



# Chronisch astma bij kinderen: langwerkende bèta-2-mimetica toevoegen aan inhalaticorticosteroiden?

### Referentie

Chauhan BF, Chartrand C, Ni Chroinin M, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 11.

### Duiding

Alain Van Meerhaeghe, service de pneumologie et GERHPAC, CHU-Vésale, Charleroi

In 2010 gaf Minerva commentaar op een systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration over de werkzaamheid en de veiligheid van het toevoegen van een langwerkend bèta-2-mimeticum aan inhalaticorticosteroiden voor de initiële behandeling van persisterend astma (1,2). We stelden vast dat er geen bewijs bestaat om bij volwassenen met mild tot matig astma als start van een onderhoudsbehandeling te kiezen voor langwerkende bèta-2-mimetica + inhalaticorticosteroiden boven inhalaticorticosteroiden alleen. Voor kinderen waren er onvoldoende gegevens beschikbaar om besluiten te kunnen trekken.

Kinderen met astma krijgen wel meer en meer een combinatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een inhalaticorticosteroid voorgeschreven.

In 2015 publiceerde de Cochrane Collaboration een systematische review met meta-analyse over de werkzaamheid en de veiligheid van de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een inhalaticorticosteroid bij kinderen en adolescenten met onvoldoende gecontroleerd astma (3). De auteurs includeerden RCT's die de combinatie van langwerkende bèta-2-mimetica (formoterol of salmeterol) met inhalaticorticosteroiden vergeleken met inhalaticorticosteroiden in monotherapie aan dezelfde of een hogere dosis als die gebruikt in de combinatie. De behandeling moest minstens 4 weken duren. Het studieregister van de 'Cochrane Airways Group' diende als basis voor de zoektocht in de literatuur. 33 RCT's (6 381 kinderen) met 39 vergelijkingen tussen interventie en controle voldeden aan de inclusiecriteria. Vóór de randomisatie volstond bij de meeste deelnemers de dosis inhalaticorticosteroiden niet om hun astma onder controle te houden. De meeste studies waren gefinancierd door de farmaceutische industrie en slechts in 4 studies is er geen risico van bias vastgesteld.

De auteurs hanteerden als primaire uitkomstmaat het aantal deelnemers met minstens 1 exacerbatie die het gebruik van orale corticosteroiden vereiste.

- 28 studies vergeleken de combinatie van langwerkende bèta-2-mimetica + inhalaticorticosteroiden met inhalaticorticosteroiden in monotherapie aan dezelfde dosis: de gemiddelde leeftijd van de kinderen was 11 jaar en er waren 59% jongens; in 19 studies bedroeg de ESW  $\geq 80\%$  van de voorspelde waarde, in 6 studies lag de ESW tussen 61 en 79% en in de andere studies is deze waarde niet vermeld; met uitzondering van 4 studies includeerden alle studies kinderen met onvoldoende gecontroleerd astma; voor de primaire uitkomstmaat was er geen statistisch significant verschil tussen beide groepen (RR 0,95; 95% BI van 0,70 tot 1,28; N=12; n=1 669) (matig niveau van bewijskracht); de ESW was verbeterd in vergelijking met de aanvangswaarde en de nood aan bèta-2-mimetica was verminderd
- 11 studies vergeleken de combinatie met een hogere dosis inhalaticorticosteroiden: de kinderen waren gemiddeld 10 jaar oud en er waren 64% jongens; ook hier stelde men geen statistisch significant verschil vast voor de primaire uitkomstmaat (RR 1,69; 95% BI van 0,85 tot 3,32; N=3, n=581) (matig niveau van bewijskracht)
- uit een vooraf vastgelegde subgroepanalyse bleek dat de patiëntkenmerken of de interventie geen invloed hadden op de resultaten
- langwerkende bèta-2-mimetica in combinatie met inhalaticorticosteroiden leidden niet tot een significante verbetering van de symptomen in vergelijking met inhalaticorticosteroiden aan dezelfde of aan een hogere dosis
- op het vlak van ongewenste effecten is er een significant vertraagde groeisnelheid vastgesteld over 12 maanden in de groep die behandeld werd met een hogere dosis inhalaticorticosteroiden (gemiddeld

verschil van 1,21 cm per jaar met 95% BI van 0,72 tot 1,70; N=2). Dat komt overeen met de dosisrespons relatie die onlangs is vastgesteld tussen groeisnelheid en de toegediende dosis corticosteroiden (4). De auteurs stelden ook een statistisch niet-significante verhoging van het risico van hospitalisatie vast na toevoeging van langwerkende bèta-2-mimetica aan inhalatiecorticosteroiden in vergelijking met inhalatiecorticosteroiden in monotherapie aan dezelfde (N=7) of aan een dubbele dosis (N=4): respectievelijke RR van 1,74 met 95% BI van 0,90 tot 3,36 en RR van 1,90 met 95% BI van 0,65 tot 5,54. De betrouwbaarheidsintervallen voor het risico van hospitalisatie na het toevoegen van bèta-2-mimetica waren ruim, onafgezien van de dosis inhalatiecorticosteroiden. Langdurig onderzoek is vereist om eventuele storende elementen te elimineren en het werkelijke risico in te schatten.

## Besluit

Dit systematisch literatuuroverzicht met meta-analyse van de Cochrane Collaboration is van goede methodologische kwaliteit en groepeerde de actuele, best beschikbare evidentie. De resultaten tonen aan dat er weinig bewijskracht bestaat voor het toevoegen van langwerkende bèta-2-mimetica aan inhalatiecorticosteroiden bij kinderen met astma die onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroiden in monotherapie. Er is geen verschil in ongewenste effecten, behalve een groeivertraging bij kinderen die een hogere dosis inhalatiecorticosteroiden toegediend kregen. In de toekomst vraagt het mogelijk verhoogde risico van hospitalisatie bij de toevoeging van langwerkende bèta-2-mimetica specifieke aandacht.

## Referenties

1. Chevalier P. Persisterend astma: LABA toevoegen aan inhalatiecorticosteroiden als initiële behandeling? *Minerva* 2010;9(3):28-9.
2. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4.
3. Chauhan BF, Chartrand C, Ni Chroinin M, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 11.
4. Pruteanu A, Chauhan BF, Zhang L, et al. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 7.