

Acuut astma bij kinderen: kunnen ouders oraal prednisolon starten?

- **Klinische vraag** Wat is het effect van een door de ouders gestarte, korte behandeling met oraal prednisolon op de evolutie en de gevolgen van een acute astma-aanval bij kinderen tussen vijf en twaalf jaar?
- **Achtergrond** Een eerdere meta-analyse van de Cochrane Collaboration toonde aan dat corticosteroiden (oraal prednisolon in drie van de zeven studies) bij kinderen gehospitaliseerd omwille van acuut astma, de hospitalisatieduur en het aantal recidieven verminderden¹. De Cochrane-onderzoekers konden het verschil tussen oraal prednisolon en inhalatiecorticosteroiden echter onvoldoende evalueren. De herhaaldelijke toediening van orale corticosteroiden kan ongewenste effecten veroorzaken en is daarom niet aan te raden bij nog niet schoolgaande kinderen². Een evaluatie van een perorale toediening door de ouders aan kinderen in de schoolleeftijd gebeurde nog niet.

Duiding

P. Chevalier
G. Laekeman

Referentie

Vuillermier PJ, Robertson CF, Carlin JB, et al. Parent initiated prednisolone for acute asthma in children of school age: randomised controlled crossover trial. *BMJ* 2010;340:c843.

Met dank aan dr. Frédéric Piérart voor het nalezen van deze bespreking.

Bestudeerde populatie

- 230 kinderen tussen vijf en twaalf jaar met herhaalde episodes van acuut astma (minstens vier episodes die minstens 24 uur bronchodilatatie vereisten in de voorbije twaalf maanden, onafgezien van de aan- of afwezigheid van tussentijdse astma-symptomen)
- gerekruteerd via een enquête onder de ouders van een lagere school in een regio van Australië en via een regionaal ziekenhuis; 60% van de kinderen die in aanmerking kwamen, was geïncludeerd
- bij inclusie: gemiddelde leeftijd acht jaar, 69% jongens, 72% met atopie, 43% met tussentijdse astma-symptomen en 68% met onderhoudsbehandeling; 43% van de kinderen had minstens één verstoorde nacht per week of had meer dan één dag per week nood aan bronchodilatatie.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, **crossover** studie
- randomisatie van de astma-episodes en niet van de kinderen (maximum acht episodes per kind), sequenties van vier behandelingen
- de ouders startten oraal prednisolon (oplossing 1 mg per kg per dag, gedurende drie tot vijf dagen afhankelijk van de evolutie van de symptomen) of placebo wanneer ze op basis van hun ervaring een ernstiger astma-aanval verwachtten bij hun kind of wanneer de symptomen niet verbeterden binnen de zes tot acht uur met klassieke bronchusverwijders
- gemiddelde duur van de inclusieperiode: twee jaar en negen maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gemiddelde symptoomscore tijdens de dag gedurende zeven dagen (Paediatric asthma diary)
- secundaire uitkomstmaten: gemiddelde symptoomscore tijdens de nacht gedurende zeven nachten, aantal dagen zonder astma, nood aan doktersconsultatie, schoolverzuim, werkverlet voor de ouders, substitutie van de studiemedicatie met open-label orale corticosteroiden.

Resultaten

- 98% van de kinderen bleef in de studie tot het einde van de gegevensverzameling; 308 astma-episodes (bij 57% van de geïncludeerde kinderen), waarvan 155 episodes behandeld met prednisolon en 153 met placebo
- gemiddelde symptoomscore tijdens de dag gedurende zeven dagen: gemiddelde geometrische ratio van 0,85 (95% BI van 0,74 tot 0,98; p=0,023)
- gemiddelde nachtelijke symptoomscore gedurende zeven nachten: gemiddelde geometrische ratio van 0,84 (95% BI van 0,70 tot 1,00; p=0,050)
- nood aan doktersconsultatie: **OR 0,54**; 95% BI van 0,34 tot 0,86; p=0,010
- schoolverzuim: gemiddeld verschil van -0,4 dagen in het voordeel van prednisolon; 95% BI van -0,8 tot 0,0; p=0,045
- nood aan open-label corticosteroiden: **OR 0,44**; 95% BI van 0,26 tot 0,73; p=0,002
- geen statistisch significante verschillen voor het aantal dagen zonder astma en voor werkverzuim van de ouders.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een korte, door de ouders gestarte behandeling met oraal prednisolon de astmasymptomen, de nood aan gezondheidszorg en het schoolverzuim kan verminderen bij kinderen met acuut astma. De bescheiden winst van deze aanpak moeten we afwegen tegen de mogelijke ongewenste effecten van het herhaaldelijk toedienen van korte kurzen orale corticosteroiden.

Financiering: Jack Brockhoff Foundation, Murdoch Childrens Research Institute en de National Health and Medical Research Council of Australia, die in geen enkel stadium van de studie zijn tussengekomen; de eerste auteur ontving studiebeurzen van de eerste twee bovengenoemde instituten.

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben; één auteur kreeg van twee farmaceutische firma's vergoedingen voor consultancy, lezingen en vorming.

1. Smith M, Iqbal S, Elliott TM, et al. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 1.
2. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.
3. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 2009;360:329-38.

4. Chevalier P. Astma: hogergedoseerde inhalatiecorticosteroiden voor de preventie van exacerbaties? *Minerva online*, mei 2010.
5. Schuh S, Dick PT, Stephens D, et al. High-dose inhaled fluticasone does not replace oral prednisolone in children with mild to moderate acute asthma. *Pediatrics* 2006;118:644-50.
6. Verminderde groei bij kinderen met astma behandeld met corticosteroiden via inhalatie. [Flash] *Folia Pharmacotherapeutica* 2001;28:33.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie is nauwkeurig opgezet. Voor de power van de studie baseerden de onderzoekers zich op een verbetering van 20% in symptoomscore met prednisolon. Ze bereikten het vereiste aantal astma-episodes zodat de studie voldoende power bezat.

De studie is uitgevoerd in één regio wat de extrapolatie van de resultaten vermindert. Anderzijds slaagden de onderzoekers erin om 60% van de kinderen die in aanmerking kwamen, te includeren volgens duidelijk gedefinieerde criteria. De resultaten zijn dus representatief voor en extrapolatie naar de schoolpopulatie van deze regio. Door de astma-episodes te randomiseren en niet de kinderen, konden de onderzoekers het effect van de variatie tussen de deelnemers op het vlak van atopie verminderen. Een bijkomende analyse in functie van het aantal episodes per kind gaf hen de nodige informatie om het effect van de interventie correct te evalueren.

Interpretatie van de resultaten

Het behandelingsschema van deze studie was relatief complex: dosisbepaling in functie van het gewicht, toediening gedurende drie tot vijf dagen in functie van het aanhouden of het verminderen van de symptomen, niet opstarten tijdens de eerste veertien dagen na het instellen van een vorige behandeling en evenmin tijdens de eerste zeven dagen na het stopzetten van een vorige behandeling. Voor iedere deelnemer werd een gepersonaliseerd therapeutisch plan opgesteld met toezicht op een correct gebruik van de inhalatiemedicatie. De ouders kregen duidelijke instructies over de criteria om medische hulp in te roepen. De aanbevolen doses bèta-2-mimetica was hoog (tot 1200 µg per toediening). Dat alles vereist een nauwkeurige communicatie en vraagt veel tijd van de ouders. Het vastgestelde verschil tussen beide groepen was blijkbaar niet gerelateerd aan het aantal astma-episodes (minder of meer dan twee).

In deze pragmatische studie evalueerden de auteurs de ernst van acuut astma niet aan de hand van objectieve criteria. Bij een minderheid van de kinderen (zeven van de 131) traden er meer dan twee behandelde episodes op per jaar. De resultaten zijn waarschijnlijk niet van toepassing op kinderen met zeer moeilijk controleerbare astma. Slechts zeven procent van de episodes die in aanmerking kwamen voor behandeling en waarbij een placebo werd toegediend, verbeterden binnen de drie dagen. Bij vijfenveertig procent van deze episodes was medische tussenkomst vereist, wat in 78% van de gevallen uitmondde in het voorschrijven van orale corticosteroiden. De discussie in deze studie gaat dus wel degelijk over het nut om de ouders en niet de arts de behandeling te laten starten.

Resultaten in perspectief

De auteurs van deze studie citeren twee onderzoeken waarbij geen effect is vastgesteld van prednisolon opgestart door de ouders bij kinderen met aanvang van een episode van wheezing. Het gaat hier echter in één studie om kinderen jonger dan zes jaar en in een andere studie meestal om kinderen jonger dan zes jaar. In een meer recente RCT (2009)³ was oraal prednisolon niet effectief (10 tot 20 mg per dag in functie van de leeftijd, gedurende vijf dagen) bij 687 kinderen tussen 10 en 60 maanden, die zich in het ziekenhuis aanboden met wheezing na een virusinfectie. Een gelijkaardige studie waarbij de ouders zelf orale corticosteroiden startten bij kinderen tussen vijf en twaalf jaar was dus nog niet beschikbaar. Uit een vroegere meta-analyse¹ bleek dat oraal prednisolon bij kinderen gehospitaliseerd voor acuut astma, in drie op zeven studies effectief was voor het verminderen van de hospitalisatieduur en het aantal recidieven. Er was echter geen rechtstreekse vergelijking tussen oraal prednisolon en inhalatiecorticosteroiden, een vergelijking die we evenmin terugvinden in de hier besproken studie. We weten wel dat bij astmatici ouder dan zes-tien jaar een verdubbeling of verviervoudiging van de dosis inhalatiecorticosteroiden geen voordeel biedt bij een astma-opstoot⁴. Bij kinderen van vijf tot zeventien jaar met een lichte tot matige astma-aanval is prednisolon oraal effectiever gebleken dan hoge doses fluticason via inhalatie⁵.

Voor de praktijk

Bij kinderen van vijf tot twaalf jaar met acuut astma die niet onder controle is met bèta-2-mimetica aan de aanbevolen doses en mits adequate toediening, kan vroegtijdig opstarten van oraal prednisolon de duur van de aanval verkorten. Het starten door de ouders kan een voordeel bieden indien dat toelaat de tijd tot behandeling te verkorten. Deze procedure vereist een duidelijke context en een dergelijke aanpak houdt ook een aantal mogelijke nadelen in.

De instructies moeten duidelijk progressief opgebouwd zijn in functie van de evolutie van de symptomen. Dat vereist tijd, controle of de informatie goed begrepen is en een goede samenwerking tussen patiënten en zorgverstrekkers. De toe te dienen dosis is individueel aangepast en onmiddellijk beschikbaar (niet vervallen magistrale bereiding). Men past de duur van de behandeling (drie tot vijf dagen) aan in functie van de evolutie van de symptomen. Door de herhaalde kuren kan de totale dosis toegediende corticosteroiden aanleiding geven tot ongewenste effecten⁶. Een herhaaldelijke behandeling kan eventueel vermeden worden door de onderhoudsbehandeling aan te passen. Al deze elementen dienen we in overweging te nemen indien we beslissen om een dergelijke, niet veralgemeenbare aanpak toe te passen. Juist omdat de gezondheidszorg in België zo toegankelijk is, lijkt het opportuun om de klinische toestand te evalueren, o.a. door het meten van de zuurstofsaturatie, vooraleer een dergelijke behandeling te starten.

● Besluit Minerva

De resultaten van deze studie tonen aan dat een door de ouders gestarte behandeling met oraal prednisolon gedurende drie tot vijf dagen mogelijk een beperkt voordeel heeft bij kinderen tussen vijf en twaalf jaar met acuut astma die niet onder controle is met bèta-2-mimetica. Het mogelijke voordeel van deze behandeling moeten we afwegen tegen de risico's van een te frequente toediening.

