

inhalatiecorticosteroiden. De resultaten van de studie van Hawkins liggen in het verlengde van de hierboven aangehaalde meta-analyse. Wellicht kan met een lagere dosis inhalatiecorticosteroiden eenzelfde kli-

nisch effect worden bekomen en behouden. Een grootschalige studie dient deze bevindingen te bevestigen.

BESLUIT



Uit deze studie blijkt dat patiënten met matig tot ernstig astma die 'onder controle' zijn met een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, op een veilige manier hun dosis inhalatiecorticosteroiden kunnen halveren zonder negatief effect op de symptoomcontrole en levenskwaliteit. Verdere grootschalige studies moeten deze bevindingen bevestigen.

Literatuur

1. O'Byrne PM, Barnes PM, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma The OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1392-7.
2. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. The Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
3. Holt S, Suder A, Weatherall M, et al. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:253-6.
4. Ekins-Daukes S, Simpson CR, Helms PJ, et al. Burden of corticosteroids in children with asthma in primary care: retrospective observational study. *BMJ* 2002;324:1374.

Is verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij falende astma-therapie zinvol?

Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:271-5.

Duiding: J-P. Sturtewagen

SAMENVATTING

Klinische vraag

Kan bij volwassen patiënten met falende astmacontrole een verdubbeling van de onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden de nood aan orale corticosteroiden verminderen?

Achtergrond

Algemeen wordt geadviseerd om de dagelijkse dosis inhalatiecorticosteroiden te verdubbelen indien het astma niet meer onder controle is. Of deze handeling het aantal astma-exacerbaties doet afnemen, is nooit bewezen.

Bestudeerde populatie

Uit lokale huisartsenpraktijken en het patiëntenbestand van de polikliniek longziekten van de auteurs rekruteerde men patiënten van zestien jaar en ouder met een klinische diagnose van astma, die dagelijks inhalatiecorticosteroiden gebruikten aan een dosering equivalent met 100 tot 2 000 µg beclometason per

dag. Patiënten werden geïncludeerd indien zij de afgelopen twaalf maanden tijdelijk orale corticosteroiden hadden ingenomen of de gebruikte dagelijkse dosis inhalatiecorticosteroiden hadden verdubbeld om een exacerbatie te behandelen of te voorkomen. Patiënten met een rookgedrag van meer dan tien pakjaren of onstabiel astma tijdens de inloofphase werden uitgesloten. Uiteindelijk werden 390 patiënten van gemiddeld vijftig jaar oud, met een voorspelde FEV₁ tussen 79% (SD 19,6) en 81% (SD 21,1), een **piek-stroom** tussen 382 liter/min (SD 97) en 386 liter/min (SD 96) en een symptoomscore tussen 0,5 (SD 0,7) en 0,4 (SD 0,7) op 4 (0=geen symptomen en 4=invaliderende symptomen) opgenomen in de studie.

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde dubbelblinde studie bood men de actieve groep (n=192) een inhalator aan met inhalatiecorticosteroid (overeenstemmend met het type inhalator en de soort en dosis corticosteroid die



de patiënt gewoon was te gebruiken). De placebo-groep (n=198) kreeg een inhalator met placebo. Aan de patiënten werd gevraagd om deze bijkomende inhalator gedurende veertien dagen samen met hun onderhoudsbehandeling te gebruiken, indien hun ochtendpiekstroom met 15% daalde of indien hun symptoomscore overdag met één punt steeg. Vanaf het moment dat zij de studie-inhalator gebruikten, hielden de patiënten gedurende 28 dagen de piekstroom en de symptoomscore bij. Hierna verlieten zij de studie. Bij patiënten van wie de symptomen in ernst bleven toenemen, werd een behandeling met orale corticosteroiden gestart. Er werd gestratificeerd naar gebruik van een lage tot matige en een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden bij het begin van de studie.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was het aandeel van de patiënten in elke groep dat orale corticosteroiden nodig had. Secundaire eindpunten waren: de maximale verlaging van de piekstroom en toename van de symptoomscore tijdens het gebruik van de studie-inhalator in vergelijking met waarden juist vóór het gebruik ervan en de tijd die nodig was om de piekstroom en de symptoomscore weer te normaliseren. De statistische analyse gebeurde volgens intention-to-treat en per protocol (voor de patiënten die de studie-inhalator gebruikten voordat orale corticosteroiden werden opgestart).

Resultaten

In de actieve groep verlieten zeventien deelnemers de studie versus twintig in de placebogroep. Respectie-

velijk 110 en 97 patiënten startten met de studie-inhalator. In de actieve groep hadden 22 van de 192 deelnemers (11%) en in de placebogroep 24 van de 198 deelnemers (12%) een oraal corticosteroid nodig (RR 0,95; 95% BI 0,55 tot 1,64; p=0,8; NS). Men zag evenmin een significant verschil in de per protocol analyse en in de subgroepanalyse (patiënten die bij inclusie een dosis beclometason <1 000 µg/dag gebruikten). Voor de verschillende secundaire eindpunten waren geen significante verschillen aantoonbaar.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het verdubbelen van de dosis inhalatiecorticosteroiden als de onderhoudsbehandeling onvoldoende is, door deze studie niet wordt onderbouwd.

Financiering

NHS (National Health Service) Executive. AstraZeneca, Glaxo-Wellcome, 3M en Baker Norton leverden de studiemedicatie.

Belangenvermenging

Het 'Department of Respiratory Medicine' van het Nottingham City Hospital, waartoe de auteurs behoren, ontving financiële steun van AstraZeneca en Glaxo-Wellcome. Twee auteurs ontvingen financiële steun van Schering-Plough, AstraZeneca, Glaxo-Wellcome en 3M Pharmaceuticals voor lezingen en reiskosten. AET is consultant bij Schering-Plough.

BESPREKING

Richtlijnen gebaseerd op los zand

Het staat onomstotelijk vast dat het gebruik van lage dosissen inhalatiecorticosteroiden bij patiënten met persisterend astma de longfunctie en symptomatologie verbetert ten opzichte van placebo of regelmatige inhalatie van β_2 -mimetica. Alle richtlijnen ter zake bevelen deze behandeling dan ook aan¹⁻⁴. Dat hieruit ook mag worden geconcludeerd dat het verhogen van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij patiënten van wie de astmasymptomen moeilijk te stabiliseren zijn ook leidt tot een betere astmacontrole, is tot op heden niet aangetoond. We beschikken wel over enige gegevens die aantonen dat het verdubbelen of verviervoudigen van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij astmatici leidt tot een bescheiden toename van de resultaten van spirometrie⁵. Nochtans wordt astmatici die aan 'self-management' doen vaak aangeraden de dosis inhalatiecorticosteroiden op te drijven wanneer het met hun aanvoering minder goed gaat. Ook de GINA-richtlijnen vermelden deze aanpak, echter met de toevoeging: "The data to support the utility of this strategy are limited"⁶. Uit deze studie blijkt dat dit advies onterecht is.

Heterogene populatie

De auteurs hebben ervoor gezorgd dat de conclusies uit deze studie 'generaliseerbaar' zijn, door niet al te strenge inclusie- en exclusiecriteria te hanteren. Ook werd erover gewaakt om zo weinig mogelijk COPD-patiënten op te nemen, door elke patiënt met een rookgedrag van meer dan tien pakjaren uit te sluiten. Dat er toch COPD-patiënten in de onderzochte populatie zijn binnengeslopen, valt niet uit te sluiten, temeer omdat bij inclusie de diagnose van astma op louter klinische gronden was gebaseerd. Het feit dat men voor inclusie een variatie in onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden van 100 tot 2 000 µg per dag toeliet, draagt eveneens bij tot de heterogeniteit van de studiepopulatie. Daarnaast kwam het primaire eindpunt (exacerbatie waarvoor orale corticosteroiden nodig zijn) eerder zelden voor. Slechts 24 patiënten (12%) van de controlegroep hadden gedurende de duur van de studie (twaalf maanden) uiteindelijk orale corticosteroiden nodig. De auteurs stellen dat een astma-exacerbatie blijkbaar een eerder zeldzaam fenomeen is, hetgeen het onderzoek naar de preventie ervan bemoeilijkt.

Verklaringen?

De auteurs hebben geprobeerd een verklaring te vinden voor de resultaten van dit onderzoek. Een slechte compliantie lijkt onwaarschijnlijk aangezien de patiënten bij elk controleonderzoek op het correcte gebruik van hun medicatie werden gewezen. Overigens is de compliantie tijdens klinische trials beter dan in de dagelijkse praktijk. Een mogelijke oorzaak is de trage werking van inhalatiecorticosteroiden in vergelijking met de snelheid waarmee het astma kan verslechteren. Een andere hypothese is dat een ver-

dubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden niet volstaat en dat de dosis misschien moet worden verviervoudigd (of nóg meer). De bevindingen van deze studie werden bevestigd door een later gepubliceerde studie⁷. Een vergelijkbare groep patiënten kreeg, dubbelblind, de gewone of de dubbele dosis inhalatiecorticosteroiden, in dit geval budesonide, toegediend. Ook bij deze patiënten werd geen significante verandering in de frequentie van exacerbaties vastgesteld bij verdubbeling van de dosis budesonide.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Uit deze studie blijkt dat bij patiënten van wie de astmasymptomen tijdelijk toenemen, het verdubbelen van de onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden de nood aan een behandeling met orale corticosteroiden (prednison) niet kan reduceren. De resultaten van een later gepubliceerde studie bevestigen deze bevinding.

De redactie

Literatuur

1. Dennis RJ, Solarte I, FitzGerald JM. Low dose inhaled corticosteroids in mild, persistent asthma. *Clin Evid* 2004;11:1972-3.
2. Kegels E, De Sutter A, Michels J, Van Peer W. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Astma bij volwassenen. *Huisarts Nu* 2003;32:275-300.
3. Geijer RMM, Van Hensbergen W, Bottema BJAM, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:153-64.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2004 Update to the British guideline on the management of asthma. (geraadpleegd op 07.12.04)
5. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994;344:219-24.
6. GINA Workshop Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update oktober 2004. <http://www.ginasthma.com> (geraadpleegd op 07.12.04)
7. FitzGerald JM, Becker A, et al; Canadian Asthma Exacerbation Group. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004;59:550-6.

Vroeg starten met budesonide bij mild persisterend astma?

Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.

Duiding: J. Degryse

SAMENVATTING

Klinische vraag

Kan toevoeging van een lage dosis budesonide aan astmamedicatie in een vroeg stadium van mild persisterend astma ernstige astma-exacerbaties en versnelde afname van de longfunctie voorkomen?

Achtergrond

De rol van inhalatiecorticosteroiden in de behandeling van matig persisterend astma is goed gedocumenteerd¹. Minder goed bekend is het langetermijneffect van inhalatiecorticosteroiden op mild persisterend

astma wanneer het vroegtijdig in relatief kleine dosis wordt toegevoegd aan de bestaande behandeling.

Bestudeerde populatie

Tussen oktober 1996 en januari 1998 werden 7 241 astmapatiënten tussen 5 en 66 jaar oud uit 499 verschillende centra in 32 landen gerekruteerd. De patiënten hadden in de afgelopen drie maanden symptomen van mild persisterend astma: wheezing, hoest, dyspnoe of beklemmend gevoel op de borst minstens één keer per week, maar niet elke dag. Bij

