

Verminderen preventieve interventies het aantal astma-exacerbaties bij kinderen tijdens de herfst?

Referentie

Pike KC, Akhbari M, Kneale D, Harris KM. Interventions for autumn exacerbations of asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD012393.pub2

Duiding

Frans De Baets, Longziekten, infectieziekten en aangeboren immuunstoornissen bij kinderen, UZ Gent

Klinische vraag

Wat is bij kinderen met astma het effect van farmacotherapie en gedragsinterventies die als doel hebben het aantal exacerbaties tijdens de herfst te doen dalen?

Achtergrond

De incidentie van astma-exacerbaties bereikt elk jaar een piek in de eerste schoolmaanden (september tot november) na de zomervakantie (1). Hiervoor kan men heel wat oorzaken aanwijzen: gedaalde therapietrouw omdat er tijdens de zomermaanden meestal weinig klachten zijn (2), een hogere virale infectiedruk resulterend in respiratoire infecties als uitlokkende factor voor astma (2), grotere blootstelling aan het huisstofmijtallergeen bij het begin van de herfst (3). Aangezien deze piek frequentie voorspelbaar is, zouden preventieve interventies tijdens deze periode zinvol kunnen zijn om het aantal astma-exacerbaties te reduceren. Bestaande astmamedicatie opdrijven, aanvullen of de therapietrouw bevorderen zijn strategieën die men in deze context reeds onderzocht, maar een literatuuronderzoek werd nog nooit uitgevoerd.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Airways Group's Trials Register (met wekelijks of maandelijks bijhouden van de literatuur via CENTRAL, MEDLINE Ovid, Embase Ovid, PsycINFO Ovid, CINAHL EBSCO, AMED EBSCO, verslagen van congressen), ClinicalTrials.gov, World Health Organisation International Clinical Trials Registry Platform; tot 1 december 2017
- referentielijsten van primaire studies en reviews, websites van de firma's Merck, Novartis en Ono Pharmaceutical
- geen restrictie op vlak van taal of publicatie.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde gecontroleerde studies die preventieve interventies bedoeld om het aantal astma-exacerbaties tijdens de herfst te doen dalen, vergelijken met gebruikelijke zorg
- van de 546 geïdentificeerde studies werden er uiteindelijk 5 geselecteerd: 3 studies bestudeerden het effect van leukotriënenreceptorantagonisten, één de invloed van een brief om de therapietrouw te verbeteren en een laatste het effect van omalizumab of een boosterdosering inhalatiecorticosteroïden.

Bestudeerde populatie

- in totaal 14 252 kinderen jonger dan 18 jaar (1 tot 17 jaar naargelang de studie) met astma; de ESW bedroeg gemiddeld 90% in 2 studies (4,5); het gebruik van inhalatiecorticosteroïden

varieerde van 90% in één studie (6) tot $\leq 50\%$ in 2 andere studies (4,7); de enige eerstelijnsstudie includeerde patiënten met mild astma (8).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal kinderen met minstens één astma-exacerbatie tijdens de herfstperiode, gedefinieerd als een toename van astmasymptomen waarvoor een behandeling met orale corticosteroïden of een hospitalisatie vereist was
- secundaire uitkomstmaten: aantal kinderen met astma-exacerbaties waarvoor hospitalisatie of opname op pediatrische intensieve zorgen vereist was, aantal astmagerelateerde overlijdens, mate van astmacontrole, astmagerelateerde levenskwaliteit, aantal dagen schoolverlet, ongewenste effecten
- meta-analyse met random effects model.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: het aantal kinderen met minstens één astma-exacerbatie tijdens de herfstperiode waarvoor een behandeling met orale corticosteroïden of hospitalisatie vereist was, was statistisch significant lager in de groep die gedurende 90 dagen na de start van de school *omalizumab* in plaats van placebo kreeg (11,3% versus 21,0%; odds ratio 0,48 met 95% BI van 0,25 tot 0,92; N=1 studie (5); n=513 kinderen)
- op basis van de primaire uitkomstmaten die door de verschillende geïnccludeerde studies gedefinieerd waren, zag men:
 - 53% minder dagen met toegenomen astmasymptomen (erger dan gewoonlijk, ongepland doktersbezoek, nood aan extra astmamedicatie, behandeling met orale corticosteroïden) tijdens een behandeling met *montelukast* versus placebo gedurende 45 dagen (3,9% versus 8,3%; p=0,02; N=1 studie (6); n=194 kinderen)
 - geen verschil in toename van astmasymptomen (toename van symptomen overdag en 's nachts, toegenomen gebruik van β_2 -mimetica en inhalatiecorticosteroïden, behandeling met orale corticosteroïden, ongepland doktersbezoek, spoedopname of hospitalisatie wegens astma) tijdens een behandeling met *montelukast* versus placebo gedurende 8 weken (N=1 studie (4); n=998 kinderen)
 - geen verschil in totale astmascore (gebaseerd op astmasymptomen, toenemend gebruik van astmamedicatie, gebruik van orale corticosteroïden, ongepland doktersbezoek) tijdens behandeling met *pranlukast* versus placebo gedurende 60 dagen (N=1 studie (7); n=121 kinderen)
 - geen verschil in aantal ongeplande doktersbezoeken (voor luchtwegaandoening) van september tot december na het versturen van een brief door de huisarts naar de ouders op 29 juli waarin ze aangespoord worden om voldoende onderhoudsinhalatiebehandeling voor astma te voorzien alvorens de school hervat versus controle (N=1 studie (8); n=10 481 kinderen)
- secundaire uitkomstmaten: geen aparte studieresultaten voor hospitalisatie, opname op pediatrische intensieve zorgen, overlijden door astma, gestandaardiseerde astmasymptoomcontrole, levenskwaliteit, schoolverlet
- ongewenste effecten: geen verschil in (ernstige) ongewenste effecten tussen de interventie- en de controlegroepen (N=4 farmacologische studies).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling met omalizumab gedurende 4 tot 6 weken na het begin van het schooljaar het aantal astma-exacerbaties tijdens de herfst kan verminderen. Behalve pijn ter hoogte van de injectieplaats is er geen bewijs dat deze dure strategie gepaard gaat met meer ongewenste effecten. Er zijn geen gegevens over het effect van deze en andere seizoensgebonden interventies op astmacontrole, levenskwaliteit en astmagerelateerde mortaliteit. Toekomstige studies zouden gebruik moeten maken van een, indien mogelijk gestandaardiseerde, definitie voor astma-exacerbaties. Om mogelijke verschillen van effect in subgroepen te kunnen onderzoeken moeten deelnemers van

toekomstige studies goed gekarakteriseerd worden wat betreft hun leeftijd, geslacht, ernst van astma en voorgeschiedenis van astma-exacerbaties.

Financiering van de studie

Interne financiering van het National Institute for Health Research (NIHR), via Comprehensive Clinical Research Network en NIHR Biomedical Research Centre at Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust and University College London, UK, en tewerkstelling van Karen Pike. Katherine Harris ontving steun voor haar doctoraat van NIHR Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care (CLAHRC) North Thames bij Bart's Health NHS Trust. De standpunten van de auteurs staan los van de ondersteunende instanties.

Belangenconflicten van de auteurs

Er zijn geen belangenconflicten bekend.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Van de 546 in verschillende bronnen gevonden studies selecteerden 2 onafhankelijke onderzoekers bij consensus (met een derde onderzoeker indien geen overeenstemming) slechts 5 studies op basis van vooraf vastgelegde inclusiecriteria. Twee onderzoekers beoordeelden voor elke studie het risico van bias volgens het **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions** (9). Alle studies waren op een correcte manier gerandomiseerd alhoewel **concealment of allocation** voor 3 studies niet voldoende sluitend was. De **open label** RCT met pranlukast had een hoog risico van **performance, detection** en **attrition bias**. Alleen de RCT met omalizumab (5) had resultaten voor de primaire uitkomstmaat die door de reviewers gedefinieerd werd. De andere studies gebruikten telkens verschillende definities voor astma-exacerbaties. Beide studies met montelukast gebruikten het percentage dagen met toegenomen astmasymptomen als enige uitkomstmaat. Het interpreteren van deze uitkomst is sterk onderhevig aan subjectiviteit. De studie met pranlukast maakte gebruik van een niet-gevalideerde astmascore. Opvallend is dat geen enkele studie de gevalideerde **childhood Asthma Control Test (cACT)** gebruikte (10). Samen met belangrijke verschillen in studiepopulatie op vlak van leeftijd en astma-ernst en in behandelingsstrategie leiden deze verschillende uitkomstmaten tot een belangrijke **klinische heterogeniteit**. Toch deed men een poging om de 2 montelukaststudies te poolen, maar door deze klinische heterogeniteit zal het moeilijk blijven om de resultaten correct te interpreteren. Een geplande subgroup- en sensitiviteitsanalyse kon niet uitgevoerd worden door het kleine aantal studies en de grote variatie in inclusiecriteria, interventies en uitkomstmaten.

Interpretatie van de resultaten

Twee van de 4 farmacologische studies rapporteerden een positief effect van preventieve medicatie op astma-exacerbaties. Omalizumab om de 2 tot 4 weken subcutaan toegediend vanaf 4 tot 6 weken voor de start tot 90 dagen na de start van het schooljaar, deed het aantal astma-exacerbaties dalen bij kinderen met mild tot ernstig allergisch astma met IgE >30 IU/ml. Een subgroupanalyse van de studie zelf toonde aan dat het effect alleen statistisch significant was bij kinderen met ernstig astma (5). Ook is het onduidelijk in hoeverre deze daling in astma-exacerbaties zich zal vertalen in betere astmacontrole en astmagerelateerde levenskwaliteit en in minder schoolverlet.

De 2 studies met montelukast leverden tegenstrijdige resultaten op. Ook met pranlukast (niet verkrijgbaar in België) werd geen effect in astmascore gezien. Andere studies toonden aan dat leukotrieenreceptorantagonisten weinig effect hebben bij een astma-exacerbatie (11,12) en daarom is het misschien niet verwonderlijk dat deze producten ook in een preventieve setting weinig resultaat opleveren.

In één studie (5) zag men in een subgroup van kinderen met mild astma geen verschil in aantal exacerbaties tussen het preventief opdrijven van de dosis inhalatiecorticosteroïden en placebo. Met

deze strategie werden ook in vroegere studies weinig resultaten opgetekend in het kader van de behandeling van astma-exacerbaties (13-15).

Door de korte duur van de follow-up is het onmogelijk om de ongewenste effecten van deze preventieve farmacologische interventies correct in te schatten.

De studie die het effect onderzocht van het inwerken op de therapietrouw met een brief naar de ouders, gebruikte als enige uitkomstmaat het verschil in aantal ongeplande doktersbezoeken. Het is niet duidelijk in hoeverre men dit eindpunt nauwkeurig gemeten heeft.

Besluit van Minerva

Deze correct uitgevoerde systematische review van 5 RCT's met globaal genomen gering risico van bias toont aan dat het preventieve gebruik van omalizumab na de schoolvakantie het aantal astma-exacerbaties in de herfst doet dalen bij kinderen met matig tot ernstig allergisch astma. Het effect van leukotrienantagonisten is onduidelijk. Ook het effect van het aansporen tot grotere therapietrouw met een brief aan de ouders vraagt om verder onderzoek.

Voor de praktijk

Preventieve maatregelen om tijdens de herfst exacerbaties te vermijden bij kinderen met astma worden niet vermeld in Nederlandstalige richtlijnen (16,17). Een recente update van de GINA-richtlijn erkent dat het herfstseizoen een risicoperiode is voor astma-exacerbaties maar beveelt evenmin preventieve maatregelen voor deze periode aan (18). Uit bovenstaande systematische review kunnen we besluiten dat alleen een preventieve behandeling met omalizumab het aantal exacerbaties bij kinderen met mild tot ernstig astma tijdens de herfstmaanden doet dalen. Deze aanpak is in België echter niet van toepassing daar het gebruik van omalizumab uitsluitend geïndiceerd is voor de behandeling van patiënten ouder dan 6 jaar met ernstig persisterend allergisch astma (met bewezen IgE-overgevoeligheid) onder hoge dosis inhalatiecorticosteroiden en langwerkende β_2 -mimetica.

Productnamen

- omalizumab = Xolair®

Referenties zie website