



Behandeling van astma

Geachte lezer,

Voor u ligt een nieuw themanummer van Minerva over de behandeling van astma. Een aantal studies die verschillende aspecten van de aanpak van astma onderzoeken, zijn door collega's voor u geduid.

In de SOCS- en SLIC-studies onderzocht men of langwerkende β_2 -agonisten een alternatief kunnen zijn voor inhalatiecorticosteroiden (in mono- of in combinatietherapie) in de behandeling van patiënten met chronisch persisterend astma.

De studie van ROBINSON et al. onderzoekt of het toevoegen van leukotrieen-receptor antagonist een meerwaarde heeft bij patiënten met chronisch astma dat onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticoiden al dan niet geassocieerd met langwerkende β_2 -agonisten, theofylline en/ of orale steroiden.

Langdurige toediening van inhalatiecorticosteroiden bij kinderen met astma roept vragen op naar de langetermijneffecten. In een gerandomiseerde studie volgde men de groei van kinderen die werden behandeld met budesonide-inhalatie. In de rubriek 'Minerva kort' wordt stilgestaan bij een andere studie die de effecten hiervan over een periode van gemiddeld tien jaar onderzoekt.

Tot slot geven twee systematische reviews informatie over het effect van verschillende types inhalatoren voor het toedienen van β_2 -mimetica en inhalatiecorticosteroiden bij volwassenen. Het instrueren en controleren van de inhalatietechniek van de patiënt is hierbij van groot belang.

Ter informatie geven we in deze inleiding een overzicht van twee richtlijnen met betrekking tot de behandeling van astma bij volwassenen (NHG-Standaard) en bij kinderen (WVH-Aanbeveling).

De redactie van Minerva wenst u veel leesgenot.

Behandeling van astma bij volwassenen

	Criteria	Behandeling
Stap 1 Intermitterend astma	<1x/ week symptomen	Kortwerkend β_2 -mimeticum of Ipratropiumbromide bij >60 jaar
Stap 2 Mild persisterend astma	>1x/ week symptomen of $\geq 2x$ /dag inhalaties met kortwerkend β_2 -mimeticum gedurende 2-4 weken	Lage tot matige* dosis inhalatiecorticosteroiden of Cromoglicinezuur (Cromoglycaat) bij allergisch astma
Stap 3 Matig persisterend astma	Geen verbetering na 3 maanden behandeling met een matige dosis inhalatiecorticosteroiden	Matige dosis inhalatiecorticosteroiden + langwerkend β_2 -mimeticum of Hoge dosis inhalatiecorticosteroiden
Stap 4 Ernstig persisterend astma	Geen verbetering met stap 3-medicatie	Hoge* dosis inhalatiecorticosteroiden + langwerkend β_2 -mimeticum of Hoge dosis inhalatiecorticosteroiden + Ipratropiumbromide of Hoge dosis inhalatiecorticosteroiden + langwerkend β_2 -mimeticum + Ipratropiumbromide of orale steroiden

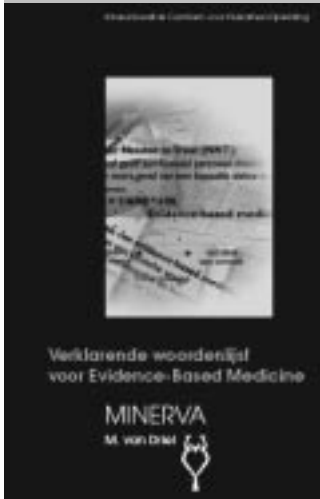
* Lage dosis= 2 x 200 μ g, matige dosis= 2 x 400 μ g en hoge dosis= 2 x 800 μ g beclometason of budesonide per dag of lage dosis= 2 x 100 μ g, matige dosis= 2 x 250 μ g en hoge dosis= 2 x 500 μ g fluticason per dag.

Bron: GEIJER RMM, VAN HENSBERGEN W, BOTTEMA BJAM, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:153-64.

Behandeling van astma bij kinderen

	Criteria	Behandeling
Stap 1 Occasioneel astma	<2x/ week symptomen en <2x/ maand nachtelijke symptomen	Kortwerkend β_2 -mimeticum, $\leq 3x$ / week
Stap 2 Licht astma	1x/ maand exacerbatie en <2x/ maand nachtelijke symptomen en <3x/ week gebruik van kortwerkend β_2 -mimeticum	Kortwerkend β_2 -mimeticum, max. 4x/ dag of Cromoglycaten
Stap 3 Matig astma	2-3x/ maand exacerbatie en >2x/ maand nachtelijke symptomen en $\geq 3x$ / week gebruik van kortwerkend β_2 -mimeticum	Kortwerkend β_2 -mimeticum, max. 4x/ dag of Lage dosis inhalatiecorticosteroiden
Stap 4 Ernstig astma	Wekelijkse exacerbaties en dagelijks symptomen en >1x/ week nachtelijke symptomen en dagelijks gebruik van kortwerkend β_2 -mimeticum	Kortwerkend β_2 -mimeticum, max. 4x/ dag of Matige dosis inhalatiecorticosteroiden + langwerkend β_2 -mimeticum
Stap 5 Zeer ernstig astma	Wekelijkse exacerbaties en continu symptomen en frequent nachtelijke symptomen en dagelijks gebruik van kortwerkend β_2 -mimeticum	Kortwerkend β_2 -mimeticum, max. 4x/ dag of Hoge dosis inhalatiecorticosteroid + langwerkend β_2 -mimeticum of orale steroiden of theofylline

Bron: STOFFELEN H, DE SCHAMPHELEIRE L, VAN PEER W. WVVH Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Astma bij kinderen. *Huisarts Nu* 1999;28:351-73.



MINERVA Verklarende Woordenlijst voor Evidence-Based Medicine

Dit kleine, handzame boekje is ontstaan door de verklarende woordenlijsten die in elk nummer van Minerva verschijnen, te bundelen en uit te bouwen. De woordenlijst heeft tot doel de lezers van Minerva te ondersteunen bij het lezen en interpreteren van de wetenschappelijke studies die ons handelen onderbouwen. We hopen dat deze publicatie van Minerva in samenwerking met het Interuniversitair Centrum voor HuisartsenOpleiding een steun en een stimulans kan zijn voor studenten, HIBO's en alle collega's die zich op het boeiende en uitdagende pad van de 'evidence-based medicine' willen begeven.

De woordenlijst is te bestellen bij het Interuniversitair Centrum voor HuisartsenOpleiding door overmaking van € 9 (inclusief verzendingskosten) of € 3,7 voor studenten (inclusief verzendingskosten)

op rekeningnummer 431-0116931-16

van het ICHO, Kapucijnenvoer 33 blok J, 3000 Leuven

onder vermelding van 'Minerva woordenlijst EBM' en uw naam en adres.

Na ontvangst van uw betaling wordt het boekje opgestuurd.

Aan dit nummer van Minerva werkten mee:

- J. Buffels, Interuniversitair Centrum voor HuisartsenOpleiding
- J. Kips, longarts, Universitair Ziekenhuis Gent
- F. Pierart, Dienst Pediatrie, Clinique Saint Vincent de Paul, Rocourt
- S. Van Daele, Dienst Pediatrie, Universitair Ziekenhuis Gent
- M. Vandeweghe, Dienst Inwendige Ziekten, Universitair Ziekenhuis Gent

Vertaling:

- D. Boudry

De rol van langwerkende β_2 -agonisten bij chronisch persisterend astma

- LAZARUS SC, BOUSHEY HA, FAHY JV, ET AL. Long-acting β_2 -agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2583-93. (SOCS-studie)
- LEMANSKE RF, SORKNESS CA, MAUGER EA, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2594-603. (SLIC-studie)

Duiding: J. BUFFELS

Klinische vraag Vormen langwerkende β_2 -agonisten een alternatief voor inhalatiecorticosteroiden in de behandeling van chronisch persisterend astma?

Achtergrond De huidige astmarichtlijnen bevelen aan om langwerkende β_2 -agonisten aan de behandeling toe te voegen indien de symptomen met lage tot middelmatige dosissen inhalatiecorticosteroiden onvoldoende onder controle zijn. Deze maatregel zou effectiever zijn dan het verhogen van de dosis inhalatiesteroïden. Het is echter onvoldoende aangetoond of men langwerkende β_2 -agonisten als monotherapie kan gebruiken voor de behandeling van astma dat onvoldoende onder controle is met wekelijks gebruik van twee tot drie dosissen kortwerkende β_2 -agonisten. Eveneens bestaat er onzekerheid of men na toevoeging van langwerkende β_2 -agonisten de dosis inhalatiesteroïden mag verlagen of stopzetten zonder verhoogd risico op therapiefalen. Inhalatiesteroïden zouden in tegenstelling tot langwerkende β_2 -agonisten de inflammatie beperken. De vraag is of dit verschil in werkingsmechanisme tot uiting komt in een verschillende effectiviteit op lange termijn.

Bestudeerde populatie Uit de patiëntenpopulatie van zes poliklinieken werden 422 personen geselecteerd. De inclusiecriteria waren: leeftijd tussen 12 en 65 jaar, **éénsecondewaarde (ESW)** minder dan 80% met gebruik van inhalatiecorticosteroiden (ICS) en meer dan 40% zonder gebruik van ICS, stijging van ESW met 12% na inhalatie van albuterol, niet-roker, afwezigheid van andere chronische ziekten. Na een inloophase van zes weken waarin tweemaal per dag werd behandeld met 400 mg triamcinolon werden 361 patiënten verdeeld over twee studies. Er werden 164 personen met een gemiddelde leeftijd van 31 jaar van wie 57 mannen, opgenomen in de *Salmeterol or Corticosteroids (SOCS)-studie*. Zij hadden tijdens de laatste twee weken een ESW > 80% met gemiddelde **piekstroom**variabiliteit (PEF) van minder dan 20%. 175 personen met een gemiddelde leeftijd van 35 jaar van wie 82 mannen die niet aan hogere genoemde selectiecriteria voldeden, werden opgenomen in de *Salmeterol ± Inhaled Corticosteroids (SLIC)-studie*. In beide studies waren de variabelen gelijkmatig verdeeld over de verschillende groepen (tabel 1). De patiënten werden gestratificeerd naar klinisch centrum, luchtwegreactiviteit (PC20), etniciteit, geslacht en leeftijd.

	SOCS-studie	SLIC-studie
ESW (% voorspelde waarde)	94% (SD 9%)	73% (SD 11%)
Ochtend PEF (l/ min)	450 l/min (SD 107 l/ min)	423 l/min (SD 120 l/ min)
Avond PEF (l/ min)	460 l/min (SD 106,5 l/ min)	431 l/min (SD 110 l/ min)
PC20 (IQR)*	0,872 (0,277-2,050)	1,266 (-1,136 tot 1,400)
Sputumeosinofielen (IQR)	0,63 (0,0-2,0)	?
Uitgeademde NO (IQR)	14,7 (8,8-29,7)	20,23 (14,4-25,6)

Tabel 1: Beschrijving van de onderzoekspopulaties van de SOCS-studie en de SLIC-studie (gemiddelde waarden).

*Luchtwegreactiviteit of de mediane (IQR) dosis metacholine nodig om de ESW met 20% te doen dalen.

Onderzoeksoepzet Beide studies zijn gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd. In de *SOCS-studie* kreeg één groep (n=54) 400 µg triamcinolon tweemaal per dag, een tweede groep (n=54) kreeg 42 µg salmeterol tweemaal per dag en een laatste groep (n=56) kreeg placebo. Na 16 weken volgde een periode van zes weken waarin de patiënten enkel placebo kregen.

In de *SLIC-studie* kregen 154 patiënten naast 400 µg triamcinolon tweemaal per dag ook 42 mg salmeterol tweemaal per dag tijdens een salmeterol-introductiefase van twee weken. De overige 21 patiënten kregen triamcinolon en placebo. Tijdens de triamcinolon-reductiefase van acht weken werd in de placebogroep en in de helft van de salmeterolgroep de dosis triamcinolon met 50% gereduceerd. In de daaropvolgende triamcinolon-eliminatiefase die eveneens acht weken duurde, werd triamcinolon in beide groepen volledig gestopt (respectievelijk 'placebo-minus'-groep en 'salmeterol-minus'-groep). In de andere helft van de salmeterolgroep bleef de dosis triamcinolon ongewijzigd ('salmeterol-plus'-groep).

De deelnemers noteerden tweemaal per dag het optreden van symptomen (hoest, sputumproductie, dyspnoe, wheezing, druk op de borst) en kenden hieraan een score toe (van 0=geen symptomen tot 3=ernstige symptomen). Tevens noteerden zij het aantal gebruikte puffs met kortwerkende β_2 -mimetica alsook het optreden van tussenkomende ziektes en hospitalisaties. De piekstroom werd tweemaal per dag ('s morgens en 's avonds) gemeten. De patiënten werden op regelmatige tijdstippen door de onderzoekers geëvalueerd. Dan werd ook een vragenlijst in verband met levenskwaliteit ingevuld, de ESW en de PC20 gemeten en het sputum geanalyseerd.

Uitkomstmeting In de *SOCS-studie* was de *primaire uitkomst* een verandering in ochtendpiekstroom (PEF) tussen de laatste week van de inlooperperiode en de laatste week van de behandelingsperiode, alsook tussen de laatste week van de inlooperperiode en de laatste week van de uitlooperperiode.

In de *SLIC-studie* was *primaire uitkomst* de tijd tussen randomisatie en therapiefalen gedefinieerd als daling in ESW of ochtendpiekstroom met meer dan 20% in vergelijking met de waarden bereikt op het einde van de inlooperfase en/ of nood aan meer dan 16 puffs albuterol per dag en/ of nood aan spoedopname en/ of gebruik van orale of parenterale corticosteroiden.

Voor beide studies waren de *secundaire uitkomsten*: veranderingen in ESW, ochtend- en avondpiekstroom, metacholinerespons, symptoomscore, gebruik van kortwerkende β_2 -agonisten en levenskwaliteitscore. Voor de SOCS-studie volgde men ook de samenstelling van sputum (aantal eosinofielen, hoeveelheid eosinofiel kationisch proteïne (ECP), hoeveelheid tryptase) en uitgeademde NO als indicatoren van inflammatie. Voor de analyse van de resultaten gebruikte men in beide studies zowel het **intention-to-treat (ITT)** principe als het **last-observation-carried-forward (LOCF)** principe.

Resultaten In de SOCS-studie stelde men volgens intention-to-treat geen significant verschil in ochtendpiekstroom vast tussen de drie groepen. In de triamcinolongroep was er in vergelijking met de placebo- en de salmeterolgroep significant minder therapiefalen (respectievelijk 6% vs 36%; $p < 0,001$ en 6% vs 24%; $p = 0,004$) en exacerbaties (respectievelijk 7% vs 29%; $p = 0,003$ en 7% vs 20%; $p = 0,04$). Bij vergelijking van de salmeterolgroep met de triamcinolongroep volgens LOCF zag men enkel een significante stijging in inflammatieparameters. De andere uitkomsten waren niet significant verschillend tussen de twee groepen. In de salmeterolgroep was, in vergelijking met de placebogroep, een significante stijging in ochtendpiekstroom en levenskwaliteitscore naast een significante daling in gebruik van kortwerkende β_2 -agonisten en symptoomscore. Voor de andere uitkomsten waren er geen significante verschillen.

Een vergelijking in ochtendpiekstroom tussen het einde van de inlooperperiode en het einde van de uitlooperperiode leverde volgens intention-to-treat geen significante verschillen tussen de drie groepen. Het aantal gevallen van therapiefalen tijdens de uitlooperperiode was enkel in de placebogroep significant hoger ten opzichte van de triamcinolongroep ($p = 0,004$). Uit de SOCS-studie besluiten de auteurs dat overschakeling naar monotherapie met salmeterol bij patiënten met astma dat onder controle is met lage dosis triamcinolon, gepaard gaat met klinisch significante verslechtering van astmacontrole.

In de *SLIC-studie* faalde de therapie bij 50 van de 167 (29,9%) patiënten die opgenomen werden in de salmeterol-introductiefase. In de 'placebo-minus'-groep faalde 47,4% (95% BI 24,5-70,3), in de 'salmeterol-minus'-groep 43,2% (95% BI 31,7-54,7) en in de 'salmeterol-plus'-groep 12,2% (95% BI 4,6-19,8). Tijdens de reductiefase faalde in de 'salmeterol-plus'-groep 2,8% (95% BI 0-7) en in de 'salmeterol-minus'-groep 8,3% (95% BI 2-15); het RR was 2,2 (95% BI 0,5-9,2; $p = 0,27$). Op het einde van de eliminatiefase waren in de 'salmeterol-plus'-groep 13,7% (95% BI 5-22) en in de 'salmeterol-minus'-groep 46,3% (95% BI 34-59) therapiefalers; het RR was 4,3 (95% BI 2,0-9,2; $p < 0,001$). Tijdens de salmeterol-introductiefase en -reductiefase zag men geen significante verschillen in secundaire eindpunten tussen de 'salmeterol-minus'- en de 'salmeterol-plus'-groep. Er was wel een significante verslechtering van de symptoomscore, een toename in gebruik van albuterol en een verslechtering van de levenskwaliteit in de 'salmeterol-minus'-groep ten opzichte van de 'salmeterol-plus'-groep tijdens de triamcinolon-eliminatiefase. De auteurs concludeerden uit de SLIC-studie dat bij patiënten bij wie de symptomen onder controle zijn met triamcinolon én salmeterol de dosis inhalatiecorticosteroiden tot de helft kan worden gereduceerd zonder significant verlies aan astmacontrole. Bij een totale eliminatie van

inhalatiecorticosteroiden is er wel een significante verslechtering van het astma te verwachten.

Belangenvermenging/financiering De twee studies werden gesponsord door het 'National Heart, Lung and Blood Institute' (V.S.). Verschillende farmaceutische firma's leverden de studiemedicatie. Alle auteurs zijn verbonden aan farmaceutische bedrijven.

BESPREKING

Naarmate de wetenschappelijke inzichten over astma evolueren, veranderen ook de therapeutische doelstellingen. Waar eerst symptoomverlichting centraal stond, werd later het bestrijden van de inflammatoire reactie ter hoogte van de luchtwegen belangrijk, en recenter nog het vermijden van 'remodeling'. Bij het beantwoorden van de klinische onderzoeksvraag van deze studies is de keuze van de uitkomstmaten dan ook van primordiaal belang. Het pleit voor de auteurs dat zij een brede waaier van criteria hebben opgenomen in hun beoordeling terwijl de primaire uitkomst voldoende nauw is omschreven.

Overigens betreft het hier twee RCT's met een fraai en methodologisch rigoureu design. Bij het formuleren van hun besluiten bezondigen de auteurs zich bovendien niet aan onverantwoorde veralgemening. De besluiten slaan dus strikt genomen enkel op kortetermijnresultaten (in termen van weken) bij patiënten met matig persisterend astma (stap 3 in de NHG-Standaard Astma bij volwassenen) ¹.

Uit de SOCS-studie blijkt duidelijk dat monotherapie met langwerkende β_2 -mimetica voor deze indicatie geen goed alternatief vormt voor een onderhoudstherapie met een matige dosis inhalatiesteroiden. Anderzijds toont de SLIC-studie dat opbouwtherapie met langwerkende β_2 -mimetica toelaat om de toegediende dosis inhalatiesteroiden fors te verminderen zonder verlies van therapeutisch effect. Verder onderzoek is nodig om aan te tonen of deze besluiten ook op lange termijn geldig zijn. Zo is niet bekend of een combinatie van een langwerkend β_2 -mimeticum met een laag gedoseerd inhalatiesteroid even effectief is als hoog gedoseerde inhalatiesteroiden in bedreigende omstandigheden zoals fysieke inspanning, virale infecties of blootstelling aan allergenen. Ook over de optimale dosis inhalatiesteroiden is het laatste woord zeker niet geschreven. De meeste reviews over dit onderwerp melden een gebrek aan goede basis voor vergelijking van de verschillende gebruikte moleculen ². De redenen hiervoor zijn sterk verschillende eigenschappen inzake biodisponibiliteit en bio-equivalentie en sterke variaties volgens de gebruikte inhalatiemethode. Het risico op ongewenste effecten naargelang de gebruikte dosis blijft onvoldoende gedocumenteerd om praktische besluiten te stofferen.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Bij het aanpassen van de behandeling bij patiënten met matig persisterend astma heeft men de keuze tussen het verhogen van de dosis inhalatiesteroïden en het toevoegen van een langwerkend β_2 -mimeticum. De besproken RCT's dragen argumenten aan ten gunste van het toevoegen van een langwerkend β_2 -mimeticum¹. De dosis inhalatiesteroïden kan in dat geval onder geïjkte controle verminderd worden zonder verlies van therapeutisch effect. Stopzetten van de inhalatiesteroïden is in deze indicatie af te raden. Het gebruik van inhalatiesteroïden en langwerkende β_2 -mimetica in een vaste dosis wordt door deze studies niet onderbouwd. Verder onderzoek op lange termijn met klinische uitkomsten (nood aan peroraal corticosteroïdgebruik, hospitalisaties enzovoort) is nodig om een uitspraak te kunnen doen over het effect op lange termijn.

De redactie

- Literatuur**
- 1 GEIJER RMM, VAN HENBERGEN W, BOTTEMA BJAM, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:153-64.
 - 2 ADAMS N, BESTALL JM, JONES PW. Inhaled beclomethasone versus budesonide for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.

Leukotriëenantagonisten bij chronisch persisterend astma

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.

Duiding: J. KIPS

Klinische vraag Wat is het effect van leukotriëenantagonisten als additionele therapie in de behandeling van chronisch astma dat onvoldoende onder controle is met corticosteroïden en/ of langwerkende β_2 -agonisten en/ of theofylline?

Achtergrond Vijf procent van de astmatici blijven symptomen en een verminderde longfunctie vertonen ondanks hoge dosissen inhalatiecorticosteroïden, orale corticosteroïden, langwerkende β_2 -agonisten en theofylline. Gecontroleerde studies toonden reeds aan dat leukotriëenantagonisten een rol kunnen spelen in de preventie van inspanningsastma. Zij zouden ook de symptomen reduceren, de longfunctie verbeteren en het mogelijk maken om de dosis corticosteroïden te reduceren bij patiënten met astma. Maar de rol van leukotriëenantagonisten als additionele therapie werd nog niet aangetoond.

Bestudeerde populatie Er werden 100 personen tussen 22 en 79 jaar met een gemiddelde leeftijd van 52,3 jaar, van wie 62 vrouwen, geselecteerd uit de patiëntenpopulatie van een polikliniek in een Brits ziekenhuis. Astmapatiënten die ondanks behandeling symptomen bleven vertonen, werden geïnccludeerd. Patiënten met een acute exacerbatie die behandeling met orale corticosteroïden nodig hadden en patiënten die een exacerbatie hadden in de afgelopen maand werden geëxcludeerd. Alle patiënten namen inhalatiecorticosteroïden. Drieënzeventig patiënten gebruikten daarbij langwerkende β_2 -agonisten, bij 18 geassocieerd met theofylline, bij 17 met orale corticosteroïden en bij 15 met beiden. Bij aanvang van de studie was de mediane **éénsecondewaarde (ESW)** 59,9% (IQR 48-80,5) en de gemiddelde **piekstroom (PEF)** 63,6% (IQR 50,3-86,1) van de voorspelde waarde. Bij 43 van de 72 patiënten die de studie beëindigden, was de luchtwegobstructie duidelijk reversibel door gebruik van kortwerkende β_2 -agonisten. Drie patiënten rookten en 41 patiënten waren bekend met atopie.

Onderzoekopzet Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde **cross-over studie**. Eén groep (n=53) kreeg gedurende twee weken dagelijks 10 mg montelukast toegediend en daarna gedurende twee weken placebo. In de andere groep (n=47) werd de volgorde van behandeling omgedraaid. De deelnemers scoorden gedurende vier weken dagelijks het optreden van symptomen (hoest, sputumproductie, dyspnoe, wheezing, nachtelijke symptomen): geen

symptomen=0, mild=1, matig=2, ernstig=3. Tevens noteerden zij het aantal gebruikte puffs met kortwerkende β_2 -mimetica en eventuele nevenwerkingen. Voorts werd gevraagd om tweemaal per dag ('s morgens en 's avonds) de **piekstroom (PEF)** te meten.

Uitkomstmeting De dagelijkse symptoomscores en piekstroommetingen tijdens de actieve en de placebo-behandeling werden vergeleken per patiënt. Hiervan werd een gemiddelde waarde berekend van de laatste drie en zeven dagen. Op deze wijze trachtte men een onmiddellijk effect en een langetermijneffect te onderscheiden. Voor iedere patiënt berekende men tevens het verschil in ochtendpiekstroom tussen de behandelperiode en de placeboperiode. Een respons werd gedefinieerd als een toename van de gemiddelde piekstroomwaarde van minstens 15%.

Resultaten Van de 100 patiënten werden er 72 in de analyse opgenomen: 9 patiënten hadden de studie verlaten omwille van toenemende symptomen (n=2 in placebofase) en omwille van hoofdpijn en gastro-intestinale symptomen (twee in actieve fase, vier in placebofase); negentien hadden te weinig dagelijkse metingen en notities verricht. Vergeleken met placebo kon toediening van montelukast de symptoomscores niet significant beïnvloeden, evenmin het gebruik van β_2 -agonisten en de ochtend- en avondpiekstroom. Over de laatste zeven dagen werd een gemiddeld verschil tussen actieve- en placebo-behandeling van 0,05 (95% BI -0,86 tot 1,14; p=0,73) vastgesteld voor de symptoomscore en een gemiddeld verschil van 0,41 (95% BI -0,29 tot 0,57; p=0,06) voor gebruik van kortwerkende β_2 -agonisten. Er was een gemiddeld verschil van 1,18 l/min (95% BI -14,29 tot 17,14; p=0,82) voor ochtendpiekstroom en een verschil van -0,50 l/min (95% BI -17,42 tot 12,86; p=0,81) voor avondpiekstroom. Wanneer men de gemiddelde ochtendpiekstroom over een periode van zeven dagen vergeleek tussen de actieve en de placeboperiode, stelde men vast dat vier patiënten behandeld met montelukast en zeven met placebo, een respons vertoonden (toename >15%). Uit de gemiddelde waarden van de drie laatste dagen werd geen significant verschil tussen de montelukastgroep en de placebogroep waargenomen. Evenmin werd een verschil vastgesteld in (ziekenhuisgemeten) ESW vóór en na de studie. De auteurs besluiten dat het gebruik van montelukast als additionele therapie geen bijkomend voordeel biedt voor patiënten met matige tot ernstig astma.

Belangenvermenging/financiering Niet vermeld.

BESPREKING

De positionering van CysLT₁-receptor antagonisten in de behandeling van astma blijft omstreden. Zoals bekend zijn leukotriënen (LT's) krachtige bronchusvernauwende en pro-inflammatoire mediators die in verhoogde concentraties in astmatische luchtwegen worden vrijgesteld. Het specifiek antagoniseren hiervan leek dan ook een interessante therapeutische aanwinst te kunnen inhouden. Klinische studies bij patiënten met mild tot matig ernstig astma hebben sindsdien bevestigd dat in vergelijking met placebo, deze CysLT₁-receptor antagonisten een significant therapeutisch effect hebben. Dit effect lijkt

vergelijkbaar met een lage dosis inhalatiesteroïden (equivalent aan <400 µg beclometa-son per dag) en dit zonder verschil in bijwerkingen, maar wel aan een substantieel hogere prijs.

CysLT₁-receptor antagonisten worden ook gepositioneerd als 'add-on'-behandeling, toegevoegd aan een basisbehandeling met inhalatiecorticosteroïden (ICS) voor patiënten met matig tot ernstig astma bij wie de klachten onvoldoende onder controle zijn met ICS. Eén van de argumenten hiervoor is een studie waarin werd gerapporteerd dat steroïden de endogene productie van LT's in astma niet volledig inhiberen zodat het toevoegen van CysLT₁-receptor antagonisten wel degelijk bijkomend effect zou kunnen hebben¹. Enkele klinische studies, opnieuw bij patiënten met mild tot matig astma, tonen inderdaad aan dat het toevoegen van CysLT₁-receptor antagonisten aan lage dosissen ICS enig bijkomend effect heeft onder meer op de symptoomcontrole en op de graad van luchtwegvernauwing: zo wordt in de studie van LAVIOLETTE et al. een bijkomende toename van de ESW met 4,32% gerapporteerd². Omgekeerd is door LÖFDAHL et al. ook aangetoond dat in vergelijking met placebo, het toevoegen van CysLT₁-receptor antagonisten toelaat de dosis ICS wat verder af te bouwen vooraleer het astma destabiliseert (respectievelijk 30% versus 47%)³.

Bij het inschatten van de exacte toegevoegde waarde van CysLT₁-receptor antagonisten toegevoegd aan ICS is een vergelijking met de huidige gouden standaard, met name langwerkende β₂-agonisten, evenwel essentieel. Meerdere grote langetermijnstudies, waaronder de FACET- en OPTIMA-studies hebben duidelijk aangegeven dat bij patiënten met mild tot matig persisterend astma bij wie de klachten onvoldoende onder controle zijn met een lage dosis ICS, het toevoegen van deze langwerkende β₂-agonisten klinisch superieur is aan het verhogen van de dosis ICS^{4,5}. In een recente Amerikaanse multicenterstudie werd het toevoegen van salmeterol of montelukast vergeleken in een groep van 948 patiënten die symptomatisch bleven niettegenstaande een matige dosis ICS. Over de twaalf weken van de studie bleek het toevoegen van salmeterol een significant beter effect te hebben op symptomen en longfunctie dan montelukast⁶. De huidige studie van ROBINSON en collega's gaat nog iets verder. Hun opzet was om na te gaan in welke mate het toevoegen van montelukast als derdelijnsbehandeling enig effect had bij patiënten met ernstig persisterend astma die symptomatisch bleven niettegenstaande hoge dosissen ICS samen met langwerkende β₂-agonisten, theofylline of zelfs orale steroïden. Het effect van montelukast bleek niet verschillend van placebo. Er dient opgemerkt dat de in deze studie geïnccludeerde patiënten werden gerekruteerd uit een tertiair verwijzingscentrum in het Verenigd Koninkrijk. Allen hadden wel degelijk ernstig persisterend astma en waren als dusdanig niet volledig representatief voor de courante ambulante praktijk. Nochtans illustreert deze studie opnieuw de onduidelijke rol van de CysLT₁-receptor antagonisten in de onderhoudsbehandeling van astma.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Er is onvoldoende evidentie voor het nut van CysLT₁-receptor antagonisten (leukotrieen-antagonisten) als additionele behandeling aan inhalatiesteroiden bij astma. Bij matig en ernstig astma bij volwassenen blijft de standaardbehandeling een combinatie van inhalatiecorticosteroiden met langwerkende β_2 -agonisten ⁷.

De redactie

- Literatuur**
- 1 DWORSKI R, FITZGERALD GA, OATES JA, et al. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:953-9.
 - 2 LAVIOLETTE M, MALMSTROM K, LU S, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1862-8.
 - 3 LÖFDAHL CG, REISS TF, LEFF JA, et al. Randomised, placebo-controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999;319:87-90.
 - 4 PAUWELS RA, LÖFDAHL CG, POSTMA DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
 - 5 O'BYRNE PM, BARNES PJ, 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* 201;164:1392-7.
 - 6 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.
 - 7 GEIJER RMM, VAN HENSBERGEN W, BOTTEMA BJAM, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:153-64.

Langetermijneffecten van budesonide en nedocromil bij kinderen met astma

THE CHILDHOOD ASTHMA MANAGEMENT PROGRAM RESEARCH GROUP. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.

Duiding: S. VAN DAELE

Klinische vraag Wat zijn de langetermijneffecten van budesonide en nedocromil op de longfunctie bij kinderen?

Achtergrond Recente studies toonden aan dat astma in de kinderjaren een negatieve invloed heeft op de longfunctie op volwassen leeftijd. Men raadt daarom aan om persisterend astma bij kinderen op lange termijn te controleren met inhalatiecorticosteroiden en nedocromil. Of deze medicatie werkelijk een gunstige invloed heeft op de longontwikkeling bij astmatische kinderen, wordt onderzocht in deze studie.

Bestudeerde populatie Er werden 1.041 kinderen tussen vijf en twaalf jaar met een gemiddelde leeftijd van negen jaar (60% meisjes) geïncludeerd in acht klinische centra. De kinderen hadden mild tot matig astma, gedefinieerd als: aanwezigheid van (nachtelijke) symptomen (hoesten, wheezing, dyspnoe), minstens tweemaal per week gebruik van inhalatiebronchodilatoren of dagelijks gebruik van astmamedicatie. Een ander inclusie criterium was luchtweggevoeligheid, gedefinieerd als een daling in **éénsecondewaarde (ESW)** met 20% bij toediening van een dosis metacholine $\leq 12,5$ mg/ml. De diagnose astma was gemiddeld gesteld op de leeftijd van $3,07 \pm 2,4$ jaar. De kinderen hadden bij de start van de studie gemiddeld $5 \pm 2,7$ jaar astma. Zes maanden voor de start van de studie nam 42,8% cromoglycaat, 37,6% inhalatiesteroïden en 34,4% orale corticosteroiden. De kinderen hadden bij de start van de studie gemiddeld $9,7 \pm 7,8$ 'astmavrije' dagen en een **mediane** ESW $93,7 \pm 14,3\%$ (van de voorspelde waarde) vóór en $102,9 \pm 12,7\%$ ná gebruik van een bronchodilatator.

Er was gemiddeld $1,13 \pm 3,3$ mg/ml metacholine nodig om de ESW met 20% te verlagen. Alle variabelen waren gelijk verdeeld over de verschillende onderzoeksgroepen.

Onderzoekopzet In deze gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie kreeg een groep kinderen ($n=311$) 200 µg budesonide tweemaal per dag toegediend met een turbohaler. Een andere groep kinderen ($n=312$) kreeg 8 mg nedocromil tweemaal per dag toegediend met een doseeraërosol. De derde groep kinderen ($n=418$) kreeg tweemaal per dag placebo. Bij onvoldoende symptoomcontrole gebruikte men β_2 -agonisten met een doseeraërosol. Andere toegestane medicatie was prednison oraal en beclometasondipropionaat via inhalatie. De ouders van de

kinderen noteerden dagelijks in een dagboek: ernst van symptomen, ontwaken wegens nachtelijke symptomen, gebruik van studiemedicatie en andere medicatie, schoolverzuim, doktersbezoek en ochtend- en avondpiekstroom. Om de vier maanden kwamen de kinderen op controle. Tijdens elke controle werd het kind gemeten, gewogen en werd een spirometrie vóór en na toediening van bronchodilatoren verricht. Jaarlijks bepaalde men de ontwikkeling van geslachtsrijpheid (Tanner-score), de luchtweggevoeligheid, de botdensiteit van L1 tot L4 en vulden de kinderen een psychosociale vragenlijst in. De botmaturiteit werd om de acht maanden bepaald. Op deze tijdstippen werd ook een oogonderzoek uitgevoerd. Neurocognitieve testen en een huidpriktest met tien allergenen werden aan het begin van de studie en respectievelijk na drie en na vier jaar verricht.

Uitkomstmeting De primaire uitkomstmaat was de verandering in longfunctie, gemeten aan de hand van verandering in ESW, ESW-geforceerde vitale capaciteit ratio (ESW/FVC-ratio) en luchtweggevoeligheid. Secundaire uitkomstmaten zijn: symptoomcontrole, therapietrouw, morbiditeit, groei, botdensiteit, botgroei, Tanner-score en psychologische ontwikkeling. De analyse gebeurde volgens het 'intention-to-treat' principe.

Resultaten Gemiddeld verliep de follow-up over 4,3 jaar. De verandering in ESW was niet significant verschillend tussen de placebogroep en de budesonidegroep enerzijds en tussen de placebo- en de nedocromilgroep anderzijds. Enkel significant waren de minder sterke daling in ESW/FVC-ratio vóór gebruik van een bronchodilatator in de budesonidegroep ten opzichte van de placebogroep en de stijging in luchtwegreversibiliteit in de budesonidegroep ten opzicht van de placebogroep (zie tabel). In de budesonidegroep werden minder symptomen geregistreerd, waren er meer 'astmavrije' dagen, werd minder β_2 -mimetica, beclometason of andere astmamedicatie gebruikt en waren er minder hospitalisaties. In de nedocromilgroep zag men voor deze uitkomsten geen significante verschillen. Wel werd in de nedocromilgroep minder studiemedicatie gebruikt dan in de placebogroep. In beide groepen waren minder urgente bezoeken en minder prednisonkuren nodig.

De *gemiddelde groei* in de budesonidegroep was significant minder dan in de placebogroep (22,7 cm versus 23,8 cm; $p=0,005$). Dit verschil in lengtegroei trad vooral op in het eerste jaar van behandeling. De *groeisnelheid* was echter aan het einde van de studie voor alle groepen gelijk. Er waren geen significante verschillen tussen de groepen wat botdensiteit, botleeftijd en Tanner-score betreft. Kinderen uit de budesonidegroep waren minder depressief dan kinderen uit de placebogroep. Geen van de kinderen vertoonde cataract.

Zowel voor de kinderen in de nedocromilgroep als voor de kinderen in de budesonidegroep was er, vergeleken met placebo, een kleinere daling in ESW/FVC-ratio vóór bronchodilatator (respectievelijk -0,9 en -1,1 versus -2,5 voor placebo). De reversibiliteit in de budesonidegroep was na vier maanden gelijk aan de placebogroep. De onderzoekers concluderen dat op langere termijn noch nedocromil, noch budesonide beter is dan placebo met betrekking tot verbetering van de longfunctie bij kinderen met astma.

	Budesonide B	Nedocromil N	Placebo P	p-waarde B vs P	p-waarde N vs P
ESW vóór bronchodilatator (%)	2,9	0,4	0,9	0,02	0,57
ESW ná bronchodilatator (%)	0,6	-0,5	-0,1	0,36	0,56
ESW/FVC vóór bronchodilatator (%)	-0,2	-1,0	-1,8	0,001	0,10
ESW/FVC ná bronchodilatator (%)	-1,0	-1,3	-1,7	0,08	0,26
Luchtwegevoeligheid	3,0	1,8	1,9	<0,001	0,97
Symptoomscore	-0,44	-0,38	-0,37	0,005	0,08
Astmavrije dagen per maand	11,3	9,3	9,3	0,01	0,97
Gebruik van β_2 -mimetica (puffs/ week)	-7,4	-5,7	-5,3	0,001	0,42
Gebruik van andere medicatie (% dagen)	6,6	17,1	18,7	<0,001	0,53
Gebruik van studiemedicatie (% dagen)	73,7	70,2	76,2	0,34	0,01
Hospitalisaties per 100 persoonjaren	2,5	4,3	4,4	0,04	0,99
Urgente bezoeken per 100 persoonjaren	12	16	22	<0,001	0,02
Prednisonkuren per 100 persoonjaren	70	102	122	<0,001	0,01

Tabel: Effect van budesonide en nedocromil in vergelijking met placebo.

Belangenvermenging/financiering Dit onderzoek werd gefinancierd door het 'National Heart, Lung, and Blood Institute' en door het 'General Clinical Research Center' (V.S.). De studiemedicatie werd geleverd door verschillende farmaceutische bedrijven. Eén van de auteurs is als consulent verbonden aan verschillende farmaceutische bedrijven.

BESPREKING

De klinische uitkomsten kritisch bekeken

Deze langetermijnstudie (vier tot zes jaar behandeling) had als belangrijkste eindpunt het onderzoeken van 'longgroei' gemeten aan de hand van de verandering in **éénsecondewaarde (FEV1)** na bronchodilatatie. Secundaire eindpunten waren de graad van bronchiale hyperreactiviteit, morbiditeit, bijwerkingen (in het bijzonder op de groei) en psychologische ontwikkeling. Wat de longfunctiewaarden betreft, zag men géén verschil in FEV1 na bronchodilatatie tussen het begin en einde van de studie in de drie groepen. Er was wel een toegenomen FEV1 vóór bronchodilatatie aan het einde van de studie in de budesonidegroep (p=0,02). Eveneens was er een verminderde afname in **Tiffeneau** (FEV1/FVC) in de budesonidegroep (p<0,001) en duidelijk verminderde bronchiale hyperreactiviteit vergeleken

met placebo ($p < 0,001$). Dit impliceert dat budesonide luchtwegenobstructie doet verminderen. De betere FEV1 vóór bronchodilatatie in de budesonidegroep wordt echter in percentage uitgedrukt, niet in absolute cijfers (liters). Aangezien de voorspelde waarden afhankelijk zijn van de lichaamslengte, kan de betere FEV1-waarde veroorzaakt zijn door de iets kleinere gestalte in de budesonidegroep.

Het (enigszins onverwachte) feit dat er geen significant verschil is in longfunctieverandering in de drie groepen kan mogelijk verklaard worden door reeds irreversibele afname van longfunctiewaarden vóór inclusie. De onderzochte kinderen (tussen vijf en twaalf jaar oud) hadden gemiddeld reeds meer dan vijf jaar astma. Sommige studies raden echter aan te starten met onderhoudsbehandeling binnen de twee jaar na de diagnose¹. De binnenkort te verwachten resultaten van de START-studie (waarbij over een periode van vijf jaar een vergelijking wordt gemaakt van de behandeling met budesonide versus placebo gestart binnen het jaar na diagnose) zal hopelijk een licht werpen op het effect van een vroeg ingezette behandeling.

Daar waar longfunctieonderzoek (FEV1, FVC) geen voordelen kon aantonen tussen de verschillende groepen, is er een duidelijk gunstig effect van budesonide op bronchiale hyperreactiviteit (gemeten aan de hand van metacholine-provocatietesten) en verschillende indirecte parameters (minder hospitalisaties, minder consultaties op de spoedopname, minder gebruik van β_2 -mimetica, meer klachtenvrije dagen, minder nood aan perorale corticosteroiden). Dit suggereert een positieve invloed van budesonide op de musculaire tonus en inflammatie van de luchtwegen. Het psychologisch welzijn, bepaald met behulp van een gestandaardiseerde vragenlijst voor depressie bij kinderen, leek ook beter te zijn in de budesonidegroep. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de geringere morbiditeit in deze groep.

De klinische effecten van nedocromil waren vergelijkbaar met placebo, behalve een significante reductie van spoedopnamevisites en verminderde nood aan perorale corticosteroiden, doch niet in de mate van inhalatiecorticosteroiden. Op 1.041 kinderen was er één overlijden door astma in de nedocromilgroep (hoewel bijkomende behandeling met inhalatiecorticosteroiden in de laatste maanden voor overlijden) en één kunstmatige ventilatie wegens respiratoire insufficiëntie naar aanleiding van een astma-aanval in de placebo-groep. In de budesonidegroep was er géén overlijden, noch kunstmatige beademing door astma.

Effecten op de lengtegroei?

Deze studie bekeek tevens de bijwerkingen van een langdurige behandeling (vier tot zes jaar). De *lengtegroei* bij kinderen onder onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden is steeds een belangrijke reden tot bezorgdheid geweest bij huisartsen en kinderartsen. Een systematische review over de effecten van inhalatiecorticosteroiden op de groei vond drie RCT's die de bijwerkingen van beclometasondipropionaat (BDP) 2 x 200 mg, en niet-steroïdale medicatie vergeleken². Men stelde 1,54 cm minder groei vast doch over een korte periode van één jaar. Dit werd bevestigd door twee andere RCT's die BDP met salmeterol vergeleken^{3,4}. Een studie die de behandeling met 400-600 μ g budesonide vergeleek met

enerzijds theofylline en anderzijds natriumcromoglycaat gedurende drie à vijf jaar follow-up, kon deze groeivertraging niet aantonen⁵.

Deze studie toonde aan dat in het eerste jaar de budesonidegroep inderdaad gemiddeld 1,1 cm minder groeide, doch op het einde van de studie was de verwachte eindgestalte (geschat met behulp van radiografie van de linkerpols) gelijk in de drie groepen. Ook de botleeftijd en Tanner-stadia vielen samen voor de drie onderzoeksgroepen. Er waren géén gevallen van subcapsulair cataract volgens de vastgestelde criteria. In de budesonidegroep was er één kind met een twijfelachtig oogonderzoek, doch dit kind had ook frequent perorale corticosteroiden gebruikt.

Globaal kunnen we stellen dat, hoewel géén longfunctieverbetering kan aangetoond worden door langdurige behandeling met inhalatiesteroiden, er toch duidelijk minder morbiditeit en betere levenskwaliteit is in deze groep. Nedocromil (dat niet verkrijgbaar is op de Belgische markt) heeft slechts geringe voordelen vergeleken met placebo. Natriumcromoglycaat is het alternatief maar dient viermaal per dag gegeven te worden, wat de therapietrouw zeker niet ten goede komt.

Positionering van de studie

Deze studie is zeer goed opgezet⁶. De studieprotocols zijn flexibel en laten het verhogen en afbouwen van de dosis toe. Er is een lange follow-up zodat seizoensinvloeden uitgesloten worden en bijna alle kinderen konden opgevolgd worden over deze lange periode (98%!). Men onderzocht véél eindpunten en de **power** van de studie was hoog. Als minpunt kunnen we aanhalen dat de 'devices' voor inhalatie verschillend zijn waardoor de studie niet dubbelblind was.

De aanbeveling om bij chronisch astma te behandelen met inhalatiesteroiden, zowel bij kinderen als bij volwassenen, wordt gestaafd door een review². Gezien de geringe systemische bijwerkingen blijft dit ook bij kinderen de aanbeveling. Clinical Evidence vergelijkt het effect van inhalatiesteroiden versus placebo (bij in totaal 1.087 kinderen). Inhalatiesteroiden geven een betere symptoomscore, minder gebruik van β_2 -mimetica, minder nood aan perorale steroiden (wat de besproken studie bevestigt) en betere piekstroomwaarden. Men vond geen systematische reviews die inhalatiesteroiden met natriumcromoglycaat vergeleken. Wel waren er enkele kleine RCT's die aantoonen dat natriumcromoglycaat inferieur was aan inhalatiesteroiden wat symptoomscore en longfunctiewaarden betreft. Behalve deze studie was er géén andere die inhalatiesteroiden vergeleek met nedocromil. Wanneer inhalatiesteroiden vergeleken werden met langwerkende β_2 -mimetica, gaven de inhalatiesteroiden opnieuw méér verbetering van longfunctie en symptomen. Het is evident dat een monotherapie met salmeterol of formoterol bij chronisch astma onaanvaardbaar is zonder anti-inflammatoire behandeling⁷.

Over de orale leukotriënenreceptor antagonist versus inhalatiesteroiden zijn er nog minder gegevens bij kinderen. Eén studie bij volwassenen én oudere kinderen (>12 jaar) toonde een beter effect van inhalatiesteroiden⁸. Meerdere studies bij jonge patiënten zijn momenteel lopende.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



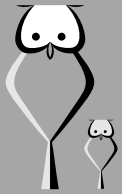
Bij matig (persisterend) astma bij kinderen heeft behandeling met inhalatiesteroïden de voorkeur, aangezien dit bij lage dosissen veilig is ⁹.

De redactie

- Literatuur**
- 1 AGERTOFT L, PEDERSEN S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994;88:373-81.
 - 2 ADAMS N, BESTALL J, JONES PW. Budesonide for chronic asthma in children and adults (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
 - 3 VERBERNE A, FROST C, ROORDA R, et al. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am Crit Care Med* 1997;156:688-95.
 - 4 SIMONS FER, AND THE CANADIAN BECLOMETHASONE DIPROPIONATE-SALMETEROL XINAFOATE STUDY GROUP. A comparison of beclomethasone, salmeterol and placebo in children with asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1659-65.
 - 5 AGERTOFT L, PEDERSEN S. Effect of long term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994;88:373-81.
 - 6 DUCHARME FM. Commentary on "Budesonide and nedocromil did not improve lung function in children with asthma." *Evidence Based Medicine* 2001;6:84. Comment on: The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
 - 7 DUNCAN K. Asthma in children. *Clinical Evidence* 2001;6:224-7.
 - 8 BLEECKER ER, WELCH MJ, WEINSTEIN SE, et al. Low dose fluticasone versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1123-9.
 - 9 STOFFELEN H, DE SCHAMPHELEIRE L, VAN PEER W. WVVH Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Astma bij kinderen. *Huisarts Nu* 1999;28:351-73.

minerva

kort



Minerva kort biedt u korte commentaren op publicaties die door de redactie van Minerva zijn geselecteerd. Interessante en voor huisartsen relevante studies die niet direct in een ruimer kader kunnen of moeten worden besproken, krijgen een plaats in deze rubriek. Iedere selectie wordt kort samengevat en van enkele regels commentaar voorzien door een referent. De redactie van Minerva wenst u veel leesgenot.

Budesonide bij kinderen met astma: effect op de lichaamslengte?

AGERTOFT L, PEDERSEN S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1064-9.

Duiding M. VANDEWEGHE

Samenvatting Het betreft hier een interessante prospectieve studie over het effect van een jarenlange behandeling met een inhalatiecorticosteroid budesonide op de volwassen eindlengte bij kinderen met astma. In deze studie werden 142 astmatische kinderen, die behandeld werden met budesonide-inhalatie gedurende gemiddeld tien jaar, vergeleken met een kleine controlegroep van 18 astmatische kinderen aan wie nooit een inhalatiecorticosteroid werd toegediend en met 51 broers en zusters van de patiënten uit de budesonidegroep. Hoewel de groeisnelheid in de eerste jaren van de budesonidebehandeling wat vertraagd liep, was de volwassen eindlengte in de drie bestudeerde groepen volkomen vergelijkbaar en kwam ze haast perfect overeen met de 'target height' (=gemiddelde ouderlengte + 6,5 cm voor de jongens, - 6,5 cm voor de meisjes). De longfunctie verbeterde significant onder behandeling met budesonide. De conclusie van de auteurs is dan ook dat een jarenlange behandeling van astmapatiënten met het inhalatiecorticosteroid budesonide geen enkele ongunstige invloed heeft op de volwassen lengte.

Bespreking Tot hiertoe werden er twee studies gepubliceerd die geruststellende resultaten rapporteerden over het effect van inhalatiesteroiden op de lichaamslengte van kinderen^{1,2}. Deze Deense studie is de eerste publicatie die gegevens verschaft over de volwassen gestalte van langdurig met inhalatiecorticosteroiden behandelde kinderen met astma. Methodologisch zijn hier niet direct aanmerkingen te maken, al is het dan misschien jammer dat geen bepalingen van de botleeftijd werden verricht, aangezien het bekend is dat bij systematisch gebruik van corticosteroiden een vertraagde botmaturing en een verlate puberteit gelden. Ook dient

opgemerkt te worden dat er van de 62 patiënten in de astma-controlegroep uiteindelijk slechts 18 overbleven, wat wel erg weinig is. Vermoedelijk gaat het hier om kinderen met minder ernstig astma, wat paradoxaal genoeg de conclusies van de studie enkel maar sterker maakt.

Strikt genomen geldt een gunstige uitkomst voor de volwassen lengte in deze studie enkel voor het inhalatiecorticosteroid budesonide en kan dus niet automatisch worden gesteld dat hetzelfde geldt voor andere preparaten, alhoewel in een meta-analyse van LIPWORTH geen enkel verschil in bijniersuppressie werd gevonden tussen budesonide, beclometason en triamcinolonacetonide^{3,4}. Tegenover deze gegevens staat het feit dat slecht behandeld astma en/of de toediening van perorale corticosteroiden vermoedelijk wel een ongunstige weer-slag op de groei en eindlengte heeft.

Besluit **Bekommernis om de groei en de volwassen gestalte van astmapatiënten mag geen belemmering zijn voor het voorschrijven van inhalatiesteroïden.**

Financiering/belangenvermenging Dit onderzoek werd gefinancierd door het 'Vejle County Hospitals Research Fund' (Denemarken). Geen belangenvermenging vermeld.

- Literatuur**
- 1 BALFOUR-LYNN L. Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child* 1986;61:1049-55.
 - 2 SILVERSTEIN MD, YUNGINGER JW, REED CE, et al. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:466-74.
 - 3 LIPWORTH BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
 - 4 RUBENS R. Systemische bijwerkingen van inhalatiecorticoiden. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:418-21.

Effectiviteit van inhalatoren bij astma

- BROCKLEBANK D, WRIGHT J, CATES C. Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corticosteroids in asthma. *BMJ* 2001;323:896-900.
- RAM F, WRIGHT J, BROCKLEBANK D, et al. Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering β_2 agonists bronchodilators in asthma. *BMJ* 2001;323:901-5.

Duiding F. PIERART

Samenvatting Voor het toedienen van inhalatietherapie bij astma zijn veel verschillende types inhalatoren beschikbaar. Om de klinische effectiviteit van de standaard doseeraërosol met CFK als drijfgas ('pressured metered dose inhalers', pMDI's) te vergelijken met andere inhalatoren voor het afgeven van inhalatiecorticosteroiden en β_2 -mimetica bij kinderen en volwassenen met stabiel astma, werden twee systematische reviews van RCT's uitgevoerd. Hiervoor werd een elektronische zoekopdracht gedaan (Cochrane Library, Medline,...).

De review van BROCKLEBANK et al. werd uitgevoerd om de afgifte van *corticosteroiden* te beoordelen. Negenentwintig RCT's werden geïnccludeerd, waarvan drie bij kinderen. Longfunctie,