

Richtlijn Behandeling van astma bij kinderen

4 controversiële vragen



Sectie Kinderlongziekten (SKL)

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Gefinancierd door Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Inhoudsopgave

Samenstelling werkgroep	3
Hoofdstuk 1: Methoden Evidence-Based Richtlijnontwikkeling	5
1.1 Inleiding	
1.2 Formuleren uitgangsvragen	
1.3 Relevante uitkomstmaten	
1.4 Methodologische kwaliteit volgens GRADE	
1.5 Totstandkoming van de aanbevelingen	
Hoofdstuk 2: Samenvatting aanbevelingen per uitgangsvraag	8
Hoofdstuk 3: Resultaten: De Richtlijn	10
3.1 Behandeling van kinderen met astma op basis van stikstofmonoxide (NO) gemeten in de uitademingslucht	
3.1.1 Leidt het titreren van de behandeling bij kinderen met astma op basis van FeNO vergeleken met conventioneel monitoren op symptomen en longfunctie tot betere astmacontrole?	
3.2 Behandeling van astma bij kinderen: Stap 2 en Stap 3	23
3.2.1 Zijn leukotriëen receptor antagonisten (LTRA) effectiever (en veiliger) dan inhalatiesteroiden bij jonge kinderen met recidiverend piepen obv virale luchtweginfecties?	
3.2.2 Zijn inhalatiesteroiden met extrafijne deeltjes effectiever (en veiliger) dan inhalatiesteroiden met normale deeltjes bij kinderen met astma?	
3.2.3 Wat is bij kinderen met astma die ondanks het gebruik van inhalatiesteroiden nog klachten hebben de meest effectieve en veilige behandeling?	
Bijlage 1: ICS start doseringen	41
Bijlage 2: Schema behandeling astma bij kinderen tot en met stap 3	42

Samenstelling werkgroep

Samenstelling kernwerkgroep

- Mw. dr. N. Boluyt, kinderarts, Emma Kinderziekenhuis/AMC Amsterdam
- Mw. drs. M.L. Brouwer, kinderarts-pulmonoloog, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen
- Dr. J.J.E. Hendriks, kinderarts-pulmonoloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Dr. H.M. Janssens, kinderarts-pulmonoloog, Sophia Kinderziekenhuis Erasmus-MC, Rotterdam
- Prof dr. J.C. de Jongste, kinderarts-pulmonoloog, Sophia Kinderziekenhuis/ Erasmus-MC, Rotterdam
- Mw. dr. M.W.H. Pijnenburg, kinderarts-pulmonoloog, Sophia Kinderziekenhuis Erasmus-MC, Rotterdam
- Drs. B.L. Rottier, kinderarts-pulmonoloog, Beatrix Kinderziekenhuis/ UMCG, Groningen
- Mw. dr. A.B. Sprikkelman, kinderarts-pulmonoloog, Emma Kinderziekenhuis / AMC Amsterdam
- Prof dr. W.M.C. van Aalderen, kinderarts-pulmonoloog, Emma Kinderziekenhuis / AMC Amsterdam
- Mw. dr. J.L.E Vrijlandt, kinderarts-pulmonoloog, Beatrix Kinderziekenhuis/ UMCG, Groningen

Samenstelling werkgroep

- Alle leden van de Sectie Kinderlongziekten

Met dank aan:

- het Dutch Cochrane Center voor de literatuursearces en evidence samenvattingen:
 - Drs. S.F. Kramer
 - Dr. R. Riemsma
 - Dr. M.W. Langendam
 - Dr. L. Hooft
 - Drs. G.M.H. Elbers
 - Dr. J. Limpens
 - Dr. M.A.E. Mol
 - Prof. dr. J. Kleijnen
 - Prof. dr. R.J.P.M. Scholten

Autorisatie

De Richtlijn is op 10 augustus 2011 geaccordeerd door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK).

Commentaar op de concept versie van de richtlijn is aangeleverd door de Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland (AJN), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT: dr. NHT ten Hacken, longarts, UMCG Groningen en mw. dr. E.J.M. Weersink, longarts, Amsterdam).

Hoofdstuk 1: Methoden Evidence-Based Richtlijnontwikkeling

1.1 Inleiding

In 2008 is de consensus richtlijn Astma bij kinderen van de Sectie Kinderlongziekten uitgekomen (www.nvk.nl). Met het beschikbaar komen van kwaliteitsgelden voor Medisch Specialisten (SKMS) is besloten om de 4 meest controversiële aanbevelingen voor de praktijk nu volgens de EBRO (Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling) methode uit te zoeken.

1.2 Formuleren uitgangsvragen

Er werd een inventarisatie uitgevoerd onder de SKL leden wat de 4 meest controversiële aanbevelingen uit de consensus richtlijn waren betreffende de astmabehandeling bij kinderen. Deze controversen werden vervolgens omgezet in specifiek geformuleerde uitgangsvragen:

1. Leidt het titreren van de behandeling bij kinderen met astma op basis van de concentratie van stikstofmonoxide in de uitademingslucht FeNO vergeleken met conventioneel monitoren op symptomen en longfunctie tot betere astmacontrole?
2. Zijn leukotriëen receptor antagonisten (LTRA) effectiever (en veiliger) dan inhalatiesteroiden bij jonge kinderen met recidiverend piepen op basis van virale luchtweginfecties?
3. Zijn inhalatiesteroiden met extrafijne deeltjes effectiever (en veiliger) dan inhalatiesteroiden met normale deeltjes bij kinderen met astma?
4. Wat is bij kinderen met astma die ondanks het gebruik van inhalatiesteroiden nog klachten hebben de meest effectieve en veilige behandeling?

1.3 Relevante uitkomstmaten

De werkgroep formuleerde de belangrijkste uitkomstmaten voor onderzoek, hier gepresenteerd in afnemende mate van belangrijkheid:

1. Percentage symptoomvrije dagen
2. (Ernstige) astma exacerbaties (ziekenhuisopnames, bezoek aan de Eerste Hulp en/of prednisonkuren)
3. Gebruik en dosering van inhalatiesteroiden
4. Longfunctiebeloop
5. Kwaliteit van leven
6. Luchtwegontsteking (biopten/lavage data en/of bronchiale hyperreactiviteit)
7. Kosten.

1.4 Methodologische kwaliteit volgens GRADE

Hiervoor is gebruik gemaakt van de nieuwe (en internationaal geaccepteerde) GRADE methode om de kwaliteit van evidence voor richtlijnen transparant weer te geven. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation'.

De resultaten worden per uitkomstmaat samengevat, waarbij tevens de 'overall' kwaliteit van de onderliggende bewijslast (evidence) wordt aangegeven en de impact van de resultaten. Voor een uitgebreidere beschrijving van GRADE verwijzen we naar het cochrane rapport (www.nvk.nl). GRADE kent vier niveaus: 'high', 'moderate', 'low' en 'very low'. Per uitkomst werd een GRADE niveau toegekend. Wanneer een uitkomst als 'high' geassocieerd werd, wil dit zeggen dat het onwaarschijnlijk is dat toekomstig onderzoek de schatting van de uitkomst zal veranderen. Met andere woorden, er is veel vertrouwen in de juistheid van de schatting van de uitkomst. Een 'very low' classificatie wil zeggen dat er veel onzekerheid is over de juistheid van de uitkomst.

Het onderzoeksdesign is een belangrijke factor binnen GRADE. RCT's krijgen daarom in beginsel de kwalificatie 'high'. Er zijn vijf factoren die kunnen zorgen voor een lagere kwalificatie:

1. Beperkingen in de onderzoeksopzet.
2. Inconsistentie: onverklaarde heterogeniteit van de resultaten.
3. Indirectheid: de populatie, interventie, controle en uitkomst (PICO) waarop de evidence gebaseerd is wijken op een of meer punten af van de PICO die men wil onderzoeken. Ook het gebruik van surrogaatmarkers valt onder indirectheid.
4. Imprecisie: wijde betrouwbaarheidsintervallen rond een geschat effect duiden op onzekerheid in de grootte van het effect. Er is sprake van imprecisie bij een te kleine steekproef (lage statistische power), weinig events en een betrouwbaarheidsinterval dat wel statistisch significant is maar zowel in het gebied van klinische relevantie als in het gebied van een verwaarloosbaar effect ligt.
5. Publicatiebias.

Iedere beperkende factor kan leiden tot het verlagen van de classificatie met een of twee niveaus. Indien de resultaten niet gepoold konden worden, werd volstaan met een globale inschatting van de kwaliteit van de onderliggende bewijslast. Voor een uitgebreide beschrijving van de methodologische kwaliteit van de evidence verwijzen we naar de 2 Cochrane rapporten (www.nvk.nl).

1.5 Totstandkoming van de aanbevelingen

Tijdens 3 vergaderingen van de Sectie Kinderlongziekten werd de evidence besproken en werd er volgens GRADE een kwalificatie aan de totale hoeveelheid bewijs gegeven.

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties, veiligheid of kosten. Deze aspecten worden in het kopje 'Overige Overwegingen' besproken. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de toekomstige richtlijn te vergroten. Het biedt ruimte voor een

efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Daar de 4 controversiële vragen niet de gehele behandeling van astma beslaan, maar het wel de wens was om zo helder en specifiek mogelijke aanbevelingen voor de praktijk te geven, berusten de aanbevelingen deels op evidence (voor de 4 uitgangsvragen) en deels op consensus, zoals ook in de eerdere SKL consensus richtlijn. Wanneer er achter een aanbeveling 'consensus' staat, wil dit niet zeggen dat er geen evidence is, maar dat deze niet op systematische wijze is gezocht en beoordeeld.

Inmiddels heeft de SKL het voornemen om de astmaconsensus uit 2008 opnieuw met SKMS geld volgens Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling normen in 2011/2012 aan te passen. De hier uitgezochte vragen zullen dan in de volledige richtlijn Astma bij kinderen geïntegreerd worden. Een aanvraag voor SKMS is ingediend.

Hoofdstuk 2: Samenvatting aanbevelingen per uitgangsvraag

1. Leidt het titreren van de behandeling bij kinderen met astma op basis van FeNO vergeleken met conventioneel monitoren op symptomen en longfunctie tot betere astmacontrole?

Het monitoren van astma (titreren van ICS) bij kinderen met behulp van FeNO metingen kan op dit moment niet worden aanbevolen in de huisarts- en de kindergeneeskundige praktijk. FeNO monitoren met als doel betere astmacontrole zou dan ook alleen moeten plaatsvinden in het kader van onderzoek. ('moderate quality evidence')

2. Zijn leukotriëen receptor antagonisten (LTRA) effectiever (en veiliger) dan inhalatiesteroïden bij jonge kinderen met recidiverend piepen op basis van virale luchtweginfecties?

Er zijn geen aanwijzingen dat LTRA effectiever en veiliger zijn dan inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen met recidiverend piepen. ('low quality' evidence)

Aanbeveling behandeling van jonge kinderen met piepen

Bij jonge kinderen (< 6 jaar) met niet-ernstig intermitterend piepen (zonder andere klachten) hoeft in het algemeen geen onderhoudsmedicatie voorgeschreven te worden. (consensus)

Bij jonge kinderen met ernstige klachten (leidend tot opname, orale steroïdkuren of SEH bezoek) en/of frequente klachtenepisodes (3 of meer per jaar), en/of een positieve familie anamnese voor astma en/of sensibilisatie voor inhalatie allergenen wordt geadviseerd om een onderhoudsbehandeling met ICS te geven. (consensus)

Bij een slechte inhalatietechniek kan als alternatief voor ICS een LTRA gegeven worden. Indien na 6 weken tot 3 maanden de behandeling met ICS of LTRA niet effectief is, blijkend uit onveranderde symptomen, dient staken van deze behandeling te worden overwogen. ('low quality' evidence)

3. Zijn inhalatiesteroïden met extrafijne deeltjes effectiever (en veiliger) dan inhalatiesteroïden met normale deeltjes bij kinderen met astma?

Er zijn geen aanwijzingen uit gerandomiseerd klinisch onderzoek dat inhalatiesteroïden met extrafijne deeltjes effectiever (en veiliger) zijn dan inhalatiesteroïden met normale deeltjes. Bij kinderen onder de 6 jaar zijn überhaupt geen klinische studies gedaan. Inhalatiesteroïden met extrafijne deeltjes worden niet specifiek als eerste keuze geadviseerd bij (jonge) kinderen ('very low quality' evidence)

Aanbeveling keuze inhalatiesteroid

Van belang is bij het individuele kind de optimale toedieningsvorm vast te stellen en een hierbij passend ICS voor te schrijven in een adequate startdosering (tabel 1). (consensus)

4. Wat is bij kinderen met astma die ondanks het gebruik van inhalatiesteroiden nog klachten hebben de meest effectieve en veilige behandeling?

Aanbeveling Stap 3 astma behandeling

Wanneer er ondanks het gebruik van ICS in een adequate startdosering nog symptomen zijn, wordt in eerste instantie therapietrouw geëvalueerd, de inhalatietechniek gecontroleerd, eventuele allergische rhinitis behandeld, de diagnose astma heroverwogen en blootstelling aan prikkels (allergeen/ niet-allergeen) geëvalueerd. (consensus)

Vervolgens wordt geadviseerd om de dosis ICS te verdubbelen. Indien na 6 weken tot 3 maanden onvoldoende effect bestaat wordt een combinatiepreparaat ICS en LABA (bij kinderen >4-6 jaar) voorgeschreven, waarbij tot de laagst mogelijke effectieve ICS dosering wordt getitreerd (in elk geval tot de startdosis). Het streven moet zijn om LABA's weer te staken zodra er enige tijd (bijvoorbeeld 6 maanden) een goede astmacontrole is geweest. ('moderate quality' evidence)

Wanneer er bijwerkingen zijn, of bij kinderen < 4-6 jaar, kan in plaats van een LABA een LTRA worden voorgeschreven. ('low quality' evidence)

Hoofdstuk 3 Resultaten: De Richtlijn

3.1 Behandeling van kinderen met astma op basis van stikstofmonoxide (NO) gemeten in de uitademingslucht

Tevens gepubliceerd in NTVG

Langendam M, Pijnenburg MW, de Jongste JC, Hoofst L, Scholten RJ, Boluyt N.

[Treatment of children with asthma based on exhaled nitrogen monoxide: added value of nitrogen monoxide measurements has not yet been demonstrated]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010; 154: A1804

Inleiding

Vraagstelling

Leidt het titreren van de behandeling bij kinderen met astma op basis van FeNO vergeleken met conventioneel monitoren op symptomen en longfunctie tot betere astmacontrole?

Methodologische kwaliteit

Volgens GRADE, zie pagina 3 Methoden

Zoekstrategie

Er werd in eerste instantie in de Cochrane Library gezocht naar systematische reviews van randomised controlled trials (RCT's) die een antwoord op bovengenoemde vraagstelling konden geven. Onderzoeken bij zowel volwassenen als kinderen werden alleen meegenomen wanneer de resultaten voor kinderen apart gerapporteerd werden. Een Cochrane review uit 2008 voldeed aan de criteria. Aanvullend werd in de Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) en in MEDLINE gezocht naar RCT's vanaf het moment dat de zoekactie in de review eindigde; van januari 2007 tot maart 2009. Gebruikte zoektermen waren: Nitric Oxide [Mesh] AND Asthma [Mesh] Limits: Randomized Controlled Trial. Dit systematische literatuuronderzoek is uitgevoerd volgens de richtlijnen van de Cochrane Collaboration.¹¹

Resultaten

De Cochrane review onderzocht het effect van titreren van astmabehandeling op basis van FeNO bij zowel volwassenen als kinderen en includeerde twee RCT's bij kinderen.^{12,13} Onze aanvullende zoekactie leverde nog twee RCT's op, gepubliceerd na het uitkomen van de review.^{14,15} Inmiddels is de Cochrane review in oktober 2009 geactualiseerd en worden ook de twee door ons gevonden RCT's meegenomen.¹⁶

In Tabel 1 zijn de belangrijkste onderzoekskenmerken van de vier RCT's weergegeven. De grootte van de RCT's varieerde van 47 tot 546 patiënten, en de leeftijd varieerde van 6 tot 20 jaar (gemiddeld: ongeveer 12 jaar). De totale patiëntenpopulatie bestond uit 833 kinderen met astma. De meeste kinderen waren ook allergisch; alleen het onderzoek van Szeffler had ook 12% niet-atopische kinderen.¹⁴ Een deel van de kinderen (drie RCT's, n=287) had lichte tot matig ernstig astma en/of gebruikte inhalatiesteroiden in een constante dosis 2-3 maanden voorafgaand aan de randomisatie. Deze kinderen werden gerekruteerd uit algemene of academische ziekenhuizen.^{12,13,15} Het grootste onderzoek (n=546) bestond uit kinderen met persisterend of ongecontroleerd astma. Deze kinderen werden geworven uit de algemene bevolking.¹⁴

Tussen de RCT's bestonden verschillen in patiëntenpopulatie (algemene populatie versus tertiair centrum), in- en exclusiecriteria, afkapwaarde voor FeNO, behandeling, uitkomsten (verschillende meetmethode of eenheid; bijvoorbeeld bezoeken of patiënten) en follow-up duur (6 tot 12 maanden). De opzet van de RCT's was zodanig verschillend dat de resultaten niet gecombineerd konden worden.

Uit de beoordeling van de methodologische kwaliteit bleek de uitvoering van de randomisatie (bepalen van de randomisatie volgorde en blindering van de toewijzing van de interventie) niet gerapporteerd voor drie van de vier RCT's.^{12,13,15} In dezelfde drie onderzoeken is onbekend door wie de effectbeoordeling werd gedaan, en daarmee ook de blindering van de effectbeoordelaar. Het ontbreken van blindering bij het toewijzen van de interventie ('allocation concealment') en de effectbeoordelaar kan leiden tot een overschatting van het resultaat.¹⁷ In deze drie onderzoeken ontbrak de informatie om het risico op dergelijke vertekening te beoordelen. Er was weinig uitval van patiënten in alle RCT's. De kwaliteit van de onderzoeken werd als voldoende valide beoordeeld.

In geen van de vier RCT's werd een significant verschil tussen FeNO- en controlegroep gevonden in het percentage symptoomvrije dagen (2 RCT's, p=0,69 en verschil 0,3%, 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] -10%; 11%), het percentage kinderen met exacerbaties (4 RCT's, verschil liep uiteen van -3% [95% BI -15%; 9%] tot -6% [95% BI -15%; 2%]) en percentage kinderen met ziekenhuisopname of bezoek aan Eerste Hulp (3 RCT's, verschil varieerde tussen -1% [95% BI -8%; 6%] en 1% [95% -6%; 7%]). Er waren ook geen significante verschillen in het longfunctiebeloop gemeten als FEV1 (percentage voorspelde FEV1, 3 RCT's, verschil liep uiteen van 1% [95% BI -0.4%; 2%] tot 4%, p=niet significant; verandering in FEV1, 1 RCT, 2% [95% CI -2%; 6%]). Alleen de RCT van Fritsch liet een significant betere MEF50% (maximale expiratoire flow op 50% van de vitale capaciteit) zien in de FeNO groep (gemiddelde verschil 11%, p<0.01).¹² Kwaliteit van leven werd alleen gemeten in de RCT van De Jongste, er was geen verschil tussen de FeNO en controle groep (verschil in eindscore 1% [95% BI -0,2%; 0,2%])¹⁵ (Tabel 2). Kosten werden in geen enkel onderzoek meegenomen.

Het gebruik van prednison en inhalatiesteroiden en de bronchiale hyperreactiviteit lieten wel significante verschillen tussen de FeNO- en controlegroep zien. In het onderzoek van Szeffler was het aantal kinderen met meer dan één prednisonkuur in de FeNO-groep significant lager dan in de controlegroep (32% versus 42%, verschil -10% [95% BI -18%; -2%]).¹⁴ In de andere onderzoeken werd geen significant verschil tussen beide groepen gevonden, wel was het percentage prednisongebruik in de FeNO-groep in alle drie de

RCT's lager (verschil tussen FeNO en controle groep liep uiteen van -1% [95% BI -17%; 15%] tot -6% [95% BI -16%; 7%]).

In de RCT van Szepler daalde het gebruik van inhalatiesteroïden in de FeNO-groep minder snel dan in de controlegroep ($p=0,005$ voor het verschil in daling), resulterend in een significant hogere dagelijkse dosering inhalatiesteroïden voor de FeNO-groep aan het einde van het onderzoek (verschil 119 microgram, 95% BI 49; 189 microgram).¹⁴ De resultaten van Fritsch et al wijzen in dezelfde richting: de dosering inhalatiesteroïden was in de FeNO-groep 200 microgram hoger (repeated measurements model, $p < 0,01$).¹² Hierbij moet wel worden opgemerkt dat de RCT's van Fritsch en Szepler zodanig van opzet waren dat het wel of niet rekening houden met FeNO nauwelijks invloed kon hebben op de behandelbeslissingen.¹⁸ In het onderzoek van Fritsch was FeNO alleen beslissend voor de behandeling als $\text{FeNO} > 20$ ppb was, er weinig tot geen symptomen waren en de longfunctie normaal was. Voor het onderzoek van Szepler gold hetzelfde.¹⁴ Dit betekent dat a priori weinig invloed van FeNO op de behandeling verwacht mocht worden.

In het onderzoek van Pijnenburg is de cumulatieve dosis inhalatiesteroïden gemeten, deze was ongeveer gelijk in de FeNO- en controlegroep (4407 en 4332 microgram, $p=0,73$).¹³ Ook in het onderzoek van De Jongste et al werd geen verschil tussen FeNO- en controlegroep gevonden.¹⁵ In de RCT van Pijnenburg¹³ was de bronchiale hyperreactiviteit significant meer verbeterd in de FeNO-groep (PD20 doubling doses 2,5 versus 1,2; verschil 1,3 [95% BI 0,1-2,5]). In de drie andere RCT's is bronchiale hyperactiviteit niet als uitkomstmaat meegenomen.

In het onderzoek van de Jongste wordt in de controlegroep geen conventionele manier van monitoren gebruikt, maar dagelijkse symptoom monitoring via PDA's met elke 3 weken contact met een verpleegkundige.¹⁵ Beide groepen verbeterden enorm, wat waarschijnlijk het effect van frequent en intensief monitoren was.

Methodologische kwaliteit van de evidence

De 'overall' kwaliteit van de onderliggende bewijslast wordt als 'moderate' beoordeeld. Voor een uitgebreide beschrijving verwijzen we naar het Cochrane rapport 'Titratie van de behandeling bij kinderen met astma op basis van stikstofmonoxide (NO) gemeten in de uitademingslucht' te vinden op Peditanet (www.nvk.nl).

Beschouwing

Er is controverse over het nut van titratie van astmabehandeling op basis van FeNO. Het voordeel van FeNO is dat deze snel te meten is, non-invasief (in tegenstelling tot bronchusbipt of lavage) en correleert met eosinofiele luchtwegontsteking.¹⁹⁻²¹

Het aangrijpingspunt van de astmabehandeling is remming van luchtwegontsteking door het geven van inhalatiesteroïden. Het lijkt daarom aantrekkelijk om de behandeling mede te titreren op (een biomarker voor) luchtwegontsteking. Het is echter niet gezegd dat deze ontstekingsmarker in de klinische praktijk ook zinvol is. De correlatie tussen astma en luchtwegontsteking gemeten aan FeNO is het sterkst voor atopische patiënten.^{22,23} Dit hoeft geen bezwaar te zijn, omdat deze patiënten gewoonlijk ook het best reageren op inhalatiesteroïden. Immers, bij atopisch astma bestaat een eosinofiel

luchtwegontstekingsproces. De vraag is of de patiënt er beter van wordt als de behandeling van astma aangepast wordt mede op basis van FeNO, in vergelijking met titratie op symptomen en longfunctie. De optimale onderzoeksopzet om deze vraag te beantwoorden is de RCT.

De vier RCT's laten geen van alle een significant effect zien van door FeNO gestuurde astmabehandeling op het aantal symptoomvrije dagen, het aantal astma-exacerbaties, bezoek aan ziekenhuis of Eerste Hulp, het longfunctiebeloop (behalve MEF50% in een onderzoek) en de kwaliteit van leven. Eventuele effecten kunnen echter niet met zekerheid uitgesloten worden, daar het 95% betrouwbaarheidsinterval de neutrale waarde overschreed. Bovendien kon in twee onderzoeken (Sfezler en Fritsch)^{12,15} het betrekken van FeNO in doseringsbeslissingen alleen maar leiden tot een toename van ICS en niet tot een afname van ICS. Wel wordt er een bescheiden effect gezien op het prednisongebruik: kinderen met astma die behandeld worden op grond van FeNO hadden minder vaak prednison nodig dan kinderen die op symptomen werden behandeld. Echter, zij gebruikten wel een hogere dosis inhalatiesteroïden. Geen van de onderzoeken heeft kosten meegenomen.

Het is mogelijk dat er subgroepen zijn waar FeNO wel meerwaarde heeft. Een post-hoc subgroepanalyse in het onderzoek van Sfezler liet wel een verbetering van het aantal symptoomvrije dagen zien bij kinderen met 10 of meer (van de 14) positieve huidtesten voor allergie; de FeNO groep had 0,84 dagen minder zonder symptomen in 2 weken vergeleken met de controle groep (95% BI 0,11; 1,58). Dit gold ook voor kinderen met een serum-immuunglobuline E van meer dan 460 kU/L (0,51 dagen, 95% BI 0,05; 0,96). Resultaten verkregen door post-hoc subgroepanalyses moeten altijd in prospectief onderzoek bevestigd worden.

Recent werd met clusteranalyse aangetoond dat symptomen en FeNO bij sommige volwassen astmapatiënten goed aan elkaar correleren, maar bij anderen niet.²⁴ Hetzelfde is inmiddels aangetoond voor kinderen.²⁵ Dit is een belangrijk gegeven: meerwaarde van FeNO ten opzichte van symptomen kan uiteraard alleen verwacht worden indien FeNO en symptomen niet sterk gecorreleerd zijn. In alle onderzoeken tot op heden is hier geen aandacht aan besteed. Er is dus nog plaats voor nieuwe RCT's die rekening houden met deze recente inzichten.

Overige overwegingen

Tot slot zijn er naast de evidentie nog een aantal andere aspecten die een rol spelen in de beslissing om FeNO al dan niet aan te bevelen in de praktijk bij het titreren van ICS. Ten eerste is er tot op heden geen overeenstemming over afkappunten. Het is onduidelijk welke waarde van FeNO voor een individu als 'normaal' en welke als 'te hoog' moet worden beschouwd. De onderzoeken gebruiken één enkel, maar onderling wel verschillend afkappunt. Er is echter een dosis-effect relatie tussen atopie en FeNO. Voorts zijn FeNO waardes afhankelijk van leeftijd en lengte, en worden verhoogde waarden gezien bij virale luchtweginfecties. Helaas is momenteel nog niet bekend hoe men hiervoor zou moeten corrigeren.

Apparatuur om FeNO te meten is relatief duur en vraagt onderhoud en calibratie. Een aantal factoren heeft enige invloed op FeNO, zoals het tijdstip van de dag, bepaalde

dranken en voedingsmiddelen en recent uitgevoerde spirometrie. In de praktijk is alleen dit laatste van belang, en zijn voeding of dagvariatie van geringe betekenis.

Aanbeveling voor de praktijk

Het monitoren van astma (titreren van ICS) bij kinderen met behulp van FeNO metingen kan op dit moment niet worden aanbevolen in de huisarts- en de kindergeneeskundige praktijk. FeNO monitoren met als doel betere astmacontrole zou dan ook alleen moeten plaatsvinden in het kader van onderzoek. ('moderate quality evidence')

Tabel 1 Beschrijving van de beschouwde onderzoeken

	Fritsch 2006	Pijnenburg 2005	Szeffler 2008	De Jongste 2009
Onderzoeksopzet	Gerandomiseerde, enkelblinde studie met 5 studiebezoeken (interval van 6 weken). Studieduur: 6 maanden.	Gerandomiseerde studie met 5 studiebezoeken (interval van 3 maanden). Studieduur: 12 maanden.	Gerandomiseerde, dubbelblinde, studie met studiebezoeken om de 4 tot 6 weken. Voor randomisatie kregen alle patiënten 3 weken de tijd om over te stappen op standaard medicatie, i.v.m de overgang naar studie medicatie ('run-in' periode). Studieduur: 46 weken	Gerandomiseerde 'open label' studie met 5 studiebezoeken en 3 wekelijks telefonisch contact. Studieduur: 20 weken.
Leeftijd	Inclusie: 6 t/m 18 jaar; gem. leeftijd interventie groep 12.1 (SD 2.8), controle groep 11.3 (SD 3.4)	Inclusie: 6 t/m 18 jaar; gem. leeftijd interventie groep 11.9 (SD 2.9), controle groep 12.6 (SD 3.4)	Inclusie: 12 t/m 20 jaar; gem. leeftijd interventie groep 14.4 (SD 2.1), controle groep 14.4 (SD 2.1)	Inclusie: 6 t/m 18 jaar; gem. leeftijd interventie groep 11.6 (SD 2.6), controle groep 11.8 (SD 4.3)
Setting	Academisch ziekenhuis	Academisch ziekenhuis	Algemene populatie*	Algemeen en academisch ziekenhuis
Astma diagnose	Volgens criteria van de American Thoracic Society, vastgesteld door een kinderarts.	Volgens criteria van de American Thoracic Society, vastgesteld door een kinderarts.	Vastgesteld door een arts.**	Volgens de richtlijnen van het Global Initiative for Asthma.
Atopische kinderen	Alle patiënten hadden een positieve huidtest of RAST-test voor tenminste 1 van de 7 meest voorkomende aero-allergenen in de anamnese of bij studie intrede.	Atopisch astma was een inclusie criterium.	88% van de patiënten testte positief voor tenminste 1 van de 14 huidtesten (web tabel).	Een RAST klasse 2 of hoger of tenminste 1 positieve huidtest voor aero-allergenen was een inclusie criterium.
Inclusie- en exclusie criteria	Inclusie: milde tot matig ernstige astma. Exclusie: gebruik van orale of intraveneuze steroïden in de 4 weken voorafgaand aan het 1e studiebezoek.	Inclusie: inhalatiesteroïden in een constante dosis in de 3 maanden voorafgaand aan de studie.	Inclusie: symptomen van persistente astma of ongecontroleerde astma**. Exclusie: actieve rokers en patiënten die tijdens de 'run-in' periode minder dan 25% therapietrouw waren.	Inclusie: stabiele, mild tot matig ernstige astma, behandeling met dagelijks 200–1,000 mg inhalatie budesonide of gelijkwaardig middel 2 maanden voorafgaand aan randomisatie; daarnaast RAST klasse

				2 of hoger of een positieve huid test (SPT) voor tenminste 1 aero-allergeen. Exclusie: actieve rokers, kinderen die ooit opgenomen zijn geweest op de IC i.v.m. astma of een aandoening hebben die de FeNO meting kan beïnvloeden.
Interventiegroep	Medicatieaanpassing op basis van FeNO-meting en maten voor astmacontrole (symptomen, gebruik van kortdurende β -2-agonisten en longfunctie) N = 25	Medicatieaanpassing op basis van FeNO-meting en symptoom score (benauwdheid, piepende ademhaling, hoesten; dagelijks en 's nachts, gebruik van β -2-agonisten en het % symptoom-vrije dagen) N = 42	Medicatieaanpassing op basis van FeNO-meting en maten voor astmacontrole (symptomen overdag en 's nachts en longfunctie) N = 276	Medicatieaanpassing (dosering inhalatiesteroïden) op basis van FeNO-meting en symptoom scores N = 77
Controlegroep	Medicatieaanpassing op basis van maten voor astmacontrole (symptomen, gebruik van kortdurende β -2-agonisten en longfunctie) N = 22	Medicatieaanpassing op basis van symptoomscore (benauwdheid, piepende ademhaling, hoesten; dagelijks en 's nachts, gebruik van β -2-agonisten en het % symptoom-vrije dagen) N = 47	Medicatieaanpassing op basis van en maten voor astmacontrole (symptomen overdag en 's nachts en longfunctie) N = 270	Medicatieaanpassing (dosering inhalatiesteroïden) op basis van symptoomscores N = 74
Afkapwaarde NO	>20 ppb	>30 ppb	3 afkapwaarden, van 20 tot 40 ppb	>20 ppb voor kinderen van 6 t/m 10 jaar en >25 ppb voor oudere kinderen
Primaire uitkomstmaten	<ul style="list-style-type: none"> FEV1 	<ul style="list-style-type: none"> Cumulatieve corticosteroïden dosis (som van gemiddelde dagelijkse dosis op studiebezoek 1 t/m 5) 	<ul style="list-style-type: none"> Gemiddelde van het maximum aantal dagen met symptomen in de twee weken voorafgaand aan ieder studiebezoek, gedurende 46 weken durende 	<ul style="list-style-type: none"> Verandering in het % symptoom-vrije dagen in de 12 voorafgaande weken

			studieperiode***	
Secondaire uitkomstmaten	<ul style="list-style-type: none"> • Aantal exacerbaties • Voorspelde MEF50% • Symptoom controle • Bronchiale hyperreactiviteit • Hoeveelheid kortdurende β – agonisten • Hoeveelheid inhalatiesteroiden 	<ul style="list-style-type: none"> • Gemiddelde dagelijkse symptoomscore • Gemiddeld aantal doseringen luchtwegverwijders • % symptoom-vrije dagen in de laatste 4 weken van de studie • Aantal orale prednisonkuren tijdens de studie • PD20, FVC, FEV1 en MEF25 op het laatste studiebezoek 	<ul style="list-style-type: none"> • Ziekenhuisopname • Bezoek aan eerstehulp post • Prednison gebruik i.v.m. astma • Astmaexacerbaties • Dagen met piepende ademhaling • Dagen met verstoring van activiteiten (kind en ouder/verzorgende) • Dagen met verstoorde slaap • Dagen met school- of ziekteverzuim 	<ul style="list-style-type: none"> • Cumulatieve symptoom scores • Dosering inhalatiesteroiden als budesonide equivalent • FEV1 en reversibiliteit • FENO • Aantal prednison kuren • Bezoeken aan eerstehulp post • Ziekenhuisopname i.v.m. astma • PACQLQ scores

* "De deelnemers zijn geselecteerd aan de hand van geografische regio ("census tracts"). Uit iedere regio kwamen tussen de 2500 en 8000 potentiële deelnemers, die een homogene groep vormden met betrekking tot populatie karakteristieken, economische status en leefomstandigheden. Alleen inwoners van regio's waarin tenminste 20% van de huishoudens een inkomen beneden de armoedegrens kwamen in aanmerking voor deelname."

** Patiënten die al langere tijd astmamedicatie gebruiken moesten symptomen van persistente astma hebben of kunnen aantonen dat hun ziekte niet onder controle is volgens de definitie van het National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP); alle andere patiënten moeten voldoen aan beide criteria.

*** Gedefinieerd als het maximum aantal dagen met symptomen gerapporteerd over de voorafgaande twee weken: (1) aantal dagen met piepende ademhaling, benauwdheid of hoesten; (2) aantal nachten met verstoorde slaap; (3) aantal dagen met verstoorde activiteiten

Resultaten van de beschouwde onderzoeken

Uitkomst	Fritsch 2006	Pijnenburg 2005	Szeffler 2008	De Jongste 2009
1. Aantal symptoomvrije dagen		Geen verschil in % symptoomvrije dagen in de laatste 4 studieweken tussen FeNO and controle groep (p=0.69)		% symptoomvrije dagen in de laatste 12 weken, gecorrigeerd voor verschillen bij intrede: verschil 0.3% (95% BI -10; 11)
2. (Ernstige) exacerbatie	Exacerbaties*: FeNO 17/88 (19.3%), controle 22/99 (22.2%), verschil -2.9% (95% BI -14.5; 8.7)	8 prednison kuren werden voorgeschreven voor 7 (16.7%) patiënten met FeNO versus 18 kuren voor 10 (21.3%) patiënten in de controle groep: verschil -4.6% (95% BI -20.9; 11.6). In de controle groep kregen 6 patiënten meer dan 1 kuur prednison. Definitie exacerbatie: prednison	% patiënten met ≥1 exacerbatie: FeNO 102/276 (37.0%), controle 117/270 (43.6%), verschil -6.4% (95% BI -14.6; 1.8) Definitie exacerbatie: ziekenhuis opname en/of bezoek aan eerste hulp post en /of prednison gebruik	% patiënten met ≥1 prednison kuur: FeNO 9/77 (11.7%), controle 12/74 (16.2%), verschil -6.4% (95% BI -15.9; 6.7) Survival analyse: tijd tot 1 ^e ziekenhuisopname: p=0.13, eerste hulp bezoek: p=0.68, prednison kuur: p=0.43, één van de voorgaande gebeurtenissen: p=0.13 Definitie exacerbatie: prednison kuur, ziekenhuisopname of bezoek aan eerstehulp post
a. Ziekenhuisopname	Niet geplande bezoeken aan kliniek i.v.m in de voorafgaande 4 weken astma: FeNO 5/88 (5.7%), controle 5/99 (5.1%), verschil 0.6% (95% BI -5.8; 7.1)		% patiënten met ≥ 1 ziekenhuis opname: FeNO 9/276 (3.3%), controle 11/270 (4.1%), verschil -0.8% (95% BI -4.0; 2.3)	Geen significant verschil tussen FeNO en controle groep in tijd tot 1 ^e ziekenhuisopname (survival analyse, p=0.13, ten gunste van FeNO groep).
b. Bezoek aan eerstehulp post			% patiënten met ≥ 1 bezoek aan Eerste Hulp: FeNO 59/276 (21.4%),	Geen significant verschil tussen FeNO en controlegroep in tijd tot 1 ^e bezoek aan eerstehulp post (survival analyse,

			controle 61/270 (22.6%), verschil -1.2% (95% BI -8.2; 5.7)	p=0.68).
c. Prednison kuren	Aantal orale CS kuren i.v.m. astma in de voorafgaande 4 weken: FeNO 2/25 (8.0%), controle 2/22 (9.1%), verschil -1.1% (95% BI -17.1; 15.0)	8 prednison kuren werden voorgeschreven voor 7 (16.7%) patiënten met FeNO versus 18 kuren voor 10 (21.3%) patiënten in de controle groep, verschil -4.6% (95% BI -20.9; 11.6%). In de controle groep kregen 6 patiënten meer dan 1 kuur prednison.	% patiënten met ≥1 prednison kuur: FeNO 89/276 (32.2%), controle 113/270 (41.9%), verschil -9.6% (95% BI -17.7; -1.5)	% patiënten met ≥1 prednison kuur: FeNO 9/77 (11.7%), controle 12/74 (16.2%), verschil -6.4% (95% BI -15.9; 6.7)
3. Inhalatie steroïden	ICS dosis/dag: mediaan (IQR): FeNO 316 microgram (200-500), controle: 241 microgram (26-607); repeated measurements model: ICS dosis/dag was 0.20 milligram hoger in FeNO groep, p <0.01	Cumulatieve ICS dosis (som van het gemiddelde aantal dagelijkse CS doseringen op studiebezoek 1 t/m 5: FeNO 4,407 microgram (sd 2,378), controle 4,332 (sd 2,626), p=0.73	Gem. ICS dosis per week: ICS gebruik daalde sneller in de controle groep dan de FeNO groep (p=0.0054 voor verschil in hellingshoek), resulterend in een verschil van 118.9 microgram inhalatie fluticason per dag aan het einde van de studie (95% BI 48.5; 189.3)	De verandering t.o.v. intrede in de studie was niet verschillend tussen de FeNO en controle groep (p=0.76). De ICS dosis verdeling was gelijk in beide groepen.
4. Longfunctie-belooop	FEV1 (% voorspelde waarde), repeated measurements model: 3.7% hoger in FeNO groep, p=ns; MEF50 (% voorspelde waarde), repeated measurements model: 11.4% hoger in FeNO groep, p<0.01; FEV1-daling >10% tijdens studie periode: FeNO 7/88 (8.0%), controle 13/99 (13.1%), verschil -5.0% (95% BI -13.9; 3.6%)	Verandering in FEV1 (% voorspelde waarde): 2.3% (95% BI -1.8; 6.4) MEF25: geen significante verschillen	FEV1 (% voorspelde waarde): FeNO 96.3% (sd 7.0), controle 95.5% (sd 6.7), verschil 0.8% (95% BI -0.4; 2.0)	FEV1 (% voorspelde waarde), einde studie: FeNO 95% (sd 14), controle 94% (sd 14), verschil 1.0% (95% BI -3.5; 5.5). Geen verschil in verandering vanaf intrede in de studie (p=0.12).
5. Kwaliteit van				Eind score:

leven				FeNO 6.2 (sd 0.8), controle 6.2 (sd 0.7), verschil 0% (95% BI -0.2; 0.2)
6. Bronchiale hyperreactiviteit		Gem. stijging in PD20 was 2.5 'doubling doses' in de FeNO groep en 1.1 'doubling doses' in de controle groep (verschil = 1.3 'doubling doses', 95% BI 0.1; 2.5)		
7. Kosten				

BI = betrouwbaarheidsinterval; CS = corticosteroiden; ICS = inhalatiesteroiden; IQR = inter quartile range; ns = niet significant

* Definitie exacerbatie: orale CS kuren i.v.m. astma in de voorafgaande 4 weken en/of niet gepland bezoek aan de kliniek i.v.m. astma in de voorafgaande 4 weken en/of stijging van astma symptoom score van 0 of 1 tot score 2 en/of een daling van de FEV1(L) van meer dan 10% vergeleken met het vorige studiebezoek.

Referenties

- 1 Global Initiative for Asthma. www.ginasthma.com/guidelines. Laatst bekeken in december 2009
- 2 Green RH. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1715–21
- 3 Smith AD. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med*. 2005;352:2163–2213
- 4 Fritsch MT. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-month study. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:855–62
- 5 Shaw DE. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:231–37
- 6 American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:912–930
- 7 Taylor DR. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006;61:817–827
- 8 NO more dogma. Nitric oxide marker in asthma. Stick S, Franklin P. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jan 15;179(2):87-8.
- 9 Taylor DR. Exhaled nitric oxide: still alive, not laid to rest. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jan 15;179(2):88-9.
- 10 Oppenheimer J, Sorkness CA. Does exhaled nitric oxide measurement have a role in asthma care? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102(3):253-5
- 11 Higgins JPT and Green S. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008.
- 12 Fritsch M, Uxa S, Horak F Jr, Putschoegl B, Dehlink E, Szepfalusi Z, Frischer T. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study. *Pediatr Pulmonol*. 2006 Sep;41(9):855-62.
- 13 Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct 1;172(7):831-6.
- 14 Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep 20;372(9643):1065-72.
- 15 De Jongste JC, Carraro S, Hop WC, CHARISM study group, Baraldi E.. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:93-7.
- 16 Petsky HL, Cates CJ, Li AM, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and

adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009, Issue 4. Art. No.: CD006340. DOI: 10.1002/14651858.CD006340.pub3.

- 17 Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995; 273:408-12.
- 18 Gibson PG. Using fractional exhaled nitric oxide to guide asthma therapy: design and methodological issues for Asthma Treatment Algorithm studies. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39(4):478-90
- 19 Lex C. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174:1286–1291
- 20 Lim S. Low-dose theophylline reduces eosinophilic inflammation but not exhaled nitric oxide in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:273–276
- 21 Payne DN. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:1376–1381
- 22 Franklin PJ. Exhaled nitric oxide and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and symptoms in a community population of children. *Thorax*. 2003; 58:1048–1052
- 23 Steerenberg PA. Relationship between exhaled NO, respiratory symptoms, lung function, bronchial hyperresponsiveness, and blood eosinophilia in school children. *Thorax*. 2003; 58:242–245
- 24 Haldar P, Pavord ID, Shaw ID, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, Wardlaw AD, Green RH. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(3):218-24.
- 25 Stern G, De Jongste JC, Van der Valk R, Baraldi E, Carraro S, Thamrin C, Frey U. Fluctuation phenotyping based on daily fractional exhaled nitric oxide in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2011, *in press*.

3.2 Behandeling van astma bij kinderen: Stap 2 en Stap 3

Bart L. Rottier, Hettie M. Janssens, Han Hendriks, Marianne Brouwer, Johan C. de Jongste, Elianne J.L.E Vrijlandt, Sharon F. Kramer, Nicole Boluyt

Inleiding

Astma is de meest voorkomende chronische aandoening bij kinderen. Toch is er nog veel onduidelijkheid over de meest effectieve en veilige behandeling van astma bij kinderen, zoals blijkt uit verschillende aanbevelingen in internationale richtlijnen.^{1,2}

Bij intermitterende, milde symptomen van astma wordt alleen zo nodig toediening van kortwerkende beta-agonisten (SABA) geadviseerd (Stap 1). Wanneer de symptomen van astma hiermee onvoldoende onder controle zijn wordt onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroiden (ICS) gestart (Stap 2). Voor beide stappen is de effectiviteit (en veiligheid) in voldoende mate aangetoond en bestaat er geen controverse in de praktijk.

Voor stap 2 is er wel onduidelijkheid of er verschil in effectiviteit en veiligheid is tussen ICS met normale deeltjesgrootte en de ICS met extrafijne deeltjes. De extrafijne deeltjes zouden vooral bij jonge kinderen (< 6 jaar) een betere depositie in de perifere luchtwegen geven, waardoor de helft van de gebruikelijke dosering volstaat.

Voorts is de positie van leukotriëen receptorantagonisten (LTRA) als monotherapie in Stap 2 controversieel. Op dit moment worden LTRA als alternatief aanbevolen bij kinderen onder de 6 jaar met uitsluitend klachten bij virusinfecties.

De meeste discussie (inter)nationaal betreft nog steeds wat te doen bij Stap 3. Wanneer er onvoldoende astmacontrole is met een normale dosis ICS zijn er verschillende mogelijkheden: ophogen van de dosis ICS, toevoegen van een langwerkend beta-agonist (LABA), of toevoegen van LTRA. Verscheidene internationale richtlijnen adviseren (bij kinderen vanaf 5 jaar) als eerste keus het toevoegen van een LABA aan een normale dosis ICS. De vraag is of dit terecht is, gezien publicatie van een aantal recente nieuwe studies en zorgen omtrent de veiligheid van LABA's.

In het kader van evidence-based richtlijnontwikkeling door de Sectie Kinderlongziekten is de literatuur over bovengenoemde 3 controversen bij kinderen systematisch onderzocht. Vervolgens zijn op basis van de literatuur en 'overige overwegingen' de aanbevelingen voor de praktijk van de kinder(long)arts gegeven.

Vraagstellingen

Astmabehandeling Stap 2

1. Zijn leukotriëen receptor antagonist effectiever (en veiliger) dan inhalatiesteroiden bij jonge kinderen met recidiverend piepen op basis van virale luchtweginfecties?
2. Zijn inhalatiesteroiden met extrafijne deeltjes effectiever (en veiliger) dan inhalatiesteroiden met normale deeltjes bij kinderen met astma?

Astmabehandeling Stap 3

3. Wat is bij kinderen met astma die ondanks het gebruik van inhalatiesteroïden nog klachten hebben de meest effectieve en veilige behandeling?

Zoekstrategie

Er werd een zoekactie uitgevoerd in MEDLINE (OVID, vanaf 2003 tot augustus 2010) naar gecontroleerde klinische studies. De zoekactie bestond uit 3 concepten: astma, ICS en kind. Studies gepubliceerd vóór 2003 werden uit bestaande Cochrane reviews gehaald. Er werd een combinatie van MeSH en vrije tekstwoorden gebruikt, waarbij zo uitgebreid mogelijk werd gezocht op synoniemen. Deze basis search werd achtereenvolgens gecombineerd met een zoekfilter voor systematische reviews en een zoekfilter voor RCT's, zoals beschreven in het Cochrane Handbook.³ Totaal werden er 647 studies gevonden met het RCT filter.

Methodologische kwaliteit

Volgens GRADE, zie pagina 3 Methoden. Voor een uitgebreide beschrijving van de resultaten verwijzen we naar het Cochrane rapport 'Behandeling van kinderen met astma' te vinden op Pedianet (www.nvk.nl).

3.2.1 Zijn leukotriëen receptor antagonisten (LTRA) effectiever (en veiliger) dan inhalatiesteroïden bij jonge kinderen met recidiverend piepen obv virale luchtweginfecties?

Er werden 2 RCT's gevonden. De veel aangehaalde studie van Bisgaard et al uit 2005 is niet meegenomen omdat het een placebogecontroleerde studie betreft, terwijl hier de vraagstelling LTRA versus ICS wordt besproken.⁶

De studie van *Bacharier et al* (2008) is een multicenter gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie in de VS bij 238 kinderen (1-5 jaar) met matig tot ernstig recidiverend piepen bij een luchtweginfectie.⁷ Ongeveer de helft van de kinderen was atopisch. De kinderen werden gerandomiseerd over 3 groepen en kregen gedurende 7 dagen

- 1) budesonide inhalatie (pulmicort 2dd 1 mg) en placebo LTRA 1dd (n=96) of
- 2) montelukast 1dd 4 mg en placebo inhalatiesteroid 2dd (n=96) of
- 3) placebo inhalatiesteroid en placebo LTRA (n=47).

Inhalatiemedicatie werd via vernevelaar gegeven. Primaire uitkomstmaat was de proportie symptoomvrije dagen, bijgehouden met dagboekjes gedurende 12 maanden.

Het aantal symptoomvrije dagen verschilde niet significant ($p=0,66$) tussen de 3 groepen: 76% (95% BI, 70% tot 81%), 73% (95% BI, 66 tot 79%) en 74% (95% BI, 65% tot 81%). Ook het aantal ziekenhuisopnames verschilde niet significant ($p=0,22$): 2 (2.1%, 95% BI 0,25-7,3), 6 (6.3%, 95% BI 2.4-13.4) en 4 (8.5%, 95% BI 2.4-20.4) en er werden geen significante verschillen gevonden in het aantal orale corticosteroid kuren, groei, kwaliteit van leven en bijwerkingen.

De andere RCT van *Szeffler et al* (2007) was een multicenter, open label gerandomiseerde studie in de VS bij 395 kinderen (2-8 jaar) met mild persisterend astma.⁸ De kinderen kregen budesonide inhalatie 1dd 0,5 mg via vernevelaar of montelukast oraal 1dd 4 of 5 mg gedurende 1 jaar. Primaire uitkomstmaat was de 'Time to first asthma medication' (verhoging budesonide dosering of orale steroïden) in verband met een milde tot matige astmaexacerbatie.

Het aantal symptoomvrije dagen (% verschil ten opzichte van baseline) verschilde niet significant per groep: BIS groep 19,9% versus montelukast groep 16,48 % (p=0,19). Het krijgen van additionele astmamedicatie (verhoging budesonide dosering of orale steroïden) na 12 weken was 29% in de budesonide groep versus 39% in de montelukast groep. Kinderen in de budesonide groep hadden minder additionele astmamedicatie nodig: 1,23 versus 1,63 (p=0.034); 24,5% minder astmaexacerbaties in de budesonide groep. Het aantal ernstige exacerbaties waarvoor orale steroïden gegeven moesten worden was (niet significant) lager in de budesonide groep: 0,52 versus 0,67 (p=0,146). De uitval was 29% en de compliance met studiemedicatie was slecht.

De 'overall' kwaliteit van de evidence voor de relevante uitkomstenmaten was 'low' tot 'very low'. Redenen hiervoor waren: beperkingen in onderzoekopzet (methode van randomisatie, toewijzing van behandeling en blindering (van effectbeoordelaars) in beide studies niet bekend); indirectheid (kinderen met (te) mild astma of klachten niet op basis van een luchtweginfectie; imprecisie (betrouwbaarheidsintervallen die de neutrale waarde omvatten) en sponsoring door de farmaceutische industrie, waarbij enkele co-auteurs werkzaam waren bij het betrokken farmaceutische bedrijf.

Conclusie evidence

De onderzoekpopulatie in de studie van *Bacharier et al* past bij de vraagstelling, namelijk piepen op basis van een luchtweginfectie, hoewel de helft ook atopisch was. De kinderen werden slechts 7 dagen behandeld en voorts was de dosis ICS erg hoog (2dd 1mg) en werd via vernevelaar gegeven in plaats van met een voorzetkamer, zoals in Nederland de praktijk zou zijn. Er werden geen significante verschillen gevonden, hoewel de aantallen te klein zijn om definitieve uitspraken te doen over bijvoorbeeld aantal ziekenhuisopnames.

De onderzoekpopulatie in de studie van *Szeffler et al* voldoet niet helemaal aan de vraagstelling, daar hier geen relatie hoefde te zijn tussen klachten en een luchtweginfectie. Bovendien hadden de kinderen zeer milde klachten. Dit was waarschijnlijk ook de oorzaak van de hoge uitval van 29% en slechte compliance. Ook hier was de dosis budesonide hoog en werd via vernevelaar toegediend. De kinderen in de budesonide groep lijken het beter te doen, hoewel de verschillen vaak niet significant waren.

Overige overwegingen

Hoewel het bekend is dat LTRA bij oudere kinderen (> 6 jaar) met astma minder effectief zijn dan inhalatiesteroïden, zou bij jonge kinderen met piepen op basis van (virale) luchtweginfecties er mogelijk wel een voordeel zijn van LTRA vergeleken met ICS.⁹

Bij jonge kinderen kan de diagnose astma nog niet met zekerheid gesteld worden. Episodes van piepen komen zeer frequent voor bij jongen kinderen (< 6 jaar); de cumulatieve prevalentie is rond de 50%. Het overgrote merendeel van deze kinderen ontwikkelt geen astma op latere leeftijd. Er wordt onderscheid gemaakt in 2 fenotypes: kinderen die alleen piepen bij virale infecties (episodic viral wheeze) en kinderen die piepen bij multiple prikkels (multiple trigger wheeze). De grootste groep kinderen valt in de categorie 'piepen uitsluitend tijdens een virale luchtweginfectie'. Het blijkt overigens dat bij 90% van de kinderen die piepen een virale infectie kan worden aangetoond. Indien de klachten niet ernstig zijn, dwz niet leidend tot opname, orale steroidkuren of SEH bezoek of indien de klachten minder vaak optreden dan in 3 episodes per jaar, behoeft dit geen onderhoudsbehandeling. De andere groep (multiple trigger wheeze) heeft naast episodes van piepen tijdens virale luchtweginfecties ook symptomen buiten deze episodes.¹⁰ Fenotypes van piepen lijken niet constant te zijn: tijdens follow-up verandert ongeveer de helft van de kinderen van fenotype.¹¹

Voor jonge kinderen met episodes van piepen bestaat (nog) geen eenduidige behandeling omdat er weinig onderbouwing is in deze jonge groep.¹⁰ Ook de implicaties van de fenotypes voor de behandeling zijn niet onderbouwd. Bij een positieve 1^e graads familie anamnese voor astma en sensibilisatie voor inhalatie allergenen is het piepen minder vaak van voorbijgaande aard; het is echter onzeker of deze groep meer baat zou hebben van ICS.

Een leukotriëen receptor antagonist kan een alternatief zijn als effectieve inhalatie onmogelijk (b)lijkt.

Er zijn geen aanwijzingen dat LTRA effectiever en veiliger zijn bij jonge kinderen met recidiverend piepen. ('low quality' evidence)

Aanbeveling behandeling van jonge kinderen met piepen

Bij jonge kinderen (< 6 jaar) met niet-ernstig intermitterend piepen (zonder andere klachten) hoeft in het algemeen geen onderhoudsmedicatie voorgeschreven te worden. (consensus)

Bij jonge kinderen met ernstige klachten (leidend tot opname, orale steroidkuren of SEH bezoek) en/of frequente klachtenepisodes (3 of meer per jaar), en/of een positieve familie anamnese voor astma en/of sensibilisatie voor inhalatie allergenen wordt geadviseerd om een onderhoudsbehandeling met ICS te geven. (consensus)

Bij een slechte inhalatietechniek kan als alternatief voor ICS een LTRA gegeven worden. Indien na 6 weken tot 3 maanden de behandeling met ICS of LTRA niet effectief is, blijkend uit onveranderde symptomen, dient staken van deze behandeling te worden overwogen. ('low quality' evidence)

3.2.2 Zijn inhalatiesteroïden met extrafijne deeltjes effectiever (en veiliger) dan inhalatiesteroïden met normale deeltjes bij kinderen met astma?

Er werden 7 RCTs gevonden: 2 waarin extrafijn beclomethason dipropionaat (Qvar) werd gegeven en 5 waarin ciclesonide (Alvesco).¹²⁻¹⁸ Extrafijn beclomethason en ciclesonide hebben een volume mediane diameter van 1,9 micrometer. Ciclesonide wordt eenmaal daags gedoseerd en is een 'prodrug' (wordt ter plaatse in het longweefsel geactiveerd). Hierdoor zou er minder sprake van (lokale) bijwerkingen zijn. Daar het werkingsmechanisme van beide geneesmiddelen anders is, worden ze apart besproken.

Beclomethason dipropionaat (Qvar)

De studie van *Van Aalderen et al* (2007) is een multicenter gerandomiseerde studie uitgevoerd in Nederland, België en het Verenigd Koninkrijk bij 280 kinderen (5-12 jaar) met astma gedurende minimaal 3 maanden.¹⁶ Inclusiecriteria waren PEF > 60% en suboptimale astmacontrole waarvoor ophoging of starten van ICS geïndiceerd was. Ze werden gerandomiseerd over beclomethason dipropionaat 200 µg/ dag via aerochamber versus CFC fluticason 200 µg/ dag via volumatic. Follow-up duur was 18 weken.

Het % verbetering in aantal symptoomvrije dagen van baseline tot 6 weken was 35,2% in beide groepen (p=0,897). In beide groepen kreeg 6% van de kinderen een exacerbatie astma. Er was geen significant verschil in longfunctie en kwaliteit van leven. In beide groepen werden evenveel bijwerkingen gerapporteerd (beclomethason dipropionaat 47% versus fluticason 49%). Therapietrouw bedroeg 81,6% in de beclomethason dipropionaat groep versus 73,8% in de fluticason groep.

De studie van *Robroeks et al* (2008) betreft een Nederlandse monocenter (tertiair) cross-over studie bij 66 kinderen (6-12 jaar) met matig astma op ICS.¹⁴ De kinderen werden gerandomiseerd over beclomethason dipropionaat 100 µg/2dd via autohaler gedurende 3 maanden gevolgd door fluticason 100 µg/ 2dd via diskus voor 3 maanden of hetzelfde schema maar dan starten met fluticason.

Het aantal symptoomvrije dagen in de beclomethason dipropionaat groep was 39 versus 33 in de fluticason groep (p=0,59). Er waren geen exacerbaties gedurende de studieperiode en er was geen verschil in longfunctie. Lokale bijwerkingen werden gemeld in 17% in de beclomethason dipropionaat groep en 13% fluticason groep (p=0,41). Ook was er geen verschil in NO tussen beide groepen.

De 'overall' kwaliteit van de evidence voor de relevante uitkomstmaten was 'low' tot 'very low'. Redenen hiervoor waren: beperkingen in onderzoekopzet (methode van randomisatie, toewijzing van behandeling en blinding (van effectbeoordelaars) in beide studies niet bekend); indirectheid (voor Qvar kinderen > 5 jaar, terwijl Qvar specifiek bij jonge (< 6 jaar) kinderen wordt geadviseerd); imprecisie (betrouwbaarheidsintervallen die de neutrale waarde omvatten) en sponsoring door de farmaceutische industrie.

Ciclesonide (Alvesco)

De studie van *Von Berg et al* (2007) is een gerandomiseerde non-inferiority studie uitgevoerd in 59 centra in 8 landen (Australië, Duitsland, Hongarije, Polen, Portugal, Servië, Spanje en Zuid-Afrika) bij 621 kinderen (6-11 jaar) met matig tot ernstig astma sinds minimaal 6 maanden.¹⁸ Na een run-in periode van 2 tot 4 weken (waarin alleen beta2-agonisten gebruikt mochten worden) werden de kinderen in een ratio van 2:1

gerandomiseerd over ciclesonide 160 µg/1dd via HFA MDI aerochamber plus spacer(416 kinderen, ex-actuator; equivalent aan 200 µg ex-valve) of budesonide 400 µg/1dd via turbohaler (205 kinderen) voor 12 weken. Kinderen met een exacerbatie astma tijdens de studieperiode werden teruggetrokken uit de studie. Baseline FEV₁ bedroeg 77% in beide groepen en ongeveer de helft van de kinderen kreeg ICS. Non-inferiority voor ciclesonide werd vastgesteld op het uitsluiten van -100 ml verschil in FEV₁. Primaire uitkomstmaat was longfunctie.

In de ciclesonide groep nam de FEV₁ toe met 220 ml versus 253 ml in budesonide groep (verschil in FEV₁: 95% BI -75, 10ml). De afname in astmasymptoom score was gelijk in beide groepen: -1,21 en het percentage symptoomvrije dagen was niet significant verschillend: 73% (ciclesonide) versus 70% (budesonide). Het percentage patiënten met een exacerbatie astma was klein in beide groepen: 2,6% (ciclesonide) versus 1% (budesonide). Ook kwaliteit van leven verschilde niet significant tussen de groepen. Veiligheid werd gemeten in een subgroep door verschil in lengte middels stadiometrie na 12 weken behandeling. In de ciclesonide groep (n=58) was de toename in lengte significant groter dan in de budesonide groep (n=26): 1,18 cm versus 0,70 cm. Bijwerkingen werden bij 38% in beide groepen gerapporteerd en bestond voornamelijk uit bovenste luchtweginfecties, wat waarschijnlijk niet gerelateerd is aan gebruik van ICS. Lokale bijwerkingen als orale candida en heesheid werd bij 0,2 % in de ciclesonide groep en 1,5 % in de budesonide groep gerapporteerd. In de ciclesonide groep moest 2,9% voortijdig stoppen in verband met een exacerbatie astma versus 1,0 % in de budesonide groep.

De studie van *Vermeulen et al* (2007) is een gerandomiseerde non-inferiority studie uitgevoerd in 31 centra in Hongarije, Polen, Servië, Spanje en Zuid-Afrika bij 403 kinderen (12-17 jaar) met ernstig astma.¹⁷ Hoewel dit niet vermeld wordt, is deze studie waarschijnlijk onderdeel van de studie van Von Berg, maar dan bij 12-17 jarigen. Studieopzet en uitkomstmaten zijn hetzelfde, met slechts kleine verschillen. Zo is hier de non-inferiority grens -150 ml FEV₁. Na een run-in periode van 2 weken (waarin alle kinderen budesonide 400 µg 1dd kregen) werd gerandomiseerd in een ratio van 2:1 over ciclesonide 320 µg1dd) of budesonide 800 µg/1dd (NB budesonide is geregistreerd voor 2 dd gebruik) via turbohaler (4 puffs van 200) voor 12 weken.

In de ciclesonide groep nam de FEV₁ toe met 505 ml versus 536 ml in de budesonide groep (verschil in FEV₁: ondergrens 95% BI -138 ml). Het percentage symptoomvrije dagen was niet significant verschillend: 84% (ciclesonide) versus 85% (budesonide). Bijwerkingen (vooral pharyngitis en verergering van astma), werden bij 26,5% van de ciclesonide groep en 18,3% van de budesonide groep gerapporteerd. Orale candida werd in geen van beide groepen gerapporteerd. Cortisol uitscheiding in urine verminderde significant ten opzichte van baseline in budesonide groep (15,9-13,7 nmol/cortisol/mmol creatinine), maar niet in de ciclesonide groep.

De studie van *Pedersen et al* (2006) is een multicenter (n=51) gerandomiseerde non-inferiority studie uitgevoerd in centra in Denemarken, Duitsland, Spanje en Zuid-Afrika bij 511 kinderen (6-15 jaar) met astma sinds minimaal 6 maanden.¹² Kinderen werden alleen geïncludeerd als ze een adequate inhalatietechniek hadden zonder voorzetskamer. Na een run-in periode van 2 to 4 weken (alleen b2-agonisten) werden de kinderen gerandomiseerd over ciclesonide 80 µg 2dd of HFA fluticasone 88 µg 2dd pMDI (ex-

actuator). Follow-up duur was 12 weken. Non-inferiority voor ciclesonide werd vastgesteld op het uitsluiten van -100 ml verschil in FEV₁. Primaire uitkomstmaat was longfunctie.

FEV₁ nam in de ciclesonide groep toe met 298 ml en met 297 ml in de fluticason groep. Non-inferiority werd significant aangetoond met een ondergrens van -44 ml verschil tussen de groepen. De astma symptoom score nam in beide groepen af: -0,64 in ciclesonide groep en -0,58 in fluticason groep. Ook het percentage symptoomvrije dagen was gelijk in beide groepen. Totaal 9 kinderen (1,6%) kreeg een exacerbatie astma in de studieperiode: 5 in de ciclesonide groep en 4 in de fluticason groep. Bijwerkingen werden bij 38% in de ciclesonide groep en 34% in de fluticason groep gemeld. Meest voorkomende waren bovenste luchtweginfecties en pharyngitis. 24-uurs urine cortisolspiegels namen met 10% toe in ciclesonide groep en met 6% in fluticason groep. Het verschil was niet significant.

De studie van *Pedersen et al* uit 2009 is een multicenter (n=50) gerandomiseerde non-inferiority studie uitgevoerd in centra in Brazilië, Denemarken, Duitsland, Hongarije, Polen en Zuid-Afrika bij 704 kinderen (6-11 jaar) met astma voor tenminste 6 maanden.¹² Kinderen werden alleen geïncludeerd als ze een adequate inhalatietechniek hadden zonder voorzetkamer. 50% van de kinderen had ernstig astma. Na een run-in periode van 2 to 4 weken (alleen b2-agonisten) werden de kinderen gerandomiseerd over ciclesonide (ex-actuator) 80 µg 1dd (n=234) of 160 µg (n=232) 1dd of HFA fluticason 88 µg 2dd pMDI (ex-actuator, n=245). Follow-up duur was 12 weken. Non-inferiority voor ciclesonide (160 µg) werd vastgesteld op het uitsluiten van -100 ml verschil in FEV₁. Primaire uitkomstmaat was longfunctie.

FEV₁ nam in alle drie de groepen significant toe. Non-inferiority werd significant aangetoond voor de vergelijking ciclesonide 160 µg versus fluticason 176 µg, maar niet voor ciclesonide 80 µg versus fluticason 176 µg. Astma exacerbaties werden gezien in 7,1% in ciclesonide 80, 2,9% in ciclesonide 160 en 2,0% in fluticason 176. Voor ciclesonide 160 versus fluticason 176 was dit verschil niet significant, maar wel voor ciclesonide 80 versus fluticason. Bijwerkingen werden bij 45,3% van de kinderen gemeld en verschilden niet significant tussen de groepen. Meest voorkomend waren bovenste luchtweginfecties. Er waren 2 meldingen van orale candida, 1 in de ciclesonide 160 µg groep en 1 in de fluticason groep. 24-uurs urine cortisol spiegels verschilde niet significant tussen de 3 groepen.

In 2008 is een studie van *Skoner et al* gepubliceerd die de lange termijn veiligheid van ciclesonide op lichaamsgroei onderzocht.¹⁵ Het betrof een non-inferiority multicenter gerandomiseerde studie uitgevoerd in 85 centra in de VS, Argentinië, Chili en Venezuela bij kinderen (5-8,5 jaar) met mild astma. Tijdens run-in periode van 6 maanden mochten de kinderen geen ICS gebruiken, alleen b2-agonisten zo nodig. Daarna werden ze gerandomiseerd over ciclesonide 40 µg 1dd, ciclesonide 160 µg 1dd of placebo gedurende 12 maanden. Uitkomstmaten waren groei gemeten met stadiometer, 24-uurs urine cortisolspiegels, inspectie op orale candida, zelfgerapporteerde bijwerkingen en longfunctie (FEV₁). Non-inferiority grens was gesteld op een verschil in groei van 0,5 cm/jaar.

Er waren geen significante verschillen in groeisnelheid in de 3 groepen en non-inferiority kon aangetoond worden. Ook was er geen verschil in 24-uurs urine cortisolspiegels tussen aanvang en einde van de studie in de 3 groepen. Ook het aantal en de aard van de bijwerkingen waren gelijk in de 3 groepen. De FEV₁ nam in alle 3 de groepen ongeveer evenveel toe met een verschil vanaf baseline van: 0,126 L (ciclesonide 40), 0,150 L (ciclesonide 160) en 0,124 L (placebo).

De 'overall' kwaliteit van de evidence voor de relevante uitkomstenmaten was 'low' tot 'very low'. Redenen hiervoor waren: beperkingen in onderzoeksopzet, imprecisie en sponsoring door de farmaceutische industrie, waarbij enkele co-auteurs werkzaam waren bij het betrokken farmaceutische bedrijf.

Conclusie evidence

Beclomethason dipropionaat (Qvar)

Extrafijne deeltjes kunnen vooral bij kleine kinderen (< 6 jaar) dieper in de lagere luchtwegen doordringen. Onderzoek naar de klinische meerwaarde hiervan in deze leeftijdsgroep ontbreekt. Beide studies zijn immers uitgevoerd bij kinderen ouder dan 5 jaar. Er worden daar geen significante of klinische relevante verschillen gevonden tussen Qvar en fluticasone. Een belangrijk nadeel van de studies is dat in de vergelijking verschillende toedieningsvormen zijn gebruikt en verschillende steroïden.

Ciclesonide

De studies van Von Berg et al en Vermeulen et al zijn vooral uitgevoerd in Oostbloklanden en er werden zeer veel in- en exclusiecriteria gehanteerd. De kinderen in de studie van Von Berg hadden een baseline FEV₁ rond de 77%, wat lager is dan gemiddeld bij kinderen met astma in Nederland. De toepasbaarheid op de Nederlandse situatie is daarom gering. Een aantal studies vergeleek ciclesonide 1dd met een ander ICS 1dd terwijl registratie voor 2dd is. Ook in deze studies werden verschillende toedieningsvormen gebruikt. Non-inferiority werd alleen aangetoond op een surrogaat uitkomstmaat, namelijk FEV₁. Bijwerkingen werden even vaak gezien in de ciclesonide groep en zelfs vaker in de studie van Vermeulen et al (26% versus 18%). Ook lokale bijwerkingen zoals orale candida en heesheid werden even vaak gezien in de ciclesonide groep en kwamen zeer zelden voor. Of systemische bijwerkingen met ciclesonide even vaak voorkomen als bij andere ICS is moeilijk met zekerheid te zeggen omdat 1) onderdrukking van de bijnieras met een surrogaat marker (24-uurs urine cortisol) werd gemeten, 2) remming van lengtegroei met een te korte follow-up duur (12 weken) werd te kort. De studie van Skoner had een follow-up duur van 1 jaar. Ciclesonide werd hier vergeleken met placebo en niet met ander ICS.

Bij alle 5 de studies had de farmaceutische industrie een zeer belangrijk aandeel in alle stappen van de studies en waren ook mede-auteur bij de publicaties.

Overige overwegingen

Als algemeen principe geldt dat nieuwe middelen alleen aanbevolen worden in de praktijk als ze effectiever en/ of veiliger zijn dan de tot dan toe bestaande behandelingen. Wanneer non-inferiority studies worden uitgevoerd, moet minimaal non-inferiority worden aangetoond op voor patiënten relevante uitkomsten.

Deze afweging wordt ook gemaakt gezien het feit dat met langer bestaande middelen (bijvoorbeeld beclomethason) meer ervaring is en er meer bekend is over de lange termijn veiligheid. Het toelaten van steeds meer 'me-too' geneesmiddelen maakt de behandeling onnodig ingewikkeld, zeker voor behandelaars die onvoldoende ervaring hebben met al deze middelen en verschillende inhalatoren. Tot slot spelen kosten een rol: nieuwe geneesmiddelen zijn (meestal) duurder. Daar staat tegenover dat een grote keuze uit verschillende middelen en inhalatoren de ervaren behandelaar in staat stelt om een optimale keuze voor de individuele patiënt te maken.

Het drijfgas van ICS was CFC (chlorofluorocarbon), maar in verband met zorgen over schadelijkheid voor het milieu wordt tegenwoordig een ander drijfgas gebruikt HFA (hydrofluoroalkane-134a). Hierdoor kan de effectiviteit en veiligheid van de producten veranderen. Zo vond men in studies een hogere depositie van Qvar in de kleine luchtwegen dan met CFC-BPD. Alle huidige ICS zijn inmiddels HFA preparaten, dus dit theoretische voordeel geldt niet meer. In de studie van Van Aalderen wordt Qvar nog vergeleken met CFC- fluticasone.

In eerste instantie speelt bij het maken van een keuze voor een ICS de toedieningsvorm een rol, waarbij individueel gekeken moet worden wat de voorkeur heeft. Hierbij wordt dan een passend ICS voorgeschreven. Voor kostenvergelijkingen van inhalatiesteroïden zie de volgende website: <http://www.fk.cvz.nl>. Over het algemeen zijn generieke producten goedkoper, maar de verschillende ziekenhuizen en zorgverzekeraars zullen hun eigen (prijs)afspraken met verschillende aanbieders hebben. Voor merk- en generieke ICS gelden dezelfde kwaliteitseisen. Wel is het zo dat de kleur bij generieke ICS van prescriptie tot prescriptie kan verschillen. Dit geeft aanleiding tot verwarring en fouten. Daarom is het van belang om bij ieder bezoek hiernaar te vragen en goed gebruik te controleren.

Bij oudere kinderen (>5 jaar) wordt geen extra voordeel van kleine deeltjes ten opzichte van grotere deeltjes gevonden. Bij jonge kinderen (< 6 jaar) zijn geen klinische studies gedaan. Over de mogelijk grotere klinische effectiviteit van beclomethason met extrafijne deeltjes bij kinderen jonger dan 6 jaar kunnen wij nu dan ook geen uitspraak doen. Dat de deeltjesgrootte sterk van invloed is op de longdepositie bij jonge kinderen, ondermeer doordat het adempatroon veel minder effect heeft op de depositie, kan een argument zijn om bij jonge kinderen de voorkeur te geven aan het beclomethasonpreparaat met de kleinste deeltjes.

Tenslotte de opmerking dat studies die "grote" en "kleine" deeltjes vergelijken vaak verkeerd geïnterpreteerd worden omdat niet alleen de deeltjesgrootte verschilt maar ook de toedieningswijze. Zo kunnen grote verschillen bestaan tussen bijvoorbeeld CFK vs HFA-aerosolen, en aerosolen vs poederinhalatoren wat betreft totale longdepositie, nog ongeacht of ze intraregionale depositieverschillen geven na het passeren van de stembanden.

Ciclesonide

Van ciclesonide is onvoldoende aangetoond dat het even effectief is als andere ICS voor wat betreft relevante uitkomstmaten, en er worden ook niet minder bijwerkingen gezien. Voordeel is de eenmaal daagse dosering, hoewel in een aantal studies vergeleken werd met een eenmaal daagse dosering van een ICS wat eigenlijk voor 2dd is geregistreerd en er ook een studie is waarin ciclesonide in 2dd wordt gedoseerd. Ciclesonide is duurder dan de andere ICS. Ciclesonide wordt niet geadviseerd als ICS bij kinderen in stap 2.

Er zijn geen aanwijzingen uit gerandomiseerd klinisch onderzoek dat inhalatiesteroiden met extrafijne deeltjes effectiever (en veiliger) zijn dan inhalatiesteroiden met normale deeltjes. Bij kinderen onder de 6 jaar zijn überhaupt geen klinische studies gedaan. Inhalatiesteroiden met extrafijne deeltjes worden niet specifiek als eerste keuze geadviseerd bij (jonge) kinderen ('very low quality' evidence)

Aanbeveling keuze inhalatiesteroid

Van belang is bij het individuele kind de optimale toedieningsvorm vast te stellen en een hierbij passend ICS voor te schrijven in een startdosering (tabel 1) .(consensus)

3.2.3 Wat is bij kinderen met astma die ondanks het gebruik van inhalatiesteroïden nog klachten hebben de meest effectieve en veilige behandeling?

Er werden 7 RCTs gevonden, waarvan 5 studies zijn samengevat in een Cochrane review en 2 studies uit 2010.²¹⁻²⁸ De grootte van de RCT's varieerde van 20 tot 321 patiënten (totaal 1557 patiënten) en de leeftijd varieerde van 4 tot 17 jaar. De populatie bestond uit kinderen die ondanks gebruik van inhalatiesteroïden nog astmaklachten hadden. De kinderen werden gerandomiseerd over ofwel verdubbelen van ICS dosering of het toevoegen van een LABA aan ICS. Slechts 1 studie keek ook naar het effect van toevoegen van LTRA aan ICS.²⁴ Tussen de RCT's bestonden verschillen in populatie, de soort interventie, de wijze van toediening van medicatie en de gebruikte uitkomstmaten en definities. De follow up duur varieerde van 8 weken tot 12 maanden. De opzet van de RCT's was zodanig verschillend dat de resultaten niet gecombineerd konden worden.

De 'overall' kwaliteit van de evidence voor de relevante uitkomstenmaten was 'low' tot 'very low'. Redenen hiervoor waren: beperkingen in onderzoeksofzet; indirectheid (patiëntenpopulatie komt niet overeen met de praktijk, bijvoorbeeld kinderen met (te) mild astma of kinderen die een (te) lage onderhoudsdosering ICS krijgen); imprecisie (betrouwbaarheidsintervallen die de neutrale waarde omvatten) en sponsoring door de farmaceutische industrie, waarbij in drie studies enkele co-auteurs werkzaam waren bij het betrokken farmaceutische bedrijf. Ook opvallend was het feit dat een aantal studies een non-inferiority design gebruikten. In deze studies was het uitgangspunt dat LABA's in principe de voorkeur hebben boven verdubbeling van ICS, mits ze niet *minder* effectief zijn.

De Cochrane review laat zien dat voor de relevante uitkomsten de resultaten voor de LABA-ICS groep versus ICS ophogen groep niet significant verschillend zijn: exacerbaties waarvoor orale steroïdkuren: RR 1.5 (95% BI 0.65–3.48) en ziekenhuisopnames: RR 2.21 (95% BI 0.74–6.64).²⁸ Daar de betrouwbaarheidsintervallen nog te groot zijn om eventueel klinisch relevante verschillen aan te tonen dan wel uit te sluiten, werd door de auteurs van de review getracht aanvullende data uit de overige trials te krijgen om te kunnen poolen en dus meer zekerheid (power) te verkrijgen over exacerbaties en ziekenhuisopnames. Helaas werd deze informatie door de sponsor van de studies (GlaxoSmithKline) niet gegeven.²⁹ De PEF was significant beter in de LABA/ ICS groep versus de ICS ophogen groep: de ochtend PEF was gemiddeld 7.55 L/min beter (95% BI: 3.57-11.53) en de avond PEF 5.5 L/min (95% BI 1.21-9.79). Groei was significant beter in de LABA-ICS groep dan de ICS ophogen groep met een gemiddelde verschil van 1.2 cm/ jaar (95% BI 0,72-1,7).

Recent zijn er 2 relevante, methodologisch sterke studies gepubliceerd, die hier kort besproken worden.^{24;26} Beide studies zijn door de industrie gefinancierd.

De eerste studie betreft een multicenter, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie in de VS uit 2010 van Lemanske et al.²⁴ Kinderen (6-17 jaar) met mild tot matig astma werden gerekruteerd en geïncludeerd wanneer ze na een run-in periode van 2 tot 8 weken nog klachten hadden met fluticason 2dd 100 µg. Vervolgens werden ze gerandomiseerd over 3 behandelingen gedurende 3 keer 16 weken: fluticason diskus 2dd 250 µg, fluticason diskus 2dd 100 µg/ salmeterol 50 µg en fluticason 2dd 100 µg en LTRA

1dd 5 of 10 mg. De primaire uitkomstmaat was de verschillende respons op de 3 behandelingen op basis van een samengestelde uitkomstmaat, waarbij 'beter' gedefinieerd was als: oraal prednisongebruik (180 mg minder), aantal symptoomvrije dagen (31 meer) en FEV₁ (minimaal 5% hoger) in de laatste 12 weken.

Er werden 182 kinderen gerandomiseerd, waarvan 157 alle 3 de behandelperiodes vol maakten en 165 tenminste 2 periodes. Therapietrouw was goed (rond de 90%). Bijna alle kinderen (98%) vertoonden een verschillende respons op de 3 behandelingen. De proportie patiënten met beste respons op LABA was 52% versus 34% (p=0,02) voor LTRA. Voor LABA versus ICS was dit 54% versus 32% (p=0,004). ICS versus LTRA respons was gelijk. LABA step up therapie was de meest waarschijnlijke behandeling om een beste respons te geven, vergeleken met LTRA step up ('relative probability': 1,6; 95% BI: 1,1 tot 2,3) en ICS step up ('relative probability': 1,7; 95% BI: 1,2 tot 2,4). In verband met exacerbaties werden totaal 120 prednisonkuren voorgeschreven, waarvan 30 in de LABA groep, 47 in de ICS groep en 43 in de LTRA groep. Baseline symptoomscore (Asthma Control Test > 19) was voorspellend voor een betere respons op LABA; blanke kinderen vertoonden een betere respons op LABA en negroïde kinderen op LTRA. Baseline kenmerken zoals FeNO en longfunctie (FEV₁) waren geen voorspellers van de respons op ICS of LABA.

De tweede studie betreft een Nederlandse multicenter RCT (COMBO studie) van *Vaessen-Verberne et al* gepubliceerd in juli 2010.²⁶ Kinderen (6-16 jaar) met matig ernstig astma, bronchiale hyperreactiviteit en ICS gebruik werden gerekruteerd en geïncludeerd wanneer ze na een run-in periode van 4 weken nog klachten hadden met fluticason diskus 2dd 100 µg. Vervolgens werden ze gerandomiseerd over fluticason diskus 2dd 200 µg of fluticason diskus 2dd 100 µg/ salmeterol 50 µg gedurende 26 weken. Kinderen werden poliklinisch gezien bij 1, 6, 16 en 26 weken. De primaire uitkomstmaat was het percentage symptoomvrije dagen gedurende de laatste 10 behandelweken. Secundaire uitkomstmaten waren exacerbaties (mild: bezoek aan dokter in verband met klachten, matig: prednisonkuur en ernstig: bezoek aan Eerste Hulp of ziekenhuisopname), longfunctie, lengtegroei en bijwerkingen.

Er werden 158 kinderen gerandomiseerd. Therapietrouw was goed (rond de 90%) en de uitval was gering. Het percentage symptoomvrije dagen verschilde niet significant tussen de beide groepen: 0,4% (95% BI -9,1 tot 9,9; p=0,93). Exacerbaties werden gezien bij 9 kinderen uit de fluticason groep en 13 in de fluticason/ salmeterol groep. In de fluticason groep hadden 4 patiënten (5%; 95% BI: 1% tot 12%) een matige of ernstige exacerbatie vergeleken met 8 (10%; 95% BI: 5% tot 19%) in de fluticason/ salmeterol groep (verschil 5%; 95% BI: -3% tot 14%). De 2 ernstige exacerbaties waren beide in de fluticason/ salmeterol groep. Er waren geen significante verschillen in longfunctie tussen beide groepen en er was geen verschil in bijwerkingen en lengtegroei. Subgroepanalyse op basis van FEV₁ en FeNO lieten geen verschil in behandel-effect zien.

Conclusie evidence

Er is controverse over de meest effectieve en veilige behandeling bij kinderen met astma die ondanks het gebruik van inhalatiesteroïden nog klachten hebben. Slechts 1 studie onderzoekt ook het effect van toevoegen van LTRA. Door heterogeniteit van de studies is

pooling van data niet mogelijk. Voor de meeste uitkomsten werden geen significante verschillen gezien. Echter, voor relevante uitkomstmaten als symptomen en exacerbaties astma zijn de afzonderlijke studies te klein om eventueel klinisch relevante verschillen aan te tonen dan wel uit te sluiten. Ook zijn de studies niet opgezet om eventuele (ernstige) bijwerkingen uit te sluiten.

De studie van *Lemanske et al* vergeleek alle 3 de behandelingen, maar wel in een populatie met ook milde klachten en bovendien moesten ze reversibel zijn. Dit is niet de groep kinderen die in Nederland in eerste instantie in aanmerking komt voor stap 3 behandeling. De behandelduur was relatief kort: 16 weken, wat onvoldoende is om veiligheid aan te tonen. Bovendien was de primaire uitkomstmaat een samengestelde maat waarin 1 van de 3 een surrogaat uitkomst betrof, namelijk een toename van de FEV₁ van 5% of meer.

Voordeel van de studie van *Vaessen-Verberne* is dat het een Nederlandse populatie betrof. Deze studie liet geen verschil zien in symptomen, maar de betrouwbaarheidsintervallen geven aan dat het ware verschil tussen de 9% meer of 10% minder symptomen in de fluticason/ salmeterol groep zit. Voor (ernstige) exacerbaties waren de aantallen te gering om significante verschillen aan te tonen, maar de 2 ernstige exacerbaties waren beide in de LABA groep.

Subgroepanalyse op basis van FEV₁ en FeNO lieten geen verschil in behandelingseffect zien

Overige overwegingen

Therapietrouw is van zeer groot belang, blijkend uit ervaringen met de studie van *Vaessen-Verberne* (maar ook andere studies), waarbij een groot aantal patiënten uiteindelijk niet gerandomiseerd kon worden omdat ze tijdens de run-in periode symptoomarm werden. Alvorens in stap 3 de medicatie te verhogen, is het dus belangrijk om eerst terapietrouw te evalueren. Daarnaast dient de inhalatietechniek gecontroleerd te worden, eventuele allergische rhinitis te worden behandeld, de diagnose astma heroverwogen te worden en blootstelling aan prikkels (allergeen/ niet-allergeen) moet worden geëvalueerd.

Naast effectiviteit van medicatie is (aangetoonde) veiligheid van cruciaal belang. Voor patiënten is dit vaak de belangrijkste uitkomstmaat in geneesmiddelenstudies en bij twijfel reden voor non-compliance. De bovengenoemde studies waren niet opgezet om hier een uitspraak over te doen.

De Amerikaanse autoriteit FDA heeft op grond van een verhoogd aantal ernstige astmaexacerbaties en astmagerelateerde doden in de groep die LABA's kregen een 'black box warning' afgegeven. In februari 2010 heeft de FDA opnieuw op systematische wijze de voordelen van LABA's afgewogen tegen de nadelen. Op grond van de bevindingen is besloten tot labelwijzigingen voor LABA's (zie Tabel 1).³¹ Bij kinderen bestaat extra zorg omtrent de veiligheid, mede gezien het ontbreken van goede studies hiernaar. Sterfte aan astma is in Nederland uiterst zeldzaam, en is eerder geassocieerd aan onderbehandeling. Een mogelijk verhoogde kans op overlijden aan astma tengevolge van overgebruik van LABA zal in de Nederlandse situatie daarom geen grote rol spelen. Een recent gepubliceerde editorial pleit voor een keuze in stap 3 gebaseerd op: 'surety of

safety, costs and convenience'. Effectiviteit is immers niet verschillend.³² De huidige onzekerheid over de veiligheid van LABA (icm ICS) bij kinderen is doorslaggevend geweest voor het advies om in eerste instantie ICS op te hogen. Deze strategie wordt ook als eenvoudiger ingeschat; anno 2011 is het in ieder geval goedkoper om ICS te verdubbelen dan LABA toe te voegen aan de startdosering ICS

Van ICS zijn de lange termijn bijwerkingen goed bekend. De meeste zorg is omtrent de groei. Relevant voor de patiënt is de uiteindelijke bereikte volwassen lengte en niet korte termijn cortisolspiegels in de urine. Er is wel korte termijn groeiremming aangetoond. Op de uiteindelijke volwassen eindlengte blijkt op groepsniveau geen invloed van ICS te zijn; omdat groeistoornissen bij individuele sterke gevoeligheid voor ICS wel mogelijk zijn wordt vervolgen van lengtegroei in de kinderartsenpraktijk wel aangeraden.³³

Er is slechts 1 studie die naar het effect van LTRA kijkt; meer studies zijn nodig om de plaats van LTRA in stap 3 te bepalen.

Aanbeveling Stap 3 astma behandeling

Wanneer er ondanks het gebruik van ICS in een startdosering nog symptomen zijn, wordt in eerste instantie therapietrouw geëvalueerd, de inhalatietechniek gecontroleerd, eventuele allergische rhinitis behandeld, de diagnose astma heroverwogen en blootstelling aan prikkels (allergeen/ niet-allergeen) geëvalueerd. (consensus)

Vervolgens wordt geadviseerd om de dosis ICS te verdubbelen. Indien na 6 weken tot 3 maanden onvoldoende effect bestaat wordt een combinatiepreparaat ICS en LABA (bij kinderen >4-6 jaar) voorgeschreven, waarbij tot de laagst mogelijke effectieve ICS dosering wordt getitreerd (in elk geval tot de startdosis). Het streven moet zijn om LABA's weer te staken zodra er enige tijd (bijvoorbeeld 6 maanden) een goede astmacontrole was. ('moderate quality' evidence)

Wanneer er bijwerkingen zijn of bij kinderen < 4-6 jaar kan in plaats van een LABA een LTRA worden voorgeschreven. ('low quality' evidence)

Tabel 1: Label veranderingen voor LABA's

1. Contraindicate the use of LABAs for asthma in patients of all ages without concomitant use of an asthma-controller medication such as an inhaled corticosteroid.
2. Stop use of the LABA, if possible, once asthma control is achieved and maintain the use of an asthma-controller medication, such as an inhaled corticosteroid.
3. Recommend against LABA use in patients whose asthma is adequately controlled with a low- or medium-dose inhaled corticosteroid.
4. Recommend that a fixed-dose combination product containing a LABA and an inhaled corticosteroid be used to ensure compliance with concomitant therapy in pediatric and adolescent patients who require the addition of a LABA to an inhaled corticosteroid.

Referenties

- (1) British Guidelines on the management of asthma. 2009. www.brit-thoracic.org.uk.
- (2) Global Strategy for Asthma Management and Prevention (revised 2008): Global Initiative for asthma (GINA). NHLG available at www.ginasthma.com.
- (3) Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0 (updated September 2008)*. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochrane-handbook.org. 2010.
- (4) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008 Apr 26 336;924-926.
- (5) Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Sep 1 174;605-614.
- (6) Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4):315-322.
- (7) Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szeffler SJ, Martinez FD, Lemanske RF, Jr. et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Dec 122;1127-1135.
- (8) Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T, Goldman M, Silkoff PE. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma.[see comment]. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(5):1043-1050.
- (9) Ducharme FM, Hicks GC. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 2003;CD002314.
- (10) Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008 Oct 1932;1096-1110.
- (11) Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souef PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010; 99(1):56-60.

- (12) Pedersen S, Garcia Garcia ML, Manjra A, Theron I, Engelstatter R. A comparative study of inhaled ciclesonide 160 microg/day and fluticasone propionate 176 microg/day in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(10):954-961.
- (13) Pedersen S, Engelstatter R, Weber HJ, Hirsch S, Barkai L, Emeryk A et al. Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22(3):214-220.
- (14) Robroeks CM, van de Kant KD, van VD, Kester AD, Hendriks HJ, Damoiseaux JG et al. Comparison of the anti-inflammatory effects of extra-fine hydrofluoroalkane-beclomethasone vs fluticasone dry powder inhaler on exhaled inflammatory markers in childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(6):601-607.
- (15) Skoner DP, Maspero J, Banerji D, Ciclesonide Pediatric Growth Study Group. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma.[see comment]. *Pediatrics* 2008; 121(1):e1-14.
- (16) van Aalderen WM, Price D, De Baets FM, Price J. Beclometasone dipropionate extrafine aerosol versus fluticasone propionate in children with asthma. *Respir Med* 2007; 101(7):1585-1593.
- (17) Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H, Engelstatter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med* 2007; 101(10):2182-2191.
- (18) von BA, Engelstatter R, Minic P, Sreckovic M, Garcia Garcia ML, Latos T et al. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 microg once daily vs. budesonide 400 microg once daily in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(5):391-400.
- (19) Horiguchi T, Hayashi N, Ohira D, Torigoe H, Ito T, Hirose M et al. Usefulness of HFA-BDP for adult patients with bronchial asthma: randomized crossover study with fluticasone. *J Asthma* 2006; 43(7):509-512.
- (20) Molimard M, Guenole E, Duvauchelle T, Vicaut E, Lefrancois G. A randomized, double-blind, double-dummy, safety crossover trial comparing cumulative doses up to 96 microg of formoterol delivered via an HFA-134a-propelled pMDI vs. same cumulative doses of formoterol DPI and placebo in asthmatic patients. *Respiration* 2005; 72 Suppl 1:28-34.
- (21) Berger WE, Leflein JG, Geller DE, Parasuraman B, Miller CJ, O'Brien CD et al. The safety and clinical benefit of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler versus budesonide alone in children. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31(1):26-39.
- (22) de BJ, Ogorodova L, Klink R, Sidorenko I, Valiulis A, Hofman J et al. Salmeterol/fluticasone propionate vs. double dose fluticasone propionate on lung

- function and asthma control in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20(8):763-771.
- (23) Gappa M, Zachgo W, von BA, Kamin W, Stern-Strater C, Steinkamp G. Add-on salmeterol compared to double dose fluticasone in pediatric asthma: a double-blind, randomized trial (VIAPAED). *Pediatr Pulmonol* 2009 Nov 19; 44:1132-1142.
- (24) Lemanske RF, Jr., Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010; 362(11):975-985.
- (25) Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everard ML et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002 Nov 19; 34:342-350.
- (26) Vaessen-Verberne AA, van den Berg NJ, van Nierop JC, Brackel HJ, Gerrits GP, Hop WC et al. Combination Therapy Salmeterol/Fluticasone Versus Doubling Dose of Fluticasone in Children With Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Nov 15; 182:1221-1227.
- (27) Verberne AA, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, Kerrebijn KF. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. The Dutch Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Jul 15; 158:213-219.
- (28) Ni CM, Lasserson TJ, Greenstone I, Ducharme FM. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3):CD007949.
- (29) Arnold DH, Hartert TV. What We Need To Know about Long-acting {beta}2-Agonists: Deja vu all over again? *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Nov 15; 182:1219-1220.
- (30) Agertoft L, Pedersen S. Lung deposition and systemic availability of fluticasone Diskus and budesonide Turbuhaler in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(7):779-782.
- (31) Chowdhury BA, Dal PG. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med* 2010 Apr 1; 362:1169-1171.
- (32) von ME, Drazen JM. Choosing asthma step-up care. *N Engl J Med* 2010 Mar 18; 362:1042-1043.
- (33) Brand PL. Inhaled corticosteroids reduce growth. Or do they? *Eur Respir J* 2001; 17(2):287-294.

Bijlage 1: ICS start doseringen

ICS*	Dosering (μg)	Leeftijd
Beclomethason	2 dd 200	Vanaf 0 jaar
Beclomethason extra fijn	2 dd 100	Vanaf 0 jaar
Budesonide [#]	2 dd 200	Vanaf 0 jaar
Fluticason	2 dd 100-125	Vanaf 1 jaar
Ciclesonide	1 dd 160	Vanaf 12 jaar

*Zie ook het Kinderformularium: www.kinderformularium.nl

[#]Budesonide dosisaerosol verdwijnt, alleen nog droog poeder inhalator vanaf 5-6 jaar

Bij keuze van een individueel geschikte inhalator en een goede techniek is de startdosering van hetzelfde preparaat in dosisaerosol met voorzetkamer, ademgestuurd aerosol of droog poeder inhalator gelijk

Bijlage 2:

Schema behandeling astma bij kinderen tot en met stap 3

Stap 3:

- Evalueer en verbeter zonodig:
 - o blijvende blootstelling aan prikkels
 - o onvoldoende therapietrouw
 - o slechte inhalatietechniek
 - o allergische rhinitis
- 1) verdubbel startdosering ICS, evalueer na 6w-3m
- 2) voeg LABA* toe (mits > 4-6 jaar) en verlaag ICS naar laagst effectieve dosis, in elk geval tot startdosis
- 3) LTRA als alternatief voor LABA, in geval van bijwerkingen of bij kinderen < 4-6 jaar

Stap 2: ICS in startdosering (bijlage 1); LTRA alternatief bij slechte inhalatietechniek

Stap 1: Kortwerkende luchtwegverwijders zo nodig

- *LABA altijd in een combinatiepreparaat met ICS
- salmeterol 2 dd 50 microgram, vanaf 4 jaar
 - formoterol 2 dd 6-12 microgram, vanaf 6 jaar