

Geen bèta-2-mimetica voor acute bronchitis

Duiding: P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Referentie: Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, van der Wouden JC. Beta2-agonists for acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev 2011, Issue 7.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van bèta-2-mimetica bij kinderen of volwassenen met acute hoest of acute bronchitis?

Achtergrond

Een acute (tracheo)bronchitis veroorzaakt hoest, samen met andere symptomen van een luchtweginfectie die de bronchitis kunnen voorafgaan. Bij auscultatie zijn soms tekenen van luchtweg-obstructie aanwezig (wheezing) als gevolg van luchtwegreactiviteit door bepaalde pathogenen (virus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*)^{1,2}. Anderzijds is hoest ook een symptoom van astma. Omwille van deze twee redenen schrijft men bij een acute bronchitis met hoest (met of zonder wheezing) dikwijls bèta-2-mimetica voor. Deze meta-analyse (een update van een vroegere Cochrane review) onderzoekt de bewijskracht van bèta-2-mimetica voor deze indicatie.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- databanken: CENTRAL 2011 Issue 1, MEDLINE en EMBASE (november 2005 - februari 2011)
- studies gepresenteerd op conferenties
- referentielijsten van gevonden artikels
- Science Citation Index
- vorige systematische review van de Cochrane Collaboration over dit onderwerp en de updates ervan³
- raadpleging van firma's die bèta-2-mimetica op de markt brengen.

Geselecteerde studies

- RCT's die een behandeling met bèta-2-mimetica (oraal of inhalatie) vergeleken met een behandeling zonder bèta-2-mimetica
- inclusie van zeven RCT's: twee bij kinderen (n=109) en vijf bij volwassenen (n=418); zes RCT's vergeleken bèta-2-mimetica met placebo en één met erythromycine (volwassenen)
- bèta-2-mimetica: oraal salbutamol in vijf studies (waaronder de vergelijking met erythromycine), salbutamol via inhalatie in één studie en fenoterol via inhalatie in één studie, oraal salbutamol in de twee studies bij kinderen
- behandelingsduur: drie tot zeven dagen naargelang de oorspronkelijke studie.

Bestudeerde populatie

- eerstelijnspatiënten met acute hoest of met een klinische diagnose van acute bronchitis (minder dan vier weken)
- ouder dan 24 maanden, gemiddelde leeftijd van 3,3 en 3,8 jaar in de twee studies bij kinderen (<10 jaar), kinderen zonder wheezing
- geen onderliggend longlijden (astma, COPD (emfyseem of chronische bronchitis), mucoviscidose)
- geen andere respiratoire aandoeningen zoals sinusitis, kinkhoest of pneumonie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: dagelijkse hoestscore, aantal patiënten dat nog hoest op het einde van de studie, ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten: specifieke hoestkenmerken (nachtelijke hoest, productieve hoest), niet geschikt om te werken of voor andere activiteiten, algemeen welzijn
- patiënten gaven hun resultaten telefonisch door of via een dagboek.

Resultaten

- geen meta-analyse van alle studies mogelijk omwille van klinische heterogeniteit
- kinderen: geen winst voor de verschillende uitkomstmaten, niet-significante trend voor meer tremor bij behandeling met bèta-2-mimetica
- volwassenen:
 - ~ bèta-2-mimetica versus placebo: na pooling van de resultaten (waar mogelijk) zag men na zeven dagen behandeling geen verschil in aantal patiënten met persisterende hoest, nachtelijke hoest, productieve hoest en werkonbekwaamheid
 - ~ bèta-2-mimetica versus erythromycine: na zeven dagen behandeling zag men minder patiënten met hoest of met productieve hoest in de erythromycinegroep, geen verschil voor de andere uitkomstmaten
- ongewenste effecten bij volwassenen: beven, trillen, zenuwachtigheid: **RR 7,94 (95% BI van 1,17 tot 53,94), NNH 2,3.**

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bèta-2-mimetica geen zin hebben bij kinderen met acute hoest zonder aantoonbare luchtwegobstructie. Voor volwassenen met acute hoest besluiten de auteurs dat er weinig bewijs is voor een routinematige behandeling met bèta-2-mimetica. Bij een bewezen luchtwegobstructie kunnen deze geneesmiddelen de symptomen (o.a. hoest) doen afnemen. Dit mogelijke voordeel is echter niet goed onderbouwd door de beschikbare gegevens en moet afgewogen worden tegen de ongewenste effecten van deze geneesmiddelen.

Financiering van de studie: Center for Evidence-Based Practice, Upstate Medical University, Syracuse, New York, USA.

Belangenconflicten: geen belangenconflicten bekend

Methodologische beschouwingen

Twee onderzoekers controleerden onafhankelijk van elkaar het oorspronkelijke literatuuronderzoek en de vorige updates van deze Cochrane review. Niettegenstaande deze uitgebreidere zoektocht konden de auteurs geen nieuwe studies vinden. Alle geïncludeerde studies zijn dus meer dan tien jaar oud. Voor de inclusie van studies hanteerden ze nu wel strengere criteria. In de eerste versie van de review gebruikten de auteurs de Jadad-criteria voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit. In de hier besproken update pasten ze de huidige Cochranemethode toe om het risico van bias op te sporen en konden ze niet uitsluiten dat in de meeste studies verschillende vormen van bias aanwezig waren. Omwille van het kleine aantal studies gebruikten de auteurs terecht geen **funnel plot** om publicatiebias op te sporen. Ze benadrukten zelf de beperkte power van hun review. De originele studies kozen als primaire uitkomstmaat verschillende symptomen die voor de patiënt belangrijk zijn. In het huidige literatuuroverzicht selecteerden de auteurs in consensus en zonder voorkennis van de resultaten een aantal uitkomstmaten van de oorspronkelijke studies zoals: persisterende hoest, ernst van de hoest, dagelijkse door de patiënt gerapporteerde hoest-score (geen hoestteller), specifieke hoestkenmerken, functionele beperkingen voor werk of activiteiten, algemeen welzijn... De extractie van de gegevens gebeurde dus zeer nauwkeurig. Naargelang de aan- of afwezigheid van heterogeniteit analyseerden de auteurs de resultaten volgens het fixed of random effects model. Eén van de belangrijkste problemen op het vlak van heterogeniteit was de definitie van bronchitis. De pathofysiologische definitie is helder maar klinisch veel minder duidelijk. Als gevolg hiervan staat de homogeniteit van de geïncludeerde populatie niet vast (zie volgende paragraaf).

Interpretatie van de resultaten

In de zeven oorspronkelijke studies van deze review waren patiënten met een klinische diagnose van bronchitis (zonder algemeen geldende criteria) of met hoest (dus niet noodzakelijk gerelateerd aan bronchitis; pneumonie, sinusitis of verkoudheid kunnen ook hoest veroorzaken) geïncludeerd. De medicamenteuze co-interventies (antitussiva, antibiotica) waren al of niet toegelaten en deze keuze is niet steeds gerapporteerd.

De twee studies met kinderen excludeerden zowel kinderen met abnormale longauscultatie als kinderen met luchtwegobstructie waarvoor bronchodilatatie nodig was. In de vier studies bij volwassenen die wheezing rapporteerden, had 20 tot 44% er ook last van. Al deze elementen wijzen op een vrij heterogene populatie.

Een grondige analyse van enkele geïncludeerde studies toont duidelijk de beperkingen aan van deze review. In één studie was salbutamol in siroopvorm superieur aan erythromycine⁴. Deze studie includeerde in het totaal 42 patiënten, waarvan er acht de studieduur van zeven dagen niet voltooiden. Deze patiënten hadden geen pneumonie, maar wheezing kwam bij aanvang frequent voor: 47% in de salbutamolgroep en 41% in de erythromycinegroep. De analyse gebeurde overigens niet volgens intention to treat.

Zowel in hun bespreking als in hun abstract hernemen de auteurs de resultaten van een subgroep (35 patiënten) uit de MELBYE-studie⁵. De MELBYE-studie includeerde slechts 73 patiënten met initieel wheezing, een ESW <80% van de voorspelde waarde of een positieve metacholinetest. Fenoterol was in deze studie superieur aan placebo op het vlak van symptoomvermindering.

Bij 15 patiënten die aanvankelijk alleen last hadden van wheezing, was er echter geen verschil tussen fenoterol en placebo. Naast het kleine aantal geïncludeerde patiënten zijn er nog twee belangrijke bemerkingen te maken bij deze studie: de MELBYE-studie was de studie met het grootste risico van bias en kreeg zelfs een negatieve score voor het onvolledig vermelden van de resultaten. De subgroep bestond hoogstwaarschijnlijk hoofdzakelijk uit astmapatiënten zonder dat de diagnose als dusdanig was gesteld. Op basis van deze studie besluiten dat bèta-2-mimetica een beperkt nut hebben bij volwassenen met acute hoest, is misschien een brug te ver.

Het laatste belangrijke probleem is de toedieningsvorm van de bèta-2-mimetica: de inhalatieve vorm werd slechts in twee studies gebruikt en dan nog zonder voorzetkamer (om de distributie van het geneesmiddel te optimaliseren). Het is helemaal niet zeker dat de risico/batenverhouding dezelfde is bij orale toediening als bij toediening via inhalatie.

Besluit Minerva

De resultaten van deze systematische review tonen geen voordeel aan van kortwerkende bèta-2-mimetica (meestal via orale weg en in zeldzame gevallen via inhalatie) voor de behandeling van acute bronchitis bij volwassenen en kinderen... maar kunnen ook het tegenovergestelde niet bewijzen.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling over acute hoest besluit dat verschillende patiënten met een luchtweginfectie naast hoest ook tekenen vertonen van luchtwegobstructie⁶. Desalniettemin is de bewijskracht voor het routinematige toedienen van bèta-2-mimetica als behandeling van hoest zwak. Deze conclusie van de aanbeveling is gebaseerd op eerdere versies van de hier besproken Cochrane review. Bij de herziening van de review vonden de auteurs geen enkele nieuwe studie. Behalve bij wheezing is er geen enkel nut aangetoond noch voor kinderen, noch voor volwassenen.

Referenties

1. 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.
2. Melbye H, Kongerud J, Vorland L. Reversible airflow limitation in adults with respiratory infection. *Eur Resp J* 1994;7:1239-45.
3. Smucny J, Becker L, Glazier R. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.
4. Hueston WJ. A comparison of albuterol and erythromycin for the treatment of acute bronchitis. *J Fam Pract* 1991;33:476-80.
5. Melbye H, Aasebø U, Straume B. Symptomatic effect of inhaled fenoterol in acute bronchitis: a placebo-controlled double-blind study. *Fam Pract* 1991;8:216-22.
6. Coenen S, Van Royen P, Van Poeck K, et al. Acute hoest. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Domus Medica* 2002; herziening 2011.