheid en veiligheid van een intermitterende versus een dagelijkse toediening van inhalatiecorticosteroiden voor de behandeling van persisterend astma bij kinderen of volwassenen?

Referentie Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 12.

Guiding Frédéric Pierart, Pneumologie pédiatrique, CHC Clinique de l'Espérance, Montegnée; Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Airways Group Specialised Register of trials (CAGR), dat gebaseerd is op systematische zoekacties in the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED en PsycINFO
- raadpleging van tijdschriften over pneumologie, abstracts van meetings, ClinicalTrials.gov en contact met auteurs van de originele studies voor het opsporen van niet-gepubliceerde studies
- tot december 2011.

Geselecteerde studies

- RCT's die een dagelijkse behandeling met inhalatiecorticosteroiden (ICS) vergelijken met een intermitterende behandeling (behandeling start voor een korte periode bij het optreden van een exacerbatie); bij patiënten met persisterend astma
- studies waarin de dosis ICS tijdens de exacerbaties verhoogd werd en/of de dosis niet gelijk verdeeld was tussen de onderzoeksgroepen, waren toegelaten
- co-interventies waren niet toegelaten behalve noodmedicatie met bèta-2-mimetica en orale corticosteroiden
- exclusie: studies met langwerkende bèta-2-mimetica, behandeling korter dan 4 weken, niet in het protocol opgenomen behandeling van exacerbaties, behandeling op een spoeddienst
- inclusie van 6 RCT's.

Bestudeerde populatie

- 2 studies bij kinderen (van 1 tot 5 jaar) met vermoeden van of met risico van persisterend astma (terugkerende episodes van wheezing, niet-bevestigd persisterend astma)
- 3 studies bij kinderen (van 5 tot 18 jaar) en 2 studies bij volwassenen (18 tot 65 jaar) met persisterend astma
- 1 211 deelnemers; duur van de interventie: 12 tot 52 weken
- ICS: budesonide of beclomethason.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: één of meerdere astma-exacerbaties die het gebruik van een oraal corticosteroid vereisen; ernstige ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten: exacerbaties die hospitalisatie vereisen, exacerbaties die een spoedraadpleging vereisen, de tijd tot het optreden van een exacerbatie die het gebruik van orale corticosteroiden vereist, veranderingen in astma-controle, biologische markers van ontsteking, veiligheid (algemene en specifieke (groei, bijnierschorsinsufficiëntie) ongewenste effecten) en aantal personen dat de studie stopzette.

Achtergrond

Voor de behandeling van persisterend astma bij kinderen of volwassenen raden de praktijkrichtlijnen het dagelijkse gebruik aan van inhalatiecorticosteroiden¹⁻³. De therapietrouw aan deze chronische behandeling vormt in de praktijk vaak een drempel. De vrees voor ongewenste effecten (vertraagde groei bij de continue toediening van inhalatiecorticosteroiden aan kinderen), heeft ertoe aangezet om het effect van een intermitterende behandeling met (inhalatie)corticosteroiden te onderzoeken bij kinderen^{4,5}, en ook bij volwassenen⁶. Deze systematische review zet alle studies hierover op een rijtje.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten
 - ~ astma-exacerbatie(s) met nood aan een oraal corticosteroid (n=1 204): RR 1,07; 95% BI van 0,87 tot 1,32; leeftijd, ernst van astma, step-up toediening en duur van de studie hadden geen invloed op deze uitkomst
 - ~ ernstige ongewenste effecten (n=1 055): RR 0,82; 95% BI van 0,33 tot 2,03
- secundaire uitkomstmaten
 - ~ de intermitterende behandeling had een minder gunstig effect dan de dagelijkse behandeling voor de volgende uitkomstmaten: verandering van de PEF ten opzichte van de aanvangswaarde (-2,56%; 95% BI van -4,49% tot -0,63%), minder dagen zonder symptomen (**gestandaardiseerd gemiddeld verschil** -0,15; 95% BI van -0,28 tot -0,03), minder dagen met astma-controle (-9%; 95% BI van -14% tot -4%), meer nood aan een bèta-2-mimeticum, meer uitademing van stikstofmonoxide
 - ~ geen verschil voor ESW, kwaliteit van leven, bronchiale hyperreactiviteit, ongewenste effecten, hospitalisatie, raadpleging van een spoeddienst en withdrawal
 - ~ studies bij kinderen: betere groei (0,41 cm versus aanvangswaarde; 95% BI van 0,13 tot 0,69) bij een intermitterende toediening van ICS (n=532; budesonide en beclomethason) dan bij een dagelijkse toediening.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er bij kinderen en volwassenen met persisterend astma en bij kinderen in de voorschoolse leeftijd met vermoeden van persisterend astma, geen verschil is tussen een intermitterende en een dagelijkse toediening van ICS op het vlak van nood aan orale corticosteroiden en van frequentie van ernstige ongewenste effecten. Er is evenmin bewijs van equivalentie. Voor verschillende indicatoren van longfunctie, luchtweg-inflammatie, astma-controle en nood aan andere geneesmiddelen, is een dagelijkse toediening superieur aan een intermitterende toediening. Beide behandelingen lijken veilig, maar de dagelijkse toediening via inhalatie van budesonide en beclomethason ging gepaard met een matige groeistop in vergelijking met een intermitterende toediening. De clinicus zal zorgvuldig de potentiële voordelen van elke therapeutische optie afwegen tegen de nadelen, rekening houdende met de onbekende impact van een intermitterende therapie op de groei van de longen en op de afname van de longfunctie op lange termijn (>1 jaar).

Methodologische beschouwingen

De auteurs volgden een strikte methodologie voor het opzetten van deze systematische review: ze raadpleegden verschillende databanken, stelden precieze criteria op voor de selectie van RCT's, evalueerden de methodologische kwaliteit van de oorspronkelijke studies, extraheerden de gegevens met 2 auteurs onafhankelijk van elkaar en definieerden duidelijk de behouden uitkomstmaten. De methodologische kwaliteit van alle behouden studies was zeer goed op basis van de evaluatie van de klassieke criteria: **sequentie** en **geheimhouding van de toewijzing**, blinding van de patiënten, onderzoekers en evaluatoren, volledige resultaten en volledige vermelding van de resultaten. Het aantal behouden studies was evenwel gering. De waarde van de funnel plot die geen publicatiebias aantoonde voor 1 van de 2 primaire uitkomstmaten, is dus voor discussie vatbaar. Een patiëntenaantal van 1 211 voor zo'n frequente pathologie is verrassend. De resultaten van de verschillende studies zijn wel homogeen, maar met ruime betrouwbaarheidsintervallen en de duur van de studies varieerde sterk (12 tot 52 weken).

Resultaten in perspectief

In deze meta-analyse is er geen verschil tussen een intermitterende toediening (op het ogenblik van een exacerbatie) en een dagelijkse toediening van inhalatiecorticosteroiden op het vlak van aantal exacerbaties dat de inname van orale corticosteroiden vereist bij kinderen of volwassenen met mild persisterend astma. Geen verschil betekent evenwel niet dat beide behandelingen globaal genomen equivalent zijn, want zoals de auteurs zelf benadrukken kan de frequentie van de exacerbaties zowel afnemen met 17% als toenemen met 32% bij een intermitterende behandeling versus een dagelijkse behandeling. Een dagelijkse, continue toediening heeft enkele gunstige effecten op respiratoire parameters of op astma-controle, maar kan bij kinderen ook de groei afremmen.

Voor de behandeling van exacerbaties gebruikte men in de oorspronkelijke studies van de meta-analyse verschillende schema's: verviervoudiging van de dosis ICS tot 800 en tot 1 600 µg per dag in beide onderzoeksgroepen; verviervoudiging van de dosis ICS tot 2 000 µg per dag alleen in de intermitterende behandelingsgroep; ICS plus kortwerkend bèta-2-mimetica indien nodig in beide groepen of alleen in de intermitterende behandelingsgroep.

In een vroegere Minervabespreking wezen we er al op dat een verdubbeling van de onderhoudsdosis geen bewezen nut heeft voor de behandeling van een exacerbatie⁷. Dat is overigens in een latere studie bevestigd⁸. Ook de resultaten van een systematische review van de Cochrane Collaboration bevestigen dat een verhoging van de dosis ICS naar 1 000 tot 2 000 µg per dag voor de behandeling van exacerbaties geen effect heeft op het gebruik van orale corticosteroiden als noodmedicatie⁹. Deze vaststellingen verklaren waarschijnlijk ook het falen van de behandeling in de groep met intermitterende toediening.

Voor kinderen tussen 2 en 3 jaar met episodes van wheezing, stelde Minerva eerder ook vast dat de toediening van ICS bij deze jonge kinderen met een hoog risico voor het ontwikkelen van astma, de natuurlijke evolutie niet verandert; de symptomen verbeteren tijdens de behandeling, maar komen terug na het stopzetten van de behandeling¹⁰. Bij de bespreking van een meta-analyse over ICS bij kinderen jonger dan 5 jaar en met episodes van recurrente wheezing met of zonder diagnose van astma, besloten we dat de resultaten het nut bevestigen van ICS voor symptoomcontrole; we beklemtoonden wel het belang om regelmatig de noodzaak te evalueren van deze behandeling, die geen invloed heeft op de natuurlijke evolutie van de aandoening¹¹.

Effect van inhalatiecorticosteroiden op de groei bij kinderen

In 2002 besprak Minerva een studie die de groei onderzocht bij kinderen die langdurig ICS (budesonide) gebruikten¹². In deze studie (de derde studie die gepubliceerd was over dit onderwerp) was de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd van de kinderen die langdurig budesonide via inhalatie hadden gebruikt, niet gewijzigd, hoewel de groeisnelheid in de eerste jaren van deze behandeling wat trager verliep¹³. De hier besproken meta-analyse voegt daar geen extra informatie aan toe: na 44 tot 52 weken waren de kinderen in de dagelijkse behandelingsgroep immers 0,41 cm minder gegroeid dan de kinderen in de intermitterende behandelingsgroep en resultaten op langere termijn ontbreken.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met een klein aantal studies van goede methodologische kwaliteit bij kinderen en volwassenen met mild persisterend astma, toont geen verschil aan tussen een intermitterende behandeling met inhalatiecorticosteroiden (op het ogenblik van een exacerbatie) en een dagelijkse behandeling op het vlak van het aantal exacerbaties die een oraal corticosteroid vereisen. Het is evenwel niet aangetoond dat beide behandelingen werkelijk equivalent zijn.

Voor de praktijk

Voor de behandeling van persisterend astma bij kinderen of volwassenen raden de richtlijnen een dagelijkse behandeling met inhalatiecorticosteroiden aan over een lange termijn¹⁻³. We beschikken over onvoldoende gegevens in de literatuur over het nut van een intermitterende behandeling (dus op het ogenblik van een exacerbatie) met inhalatiecorticosteroiden om te besluiten dat deze therapeutische optie een equivalent alternatief is.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Financiering van de studie niet vermeld

Belangenconflicten van de auteurs FD kreeg verschillende vergoedingen van farmaceutische firma's; de overige 2 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.