

Verklaringen?

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

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

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



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

De redactie

Literatuur

1. Dennis RJ, Solarte I, FitzGerald JM. Low dose inhaled corticosteroids in mild, persistent asthma. *Clin Evid* 2004;11:1972-3.
2. Kegels E, De Sutter A, Michels J, Van Peer W. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Astma bij volwassenen. *Huisarts Nu* 2003;32:275-300.
3. Geijer RMM, Van Hensbergen W, Bottema BJAM, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:153-64.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2004 Update to the British guideline on the management of asthma. (geraadpleegd op 07.12.04) <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/63/index.html>
5. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994;344:219-24.
6. GINA Workshop Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update oktober 2004. <http://www.ginasthma.com> (geraadpleegd op 07.12.04)
7. FitzGerald JM, Becker A, et al; Canadian Asthma Exacerbation Group. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004;59:550-6.

Vroeg starten met budesonide bij mild persisterend astma?

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

Duiding: J. Degryse

SAMENVATTING

Klinische vraag

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

Achtergrond

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

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

Bestudeerde populatie

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



alle patiënten kon reversibel obstructief longlijden worden aangetoond: toename van de FEV₁ met meer dan 12% na toediening van een kortwerkende bronchodilatator, of daling van FEV₁ met meer dan 15% na een inspanningsproef, of variabiliteit van meer dan 15% tussen de twee hoogste en twee laagste piekstroommetingen tijdens de laatste veertien dagen. Exclusiecriteria waren: symptomen van astma of behandeling voor astma de laatste twee jaar, meer dan dertig dagen behandeling met een corticosteroïd in de voorgeschiedenis, prebronchodilatator FEV₁ <60%, postbronchodilatator FEV₁ <80% en ten slotte als de behandelende arts oordeelde dat een behandeling met lokale of algemene corticosteroïden niet verder kon worden uitgesteld. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 24 jaar (SD 15) en 54% was vrouw. Bij de start was de prebronchodilatator FEV₁ gemiddeld 86,5% (SD 13,9) en de postbronchodilatator FEV₁ gemiddeld 96,2% (SD 13,2).

Onderzoeksofzet

In deze gerandomiseerde dubbelblinde studie werden de patiënten verdeeld in een budesonidegroep (n=3 642) en een placebogroep (n=3 599). In de budesonidegroep werd gedurende drie jaar via een poederinhalator 200 (kinderen <11 jaar) of 400 µg budesonide éénmaal daags toegediend, bovenop de gewone behandeling.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de tijd die verliep tussen het begin van de bijkomende behandeling en het optreden van een eerste ernstige exacerbatie, gedefinieerd als ziekenhuisopname of overlijden door astma. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat. Bijkomende uitkomstmaten waren: gebruik van orale corticosteroïden, symptoomvrije dagen en longfunctiewaarden. Bij patiëntjes jonger dan elf jaar werd het effect op de groei nagekeken.

Resultaten

Er was een studie-uitval van 2 010 patiënten zonder significant verschil tussen de twee armen. De voor-

naamste reden voor uitval was 'intrekken van de toestemming'. In de placebogroep vertoonden 198 van de 3 568 patiënten en in de interventiegroep 117 van de 3 597 patiënten minstens één ernstige exacerbatie (HR 0,56; 95% BI 0,45 tot 0,71; p<0,0001). De patiënten uit de budesonidegroep hadden minder vaak orale corticosteroïden nodig (15% versus 23%; OR 0,59; 95% BI 0,53 tot 0,67; p<0,0001) en vertoonden ook meer symptoomvrije dagen dan deze in de placebogroep (p<0,0001). De longfunctie verbeterde méér bij de groep patiënten die behandeld werd met budesonide: vergeleken met placebo was in deze groep patiënten de pre- en postbronchodilatator FEV₁ toegenomen met 2,24% en 1,48% (p<0,0001) na een jaar en met 1,71% (p<0,0001) en 0,88% (p=0,0005) na drie jaar. Het effect op al deze uitkomstmaten was onafhankelijk van de initiële longfunctiewaarden en de initiële behandeling bij inclusie in de studie. Enkel voor de patiënten jonger dan elf jaar bleek de groei licht vertraagd in de budesonidegroep: gemiddeld -1,34 cm na drie jaar. Dit effect werd vooral waargenomen in het eerste jaar van de behandeling (0,58 cm) en werd minder belangrijk in het tweede en derde jaar (respectievelijk 0,43 en 0,33 cm).

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat langetermijnbehandeling met eenmaal daags budesonide het risico van ernstige exacerbaties vermindert en een gunstig effect heeft op de astmacontrole bij patiënten met recent ontstaan mild persisterend astma.

Financiering

AstraZeneca Research and Development

Belangenvermenging

Alle auteurs hadden banden met AstraZeneca. Zes traden op als consultant en ontvingen een onderzoeksbeurs. Twee auteurs zijn werknemers bij AstraZeneca. De data werden verzameld door werknemers van AstraZeneca.

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

De studie heeft sterkten en zwakten. De groep geïncludeerde patiënten was heterogeen en daarom misschien wel representatief voor een echte patiëntenpopulatie. Anderzijds kreeg tegen het eind van de studie in de budesonidegroep 12,5% en in de placebogroep 23,6% van de patiënten bijkomend inhalatiecorticosteroïden bovenop de bestudeerde medicatie. Het totaal aantal geïncludeerde patiënten was groot. Hierdoor is de kans dat een relatief gering effect wordt aangetoond ook groter (de 'power' van het design wordt groter): 5 115 van de 7 241 patiënten beëindigden de studie. De onderzoekers vonden een

statistisch significante reductie van het aantal exacerbaties en van de nood aan een orale of systemische corticosteroïdentherapie in de budesonidegroep én bovendien ook een verbeterde astmacontrole. In *absolute termen* is dit gunstige effect, dat wordt uitgedrukt als een geringer aantal exacerbaties, echter veel minder indrukwekkend: na drie jaar behandeling konden 112 exacerbaties bij 81 patiënten worden vermeden. De bevindingen sluiten aan bij eerdere observaties waarin het gunstige effect van inhalatiecorticosteroïden op het verloop van mild astma werd aangetoond^{2,3}. Nieuw is echter dat hier het effect kon worden aangetoond van een toediening eenmaal daags.

Effect op de groei

Een andere interessante observatie is het effect dat werd vastgesteld op de groei van kinderen jonger dan elf jaar (gemiddeld verschil met placebo van -0,43 cm/jaar). Dit effect was gelijklopend in de groep kinderen die 220 µg/dag en de groep oudere kinderen die 400 µg/dag toegediend kreeg. Het effect was het grootst in het eerste jaar. Alhoewel het wellicht om een omkeerbaar effect gaat, is dit toch een aanwijzing dat ook kleine dosissen budesonide (200 µg/dag) een meetbaar systemisch effect kunnen hebben.

Remodelering

De studie is relevant omdat ze ook een bijdrage levert tot het 'remodeleringsdebat'. Astma is geassocieerd met een chronische ontstekingsreactie in de bronchuswand en chronisch persisterend astma leidt tot remodelering van de bronchuswand, irreversibel obstructief longlijden en een sneller verval van de longfunctie^{4,5}. Lokale corticosteroiden hebben een vaste, niet meer weg te denken plaats verworven in het moderne behandelingsarsenaal van astma^{4,6-8}. Bij regelmatig gebruik leidt deze medicatie tot een significante reductie van het aantal exacerbaties en deze medicatie vermindert ook de nood aan systemische corticosteroidtherapie en zorgt ervoor dat heel wat astmapatiënten een normaal leven kunnen leiden. Maar het blijft een open en voorlopig onopgeloste

vraag of het vroegtijdig opstarten van inhalatiecorticosteroiden daadwerkelijk ook een effect heeft op de 'remodelering' van de bronchuswand, de ontwikkeling van irreversibel longlijden en het versnelde verval van de longfunctie.

De studie levert ook interessante gegevens over het 'natuurlijke verloop' van astma. De postbronchodilatator FEV₁'s, zoals deze worden gerapporteerd in de studie na één en na drie jaar, is een betrouwbaardere maat dan de prebronchodilatator FEV₁ en zou kunnen worden opgevat als een maat voor het overblijvend irreversibel obstructief longlijden (en dus als een onrechtstreekse indicator van het 'natuurlijke ziektebeloop')⁹. De postbronchodilatator FEV₁ (uitgedrukt als percentage van de voorspelde waarde) was gezakt in de budesonidegroep en in de placebo-groep, zowel na één als na drie jaar. In een normale gezonde populatie zou men kunnen verwachten dat deze waarden constant blijven. Als inhalatiecorticosteroiden een effect hebben op de 'remodelering' van de bronchuswand, dan kan verwacht worden dat het verval in FEV₁ geringer is in de budesonidegroep. De FEV₁'s blijven wel significant verschillend, maar lijken toch te convergeren. In deze studie kon met andere woorden geen effect worden aangetoond op het 'natuurlijke verloop' van astma ('disease modifying effect'). Verder grootschalig onderzoek is hiervoor nodig.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat langdurige toediening van een relatief kleine dosis budesonide toegevoegd aan een astmabehandeling bij patiënten met mild persisterend astma een statistisch significant effect heeft op het risico van ernstige exacerbaties. Dit effect is echter gering. Een effect op het natuurlijke verloop van astma kon niet worden aangetoond.

Literatuur

1. Dennis RJ, Solarte I, FitzGerald JM. Effects of treatments for chronic asthma. *Clin Evid* 2004;11:1970-81.
2. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-34.
3. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, et al., Dutch CNSLD Study Group. Remission of childhood asthma after long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide): can it be achieved? *Eur Respir J* 1994;7:63-8.
4. Geijer RMM, Van Hensbergen W, Bottema BJAM, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:153-64.
5. Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-2000.
6. GINA Workshop Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update oktober 2004. <http://www.ginasthma.com> (geraadpleegd op 07.12.04)
7. Kegels E, De Sutter A, Michels J, Van Peer W. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Astma bij volwassenen. *Huisarts Nu* 2003;32:275-300.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2004 Update to the British guideline on the management of asthma. (geraadpleegd op 07.12.04) <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/63/index.html>.
9. Tattersfield AE, Harrisson TW. Low dose budesonide for asthma. [Commentary] *Lancet* 2003;361:1066-7.