

Inhalatiecorticosteroiden ter preventie van inspanningsbronchoconstrictie?

Klinische vraag Wat is de effectgrootte van inhalatiecorticosteroiden versus placebo ter preventie van inspanningsbronchoconstrictie bij volwassenen en kinderen met astma?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Koh MS, Tee A, Lasserson TJ, Irving LB. Inhaled corticosteroids compared to placebo for prevention of exercise induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3.

Achtergrond

De oorzaak van inspanningsgebonden bronchoconstrictie (exercise induced bronchoconstriction - EIB) is multifactorieel en nog niet volledig opgehelderd. Inflammatie speelt een prominente rol bij astma. Tien procent van de niet-astmatici heeft EIB. In deze groep lijkt inflammatie minder aanwezig te zijn. Negentig procent van de personen met astma vertoont een inspanningsgebonden hyperreactiviteit. Deze systematische review probeert de effectgrootte van inhalatiecorticosteroiden (ICS) ter behandeling van inspanningsbronchoconstrictie te evalueren.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

Cochrane Airways Review Group Specialised Register of trials, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, reviews, handboeken, literatuurlijsten van artikels, experts en producenten van inhalatiecorticosteroiden.

Geselecteerde studies

- RCT's die corticosteroiden vergelijken met placebo
- preventie van inspanningsgebonden bronchoconstrictie
- zeven RCT's geïdentificeerd, zes RCT's geïncludeerd, één uitgesloten omdat de resultaten in geometrisch gemiddelde werden uitgedrukt
- interventie: budesonide 50 tot 200 µg per dag (N=drie), fluticason 200 tot 1000 µg per dag (N=twee), betamethason 800 µg per dag (N=één), triamcinolon 300 µg per dag (N=één) vóór de inspanningstest ingenomen gedurende vier tot twaalf weken ofwel twee doses die vier uur en vijftien minuten vóór de inspanningstest werden ingenomen
- exclusie: studies met een vaste combinatie van LABA en inhalatiecorticosteroiden, met slecht gedefinieerde EIB-criteria en nasaal gebruik van corticosteroiden.

Bestudeerde populatie

- volwassenen (twee RCT's, 17 tot 45 jaar, n=75) en kinderen (vier RCT's, zes tot zestien jaar, n=58) met EIB (daling van éénsecondewaarde (FEV₁) of piekflow (PEF) met min-

stens 10% tijdens inspanning)

- in het merendeel van de studies is de rekruteringsprocedure slecht beschreven
- gestabiliseerd astma in twee studies, status niet vermeld in de andere studies.

Uitkomstmeting

- inspanningstest op een rolpajp of (voor slechts één studie) op een cyclo-ergometer
- primaire uitkomstmaat: maximale daling in FEV₁ of (in slechts één studie) PEF na de oefening
- secundaire uitkomstmaten: percentage patiënten dat volledig beschermd is (maximale daling kleiner dan 15%); aantal patiënten met minstens 50% verbetering t.o.v. placebo, ongewenste effecten, subjectieve resultaten, mate van luchtwegontsteking
- analyse volgens fixed effects en random effects model.

Resultaten

- 93 patiënten stonden onder inhalatiecorticosteroiden, 91 onder placebo, 10 patiënten verlieten de studie en werden niet opgenomen in de analyse
- resultaten van spirometrie tijdens inspanning: zie tabel
- geen verschil in ongewenste effecten (slechts vermeld in twee studies)
- geen enkele conclusie mogelijk met betrekking tot symptoomscores en tekens van luchtwegontsteking

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij kinderen en volwassenen het gebruik van inhalatiecorticosteroiden tijdens een periode van minstens vier weken vóór een inspanningstest significant de kans op inspanningsgebonden bronchoconstrictie vermindert. Een winst ten opzichte van andere behandelingen (cromoglicaat, nedocromil, salbutamol of een ander anti-inflammatoir middel) blijft nog onduidelijk. Wat betreft kortetermijnbehandelingen zijn geen conclusies mogelijk.

Financiering: Singhealth Health Manpower Development Plan Singapore.

Belangenvermenging: geen bekend.

Tabel: Resultaten van studies gepoold volgens de studieopzet en het gebruikte meetinstrument, uitgedrukt in gewogen gemiddeld verschil (GGV).

Studieopzet Studieduur	Aantal studies	Meetinstrument	Resultaat GGV %	95% BI
Parallele groepen 6 tot 12 weken*	2	FEV ₁	14,07	11,62 tot 16,52
Cross-over 4 weken	1 (2 verschillende doses ICS)	FEV ₁	6,90 7,00	1,40 tot 12,40 0,15 tot 13,85
Cross-over 4 weken	1	PEF	11,50	6,31 tot 16,69
Cross-over ICS vóór inspanning**	2	FEV ₁	5,04	-6,48 tot 16,55

FEV₁ éénsecondewaarde
PEF piekflow

* sterke heterogeniteit (I² 74,2%), één studie bij kinderen, één studie bij volwassenen

** matige heterogeniteit (I² 41,9%), twee studies bij kinderen, met (één studie) of zonder (één studie) onderhoudsbehandeling met ICS

Methodologische beschouwingen

In het protocol lezen we dat de auteurs de intentie hebben om een correcte methodologie te gebruiken. De zoektocht gebeurt systematisch en exhaustief. De evaluatie van de methodologische kwaliteit en de extractie van gegevens wordt door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar uitgevoerd. De auteurs beoordeelden de studiekwaliteit aan de hand van de Jadadscore. Ze hebben echter geen rekening gehouden met deze score in hun meta-analyse. Eén studie van matige kwaliteit (Jadadscore van twee op vijf) wordt uiteindelijk geïnccludeerd in twee meta-analyses van telkens twee studies. Bovendien is er een belangrijke heterogeniteit ($I^2=74,2\%$) en wordt er verkeerdelijk gerefereerd (studie die werd geëxcludeerd in de systematische review). Het is duidelijk dat, indien de auteurs deze studie uit hun meta-analyses hadden geëxcludeerd, alle meta-analyses slechts één enkele studie bevat zouden hebben. De auteurs vermelden zelf enkele methodologische tekortkomingen: klein aantal studies met klein aantal deelnemers (van 9 tot 40 deelnemers), cross-over studies waarbij het risico bestaat dat het effect blijft bestaan na verandering van behandeling (carry-over effects), mogelijke variabiliteit van de testen vóór inspanning (wat een invloed heeft op de berekening van het relatieve resultaat dat tijdens de inspanning wordt geregistreerd), randomisatie, concealment of allocation en onjuist vermelden van blinding. Voegen we hierbij nog aan toe dat véél studies niet recent zijn.

Interpretatie van de resultaten

Het is zeer moeilijk om conclusies voor de praktijk te trekken uit studies met een klein aantal patiënten en met de afwezigheid van minstens twee klinisch homogene studies van goede kwaliteit met dezelfde methodologie en dezelfde uitkomstmaten. Met de huidige studies is er dan ook geen enkele correcte (homogene populatie) meta-analyse mogelijk. De auteurs zetten alleen een reeks van gunstige resultaten van zeer kleine studies naast elkaar. Daardoor heeft de gunstige conclusie van de auteurs weinig gewicht. Gezien het kleine aantal deelnemers is er bovendien geen enkele subgroepanalyse mogelijk die toelaat om reële conclusies voor de praktijk te trekken.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse levert geen soliede bewijzen voor de winst versus placebo van de toediening van inhalatiecorticosteroiden ter preventie van inspanningsgebonden bronchoconstrictie, noch in chronisch gebruik en zeker niet als éénmalige toediening vóór de inspanning, zowel bij volwassenen als bij kinderen. De behandelingen die nuttig gebleken zijn vóór inspanning zijn kortwerkende en langwerkende β_2 -mimetica (noch frequent noch chronisch te gebruiken) of in mindere mate de inhibitoren van de mediatoorenvrijzetting (sodiumcromoglicaat) of de leukotrienreceptorantagonisten (montelukast in dit geval).

Andere geneesmiddelen

In een eerste Cochrane review werd de effectiviteit op ernst en duur van EIB met inhalatie vóór inspanning van nedocromil (niet gecommmercialiseerd in België) versus placebo aangetoond ($n=280$)¹. Een tweede toonde aan dat de effectiviteit van cromoglicaat en nedocromil geïnhaald vóór inspanning vergelijkbaar was voor de maximale daling van FEV₁ tijdens inspanning ($n=117$)². Een derde vergeleek deze mestcelstabilisatoren (nedocromil, cromoglicaat) met andere behandelingen ($n=518$)³. Deze besloot tot een superioriteit van mestcelstabilisatoren boven anticholinergica voor de maximale daling in FEV₁ bij inspanning, tot een superioriteit van kortwerkende β_2 -mimetica boven mestcelstabilisatoren en zonder méérwaarde van de combinatie van kortwerkende β_2 -mimetica met mestcelstabilisatoren versus een éénmalige toediening van β_2 -mimetica. Meerdere studies, hoofdzakelijk met een zeer klein aantal patiënten, hebben het nut aangetoond van leukotrienreceptorantagonisten (montelukast⁴⁻⁷ of zafirlukast⁶) waarbij de activiteit misschien langer duurt dan deze van LABA⁷. De auteurs van een meta-analyse³ leggen de nadruk op de individuele variabiliteit in geneesmiddelenrespons en op het belang om individueel te zoeken naar de behandeling die de beste respons geeft.

Voor de praktijk

Deze meta-analyse levert geen stevig argument om inhalatiecorticosteroiden te gebruiken ter preventie van inspanningsgebonden bronchoconstrictie. Een recente richtlijn⁸ beveelt de volgende behandelingen aan, die (voor deze indicatie) enkel gebruikt worden vóór de inspanning: kortwerkende β_2 -mimetica of langwerkende β_2 -mimetica met een **bewijsniveau NHLBI A**, de leukotrienreceptorantagonisten (BN B), cromoglicaat of nedocromil (BN B), een opwarmingsperiode vóór de fysieke inspanning (BN C), het dragen van een masker of een sjaal voor de mond in geval van EIB uitgelokt door koude (BN C). Deze richtlijn wijst er tevens op dat middels deze preventieve maatregelen en door de onderwijzers en trainers ervan in te lichten, het kind kan deelnemen aan activiteiten (BN D).

1. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, Issue 1.
2. Kelly K, Spooner CH, Rowe BH. Nedocromil sodium versus sodium cromoglycate for preventing exercise-induced bronchoconstriction in asthmatics. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, Issue 3.
3. Spooner CH, Spooner GR, Rowe BH. Mast-cell stabilising agents to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 4.
4. de Benedictis FM, del Giudice MM, Forenza N, et al. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J* 2006;28:291-5.
5. Philip C, Villarán C, Pearlman DS, et al. Protection against exercise-

induced bronchoconstriction two hours after a single oral dose of montelukast. *J Asthma* 2007;44:213-7.

6. Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, McFadden ER Jr. Comparative effects of long-acting beta2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:500-6.
7. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. *Exercise Study Group. Ann Intern Med* 2000;132:97-104.
8. National Heart, Lung, and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007.