

# 1 Prednisolon en dexamethason bij acuut astma

## 2 Uitgangsvragen

3 Is behandeling met orale dexamethason een alternatief voor prednisolon (non-inferior/beter) voor kinderen  
4 met een ernstige exacerbatie van astma of status astmaticus op de SEH?

- 5 P: Kinderen (1-5 jaar en 6-18 jaar) met een ernstige astma-exacerbatie of status astmaticus op de SEH  
6 I: Behandeling met dexamethason: verschillende behandelduur en doseringen, incl. oplaaddosis  
7 C: Behandeling met prednisolon: verschillende behandelduur en doseringen  
8 O: Opname, exacerbatiedagen, opnameduur, snelheid optreden effect, bijwerkingen (afhankelijk van  
9 totaal dosis corticosteroiden), heropname/re-exacerbatie

10 Is orale behandeling met prednisolon 1 mg/kg/dag net zo goed als met 2 mg/kg/dag en behandelduur 3 da-  
11 gen net zo goed als 5 dagen

- 12 P: Kinderen (1-5 jaar en 6-18 jaar) met een ernstige astma-exacerbatie of status astmaticus op de SEH  
13 I: - Behandeling met prednisolon 1 mg/kg/dag p.o. en/of  
14 - Behandelduur 3 dagen  
15 C: - Behandeling met prednisolon 2 mg/kg/dag p.o. en/of  
16 - Behandelduur 5 dagen  
17 O: Opname, exacerbatiedagen, opnameduur, snelheid optreden effect, bijwerkingen (afhankelijk van  
18 totaal dosis corticosteroiden), heropname/re-exacerbatie

## 19 Achtergrond

20 Bij behandeling van een status astmaticus is naast bronchusverwijding ook behandeling nodig van de inflam-  
21 matoire component ten gevolge van bronchuswandverdikking. Orale corticosteroiden zijn potent in het te-  
22 rugdringen van deze (slijmvlies)zwellings, maar ook gekend om hun potentiële bijwerkingen bij (langduriger)  
23 gebruik.(1) Er zijn verschillen in potentie, werkingssnelheid en respons op verschillende orale corticostero-  
24 iden. Als verbetering snel gewenst is, zou de keuze van het orale corticosteroid een verschil kunnen maken  
25 in onder andere snelheid van respons op behandeling, kans op ziekenhuisopname en extra zuurstofbe-  
26 hoefte.

27 Er is voldoende bewijs dat orale corticosteroiden bij kinderen met milde, matige en ernstige astma exacerba-  
28 ties de kans op opname, terugkomen van een astma-aanval en van gebruik van beta-2-mimetica verminde-  
29 ren.(1)

30 Om zo snel mogelijk effect te bewerkstelligen op momenten dat orale corticosteroiden echt nodig zijn, bij  
31 een zo laag mogelijke dosering van medicatie en met zo min mogelijk bijwerkingen, zijn verschillende medi-  
32 camenten en doseringsregimes bekend.

## 33 Methode

### 34 Systematische review

35 Voor het beantwoorden van deze vragen is een systematische review van de literatuur uitgevoerd.

### 36 Zoekstrategie en selectie van de literatuur

37 Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag is op 5 april 2019 gezocht in Medline en Embase (search  
38 strategie zie [bijlage 1](#)). De literatuur is vervolgens geselecteerd op onderwerp (sluit het artikel aan bij de uit-  
39 gangsvraag?), studiekeurmerken (systematische reviews, al dan niet met meta-analyses of RCT's) en artikellei-  
40 genschappen (abstract aanwezig, artikel in volledige tekst verkrijgbaar in Nederland, gepubliceerd in Neder-  
41 landse, Engelse of Duitse taal). De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 2](#). De eerste ronde literatuur-  
42 selectie gebeurde op basis van de abstracts, waarna van 17 artikelen de volledige tekst werd bestudeerd.  
43 Daarvan bleken 13 artikelen geschikt voor beoordeling van de uitgangsvraag.(1-13) Twee van de artikelen

44 betroffen recente Cochrane systematische reviews van goede kwaliteit.(1, 8) In de literatuurselectie zaten  
45 nog eens twee reviews, maar de studies die hierin waren opgenomen waren ook geïncludeerd in de  
46 Cochrane reviews, waarbij de Cochrane reviews recenter, completer en van een betere kwaliteit waren.(7,  
47 10) Deze reviews zijn derhalve verder niet meegenomen. Vijf gevonden RCT's waren opgenomen in één van  
48 de Cochrane reviews en beschreven geen andere uitkomstmaten dan in de Cochrane reviews; deze zijn  
49 daarom ook niet nader geanalyseerd.(2, 5, 6, 9, 12) Eén aanvullende RCT was weliswaar opgenomen in één  
50 van de Cochrane reviews, maar is aanvullend geanalyseerd, omdat hierin een uitkomstmaat werd behandeld  
51 die niet in de Cochrane review werd bestudeerd.(4) Tot slot zijn er nog 3 aanvullende RCT's.(3, 11, 13) De  
52 zoekactie is geactualiseerd op 9 juni 2020. Hierbij werden 12 aanvullende abstracts gevonden. Na selectie  
53 van de abstracts op bovengenoemde criteria bleven vier artikelen over, waarvan de volledige tekst is bestu-  
54 deerd. Uiteindelijk bleef één artikel over, waarvan de resultaten aan deze review zijn toegevoegd.(14) Voor  
55 deze evidence review zijn resultaten uit verschillende studies gecombineerd in eigen specifieke meta-analy-  
56 ses met behulp van RevMan.

## 57 Resultaten

58 Kirkland et al. voerden een Cochrane systematische review uit, waarin zij een eenmalige dosis dexametha-  
59 son intramusculair 0,3/0,6/1,7 mg/kg vergeleken met 3/5 dagen orale prednisolon 2 mg/kg/dag bij kinderen  
60 met astma die de SEH verlaten. In dit onderzoek zijn 4 trials met in totaal 284 kinderen opgenomen en de  
61 auteurs onderzochten het aantal re-exacerbaties, heropnames en ernstige bijwerkingen.(8) Normansell et al.  
62 voerden eveneens een Cochrane systematische review uit, waarin zij oraal prednisolon in diverse doseringen  
63 en behandelduren vergeleken met oraal dexamethason in diverse doseringen en behandelduren bij kinderen  
64 met een astma-exacerbatie. In dit onderzoek werden 9 RCT's met in totaal 1.819 kinderen geïncludeerd en  
65 de auteurs keken naar ziekenhuisopnames, heropnames, re-exacerbaties, ernstige bijwerkingen en bijwer-  
66 kingen.(1) In de RCT van Becker et al. werd oraal prednisolon 2 mg/kg 2 dd vergeleken met intraveneus pred-  
67 nisolon 1 mg/kg 4 dd bij 66 kinderen met een astma-exacerbatie, waarbij gekeken werd naar opnameduur  
68 en bijwerkingen.(3) In de studie van Cronin et al, die ook is opgenomen in de Cochrane review van Norman-  
69 sell et al., werd oraal prednisolon 3 dagen 1 mg/kg/dag vergeleken met oraal dexamethason 0,3 mg/kg een-  
70 malig bij 226 kinderen met een astma-exacerbatie; aanvullend aan de uitkomstmaten in de Cochrane review  
71 werd ook de opnameduur onderzocht.(4) Paniagua et al. onderzochten verschillen tussen oraal dexametha-  
72 son (0,6 mg/kg op SEH, met herhaling na 24 uur) en 5 dagen oraal prednisolon (1,5 mg/kg op SEH, daarna  
73 tweemaal daags 1 mg/kg op dag 2-5) bij 557 kinderen met een astma-exacerbatie; zij keken naar ziekenhuis-  
74 opnames, re-exacerbatie (ongepande heropname) en bijwerkingen (braken).(11) Scarfone et al. onderzoch-  
75 ten bij 111 kinderen met een astma-exacerbatie verschillen tussen oraal prednisolon 2 mg/kg en dexametha-  
76 son verneveling 1,5 mg/kg. Zij keken naar ziekenhuisopname, ontslag na 2 uur en heropname.(13) Wei et al.  
77 voerden een systematische review uit, waarin zij oraal dexamethason 1 of 2 dagen vergeleken met oraal  
78 prednisolon 3 tot 6 dagen bij kinderen met een astma-exacerbatie op de SEH.(14) In dit onderzoek zijn zeven  
79 RCT's opgenomen met in totaal 1630 kinderen. De auteurs onderzochten re-exacerbaties (relapse), zieken-  
80 huisopname en braken.

81 Een tabel met studiekarakteristieken is opgenomen in [bijlage 3](#).

## 82 Kwaliteit van bewijs

83 GRADE Evidence Profiles zijn weergegeven in [bijlage 4](#).

84 Voor de vergelijking tussen dexamethason en prednisolon werden voor de uitkomstmaat exacerbatiedagen  
85 geen resultaten gevonden. Voor de vergelijking kort gebruik/lage dosering prednisolon met lang ge-  
86 bruik/hoge dosering prednisolon werden voor de uitkomstmaten exacerbatiedagen en snelheid optreden  
87 effect geen resultaten gevonden. Hierdoor kon de kwaliteit van bewijs niet bepaald worden. Voor alle ove-  
88 rige uitkomstmaten was de kwaliteit van bewijs matig tot zeer laag, vanwege de volgende factoren:

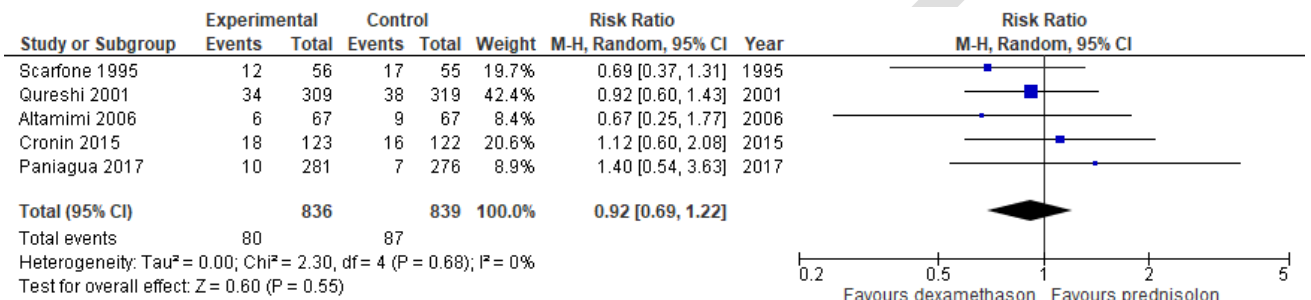
- In veel van de geïncludeerde studies waren er problemen met randomisatie, blinding en/of incomplete rapportage van uitkomsten.
- Er is sprake van zeer onzekere schatting van de resultaten, omdat er meestal maar weinig patiënten in de vergelijkingen waren opgenomen en er maar weinig kinderen een bepaald eindpunt (bijv. ziekenhuisopname) bereikten.

94 Effecten

95 *Vergelijking dexamethason met prednisolon*

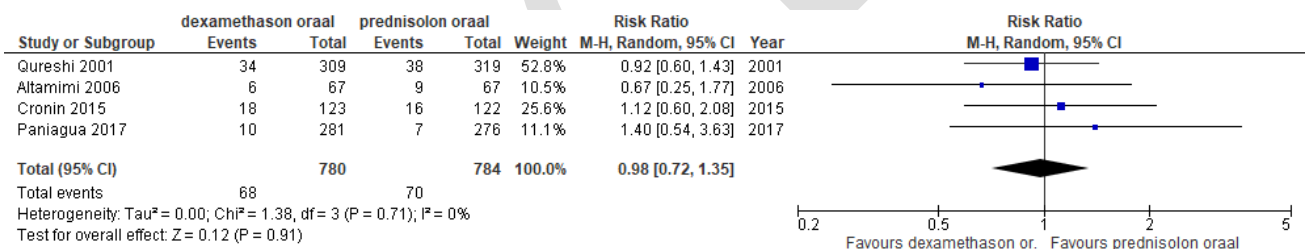
96 Voor de uitkomstmaat exacerbatiedagen zijn geen resultaten beschikbaar. Voor de overige uitkomstmaten  
 97 worden onderstaand de resultaten beschreven:

- Ziekenhuisopname: in een eigen meta-analyse werden de volgende resultaten gevonden:(1, 11, 13, 14)



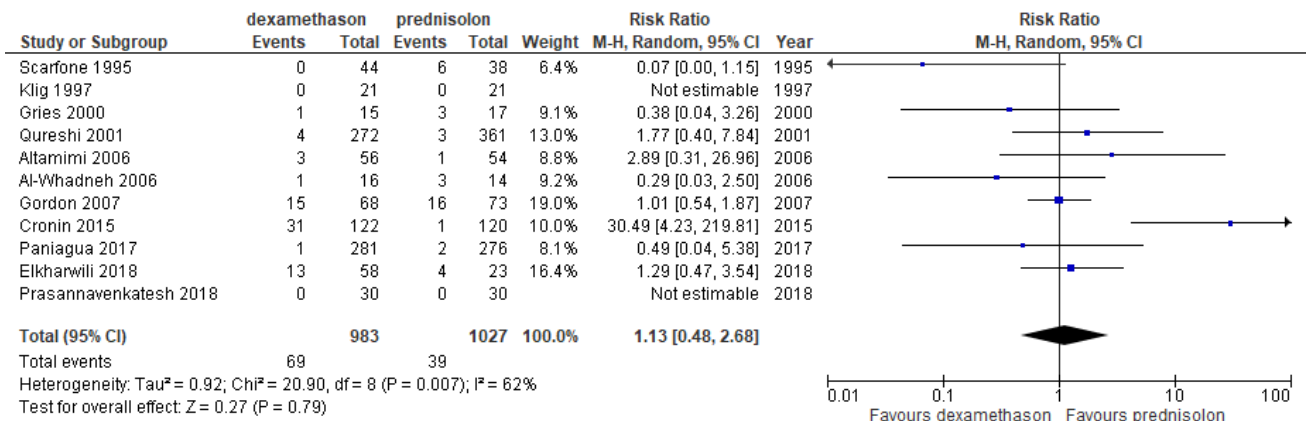
99

100 Er is een subgroepanalyse gedaan waarin alleen studies zijn opgenomen, waarin orale toediening van  
 101 dexamethason werd vergeleken met orale toediening van prednisolon. De resultaten daarvan waren als  
 102 volgt:



103

- Opnameduur: in één RCT onder 226 kinderen met een astma-exacerbatie werd een gemiddeld verschil (MD) in opnameduur gevonden van 0,35 dagen ten faveure van dexamethason (95%BI: 1,4 minder tot 0,69 meer). Dit verschil was niet statistisch significant.(4) In deze RCT werd orale toediening van dexamethason vergeleken met orale toediening van prednisolon.
- Snelheid optreden effect: in één RCT uit 1995 onder 111 kinderen met een astma-exacerbatie werd gekeken naar het percentage ontslag na 2 uur; dit was 23% in de groep met verneveld dexamethason (1,5 mg/kg, max. 45 mg) en 7% in de orale prednisolongroep (2 mg/kg). Het relatief risico (RR) was 3,19 (95%BI: 1,11-9,19). Het absolute risicoverschil (ARR) was 159 meer per 1.000 patiënten (95%BI: 8 meer tot 596 meer). De number-needed-to-treat (NNT) was 6. Dat betekent dat 6 kinderen behandeld moeten worden met verneveld dexamethason in vergelijking met oraal prednisolon om één vroeg ontslag te realiseren.(13)
- Heropname/re-exacerbatie: in een eigen meta-analyse werden de volgende resultaten gevonden:(1, 8, 11, 13, 14)



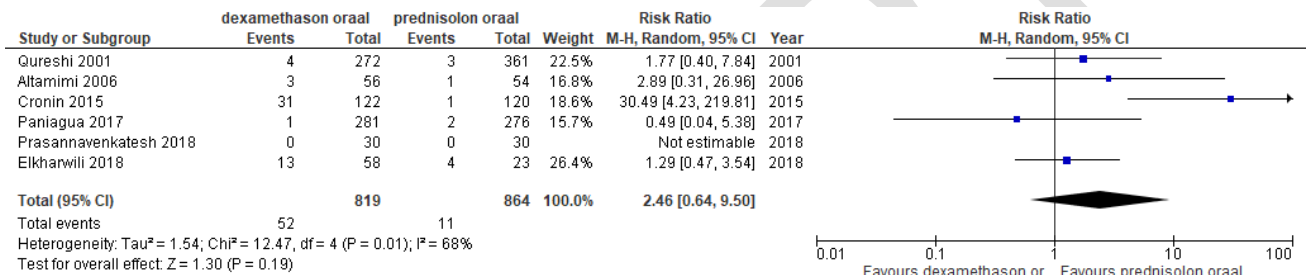
117

118

119

120

Er is een subgroepanalyse gedaan waarin alleen studies zijn opgenomen, waarin orale toediening van dexamethason werd vergeleken met orale toediening van prednisolon. De resultaten daarvan waren als volgt:

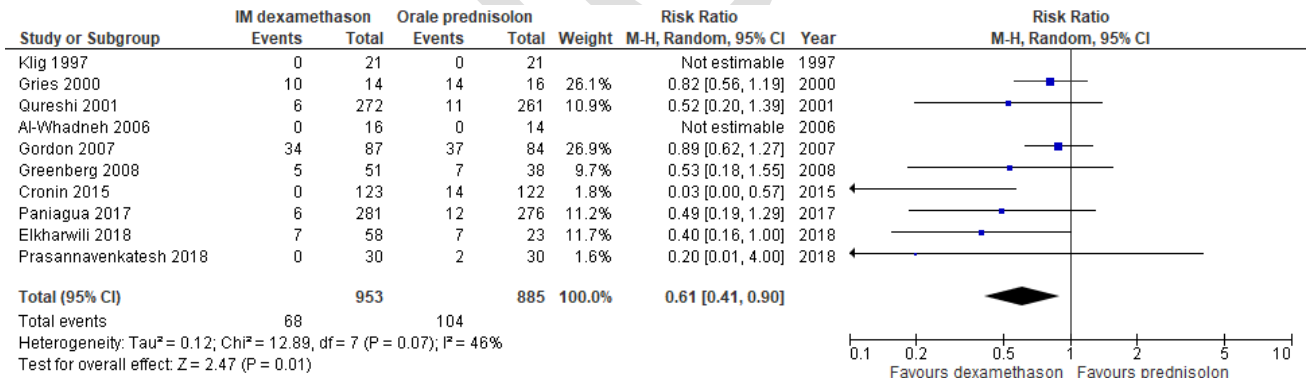


121

122

123

- Bijwerkingen: In een eigen meta-analyse is het optreden van bijwerkingen bij dexamethason vs prednisolon p.o. hieronder weergegeven: (1, 8, 11, 14)



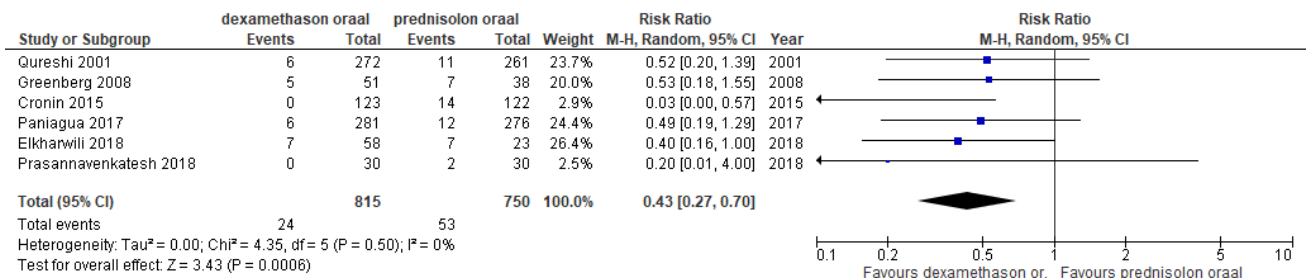
124

125

126

127

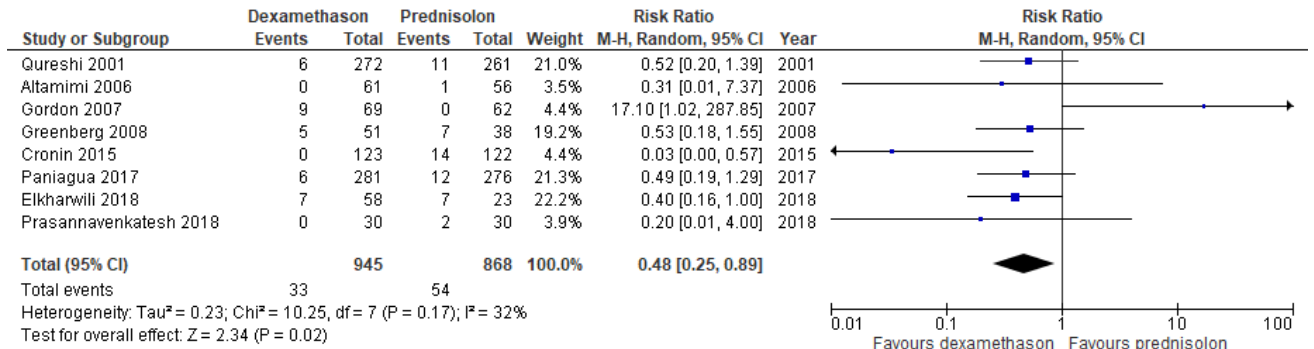
Er is een subgroepanalyse gedaan waarin alleen studies zijn opgenomen, waarin orale toediening van dexamethason werd vergeleken met orale toediening van prednisolon. De resultaten daarvan waren als volgt:



128

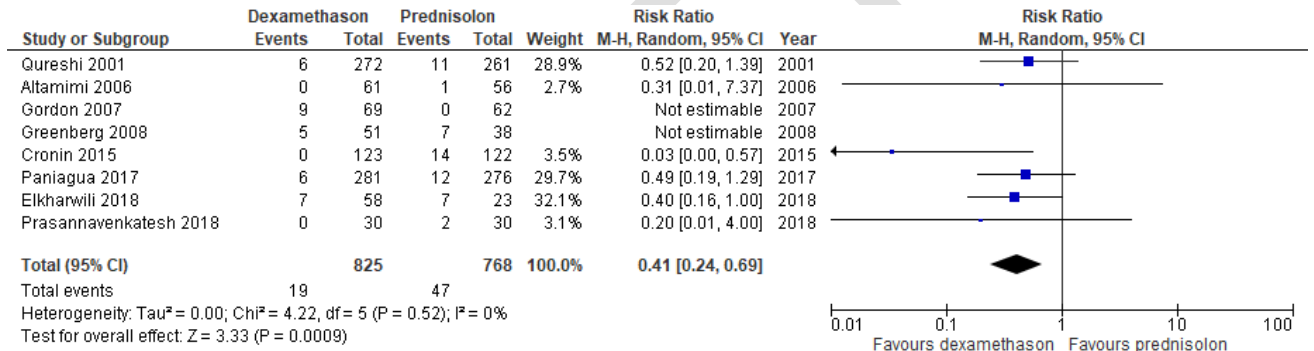
129 In de studies van Normansell et al., Paniagua et al. en Wei et al. werd gerapporteerd dat het om braken  
 130 als bijwerking ging. (1, 11, 14) In de studie van Kirkland et al. werd de aard van de bijwerkingen niet be-  
 131 schreven.(8)

132 Een subanalyse t.a.v. de uitkomstmaat braken leverde het volgende resultaat op voor de vergelijking  
 133 dexamethason versus prednisolon:



134 Het relatieve risico op het optreden van braken was 0,48 (95%BI: 0,25-0,89) in het voordeel van dexame-  
 135 thason. De NNT was 37 (95%BI: 21 tot 131), dat betekent dat 37 kinderen met dexamethason in plaats  
 136 van prednisolon behandeld moeten worden om één maal braken te voorkomen.

137 Wanneer hierbij gekeken werd naar orale toediening werd het volgende resultaat gezien:



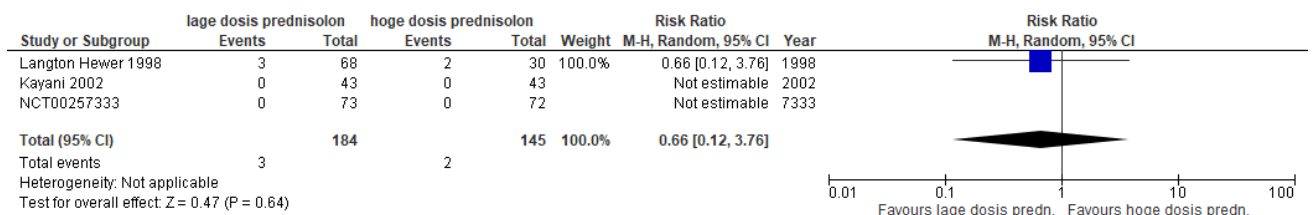
139 Het relatieve risico op het optreden van braken was 0,41 (95%BI: 0,24-0,69) in het voordeel van dexame-  
 140 thason. De NNT was 26 (95%BI: 17 tot 54), dat betekent dat 26 kinderen met dexamethason in plaats van  
 141 prednisolon behandeld moeten worden om één maal braken te voorkomen.

142  
 143 *Korter versus langer gebruik prednisolon en lage versus hogere dosering prednisolon*

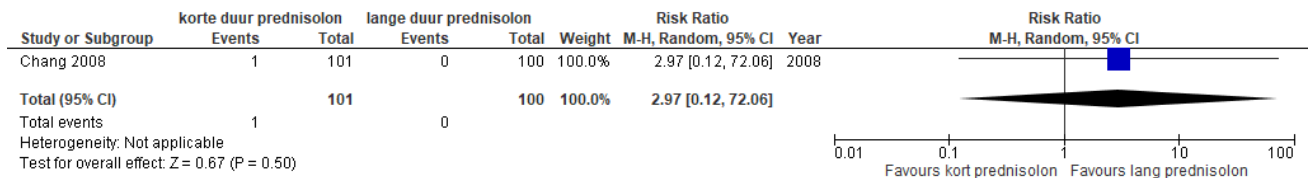
144 Voor de uitkomstmaten ziekenhuisopname, exacerbatiedagen, snelheid optreden effect en opnameduur zijn  
 145 er geen resultaten gevonden. Voor de overige uitkomstmaten worden onderstaand de resultaten beschre-  
 146 ven:

147 - Heropname: in een eigen meta-analyse werden de volgende resultaten gevonden:(1)

148  
 149 *Lage dosering vs hoge dosering:*



150  
 151 *3 vs. 5 dagen behandeling:*



152

- 153 - **Bijwerkingen:** 4 trials rapporteerden bijwerkingen (vollemaansgezicht, erytheem in het gelaat, verande-  
 154 ring van eetlust, buikpijn, diarree, ongerustheid, depressie, euforie, teruggetrokken gedrag, hyperactivi-  
 155 teit , agressief gedrag, braken); deze resultaten konden vanwege de klinische heterogeniteit niet gepoold  
 156 worden. Wel kan gesteld worden dat er geen verschillen in optreden van bijwerkingen konden worden  
 157 aangetoond tussen korter gebruik versus langer gebruik van prednisolon en lage versus hoge dosering  
 158 van prednisolon.(1, 3)

159 **Conclusies**

160 *Vergelijking dexamethason met prednisolon*

	Het is niet bekend of er een verschil is in het aantal <u>exacerbatiedagen</u> bij vergelijking van be- handeling met dexamethason versus prednisolon voor kinderen met een ernstige astma-exa- cerbatie of een status astmaticus op de SEH.
--	--

161

⊕○○○ ZEER LAAG	Er lijkt geen relevant verschil te zijn in het aantal <u>ziekenhuisopnames</u> bij vergelijking van be- handeling met dexamethason versus prednisolon voor kinderen met een ernstige astma-exa- cerbatie of een status astmaticus op de SEH.  <i>Normansell, 2016; Paniagua, 2017; Scarfone, 1995; Wei, 2019 (1, 11, 13, 14)</i>
----------------------	--

162

⊕⊕○○ LAAG	Er lijkt geen relevant verschil te zijn in <u>opnameduur</u> bij vergelijking van behandeling met dexamethason versus prednisolon voor kinderen met een ernstige astma-exacerbatie of een status astmaticus op de SEH.  <i>Cronin, 2016(4)</i>
--------------	--

163

⊕○○○ ZEER LAAG	Gebruik van <u>vernevelde</u> dexamethason in plaats van <u>oraal</u> prednisolon lijkt geassocieerd te zijn met een hoger percentage <u>ontslag na 2 uur</u> bij kinderen met een ernstige astma-exa- cerbatie of een status astmaticus op de SEH.  <i>Scarfone, 1995(13)</i>
----------------------	--

164

⊕⊕○○ LAAG	Er lijkt geen relevant verschil te zijn in het aantal <u>heropnames/re-exacerbaties</u> bij vergelijking van behandeling met dexamethason versus prednisolon voor kinderen met een ernstige astma-exacerbatie of een status astmaticus op de SEH.  <i>Kirkland, 2018; Normansell, 2016; Paniagua, 2017; Scarfone, 1995; Wei, 2019(1, 8, 11, 13, 14)</i>
--------------	---

165

⊕⊕⊕○ MATIG	Gebruik van dexamethason in plaats van prednisolon lijkt geassocieerd met minder <u>bijwerkin-      gen</u> bij kinderen met een ernstige astma-exacerbatie of een status astmaticus op de SEH. Dit geldt met name voor de bijwerking braken (NNT bij vergelijking dexamethason met predniso- lon: 37 (95%BI: 21 tot 131), NNT bij subanalyse orale toediening: 26 (95%BI: 17 tot 54); dit wordt door de werkgroep weinig klinisch relevant geacht).  <i>Kirkland, 2018; Normansell, 2016; Paniagua, 2017; Wei, 2019(1, 8, 11, 14)</i>
---------------	---



166 *Korte versus lange behandeling en lage versus hoge dosering prednisolon*

	Het is niet bekend of er een verschil is in het aantal <u>ziekenhuisopnames</u> , <u>exacerbatiedagen</u> , <u>snelheid optreden effect</u> en <u>opnameduur</u> bij vergelijking van korte versus lange behandeling of lage dosering versus hoge dosering prednisolon bij kinderen met een ernstige astma-exacerbatie of een status astmaticus op de SEH.
--	--

167

⊕○○○ ZEER LAAG	Er lijkt geen relevant verschil te zijn in het aantal <u>heropnames</u> bij vergelijking van korte behandeling (3 dagen) met lange behandeling (5 dagen) en bij vergelijking van lage dosering prednisolon (1 mg/kg/dag) met hoge dosering prednisolon (2 mg/kg/dag) bij kinderen met een ernstige astma-exacerbatie of een status astmaticus op de SEH.  <i>Normansell, 2016(1)</i>
----------------------	--

168

⊕○○○ ZEER LAAG	Er lijkt geen relevant verschil te zijn in het optreden van <u>bijwerkingen</u> bij vergelijking van korte behandeling (3 dagen) met lange behandeling (5 dagen) en bij vergelijking van lage dosering prednisolon (1 mg/kg/dag) met hoge dosering prednisolon (2 mg/kg/dag) bij kinderen met een ernstige astma-exacerbatie of een status astmaticus op de SEH. <u>Ernstige bijwerkingen</u> werden niet gerapporteerd.  <i>Normansell, 2016; Becker, 1999(1, 3)</i>
----------------------	---

169

170 Algehele kwaliteit van bewijs: ZEER LAAG

171 *Van bewijs naar aanbeveling*

172 De kwaliteit van bewijs van de gevonden studies was laag tot zeer laag, met name ten gevolge van imprecisie  
173 van de gevonden resultaten en de heterogene patiëntengroepen. Hierdoor is er geen overtuigend bewijs van  
174 een verschil in uitkomsten tussen een hogere dosering of een langere kuur versus een lagere dosering of een  
175 kortere kuur prednisolon, of tussen prednisolon en dexamethason. Er is weinig onderzoek gedaan op dit ge-  
176 gebied en geen onderscheid gemaakt tussen corticosteroid-naïeve en voorbehandelde kinderen. Vanuit profes-  
177 sioneel perspectief is er echter geen twijfel aan het nut van systemische corticosteroiden bij een astma-exa-  
178 cerbatie vanwege het verkleinen van de kans op opname, verkorten van opnameduur en verminderen van  
179 de kans op heropname/re-exacerbatie (zie British Guideline on the management of asthma, § 9.8.4).(15)

180 Ofschoon de gevonden evidence geen overtuigend voordeel laat zien voor de keuze van een bepaald middel  
181 en ook niet voor de optimale duur en/of dosering, is er vanuit het veld, zowel vanuit professionals als vanuit  
182 patiënten, wel een duidelijke wens voor eenduidige aanbevelingen. Daartoe werden voorkeuren van patiën-  
183 ten en professionals in de werkgroep opgehaald door middel van discussie. Daarbij bleek er de voorkeur te  
184 bestaan zo kort mogelijk en met een zo laag mogelijke dosering te behandelen, tenzij er signalen zijn dat de  
185 patiëntveiligheid in het geding komt.

186 Er is geen significant grotere kans op heropname of re-exacerbatie bij behandeling met prednisolon gedu-  
187 rende 3 dagen versus 5 dagen, op basis van de huidige evidence. Uitgangspunt van de werkgroep is om kort  
188 te behandelen, met een mogelijkheid tot verlengen bij onvoldoende (voor)spoedig herstel. Aanwijzingen  
189 voor onvoldoende herstel zijn volgens de werkgroep: langdurig behoefte aan aanvullende zuurstof ( $\geq 24$ -48  
190 uur) en  $\geq 48$  uur elke 3 uur luchtwegverwijding nodig. Ook bij kinderen met een verhoogd risico op ernstig  
191 beloop (bijv. eerder gecompliceerd beloop, IC-opname) raadt de werkgroep 5 dagen behandelduur aan.

192 Behandeling met lagere, 1 mg/kg/dag versus hogere, 2 mg/kg/dag dosering prednisolon geeft geen signifi-  
193 cante verschillen in heropname of re- exacerbatie. Vanuit het veld is er behoefte aan een eenduidige aanbe-  
194 veling voor wat betreft dosering en duur van behandeling. Vanuit professioneel perspectief heeft een lagere  
195 dosering de voorkeur wanneer die even goed werkt. Ook zal een lagere dosering voor de meeste patiënten

196 de voorkeur verdienen. Daarom adviseert de werkgroep voor behandeling met prednisolon in principe een  
197 dosering van 1 mg/kg/dag aan te houden. De werkgroep acht een dagdosering van 40 mg als maximum vol-  
198 doende effectief op grond van praktijkervaring.

199 Met betrekking tot de uitkomstmaten ziekenhuisopname en opnameduur werd geen verschil gevonden tus-  
200 sen prednisolon en dexamethason oraal. Bijwerkingen waren minder aanwezig in de groep met dexametha-  
201 son (met name braken). Een voordeel hierbij is dat in de gevonden studies 2 dagen behandeling met dexa-  
202 methason niet inferieur is aan 5 dagen prednisolon. De werkgroep acht een dagdosering van 10 mg als maxi-  
203 mum voldoende effectief voor deze indicatie op grond van praktijkervaring. De NNT in de gevonden studies  
204 is tamelijk groot, reden waarom de werkgroep dexamethason niet als 1<sup>e</sup> keus aanraadt, maar als alternatief.

205 Orale toediening van systemische corticosteroiden wordt in de Nederlandse praktijk in de meeste ziekenhui-  
206 zen toegepast en is vanuit patiëntperspectief sterk te verkiezen ten opzichte van intraveneuze behandeling.  
207 Oraal dexamethason is doorgaans beschikbaar op de SEH (bijv. voor de behandeling van pseudokroep). De  
208 werkgroep acht de toepassing van vernevelde dexamethason interessant voor nader onderzoek [kennisla-  
209 cune]. De kwaliteit van het onderzoek van Scarfone acht de werkgroep te laag en het risico op indirectheid  
210 te groot om een dergelijke verandering in de praktijk door te voeren.(13)

#### 211 Aanbevelingen

212 Bij een acute astma exacerbatie raadt de werkgroep aan prednisolon kort (3 dagen) voor te schrijven en het  
213 beloop zorgvuldig te evalueren. Bij onvoldoende spoedig herstel en/of langdurig behoefte aan aanvullende  
214 zuurstof ( $\geq 24$ -48 uur), bij kinderen met een verhoogd risico op ernstig beloop (bijv. eerder gecompliceerd  
215 beloop, IC-opname) en wanneer  $\geq 48$  uur elke 3 uur luchtwegverwijding nodig is, wordt verlenging naar 5 da-  
216 gen aangeraden.

217 Bij een kortbestaande acute exacerbatie raadt de werkgroep een prednisolon dosering aan van 1 mg/kg in 2  
218 dd en zonder oplaaddosis. De maximale dagdosering is daarbij 40 mg.

219 Als bijwerkingen een belangrijke rol spelen in de afweging om een orale corticosteroidkuur te geven, lijkt er  
220 op grond van non-inferiority geen bezwaar tegen vervanging door dexamethason (0,3mg/kg in 1 dd gedu-  
221 rende 2 dagen) als 2<sup>e</sup> keus ter vervanging voor een –prednisolonkuur. De maximale dagdosering is daarbij 10  
222 mg.

223



224 Bijlage 1. Zoekstrategie

225 Medline

226 Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 05, 2019>

227 Search Strategy:

228 -----  
229 1 "asthma zoekacties april 2019".ti. (0)  
230 2 exp Asthma/ (122293)  
231 3 exp Bronchial Spasm/ (4275)  
232 4 asthma\$.mp. (170072)  
233 5 wheez\$.mp. (12896)  
234 6 bronchospas\$.mp. (5295)  
235 7 (bronch\$ adj3 spas\$).mp. (4619)  
236 8 bronchoconstrict\$.mp. (11277)  
237 9 (bronch\$ adj3 constrict\$).mp. (697)  
238 10 airway\$ inflammation\$.mp. (13948)  
239 11 or/2-10 (187530)  
240 12 "P voor asthma".ti. (0)  
241 13 (status adj2 asthmatic\*).tw. (1357)  
242 14 (status adj2 asthmatic\*).kf. (46)  
243 15 "asthma exacerbation".kw. (117)  
244 16 (status adj2 asthmatic\*).ti. (921)  
245 17 (child??? or childhood or infant\* or p?ediatr\* or perinat\* or neonat\* or newborn\* or infan\* or boy? or  
246 girl? or kid? or schoolage\* or juvenil\* or adolescen\* or toddler?).tw. (2184768)  
247 18 (child??? or childhood or infant\* or p?ediatr\* or perinat\* or neonat\* or newborn\* or infan\* or boy? or  
248 girl? or kid? or schoolage\* or juvenil\* or adolescen\* or toddler?).kf. (263466)  
249 19 exp Child/ (1819952)  
250 20 exp infant/ (1092151)  
251 21 "Adolescent"/ (1923475)  
252 22 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (4037996)  
253 23 exp Status Asthmaticus/ (1220)  
254 24 11 or 23 (187530)  
255 25 (dutch or english or german or french).la. (26454068)  
256 26 22 and 24 and 25 (61904)  
257 27 exp Magnesium Sulfate/ (4971)  
258 28 (magnesium adj2 sul??ate).tw. (5106)  
259 29 (magnesium adj2 sul??ate).kf. (658)  
260 30 exp Administration, Intravenous/ (139003)  
261 31 intravenous.tw. (269648)  
262 32 intravenous.kf. (5742)  
263 33 or/30-32 (343948)  
264 34 27 or 28 or 29 (7278)  
265 35 26 and 33 and 34 (101)  
266 36 35 (101)  
267 37 limit 36 to yr="1990 -Current" (100)  
268 38 from 37 keep 1-100 (100)  
269 39 exp Albuterol/ (9706)  
270 40 "Adrenergic beta-2 Receptor Agonists"/ (2694)  
271 41 (bronchodilat\* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist\*) or beta2\* or beta-2\*  
272 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin\* or proventil or ventosol or proair or  
273 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or bedora-  
274 drine or reproterol or clenbuterol).tw. (107248)

275 42 (bronchodilat\* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist\*) or beta2\* or beta-2\*  
 276 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin\* or proventil or ventosol or proair or  
 277 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or bedora-  
 278 drine or reproterol or clenbuterol).kf. (3688)  
 279 43 39 or 40 or 41 or 42 (110434)  
 280 44 (bronchodilat\* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist\*) or beta2\* or beta-2\*  
 281 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin\* or proventil or ventosol or proair or  
 282 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or bedora-  
 283 drine or reproterol or clenbuterol).ti. (30543)  
 284 45 (intraven\* or bolus or infus\* or inject\*).tw. (1154849)  
 285 46 (intraven\* or bolus or infus\* or inject\*).kf. (23748)  
 286 47 30 or 45 or 46 (1200148)  
 287 48 39 or 40 or 42 or 44 (38273)  
 288 49 26 and 47 and 48 (228)  
 289 50 49 (228)  
 290 51 limit 50 to yr="1990 -Current" (145)  
 291 52 26 and 34 and 47 (105)  
 292 53 52 (105)  
 293 54 limit 53 to yr="1990 -Current" (104)  
 294 55 exp Dexamethasone/ (49697)  
 295 56 dexamethason\*.tw. (53308)  
 296 57 dexamethason\*.kf. (2998)  
 297 58 dexamethason\*.rn. (49678)  
 298 59 exp Prednisolone/ (49504)  
 299 60 prednisolone.tw. (24273)  
 300 61 prednisolone.kf. (3128)  
 301 62 prednisolone.rn. (31928)  
 302 63 "kirkland\$.fc\_auts. and "oral".fc\_titl. (9)  
 303 64 exp Adrenal Cortex Hormones/ad, ae [Administration & Dosage, Adverse Effects] (82204)  
 304 65 ad.fs. (1344982)  
 305 66 ae.fs. (1638626)  
 306 67 or/64-66 (2692887)  
 307 68 or/55-58 (68484)  
 308 69 (prednis\* or methylpred\*).tw. (61818)  
 309 70 (prednis\* or methylpred\*).kf. (6546)  
 310 71 59 or 62 or 69 or 70 (91050)  
 311 72 26 and 67 and (71 or 68) (620)  
 312 73 emergency medical services/ or emergency service, hospital/ (98988)  
 313 74 acute.tw. (1093574)  
 314 75 acute.kf. (47830)  
 315 76 or/73-75 (1186159)  
 316 77 72 and 76 (190)  
 317 78 77 (190)  
 318 **79 limit 78 to yr="1990 -Current" (166)**  
 319

320 [Embase](#)

321 Database: Embase <1974 to 2019 April 24>

322 Search Strategy:

323 -----

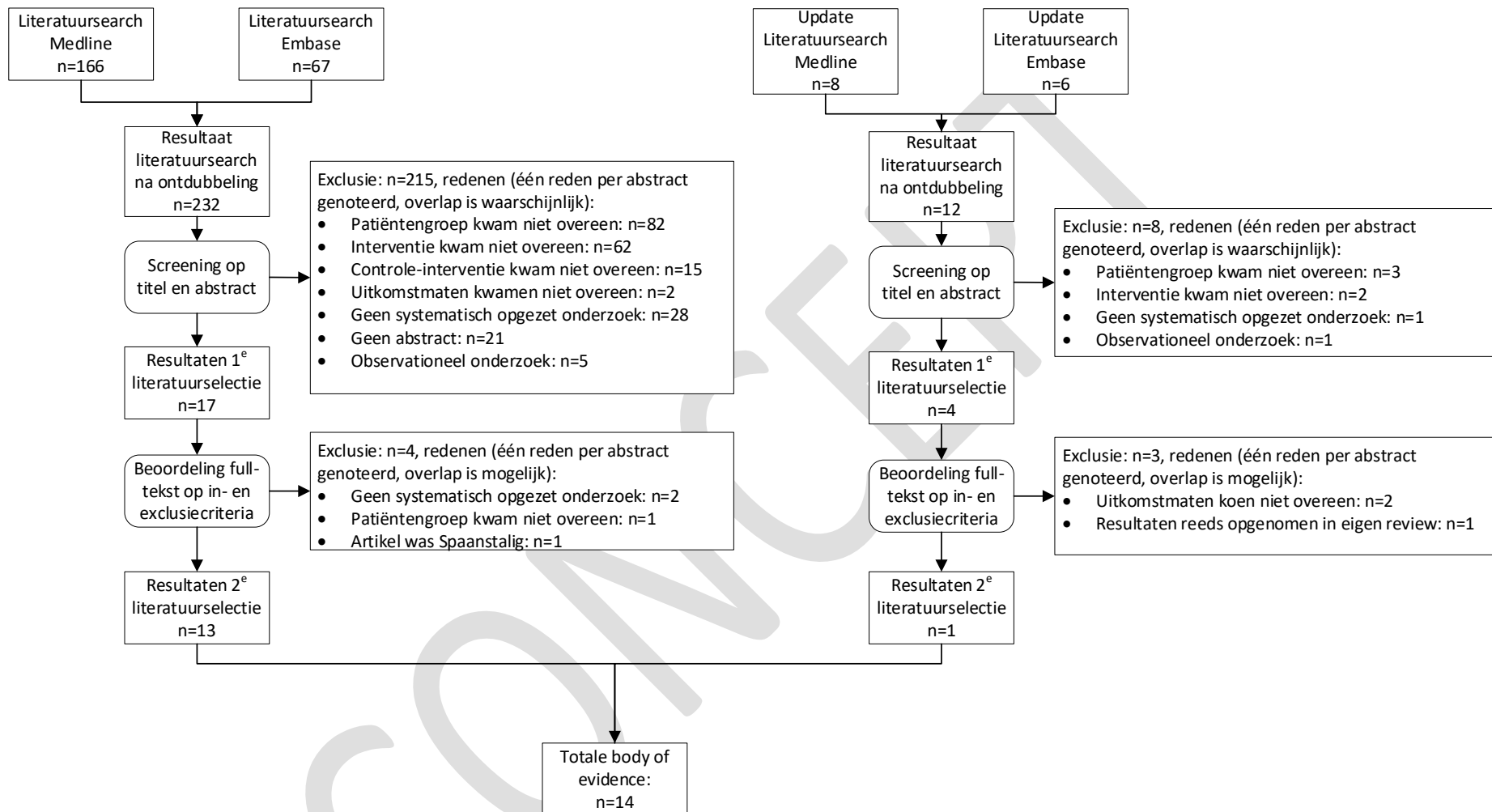
324 1 exp asthma/ (241412)

325 2 wheezing/ (24972)

326 3 chronic lung disease/ (11409)  
327 4 exp bronchospasm/ (25096)  
328 5 exp bronchoconstriction/ (26808)  
329 6 asthma\$.mp. (273625)  
330 7 wheez\$.mp. (30684)  
331 8 bronchospas\$.mp. (27644)  
332 9 (bronch\$ adj3 spas\$).mp. (597)  
333 10 bronchoconstrict\$.mp. (11958)  
334 11 (bronch\$ adj3 constrict\$).mp. (950)  
335 12 airway\$ inflammation\$.mp. (22027)  
336 13 or/1-12 (320245)  
337 14 (dutch or english or german or french).la. (29001375)  
338 15 (status adj2 asthmatic\*).tw. (1649)  
339 16 (status adj2 asthmatic\*).kw. (250)  
340 17 (asthma adj exacerbation).kw. (311)  
341 18 asthmatic state/ (2168)  
342 19 13 or 15 or 16 or 17 or 18 (320245)  
343 20 "filter kind embase".ti. (0)  
344 21 child/ (1571210)  
345 22 exp pediatrics/ (98356)  
346 23 adolescent/ (1419188)  
347 24 (child??? or childhood or infant\* or p?ediatr\* or perinat\* or neonat\* or newborn\* or infan\* or boy? or  
348 girl? or kid? or schoolage\* or juvenil\* or adolescen\* or toddler?).tw. (2661698)  
349 25 (child??? or childhood or infant\* or p?ediatr\* or perinat\* or neonat\* or newborn\* or infan\* or boy? or  
350 girl? or kid? or schoolage\* or juvenil\* or adolescen\* or toddler?).kw. (434710)  
351 26 or/21-25 (3728105)  
352 27 magnesium sulfate/ (15259)  
353 28 (magnesium adj2 sul??ate).tw. (6889)  
354 29 (magnesium adj2 sul??ate).kw. (1327)  
355 30 27 or 28 or 29 (16377)  
356 31 14 and 19 and 26 and 30 (448)  
357 32 31 (448)  
358 33 limit 32 to yr="1990 -Current" (446)  
359 34 \*magnesium sulfate/ (5812)  
360 35 (magnesium adj2 sul??ate).ti. (2881)  
361 36 29 or 34 or 35 (6193)  
362 37 31 and 36 (132)  
363 38 salbutamol/ (34338)  
364 39 \*"beta adrenergic receptor stimulating agent"/ (7242)  
365 40 (bronchodilat\* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist\*) or beta2\* or beta-2\*  
366 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin\* or proventil or ventosol or proair or  
367 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or bedora-  
368 drine or reproterol or clenbuterol).ti. (36834)  
369 41 (bronchodilat\* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist\*) or beta2\* or beta-2\*  
370 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin\* or proventil or ventosol or proair or  
371 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or bedora-  
372 drine or reproterol or clenbuterol).kw. (15763)  
373 42 38 or 39 or 40 or 41 (73465)  
374 43 salbutamol/iv [Intravenous Drug Administration] (458)  
375 44 \*"beta adrenergic receptor stimulating agent"/iv (48)  
376 45 (intraven\* or bolus or infus\* or inject\*).ti. (244249)

377 46 (intraven\* or bolus or infus\* or inject\*).kw. (59828)  
378 47 45 or 46 (269975)  
379 48 (45 or 46) and (40 or 41) (893)  
380 49 43 or 44 or 48 (1355)  
381 50 14 and 19 and 26 and 49 (203)  
382 51 50 (203)  
383 52 limit 51 to yr="1990 -Current" (170)  
384 53 exp dexamethasone/ (139775)  
385 54 dexamethason\*.tw. (72281)  
386 55 dexamethason\*.kw. (9044)  
387 56 dexamethason\*.rn. (130897)  
388 57 prednisolone/ (116982)  
389 58 prednisolone.tw. (35425)  
390 59 prednisolone.kw. (2161)  
391 60 prednisolone.rn. (110661)  
392 61 exp corticosteroid/ae, ad [Adverse Drug Reaction, Drug Administration] (78043)  
393 62 "kirkland\$.fc\_auts. and "oral".fc\_titl. (11)  
394 63 (prednis\* or methylpred\*).tw. (98105)  
395 64 (prednis\* or methylpred\*).kw. (5836)  
396 65 53 or 54 or 55 or 56 (151755)  
397 66 57 or 58 or 59 or 60 (123433)  
398 67 exp dexamethasone/ae (8391)  
399 68 prednisolone/ae (7590)  
400 69 14 and 19 and 26 and 67 and 68 (17)  
401 70 exp emergency health service/ (92393)  
402 71 hospital emergency service/ (3322)  
403 72 acute.ti. (573071)  
404 73 acute.kw. (140974)  
405 74 70 or 71 or 72 or 73 (712199)  
406 75 dexamethasone/ae, cm [Adverse Drug Reaction, Drug Comparison] (14469)  
407 76 prednisolone/ae, cm (10345)  
408 **77 14 and 19 and 26 and 75 and 76 (47) vraag 3 prednisolon**  
409 78 cm.fs. (574774)  
410 79 14 and 19 and 26 and 65 and 66 and 78 (70)  
411 **80 77 or 79 (81) vraag 3 prednisolon sensitief**

412 Bijlage 2. Literatuurselectie



413

## Bijlage 3. Tabel met studiekarakteristieken

1 <sup>e</sup> Auteur	Jaar - Setting - Jaar - tal	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomst- maten	Resultaten	Conclusie au- teurs	Risk of bias / kwa- liteit bewijs	Opmerkingen
Kirkland	2018 -	Cochrane systematische review met meta-analyses	Onderzoeken effectiviteit en veiligheid van een eenmalige dosis intramusculaire corticosteroïden vergeleken met een korte kuur orale corticosteroïden voor behandeling van acuut astma voor ontslag v.d. SEH	V.w.b. studies bij kinderen: 4 studies met in totaal 284 patiënten (69% jongens), lft. varieerde van 6 mnd t/m 16 jr. Studies werden uitgevoerd in Jordanië en USA	Eenmalige dosis dexamethason (0,3/0,6/1,7 mg/kg) (intramusculair)	3/5 dgn orale prednisolon 2 mg/kg/dag	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Re-exacerbatie</li> <li>• Ernstige bijwerkingen (adverse events, bijv. ziekenhuisopname)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Re-exacerbatie: RR: 0,86; 95%BI: 0,48-1,53</li> <li>• Heropname: RR: 1,43; 95%BI: 0,33-6,16</li> <li>• Bijwerkingen (adverse events): eigen meta-analyse voor kinderen gemaakt: RR: 0,85; 95%BI: 0,66-1,11</li> </ul>	Onvoldoende bewijs om vast te stellen of IM dexamethason effectiever is dan orale prednisolon bij de behandeling van acuut astma bij kinderen op de SEH.	<p>Prima uitgevoerde systematische review.</p> <p>Risk of bias v.d. geïnccludeerde studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mogelijke selectiebias vanwege problemen met randomisatie</li> <li>• Geen blinding van patiënten en personeel</li> <li>• Mogelijk selectieve rapportage</li> </ul> <p>Verder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relatief beperkt aantal patiënten</li> <li>• Review gaat over patiënten die de SEH verlaten (mogelijk minder ernstig astma dan bedoeld voor deze uitgangsvraag; mogelijk indirectness)</li> <li>• Beperkt aantal events, dus imprecision</li> </ul>	



1 <sup>e</sup> Auteur	Jaar- Setting tal	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomst- maten	Resultaten	Conclusie au- teurs	Risk of bias / kwa- liteit bewijs	Opmerkingen
Normansell	2016 -	Cochrane systematische review met meta-analyses	Onderzoeken effectiviteit en veiligheid verschillende doses orale corticosteroiden bij een astma exacerbatie	V.w.b. studies bij kinderen: 9 studies met in totaal 1.819 kinderen, lft. varieerde van 2-18 jr Studies uitgevoerd in USA, UK, Ierland, Canada en Australië	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednison 1 mg/kg 2 dd 5 dgn</li> <li>• Prednison 1 mg/kg 1 dd 5 dgn</li> <li>• Prednison 1 mg/kg 1 dd 3 dgn</li> <li>• Dexamethason: 0,6 mg/kg op dag 1 en 3</li> <li>• Prednison 1 mg/kg 2 dd 5 dgn</li> <li>• Prednison 2 mg/kg in 2 doses 5 dgn</li> <li>• Prednison 2 mg/kg 1 dd 5 dgn</li> <li>• Prednison 4 mg/kg/dag 2 dgn, dan 2 mg/kg tot ontslag</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason 0,6 mg/kg eenmalig</li> <li>• Prednisolon 1 mg/kg 1dd 3 dgn</li> <li>• Dexamethason 0,3 mg/kg 1 dd 1 dag</li> <li>• Dexamethason 0,6 mg/kg eenmalig</li> <li>• Dexamethason 0,6 mg/kg 1 dd 2 dgn</li> <li>• Prednisolon 1 mg/kg in 2 doses 5 dgn</li> <li>• Prednisolon 1 mg/kg 1 dd 5 dgn of 0,5 mg/kg 1 dd 5 dgn</li> <li>• Prednisolon 2 mg/kg/dag tot ontslag</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziekenhuisopname</li> <li>• Heropname</li> <li>• Ernstige bijwerkingen</li> <li>• Re-exacerbatie</li> <li>• Bijwerkingen</li> </ul>	<p>Lange/hoge dosis vs korte/lage dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziekenhuisopname: OR: 1,66; 95%BI: 0,60-4,61</li> <li>• Heropname: geen meta-analyse mogelijk; OR variëren van 0,33 tot 2,22; alle niet statistisch significant</li> <li>• Ernstige bijwerkingen: geen in beide armen v.d. vergelijking</li> <li>• Re-exacerbatie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hoge dosis vs lage dosis prednisolon: OR 1,38; 95%BI: 0,25-7,47</li> </ul> </li> </ul>	Er is geen goed bewijs voor voor- of nadelen van korte/lage doses orale corticosteroiden vs lange/hoge doses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Goed uitgevoerde systematische review</li> <li>• Risk of bias v.d. geïnccludeerde studies relatief beperkt, 1 grote studie had problemen met randomisatie en blinding, 2 andere studies hadden ook problemen met blinding en 2 studies hadden mogelijk incomplete uitkomstendata</li> <li>• Voor sommige vergelijkingen en uitkomstmaten weinig events (imprecisie)</li> <li>• Studiepopulaties in geïnccludeerde studies over het algemeen met matige exacerbaties, terwijl de uitgangsvraag gericht is op ernstige exacerbaties (indirectheid v.h. bewijs)</li> </ul>	

1 <sup>e</sup> Auteur	Jaar-Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisolon 2 mg/kg, daarna 1 mg/kg 5 dgn</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason 0,6 mg/kg 1 dd2 dgn</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lang vs kort prednisolon: OR: 0,61; 95%BI: 0,19-1,94</li> <li>○ Lang vs kort dexamethason: OR: 0,24; 95%BI: 0,05-1,19</li> <li>• Bijwerkingen: lang vs kort prednisolon: OR: 0,67; 95%BI: 0,11-4,08</li> </ul> <p>Prednisolon vs dexamethason:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziekenhuisopname: OR 1,08; 95%BI: 0,74-1,58</li> <li>• Heropname: OR: 0,44; 95%BI: 0,15-1,33</li> <li>• Ernstige bijwerkingen: geen in beide armen v.d. vergelijking</li> </ul>			

1 <sup>e</sup> Auteur	Jaar-Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen	
								<ul style="list-style-type: none"> <li>• Re-exacerbatie (ongepand contact zorgverlener): OR: 0,85; 95%BI: 0,54-1,34</li> <li>• Re-exacerbatie (nieuwe orale corticosteroiden voorgeschreven): OR: 0,29; 95%BI: 0,10-0,81</li> </ul>				
<b>Altamimi</b>	2006	SEH, kinderziekenhuis, Canada	Dubbelblinde placebocontroleerde RCT	Onderzoeken effectiviteit eenmalige dosis orale dexamethason vs 5 dagen 2 dd prednisolon bij kinderen met een milde tot matig-ernstig astma exacerbatie (exclusie ernstige exacerbatie), 64% jongens, gem. lft. 54 mnd	134 kinderen met een milde tot matig-ernstig astma exacerbatie (exclusie ernstige exacerbatie), 64% jongens, gem. lft. 54 mnd	Dexamethason oraal 0,6 mg/kg + placebo	Prednisolon oraal 1 mg/kg + 1 mg/kg 2 dd 5 dgn	Geen relevante uitkomstmaten die niet al in de studie van Normansell et al. zijn gerapporteerd	Zie Normansell et al.	Eenmalig dexamethason 0,6 mg/kg is niet slechter dan 5 dgn 2 dd prednisolon bij kinderen met mild tot matig-ernstig astma	Zie Normansell et al.	Deze studie is opgenomen in de systematische review van Normansell et al. In deze tabel met studiekarakteristieken zijn daarom alleen de resultaten van Altamimi et al. opgenomen voorzover deze al niet in de review van Normansell et al. zijn gerapporteerd

1 <sup>e</sup> Auteur	Jaar-tal	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
Keeney	2014	-	Systematische review met meta-analyses	Onderzoeken verschillen oraal en intramusculair dexamethason en 5 dgn oraal prednisolon of prednisolon								Alle studies die in deze review zijn opgenomen, zijn ook geïnccludeerd in de systematische review van Normansell et al. In de review van Keeney et al. zijn geen aanvullende relevante uitkomstmaten vermeld. Derhalve zijn deze resultaten van deze review niet verder opgenomen in dit evidence overzicht. De review is bovendien van mindere kwaliteit dan die van Normansell et al.
Meyer	2014	-	Review	Onderzoeken effectiviteit dexamethason bij behandeling								Alle studies die in deze review zijn opgenomen, zijn ook geïnccludeerd in de

1 <sup>e</sup> Auteur	Jaar- Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
			astma exacerbatie bij kinderen op de SEH								systematische review van Normansell et al. In de review van Meyer et al. zijn geen aanvullende relevante uitkomstmaten vermeld. Derhalve zijn deze resultaten van deze review niet verder opgenomen in dit evidence overzicht. De review is bovendien van mindere kwaliteit dan die van Normansell et al.
Becker	1999	SEH, kindziekenhuis, USA	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT	66 kinderen met astma exacerbatie, eerst behandeld met vernevelde beta-2-agonisten en oraal prednisolon en kinderen werden	Oraal prednisolon 2 mg/kg 2 dd + placebo intraveneus	Intraveneus prednisolon 1 mg/kg 4 dd + placebo oraal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opnameduur</li> <li>• Bijwerkingen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opnameduur: oraal prednisolon gem. 70 uur, iv. Prednisolon gem. 78 uur; 95%BI: 23 uur korter tot 4 uur langer</li> <li>• Bijwerkingen: geen</li> </ul>	Geen verschil in opnameduur tussen oraal prednisolon en intraveneus prednisolon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wat verschillen in beide groepen, bijv. in SEH management (risk of bias)</li> <li>• Relatief beperkt aantal patiënten (imprecisie)</li> </ul>	Amerikaanse SEH setting onvergelijkbaar met de NLse

1 <sup>e</sup> Auteur	Jaar- tal	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomst- maten	Resultaten	Conclusie au- teurs	Risk of bias / kwa- liteit bewijs	Opmerkingen
					opgenomen, zo nodig aanvullend zuurstof en/of ipratropium en/of theofylline. Exclusie: pneumonie, chronische longziekte, intensive care opname, continue beta-agonisten of mechanische ventilatie  62% jongens, gem. lft. 7,4 jr.				stop studie door intolerantie in beide groepen; 1 patiënt met oraal prednisolon had last van braken			
<b>Cronin</b>	2016	SEH, kinderkliniek, Ierland	Niet geblindeerde RCT	Onderzoeken non-inferiority eenmalige dosis oraal dexamethason t.o.v. prednisolon bij behandeling astma-exacerbaties	226 kinderen met astma-exacerbatie. Exclusie: levensbedreigende exacerbatie, hoge koorts, andere longaandoeningen	Eenmalig oraal dexamethason 0,3 mg/kg	Prednisolon oraal 1 mg/kg 3 dd	Opnameduur	Opnameduur: dexamethason gem. 2,33 dagen; prednisolon gem. 2,69 dagen; MD: -0,35 dagen (95%BI: -1,40 tot 0,69)	Geen conclusie t.a.v. uitkomstmaat opnameduur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geen blinding</li> <li>• Sommige patiënten participeerden meer dan één keer in deze trial (risk of bias)</li> <li>• Heel weinig patiënten opgenomen (imprecisie)</li> </ul>	Deze studie is opgenomen in de systematische review van Normansell et al. In deze tabel met studiekarakteristieken zijn daarom alleen de resultaten van Cronin et al.



1 <sup>e</sup> Auteur	Jaar- Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen	
				bij kinderen op de SEH	68% jongens, gem. lft. 5,7 jr						opgenomen voorzover deze al niet in de review van Normansell et al. zijn gerapporteerd	
<b>Gordon</b>	2007	SEH, kinderziekenhuis, USA	Niet geblindeerde RCT	Onderzoeken of eenmalig intramusculair dexamethason een goed alternatief is voor 5 dgn orale prednisolon bij kinderen met een astma exacerbatie op de SEH	181 kinderen met astma exacerbatie, gem. lft. 40 mnd, 61% jongens	Intramusculair dexamethason 0,6 mg/kg, eenmalig	Oraal prednisolon 2 mg/kg 1 dd 5 dgn	Geen relevante uitkomstmaten die niet al in de studie van Kirkland et al. zijn gerapporteerd	Zie Kirkland et al.	Geen klinisch relevant verschil bij eenmalig intramusculair dexamethason t.o.v. kuur oraal prednisolon bij matige astma exacerbaties op de SEH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Problemen met randomisatie</li> <li>• Geen blinding</li> <li>• Mogelijk selectieve rapportage</li> </ul>	Deze studie is opgenomen in de systematische review van Kirkland et al. In deze tabel met studiekarakteristieken zijn daarom alleen de resultaten van Gordon et al. opgenomen voorzover deze al niet in de review van Kirkland et al. zijn gerapporteerd
<b>Greenberg</b>	2008	SEH, universitaire kinderkliniek, USA	Dubbelblinde RCT	Vergelijken effectiviteit 2 doses oraal dexamethason met 5 dagen prednisolonkuur bij kinderen	Eerste inclusie van 167 patiënten, maar 89 patiënten hebben de studie afgeemaakt. Exklusie:	0,6 mg/kg oraal dexamethason op SEH en bij ontslag	2 mg/kg oraal prednisolon op SEH en bij ontslag 1 mg/kg 2 dd 5 dgn	Geen relevante uitkomstmaten die niet al in de studie van Normansell et al. zijn gerapporteerd	Zie Normansell et al.	Geen verschil in effectiviteit en bijwerkingen tussen prednisolon en dexamethason	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veel uitval tijdens studie (58% opname in ziekenhuis, 23% losto-follow-up, 8% braken van studiemedicatie, 11% anders)</li> </ul>	Deze studie is opgenomen in de systematische review van Normansell et al. In deze tabel met studiekarakteristieken

1 <sup>e</sup> Auteur	Jaar- Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen	
				met een astma-exacerbatie	andere aandoeningen, ooit beademd. Eerst behandeld met albuterol verneveling en ipratropium					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beperkt aantal patiënten</li> <li>• Zie Normansell et al.</li> </ul>	zijn daarom alleen de resultaten van Greenberg et al. opgenomen voorzover deze al niet in de review van Normansell et al. zijn gerapporteerd	
<b>Klig</b>	1997	Kinder-SEH, kinderziekenhuis, USA	Niet geblindeerde RCT	Onderzoeken of eenmalig intramusculair dexamethason vergelijkbaar is met 3 dgn oraal prednisolon om symptomen te verminderen en re-exacerbatie te voorkomen bij kinderen met een astma-exacerbatie	44 kinderen met een astma-exacerbatie, geen andere aandoeningen, geen eerdere zeer ernstige exacerbatie. Ook behandeling met albuterol verneveling en zuurstof Gem. lft 73 mnd, 55% jongens	Intramusculair dexamethason 0,3 mg/kg eenmalig	Orale prednisolon 2 mg/kg 3 dgn	Geen relevante uitkomstmaten die niet al in de studie van Kirkland et al. zijn gerapporteerd	Zie Kirkland et al.	Eenmalig intramusculair dexamethason is mogelijk een alternatief voor 3 dgn orale prednisolon voor behandeling van acute exacerbaties van astma bij kinderen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Problemen met randomisatie</li> <li>• Geen blinding</li> <li>• Onduidelijke beschrijving interventies</li> </ul>	Deze studie is opgenomen in de systematische review van Kirkland et al. In deze tabel met studiekarakteristieken zijn daarom alleen de resultaten van Klig et al. opgenomen voorzover deze al niet in de review van Kirkland et al. zijn gerapporteerd

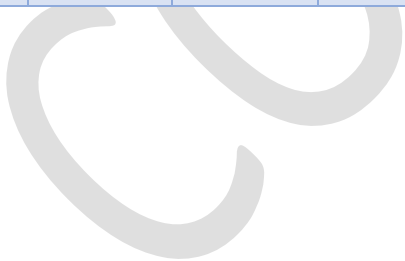
1 <sup>e</sup> Auteur	Jaar- Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
Paniagua	2017 SEH, opleidingsziekenhuis, Spanje	Niet geblindeerde RCT	Onderzoeken of 2 doses dexamethason even effectief is als 5 dgn prednisolon/prednisolon bij kinderen met een astma-exacerbatie op de SEH	557 kinderen met een astma-exacerbatie, behandeling met albuterol inhalatie en ipratropium, en evt. zuurstof  60% jongens, gem lft 4,6 jr	0,6 mg/kg orale dexamethason op SEH, met herhaling na 24 uur	1,5 mg/kg orale prednisolon/prednisolon 1,5 mg/kg op SEH, daarna 1 mg/kg 2 dd op dag 2-5	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ziekenhuisopname</li> <li>Re-exacerbatie (on geplande heropname)</li> <li>Bijwerkingen (braken)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ziekenhuisopname: 3,6% in dexamethason-groep, 2,5% in prednisolongroep, niet significant</li> <li>Heropname: 0,4% in dexamethason-groep, 0,7% in prednisolongroep, niet significant</li> <li>Braken: 2,1% in dexamethason-groep, 4,4% in prednisolongroep, niet significant</li> </ul>	2 maal dexamethason zou een effectief alternatief kunnen zijn voor een 5-daagse kuur prednisolon/prednisolon bij astma exacerbaties bij kinderen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geen blinding</li> </ul>	
Qureshi	2001 SEH, kindziekenhuis, USA	Niet geblindeerde RCT	Onderzoeken of 2 dgn orale dexamethason effectiever is dan 5 dgn orale prednisolon bij kinderen met acuut astma	628 kinderen met acute astma exacerbatie, na behandeling albuterol verneveling en ipratropium, orale corticosteroiden	Orale prednisolon of prednisolon 2 mg/kg + bij ontslag 1 dd 1 mg/kg 4 dgn	Orale dexamethason 0,6 mg/kg + bij ontslag 0,6 mg/kg 1 dag	Geen relevante uitkomstmaten die niet al in de studie van Normansell et al. zijn gerapporteerd	Zie Normansell et al.	2 doses dexamethason zijn even effectief (en meer compliant) en minder bijwerkingen dan 5 dgn prednisolon bij	<ul style="list-style-type: none"> <li>Problemen met randomisatie</li> <li>Geen blinding</li> </ul>	Deze studie is opgenomen in de systematische review van Normansell et al. In deze tabel met studiekenmerken zijn daarom alleen de resultaten van

1 <sup>e</sup> Auteur	Jaar- tal	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomst- maten	Resultaten	Conclusie au- teurs	Risk of bias / kwa- liteit bewijs	Opmerkingen
					en evt. zuurstof					kinderen met acuut astma		Qureshi et al. opgenomen voorzover deze al niet in de review van Normansell et al. zijn gerapporteerd
<b>Scarfone</b>	1995	SEH, kinderziekenhuis, USA	Dubbelblinde placebo-gecontroleerde RCT	Vergelijking dexamethason verneveling met oraal prednisolon bij kinderen met een astma exacerbatie op de SEH	111 kinderen met astma-exacerbatie. Exclusie: ernstig zieke kinderen, andere longaandoeningen, recent gebruik corticosteroiden.  Ook behandeling met albuterol en zuurstof + alle patiënten die naar huis gingen kregen ook orale prednisolon 2 mg/kg 5 dgn  Gem. lft 60 mnd, 60% jongens	Oraal prednisolon 2 mg/kg + placebo	Dexamethason verneveling 1,5 mg/kg + placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziekenhuisopname</li> <li>• Ontslag na 2 uur (snelheid optreden effect)</li> <li>• Heropname</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziekenhuisopname: 21% in dexamethasongroep, 31% in prednisolongroep</li> <li>• Ontslag na 2 uur: 23% in dexamethasongroep, 7% in prednisolongroep (p=0,02)</li> <li>• Heropname: 0% in dexamethasongroep, 16% in prednisolongroep (p=0,008)</li> </ul>	Verneveld dexamethason is even effectief als orale prednisolon bij kinderen met acuut astma en ging gepaard met sneller herstel en minder re-exacerbaties	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Problemen met randomisatie</li> <li>• Waarschijnlijk selectieve rapportage resultaten</li> </ul>	

1 <sup>e</sup> Auteur	Jaar- Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomst- maten	Resultaten	Conclusie au- teurs	Risk of bias / kwa- liteit bewijs	Opmerkingen
Wei	2019 -		Systematische review met meta-analyse	Onderzoeken effectiviteit orale dexamethason vs orale prednisolon op re-exacerbatie en bijwerkingen	7 RCT's met 23-288 kinderen met astma-exacerbatie	Dexamethason 1 of 2 dagen 0,3-0,6 mg/kg p.o.	Prednisolon 3-6 dagen 1-2 mg/kg p.o.	Follow-up 1-15 dagen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Re-exacerbatie (relapse rate)</li> <li>• Ziekenhuisopname</li> <li>• Braken</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Re-exacerbatie: dexamethason vs prednisolon: 75/882 vs 56/834; RR: 1,21 (95%BI: 0,87-1,69) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Subanalyse: 1 mg dexamethason vs prednisolon: 28/242 vs 22/292; RR: 1,15 (95%BI: 0,68-1,95)</li> <li>○ 2 mg dexamethason vs prednisolone: 47/640 vs 34/605; RR: 1,25 (95%BI: 0,82-1,92)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Prima uitgevoerde systematische review.</p> <p>Risk of bias v.d. geïnccludeerde studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mogelijke selectiebias vanwege problemen met randomisatie</li> <li>• Geen blinding van patiënten en personeel</li> <li>• Mogelijk selectieve rapportage en incomplete data</li> </ul> <p>Verder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beperkt aantal events, dus imprecision</li> </ul>	

1 <sup>e</sup> Auteur	Jaar- tal	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomst- maten	Resultaten	Conclusie au- teurs	Risk of bias / kwa- liteit bewijs	Opmerkingen
									<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziekenhuisopname: dexamethason vs prednisolone: 11/733 vs 7/712; RR: 1,49 (95%BI: 0,56-4,01)</li> <li>• Braken op SEH: dexamethason vs prednisolon: 6/540 vs 25/540; RR: 0,21 (95%BI: 0,05-0,96)</li> <li>• Braken in thuissituatie: dexamethason vs prednisolon: 19/82 vs 47/798; RR: 0,42 (95%BI: 0,25-0,69)</li> </ul>			

415





416 Bijlage 4. GRADE Evidence Profiles

417 Dexamethason vs prednisolon

418 Author(s): Mariska Tuut  
 419 Question: Behandeling met dexamethason compared to behandeling met prednisolon in kinderen met een ernstige astma-exacerbatie of status asthmaticus  
 420 Setting: SEH, Nederlandse ziekenhuizen  
 421 Bibliography:

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	behandeling met dexamethason	behandeling met prednisolon	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Ziekenhuisopname</b>												
5	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	none	80/836 (9.6%)	87/839 (10.4%)	RR 0.92 (0.69 to 1.22)	8 fewer per 1.000 (from 32 fewer to 23 more)	⊕○○○ VERY LOW	
<b>Exacerbatiedagen - not reported</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Opnameduur</b>												
1	randomised trials	serious <sup>d</sup>	not serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	none	123	122	-	MD 0.35 dagen fewer (1.4 fewer to 0.69 more)	⊕⊕○○ LOW	
<b>Snelheid optreden effect (assessed with: ontslag na 2 uur)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>f</sup>	not serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	none	13/56 (23.2%)	4/55 (7.3%)	RR 3.19 (1.11 to 9.19)	159 more per 1.000 (from 8 more to 596 more)	⊕○○○ VERY LOW	
<b>Heropname/re-exacerbatie</b>												
11	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	56/895 (6.3%)	35/974 (3.6%)	RR 1.07 (0.36 to 3.16)	3 more per 1.000 (from 23 fewer to 78 more)	⊕⊕○○ LOW	
<b>Bijwerkingen</b>												
10	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	61/865 (7.1%)	95/832 (11.4%)	RR 0.66 (0.44 to 1.01)	39 fewer per 1.000 (from 64 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	

422 CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

423 Explanations

- 424 a. Problemen met randomisatie en blinding in de geïncludeerde studies  
 425 b. De in de studies geïncludeerde patiënten hadden een astma-exacerbatie, maar geen status asthmaticus, de patiëntenpopulatie is daarom niet goed vergelijkbaar met de doelgroep van deze uitgangsvraag  
 426 c. Optimal information size wordt niet gehaald, te weinig patiënten om zekere resultaten te geven  
 427 d. Geen blinding, sommige patiënten participeerden meer dan één keer in deze studie; dat geeft kans op vertekening van de resultaten  
 428 e. Inconsistentie is niet mogelijk, wanneer er resultaten van slechts één onderzoek gebruikt zijn  
 429 f. Problemen met randomisatie en selectieve rapportage

430 g. Zowel klinisch relevant effect in het voordeel van dexamethason als van prednisolon in 95%BI

431

CONCEPT

432 Prednisolon kort/lage dosis versus lang/hoge dosis

433 Auteur(s): Mariska Tuut

434 Datum:

435 Vraagstelling: Prednisolon 1 mg/kg/dag en/of 3 dagen compared to prednisolon 2 mg/kg/dag en/of 5 dagen in kinderen met een ernstige astma-exacerbatie of status astmaticus

436 Setting: SEH, Nederlandse ziekenhuizen

437 Literatuur:

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	prednisolon 1 mg/kg/dag en/of 3 dagen	prednisolon 2 mg/kg/dag en/of 5 dagen	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
<b>Ziekenhuisopname</b>												
1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	7/62 (11.3%)	11/63 (17.5%)	RR 1.66 (0.60 tot 4.61)	115 meer per 1.000 (from 70 minder tot 630 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	
<b>Exacerbatiedagen - niet gerapporteerd</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Opnameduur</b>												
1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	zeer ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	33	33	-	MD 8 uur minder (23 minder tot 4 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	
<b>Snelheid optreden effect - niet gerapporteerd</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Heropname/re-exacerbatie</b>												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	zeer ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	3/285 (1.1%)	2/245 (0.8%)	RR 0.66 (0.12 tot 3.76)	3 minder per 1.000 (from 7 minder tot 23 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	
<b>Bijwerkingen</b>												
4	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	Bijwerkingen werden gerapporteerd in de review van Normansell et al. (RCT's Chang 2008, Kayani 2002 en NCT00257933) en de RCT van Becker 1999. Resultaten konden niet worden gepoold vanwege heterogeniteit van de uitkomsten. In geen van de studies traden ernstige bijwerkingen op. Voor geen enkele bijwerking werd een statistisch significant verschil gevonden tussen kort gebruik/lage dosis en lang gebruik/hoge dosis				⊕○○○ ZEER LAAG	

438 CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

439 Explanations

440 a. Mogelijk problemen met randomisatie, geen blinding, incomplete outcome data

441 b. Inconsistentie is niet mogelijk, wanneer er resultaten van slechts één onderzoek gebruikt zijn

442 c. De in de studies geïncludeerde patiënten hadden een astma-exacerbatie, maar geen status astmaticus, de patiëntenpopulatie is daarom niet goed vergelijkbaar met de doelgroep van deze uitgangsvraag

443 d. Optimal information size wordt niet gehaald, te weinig patiënten om zekere resultaten te geven

444 e. Er is sprake van onvergelijkbare groepen, bijv. in SEH management; dit kan voor vertekening van de resultaten zorgen

445

446 Literatuurlijst

- 447 1. Normansell R, Kew KM, Mansour G. Different oral corticosteroid regimens for acute asthma.  
448 Cochrane Database Syst Rev. 2016(5):CD011801.
- 449 2. Altamimi S, Robertson G, Jastaniah W, Davey A, Dehghani N, Chen R, et al. Single-dose oral  
450 dexamethasone in the emergency management of children with exacerbations of mild to moderate asthma.  
451 *Pediatr Emerg Care*. 2006;22(12):786-93.
- 452 3. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, Spector ND, Fontana-Penn ME, Gracely E, et al. Oral versus  
453 intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(4):586-90.
- 454 4. Cronin JJ, McCoy S, Kennedy U, An Fhaili SN, Wakai A, Hayden J, et al. A Randomized Trial of Single-  
455 Dose Oral Dexamethasone Versus Multidose Prednisolone for Acute Exacerbations of Asthma in Children  
456 Who Attend the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2016;67(5):593-601.e3.
- 457 5. Gordon S, Tompkins T, Dayan PS. Randomized trial of single-dose intramuscular dexamethasone  
458 compared with prednisolone for children with acute asthma. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(8):521-7.
- 459 6. Greenberg RA, Kerby G, Roosevelt GE. A comparison of oral dexamethasone with oral prednisone in  
460 pediatric asthma exacerbations treated in the emergency department. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008;47(8):817-  
461 23.
- 462 7. Keeney GE, Gray MP, Morrison AK, Levas MN, Kessler EA, Hill GD, et al. Dexamethasone for acute  
463 asthma exacerbations in children: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(3):493-9.
- 464 8. Kirkland SW, Cross E, Campbell S, Villa-Roel C, Rowe BH. Intramuscular versus oral corticosteroids to  
465 reduce relapses following discharge from the emergency department for acute asthma. *Cochrane Database*  
466 *Syst Rev*. 2018;6:CD012629.
- 467 9. Klig JE, Hodge D, 3rd, Rutherford MW. Symptomatic improvement following emergency department  
468 management of asthma: a pilot study of intramuscular dexamethasone versus oral prednisone. *J Asthma*.  
469 1997;34(5):419-25.
- 470 10. Meyer JS, Riese J, Biondi E. Is dexamethasone an effective alternative to oral prednisone in the  
471 treatment of pediatric asthma exacerbations? *Hosp*. 2014;4(3):172-80.
- 472 11. Paniagua N, Lopez R, Munoz N, Tames M, Mojica E, Arana-Arri E, et al. Randomized Trial of  
473 Dexamethasone Versus Prednisone for Children with Acute Asthma Exacerbations. *J Pediatr*. 2017;191:190-  
474 6.e1.
- 475 12. Qureshi F, Zaritsky A, Poirier MP. Comparative efficacy of oral dexamethasone versus oral  
476 prednisone in acute pediatric asthma. *J Pediatr*. 2001;139(1):20-6.
- 477 13. Scarfone RJ, Loiselle JM, Wiley JF, 2nd, Decker JM, Henretig FM, Joffe MD. Nebulized dexamethasone  
478 versus oral prednisone in the emergency treatment of asthmatic children. *Ann Emerg Med*. 1995;26(4):480-  
479 6.
- 480 14. Wei J, Lu Y, Han F, Zhang J, Liu L, Chen Q. Oral Dexamethasone vs. Oral Prednisone for Children With  
481 Acute Asthma Exacerbations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics*. 2019;7 (no  
482 pagination)(503).
- 483 15. Network SIG, Society BT. British guideline on the management of asthma.; 2019.

484