

Nut van LABA voor persisterend astma bij kinderen en adolescenten

P. Chevalier

Wanneer astma bij volwassenen onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroiden, zijn er volgens de richtlijnen verschillende mogelijke opties¹: verhoging van de dosis inhalatiecorticosteroiden, toevoeging van langwerkende bèta-2-mimetica (LABA). Deze twee mogelijkheden zijn het best onderzocht. Toevoegen van een leukotriënenreceptorantagonist² of van theofylline is een alternatief. Geldt dit ook voor kinderen? Volgens dezelfde richtlijnen¹ zijn deze opties bij kinderen tussen vijf en elf jaar onvoldoende onderzocht en evenmin met elkaar vergeleken. Bij kinderen jonger dan vijf jaar is deze aanpak helemaal niet geëvalueerd.

In 2009 verscheen een meta-analyse van de Cochrane Collaboration over astma bij kinderen³. De auteurs vergeleken de toevoeging van LABA aan inhalatiecorticosteroiden met de toevoeging van placebo of met een verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden. Deze meta-analyse lijkt methodologisch goed uitgevoerd. Slechts 16 van de 25 geïncludeerde studies waren echter volledig gepubliceerd en negen waren afkomstig van farmaceutische firma's. De kinderen waren gemiddeld tien jaar oud. De leeftijdsgrenzen waren niet aangegeven, maar uit de verschillende geïncludeerde studies blijkt dat kinderen jonger dan vijf jaar niet opgenomen waren, adolescenten daarentegen wel (tot 16, 17, 18 of 19 jaar). In vergelijking met placebo verminderde het toevoegen van LABA niet significant (RR 0,92; 95% BI van 0,60 tot 1,40) het aantal exacerbaties die systemische toediening van corticosteroiden vereisen. De éénsecondewaarde (ESW) verbeterde wel (met 0,08 L; 95% BI van 0,06 tot 0,11), maar het aantal dagen zonder symptomen, hospitalisaties, kwaliteit van leven, rescuemedicatie of ongewenste effecten veranderde niet.

Behalve voor sommige respiratoire parameters is het niet bewezen dat het toevoegen van LABA aan inhalatiecorticosteroiden effectiever is dan placebo of een verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij kinderen van 4 tot 19 jaar met astma, niet onder controle met inhalatiecorticosteroiden alleen.

In vergelijking met een verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden, verbeterde het toevoegen van LABA significant de expiratoire piekstroom (PEF) 's morgens en 's avonds (resp. gemiddeld verschil van 7,55 L/min (95% BI van 3,57 tot 11,53) en 5,5 L/min (95% BI van 1,21 tot 9,79)). Toch was er geen significant verschil voor het risico van exacerbaties waarbij orale corticosteroiden vereist waren, of voor hospitalisaties. Er waren onvoldoende gegevens beschikbaar om conclusies te trekken over ESW, symptomen, rescuemedicatie en kwaliteit van leven.

Referenties

1. NHLBI 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.
2. Chevalier P. Langwerkende beta-2-mimetica versus leukotriënantagonisten toegevoegd aan inhalatiecorticosteroiden bij chronisch astma. *Minerva* 2007;6(7):104-5.
3. Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, Ducharme FM. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 3.

COPD: inhalatiecorticosteroiden en pneumonie

P. Chevalier

Minerva wees reeds eerder op een mogelijke verhoging van het risico van pneumonie bij langdurig gebruik van inhalatiecorticosteroiden voor de behandeling van COPD¹. In een systematisch literatuuroverzicht werd dit risico slechts in drie (heterogene) studies onderzocht; in twee ervan was het risico verhoogd (RR 1,55; 95% BI van 1,33 tot 1,80)². Begin 2009 verscheen een meta-analyse waarbij de auteurs RCT's includeerden met een studieduur van minstens 24 weken tot drie jaar en een vermelding van het aantal gevallen van pneumonie³. Ze includeerden 18 RCT's (16 996 patiënten). De methodologische kwaliteit varieerde; in negen RCT's kon het risico van bias niet bepaald worden. De resultaten van deze meta-analyse toonden aan dat het risico van pneumonie groter was met inhalatiecorticosteroiden dan met een controlebehandeling: RR 1,60 (95% BI van 1,33 tot 1,92; $p < 0,001$; I^2 16%). Zo liep 7,4% van de patiënten in de ICS-groep een pneumonie op tegenover 4,7% in de controlegroep. Bij vergelijking met placebo (N=6) of wanneer de associatie van inhalatiecorticosteroiden met langwerkende bèta-2-mimetica (LABA) vergeleken werd met LABA alleen (N=7), kwamen de auteurs tot hetzelfde resultaat. Het risico van ernstige pneumonie was eveneens significant hoger, maar dit was niet het geval voor mortaliteit door pneumonie of voor globale mortaliteit.

Later in 2009 publiceerden Sin et al. een meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens⁴. Ze includeerden alleen studies met budesonide, al of niet in associatie met LABA, versus controle (placebo of alleen formoterol) met een minimumduur van zes maanden (wat zeer weinig is). Het optreden van pneumonie werd na maximum twaalf maanden geanalyseerd. Sin et al. includeerden 7 RCT's met 7 042 patiënten, waarvan 22% met GOLD-stadium IV, 52% stadium III, 16% stadium II en 10% stadium I. Volgens de aanbevelingen had één vierde van de patiënten in feite geen inhalatiecorticosteroiden nodig. De resultaten toonden geen significant verschil aan versus controle voor de incidentie van pneumonie. De incidentie bedroeg ongeveer 3% in beide groepen. De incidentie van ernstige pneumonie daarentegen was wel hoger (2%) bij ernstige COPD dan bij milde tot matige COPD (1%). De studie-uitval was hoog: 30% in de controlegroepen en 23% in de groepen met inhalatiecorticosteroiden. Door de beperkingen van deze meta-analyse moeten we de conclusie dat budesonide een veilig geneesmiddel zou zijn voor de behandeling van COPD in vraag blijven stellen.

Voor behandeling van COPD verhoogt het chronische gebruik van inhalatiecorticosteroiden hoogst waarschijnlijk het risico van pneumonie. Het staat nog niet vast of budesonide hierop een uitzondering is.

De incidentie van ernstige pneumonie daarentegen was wel hoger (2%) bij ernstige COPD dan bij milde tot matige COPD (1%). De studie-uitval was hoog: 30% in de controlegroepen en 23% in de groepen met inhalatiecorticosteroiden. Door de beperkingen van deze meta-analyse moeten we de conclusie dat budesonide een veilig geneesmiddel zou zijn voor de behandeling van COPD in vraag blijven stellen.

Referenties

1. Chevalier P. De rol van inhalatiemedicatie bij de behandeling van stabiele COPD. *Minerva* 2008;7(2):18-9.
2. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147:639-53.
3. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.
4. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009;374:712-9.