

Nut van bèta-2-mimetica voor de behandeling van hoest bij patiënten met acute bronchitis?

Referentie

Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, van der Wouden JC. Beta2-agonists for acute cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 9.

Duiding

Alain Van Meerhaeghe, Pneumologie, CHU-Vésale, Charleroi

Klinische vraag

Kunnen bèta-2-mimetica de symptomen van een acute bronchitis verminderen bij kinderen en volwassenen zonder onderliggend longlijden?

Achtergrond

De diagnostiek van acute bronchitis gebeurt op klinische basis, omdat we niet over voldoende accurate diagnostische testen beschikken. De klinische definities variëren dus sterk (1).

Twee indirecte, empirische aspecten doen de vraag rijzen naar het potentiële effect van bèta-2-mimetica op hoest, het voornaamste symptoom van acute bronchitis. Vooreerst is in onderzoek bij 41% van de patiënten met acute bronchitis een reversibele luchtwegobstructie vastgesteld ($FEV_1 < 80\%$ bij aanvang) (2). Naast acute bronchitis is hoest is ook soms een teken van astma, en die kan verbeteren door de toediening van een bèta-2-mimeticum (3). Een tweede aspect is de vaststelling van acute astmatiforme bronchitis bij patiënten met een virale infectie of een infectie met atypische kiemen (4). Als we deze empirische bevindingen zouden toepassen op hoest bij acute bronchitis, zouden bèta-2-mimetica op ruimere schaal voorgeschreven moeten worden. De ongewenste effecten van bèta-2-mimetica vereisen echter een goede afweging tussen de risico's en de baten van deze moleculen. De hier besproken review van de Cochrane Collaboration is een update van een vorige versie die ondertussen al dateert van 2011 (5).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, Web of Science, LILACS (tot mei 2015)
- studieregisters: WHO ICTRP en clinicaltrials.gov (tot oktober 2014), proceedings van conferenties, referentielijsten van gevonden artikels, Science Citation Index
- raadpleging van de producenten van de in de V.S. actueel gebruikte bèta-2-mimetica voor het opsporen van bijkomende studies
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's bij eerstelijns Patiënten met een klinische diagnose van acute bronchitis of acute hoest; randomisatie over een groep met bèta-2-mimetica of een groep zonder bèta-2-mimetica
- exclusiecriteria: RCT's bij patiënten met een chronische (COPD, astma, mucoviscidose) of een acute (sinusitis, pneumonie, kinkhoest) pulmonale aandoening
- inclusie van 7 RCT's: 6 RCT's vergeleken een bèta-2-mimeticum met placebo en 1 RCT vergeleek een bèta-2-mimeticum met een antibioticum (erythromycine)

- in vergelijking met de vorige versie van de systematische review: geen inclusie van nieuwe RCT's, maar inclusie van 2 RCT's die in de vorige versie uitgesloten waren
- duur van de behandeling: van 3 tot 7 dagen
- 5 RCT's evalueerden een orale toedieningsvorm van bèta-2-mimetica en 2 RCT's een inhalatievorm: salbutamol oraal in 5 RCT's (o.a. versus erythromycine), salbutamol via inhalatie in 1 RCT en fenoterol via inhalatie in 1 RCT; in de 2 RCT's bij kinderen werd salbutamol oraal toegediend
- 2 RCT'S (1 bij kinderen en 1 bij volwassenen) vergeleken 3 studie-armen: bèta-2-mimetica + dextromethorfan, dextromethorfan in monotherapie en placebo; in deze RCT's was de analyse beperkt tot de vergelijking van bèta-2-mimetica + dextromethorfan versus dextromethorfan in monotherapie
- in de RCT met erythromycine gebruikten de auteurs een **factorieel opzet** met 4 studie-armen: bèta-2-mimetica + erythromycine, bèta-2-mimetica + placebo, erythromycine + placebo en placebo + placebo; in de publicatie van deze RCT zijn alleen de gepoolde resultaten vermeld van de 2 studie-armen met bèta-2-mimetica versus de 2 studie-armen zonder bèta-2-mimetica, omdat er volgens de auteurs van de originele studie geen interactie aangetoond was tussen bèta-2-mimetica en erythromycine.

Bestudeerde populatie

- 552 patiënten: 134 kinderen van 1 tot 10 jaar met een gemiddelde leeftijd van 3,3 tot 3,8 jaar (2 RCT's) en 418 volwassenen (5 RCT's).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: hoestscore, aantal patiënten dat op het einde van de studie nog steeds hoest, ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten: specifieke hoestkenmerken (nachtelijke hoest, productieve hoest); werkverlet en beperkingen bij het uitvoeren van activiteiten; algemeen welzijn
- afzonderlijke analyse voor kinderen en volwassenen
- analyse volgens het **fixed effects model** of het **random effects model** naargelang de vastgestelde heterogeniteit
- bij volwassenen: afzonderlijke analyse van de RCT's die bèta-2-mimetica vergeleken met placebo en de RCT die bèta-2-mimetica vergeleek met een antibioticum; nadien werden deze RCT's gecombineerd in een **sensitiviteitsanalyse**.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - kinderen:
 - geen statistisch significante verandering in gemiddelde hoestscore na 1, 3 en 7 dagen tussen bèta-2-mimetica en placebo: RR voor hoest na 7 dagen van 0,89 (95% BI van 0,47 tot 1,68; matige kwaliteit van bewijskracht)
 - ongewenste effecten: geen statistisch significant verschil tussen bèta-2-mimetica en placebo voor beven of schudden, maar het 95% betrouwbaarheidsinterval is zeer ruim (RR van 6,76 met 95% BI van 0,86 tot 53,18; matige kwaliteit van bewijskracht); geen statistisch significant verschil voor andere ongewenste effecten
 - volwassenen:
 - geen statistisch significant verschil tussen bèta-2-mimetica en placebo in hoest na 7 dagen en nachtelijke hoest na 7 dagen (lage tot matige kwaliteit van bewijskracht)
 - ongewenste effecten: statistisch significant meer beven, schudden en nervositeit in de bèta-2-mimeticagroep dan in de placebogroep (RR van 7,94 met 95% BI van 1,17 tot 53,94; n= 211; **NNH** 3 met 95% BI van 1,6 tot 3,7; lage kwaliteit van bewijskracht).

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat er geen bewijs is voor het gebruik van bèta-2-mimetica bij kinderen met acute hoest en zonder luchtwegobstructie. Er is ook weinig bewijs dat het routinematige gebruik van bèta-2-mimetica nuttig is voor de behandeling van acute hoest bij volwassenen. Bèta-2-mimetica zouden een gunstig effect kunnen hebben op de symptomen (inclusief hoest) bij patiënten met luchtwegobstructie. Dit potentieel gunstig effect is echter wetenschappelijk niet goed onderbouwd en moet afgewogen worden tegen de mogelijke ongewenste effecten.

Financiering van de studie

Center for Evidence-Based Practice, Upstate Medical University, Syracuse, NY, USA.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is opgezet volgens de methodologische criteria van de Cochrane Collaboration. De vorige versie dateert van 2011 (5) en is besproken in Minerva (6).

Om de kans op publicatiebias te minimaliseren raadpleegden de auteurs naast de klassieke databanken ook studieregisters en conferentieverlagen, contacteerden ze farmaceutische bedrijven en beperkten ze zich niet tot Engelstalige publicaties. De geïncludeerde studies waren wel al gepubliceerd vooraleer de registratie van studies verplicht werd.

Drie auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de uitkomstmaten en verwerkten de gegevens zonder op de hoogte te zijn van de studieresultaten. Twee auteurs evalueerden onafhankelijk van elkaar het risico van bias in iedere studie. De methodologische kwaliteit van de studies is laag tot matig: minder dan 25% van de studies vermeldt op een correcte manier de randomisatie, bij minder dan de helft van de studies zijn we zeker dat de toewijzing van de onderzoeksgroep blind gebeurde en in slechts een vierde van de studies is de blinding in de loop van de studie gegarandeerd. De auteurs evalueerden het niveau van bewijskracht volgens het GRADE-systeem.

Interpretatie van de resultaten

Op basis van deze systematische review met meta-analyse is niet bewezen dat bèta-2-mimetica nuttig zijn voor de behandeling van acute hoest bij patiënten met niet-gecompliceerde acute bronchitis. Bèta-2-mimetica kunnen wel aanleiding geven tot ongewenste effecten. In 5 van de 7 RCT's is het effect van een oraal bèta-2-mimeticum geëvalueerd. Bij respiratoire aandoeningen worden bèta-2-mimetica momenteel echter meestal toegediend in inhalatievorm omdat deze minder aanleiding geeft tot ongewenste effecten (7). De gegevens voor volwassenen en kinderen werden afzonderlijk geanalyseerd. In de 2 RCT's bij kinderen waren kinderen met wheezing of onderliggend longlijden uitgesloten en alle kinderen waren minstens 2 jaar. In de RCT's bij volwassenen zijn de resultaten tegenstrijdig. Dat kan te maken hebben met de rekrutering van verschillende populaties: in sommige RCT's waren meer volwassenen met wheezing opgenomen dan in andere. In een subgroepanalyse hadden patiënten met wheezing (20 tot 44%), bronchiale hyperreactiviteit of vermindering van de FEV₁, lagere symptoomscores bij de toediening van bèta-2-mimetica versus placebo, maar bij patiënten met een normale longfunctie was er geen verschil. De meta-analyse van de resultaten bij volwassenen wijst niet op statistisch significante resultaten, maar de betrouwbaarheidsintervallen zijn ruim en een mogelijk positief effect van bèta-2-mimetica op hoest kan niet uitgesloten worden (mogelijk te weinig power). Door de korte onderzoeksduur van de studies (3 tot 7 dagen) weten we niet of bèta-2-mimetica op langere termijn een effect hebben op de uitkomstmaten. We weten evenmin of in de 2 studies met inhalatie van bèta-2-mimetica al dan niet een voorzetskamer werd gebruikt, waardoor het geneesmiddel eventueel suboptimaal is opgenomen in de luchtwegen. Ten slotte willen we erop wijzen dat er na 7 dagen ook geen verbetering is vastgesteld voor werkverlet, een belangrijke uitkomstmaat voor de patiënt, en dat het aantal studies gering was.

Al deze elementen vinden we ook terug in onze bespreking van de vorige versie van deze systematische review (6). Deze update brengt dus geen nieuwe elementen aan, maar bevestigt en nuanceert zelfs onze eerdere conclusies. Bij nieuwe studies zou het interessant zijn om alleen het effect van bèta-2-mimetica in inhalatievorm te onderzoeken en het correcte gebruik ervan te controleren. Bij volwassenen moeten we ook de NNH van 3 afwegen tegen de eventuele voordelen die in sommige subgroepen gesuggereerd worden. De actuele gegevens zijn dus nog zeer onzeker en vragen om bijkomende evaluatie met onderzoek naar de klinische kenmerken die kunnen leiden tot een verbetering van de symptomen en een betere afweging van de risico's en de baten van bèta-2-mimetica voor deze indicatie.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration is van goede methodologische kwaliteit en toont aan dat er geen bewijs is voor de werkzaamheid van bèta-2-mimetica voor de behandeling van acute hoest bij kinderen met acute bronchitis en zonder onderliggend longlijden. Bij volwassenen met acute hoest is het nut van een routinematige toediening van bèta-2-mimetica niet duidelijk aangetoond en zou het zich beperken tot volwassenen met bewezen luchtwegobstructie. Dit eventuele voordeel van bèta-2-mimetica moeten we bovendien afwegen tegen hun (frequente) ongewenste effecten.

Voor de praktijk

Volgens de richtlijn van EBMPracticeNet (8) en de aanbeveling van Domus Medica (1) die zich beide baseren op vorige versies van deze Cochrane review, hebben tal van patiënten bij vermoeden van een virale luchtweginfectie naast hoest ook last van een luchtwegobstructie. Er zijn weinig elementen die toelaten om te bepalen of een routinematige toediening van bèta-2-mimetica een effectieve behandeling is van acute hoest of eerder een gunstig effect heeft bij tekenen van luchtwegobstructie. De richtlijn van EBMPracticeNet besluit dat het gunstige effect van bèta-2-mimetica bij de behandeling van acute bronchitis ter discussie staat (8).

Anno 2016 is de bewijskracht in de literatuur voor bèta-2-mimetica als behandeling van hoest bij acute bronchitis zwak en laat dus niet toe om aanbevelingen te formuleren. Bij volwassenen kunnen we het nut van bèta-2-mimetica voor deze goedaardige aandoening van beperkte duur alleen maar patiënt per patiënt beoordelen. Teken van hyperreactiviteit en luchtwegobstructie lijken een positieve respons van bèta-2-mimetica uit te lokken, maar hierbij moeten we rekening houden met de mogelijke ongewenste effecten. Op basis van de resultaten van deze review is het gebruik van bèta-2-mimetica niet verantwoord voor kinderen met acute hoest zonder bewezen luchtwegobstructie.

Referenties

1. Coenen S, Van Royen P, Van Poeck K, et al. Acute Hoest. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Domus Medica/SSMG 2002/2004; herziening 2011.
2. Williamson HA. Pulmonary function tests in acute bronchitis: evidence for reversible airway obstruction. *J Fam Pract* 1987;25:251-6.
3. Ellul-Micallef R. Effect of terbutaline sulphate in chronic "allergic" cough. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:940-3.
4. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of Chlamydia pneumoniae (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA* 1991;266:225-30.
5. Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, van der Wouden JC. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 7.
6. Chevalier P. Geen beta-2-mimetica voor acute bronchitis. *Minerva* 2012;11(1):2-3.
7. Bèta2-mimetica. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. BCFI 2016. (website bezocht in april 2016)
8. Acute bronchitis. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 08/05/2001.