



Budesonide-formoterol of salbutamol als aanvalsbehandeling voor jonge kinderen met milde astma?

Referentie

Hatter L, Holliday M, Oldfield K, et al; CARE study team. Budesonide-formoterol versus salbutamol as reliever therapy in children with mild asthma (CARE): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2025;406:1473-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00861-X

Duiding

Roxanne De Geeter, student derde master geneeskunde, UGent; Bram Van Sassenbroeck, student derde master geneeskunde, UGent en Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent.
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is bij kinderen tussen 5 en 15 jaar oud met milde astma, die geen onderhoudsbehandeling gebruiken maar wel een aanvalsbehandeling met kortwerkende bèta₂-mimetica, het effect en de veiligheid van budesonide-formoterol versus salbutamol als aanvalsbehandeling op het aantal astma-exacerbaties per jaar?

Achtergrond

GINA beveelt bij adolescenten en volwassenen met milde astma aan om als aanvalsbehandeling inhalatiocorticosteroïden in combinatie met formoterol te gebruiken (1). Deze aanbeveling is onderbouwd door twee studies waarbij men meer dan een halvering zag van het aantal astma-aanvallen ten opzichte van een monotherapie met kortwerkende bèta₂-mimetica (SABA) als aanvalsbehandeling bij volwassenen (2,3), alsook in een subgroep met 12- tot 17-jarigen (3). Er is momenteel nog geen wetenschappelijk bewijs voorhanden dat de toepassing van deze therapie bij kinderen jonger dan 12 jaar onderbouwt. Dat was dan ook het opzet van een recente RCT bij kinderen met milde astma (4).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering via medische databanken, huisartsen, spoeddiensten, mailings en gerichte (online) advertenties
- inclusiecriteria: kinderen tussen 5 en 15 jaar oud, met een diagnose van astma door een arts gesteld en door een ouder of voogd gerapporteerd, die alleen een SABA-inhalator gebruikten en aan minstens één van volgende criteria voldeden: (1) gebruik van SABA gedurende drie of meer opeenvolgende dagen in het afgelopen jaar, (2) gemiddeld SABA-gebruik van minstens twee dagen per maand in het afgelopen jaar, (3) dringende medische hulp gehad wegens toenemende astmaklachten in het afgelopen jaar
- exclusiecriteria: gebruik van andere astmamedicatie dan SABA in de afgelopen zes maanden; zes of meer SABA-inhalatoren gebruikt in de afgelopen 12 maanden; een hospitalisatie langer dan 24 uur wegens astma in de afgelopen 12 maanden of ooit opgenomen op intensieve zorg wegens levensbedreigend astma
- in totaal includeerde men 360 Nieuw-Zeelandse kinderen met een gemiddelde leeftijd van 10 (SD 2,9) jaar, evenveel meisjes als jongens; de gemiddelde **Asthma Control Questionnaire 5**

(ACQ-5)-score bedroeg 1,05 (SD 0,82); 21% had minstens één ernstige astma-exacerbatie in het afgelopen jaar; 20% gebruikte SABA minder dan tweemaal per week in de afgelopen maand; ongeveer 80% had een voorgeschiedenis van atopie.

Onderzoeksopzet

Multicenter pragmatische open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee parallelle groepen:

- interventiegroep (n=154): 2 puffs budesonide-formoterol 50/3 µg als aanvalsbehandeling (stap 1); bij een ernstige aanval gevolgd door budesonide-formoterol 50/3 µg 1 inhalatie tweemaal daags + 2 extra inhalaties indien nodig (stap 2) en bij een tweede ernstige aanval gevolgd door budesonide-formoterol 50/3 µg 2 inhalaties tweemaal daags + 2 extra inhalaties indien nodig (stap 3)
- controlegroep (n=141): 2 puffs salbutamol 100 µg als aanvalsbehandeling (stap 1); bij een ernstige aanval gevolgd door fluticason 50 of 100 µg (naargelang de leeftijd) tweemaal daags (stap 2) en bij een tweede ernstige aanval gevolgd door fluticason-salmeterol 50/25 µg of 100/50 µg (naargelang de leeftijd) tweemaal daags
- studieduur 52 weken met follow-up tijdens vijf consultaties (week 0, 13, 26, 39 en 52) waarvan het tweede en vierde bezoek telefonisch plaatsvond door beperkingen wegens de covid-19-pandemie; bij elk bezoek stelden de onderzoekers vragen over de astmacontrole, het medicatiegebruik, het al dan niet optreden van (ernstige) ongewenste effecten en controleerden ze eveneens de inhalatietechniek.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal astma-exacerbaties per kind per jaar, gedefinieerd als verslechterende astma (toenemende wheezing tijdens luchtweginfectie, toenemend gebruik van aanvalsmedicatie, verslechtering herkend door kind of ouder), leidend tot ongeplande consultatie bij de huisarts of op de spoedafdeling of ongeplande ziekenhuisopname, zonder nood aan systemische corticosteroïden (matige exacerbatie) of met nood aan systemische corticosteroïden (ernstige exacerbatie)
- secundaire uitkomstmaten: aantal ernstige astma-exacerbaties per kind per jaar, percentage kinderen met minstens één (ernstige) astma-exacerbatie, percentage kinderen per behandelstap 1,2 of 3, tijd tot eerste (ernstige) astma-exacerbatie, aantal dagen ziekenhuisopname wegens astma, FeNO, FEV₁-waarde tijdens behandeling, Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5)-score, aantal verloren schooldagen door astma, aantal verloren werkdagen voor ouder/voogd, totale dosis systemische corticosteroïden, groeisnelheid, (ernstige) ongewenste effecten
- intention-to-treat-superioriteitsanalyse.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaat: statistisch significant minder astma-exacerbaties met gebruik van budesonide-formoterol in vergelijking met salbutamol alleen als aanvalsbehandeling: 0,23 per patiënt per jaar met budesonide-formoterol versus 0,41 per patiënt per jaar met salbutamol; RR 0,55 (met 95% BI van 0,35 tot 0,86; p=0,012)
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant verschil tussen de interventie- en de controlegroep in aantal ernstige astma-exacerbaties
 - het percentage kinderen met minstens één astma-exacerbatie was statistisch significant lager in de interventie- versus de controlegroep (17% versus 32%; OR 0,43 met 95% van 0,24 tot 0,75)
 - geen statistisch significant verschil in het percentage kinderen met minstens één ernstige astma-exacerbatie
 - het percentage deelnemers dat op het einde van de studie onder controle was met de behandeling van stap 1 was statistisch significant hoger in de interventie- versus de

controlegroep: 81% (145/179) versus 70% (126/181); OR 1,86 (met 95% BI van 1,07 tot 3,22; $p=0,031$)

- tijd tot de eerste astma-exacerbatie was statistisch significant langer in de interventie- versus de controlegroep; HR 0,48 (met 95% BI van 0,31 tot 0,74; $p=0,001$)
- geen statistisch significant verschil tussen de interventie- en de controlegroep in tijd tot eerste ernstige astma-exacerbatie
- statistisch significant meer FeNO in de budesonide-formoterolgroep versus de salbutamolgroep; geen statistisch significant verschil in ACQ-5-score en FEV₁-waarde tijdens behandeling
- geen statistisch significant verschil in verloren schooldagen en werkdagen tussen beide groepen
- geen statistisch significant verschil in gebruik van systemische corticosteroïden tussen beide groepen
- geen statistisch significant verschil in groeisnelheid en optreden van (ernstige) ongewenste effecten tussen de interventie- en de controlegroep.

Besluit van de auteurs

Voor kinderen van 5-15 jaar oud met mild astma is monotherapie met budesonide-formoterol als aanvalsbehandeling superieur aan salbutamol om astma-exacerbaties te voorkomen, met een gelijkaardig veiligheidsprofiel.

Financiering van de studie

Enkele organisaties (Health Research Council of New Zealand, Cure Kids New Zealand en the Barbara Basham Medica Charitable Trust) hebben de studie gefinancierd, maar de auteurs stellen dat deze geen inspraak hadden in het design van de studie, de datacollectie en -analyse of het schrijven van het artikel.

Belangenconflicten van de auteurs

Een van de auteurs ontving persoonlijke vergoedingen van AstraZeneca, het bedrijf dat budesonide-formoterol inhalatoren (Symbicort®) op de markt brengt.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

In deze RCT gebeurde de randomisatie op een geblindeerde manier via een computersysteem met stratificatie op basis van leeftijd (een groep van 5-11 jaar en een groep van 12-15 jaar) en het al dan niet doorgemaakt hebben van een astma-exacerbatie in het voorbije jaar. De onderzoekers garandeerden ook concealment of allocation. Deze correcte randomisatie maakt selectiebias in deze studie weinig waarschijnlijk. Indien men twee of meer deelnemers uit hetzelfde gezin includeerde, werden op basis van de at random toewijzing van het eerste gezinslid aan een bepaalde behandeling, ook de andere gezinsleden aan dezelfde behandelingsgroep toegewezen. Dankzij deze clusterrandomisatie op gezinsniveau kon men onderlinge beïnvloeding tussen de interventie- en controlegroep voorkomen en de validiteit van de resultaten versterken. Na de toekenning van de deelnemers aan de groepen, was er geen sprake meer van blinding bij onderzoekers, deelnemers en statistici. Dit open-label design kan geleid hebben tot performance bias en detectiebias, zeker voor subjectieve uitkomsten zoals astma-exacerbaties. Voor de steekproefberekening hanteerde men een power van 90% om een halvering van het aantal astma-exacerbaties in de interventiegroep te kunnen aantonen. De studie-uitval was beperkt en ongeveer gelijk in beide groepen. Men voerde een intention-to-treatanalyse uit waardoor de voordelen van de randomisatie bewaard bleven.

Bespreking van de resultaten

Hoewel uit het studieprotocol niet duidelijk blijkt in welke mate de rekrutering van de deelnemers via ziekenhuizen dan wel via huisartsen plaatsvond, kunnen de resultaten relevant zijn voor de eerste

lijn. De studie werd pragmatisch uitgevoerd in een weinig gecontroleerde omgeving (thuis) en met een (ethisch noodzakelijke) opstapmogelijkheid als interventie- en controlebehandeling. Dat versterkt de externe validiteit van deze studie. Men zag met budesonide-formoterol versus salbutamol als aanvalsbehandeling een gemiddelde risicoreductie van 45% in het aantal astma-exacerbaties. In absolute cijfers komt dat echter neer op een meer bescheiden absolute risicoreductie van 0,18 aanvallen per patiënt per jaar (0,23 versus 0,41) of 45 in plaats van 80 aanvallen bij een 180-tal patiëntjes. Ook blijkt uit de resultaten dat men ongeveer 7 patiëntjes met budesonide-formoterol in plaats van met salbutamol als aanvalsbehandeling moet behandelen om minstens één astma-exacerbatie te voorkomen (17% versus 32% of een ARR van 15% en een NNT van 100/15=6,7). Interessant is dat de onderzoekers meerdere subgroupanalyses uitvoerden. Zo zag men alleen een statistisch significant verschil bij jongens en niet bij meisjes. Ook zag men in de leeftijdsgroep van 12 tot 15 jaar wel een statistisch significante daling van astma-exacerbaties maar niet in de leeftijdsgroep van 5 tot 11 jaar. De onderzoekers geven als verklaring hiervoor dat oudere kinderen sneller gebruik kunnen maken van hun puffer bij klachten aangezien ze niet afhankelijk zijn van een ouder hiervoor. Een andere potentiële verklaring zou volgens hen kunnen zijn dat er op oudere leeftijd meer eosinofiel astma voorkomt, waardoor de inhalaticorticosteroiden effectiever waren. Dat laatste wordt versterkt door het feit dat men in een andere subgroupanalyse zag dat een FeNO-waarde van $\geq 44,35$ ppm bepalend was voor een statistisch significant effect. Uiteraard moeten deze subgroupanalyses verder getoetst worden. Er was geen verschil in (ernstige) ongewenste effecten en evemin in groeivertraging. Bij dit laatste moeten we wel opmerken dat één jaar mogelijk niet lang genoeg was om een statistisch significant verschil vast te stellen. Bovendien verschilt de groeisnelheid van een kind best veel tussen 5-11 en 12-15 jaar, en was het misschien interessant geweest om hier ook een subgroupanalyse uit te voeren.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de NHG-standaard ‘Astma bij kinderen’ (laatste herziening in juli 2025) is de eerste stap bij kinderen ≥ 6 jaar alleen het gebruik van SABA bij klachten. Inhalaticorticosteroiden worden pas opgestart in stap 2, wanneer men >2 maal per week SABA nodig heeft (5). In de GINA-richtlijnen worden inhalaticorticosteroiden in stap 1 reeds aanbevolen om te gebruiken telkens wanneer een kind een SABA-puffer nodig zou hebben wegens klachten (1). Deze aanbeveling is onderbouwd met studies voor kinderen ouder dan 12 jaar, maar niet bij jongere kinderen.

Besluit van Minerva

Deze correct opgezette multicenter pragmatische open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie bij kinderen van 5-15 jaar oud met milde astma toont aan dat monotherapie met budesonide-formoterol als aanvalsbehandeling superieur is ten opzichte van salbutamol om astma-exacerbaties te voorkomen. Hoewel er ongeveer een halvering in het aantal astma-exacerbaties werd vastgesteld, blijft de absolute winst per kind eerder bescheiden. Er werden geen verschillen in ongewenste effecten en evenmin in groeivertraging vastgesteld, maar mogelijk was de studieduur te kort om hier een verschil aan te tonen.

Referenties

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024 GINA main report.
2. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al; Novel START Study Team. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963
3. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274
4. Hatter L, Holliday M, Oldfield K, et al; CARE study team. Budesonide-formoterol versus salbutamol as reliever therapy in children with mild asthma (CARE): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2025;406:1473-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00861-X
5. Bhogal-Statham MJ, Bindels PJ, Boelman L, et al. NHG-standaard astma bij kinderen. (M24.) Gepubliceerd: mei 2022. Laatste aanpassing: juli 2025.