



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Astma bij kinderen

Inhoudsopgave

Astma bij kinderen	1
Inhoudsopgave	2
Astma bij kinderen	3
Dysfunctional Breathing (DB) in children with asthma	5
Incidence of dysfunctional breathing (DB) in children presenting with asthma symptoms	7
Diagnosing (or ruling out) dysfunctional breathing (DB) in children presenting with asthma symptoms	9
Treatment of dysfunctional breathing (DB) in children presenting with asthma symptoms	12
Efficacy of SCIT and SLIT immune therapy for children with asthma	14
Efficacy of SCIT and SLIT immune therapy for children with asthma	20
Non-invasive measurements of airway inflammation (FeNO) either in addition to, or instead of standard measures of asthma diagnosis in children with asthma	25
Efficacy of family therapy in the treatment of children with (difficult) asthma	30
Incidence of vocal cord dysfunction in children presenting with asthma symptoms	33
Titreeren behandeling op basis van FeNO	35
Leukotriëen receptorant agonisten (LTRA) bij jonge kinderen met recidiverend piepen obv virale luchtweginfecties	41
Inhalatiesteroiden met extrafijne deeltjes bij kinderen met astma	45
Klachten bij kinderen met astma ondanks het gebruik van inhalatiesteroiden ICS	52

Astma bij kinderen

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor kinderen met astma. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Het vaststellen van de diagnose astma bij kinderen.
- De factoren die astma of een astma-aanval bij kinderen helpen voorkómen (primaire preventie).
- De niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandelingen van kinderen met astma.
- Het gebruik van vernevelapparaten en voorzetkamers bij de behandeling van kinderen met astma.
- De eerste handelingen in het geval van acuut astma (een opvlamming van de klachten).
- Astma bij adolescenten (van 10 tot 19 jaar oud).
- Moeilijk behandelbaar astma.
- Het vervolgen van kinderen met astma door regelmatige controle.
- Voorlichting aan kinderen over astma ten behoeve van zelfmanagement.
- De organisatie van de zorg rondom kinderen en jongeren met astma.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen tot 18 jaar met (een verdenking op) astma in de tweede lijn (voornamelijk kinderartsen).

Voor patiënten

Astma is een chronische ontstekingsziekte van de onderste luchtwegen. Bij astma zijn de luchtwegen overgevoelig voor bepaalde prikkels, wat ertoe leidt dat de luchtwegen zich van tijd tot tijd vernauwen. Patiënten met astma hebben onder andere last van benauwdheid, hoesten en een piepende ademhaling. Astma komt voor bij ongeveer 5 tot 10 procent van de Nederlandse kinderen.

Meer informatie over astma bij kinderen is te vinden op Thuisarts:

<https://www.thuisarts.nl/astma-bij-kinderen>

Meer informatie over astma bij kinderen is ook te vinden op de website van het Longfonds:

<https://www.longfonds.nl/astma/alles-over-astma/wat-is-astma>

<http://astmakids.longfonds.nl/>

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). De richtlijn is grotendeels gebaseerd op de richtlijn over astma van de 'British Thoracic Society' uit 2012, aangepast aan de Nederlandse situatie. De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de kinder(long)artsen, dermatologen, huisartsen, jeugdartsen, longartsen, KNO-artsen, allergologen, longfunctieanalisten en verpleegkundig specialisten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-05-2013

Laatst geautoriseerd : 03-05-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Dysfunctional Breathing (DB) in children with asthma

Definition and delimitation

Dysfunctional Breathing (DB) is a respiratory disorder, psychologically or physiologically based, involving breathing too deeply and/or too rapidly (hyperventilation syndrome (HVS)) or erratic breathing interspersed with breathholding (dysfunctional breathing (DB)) or sighing (sighing dyspnoea) [Brashear, 1983; Morgan, 2002].

We choose to use the term DB (in Dutch: dysfunctionele ademhaling) for the forms of breathing abnormalities mentioned before.

Vocal cord dysfunction (VCD) is a respiratory disorder involving paradoxal movements of the vocal cords (i.e. adduction instead of abduction during inspiration). VCD is well known to asthma specialists as a common mimic of asthma. This is a closely linked disorder, however distinct and diagnosed by flexible laryngoscopy, and therefore described in part 2. Treatment of VCD, for example with speech therapy, is preferably coordinated by an ENT-specialist [KNO-arts].

Description of the condition

Hyperventilation is defined as a state of alveolar ventilation in excess of metabolic requirements, leading to a decreased arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) and respiratory alkalosis. If sustained, these physiological changes may result in a wide range of clinical symptoms which characterise DB, including breathlessness, chest tightness, dizziness, tremor and paraesthesia.

In many children, DB is not a continuously symptomatic state but a syndrome of episodic symptoms which occur with or without recognisable provocation. Not all patients with DB present with hyperventilation and hypocapnia. As such, the term dysfunctional breathing encompasses a complex set of behaviour and symptoms with no obvious physiological explanation. Either way, DB can result in significant patient morbidity and an array of symptoms. The presence of these symptoms can themselves result in anxiety which can provoke further breathing irregularity.

Clinical considerations and all-day practise

In children presenting with symptoms of asthma, breathlessness and chest tightness are also often present. The child with asthma may confuse different origins of breathlessness, for example 'real asthmatic' breathlessness versus breathlessness due to DB. Asthma specialists frequently recognise the co-incidence of the two, with a trend towards more problems of the combination of asthma and DB in the age of puberty and more in girls. Patients seem to experience huge difficulties in separating differences in symptoms, thus facing difficulties in selfmanagement and the execution of their written action plan.

If presuming DB in a patient with asthma, the patient is often sent to a chest physiotherapist or remedial therapy for additional confirmation and treatment. The physiotherapist will treat with breathing exercises in accordance with local or international protocols.

No gold standard is known for DB or HVS. Sometimes a standardised questionnaire (Nijmegen Questionnaire) is used [Van Dixhoorn, 1984]. Additional tests can be performed such as hyperventilation provocation with or without capnography. Lung function and Bronchial hyperreactivity (histamine or metacholine) can be tested to experience 'real asthmatic' breathlessness and help in differential diagnosis.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-05-2013

Laatst geautoriseerd : 03-05-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Brashear RE, Hyperventilation Syndrome. *Lung* 1983; 161: 25773.
- Cooper S, Osborne J, Newton S, Harrison V, Thompson Coon J, Lewis S, et al. Effect of two breathing exercises (Buteyko and pranayama) in asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003; 58: 6749.
- De Groot EP, Duiverman EJ, Brand PL. Comorbidities of asthma during childhood: possibly important, yet poorly studied. *Eur Respir J* 2010; 36: 671-8.
- De Groot EP, Breathing abnormalities in children with breathlessness. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 83-7.
- Grüber C, Lehmann C, Weiss C, Niggemann B. Somatoform respiratory disorders in children and adolescents-proposals for a practical approach to definition and classification. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 199-205.
- Hornsveld HK, Garssen B, Dop MJ, van Spiegel PI, de Haes JC. Double-blind placebo-controlled study of the hyperventilation provocation test and the validity of the hyperventilation syndrome. *Lancet* 1996; 348: 154-8.
- Malmberg LP, Tamminen K, Sovijarvi ARA. Orthostatic increases of respiratory gas exchange in Hyperventilation Syndrome. *Thorax* 2000; 55: 2953-01.
- Morgan MD, Dysfunctional breathing in asthma: is it common, identifiable and correctable? *Thorax* 2002; 57: ii315.
- Niggemann B, Functional symptoms confused with allergic disorders in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 312-8.
- Niggemann B, How to diagnose psychogenic and functional breathing disorders in children and Adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 895-9.
- Sznajder M, Stheneur C, Baranes T, Fermanian C, Rossignol B, Chevallier B, et al. Diagnostic value of the SHAPE questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome in children : a pilot study. *Arch Pediatr* 2009; 16: 1118-23.
- Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ* 2001; 322: 1098-100.
- Van Dixhoorn J, Duivenvoorden H. Efficacy of Nijmegen questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *Journal Psychosom Res* 1985; 29: 199-206.
- Weinberger M, Abu-Hasan M. Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma. *Pediatrics* 2007; 120: 855-64.

Incidence of dysfunctional breathing (DB) in children presenting with asthma symptoms

Uitgangsvraag

What is the incidence of dysfunctional breathing in children presenting with asthma symptoms?

Aanbeveling

Voor deze module zijn geen aanbevelingen geformuleerd.

Overwegingen

Voor deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Conclusies

There are no reliable data about the incidence of dysfunctional breathing in children presenting with asthma symptoms.

Samenvatting literatuur

No cohort studies were found in children on prevalence or incidence of DB in children presenting with asthma symptoms.

In adults, one cohort study was found [Thomas, 2001]. This study was performed in a general practice in the United Kingdom in 4381 patients aged 17-65 years. 7% met the criteria of asthma. Postal questionnaires including the Nijmegen questionnaire on HVS were used. The diagnosis of asthma was made on clinical assessment and medication use, as is usual in a general practice (no lung function tests were done). 8% of the non-asthmatic patients had symptoms suggestive of dysfunctional breathing. 29% of patients that were treated for asthma had symptoms suggestive for dysfunctional breathing. Patients with dysfunctional breathing were more likely to be female and younger age.

GRADE

Because of the lack of solid evidence, systematic critical appraisal using GRADE, is considered of no additional value.

Zoeken en selecteren

We searched Medline (Pubmed) in order to find cohort studies to answer this question. If no studies in children were found, the search was extended without limits for age.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-05-2013

Laatst geautoriseerd : 03-05-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Brashear RE, Hyperventilation Syndrome. *Lung* 1983; 161: 25773.
- Cooper S, Osborne J, Newton S, Harrison V, Thompson Coon J, Lewis S, et al. Effect of two breathing exercises (Buteyko and pranayama) in asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003; 58: 6749.
- De Groot EP, Duiverman EJ, Brand PL. Comorbidities of asthma during childhood: possibly important, yet poorly studied. *Eur Respir J* 2010; 36: 671-8.
- De Groot EP, Breathing abnormalities in children with breathlessness. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 83-7.
- Grüber C, Lehmann C, Weiss C, Niggemann B. Somatoform respiratory disorders in children and adolescents-proposals for a practical approach to definition and classification. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 199-205.
- Hornsveld HK, Garssen B, Dop MJ, van Spiegel PI, de Haes JC. Double-blind placebo-controlled study of the hyperventilation provocation test and the validity of the hyperventilation syndrome. *Lancet* 1996; 348: 154-8.
- Malmberg LP, Tamminen K, Sovijarvi ARA. Orthostatic increases of respiratory gas exchange in Hyperventilation Syndrome. *Thorax* 2000; 55: 295301.
- Morgan MD, Dysfunctional breathing in asthma: is it common, identifiable and correctable? *Thorax* 2002; 57: ii315.
- Niggemann B, Functional symptoms confused with allergic disorders in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 312-8.
- Niggemann B, How to diagnose psychogenic and functional breathing disorders in children and Adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 895-9.
- Sznajder M, Stheneur C, Baranes T, Fermanian C, Rossignol B, Chevallier B, et al. Diagnostic value of the SHAPE questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome in children : a pilot study. *Arch Pediatr* 2009; 16: 1118-23.
- Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ* 2001; 322: 1098-100.
- Van Dixhoorn J, Duivenvoorden H. Efficacy of Nijmegen questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *Journal Psychosom Res* 1985; 29: 199206.
- Weinberger M, Abu-Hasan M. Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma. *Pediatrics* 2007; 120: 855-64.

Diagnosing (or ruling out) dysfunctional breathing (DB) in children presenting with asthma symptoms

Uitgangsvraag

What is the best strategy to diagnose (or rule out) dysfunctional breathing in a child presenting with asthma symptoms?

Aanbeveling

Overweeg in de differentiële diagnose van astma de diagnose dysfunctionele ademhaling bij kinderen en adolescenten met aanvallen van benauwdheid die vergezeld gaan van specifieke symptomen (kortademigheid, druk op de borst, duizeligheid, tremoren en paresthesieën) en die niet goed reageren op luchtwegverwijding (consensus; expert opinion).

Stel de diagnose dysfunctionele ademhaling op anamnese en de afwezigheid van positieve tests die een andere diagnose suggereren.

Hyperventilatie provocatietest met capnogram wordt niet aanbevolen.

Het gebruik van een (voor volwassenen gevalideerde) vragenlijst kan behulpzaam zijn.

Overwegingen

Given the high prevalence of dysfunctional breathing in the general and asthmatic population in adults, with a trend towards younger patients, dysfunctional breathing is probably also manifest in a younger population. In adolescents one can speculate that dysfunctional breathing is manifest on a rather frequent basis, most likely in the presence of asthma. DB might be underdiagnosed. However, no studies were identified that confirm this hypothesis. In children and adolescents, no data are available on the prevalence of DB.

Given the high prevalence and the absence of a gold standard, a standardized anamnesis will fit best to gather symptoms of DB. A structured approach on classification of somatoform breathing disorders can be helpful. Gruber et al propose a clear and well-designed schematic classification which might be helpful in the diagnostic considerations in the child with breathing problems.

Conclusies

The specificity of additional diagnostic testing, such as hyperventilation provocation with capnography, is too low to use in a routine diagnostic strategy.

Standardized questionnaires (like the 'Nijmegen questionnaire') are probably most discriminating, although not validated for use in children.

Flexible laryngoscopy is useful in diagnosing vocal cord dysfunction, a major differential diagnosis.

Samenvatting literatuur

No RCTs that compare different treatment strategies in children with dysfunctional breathing/hyperventilation syndrome were found.

Several reviews promote the use of a standardized questionnaire [De Groot, 2011; De Groot, 2010; Grüber, 2012; Niggemann, 2010]. This questionnaire (the 'Nijmegen questionnaire') has not been validated for children [Van Dixhoorn, 1984]. A pediatric version or alternative is not (yet) available, although a French group proposed a simplified questionnaire – the so called SHAPE questionnaire – which is to be validated yet [Sznajder, 2009].

Some authors accentuate careful anamnesis, completed by consultation of a medical psychologist as appropriate [Niggeman, 2010]. No comparative studies were found on different tests.

When compared in a double-blind placebo-controlled design, the diagnostic accuracy of hyperventilation provocation with capnography *in adults* is low to moderate and cannot count for a gold standard [Hornsveld, 1996].

GRADE

Because of the lack of solid evidence, systematic critical appraisal using GRADE, is considered of no additional value.

Zoeken en selecteren

We first searched Medline (Pubmed) in order to find RCT's to answer this question, since a gold standard is lacking. Studies on diagnostic accuracy were therefore not taken into account. Search terms, inclusion criteria and results are reported at the end of this document. If no studies in children were found, the search was extended without limits for age.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-05-2013

Laatst geautoriseerd : 03-05-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Brashear RE, Hyperventilation Syndrome. Lung 1983; 161: 25773.

Cooper S, Osborne J Newton S, Harrison V, Thompson Coon J, Lewis S, et al. Effect of two breathing exercises (Buteyko and pranayama) in asthma: a randomised controlled trial. Thorax 2003; 58: 6749.

De Groot EP, Duiverman EJ, Brand PL. Comorbidities of asthma during childhood: possibly important, yet poorly studied. Eur Respir J 2010; 36: 671-8.

De Groot EP, Breathing abnormalities in children with breathlessness. Paediatr Respir Rev 2011; 12: 83-7.

Grüber C, Lehmann C, Weiss C, Niggemann B. Somatoform respiratory disorders in children and adolescents-proposals for a practical approach to definition and classification. Pediatr Pulmonol 2012; 47: 199-205.

- Hornsveld HK, Garssen B, Dop MJ, van Spiegel PI, de Haes JC. Double-blind placebo-controlled study of the hyperventilation provocation test and the validity of the hyperventilation syndrome. *Lancet* 1996; 348: 154-8.
- Malmberg LP, Tamminen K, Sovijarvi ARA. Orthostatic increases of respiratory gas exchange in Hyperventilation Syndrome. *Thorax* 2000; 55: 295301.
- Morgan MD, Dysfunctional breathing in asthma: is it common, identifiable and correctable? *Thorax* 2002; 57: ii315.
- Niggemann B, Functional symptoms confused with allergic disorders in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 312-8.
- Niggemann B, How to diagnose psychogenic and functional breathing disorders in children and Adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 895-9.
- Sznajder M, Stheneur C, Baranes T, Fermanian C, Rossignol B, Chevallier B, et al. Diagnostic value of the SHAPE questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome in children : a pilot study. *Arch Pediatr* 2009; 16: 1118-23.
- Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ* 2001; 322: 1098-100.
- Van Dixhoorn J, Duivenvoorden H. Efficacy of Nijmegen questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *Journal Psychosom Res* 1985; 29: 199206.
- Weinberger M, Abu-Hasan M. Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma. *Pediatrics* 2007; 120: 855-64.

Treatment of dysfunctional breathing (DB) in children presenting with asthma symptoms

Uitgangsvraag

What is the most effective treatment of children with dysfunctional breathing?

Aanbeveling

Bij (vermoeden van) dysfunctionele ademhaling kan behandeling door een ervaren oefentherapeut overwogen worden. Afhankelijk van de lokale situatie kunnen ook een (proef)behandeling door een logopedist of ontspanningsoefeningen d.m.v. yoga in individuele gevallen worden uitprobeerd.

Bij (een vermoeden van) gelijktijdige of voorafgaande bronchusobstructie is luchtwegverwijding aangewezen.

Overwegingen

In the experience of the working group:

- referral to an experienced chest physiotherapist can be helpful
- dysfunctional breathing can also be accompanied by bronchoconstriction, and can be treated with bronchodilators
- breathing exercises by speech therapists, or relaxation exercises (e.g. yoga) can relieve symptoms.

Conclusies

The most effective treatment for children and adolescents with DB can not be established yet, because so far no literature exists to answer the question directly. RCT's regarding treatment in children lack completely.

In adults there seems to be an indication that one specific technique (Buteyko) works in patients with asthma, showing a better symptom score with less use of rescue medication (while indeed not changing their inflammatory process).

Samenvatting literatuur

No RCTs were found that compare different treatment strategies in children with DB. Physiotherapy or breathing exercises or breathing retraining are mentioned in 2 narrative reviews on children with DB, both by the same first author [De Groot, 2010; De Groot, 2011]. One Cochrane protocol for adults was found, meaning a review is underway. Different breathing therapies in adults with DB will be evaluated.

In adults some RCTs were found (i.e. selected trials that were included in the mentioned Cochrane protocol) concerning adults with asthma. In one single-blinded (partly) placebo controlled study in 69 adults *with asthma* two different breathing techniques (named Buteyko and pranayama) were compared [Cooper, 2003]. The group that practiced Buteyko breathing exercises showed diminished use of reliever medication (2 puffs less per week) and better asthma symptom scores after 6 months, but no change in PD20.

GRADE

Because of the lack of solid evidence, systematic critical appraisal using GRADE, is considered of no additional value.

Zoeken en selecteren

We first searched the Cochrane library and Medline (Pubmed) for Systematic Reviews or RCTs to answer this question. When studies were found for children and adults, they were only analysed when children were reported separately. If no RCT's were available for children, we extended the search to adults, but did not intend to fully analyse adult studies. Systematic search terms, as well as results are reported in Appendix 1 Literature searches DB.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-05-2013

Laatst geautoriseerd : 03-05-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Brashear RE. Hyperventilation Syndrome. *Lung* 1983; 161: 25773.

Cooper S, Osborne J, Newton S, Harrison V, Thompson Coon J, Lewis S, et al. Effect of two breathing exercises (Buteyko and pranayama) in asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003; 58: 6749.

De Groot EP, Duiverman EJ, Brand PL. Comorbidities of asthma during childhood: possibly important, yet poorly studied. *Eur Respir J* 2010; 36: 671-8.

De Groot EP. Breathing abnormalities in children with breathlessness. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 83-7.

Grüber C, Lehmann C, Weiss C, Niggemann B. Somatoform respiratory disorders in children and adolescents-proposals for a practical approach to definition and classification. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 199-205.

Hornsveld HK, Garssen B, Dop MJ, van Spiegel PI, de Haes JC. Double-blind placebo-controlled study of the hyperventilation provocation test and the validity of the hyperventilation syndrome. *Lancet* 1996; 348: 154-8.

Malmberg LP, Tamminen K, Sovijarvi ARA. Orthostatic increases of respiratory gas exchange in Hyperventilation Syndrome. *Thorax* 2000; 55: 295301.

Morgan MD. Dysfunctional breathing in asthma: is it common, identifiable and correctable? *Thorax* 2002; 57: ii315.

Niggemann B. Functional symptoms confused with allergic disorders in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 312-8.

Niggemann B. How to diagnose psychogenic and functional breathing disorders in children and Adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 895-9.

Sznajder M, Stheneur C, Baranes T, Fermanian C, Rossignol B, Chevallier B, et al. Diagnostic value of the SHAPE questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome in children : a pilot study. *Arch Pediatr* 2009; 16: 1118-23.

Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ* 2001; 322: 1098-100.

Van Dixhoorn J, Duivenvoorden H. Efficacy of Nijmegen questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *Journal Psychosom Res* 1985; 29: 199206.

Weinberger M, Abu-Hasan M. Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma. *Pediatrics* 2007; 120: 855-64.

Efficacy of SCIT and SLIT immune therapy for children with asthma

Uitgangsvraag

Does immune therapy (A: Subcutaneous; B: Sublingual) for children (6-12yrs.) and adolescents (>12 yrs.) with stable asthma and inhalation allergy to pollen and/or grass and/or house dust mite improve asthma outcome?

Aanbeveling

Zwakke aanbeveling

Subcutane en sublinguale immuuntherapie worden niet aanbevolen voor de behandeling van het astma van kinderen en adolescenten, vanwege een gebrek aan bewijs voor de effectiviteit van de interventies op astma-uitkomsten, en vanwege de nadelen die met de behandeling gepaard gaan.

Overwegingen

Children with asthma often suffer from the comorbidity of inhalation allergies. There is no clear evidence for the improvement of any asthma outcome by using subcutaneous or sublingual immune therapy. This lack of evidence is partly due to large heterogeneity in the interventions studied. More systematic research may get the evidence more clear in the future. Since the effect of immune therapy is not clear, much attention must be given to the other side of the medal: when treating patients with immune therapy above usual care a big effort is necessary. Negative aspects of SCIT are costs, (monthly) injections under adequate medical supervision due to potential (however rare) dangerous side effects. In SLIT the risk of serious side-effects is considered less severe, however therapy lasts 1 to 3 year, producing substantial effort and costs. In order to improve asthma control, to increase symptom free days or to lower the risk of an asthma exacerbation the effect reached should thus be clear and obvious in order to produce a positive balance between desirable and undesirable effects. Moreover, the body of evidence on SCIT included only studies from the pre-ICS era published decades ago thus the working group considers bias or data not applicable to the actual situation very likely.

Inleiding

Recent studies have documented the efficacy and safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis, but the value of this treatment in children with asthma is still debated. We evaluated the efficacy of SCIT and SLIT in the treatment of allergic asthma in children.

Conclusies

SCIT

<p>⊕⊕⊕⊕ LOW</p>	<p>There is probably no difference in asthma symptoms between subcutaneous immune therapy and placebo in children with allergic asthma (evidence from pre-ICS era). <i>custommade metaanalysis, see appendix 6</i></p>
<p>⊕⊕⊕⊕ LOW</p>	<p>Subcutaneous immune therapy might be effective in preventing asthma exacerbations in children with allergic asthma (evidence from pre-ICS era). <i>custommade metaanalysis, see appendix 6</i></p>

⊕⊕⊕⊕ LOW	It cannot be concluded that there is any difference in lung function (measured with peak expiratory flow) between subcutaneous immune therapy and placebo in children with asthma and inhalation allergy (evidence from pre-ICS era). <i>custommade metaanalysis, see appendix 6</i>
-------------	---

⊕⊕⊕⊕ LOW	Subcutaneous immune therapy may prevent children with allergic asthma from having allergen specific bronchial hyperreactivity (evidence from pre-ICS era). <i>custommade metaanalysis, see appendix 6</i>
-------------	--

	There is no evidence about the effectiveness of subcutaneous immune therapy on asthma control and quality of life in children with allergic asthma.
--	---

The overall quality of the evidence on the clinical question concerning subcutaneous immune therapy is LOW (⊕⊕⊕⊕).

SLIT

⊕⊕⊕⊕ MODERATE	There is no clear over-all evidence for the effectiveness of sublingual immune therapy in reducing asthma symptoms in children with allergic asthma. <i>Calamita 2006, Penagos 2008</i>
------------------	--

⊕⊕⊕⊕ MODERATE	There is no clear over-all evidence for the effectiveness of sublingual immune therapy in preventing children with allergic asthma from getting exacerbations. <i>Calamita 2006</i>
------------------	--

⊕⊕⊕⊕ LOW	There is no effect of sublingual immune therapy on asthma control, measured by reduction of asthma medication use, in children with allergic asthma, when compared to placebo. <i>Calamita 2006</i>
-------------	--

	There is no evidence about the effectiveness of sublingual immune therapy on quality of life, lung function, and airway inflammation in children with allergic asthma.
--	--

The overall quality of the evidence on the clinical question concerning sublingual immune therapy is LOW (⊕⊕⊕⊕).

Samenvatting literatuur

In the development of this guideline we decided to use the GRADE approach for critically appraising and summarizing the body of evidence. Three predefined outcomes were classified as critical: asthma symptoms, (severe) exacerbations, and asthma control. The other predefined outcomes ((disease-specific) quality of life,

change in lung function, and airway inflammation) were classified as important. Characteristics of the included studies are displayed in the evidence table in Appendix 3.

SCIT

Abramson et al. conducted a Cochrane systematic review, in which they studied the effectiveness of SCIT in patients with asthma [Abramson, 2010]. In this review 90 RCT's were included; a total of 3.792 patients (of which 3.459 with asthma) were included. Fourteen of the included RCT's were carried out in children only, and another 24 included children and adults. In a few studies the age inclusion criteria were not clear. It was obvious that, of the studies that had included children, the majority was published in the 20th century, with studies that have been conducted in the seventies or even the fifties. Patients and interventions that have been reported in older studies may vary from patients and interventions nowadays, so results have to be interpreted with care. Unfortunately, results have not been presented separately for children in the review, so we had to calculate these results ourselves.

In order to update the results of the Cochrane review, we added one study. Tsai et al. reported the results of a randomized clinical trial (non-blinded, no intervention in control arm), in which they researched the clinical efficacy of house dust mite-specific immunotherapy in asthmatic children [Tsai, 2010]. Forty children were included in this study and followed for six months. Twenty children were randomly assigned to the intervention group and received immunotherapy with subcutaneous injections with immunotherapy. However, since this study was not blinded and there was no intervention in the control arm (no real placebo group), thus we decided to exclude this study. Zielen et al. reported the results of a randomized controlled trial in which they investigated steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma [Zielen, 2010]. Outcomes, specified in this RCT were not corresponding with outcomes appointed in our evidence review, so we excluded this study.

Concerning the critical outcome asthma symptoms, we took the comparison allergen immunotherapy versus placebo, and looked at asthma symptom scores. A total of four quite small studies that were carried out in children only, reported this outcome in the Cochrane review (and included mite, pollen, and other immune therapy). Little is known about the underlying studies; e.g. follow-up is not stated. There are also other concerns about the quality of the literature, e.g. not all studies are double-blind and placebo-controlled, and randomization procedures are poor. We undertook a meta-analysis of the four studies (including 116 patients with immune therapy and 86 placebo controls), which resulted in a standardized mean difference of $-0,01$ (95%CI: $-0,48-0,50$). Studies were not subdivided in age groups.

Second, we looked at asthma exacerbations, and took the outcome symptomatic deterioration in the Cochrane review. Five studies, carried out in children only, reported this outcome (and included mite, pollen, animal dander, and other immune therapy). The quality of these studies was again moderate, because of lack of concealment of allocation, and few information about follow-up. We put the five studies in a meta-analysis; 253 patients were on immune therapy and 153 got a placebo. The pooled risk ratio was $0,47$ (95%CI: $0,31-0,72$), which favored the use of immune therapy in children with asthma and inhalation allergy in preventing exacerbations. However, this last pooled risk ratio was mainly based on old studies (before 1980), so results have to be interpreted with care. The 2 studies after 1984 did not confirm this result.

Considering the lung function, only two studies in the Cochrane review were carried out in children only and reported peak expiratory flow. FEV₁ was not reported in any study on children only at all. One of the underlying studies was quite well designed, we have methodological concerns about the other, small, study. We pooled the results of both studies and retrieved a non-significant standardized mean difference between immune therapy and placebo of -0,19 (95%CI -0,55-0,17), in favor of immune therapy.

In the Cochrane review, there was no direct outcome for airway inflammation; we therefore took 'increased allergen specific bronchial hyperreactivity' as an indicator. We found three relatively small studies, with quite large methodological shortcomings (in terms of risk of bias, indirectness, and publication bias), so the quality of the evidence was again low. The pooled results showed a risk ratio of 0,67 (95%CI 0,48-0,95), which indicates that subcutaneous immune therapy may prevent children with asthma and inhalation allergy from having increased bronchial hyperreactivity.

SLIT

We found three systematic reviews about sublingual immune therapy (SLIT) in patients with asthma. Calamita et al. reviewed the literature using the Cochrane Collaboration method [Calamita, 2006]. They carried out a methodological well systematic review with meta-analyses. But, they included children as well as adults. We could therefore only use the studies that were included children only. Penagos et al. conducted a meta-analysis of the efficacy of sublingual immune therapy in children with allergic asthma [Penagos, 2008]. Hoeks et al. also investigated the effectiveness of sublingual immune therapy in children [Hoeks, 2008]. Their target population was children with asthma or rhinoconjunctivitis. This study was published in Dutch, but they hardly reported any quantitative results, so we could not use this last study in our evidence review.

For investigating the effectiveness of sublingual immune therapy in children with asthma and inhalation allergy on asthma symptoms, we reanalyzed data from 14 trials in the reviews from Calamita and Penagos. We reanalyzed the full-text articles that were included in the review from Calamita, with respect to double-blind placebo-controlled studies that reported children with asthma separately. A description of the single studies was reported in the evidence table in appendix 3. We found a large heterogeneity between the included studies, although single studies were carried out rather well. We tried to discover an aggregated result, but encountered large differences in the interventions, used in the single studies (e.g. on allergens, dose, patient groups, and length of treatment). It is therefore not possible to pool these data. Results of the single studies are not worthwhile mentioning, because of the small number of included patients.

Calamita et al. pooled data for describing the outcome 'worsening of asthma'. We took that results for our outcome exacerbations. In total 497 children in that meta-analysis were treated with immune therapy; 116 of them experienced worsening of asthma. In contrast, 195 out of 379 children on placebo reported worsening of asthma. The pooled risk ratio was 0,48 (95% CI: 0,40-0,57), indicating that sublingual immune therapy may prevent children with asthma and inhalation allergy from getting an exacerbation. Calamita et al. also reported the outcome 'reduction of medication use to asthma'. We took that outcome as an indicator for asthma control, our predefined outcome. In that pooled meta-analysis, 132 children were treated with immune therapy, and 122 with placebo. The standardized mean difference was -0,91 (95% CI: -1,94-0,12). Because of the large confidence interval we downgraded the level of evidence (for imprecision). Again, the subgroups on different allergens were too small, heterogeneous and imprecise to draw any substantial conclusion.

At last, we selected two studies that compared sublingual with subcutaneous immune therapy. When studying the full text of these studies, we decided to exclude them both, because children with asthma were not analyzed as a separate group [Antunez, 2008; Keles, 2011].

The summary of findings table and GRADE evidence profile (both conducted with GRADEPro) are listed in Appendix 4 and Appendix 5. We had to calculate meta-analyses (using RevMan), and present them in Appendix 6.

Zoeken en selecteren

In January 2012 we searched for evidence to answer the clinical question with a simple search in the Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), which is outlined in Appendix 1. Since we were not confident with the results, we undertook a more extensive search in March 2012. We searched in the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, and Cochrane Central Trial Register (to update reviews found in the first and second database). We conducted a relatively simple search strategy that resulted in 83 abstracts. The search strategy is listed in Appendix 1.

Before starting the literature selection, eligibility criteria were established. All abstracts were screened using the following in- and exclusion criteria:

- Methodology: only systematic reviews and randomized controlled trials were included.
- Patient: studies on children with asthma were included. Studies that were carried out only in adults, or only in children with other diseases than asthma, were excluded.
- We only included studies that used subcutaneous or sublingual immunotherapy as intervention.
- We excluded studies that were published in other languages than Dutch, English and German.
- We excluded animal studies.
- We excluded conference abstracts.

The literature selection process resulted in a large decrease of the amount of studies. In the first selection round (carried out by one reviewer, MT), we selected 10 abstracts for further review. A second selection procedure (carried out by another reviewer, EJvdG), focused on clinical relevance and lead to a further reduction. Finally, we selected 8 abstracts for full text review. The literature selection process is described in Appendix 2.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-05-2013

Laatst geautoriseerd : 03-05-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Abramson MJ, PuyRM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews

2010, Issue 8. Art. No.: CD001186. DOI: 10.1002/14651858.CD001186.pub2.

Antunez C, Mayorga C, Corzo JL, Jurado A, Torres MJ. Two year follow-up of immunological response in mite-allergic children treated with sublingual immunotherapy. Comparison with subcutaneous administration. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 210-8.

Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006; 61: 1162-72.

Hoeks SBEA, Groot H de, Hoekstra MO. Sublinguale immunotherapie bij kinderen met astma of rinoconjunctivitis: onvoldoende evidence door matige kwaliteit van de verrichte studies; een systematisch literatuuroverzicht. *NedTijdschfGeneesk* 2008; 152: 261-8.

Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Gullzgi A, Tevetogly A, Akkoc T, et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: Combination of sublingual and subcutaneous routes. *J Allergy ClinImmunol* 2011; 128: 808-15.

Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008; 133: 599-609.

Tsai T-C, Lu J-H, Chen S-J, Tang R-B. Clinical efficacy of house dust mite-specific immunotherapy in asthmatic children. *PediatrNeonatal* 2010; 51: 14-8.

Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy ClinImmunol* 2010; 126: 942-9.

Efficacy of SCIT and SLIT immune therapy for children with asthma

Uitgangsvraag

What is the efficacy of self-management or written action plans in children (0-5 years, 6-12 AND 12 >) with asthma despite a normal ICS dose?

Which elements in self-management and written action plans contribute most to improved asthma outcome?

Aanbeveling

Zwakke aanbevelingen

In children with unstable asthma, educational measures should be taken to improve lung function and disease control.

In children with frequent exacerbations educational measures are recommended.

A written action plan is recommended, especially for children with unstable asthma.

Overwegingen

Self-managements incorporates a range of strategies that might be beneficial regarding important health care issues for children with asthma. Undesirable effects (like side-effects of the strategy) are not likely, although not fully covered in the available literature (for example written action plans are meant to prevent unplanned medical visits thus reducing stress and fear for an exacerbation, but verification of stress reduction was not covered in the literature we analysed). Education can be quite easily organised for children and their parents, and at relatively low costs, but implies a certain amount of time and effort of health care workers, patients and their family. A written action can be made up easily, whereas no undesirable effects are to be expected. Moreover, only little extra effort (time) is necessary to provide a patient with a written action plan. Even if this helps in preventing only a small percentage of unscheduled (emergency care) visits, cost-effectiveness will be positive. The evidence review concluded that educational interventions may lead to better lung functions than usual care. This improvement however may not be clinically relevant.

Some studies on educational interventions have been carried out in populations that are less comparable to the Dutch situation (e.g Innercity studies in socioeconomic less developed populations in the United States). We have to interpret the results of those studies with care.

The available literature does not very specifically describe which aspects of education lead to better patient relevant outcomes. Therefore, only general recommendations can be formulated.

Inleiding

The target of asthma treatment has importantly shifted from severity of the disease (and or level of medication) towards disease control. Self-management plays an important role in controlling the disease. Self-management of asthma incorporates a range of strategies including (1) education, (2) self-monitoring of the condition, (3) regular review by a healthcare provider and (4) the use of a written action plan [Gibson, 2004]. Asthma education programmes are aimed at improving patients' knowledge, understanding and self-management of

asthma by providing information about asthma and its management [Tapp, 2010; Wolf, 2008]. Self-monitoring of asthma involves the regular measurement of peak expiratory flow, FEV₁, asthma control or symptoms. Regular review consists of regular consultation with a healthcare provider during the intervention period for the purpose of reviewing the patients' asthma status and medications. A written action plan is an individualised written plan produced for the purpose of patient self-management of asthma exacerbations, which informs participants about when and how to modify medications in response to worsening asthma and how to access the medical system in response to worsening asthma [Gibson, 2004; Rank, 2008; Toelle, 2009;]. We aimed to disentangle specific aspects (education, self-monitoring, regular review, written action plan) of self-management and its contribution to asthma control. Given the clinical question above, we particularly focused on aspect 1 and 4 (education and written action plan).

Conclusies

⊕⊕⊕⊖ MODERATE	Educational interventions (targeted at improved self-management) in children and adolescents with asthma, may lead to better lung functions, than usual care. <i>Wolf, 2009</i>
⊕⊕⊖⊖ LOW	Education may prevent children with asthma from having an exacerbation, reflected by less emergency department visits than controls. <i>Boyd, 2009</i>
⊕⊕⊖⊖ LOW	There is some evidence that combined interventions, aimed at self-management (e.g. information, self-monitoring and action plan, or educational and environmental measures may reduce asthma exacerbations. <i>Boyd, 2009</i>
⊕⊕⊖⊖ LOW	There is some evidence of equal effectivity of written-action-plans, based on peak-flow in comparison with written-action-plan, based on symptoms, when looking at lung functions, symptoms and quality of life. There may be a slight difference in risk of exacerbations, in favour of symptom-based written-action-plans. <i>Bhogal, 2006</i>

Samenvatting literatuur

Critical appraisal and results

1. education. Wolf et al. wrote a Cochrane systematic review about educational interventions for asthma in children [Wolf, 2002]. They reanalysed randomised controlled trials and controlled clinical trials, in which children and adolescents with asthma from two to 18 years were included. They looked at any educational intervention to teach self-management skills or instructional strategies, either individual or in group sessions. In this review different parameters were used for physiological function (e.g. FEV₁), morbidity and functional status (e.g. exacerbations), self-perception measures (e.g. asthma severity and self-efficacy), and health care utilization (e.g. hospitalization). A total of 32 trials involving 3706 children and adolescents with asthma were selected for inclusion.

[1. Lungfunction]. In four included studies the lung function was reported, in total 258 children participated in those studies. The standardized mean difference was reported as 0,50 (95% CI 0,25-0,75). FEV₁ was reported in just one RCT carried out in 110 patients. The mean FEV₁ in the education group was 2,13 (sd 0,51), compared to 1,90 (sd 0,47) in the control group (this difference was statistically significant). Herewith, we can conclude that self-management may lead to better results on lung function than usual care. However, we have to handle these conclusions with care, because there is some risk of bias, as there is uncertainty about the allocation of concealment in all included studies in this meta-analysis.

[2. Exacerbations]. The effect of self-management on the presence of exacerbations was studied in two studies in the review (total: 363 patients). This led to a pooled odds ratio of 1,43 (95% CI 0,94-2,18) (with the same quality limitations as the former equation).

[3. Asthma severity]. The last outcome, interesting for this review was the asthma severity score that was reported in this Cochrane review. A total of four studies with 212 participants resulted in a pooled standardized mean difference of -0,15 (95% CI -0,43-0,12), again with risk of bias because of randomisation weaknesses. Welsh et al. published a Cochrane systematic review about home-based educational interventions for children with asthma [Welsh, 2011]. They included 12 randomised controlled trials, reporting about 2342 participants. They reported quite large possibilities of bias, because of randomisation issues, lack of blinding, selective reporting en incomplete outcome data. We therefore decided to exclude this study for further analysis. Boyd et al. conducted a Cochrane systematic review to identify whether asthma education leads to improved health outcomes in children who have attended the emergency department for asthma [Boyd, 2009]. They included 38 studies comprising 7843 children. Outcomes of interest were subsequent emergency department visits, hospital admissions, unscheduled doctor visits, lung function, quality of life and days home sick. Any type of education was compared to control in a total of 3010 children. These data were pooled in the Cochrane review, which resulted in a conclusion of low evidence level (because of a rather great risk of bias, and indirectness of the outcome measure). The risk ratio for visiting the emergency department was 0,73 (95% CI 0,65-0,91) for having had any type of education compared to control. Subgroups, divided by age groups had similar results for children 1-5 years old, and 6-14 years old, while the age group > 15 years resulted in a non-significant effect (the result tended towards the same direction, only a few participants, thus large confidence interval). A combination of information, self-monitoring and action plan (compared to control) resulted in a risk ratio of 0,60 (95% CI 0,47-0,77) for having an exacerbation that lead to emergency department visit, whereas information only (compared to control) got no significant results. Educational and environmental remediation intervention resulted in a risk ratio (when compared to control) of 0,74 (95% CI 0,63-0,86). We realize that direct comparisons have not been made in this meta-analysis, but we may assume (from indirect evidence) that more extensive approaches give better results.

2 and 3. selfmonitoring and regular clinical review. McLean et al. wrote a Cochrane review about telehealthcare for asthma [McLean, 2010]. Unfortunately, children and adults were not separately analysed, so we had to exclude this data.

4. written action plans. Bhogal et al. wrote a Cochrane systematic review about written action plans for asthma in children [Bhogal, 2006]. They studied the independent effect of providing action plans versus not providing action plans. Outcomes assessed in this review were asthma exacerbations (requiring an unscheduled medical or emergency department visit, indicating a failure of the written action plan), severity of exacerbations, asthma control (including lung function, symptom scores, and quality of life), satisfaction, inflammation, and adverse effects. The review consisted of four trials representing 355 patients. All trials included a symptom-based versus a peak-flow-based action plan (thus, no comparison to no action plan provided). Therefore, we cannot answer

the question in the strict sense. Blinding is not possible in this trial design, so a reasonable risk of bias is introduced. Besides, three of the four included studies reported some bias, and unclear allocation.

[1. Exacerbations] All included studies described the number of patients with at least one acute care visit for asthma. We took that outcome for our critical outcome exacerbations. Three studies used daily peak flow, two studies used peak flow when symptomatic (one study took both). There was a slight advantage for the symptom-based written action plans (RR 0,73; 95% CI 0,55-0,99), but the confidence interval is wide and nearly touches 1.

[2. Lung function] Two studies, in total comprising 257 patients, analysed the average percentage predicted FEV₁ during 3 months of intervention. We took that measure for our critical outcome lung function. The mean difference between peak-flow based written action plans and symptom-based written action plans was -0,73 (% predicted FEV₁) (95% CI: -4,75-3,28).

[3. Symptoms]. One study (168 patients) took 'change in symptom score at 3 months' in the analyses. This study did not differentiate between peak-flow-based and symptom-based written action plans (mean difference 0,04; 95% CI: -0,22-0,29).

[4. Quality of life] Two studies, including 257 children, described the outcome change in child quality of life at 3 months. It was not described how quality of life was measured in the studies. The mean difference between both groups was -0,25 (95% CI -0,55-0,05).

The summary of findings table and GRADE evidence profile (both conducted with GRADEPro) are listed in Appendix 3 and Appendix 4.

Zoeken en selecteren

In February 2012, we searched for evidence to answer this clinical question. We started from three Cochrane systematic reviews, that we knew, and decided to update them, where necessary [Bhagal, 2006; McLean, 2010; Toelle, 2004]. We did a combined search to update the Cochrane reviews, where we must pose that Toelle's review has been withdrawn. We undertook a literature search in the Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, in Medline, and in Cochrane Central Trial Register. We combined the search strategies that had been done in the Cochrane reviews, and added two filters (RCT filter, child filter). The full search strategy is listed in Appendix 1. In total, we retrieved 747 abstracts.

Before starting the literature selection, we established eligibility criteria. All abstracts were screened using the following in- and exclusion criteria:

- Methodology: only systematic reviews and randomized controlled trials were included.
- Patient: studies on children with asthma were included. Studies that were carried out only in adults, or only in children with other diseases than asthma, were excluded.
- We only included studies that focused on self-management (e.g. education, written action plan).
- We excluded studies that were published in other languages than Dutch, English and German.
- We excluded animal studies.
- We excluded conference abstracts.

Since we retrieved a very large amount of abstracts in the literature search, we quite specifically selected the abstracts, which led to a great reduction of the possible body of evidence. The literature selection process is described in Appendix 2. However, the amount of studies that had to be studied was still far too large, so we decided to select three extra Cochrane systematic reviews on different aspects of educational interventions,

[Wolf, 2002], [Boyd, 2009], [Welsh, 2011]. We then wrote the critical appraisal and results, for reasons of feasibility. Since we were not willing to focus on a specific small aspect of self-management (e.g. a very specific question about certain techniques in a particular population), we think this approach is justified in order to include the broader aspect of self-management.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-05-2013

Laatst geautoriseerd : 03-05-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bhagal SK, Zemek RL, Ducharme F. Written action plans for asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD005306. DOI: 10.1002/14651858.CD005306.pub2.
- Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, Gibson PG, Ducharme FM, Haby M. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD001290. DOI: 10.1002/14651858.CD001290.pub2
- Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. Thorax 2004; 59: 94-9.
- Rank MA, Volcheck GW, Li JT, Patel AM, Lim KG. Formulating an effective and efficient written asthma action plan. Mayo Clin Proc 2008; 83: 1263-70.
- McLean S, Chandler D, Nurmatov U, Liu J, Pagliari C, Car J, Sheikh A. Telehealthcare for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 10. Art. No.: CD007717. DOI: 10.1002/14651858.CD007717.pub2.
- Tapp H, Dulin M. The science of primary health-care improvement: potential and use of community-based participatory research by practice-based research networks for translation of research into practice. Exp Biol Med 2010; 235: 290-9.
- Toelle B, Ram FSF. Written individualised management plans for asthma in children and adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD002171. DOI: 10.1002/14651858.CD002171.pub2.
- Welsh EJ, Hasan M, Li P. Home-based educational interventions for children with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD008469. DOI: 10.1002/14651858.CD008469.pub2
- Wolf F, Guevara JP, Grum CM, Clark NM, Cates CJ. Educational interventions for asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD000326. DOI: 10.1002/14651858.CD000326.

Non-invasive measurements of airway inflammation (FeNO) either in addition to, or instead of standard measures of asthma diagnosis in children with asthma

Uitgangsvraag

Does the use of non-invasive measurements of airway inflammation (FeNO) either in addition to, or instead of standard measures of asthma diagnosis in children (preschool: 0-5, schoolaged: 6-12, adolescent >12 years) with asthma improve asthma outcome?

Does tapering down the dose of inhaled corticosteroids based on FeNO instead of based on standard asthma measures (symptoms, lung function, etc) in children on high dose ICS prevent relapse (symptoms, exacerbations)?

Aanbeveling

Zwakke aanbevelingen

FeNO heeft bij kinderen met astma vooralsnog geen toegevoegde waarde in aanvulling op of in de plaats van de standaard diagnostiek (gestructureerde anamnese, lichamelijk onderzoek tijdens klachten, spirometrie en provocatietesten).

Titreren (afbouwen van inhalatiecorticosteroiden) van de behandeling op geleide van FeNO-metingen leidt niet tot een betere uitkomst en wordt niet aangeraden.

Overwegingen

FeNO seems a valuable and easy, i.e. non-invasive way of measuring eosinophilic inflammation and might be of great value in the field of research. There are no known additional considerations (e.g. uncertainty about the balance of benefits versus harms and burdens, certainty or difference in patients' or professional values, organizational or resource implications) that should be taken in to account in formulating the recommendation.

Inleiding

The diagnosis of asthma in children is made on clinical assessment and, if possible, made more likely by supplementary tests. Strictly speaking, the diagnosis lacks a gold standard. The background pathology of asthma is often but not always due to eosinophilic airway inflammation. Exhaled nitric oxide (FeNO) is a biomarker that indicates eosinophilic airway inflammation. Measurement of FeNO is a quantitative, noninvasive, easy to perform, and safe method of measuring this. Airway inflammation and its measurement has been standardised by the ATS. However, no standardised guidance for its use and implication can be stated yet.

Since asthma in children is often due to eosinophilic airway inflammation, FeNO may be a valuable diagnostic tool. However, if the asthma is not due to airway eosinophilia, FeNO may be low. There are certain known confounders of the measurement, such as smoking, diet, and allergy.

A diagnostic tool that differentiates in asthma and other causes of wheeze (episodic or multiple trigger wheeze) especially in the younger years of life would help the diagnostic challenges. FeNO may fulfil this gap.

Methodologic challenges

The ideal method for researching the value of a (new) diagnostic tool is comparing it to the gold standard, with reflect to patient relevant outcomes, such as asthma control and reduction of asthma exacerbations. Since this study design is difficult to perform, it is generally accepted to compare a new method to the gold standard, and calculate diagnostic accuracy, such as sensitivity and specificity. In children with asthma, the diagnosis is a clinical one and based on symptoms, supported by a post bronchodilator change in FEV1 and made more probable with a positive test for bronchial hyperreactivity. This method is accepted as the gold standard, although it may be imprecise.

Conclusies

⊕⊕⊕⊖ LOW	The overall quality of the evidence on these clinical questions is low.
	There is no evidence available that compares FeNO versus or in addition to standard measures of asthma diagnosis in children with asthma on the outcomes quality of life, asthma control, airway inflammation, asthma symptoms, exacerbations, and FEV ₁ .
⊕⊕⊕⊖ LOW	Monitoring with FeNO has no additional value if compared to standard measures on asthma symptoms, in children with asthma, when followed 46-52 weeks (SMD 0,04; 95% CI: -0,11 – 0,20).
⊕⊕⊕⊖ LOW	Interventions based on monitoring with FeNO do not reduce the risk of exacerbations, when compared to interventions based on standard measures, in children with asthma, when followed 30-52 weeks (OR = 0,75; 95% CI: 0,55-1,01).
⊕⊕⊕⊖ MODERATE	Monitoring with FeNO has no additional value compared to standard measures when used as tailored intervention in children with asthma, when looking at FEV ₁ at a follow-up of 30-52 weeks (MD 1,81; 95%CI: -0,64 – 4,25).

Samenvatting literatuur

Looking at the full text of the included articles, we noticed that the study from Szeffler et al. was included in the Cochrane review from Petsky et al. Therefore, this study was not described further [Szeffler, 2008]. Kercksmar published a narrative review on the role of exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of childhood asthma [Kercksmar, 2010]. As this study had no systematic design, we excluded it for further analysis. Grob et al. described developments since the introduction of FeNO and explained the need for further establishment of normal and normative values [Grob, 2008]. This article did not answer the clinical question for this guideline.

Petsky et al. conducted a Cochrane systematic review to evaluate the efficacy of tailoring asthma interventions based on exhaled nitric oxide in comparison to clinical symptoms (with or without spirometry/peak flow) for asthma related outcomes in children and adults [Petsky, 2009]. This review focuses on treatment of asthma, not

new diagnosis. Primary outcome of this review was asthma exacerbations during follow-up, or exacerbation rates. Secondary outcomes included hospitalisation, rescue courses of oral corticosteroids, symptomatic measures assessed by patients and/or carers, spirometry parameters, and use of beta-agonists. The methods of searching, selecting and judging the evidence and results are clearly described. Subgroup analyses for children were carried out. Six studies were included in the review, of which four studies were accomplished in children and adolescents only and one combining adolescents and adults. All included studies compared asthma management based on either clinical strategy/symptoms (control arm) or exhaled nitric oxide, with or without taking the symptoms into account (intervention arm). The intervention arms were all primarily based on FeNO level, but differed in the cut off for FeNO for change in therapy (< 15 ppb - < 35 ppb). In most studies FeNO was determined using clinical measurement; in one study portable at home analysers were used. Follow-up of the studies ranged from six months to two years. Different definitions for the outcome exacerbations were used between the included studies. In four of five studies in which children were included allocation concealment was unclear. One included study was not blinded, and blinding was unclear in one study. There might be incomplete data on outcomes in three of five studies included in the review, and there is uncertainty of the presence of selection bias in three of five studies. In one study selective reporting is confirmed. Other kinds of bias may play a role as well.

Moreover, there is massive indirectness, due to the fact that the included patients were not diagnosed using different strategies.

In the development of this guideline we decided to use the GRADE approach for critically appraising and summarizing the body of evidence. The studies that included only children and adolescents recruited 838 participants, of which 813 completed the studies. Three predefined outcomes were classified as critical: asthma symptoms, (severe) exacerbations, and asthma control. The other predefined outcomes ((disease-specific) quality of life, change in lung function, and airway inflammation) were classified as important. The summary of findings table and the GRADE evidence profile are listed in Appendix 3 and Appendix 4.

Considering the critical outcomes, we noticed that there were only data on two out of three outcomes. There was no evidence available on asthma control (score on ACT (Asthma Control Test) or c-ACT (childhood-ACT)). The quality of evidence on the remaining critical outcomes was low. Therefore, the overall quality of evidence across all critical outcomes actually cannot be determined, but will be at most low.

Zoeken en selecteren

In January 2012, we searched for evidence to answer the clinical questions. We used a stepped search strategy, in which relevant systematic reviews in the Cochrane Library were searched for first. The result was a Cochrane review about tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults, written by Petsky and colleagues, in 2009 [Petsky, 2009]. We decided to use that review and updated the searches that were carried out in the review. Therefore, we undertook a literature search in the Medline and Central databases and used the same search strategy as was done in the Cochrane review written by Petsky et al. In the Medline search, we added a child filter, to differentiate between child studies and adult studies. However, we also screened the abstracts that were excluded by that child filter. In the Central search, we added a Medline filter, so that we could exclude studies that should have been retrieved by the Medline search (Though, also in this case we screened the abstracts that were excluded by the Medline filter). The full search strategy is listed in Appendix 1. The Medline search resulted in 366 abstracts and the Central search

retrieved 97 abstracts. The search was carried out by the Dutch Institute for Healthcare Improvement with input from one literature reviewer (MT).

Initially, we searched with strict criteria, and focused on patient relevant outcomes (RCT's aimed at e.g. asthma control and lung function). Herewith insufficient conclusive evidence was retrieved. Therefore, an additional search was performed, to collect evidence for the use of FeNO in diagnosing asthma on a lower level of evidence. We also compared the results of our literature study with the evidence from the recent ATS practice guideline.

Literature selection

Before starting the literature selection, criteria were established. All abstracts were screened by one reviewer using the following in- and exclusion criteria:

- Methodology: only systematic reviews and randomized controlled trials were included in the first search.
- Patients: studies on children with asthma were included. Studies that were carried out only in adults, or only in children with other diseases than asthma, were excluded.
- We only included studies that used FeNO as an intervention (not as an outcome).
- We excluded studies that were published in languages other than Dutch, English and German.
- We excluded animal studies.
- We excluded conference abstracts.

The literature selection process resulted in a large decrease of the amount of studies. In the first selection round (carried out by one reviewer, MT) we selected 21 abstracts for further review. A second selection procedure (on clinical relevance, carried out by another reviewer, EJvdG), lead to a further reduction. Finally, we selected five abstracts for full text critical review. One selected article was not available in Dutch libraries [Dinakar, 2009], so we took four studies in the critical review. The literature selection procedure is described in Appendix 2. When searching for diagnostic accuracy and FeNO 20 abstracts were found. None of these fulfilled the selection criteria (with exclusion of the first methodology criterion), so this additional search yielded no further evidence.

When considering the ATS practice guideline on the use of FeNO in de diagnosis of asthma, 3 referred articles were found. In studying the fulltext of these, we concluded these were all carried out in adults only.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-05-2013

Laatst geautoriseerd : 03-05-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Dinakar C. Exhaled nitric oxide in pediatric asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 30-7.

Grob NM, Dweik RA. Exhaled nitric oxide in asthma: progress since the introduction of standardized methodology. *J Breath*

Res 2008; 2: 37002.

Kercsmar C. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of childhood asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2010; 4: 71-82.

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.

Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, 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; 372: 1065-72.

Efficacy of family therapy in the treatment of children with (difficult) asthma

Uitgangsvraag

What is the efficacy of family therapy in the treatment of children with (difficult) asthma?

Aanbeveling

Gezinstherapie is geen standaard aanvulling op medicamenteuze behandeling van kinderen met astma.

In individuele gevallen (met name bij kinderen met problematisch ernstig astma / moeilijk behandelbaar astma) kan gezinstherapie bijdragen aan het verminderen van psychosociale gevolgen van astma.

Overwegingen

The concept family therapy is not defined uniformly in literature and comprises several psychosocial/psycho-educational interventions. Various interventions are possible, such as fear reduction (e.g. by cognitive therapy (of child and parents)), comorbidity treatment and bonding disorders. Incorrectly, joint breathing exercises are considered as family therapy.

In the experience of the working group:

- Elements of family therapy may be useful in individual patients
- Psychosocial comorbidity can play an important sustaining role in children with asthma, especially in persistent severe asthma
- Family therapy is probably to lower anxiety levels in children with asthma.

Family therapy is time consuming for both health care workers as well as families. Undesirable effects are not likely to develop.

Inleiding

Psychosocial and emotional factors are important in childhood asthma. Nevertheless, drug therapy alone continues to be the main treatment. Treatment programmes that include behavioural or psychological interventions have been developed to improve disturbed family relations in the families of children with severe asthma. These approaches have been extended to examine the efficacy of family therapy to treat childhood asthma in a wider group of patients.

Psychoeducational interventions can facilitate the challenges of a chronic disease. These interventions can take many forms, including simple provision of written information, single-session educational talks, structured series of seminars, and highly elaborative group interventions for patients and their caretakers.

We here defined family therapy as any psycho-educational intervention that aims to improve family relations or cognitions (such as maternal fear) or reduce stress (related to dyspnoeic attacks), involving the child as well as its parents.

Pure education regarding inhalation instruction, use of medication, use of a written action plan and/or instruction for (sub)acute deterioration was considered a separate entity and excluded from this definition.

Conclusies

There is no evidence that family therapy may be a useful adjunct to medication for children with asthma.

Asthma symptoms, lung function and medication levels are not likely to change by family therapy.

Samenvatting literatuur

Yorke et al. wrote a review about family therapy for asthma in children, which selected only 2 RCT's including 55 children in total. The individual studies have been published in 1979 and 1986 thus representing mainly the pre-ICS-era, and could not be combined due to different outcome measures [Yorke, 2005]. The authors conclude that there is some indication that family therapy may be a useful adjunct to medication for children with asthma. This conclusion is limited by small study sizes and lack of standardisation in the choice of outcome measures, and might have given a different outcome in more recent therapy regimes.

Ng et al. published a waitlist controlled cross-over design study in 46 children that compares an integrated program of improving self-management AND family therapy (6 sessions of 2 hours systemic/familial emotion management), but has no control with for example selfmanagement alone [Ng, 2008]. Moreover, the study design (cross-over) is not suitable for any behavioral intervention and there are several risks on bias. We decided to exclude this study due to methodological shortcomings.

Watson et al. conducted a smallgroup interactive pure education study without any extra psychological intervention and was thus excluded for this review [Watson, 2009].

Chiang et al. compared the effectiveness of combined self-management and relaxation breathing training for children with moderate-to-severe asthma to self-management-only training in 48 children 6-14 yrs with mild to moderate stable asthma [Chiang, 2009]. Children in the experimental group were also given 30 min of training in a relaxation-breathing technique and a CD for home practice. Since this study does not describe family therapy as described above, we decided to remove it.

Finally, Szczepanski et al. published a large RCT that compares psycho-educational measures in a group of 2-5 years old with doctors diagnosed asthma [Szczepanski, 2010]. In fact, the program is a pure educational program and the 'family part' is incorporated mainly because of the young age of this group. This study was excluded for this review.

GRADE

Because of the lack of solid evidence, systematic critical appraisal using GRADE, is considered of no additional value.

Zoeken en selecteren

In April 2012, we searched for evidence to answer this clinical question. We started from one Cochrane

systematic reviews, that we knew, and decided to update this. We did a combined search to update (years 2008 – april 2012) the Cochrane review in the Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, in Medline, and in Cochrane Central Trial Register. We combined the search strategies that had been done in the Cochrane review, and added two filters (RCT filter, child filter). The full search strategy is listed in Appendix 1. In total, we retrieved 25 abstracts.

Literature selection

Before starting the literature selection, we established eligibility criteria. All abstracts were screened using the following in- and exclusion criteria:

- Methodology: only systematic reviews and randomized controlled trials were included.
- Patient: studies on children with asthma were included. Studies that were carried out only in adults, or only in children with other diseases than asthma, were excluded.
- We only included studies that focused on psychoeducational measures or family therapy.
- We excluded studies that were published in other languages than Dutch, English and German.
- We excluded animal studies.
- We excluded conference abstracts.

One Cochrane Review (Yorke 2005; edited (no change to conclusion) 2009) was found. 25 additional publications were found that were screened manually by one author (EJG). After selection 4 publications (RCT's) remained (Ng 2008, Watson 2009, Chiang 2009, Szczepanski 2010).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-05-2013

Laatst geautoriseerd : 03-05-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Chiang LC, Ma WF, Huang JL, Tseng LF, Hsueh KC. Effect of relaxation-breathing training on anxiety and asthma signs/symptoms of children with moderate-to-severe asthma: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2009; 46: 1061-70.

Ng SM, Li AM, Lou VW, Tso IF, Wan PY, Chan DF. Incorporating family therapy into asthma group intervention: a randomized waitlist-controlled trial. *Fam Process* 2008; 47: 115-30.

Peters TE, Fritz GK. Psychological considerations of the child with asthma. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58:921-35, xi.

Szczepanski R, Jaeschke R, Spindler T, Ihorst G, Forster J; ASEV Study Group. Preschoolers' and parents' asthma education trial (P2AET)--a randomized controlled study. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 1051-60.

Watson WT, Gillespie C, Thomas N, Filuk SE, McColm J, Piwniuk MP, et al. Small-group, interactive education and the effect on asthma control by children and their families. *CMAJ* 2009; 181: 257-63.

Yorke J, Shulldham C. Family therapy for asthma in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD000089. DOI: 10.1002/14651858.CD000089.pub2.

Incidence of vocal cord dysfunction in children presenting with asthma symptoms

Uitgangsvraag

What is the incidence of vocal cord dysfunction in children presenting with asthma symptoms? And what is the incidence of VCD in children presenting with exercise-induced respiratory symptoms alone?

What is the best way to diagnose (or rule out) VCD?

Aanbeveling

Flexibele laryngoscopie kan tijdens een benauwdheidsaanval die verdacht lijkt voor VCD worden overwogen.

Spirometrie met aandacht voor de inspiratoire curve wordt aangeraden bij een benauwdheidsaanval verdacht voor VCD.

Overwegingen

Spirometry is easy to perform and not very expensive, however flexible laryngoscopy causes extra costs and certain stress for the (young) patient. Anatomical proportions are different in children and adults, so extrapolation of adult data to a child population is difficult, however in the experience of the working group also in children / adolescents with VCD, abnormalities in the inspiratory loop of the flow-volume curve can be present.

Inleiding

Synonym: Paradoxical vocal cord motion (PVCM). Vocal cord dysfunction is a descriptive term for inappropriate adduction of the vocal folds during respiration. The laryngeal mistiming leads to breathing difficulty and is often misdiagnosed as (refractory) asthma.

Conclusies

There are no reliable data about the incidence of vocal cord dysfunction in children presenting with asthma symptoms or exercise induced airway symptoms.

Laryngoscopic demonstration of the paradoxical motion while wheezing or stridorous is the diagnostic gold standard in adults with VCD.

A flat inspiratory arm of the flow volume loop in spirometry in adults can be caused by VCD

Samenvatting literatuur

1. Incidence

Some observational studies were found, however not in the target population (i.e. children presenting with asthma symptoms). No cross-sectional cohort studies were found in children. Most of the literature is based on case-studies, and collected in some narrative reviews.

A case control study in children analysed a referred population of 84 children with problematic severe asthma and looked primarily at psychological outcomes. Of these, 12 (14.3%) were finally diagnosed as VCD [Gavin, 1998].

From a narrative review in children, exercise as a trigger for VCD is relatively common, but no percentages are known [Tilles, 2010].

2. Diagnosis

In a larger narrative general – i.e. not specifically children – review on VCD [[[Kenn, 2011]]], laryngoscopic demonstration of the paradoxical motion while wheezing or stridorous is considered the diagnostic gold standard. A recent prospective study in 117 adults with proven VCD on laryngoscopy, a flat inspiratory arm of the flow volume loop during spirometry showed a good correlation with the diagnosis of VCD made by laryngoscopy [Forrest, 2012]

GRADE

Because of the lack of solid evidence, systematic critical appraisal using GRADE, is considered of no additional value.

Zoeken en selecteren

We searched Medline (Pubmed) and The Cochrane library in order to find cohort studies (incidence), or RCT's or systematic reviews (treatment). Apart from VCD, the term PVCMD was studied separately. The additional search strategy is listed in Appendix 2 Literature search VCD.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-05-2013

Laatst geautoriseerd : 03-05-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Forrest LA, Husein T, Husein O. Paradoxical vocal cord motion: classification and treatment. *Laryngoscope* 2012; 122: 844-53.

Gavin LA, Wamboldt M, Brugman, Roesler, Wamboldt. Psychological and Family Characteristics of Adolescents with Vocal Cord Dysfunction. *J Asthma* 1998; 35: 409-17.

Karaman E, Duman C, Alimoglu Y, Isildak H, Oz F. Paradoxical vocal cord motion--haloperidol usage in acute attack treatment. *J Craniofac Surg* 2009; 20: 1602-4.

Kenn K, Balkissoon R. Vocal cord dysfunction: what do we know? *Eur Respir J* 2011; 37: 194-200.

Maturo S, Hill C, Bunting G, Baliff C, Ramakrishna J, Scirica C, et al.. Pediatric paradoxical vocal-fold motion: presentation and natural history. *Pediatrics* 2011; 128: e1443-9.

Sandage MJ, Zelazny SK. Paradoxical vocal fold motion in children and adolescents. *Lang Speech Hear Serv Sch* 2004; 35: 353-62.

Tilles SA. Exercise-induced respiratory symptoms: an epidemic among adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 361-7

Titreren behandeling op basis van FeNO

Uitgangsvraag

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?

Aanbeveling

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')

Overwegingen

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 bronchusbiopsie of lavage) en correleert met eosinofiele luchtwegontsteking [Lex, 2006, Lim, 2001, Payne, 2001].

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 [Franklin, 2003, Steerenberg, 2003]. 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) [Fritsch, 2006, de Jongste, 2009] 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 prednisonegebruik: 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 [Haldar, 2008]. Hetzelfde is inmiddels aangetoond voor kinderen [Stern, 2011]. 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. Eenaantal 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.

Conclusies

Voor deze module zijn geen conclusies geformuleerd.

Samenvatting literatuur

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 [Fritsch, 2006, Pijnenburg, 2005]. Onze aanvullende zoekactie leverde nog twee RCT's op, gepubliceerd na het uitkomen van de review [Szeffler, 2008, de Jongste, 2009]. Inmiddels is de Cochrane review in oktober 2009 geactualiseerd en worden ook de twee door ons gevonden RCT's meegenomen [Petsky, 2009].

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 [Szeffler, 2008]. Een deel van de kinderen (drie RCT's, n=287) had lichte tot matig ernstig astma en/of gebruikte inhalatiesteroïden in een constante dosis 2-3 maanden voorafgaand aan de randomisatie. Deze kinderen werden gerekruteerd uit algemene of academische ziekenhuizen [Fritsch, 2006, Pijnenburg, 2005, de Jongste, 2009]. Het grootste onderzoek (n=546) bestond uit kinderen met persisterend of ongecontroleerd astma. Deze kinderen werden geworven uit de algemene bevolking [Szeffler, 2008].

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 blinding van de toewijzing van de interventie) niet gerapporteerd voor drie van de vier RCT's [Fritsch, 2006, Pijnenburg, 2005, de Jongste, 2009]. In dezelfde drie onderzoeken is onbekend door wie de effectbeoordeling werd gedaan, en daarmee ook de blinding van de effectbeoordelaar. Het ontbreken van blinding bij het toewijzen van de interventie ('allocation concealment') en de effectbeoordelaar kan leiden tot een overschatting van het resultaat [Schulz, 1995]. 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%, $p<0.01$) [Fritsch, 2006]. 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%]) [de Jongste, 2009] (Tabel 2). Kosten werden in geen enkel onderzoek meegenomen.

Het gebruik van prednison en inhalatiesteroïden 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%]) [Szeffler, 2008]. 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 Szeffler 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) [Szeffler, 2008]. De resultaten van *Fritsch et al* wijzen in dezelfde richting: de dosering inhalatiesteroïden was in de FeNO-groep 200 microgram hoger (repeated measurements model, $p < 0,01$) [Fritsch, 2006]. Hierbij moet wel worden opgemerkt dat de RCT's van Fritsch en Szeffler zodanig van opzet waren dat het wel of niet rekening houden met FeNO nauwelijks invloed kon hebben op de

behandelbeslissingen [Gibson, 2009]. In het onderzoek van Fritsch was FeNO alleen beslissend voor de behandeling als FeNO > 20 ppb was, er weinig tot geen symptomen waren en de longfunctie normaal was. Voor het onderzoek van Szeffler gold hetzelfde [Szeffler, 2008]. 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, $p=0,73$) [Pijnenburg, 2005]. Ook in het onderzoek van *De Jongste et al* werd geen verschil tussen FeNO- en controlegroep gevonden [de Jongste, 2009]. In de RCT van Pijnenburg 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 [de Jongste, 2009]. 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 Pedianet (www.nvk.nl).

Zoeken en selecteren

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 betrouwbaarheidintervallen 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).

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 RCTs 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 [Higgins, 2008].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-05-2013

Laatst geautoriseerd : 03-05-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Higgins JPT and Green S. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.0.0 [updated February 2008. The Cochrane Collaboration, 2008.]
- Fritsch M, Uxa S, Horak F Jr, Putschogl 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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

Lex C. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1286-1291

Lim S. Low-dose theophylline reduces eosinophilic inflammation but not exhaled nitric oxide in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:2732-76

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

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

Steenberg PA. Relationship between exhaled NO, respiratory symptoms, lung function, bronchial hyperresponsiveness, and blood eosinophilia in school children. *Thorax*. 2003;58:2422-45

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.

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.

Leukotriëen receptorant agonisten (LTRA) bij jonge kinderen met recidiverend piepen obv virale luchtweginfecties

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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, blijvend uit onveranderde symptomen, dient staken van deze behandeling te worden overwogen. ('low quality' evidence)

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 [Ducharme, 2002].

Bij jonge kinderen kan de diagnose astma nog niet met zekerheid gesteld worden. Episodes van piepen komen zeer frequent voor bij jongere 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 steroïdkuren 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 [Brand, 2008]. Fenotypes van piepen lijken niet constant te zijn: tijdens follow-up verandert ongeveer de helft van de kinderen van fenotype [Schultz, 2010].

Voor jonge kinderen met episodes van piepen bestaat (nog) geen eenduidige behandeling omdat er weinig onderbouwing is in deze jonge groep Brand, 2008. 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.

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 [BTS, 2009; GINA, 2008].

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 controversie 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.

Conclusies

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

Samenvatting literatuur

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.

Zoeken en selecteren

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 [Bisgaard, 2005].

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 [Bacharier, 2008]. 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 [Szeffler, 2007]. 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 montelukastgroep. 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 onderzoeksopzet (methode van randomisatie, toewijzing van behandeling en blinding (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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-05-2013

Laatst geautoriseerd : 03-05-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 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.
- 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.
- 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. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(5):1043-1050.
- 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.
- 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.
- 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.

inhalatiesteroïden met extrafijne deeltjes bij kinderen met astma

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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

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: www.medicijnkosten.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.

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 [BTS, 2009; GINA, 2008].

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.

Conclusies

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).

Samenvatting literatuur

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 [van Aalderen, 2007]. 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 *Robbroeks et al* (2008) betreft een Nederlandse monocenter (tertiair) cross-over studie bij 66 kinderen (6-12 jaar) met matig astma op ICS [Robbroeks, 2008]. 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 onderzoeksopzet (methode van randomisatie, toewijzing van behandeling en blindering (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 [von Berg, 2007]. 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 [Vermeulen, 2007]. 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 µg/1dd 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 [Pedersen, 2006]. Kinderen werden alleen geïncludeerd als ze een adequate inhalatietechniek hadden zonder voorzetkamer. 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 [Pedersen, 2006]. 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 verschilden 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 [Skoner, 2008]. 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.

Zoeken en selecteren

Er werden 7 RCTs gevonden: 2 waarin extrafijn beclomethason dipropionaat (Qvar) werd gegeven en 5 waarin ciclesonide (Alvesco) [Pedersen, 2006, Pedersen, 2009, Robbroeks, 2008, Skoner, 2008, van Aalderen, 2007,

Vermeulen, 2007, von Berg, 2007]. 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-05-2013

Laatst geautoriseerd : 03-05-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Berg A, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.]
- 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.
- 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.

Klachten bij kinderen met astma ondanks het gebruik van inhalatiesteroïden ICS

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

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)

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 therapietrouw 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) [Chowdhury, 2010]. 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 [von Mutius, 2010]. 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 [Brand, 2001].

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.

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 [BTS, 2009; GINA, 2008].

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.

Conclusies

Voor deze module zijn geen conclusies geformuleerd.

Samenvatting literatuur

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) [Ni, 2009]. 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 [Arnold, 2010]. 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 [Lemanske, 2010, Vaessen-Verberne, 2010]. 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* [Lemanske, 2010]. 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 [Vaessen-Verberne, 2010]. 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 behandel-effect zien.

Zoeken en selecteren

Er werden 7 RCTs gevonden, waarvan 5 studies zijn samengevat in een Cochrane review en 2 studies uit 2010 [Berger, 2010, de Blic, 2009, Gappa, 2009, Lemanske, 2010, Tal, 2002, Vaessen-Verberne, 2010, Verberne,

1998, Ni, 2009]. 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 inhalatiesteroiden 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 [Lemanske, 2010]. 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 onderzoeksopzet; 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-05-2013

Laatst geautoriseerd : 03-05-2013

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

- 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.
- Arnold DH, Hartert TV. What We Need To Know about Long-acting β 2-Agonists: Deja vu all over again? *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Nov 15 182;1219-1220.
- 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.
- Brand PL. Inhaled corticosteroids reduce growth. Or do they? *Eur Respir J* 2001; 17(2):287-294.
- 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.
- de Blic J, 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.
- 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 1944;1132-1142.
- 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.
- 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 1934;342-50.
- 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.

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 158;213-219.

von Mutius E, Drazen JM. Choosing asthma step-up care. *N Engl J Med* 2010 Mar 18 362;1042-1043.

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.