



Orale corticosteroiden nuttig bij kleuters met piepende ademhaling?

Referentie

Lee B, Turner S, Borland M, et al. Efficacy of oral corticosteroids for acute preschool wheeze: a systematic review and individual participant data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet Respir Med* 2024;12:444-56. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00041-9

Duiding

Arnaud Duyck, assistant en médecine générale, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain ; Lucas Marcelle, assistant en médecine générale, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain ; Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain.
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is het effect van het gebruik van orale corticosteroiden in vergelijking met placebo op de ernst van de symptomen bij kleuters die een matige tot ernstige acute episode van piepende ademhaling doormaken?

Achtergrond

Piepende ademhaling of wheezing is een frequent voorkomend probleem in de vroege kinderjaren. Ongeveer één op de twee kinderen vertoont minstens één episode in de loop van het eerste levensjaar. Naar schatting lijdt een derde van de kleuters aan recidiverende wheezing, wat een aanzienlijke impact kan hebben op hun kwaliteit van leven (1). Deze episodes gaan gepaard met een verhoogd risico om later astma te ontwikkelen, vooral bij kinderen met atopische aanleg, ernstige piepende ademhaling of een familiale voorgeschiedenis van astma (1). Een systematische review met meta-analyse uit 2016 suggereert dat orale corticosteroiden mogelijk gunstig zijn bij kleuters met acute wheezing (2).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse van individuele patiëntgegevens (3).

Geraadpleegde bronnen

- 8 verschillende databanken: PubMed, Ovid Embase, CINAHLplus, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, EudraCT, EU Clinical Trials Register, WHO International Clinical Trials Registry Platform
- studies gepubliceerd tussen 1 januari 1994 en 30 juni 2020
- grijze literatuur en screening van referentielijsten
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - gerandomiseerde gecontroleerde studie
 - interventie: oraal corticosteroid
 - controle: placebo
 - evaluatie: beoordeling van de primaire uitkomstmaten 4 uur en 12 uur na de interventie

- exclusiecriteria:
 - studies met een interventie, populatie of uitkomstmaten die afweken van de vooraf gedefinieerde criteria
 - studies zonder originele gegevens
 - studies waarvan de volledige tekst niet beschikbaar was
 - niet-gerandomiseerde studies en post-hocanalyses
- in totaal werden 12 RCT's geïncludeerd; alle studies gebruikten prednisolon als interventie; 3 studies vonden plaats in Finland, 2 in het Verenigd Koninkrijk, 1 in de Verenigde Staten en 1 in Australië; vijf van deze studies werden uitgevoerd in een ziekenhuissetting en 2 in een ambulante setting.

Bestudeerde populatie

- in totaal werden 1 728 kinderen van 12 tot 71 maanden met een acute episode van wheezing geïncludeerd: 1 087 jongens en 641 meisjes; van de deelnemers kregen er 853 (49,4%) orale corticosteroiden en 875 (50,6%) een placebo.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat:
 - verandering in de **wheezing-ernstscore** (of **wheezing severity score (WSS)**) 4 uur en 12 uur na toediening van de orale corticosteroiden
- secundaire uitkomstmaten:
 - hospitalisatieduur
 - nieuwe consultatie bij een huisarts of op de spoedgevallendienst, heropname
 - nood aan extra corticosteroiden
 - tijd tot herstel (terugkeer naar normaal functioneren)
 - aantal doses bèta-agonisten gedurende 7 en 14 dagen
- statistische methoden: analyse volgens intention-to-treat, één- en tweestapsanalyses, random-effectsmodellen, gecorrigeerd voor covariabelen (leeftijd, persoonlijke allergieën en allergieën/astma bij de ouders).

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - na 4 uur zag men een grotere verbetering van de WSS-score bij kinderen die orale corticosteroiden kregen in vergelijking met placebo: gemiddeld verschil van -0,31 (95% BI van -0,38 tot -0,24; $p=0,011$; $I^2=0\%$; $n=528$ kinderen; $N=2$ studies)
 - na 12 uur werd geen significant verschil vastgesteld tussen de groepen: gemiddeld verschil van -0,02 (95% BI van -0,17 tot 0,14; $p=0,68$; $I^2=0\%$; $n=472$ kinderen; $N=3$ studies)
- secundaire uitkomstmaten:
 - men observeerde een significante vermindering van de hospitalisatieduur bij kinderen die orale corticosteroiden kregen in vergelijking met placebo: gemiddeld verschil van -3,18 uur (95% BI van -4,43 uur tot -1,93 uur; $p=0,0021$; $I^2=0\%$; $n=1\,452$ kinderen, $N=5$ studies)
 - subgroepanalyse toonden dat deze reductie het meest uitgesproken was bij patiënten met een voorgeschiedenis van wheezing of astma (-4,54 uur met 95% BI -5,57 tot -3,52; $p_{\text{voor interactie}} = 0,0007$).
 - er werd geen significant verschil waargenomen tussen de groepen voor wat betreft heropnames, nieuwe consultaties bij de huisarts of op de spoedgevallendienst, nood aan bijkomende corticosteroiden en de tijd tot herstel.

Besluit van de auteurs

Orale corticosteroiden verlagen de wheezing-ernstscore (WSS) na 4 uur en verkorten de hospitalisatieduur bij kleuters die een acute episode van wheezing doormaken. Bij kinderen met een

voorgeschiedenis van astma-aanvallen of wheezing hebben orale corticosteroïden mogelijk een significant effect op de duur van de ziekenhuisopname.

Financiering van de studie

Asthma UK Centre for Applied Research.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs hebben geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De zoekstrategie van deze systematische review werden opgesteld volgens het Population, Intervention, Comparison, Outcomes (PICO)-kader. Er was geen taalrestrictie. De gebruikte zoektermen waren 'wheeze OR asthma' en 'oral corticosteroids OR prednisolone'. De selectie van studies en de extractie van gegevens werden uitgevoerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. De auteurs volgden de PRISMA-richtlijnen (Preferred Reporting Items for a Review and Meta-analysis of Individual Participant Data) voor de rapportering. Voor de analyse van het risico van bias werd de Cochrane-Risk-of-Bias2-tool (RoB2) gebruikt. Het onderzoeksteam paste een rigoureuze methodologie toe om de kwaliteit, de homogeniteit en de vergelijkbaarheid van de gegevens uit de verschillende studies te garanderen. Individuele patiëntgegevens ontbraken voor 5 RCT's (datasets verloren of niet beschikbaar gesteld) en één studie kon slechts beperkt in de sensitiviteitsanalyses opgenomen worden (incompatibele uitkomstmaten), wat **beschikbaarheidsbias** kan introduceren. De geïncludeerde studies waren voldoende vergelijkbaar qua opzet en primaire uitkomstmaten, wat een gepoolde analyse rechtvaardigt. Er was evenwel sprake van klinische heterogeniteit, met name in de definitie van acute wheezing. Zo gebruikten 3 van de 7 studies virale testen om virale wheezing te bevestigen, terwijl de andere 4 zich hiervoor baseerden op symptomen en klinische tekenen van een virale infectie. Daarnaast voerden de auteurs scoretransformaties uit (PRAM/RSS/Pulmonary Score → PRAM (Paediatric Respiratory Assessment Measure)), hetgeen de kans op meetfouten verhoogt. Alle studies onderzochten hetzelfde orale corticosteroïd, namelijk prednisolon, maar de dosering en de behandelduur verschilden. Deze variatie bemoeilijkt directe vergelijking. Twee gerandomiseerde gecontroleerde studies vonden geen significant verschil voor verschillen in behandelduur (3 dagen versus 5 dagen) of dosering (1 mg/kg versus 2 mg/kg) op het aandeel asymptomatische kinderen, de kwaliteit van leven of verandering in de PRAM-score (4,5). Toekomstig onderzoek is aangewezen om de optimale dosering van corticosteroïden bij deze populatie verder te onderzoeken.

Het gebruik van individuele patiëntgegevens vergrootte de hoeveelheid beschikbare informatie, waardoor de robuustheid van de resultaten werd versterkt en de statistische power verbeterde. Dat zou in een conventionele meta-analyse niet mogelijk zijn geweest. De statistische heterogeniteit werd geëvalueerd en bleek globaal genomen laag tot afwezig te zijn. De auteurs vermelden het gebruik van GRADEPro voor de beoordeling van de zekerheid van het bewijs, maar dat wordt in het oorspronkelijke artikel niet expliciet weergegeven bij de rapportering van de resultaten.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten tonen een statistisch significante verbetering van de ernstscore na 4 uur bij kinderen die orale corticosteroïden kregen, alsook een verkorting van de duur van de ziekenhuisopname. Het effect op de opnameduur was vooral uitgesproken bij kinderen met een voorgeschiedenis van wheezing of astma, wat wijst op een mogelijk groter voordeel in deze subgroep. We moeten deze subgroepanalyse evenwel met voorzichtigheid interpreteren vanwege het risico van toevallige significantie door multiële testing. Bovendien beperkt de leeftijd van de deelnemers (12 tot 71 maanden) de extrapoleerbaarheid van de resultaten naar andere populaties. Na 12 uur zag men geen statistisch significante verbetering van de WSS-score, hoewel meerdere geïncludeerde studies

deze uitkomstmaat onderzochten. Als verklaring verwijzen de auteurs naar de farmacokinetiek van prednisolon, dat zijn maximale plasmaconcentratie bereikt tussen 0,5 en 3 uur na toediening en een halfwaardetijd heeft van 2,1 tot 3,5 uur. Daarnaast benadrukken ze dat de literatuur aangeeft dat kinderen met acute wheezing, zelfs onder placebo, vaak voldoende herstellen en na 12 uur geen intensieve zorg meer nodig hebben. Er bestaat consensus (voor klinici en ouders) over een minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference of MCID) van ongeveer 41% op de Wheezing Severity Score na 4 uur en 50% na 12 uur (6). In deze meta-analyse bedraagt de gemiddelde verbetering slechts -0,31 punten op een schaal van 0 tot 12. Dit suggereert dat het statistisch significante effect na 4 uur mogelijk niet overeenkomt met een klinisch merkbaar voordeel voor kinderen of hun ouders.

Er werden weinig ongewenste effecten gerapporteerd, behalve een verhoogd risico van braken in de groep die orale corticosteroiden kreeg. Geen van de geïncludeerde studies onderzocht de mogelijke langetermijneffecten van herhaalde blootstelling aan orale corticosteroiden, zoals het risico van fracturen of impact op de groei. Bijkomende studies zijn nodig om de risico-batenverhouding van deze behandeling bij herhaald gebruik beter te bepalen. Op basis van deze gegevens concluderen de auteurs “dat personen die zich met matige tot ernstige piepende ademhaling aanmelden op de spoedgevallendienst, orale corticosteroiden moeten krijgen; een suggestie die de huidige richtlijnen uitbreidt en verfijnt.” Tegelijk erkennen ze dat het moeilijk blijft om aanbevelingen te implementeren die rekening houden met de ernst van acute wheezing, omdat een eenvoudig toepasbare klinische score met voldoende validiteit en discriminerend vermogen voor kleuters ontbreekt.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

We konden geen klinische praktijkrichtlijnen identificeren die het systematisch gebruik van orale corticosteroiden aanbevelen voor een acute episode van wheezing bij kinderen van 12 tot 71 maanden. Het gebruik van orale corticosteroiden wordt alleen overwogen bij een ernstige astma-aanval die niet reageert op kortwerkende bronchodilatoren (zoals salbutamol). In dat geval kan prednisolon (oraal/intraveneus) worden toegediend aan een dosis van 1-2 mg/kg (7). Bij acute wheezing is het essentieel om eerst de ernst van de klinische tekenen en de risicofactoren voor hospitalisatie te beoordelen. Bij milde tot matige vormen (dyspneu, onrust, SpO₂ >92%, hartfrequentie <180 bpm bij 0-3 jaar en <150 bpm bij 4-5 jaar) bestaat de behandeling uit de toediening van salbutamol (via inhalatie of verneveling afhankelijk van het gewicht), eventueel gecombineerd met ipratropium (1-2 puffs). Nadien is nauwgezette observatie gedurende 1 tot 2 uur aangewezen. Bij uitblijven van verbetering of bij aanwezigheid van alarmsignalen (cyanose, SpO₂ <92%, hartfrequentie >180 bpm bij 0-3 jaar of >150 bpm bij 4-5 jaar) is een dringende verwijzing naar het ziekenhuis geïndiceerd. Daar wordt gestart met hogere dosissen salbutamol, zo nodig zuurstof, en prednisolon aan een dosis van 1-2 mg/kg (eventueel gecombineerd met 1 à 2 doses ipratropium via verneveling). Zodra het kind is gestabiliseerd, wordt nauwe ambulante opvolging aanbevolen, met evaluatie van de respons op de behandeling.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van individuele patiëntgegevens toont dat orale corticosteroiden toegediend aan kinderen van 12 tot 71 maanden met matige tot ernstige acuut piepende ademhaling (of wheezing) leiden tot een verbetering van de ernstscore na 4 uur en een verkorting van de hospitalisatieduur, vooral in geval van voorgeschiedenis van wheezing of astma. De grootte van de verbetering op de ernstscore (-0,31 punten op een schaal van 0 tot 12) blijft echter ruim onder de grenzen van het bij consensus vastgelegde minimaal klinisch belangrijk verschil. Door dit beperkt klinisch relevant effect moeten we het gebruik van orale corticosteroiden in deze context met voorzichtigheid interpreteren, temeer omdat de langetermijneffecten van herhaalde blootstelling niet gekend zijn. Verdere studies zijn nodig om de risico-batenverhouding beter te bepalen en de optimale dosering vast te stellen.

Referenties

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8. DOI: 10.1056/NEJM199501193320301
2. Castro-Rodriguez JA, Beckhaus AA, Forno E. Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: systematic review with meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:868-76. DOI: 10.1002/ppul.23429
3. Lee B, Turner S, Borland M, et al. Efficacy of oral corticosteroids for acute preschool wheeze: a systematic review and individual participant data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet Respir Med* 2024;12:444-56. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00041-9
4. Chang AB, Clark R, Sloots TP, et al. A 5- versus 3-day course of oral corticosteroids for children with asthma exacerbations who are not hospitalised: a randomised controlled trial. *Med J Aust* 2008;189:306-10. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2008.tb02046.x
5. Buddala PK, Chandrasekaran V, Harichandrakumar KT. A 3-day course of 1 mg/kg versus 2 mg/kg bodyweight prednisolone for 1- to 5-year-old children with acute moderate exacerbation of asthma: a randomized double-blind noninferiority trial. *Paediatr Child Health* 2020;26:e189-e193. DOI: 10.1093/pch/pxaa082
6. Lee B, Turner SW, Hine J, et al. Consensus outcomes between health professionals and parents for oral corticosteroids in treating preschool wheeze: a multi-national survey and nominal group technique study. *Arch Dis Child* 2025;110:521-7. DOI: 10.1136/archdischild-2024-327696
7. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2025. Updated: 15/11/2025. Accessed: 28/02/2026. Url: <https://ginasthma.org/2025-gina-strategy-report/>