

Astma bij kinderen: heeft toevoegen van anticholinergica zin?

PLOTNICK LH, DUCHARME FM. *Should inhaled anticholinergics be added to β_2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. BMJ 1998;317:971-7.*

Duiding: J. Kips, Dienst Longziekten, Universitair Ziekenhuis Gent.



<i>Klinische vraag</i>	Is het toevoegen van inhalatie-anticholinergica in de behandeling van astma bij kinderen en adolescenten effectief en veilig?
<i>Achtergrond</i>	Een snelle bronchodilatatie wordt bereikt met β_2 -mimetica. Anticholinergica zoals ipratropium en atropine hebben een tragere werking, maar hebben mogelijk een gunstig effect op bronchiale secretie. Met een combinatie van de twee medicamenten zou een verbeterde en verlengde bronchodilatatie kunnen worden bereikt. Dit literatuuroverzicht onderzoekt in hoeverre het toevoegen van anticholinergica aan β_2 -mimetica tot klinische verbetering leidt. Voorts vroeg men zich af of dit effect van anticholinergica werd beïnvloed door de intensiteit van de behandeling, de ernst van de aanval en het gelijktijdig gebruik van corticosteroïden.
<i>Bestudeerde populatie</i>	De elf studies die voor analyse in aanmerking kwamen, onderzochten in totaal 873 patiënten in de leeftijd van 13 maanden tot 18 jaar.
<i>Onderzoeksopzet</i>	Systematisch literatuuronderzoek van RCT's. Inclusiecriteria waren: studies uitgevoerd in een spoedopnamedienst bij kinderen en adolescenten vanaf 18 maanden tot 17 jaar oud die een niet-geprovoceerde aanval van acuut astma doormaakten, waarbij eenmalige of multipale toediening van kortwerkende anticholinergica aan behandeling met β_2 -mimetica werd onderzocht in vergelijking met β_2 -mimetica alleen. Men heeft op vijf manieren uitvoerig naar relevante studies gezocht: ten eerste in de databanken Medline (1966-97), Embase (1980-97) en Cinahl (1982-97), ten tweede handmatig in tijdschriften geselecteerd door de Cochrane Collaboration, ten derde in bibliografieën van gevonden publicaties, ten vierde door middel van een oproep bij de fabrikant van ipratropiumbromide en ten slotte via navraag bij onderzoekers. De methodologische kwaliteit van elke studie werd vastgesteld met behulp van de Jadadschaal .
<i>Uitkomstmeting</i>	Primaire uitkomstmaat was opname in het ziekenhuis. Secundaire uitkomstmaten waren: verandering in longfunctie, behoefte aan additionele bronchodilatatie, percentage herval en bijwerkingen.
<i>Resultaten</i>	Van de zevenendertig studies die werden geïdentificeerd, waren er tien voor analyse bruikbaar. Zes van de tien studies hadden een hoge methodologische kwaliteit. In de

studies met eenmalige dosering (250 µg ipratropiumbromide) kon men geen effect op het aantal ziekenhuisopnames vaststellen. Wel werd een significante verbetering van de longfunctie vastgesteld na zestig en na honderdtwintig minuten. In de studies met herhaalde toevoeging van ipratropiumbromide aan een β_2 -mimeticum volgens een vast schema (één van deze vijf studies onderzocht ook de eenmalige toediening) werd wel een significante reductie van het aantal ziekenhuisopnames met 30% gezien in de gecombineerde groep. Om één opname te voorkomen dienen elf kinderen te worden behandeld (95% BI 5-250). In één studie met meerdere inhalaties van atropine sulfaat toegevoegd aan een β_2 -mimeticum tot een acceptabele klinische respons was bereikt, werden geen significante verschillen in uitkomst waargenomen. Patiënten behandeld met anticholinergica hadden niet vaker last van misselijkheid, braken of tremor. De auteurs concluderen dat het toevoegen van herhaalde doseringen anticholinergica aan behandeling met een β_2 -mimeticum veilig is, de longfunctie verbetert en het aantal ziekenhuisopnames vermindert. Herhaalde toedieningen verdienen de voorkeur boven een eenmalige toediening alhoewel hiervoor alleen bij schoolkinderen en adolescenten met een ernstige astma-aanval bewijs bestaat.

Interventie	Aantal studies	Aantal patiënten	Effect		
			Ziekenhuis-opname RR (95% BI)	Longfunctie na 60 min. SMD (95% BI)	Longfunctie na 120 min. SMD (95% BI)
Multiple dose-fixed	5	453	0,93 (0,65 tot 1,32)	-0,57 (-0,93 tot -0,21)	-0,53 (-0,90 tot -0,17)
Single dose	5	366	0,72 (0,53 tot 0,99)	-0,66 (-0,95 tot -0,37)	
Multiple dose-flexible	1	31			

RR: relatief risico

SMD: standardised mean difference

Tabel: Overzicht van de resultaten van drie verschillende toedieningsprotocollen: herhaalde toediening volgens een vast schema (multiple dose-fixed), eenmalige toediening (single dose) en herhaalde toediening tot klinische verbetering (multiple dose-flexible).

Bespreking

Het wordt algemeen aanvaard dat kortwerkende β_2 -mimetica via inhalatie de meest doeltreffende behandeling van een acute astma-aanval uitmaken, ook bij kinderen. Of het hieraan toevoegen van anticholinergica via inhalatie een bijkomend effect heeft, wordt omstreden. Een meta-analyse in 1995 gaf aan dat de combinatie weliswaar een bijkomend bronchodilaterend effect had, maar het aantal hospitalisaties niet verminderde¹. Het huidige artikel is een nieuwe meta-analyse, die in totaal gegevens van 718 patiënten toevoegt aan het vorige rapport. Resultaten lijken erop te wijzen dat het toevoegen van een eenmalige dosis anticholinergica geen significant effect heeft. Het intermitterend toevoegen van anticholinergica (2 tot 5 doses om de 20 tot 60 minuten) redu-

ceert wel het aantal hospitalisaties met 30% en heeft een sterker bronchodilaterend effect. Vrij verrassend daarentegen is dat de systematische combinatie niet beter scoort dan monotherapie met β_2 -mimetica.

Bij deze meta-analyse horen enkele kritische bemerkingen die de hogervermelde, ietwat tegenstrijdige resultaten minstens ten dele kunnen verklaren. Twee van de elf opgenomen studies betreffen niet-gepubliceerde resultaten en hebben samen betrekking op 471 van de 718 patiënten. Zelfs al leidt een subanalyse van de resultaten zonder beide niet-gepubliceerde studies tot hetzelfde resultaat, toch verzwakt dit de kracht van de studie.

De voor de praktijk meest relevante studie (systematisch gebruik van combinatiepreparaat versus monotherapie) is bovendien klein (31 patiënten) en weinig gedetailleerd. Dit gebrek aan detail geldt voor de volledige meta-analyse: zo is het onduidelijk welke doses van anticholinergica en/of β_2 -mimetica werden gebruikt en hoe de geneesmiddelen werden toegediend (vernevelaar versus doseeraërosol). De bijkomende waarde van deze meta-analyse is bijgevolg bijzonder gering. Wat er wel duidelijk uitkomt, is dat het toevoegen van anticholinergica geen bijkomende bijwerkingen heeft. De huidige aanbevelingen om in eerste instantie β_2 -mimetica toe te dienen, gezien het snel en krachtig bronchodilaterend effect ervan, blijft dan ook overeind ^{2,3}. Zoals geponeerd door het NHG, kan bij een ernstige astma-aanval na het toevoegen van een β_2 -mimeticum extra toediening van anticholinergica worden overwogen, daarbij speculerend op enig bijkomend en relatief langdurig bronchodilaterend effect zonder bijwerkingen ². De kracht van deze aanbeveling wordt echter niet duidelijk beïnvloed door de meta-analyse van PLOTNICK en DUCHARME.

Literatuur

- 1 OSMOND MH, KLASSEN TP. *Efficacy of ipratropium bromide in acute childhood asthma – a meta-analysis. Acad Emerg Med* 1995;2:651-6.
- 2 DIRKSEN WJ, GEIJER RMM, DE HAAN M, et al. *NHG-Standaard Astma bij kinderen (eerste herziening). Huisarts Wet* 1998;41:130-43.
- 3 STOFFELEN H, DE SCHAMPELEIRE L, VAN PEER W. *WVH-Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: astma bij kinderen. Huisarts Nu* 1999;28:351-73.
- 4 EVERARD ML, KURIAN M. *Anti-cholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years (Cochrane Review)*. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.



Aanbeveling voor de praktijk

Bij een acute astma-aanval bij kinderen en adolescenten blijven β_2 -mimetica eerste keus. Het toevoegen van anticholinergica via inhalatie kan worden overwogen, maar is nog onvoldoende onderbouwd.

De redactie