

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van alleen anticholinergica via inhalatie versus een andere behandeling bij kinderen met acute astma en ouder dan twee jaar?

Referentie Teoh L, Cates CJ, Hurwitz M, et al. Anticholinergic therapy for acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 4.

Analyse Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain; Frédéric Pierart, Pneumologie pédiatrique, CHC Clinique de l'Espérance, Montegnée

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Achtergrond

De Belgische aanbeveling over astma bij kinderen is gebaseerd op literatuuronderzoek uit de jaren 1996-97¹. Volgens deze aanbeveling hebben anticholinergica een plaats bij de behandeling van acute astma bij kinderen in het geval van ernstige astma die niet reageert op bèta-2-mimetica alleen, bij zuigelingen met hypersecretoire luchtwegen en bij kinderen die bèta-2-mimetica slecht verdragen omwille van zenuwachtigheid of tremor. Een recentere richtlijn raadt bij matige tot ernstige aanvallen ipratropium aan in associatie met een bèta-2-mimeticum, maar niet als eerste optie². Deze richtlijn wijst erop dat de twee vormen van bronchodilatatie nog niet met elkaar zijn vergeleken. Vandaar het nut van de hier besproken systematische review.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL); het Cochrane Airways Group Specialised Register of trials dat systematisch zoekt in o.m. MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED en PsycINFO; handmatige zoektocht in respiratoire tijdschriften en in abstracts van congressen (tot april 2011)
- referentielijsten van de behouden publicaties.

Geselecteerde studies

- 6 RCT's die het effect van alleen een anticholinergicum vergelijken met een controlebehandeling
- inclusie van 4 RCT's met ipratropium, 1 RCT met atropine en 1 RCT met oxitropium
- dosis ipratropium: tweemaal 20 mcg (= 2 puffs) oplossing voor verneveling van 0,025% (250 mcg per ml) met aangepaste dosis volgens de leeftijd
- vergelijking: een kortwerkend bèta-2-mimeticum alleen toegediend (salbutamol, fenoterol of metaproterenol) of een kortwerkend bèta-2-mimeticum samen met ipratropium
- exclusie van studies bij volwassenen en studies waarin niet werd vergeleken met alleen anticholinergica via inhalatie.

Bestudeerde populatie

- kinderen van 2 tot 18 jaar met een astma-aanval
- rekrutering: meestal op spoeddiensten, of niet vermeld
- patiënten met eender welke graad van ernst, met alleen matig ernstige astma of patiënten bij wie geen hospitalisatie vereist was
- toediening van het geneesmiddel via verneveling (4 studies) of doseeraërosol met voorzetkamer (2 studies).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: therapiefalen en hospitalisatie:
 - ~ therapiefalen anders gedefinieerd in de verschillende studies: nieuwe consultatie op spoeddienst binnen de 12 tot 24 uur, intraveneuze behandeling of hospitalisatie vereist, hospitalisatie vereist, intraveneuze behandeling vereist
 - ~ hospitalisatie: afzonderlijk geëvalueerd als eindpunt, maar ook opgenomen in de definitie van therapiefalen
- secundaire uitkomstmaten: één of meerdere studies evalueerden de ernst van de symptomen (**TAL-score**), het gebruik van andere bronchodilatoren, de verandering in de respiratoire testen (PEF, ESW), de zuurstoftoediening, de hospitalisatieduur, de ongewenste effecten of de behandelingsstop.

Resultaten

- therapiefalen (incl. hospitalisatie) frequenter met alleen anticholinergica dan met een kortwerkend bèta-2-mimeticum (4 studies, n=171): **OR 2,27** (95% BI van 1,08 tot 4,75) en frequenter met alleen een anticholinergicum dan met een kortwerkend bèta-2-mimeticum + een anticholinergicum (4 studies, n=173): **OR 2,65** (95% BI van 1,2 tot 5,88)
- hospitalisatie (3 studies die ipratropium vergelijken met een kortwerkend bèta-2-mimeticum, maar in één van deze studies was er geen hospitalisatie nodig): geen significant verschil: **OR 5,34** met 95% BI van 0,24 tot 121,0; atropine leidde tot meer hospitalisaties dan een kortwerkend bèta-2-mimeticum (1 studie): **OR 5,50** met 95% BI van 1,11 tot 27,16; de resultaten voor een anticholinergicum versus een kortwerkend bèta-2-mimeticum + een anticholinergicum waren gelijkaardig
- klinische scores of symptoomscores: variabele resultaten met de verschillende meetinstrumenten
- respiratoire functie: betere testen met de associatiebehandeling dan met alleen een anticholinergicum op basis van de individuele studieresultaten (geen pooling van deze resultaten)
- ongewenste effecten: geen significante toename bij toediening van anticholinergica.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat anticholinergica via inhalatie in monotherapie minder werkzaam zijn dan bèta-2-mimetica bij kinderen met een astma-aanval en ouder dan twee jaar. Anticholinergica via inhalatie zijn ook minder werkzaam dan de associatie van een anticholinergicum via inhalatie met een bèta-2-mimeticum. Anticholinergica alleen via inhalatie zijn niet geschikt als monotherapie bij kinderen met acute astma-exacerbaties.

Financiering van de studie Australian Cochrane Airway Scholarship en National Health and Medical Research Council (NHMRC, Australia), met telkens financiële steun aan één auteur.

Belangenconflicten van de auteurs geen belangenconflicten bekend

Methodologische beschouwingen

Twee onderzoekers zochten onafhankelijk van elkaar uitgebreid in de literatuur. Om de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies te evalueren, richtten ze zich vooral op drie criteria. Ze vonden dat de methodologische kwaliteit moeilijk te beoordelen was; slechts één studie scoort positief op de drie criteria. In één van de zes studies waren de gegevens onvoldoende en de auteurs namen deze dan ook niet op in de samenvattingen en in de meta-analyses. Het aantal patiënten in de studies is klein. De studies die in de meta-analyse zijn opgenomen includeren 20 tot 48 kinderen, behalve één studie met 120 kinderen. De auteurs wilden oorspronkelijk de resultaten poolen voor twee verschillende primaire uitkomstmaten, maar de aard van de studierapportering liet niet toe om een onderscheid te maken tussen deze eindpunten. Zelfs wanneer ze de resultaten samenvoegden, ging het slechts om 171 kinderen, wat verrassend weinig is voor deze frequente aandoening. Een RCT van goede methodologische kwaliteit met een aanzienlijk aantal kinderen had veel informatiever kunnen zijn dan deze systematische review. De meeste studies zeggen niets over de ernst van de astma-aanval. In de twee studies die de context vermelden zijn hoofdzakelijk kinderen opgenomen die zich aanbieden op de spoeddienst van een ziekenhuis. In drie studies is de astma-aanval omschreven als 'matig ernstig'.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten van deze meta-analyse samenvatten is gemakkelijk: anticholinergica zijn minder werkzaam dan kortwerkende bèta-2-mimetica en minder werkzaam dan de associatie van een bèta-2-mimeticum met een anticholinergicum. Een meta-analyse was echter alleen mogelijk voor therapiefalen en dit eindpunt varieerde van 'noodzaak voor een nieuwe consultatie' tot 'hospitalisatie'. De auteurs konden de resultaten van de andere eindpunten niet poolen en voor de klinische scores en de symptomen liepen de resultaten trouwens uiteen. De interpretatie is dus overduidelijk en komt overeen met het besluit van de auteurs: er is een zwak bewijs dat ipratropium (of een ander anticholinergicum) minder geschikt is dan een andere bronchodilaterende behandeling (alleen een kortwerkend bèta-2-mimeticum of de associatie van een kortwerkend bèta-2-mimeticum met een kortwerkend anticholinergicum). Deze meta-analyse beperkt zich tot studies bij kinderen ouder dan twee jaar. De auteurs kozen hiervoor omdat de diagnostiek van astma bij kinderen jonger dan twee jaar niet gebaseerd is op eenduidige criteria. De hier besproken meta-analyse gaat dus niet over kinderen jonger dan twee jaar en geeft evenmin informatie over het effect van de associatie van ipratropium met een kortwerkend bèta-2-mimeticum versus alleen een kortwerkend bèta-2-mimeticum bij kinderen ouder dan twee jaar.

Andere studies

De auteurs includeerden alle RCT's die het effect onderzochten van een anticholinergicum in monotherapie voor de behandeling van kinderen met een astma-aanval. Het langwerkende anticholinergicum tiotropium is momenteel alleen geregistreerd voor de indicatie COPD, ook al is dit geneesmiddel onderzocht voor de onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen (niet voor acute astma)^{3,4}.

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2005 een meta-analyse over het effect van anticholinergica bij kinderen jonger dan twee jaar met wheezing (N=6, n=321)⁵. Volgens deze auteurs is er onvoldoende bewijs voor een routinematig gebruik van anticholinergica in deze omstandigheden, hoewel de ouders van de

kinderen een voordeel vaststelden van ipratropium ten opzichte van placebo. De associatie van ipratropium met een kortwerkend bèta-2-mimeticum was werkzamer dan placebo. Er was geen statistisch significant of klinisch relevant verschil tussen de associatie van ipratropium met een kortwerkend bèta-2-mimeticum ten opzichte van alleen een kortwerkend bèta-2-mimeticum. Voor beide vergelijkingen was er geen verschil in hospitalisatieduur.

In 2005 verscheen er een andere meta-analyse over het effect van anticholinergica bij kinderen ouder dan twee jaar, adolescenten en volwassenen met acute astma in de setting van een spoeddienst⁶. De associatie van ipratropium met een kortwerkend bèta-2-mimeticum toegediend om de 20 tot 30 minuten tijdens de eerste 2 uur van een ernstige astma-aanval, had een beter effect dan alleen een kortwerkend bèta-2-mimeticum. Deze meta-analyse includeerde 16 RCT's met in het totaal 1 564 kinderen. Twee van deze RCT's zijn opgenomen in de hier besproken meta-analyse van Teoh et al.

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse groepeerde de resultaten van studies met (zeer) kleine patiëntaantallen en met een methodologische kwaliteit die moeilijk te beoordelen is. De resultaten bevestigen dat ipratropium (of een ander anticholinergicum) minder werkzaam is dan een kortwerkend bèta-2-mimeticum (zoals salbutamol) en minder effectief is dan de associatie van een kortwerkend bèta-2-mimeticum met ipratropium voor de behandeling van acute astma bij kinderen ouder dan twee jaar.

Voor de praktijk

Alle richtlijnen bevelen een kortwerkend bèta-2-mimeticum aan als eerste stap bij de behandeling van acute astma bij kinderen^{1,2,7}. De hier besproken meta-analyse bevestigt dat kortwerkende bèta-2-mimetica werkzamer zijn dan kortwerkende anticholinergica bij kinderen met een astma-aanval.

De richtlijnen wijzen ook op het mogelijke nut van een frequente toediening van kortwerkende bèta-2-mimetica samen met ipratropium bij kinderen met een matige tot ernstige astma-aanval. Volgens één meta-analyse is er onvoldoende bewijs dat deze associatie bij kinderen jonger dan twee jaar een beter effect heeft dan alleen kortwerkende bèta-2-mimetica en dat ipratropium in monotherapie nuttig is. Voor het toedienen van bronchodilatoren bij astma moet men, zeker bij kinderen, de inhalatiemethode individueel aanpassen en controleren⁸.

Referenties

1. Stoffelen H, De Schamphelleire L, Van Peer W. Astma bij kinderen. WVVH aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Berchem: WVVH, 2000.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3). July 2007.
3. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363:1715-26. (TALC-study).
4. Chevalier P. Tiotropium ook geschikt voor astma? *Minerva* 2010;9(10):110-1.
5. Everard M, Bara A, Kurian M, et al. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
6. Rodrigo CJ, Castro-Rodríguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60:740-6.
7. From the Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009.
8. Pierart F. Effectiviteit van inhalatoren bij astma. *Minerva* 2002;1(6): 327-30.