

Inhalatietherapie met cromoglycaat bij jonge kinderen met matig ernstig astma

Een gerandomiseerde placebogecontroleerde trial

M.J.A. TASCHÉ
J.C. VAN DER WOUDE
J.H.J.M. UIJEN
ET AL.

Tasché MJA, Van der Wouden JC, Uijen JHJM, Ponsioen BP, Bernsen RMD, Van Suijlekom-Smit LWA, De Jongste JC. Inhalatietherapie met cromoglycaat bij jonge kinderen met matig ernstig astma. Een gerandomiseerde placebogecontroleerde trial. *Huisarts Wet* 1998;41(5):229-35.

Achtergrond Inhalatietherapie met cromoglycaat wordt aanbevolen als eerste stap in de profylactische behandeling van matig ernstig astma bij kinderen. Door het beschikbaar komen van voorzetkamers met gezichtsmasker is de toepasbaarheid van dosisaërosolen uitgebreid naar jongere kinderen. Wij onderzochten de haalbaarheid en effectiviteit van deze therapie bij kinderen van 1 t/m 3 (1-3) jaar.

Methoden In de periode maart 1995 – maart 1996 werden 218 kinderen in de leeftijd van 1-3 jaar met matig ernstig astma geworven via 151 huisartsen. Zij werden aselect toegewezen aan behandeling met cromoglycaat (10 mg 3 dd) of placebo, beide gegeven per inhalatie met voorzetkamer en gezichtsmasker gedurende 5 maanden. Er was noodmedicatie beschikbaar (ipratropium + fenoterol aërosol) gedurende de voorafgaande baselineperiode van een maand en de interventieperiode. De ouders vulden dagelijks een symptoomscorelijst in. De primaire uitkomstmaat was de proportie symptoomvrije dagen in de maanden 2 t/m 5. De analyses werden uitgevoerd op basis van zowel 'intention to treat' als 'on treatment'.

Resultaten Het onderzoek werd voltooid door 167 (77%) kinderen; 131 (78%) van deze kinderen gebruikten ten minste 80% van de aanbevolen dosis. Van de 51 kinderen die voortijdig stopten, hadden er 23 problemen met het inhaleren met de voorzetkamer. De gemiddelde proportie symptoomvrije dagen voor beide groepen was groter gedurende de behandelperiode dan tijdens de baseline-periode (95%-BI voor het gemiddelde verschil 5,1-17,5 voor cromoglycaat, 11,9-23,3 voor placebo). Er waren echter geen verschillen tussen de groepen in de proportie symptoomvrije dagen (gemiddeld 65,7% (SD 25,3) voor cromoglycaat vs 64,3% (SD 24,5) voor placebo; 95%-BI voor het verschil -8,46-5,70) noch in enige andere uitkomstmaat.

Beschouwing Ons onderzoek in de huisartspraktijk laat zien dat inhalatietherapie met een voorzetkamer met gezichtsmasker haalbaar is bij een meerderheid van de kinderen jonger dan 4 jaar. Langetermijnprofylaxe met geïnhalerd cromoglycaat is echter niet effectiever dan placebo in deze leeftijdsgroep.

Inleiding

Aandoeningen van de luchtwegen vormen een belangrijke bron van morbiditeit bij jonge kinderen¹. De prevalentie van astma en langdurig *wheezing* bij kinderen van 1 t/m 3 (1-3) jaar ligt tussen 10 en 20 procent;^{2,3} de variatie is waarschijnlijk het gevolg van verschillen in definitie. Nationale en internationale consensusrapporten bevelen cromoglycaat aan als onderhoudsmedicatie van eerste keuze bij jonge kinderen met matig ernstig astma.^{4,5}

Cromoglycaat is een veilig profylactisch geneesmiddel, dat veel wordt gebruikt voor de behandeling van astma bij kinderen, hoewel het werkingsmechanisme nog niet volledig is opgehelderd.^{6,7} Ondanks wijd verspreid gebruik, is het effect van geïnhalerd cromoglycaat bij zeer jonge kinderen met matig ernstig astma nauwelijks onderzocht. Er zijn verschillende placebogecontroleerde studies⁸⁻¹⁸ gepubliceerd, maar de meeste werden uitgevoerd in het ziekenhuis, betroffen patiënten met ernstig astma, hadden een follow-up <10 weken of hadden betrekking op vernevelde medicatie. In zes van deze onderzoeken werd verbetering van de symptomen gevonden in vergelijking met placebo,⁸⁻¹³ maar in vijf onderzoeken was cromoglycaat niet beter dan placebo.¹⁴⁻¹⁸

Gegevens over het voorschrijven van astmamedicatie in de eerste en tweede lijn laten een afname zien van cromoglycaat en toenemend gebruik van inhalatiesteroïden.¹⁹ Omdat er geen overtuigend bewijs is dat inhalatiesteroïden, zelfs in doses <400 microgram per dag, zonder bijwerkingen zijn bij de langetermijnbehandeling van jonge kinderen, is er potentieel nog steeds een rol weggelegd voor cromoglycaat bij de behandeling van matig ernstig astma.^{20,21} König & Shaffer suggereerden in 1996 op basis van een retrospectief onderzoek dat behandeling met cromoglycaat de langetermijnprognose van astma bij kinderen gunstig beïnvloedt.²²

Verneveling is bij jonge kinderen lastig en tijdrovend en wordt daarom vooral toegepast bij kinderen met ernstig astma. De beschikbaarheid van voorzetkamers met

gezichtsmasker heeft het gebruik van dosisaërosolen uitgebreid naar kinderen met matig ernstig astma. Wij voerden een onderzoek uit om de haalbaarheid en effectiviteit van deze therapie te onderzoeken in een vergelijking van cromoglycaat en placebo.

Methoden

Selectie

Kinderen van 1-3 jaar die in het verleden luchtwegmedicatie voorgeschreven hadden gekregen (orale of geïnhalerde luchtwegverwijders, orale of inhalatiesteroïden, cromoglycaat, nedocromil, ketotifen, depropine) werden geselecteerd uit de elektronische medische dossiers van 151 huisartsen in de regio Rotterdam. Namens de huisartsen werd een postenquête verzonden naar de ouders van deze kinderen met vragen over de luchtwegsymptomen van de kinderen en de actuele astmamedicatie.

Wij definieerden 'matig ernstig astma' als een of meer van de volgende items van toepassing waren:

- >12 episoden van hoesten, wheezing of benauwdheid gedurende het afgelopen jaar;
- recent gebruik van astmamedicatie;
- ten minste twee van de volgende drie items gedurende de afgelopen maand:
 - hoesten, piepen, benauwdheid meer dan eens per week;
 - hinder van luchtwegsymptomen bij dagelijkse activiteiten;
 - hinder van de symptomen tijdens het slapen.

Kinderen die orale of inhalatiesteroïden voorgeschreven hadden gekregen of die waren opgenomen in het ziekenhuis voor acuut astma, werden bij voorbaat uitgesloten wegens 'ernstig astma'.

Met toestemming van de huisarts werd de ouders van elk kind met matig ernstig astma gevraagd deel te nemen aan het onderzoek. Aangeboren afwijkingen en niet-Nederlandssprekende ouders waren exclusiecriteria.

Kinderen werden ingesloten van maart 1995 tot maart 1996, zodat de onderzoeksperiode alle seizoenen omvatte.

Informatie over de oorspronkelijke publicatie en de auteurs: zie pag. 234.

Opzet

Tijdens het eerste bezoek legde de onderzoeksarts de medische voorgeschiedenis en de actuele toestand van het kind vast, werden luchtwegen, oren, neus en keel onderzocht, en werden lengte en gewicht bepaald. De ouders verleenden schriftelijk ‘informed consent’.

De ingesloten kinderen begonnen met een baselineperiode van vier weken, waarin alleen noodmedicatie beschikbaar was (ipratropium + fenoterol aërosol; Berodual, Boehringer Ingelheim, Duitsland). Wanneer het kind reeds profylactische medicatie gebruikte, werd de baselineperiode voorafgegaan door een washoutperiode van drie weken.

Aan het eind van de baselineperiode werden de kinderen *at random* verdeeld over twee therapiegroepen – één met cromoglycaat, de ander met placebo – beide 10 mg (2 puffjes) driemaal daags met een voorzetskamer en een gezichtsmasker (Aerochamber, Boehringer Ingelheim). De onderzoeksmedicatie (cromoglycaat en placebo) werd bereid door Fisons plc, Loughborough, UK. Er werd gerandomiseerd in blokken van zes patiënten, en gestratificeerd voor leeftijd, met blokken per leeftijdsjaar (1, 2 en 3 jaar). De ouders kregen noodmedicatie om te gebruiken bij exacerbaties. De onderzoeksmedicatie werd gedurende vijf maanden gegeven.

De ouders werden geïnstrueerd in het gebruik van de voorzetskamer met medicatie: schudden van het busje, tweemaal in de voorzetskamer spuiten, met een interval van 5 seconden, het gezichtsmasker goed strak om de neus en mond van het kind sluiten vanaf de eerste puf, en het kind normaal laten ademen gedurende 30 seconden. Wij instrueerden de ouders om de voorzetskamer niet vaker dan eens per week schoon te maken met kraanwater en vervolgens te laten drogen.

Gedurende het onderzoek werd elk kind maandelijks thuis bezocht door een onderzoeksvrleegekundige. Tijdens het bezoek controleerde zij de inhalatietechniek en vroeg zij naar luchtweg- of andere symptomen, bijwerkingen, moeilijkheden met de voorzetskamer en huisarts- of specialistbezoeken. Gedurende het gehele on-

derzoek waren ouders, patiënten, huisartsen, onderzoeksarts en verpleegkundigen niet op de hoogte van de inhoud van de cannisters.

Metingen en analyses

Omdat er geen geschikte methode is voor het thuis meten van de longfunctie bij zeer kleine kinderen, zijn symptomen de meest relevante maat voor het effect van de behandeling.²³ Wij vroegen de ouders dagelijks het volgende symptoomscorelijstje in de vullen:

- Heeft u 's nachts hoesten of piepen gehoord? ja/nee
- Is uw kind wakker geweest door hoesten of benauwdheid? ja/nee
- Heeft u overdag hoesten, piepen, volzitten of benauwdheid bemerkt? ja/nee
- Ondervond uw kind hinder in activiteit door de luchtwegklachten? ja/nee
- Hoeveel keer 2 puffjes van het onderzoeksmiddel gegeven vandaag? 0/1/2/3
- Hoeveel puffjes Berodual nodig gehad vandaag? 0/1/2/meer

De primaire uitkomstmaat was de proportie symptoomvrije dagen in maand 2 t/m 5 van de interventieperiode. Andere uitkomstmaten waren het aantal symptomen (mogelijke score van 0 tot 4 per dag), gebruik van noodmedicatie, uitval van deelnemers, behoefte aan additionele medicatie, huisartsbezoek, verwijzingen en de inschatting van de ouders welke behandeling hun kind had gekregen. De ouders van kinderen die tijdens de trial uitvielen, werd gevraagd door te gaan met het invullen van de dagelijkse symptoomscorelijst gedurende de resterende periode.

De huisartsen werd geadviseerd om een korte kuur orale prednison voor te schrijven als de astmasymptomen niet konden worden behandeld met trial- of noodmedicatie. Redenen van uitval waren: meer dan één exacerbatie die behandeld moest worden met orale prednison; het voorschrijven van onderhoudstherapie met inhalatiesteroïden en ziekenhuisopname voor exacerbaties, adenoïdectomie of tonsillectomie.

Bij het begin van de trial wogen wij een steekproef van volle cannisters met onderzoeksmedicatie. Na afloop werden alle cannisters gewogen op dezelfde weegschaal (Mettler AE 260 deltarange, Tiel) om de compliantie vast te stellen.

Een pilotonderzoek wees uit dat kinderen met matig ernstig astma gemiddeld 50 procent symptoomvrije dagen hebben (conform *Cogswell et al.*⁹). Om een verschil aan te tonen in de proportie symptoomvrije dagen tussen cromoglycaat- en placebogroep van 20 procent met een significantiedrempel van 5 procent en een power van 80 procent, bij een veronderstelde standaarddeviatie van 32 procent (zoals berekend uit de baselineperiode), zouden 40 kinderen per groep nodig zijn. Wij besloten meer kinderen in te sluiten om subgroupanalyses mogelijk te maken.

De wijze van data-analyse werd vastgelegd voordat de randomisatiecode werd verbroken. De analyse werd uitgevoerd zowel naar de toegewezen therapie ('intention to treat') als naar feitelijk ontvangen therapie ('on treatment'). Wij analyseerden de belangrijkste effectparameter, de proportie symptoomvrije dagen, door middel van een 'repeated-measures covariantie-analyse'. Dit model bevat zowel de gemiddelde respons gedurende de behandelperiode (om een mogelijk behandeldeffect vast te stellen) als een lineaire trend (om een mogelijke interactie van behandeling met tijd vast te kunnen stellen) van afhankelijke variabelen. Onafhankelijke variabelen waren onderzoeksmedicatie (cromoglycaat, placebo); geslacht; seizoensinvloed (herfst+winter versus lente+zomer); roken door de ouders; voedsallergie; eczeem; ervaring met inhalatietherapie en positieve familie-anamnese (alle nee/ja). Leeftijd (maanden) en baselinewaarden van de proportie symptoomvrije dagen werden gebruikt als covariaten. In verband met een mogelijk niet-normale verdeling werd dezelfde analyse uitgevoerd op arcsinuswortel-getransformeerde uitkomstmaten.²⁴

Subgroupanalyses werden verricht voor geslacht, leeftijd en seizoen. Verschillen

in bijwerkingen en secundaire effectmaten werden getoetst door middel van χ^2 -toets, t-toets en Fishers exacttoets (tweezijdig).

De Medisch Ethische Commissie van de Erasmus Universiteit Rotterdam/Academisch Ziekenhuis Rotterdam verleende goedkeuring.

Resultaten

Onderzoekspopulatie

In totaal 2855 kinderen die voorheen specifieke luchtwegmedicatie voorgeschreven hadden gekregen, werden geselecteerd in 151 huisartspraktijken (figuur 1). De respons op de vragenlijst was 65 procent. Respondenten en non-respondenten verschilden niet qua leeftijd en voorgeschreven medicatie.

In totaal 553 kinderen (30 procent van

de respondenten) voldeden aan de inclusiecriteria voor matig ernstig astma. Van hen werden 104 kinderen niet uitgenodigd voor deelname, op grond van de volgende overwegingen:

- de huisarts keurde inclusie niet goed (meestal wegens sociale omstandigheden) 20
- de ouders konden niet worden bereikt 43
- aangeboren afwijkingen 3
- taalproblemen 11
- inmiddels behandeling met corticosteroiden 21
- een geplande verwijdering van de neus- of keelamandelen in de nabije toekomst 6

Aldus werden 449 kinderen en hun ouders uitgenodigd om deel te nemen.

Tussen maart 1995 en maart 1996 begonnen 232 kinderen (42 procent van degenen met matig ernstig astma) de baseline- of

washout-periode. De andere 217 kinderen begonnen niet; de ouders van 72 kinderen weigerden deel te nemen, omdat zij haalbaarheidsproblemen verwachtten, in 109 gevallen wilden de ouders de huidige therapie niet veranderen, 27 wilden niet aan onderzoek meedoen en 9 weigerden om onbekende redenen.

Daarnaast vielen 14 kinderen uit tijdens de baseline- of washout-periode, doordat inhalatie niet haalbaar bleek (3), het kind een exacerbatie van astma had (5), een KNO-operatie werd gepland (2) of om andere redenen (4). Uiteindelijk resteerden 218 kinderen, van wie er 109 werden toegewezen aan de cromoglycaatgroep en 109 aan de placebogroep.

De groepen waren vergelijkbaar, behalve met betrekking tot baselinesymptoomscores (tabel 1).

Gedurende de trialperiode vielen 51 kinderen uit (23 procent): 28 in de cromoglycaatgroep en 23 in de placebogroep (figuur 1). Van de 1-jarigen vielen 23 kinderen (37 procent) voortijdig uit, van de 2-jarigen 11 (16 procent) en van de 3-jarigen 17 (19 procent). De belangrijkste redenen voor uitval van de 1-jarigen waren de problemen die ouders ondervonden bij het gebruik van de voorzetskamer. Bij de kinderen die voortijdig stopten, gingen de ouders van 38 kinderen (23 cromoglycaat, 15 placebo) door met het registreren van symptomen, zij het dat 14 van hen dat slechts gedurende een deel van de resterende periode deden. De ouders van 13 kinderen (5 cromoglycaat, 8 placebo) wilden niet doorgaan met de symptoomregistratie.

Per saldo voltooiden 167 kinderen (77 procent) het onderzoek met de aan hen toegewezen medicatie.

Haalbaarheid en effectiviteit

De ouders van 40 (37 procent) kinderen in de cromoglycaatgroep en 33 (30 procent) kinderen in de placebogroep rapporteerden bijwerkingen (tabel 2). In geen van beide groepen werden ernstige bijwerkingen geconstateerd door ouders of huisartsen. Eczeem op de plaats van het masker kwam voor bij vijf kinderen in de cromoglycaatgroep.

Figuur 1 Het trialprofiel

Vragenlijst verzonden		
2855 kinderen	⇒	999 non-respondenten
↓		
1856 respondenten	⇒	1303 voldeden niet aan inclusiecriteria
↓		
553 voldeden aan criteria voor matig ernstig astma	⇒	104 werden uitgesloten
↓		
449 werden uitgenodigd voor deelname	⇒	217 zagen af van deelname
↓		
232 begonnen aan washout/baseline	⇒	14 uitvallers
↓		
218 werden gerandomiseerd		
<hr/>		
↓		↓
109 in cromoglycaatgroep		109 in placebogroep
↓		↓
28 uitvallers		23
15 inhalatie niet haalbaar		8
3 niet gemotiveerd		4
3 KNO-procedure		1
5 exacerbatie astma		5
2 bijwerkingen		5
81 studie voltooid		86

glycaatgroep en bij geen enkel kind in de placebogroep ($p=0,052$). Negen kinderen in de cromoglycaatgroep hoestten na inhalatie, tegen één kind in de placebogroep ($p=0,02$). Andere bijwerkingen kwamen in gelijke mate voor in beide groepen.

De therapietrouw werd door ons geschat op basis van de gewichten van de teruggenomen cannisters (gemiddeld voor de cromoglycaatgroep 310 gram [SE 4], placebogroep 311 gram [SE 4]. Van de kinderen die het onderzoek voltooiden, gebruikten 66 (81 procent) in de cromoglycaatgroep en 65 (76 procent) in de placebogroep meer dan 80 procent van de aanbevolen totale dosis ($p=0,35$).

Gemiddeld was de proportie symptoomvrije dagen over de maanden 2-5 in de cromoglycaatgroep 65,7 procent (SD 25,3), tegen 64,3 procent (24,5) in de placebogroep (95%-betrouwbaarheidsinterval voor het verschil, placebo minus cromoglycaat, $-8,46-5,70$). In beide groepen kinderen verbeterde de proportie symptoomvrije dagen significant gedurende de behandeling (gepaarde t-test, $p<0,01$; 95%-BI, behandeling minus baseline, cromoglycaat 5,1-17,5, placebo 11,9-23,3). Er was geen significant verschil in deze toename tussen de groepen (figuur 2). Het 95%-betrouwbaarheidsinterval voor het verschil tussen placebo en cromoglycaat (percentage symptoomvrije dagen) geadjusteerd voor baseline was $-4,6-7,7$. Co-variantie-analyse gaf aan dat er geen significant behandel-effect was, geen significante interactie van behandeling met de tijd, noch invloed van leeftijd, geslacht, eczeem, vertrouwdheid met inhalatietherapie, seizoen of roken van de ouders op de totale proportie symptoomvrije dagen. Baselinewaarden waren voorspellend voor de uitkomst van de interventieperiode. Analyse van de getransformeerde gegevens leverde geen andere resultaten op.

'On treatment'-analyse werd uitgevoerd door het herhalen van de toetsen bij de kinderen die meer dan 80 procent van de voorgeschreven medicatie hadden gebruikt (66 cromoglycaat, 65 placebo). Wij konden geen significante verschillen in uitkomst vinden (95%-BI voor verschil

tussen placebo en cromoglycaat $-8,21-6,41$).

Het aantal symptomen per dag en het gebruik van noodmedicatie per maand

vertoonde geen significante verschillen tussen de beide groepen (figuur 2). Gedurende het onderzoek rapporteerden de ouders van de kinderen in de cromoglycaat-

Tabel 1 Kenmerken van de behandelgroepen aan het begin van het onderzoek

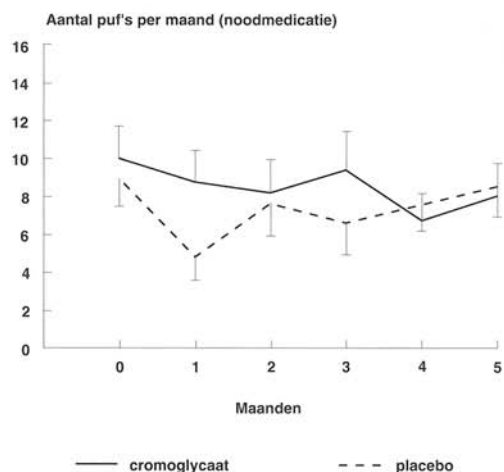
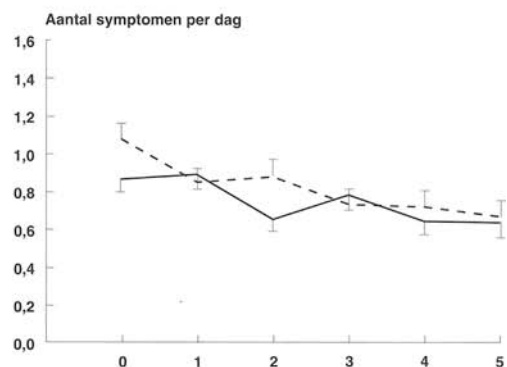
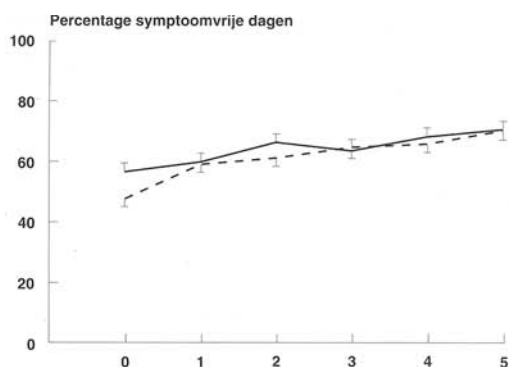
	Cromoglycaat n=109		Placebo n=109	
Gemiddelde leeftijd (SD), in jaren	2,6	(0,9)	2,5	(0,8)
Aantal per leeftijdsgroep				
– 12-23 maanden	34	(31%)	31	(28%)
– 24-35 maanden	32	(29%)	36	(33%)
– 36-48 maanden	43	(39%)	42	(39%)
Jongens/meisjes	58/51		64/45	
Medische voorgeschiedenis				
– gemiddelde (SD) % klachtenvrije dagen tijdens baselineperiode	56,5	(31,3)	47,6	(33,2)
– ervaren seizoensinvloed	60	(55%)	57	(52%)
– eczeem	61	(56%)	63	(58%)
– voedingsallergie	48	(44%)	47	(43%)
– astma ook door inspanning	36	(33%)	36	(33%)
– ervaring met inhalatietherapie	40	(37%)	36	(33%)
– positieve familie-anamnese astma	72	(66%)	58	(53%)
Gezinskenmerken				
– rokende ouders	73	(67%)	58	(53%)
– gemiddelde (SD) leeftijd moeder bij geboorte kind	28,7	(4,5)	28,7	(4,1)
– allochtoon	5	(5%)	9	(8%)
– op crèche of peuterspeelzaal	43	(39%)	49	(45%)
– gemiddelde (SD) plaats in kinderrij	1,85	(0,89)	1,94	(0,83)
– lage opleiding moeder*	66	(61%)	71	(65%)
– lage opleiding vader*	44	(40%)	41	(38%)
Antropometrie				
– gemiddelde (SD) lengte (cm)	93	(9)	93	(8)
– gemiddeld (SD) gewicht (kg)	15,9	(3,1)	15,5	(2,7)

* ≤ 4 jaar onderwijs na lagere school.

Tabel 2 Bijwerkingen

	Cromoglycaat n=109		Placebo n=109	
Geen bijwerkingen	69	(63%)	73	(67%)
Gedrag				
– actiever	6	(6%)	12	(11%)
– minder actief	8	(7%)	5	(5%)
Huid				
– eczeem rond neus en mond	5	(5%)	0	
– andere huidproblemen	7	(6%)	8	(7%)
Hoesten na inhalatie	9	(8%)	1	(1%)
Maagdarmproblemen	5	(5%)	6	(6%)
Anders	5	(5%)	4	(4%)

Figuur 2 Gemiddelde (SD) proportie klachtenvrije dagen, aantal symptomen per dag, en gebruik van noodmedicatie



groep 368 ziekte-episoden, vaak met luchtwegsymptomen (164 episoden bij 83 kinderen). De ouders van kinderen in de placebogroep rapporteerde 362 ziekte-episoden, waarvan 181 met luchtwegsymptomen (88 kinderen). In de cromoglycaatgroep bezochten 35 kinderen de huisarts voor astma (61 bezoeken), tegen 47 kinderen (85 bezoeken) in de placebogroep ($p=0,14$). Aanvullende medicatie werd gebruikt bij respectievelijk 29 en 35 kinderen in cromoglycaat- en placebogroep: antibiotica (13 versus 21), orale steroïden (8 in elke groep), inhalatiesteroïden (3 versus 5), depropine (5 versus 6), promethazine (3 versus 7), salbutamol (6 versus 1) en ketotifen (3 versus 1).

De groei van de kinderen gedurende de onderzoeksperiode, zowel in lengte als gewicht, was vergelijkbaar in beide groepen.

De ouders van 29 procent van de kinderen in de cromoglycaatgroep raadden de behandeling juist, terwijl 37 procent dacht dat hun kind placebo had ontvangen. In de placebogroep raadde 30 procent van de ouders de behandeling juist en dacht 33 procent dat hun kind cromoglycaat had gekregen. De overige ouders wisten het niet.

Beschouwing

Dit onderzoek naar langetermijn profylactische inhalatietherapie met voorzetskamer en gezichtsmasker bij 1-3-jarigen met matig ernstig astma laat zien dat de behandeling thuis uitvoerbaar is bij deze leeftijdsgroep: 77 procent van de kinderen in ons onderzoek gebruikte de therapie gedurende 5 maanden, en 78 procent van hen gebruikte minimaal 80 procent van de aanbevolen dosis. Van degenen die voortijdig stopten, had 45 procent problemen met het gebruik van de voorzetskamer, vooral bij de 1-jarigen.

Wij vonden geen verschillen in uitvoerbaarheid en therapietrouw tussen de behandelgroepen. Daarentegen vonden Gibson *et al.*²⁵ matige therapietrouw in een twee maanden durend observationeel onderzoek bij jonge kinderen die een kinder-

longziektenkliniek bezochten. In een onderzoek om therapietrouw vast te stellen bij volwassenen in de huisartspraktijk, vonden Dekker *et al.*²⁶ dat slechts 30 procent als compliant geclassificeerd kon worden. Wij denken dat onze gunstiger resultaten verklaard kunnen worden door selectiebias van gemotiveerde ouders en de intensieve begeleiding door de onderzoeksverpleegkundigen.

Beide groepen verbeterden significant qua proportie symptoomvrije dagen. Deze bevinding is te verklaren door het placebo-effect en de persoonlijke begeleiding tijdens het onderzoek, zoals regelmatig wordt gevonden in trials bij kinderen met astma.

De groepen verschilden niet in proportie symptoomvrije dagen. Wij konden evenmin subgroepen identificeren waarbij de respons op cromoglycaat werd beïnvloed door leeftijd, geslacht, positieve familie-anamnese, atopie, seizoen, of rookgewoonten van de ouders. Geller-Bernstein & Levin¹¹ vonden een effect van cromoglycaat bij kinderen van 12 maanden en ouder, maar niet bij jongere kinderen.

Vermeldenswaardige bijwerkingen waren hoesten na inhalatie en eczeem rond de mond. Het eerste is bekend, het laatste werd eenmaal eerder gerapporteerd, bij één kind in een onderzoek met 29 kinderen.¹⁵

Het uitblijven van effect van de behandeling met cromoglycaat in dit onderzoek studie kan zijn veroorzaakt door de gebruikte voorzetskamer; deze zou meer medicatie vasthouden dan andere voorzetskamers,²⁷⁻²⁹ zodat misschien de dosis die de longen bereikte, onvoldoende was. Anderzijds was de medicatieafgifte in andere onderzoeken waarin deze voorzetskamer bij kinderen werd gebruikt, wél bevredigend.^{30,31}

Er zijn weinig gegevens over het vaststellen en begeleiden van astma bij kleine kinderen, waarschijnlijk doordat astma en wheezing bij kleine kinderen slecht zijn gedefinieerd. De beperkende factor is ons onvermogen om de aandoening te meten. De meeste behandelingschema's zijn geba-

seerd op symptomen, hoewel deze niet specifiek zijn en eveneens slecht gedefinieerd. Evenmin zijn scoresystemen adequaat geëvalueerd.³² Omdat symptomen echter direct gerelateerd zijn aan de ziektebelasting, betwijfelen wij of andere, meer objectieve ziektematen superieur zouden zijn.

We denken niet dat de groepsgrootte onze conclusies beperkt. Uit het 95%-betrouwbaarheidsinterval kunnen wij afleiden dat het verschil tussen cromoglycaat en placebo, indien aanwezig, niet van klinische betekenis is.

Onze conclusie is dat inhalatietherapie driemaal daags met een voorzetskamer met gezichtsmasker bij jonge kinderen met matig ernstig astma uitvoerbaar is, maar dat behandeling met cromoglycaat op deze wijze niet effectiever is dan placebo. Wij konden geen voordeel van de behandeling met cromoglycaat aantonen dat opweegt tegen de inspanningen en kosten gemoeid met deze therapie. Wij steunen dan ook de plannen van nationale en internationale consensusgroepen om de aanbeveling in te trekken dat cromoglycaat het inhalatieproylacticum van eerste keuze is bij de initiële behandeling van astma.³³

Auteurs

Instituut Huisartsgeneeskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam.

M.J.A. Tasche, huisarts; dr. J.C. van der Wouden, onderzoekscoördinator; J.H.J.M. Uijen, huisarts; B.P. Ponsioen, huisarts; R.M.D. Bernsen, biostatisticus.

Afdeling Kindergeneeskunde, Erasmus Universiteit en Academisch Ziekenhuis Rotterdam/Sophia Kinderziekenhuis.

Dr. L.W.A. van Suijlekom-Smit, kinderarts; prof. dr. J.C. de Jongste, hoogleraar kinderlongziekten. M.J.A. Tasche voerde het onderzoek uit. J.C. van der Wouden begeleidde het onderzoek en was met J.H.J.M. Uijen en B.P. Ponsioen verantwoordelijk voor het design. R.M.D. Bernsen voerde de belangrijkste analyses uit. L.W.A. van Suijlekom-Smit en J.C. de Jongste adviseerden over het design en de interpretatie van de uitkomsten. Alle auteurs droegen bij aan het schrijven van het artikel.

Correspondentie: M.J.A. Tasche, Instituut Huisartsgeneeskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam, Postbus 1738. 3000 DR Rotterdam.

Dit artikel is eerder gepubliceerd als: Tasche MJA, Van der Wouden JC, Uijen JHJM, Ponsioen BP, Bernsen RMD, Van Suijlekom-Smit LWA, De Jongste JC. Randomised placebo-controlled trial of inhaled sodium cromoglycate in 1-4 year-old children with moderate asthma. *Lancet* 1997;350:1060-4.

Dankbetuiging

Het onderzoek werd gesubsidieerd door het Nederlands Astma Fonds (subsidienummer 93.37). Wij danken de ouders, kinderen en huisartsen die deelnamen, Fisons voor het leveren van de onderzoeksmedicatie, Boehringer Ingelheim voor het leveren van de noodmedicatie en de Aerochambers, M.J. van Huuksloot-Bischoff en P.D. de Jonge voor het veldwerk, en Th. Stijnen voor statistisch advies.

Literatuur

- McCormick A, Fleming D, Charlton J. Morbidity statistics from general practice. Fourth national study, 1991-1992. London: HMSO, 1995.
- Luyt DK, Burton PR, Simpson H. Epidemiological study of wheeze, doctor diagnosed asthma, and cough in preschool children in Leicestershire. *BMJ* 1993;306:1386-90.
- Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax* 1992; 47:537-42.
- British Thoracic Society and others. Guidelines for the management of asthma: a summary. *BMJ* 1993;306:776-82.
- Dirksen WJ, Geyer RMM, De Haan M, et al. NHG-standaard Astma bij Kinderen. *Huisarts Wet* 1992;35:355-9.
- Zeffren BS, Windom HH, Bahna SL. Modern treatment of asthma in children. *Adv Pediatr* 1996; 43:423-68.
- Hoag JE, McFadden ER. Long-term effect of cromolyn sodium on nonspecific bronchial hyperresponsiveness: a review. *Ann Allergy* 1991; 66:53-63.
- Yuksel B, Greenough A. Inhaled sodium cromoglycate for pre-term children with respiratory symptoms at follow-up. *Respir Med* 1992;86: 131-4.
- Cogswell JJ, Simpkins MJ. Nebulised sodium cromoglycate in recurrently wheezy preschool children. *Arch Dis Child* 1985;60:736-8.
- Miraglia de Giudici M, Capristo A, Maiello N, Apuzzo G. Nebulized sodium cromoglycate for the treatment of asthma in children under five years of age. *Mod Probl Paediatr* 1982;21:122-7.
- Geller-Bernstein C, Levin S. Nebulised sodium

- cromoglycate in the treatment of wheezy bronchitis in infants and young children. *Respiration* 1982;43:294-8.
- 12 Glass J, Archer LNJ, Adams W, Simpson H. Nebulised cromoglycate, theophylline, and placebo in preschool asthmatic children. *Arch Dis Child* 1981;56:648-51.
 - 13 Hiller EJ, Milner AD, Lenney W. Nebulized sodium cromoglycate in young asthmatic children. *Arch Dis Child* 1977;52:875-6.
 - 14 Furfaro S, Spier S, Drblik SP, et al. Efficacy of cromoglycate in persistently wheezing infants. *Arch Dis Child* 1994;71:331-4.
 - 15 Bertelsen A, Andersen JB, Busch P, et al. Nebulised sodium cromoglycate in the treatment of wheezy bronchitis. *Allergy* 1986;41:266-70.
 - 16 Henry RL, Hiller EJ, Milner AD, et al. Nebulised ipratropium and sodium cromoglycate in the first two years of life. *Arch Dis Child* 1984;59:54-7.
 - 17 Varsano I, Mukamel M, Shuper A, et al. The efficiency of nebulization treatment with water compared to sodium cromoglycate in reducing upper respiratory infections in children. *Helv Paediatr Acta* 1983;38:335-9.
 - 18 Lenney W, Milner AD. Nebulised sodium cromoglycate in the preschool wheezy child. *Arch Dis Child* 1978;53:474-6.
 - 19 Warner JO. Review of prescribed treatment for children with asthma in 1990. *BMJ* 1995;311:663-6.
 - 20 Doull IJM, Donovan SJ, Wood PJ, Holgate ST. Bloodspot cortisol in mild asthma: the effect of inhaled corticosteroids. *Arch Dis Child* 1995;72:321-4.
 - 21 Bisgaard H, Pedersen S. Safety of treatment. *Eur Respir J* 1996;8(suppl):28-34.
 - 22 König P, Shaffer J. The effect of drug therapy on long-term outcome of childhood asthma: a possible preview of the international guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1103-11.
 - 23 Wilson N, Van Bever H. Overall symptom measurement: which approach? *Eur Respir J* 1996;21(suppl):8-11.
 - 24 Rao CR. *Linear statistical inference and its applications*. London: Wiley, 1973. p. 427-32.
 - 25 Gibson NA, Ferguson AE, Aitchison TC, Paton JY. Compliance with inhaled asthma medication in preschool children. *Thorax* 1995;50:1274-9.
 - 26 Dekker FW, Dieleman FE, Kaptein AA, Mulder JD. Compliance with pulmonary medication in general practice. *Eur Respir J* 1993;6:886-90.
 - 27 Agertoft L, Pedersen S. Influence of spacer device on drug delivery to young children with asthma. *Arch Dis Child* 1994;71:217-20.
 - 28 Bisgaard H, Anhoj J, Klug B, Berg E. A non electrostatic spacer for aerosol delivery. *Arch Dis Child* 1995;73:226-30.
 - 29 Salmon B, Wilson NM, Silverman M. How much aerosol reaches the lungs of wheezy infants and toddlers? *Arch Dis Child* 1990;65:401-3.
 - 30 Conner WT, Dolovich MB, Frame RA, Newhouse MT. Reliable salbutamol administration in 6- to 36-month-old children by means of a metered dose inhaler and Aerochamber with mask. *Pediatr Pulmonol* 1989;6:263-7.
 - 31 Sly RM, Barbera JM, Middleton HB, Eby DM. Delivery of albuterol aerosol by aerochamber to young children. *Ann Allergy* 1988;60:403-6.
 - 32 Silverman M. Outcome measures: an overview. *Eur Respir J* 1996;9(suppl):1-3.
 - 33 British asthma guidelines coordinating committee. British guidelines on asthma management: 1995 review and position statement commenting on the guidelines in the light of recent evidence. *Thorax* 1997;52(suppl):1-21. ■

Abstract

Tasche MJA, Van der Wouden JC, Uijen JHJM, Ponsioen BP, Bernsen RMD, Van Suijlekom-Smit LWA, De Jongste JC. Inhaled sodium cromoglycate in 1 to 4 year old children with moderate asthma. A randomised placebo-controlled trial. *Huisarts Wet* 1998;41(5):229-35.

Originally published as: Tasche MJA, Van der Wouden JC, Uijen JHJM, Ponsioen BP, Bernsen RMD, Van Suijlekom-Smit LWA, De Jongste JC. Randomised placebo-controlled trial of inhaled sodium cromoglycate in 1 to 4 year old children with moderate asthma. *Lancet* 1997;350: 1060-4.

Background Inhalation therapy with sodium cromoglycate is recommended as first step prophylactic treatment in moderate asthma in children. The availability of spacer devices with face mask has extended the applicability of metered

dose inhalers to children of preschool age. We studied the feasibility and effects of this therapy compared to placebo in children aged 1 to 4 years.

Methods Children 1 to 4 years of age, with moderate asthma (n=218) were recruited through 151 general practitioners and were prescribed sodium cromoglycate (10 mg three times per day) or placebo, given by spacer device with face-mask (Aerochamber7), randomised and double blind, for 5 months. Rescue medication was available during the baseline period of 1 month and the intervention period. Parents completed a daily symptom-score list. Primary outcome measure was the proportion of symptom-free days in month 2 to 5. Analysis was both by intention to treat and on treatment.

Results 167 (77 per cent) of all children completed the trial, 131 (78 per cent) of them used at least 80 per cent of the recommended dose. Of the 51 children who stopped prematurely, 23 had feasibility problems. The mean proportion of symptom-free days for both groups was greater for the treatment period than for the baseline period (95% CI for mean difference 5.1 to 17.5 cromoglycate, 11.9 to 23.3 placebo). However there were no differences between the sodium cromoglycate and placebo groups in the proportion of symptom-free days (mean 65.7 [SD 25.3] vs 64.3 [24.5] per cent; 95% CI for difference -8.46 to 5.70) or in any other outcome measure.

Conclusions Our study in a general practice setting shows that inhalation therapy with a spacer device and face-mask is feasible in a majority of children below the age of four. However, long-term prophylactic therapy with inhaled sodium cromoglycate is not more effective than placebo in this age-group.

Keywords Asthma; Family practice; Inhalation therapy; Preschool children; Randomised clinical trial; Sodium cromoglycate.

Correspondence M.J.A. Tasche MD, Department of General Practice, Erasmus University Rotterdam, PO Box 1738, 3000 DR Rotterdam, The Netherlands.