

## 1 Behandeling astma: stap 1 medicatieschema

### 2 Uitgangsvraag

3 Is voor de initiële behandeling van kinderen met astma een behandeling met onderhoud inhalatiecorticoste-  
4 roïden (ICS) + salbutamol zo nodig beter dan alleen salbutamol zo nodig?

5 P: Kinderen met nieuw gestelde diagnose astma  
6 I: Salbutamol zo nodig + inhalatiecorticosteroiden  
7 C: Salbutamol zo nodig  
8 O: Symptomen (astmascore), astmacontrole (ACT), schoolverzuim, SEH-bezoek/exacerbatiefrequentie,  
9 (aantal) prednisolonkuren, ziekenhuisopname, IC opname, mortaliteit, kwaliteit van leven

### 10 Achtergrond

11 Bij het vaststellen van de diagnose astma bij kinderen en het inzetten van behandeling is het van belang om  
12 onderbehandeling te voorkomen, bijvoorbeeld vanwege potentieel longfunctieverlies op de lange termijn.  
13 Anderzijds is het voor de patiënt belangrijk niet onnodig dagelijks medicatie te hoeven gebruiken.

14 De eerste stap in de behandeling is salbutamol zo nodig. Hieraan is in recente buitenlandse richtlijnen dage-  
15 lijks of intermitterend gebruik van ICS toegevoegd.(1, 2) In deze evidence review wordt onderzocht of toe-  
16 voeging van ICS bij mild intermitterend astma zinvol is om de astmacontrole te verbeteren en het risico op  
17 exacerbaties te verminderen.

### 18 Methode

#### 19 Systematische review

20 Voor het beantwoorden van deze vraag is een systematische review van de literatuur uitgevoerd.

#### 21 Zoekstrategie en selectie van de literatuur

22 Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag is op 7 mei 2019 gezocht in Medline en Embase (search stra-  
23 tegie zie [bijlage 1](#)). De literatuur is vervolgens geselecteerd op onderwerp (aansluiting van het artikel op de  
24 uitgangsvraag), studiekekenmerken (systematische reviews, RCT) en artikeleigenschappen (abstract aanwezig,  
25 artikel in volledige tekst verkrijgbaar in Nederland, gepubliceerd in Nederlandse, Engelse of Duitse taal). De  
26 literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 2](#). De eerste ronde literatuurselectie gebeurde op basis van de  
27 abstracts, waarna van 9 artikelen de volledige tekst werd bestudeerd. Daarvan bleken 6 artikelen geschikt  
28 voor uitwerking van de uitgangsvraag. (3-8) De zoekactie is geactualiseerd op 9 juni 2020. Hierbij werden 9  
29 aanvullende abstracts gevonden. Na literatuurselectie bleek geen van de nieuw gevonden artikelen geschikt  
30 te zijn voor uitwerking van de uitgangsvraag.

### 31 Resultaten

32 Alle 6 artikelen beschreven resultaten van hetzelfde onderzoek, de START-trial. In deze internationale dub-  
33 belblinde placebogecontroleerde multi-centerstudie werd onderzocht of inhalatiecorticosteroiden als vroege  
34 behandeling effectief zijn. Het onderzoek werd in 499 ziekenhuizen in 32 landen uitgevoerd onder zowel vol-  
35 wassen patiënten als kinderen met mild persisterend astma. In totaal werden 1.974 kinderen van 5-10 jaar  
36 en 1.221 kinderen van 11-17 jaar geïnccludeerd. In de interventie-arm van de studie kregen patiënten budes-  
37 onide 1 dd 200 µg (voor kinderen < 11 jaar) of 400 µg voor 12 jaar en ouder en in de controlegroep kregen  
38 patiënten een placebo. Aanvullende kortwerkende medicatie kon daarbij genomen worden. In de studie  
39 werd onder andere gekeken naar astma-exacerbaties, noodbehandelingen, aanpassingen in de medicatie,  
40 schoolverzuim en gebruik van systemische steroïden. Een tabel met studiekarakteristieken is opgenomen in  
41 [bijlage 3](#).

#### 42 Kwaliteit van bewijs

43 Een GRADE Evidence Profile is weergegeven in [bijlage 4](#).

44 Voor een aantal van de van tevoren benoemde uitkomstmaten (astmacontrole, IC-opname, mortaliteit en  
45 kwaliteit van leven) werden geen resultaten gevonden. Hierdoor kon de kwaliteit van het bewijs niet bepaald  
46 worden. Voor alle overige uitkomstmaten (symptomen, schoolverzuim, SEH-bezoek, exacerbatiefrequentie,  
47 aantal prednisolonkuren en ziekenhuisopname) was de kwaliteit van bewijs laag, vanwege de volgende fac-  
48 toren:

- 49 - Er is mogelijk sprake van indirect bewijs: (1) voor deze uitgangsvraag is het onderwerp inhalatiecorti-  
50 costeroiden in het algemeen, terwijl in de geïncludeerde studie alleen is gekeken naar budesonide in een  
51 eenmaal daags dosering; (2) in de *resultaten* van de studie zijn alleen kinderen van 5-10 jaar beschreven;  
52 het is niet zeker dat dit geëxtrapoleerd kan worden naar jongere en/of oudere kinderen; (3) de kinderen  
53 in het onderzoek hadden gemiddeld al een jaar astma; het is de vraag in hoeverre er dan nog sprake zal  
54 zijn van stap 1 medicatie.
- 55 - De geïncludeerde studie was gefinancierd door de producent van budesonide en ook zijn co-auteurs van  
56 de studie werkzaam bij deze producent. Dit maakt het waarschijnlijk dat vertekening van de resultaten is  
57 opgetreden (*risk of bias*) vanwege keuzes in de opzet van de studie en de analyses.

#### 58 Effecten

59 De inhoudelijk beschreven resultaten zijn afkomstig uit 2 artikelen.(4, 8) Voor de uitkomstmaten astmacon-  
60 trole, IC-opname mortaliteit en kwaliteit van leven zijn geen resultaten beschikbaar. Voor de overige geko-  
61 zen uitkomstmaten worden onderstaand de resultaten beschreven. Alle onderstaande resultaten zijn be-  
62 paald onder 1.974 kinderen van 5-10 jaar (1.000 in de groep die budesonide gebruikte en 974 in de groep die  
63 een placebo kreeg) en hebben een follow-up van 3 jaar. Voor kinderen  $\geq 11$  jaar werden de resultaten in de  
64 studies niet separaat beschreven en ook konden deze gegevens niet afgeleid worden.

- 65 - Symptomen: hiervoor is de uitkomstmaat symptoomvrije dagen uit de studie van Weiss et al. bestu-  
66 deerd.(8) Gedurende de looptijd van de studie van 3 jaar hadden kinderen in de budesonidegroep gemid-  
67 deld 964 (sd 3,2) symptoomvrije dagen, vergeleken met 948 (sd 3,4) symptoomvrije dagen in de placebo-  
68 groep ( $p < 0,001$ ).
- 69 - Schoolverzuim: het gemiddelde verzuim was 4,30 dagen per 3 jaar in de budesonidegroep, vergeleken  
70 met 5,67 dagen in de placebogroep. Het gemiddelde verschil (mean difference; MD) was 1,37 dagen ver-  
71 zuim per 3 jaar in de budesonidegroep. Met de gepubliceerde gegevens kon geen 95% BI bepaald wor-  
72 den; het is daarom niet te bepalen of dit verschil statistisch significant is.
- 73 - SEH-bezoek: in de budesonidegroep bezochten 18 van de 1.000 kinderen (1,8%) de SEH en in de placebo-  
74 groep waren dat er 29 van de 974 (3,0%) (gedurende de looptijd van de studie van 3 jaar). Het relatief  
75 risico (RR) op SEH-bezoek was 0,60 voor kinderen in de budesonidegroep (95% BI: 0,34-1,08). De absolute  
76 risicoreductie (ARR) was 12 kinderen minder per 1.000 behandelde kinderen (95%BI: 20 minder tot 2  
77 meer). Dit verschil is niet statistisch significant.
- 78 - Exacerbatiefrequentie: De frequentie van exacerbaties kon met de beschikbare gegevens niet worden  
79 vastgesteld, wel werd het aantal kinderen dat gedurende de follow-up een 'severe asthma related event'  
80 ('*an event requiring an unscheduled admission to hospital or emergency treatment*') had doorgemaakt  
81 gerapporteerd (gedurende de looptijd van de studie van 3 jaar): in de budesonidegroep waren dit 52 exa-  
82 cerbaties bij 1.000 kinderen (5,2%) en in de placebogroep waren dat 82 exacerbaties bij 974 kinderen  
83 (8,4%). Het RR op een 'severe asthma related event' was 0,62 (95%BI: 0,44-0,86). De ARR is 32 minder per  
84 1.000 (95%BI: 47 minder tot 12 minder). De number-needed-to-treat (NNT) was 31. Dat betekent dat 31  
85 kinderen behandeld moeten worden met budesonide om één 'severe asthma related event' te voorko-  
86 men.
- 87 - (Aantal) prednisolonkuren: het totaal aantal prednisolonkuren per kind werd niet gerapporteerd over de  
88 3 jaar dat de studie duurde. Wel werd het percentage kinderen dat in de 6 weken voorafgaande aan het  
89 einde van de follow-up orale/systemische corticosteroiden had gekregen gerapporteerd: aan het eind van  
90 de studie waren dit in de budesonidegroep 11 van de 1.000 kinderen (1,1%) en in de placebogroep 24 van

91 de 974 kinderen (2,5%). Het RR op gebruik van systemische steroïden was 0,45 (95%BI: 0,22-0,92) bij kin-  
 92 deren in de budesonidegroep in vergelijking met de controlegroep. De ARR was 13 minder per 1.000  
 93 (spreiding 2-19 minder). De NNT was 73; dat betekent dat 73 kinderen behandeld moeten worden met  
 94 budesonide om één keer systemische steroïden te voorkomen. Let wel: deze gegevens betreffen de peri-  
 95 ode tussen 2,5 en 3 jaar follow-up.  
 96 - Ziekenhuisopname: in de budesonidegroep werden 34 van de 1.000 kinderen (3,4%) opgenomen in het  
 97 ziekenhuis en in de placebogroep waren dat er 53 van de 974 (5,4%) (gedurende de looptijd van de studie  
 98 (3 jaar)). Het RR op ziekenhuisopname was 0,63 (95%BI: 0,41-0,95). De ARR was 20 minder per 1.000  
 99 (95%BI: 32 minder tot 2 minder). De NNT was 49; dat betekent dat 49 kinderen behandeld moeten wor-  
 100 den met budesonide om één ziekenhuisopname te voorkomen.

### 101 Conclusies

⊕⊕○○ LAAG	Gebruik van inhalatiecorticosteroïden toegevoegd aan salbutamol als stap-1-medicatie bij kinderen met astma lijkt mogelijk geassocieerd met meer <u>symptoomvrije dagen</u> (gemiddeld verschil 16 dagen bij behandeling gedurende 3 jaar). Dit verschil is niet klinisch relevant. <i>Chen, 2006; Weiss, 2006(4, 8)</i>
--------------	---

⊕⊕○○ LAAG	Er lijkt geen verschil in <u>schoolverzuim</u> wanneer inhalatiecorticosteroïden toegevoegd worden aan salbutamol als stap-1-medicatie voor kinderen met astma. <i>Chen, 2006; Weiss, 2006(4, 8)</i>
--------------	---

⊕⊕○○ LAAG	Er lijkt geen verschil in <u>SEH-bezoek</u> wanneer inhalatiecorticosteroïden toegevoegd worden aan salbutamol als stap-1-medicatie voor kinderen met astma. <i>Chen, 2006; Weiss, 2006(4, 8)</i>
--------------	--

⊕⊕○○ LAAG	Gebruik van inhalatiecorticosteroïden toegevoegd aan salbutamol als stap-1-medicatie bij kinderen met astma lijkt mogelijk geassocieerd met minder <u>ongepland ziekenhuisbezoek</u> (NNT 31 bij behandeling gedurende 3 jaar). <i>Chen, 2006; Weiss, 2006(4, 8)</i>
--------------	---

⊕⊕○○ LAAG	Gebruik van inhalatiecorticosteroïden toegevoegd aan salbutamol als stap-1-medicatie bij kinderen met astma lijkt mogelijk geassocieerd met minder gebruik van <u>systemische steroïden</u> (NNT 73) <i>Chen, 2006; Weiss, 2006(4, 8)</i>
--------------	--

⊕⊕○○ LAAG	Gebruik van inhalatiecorticosteroïden toegevoegd aan salbutamol als stap-1-medicatie bij kinderen met astma lijkt mogelijk geassocieerd met minder <u>ziekenhuisopnames</u> (NNT 49 bij behandeling gedurende 3 jaar). <i>Chen, 2006; Weiss, 2006(4, 8)</i>
--------------	--

	Het is niet bekend of behandeling met inhalatiecorticosteroïden als toevoeging aan salbutamol als stap-1-medicatie voor kinderen met astma effectief is om symptomen te verminderen, astmacontrole of kwaliteit van leven te verbeteren, of IC-opname en mortaliteit te voorkomen.
--	--

108

Algehele kwaliteit van bewijs: LAAG

#### 109 [Van bewijs naar aanbeveling](#)

110 De kwaliteit van bewijs van deze uitgangsvraag is laag. Dat maakt de kans op een andere uitkomst dan de  
111 gevonden uitkomsten voor de individuele patiënt groter. De geanalyseerde studies zijn strikt genomen min-  
112 der van toepassing op deze uitgangsvraag, omdat de patiënten in de studies al behandeld werden. Dit maakt  
113 de resultaten minder van toepassing op kinderen die initieel behandeld worden.

114 Astma is een chronische ziekte waarvoor langdurige behandeling nodig is. Het is van belang niet onder te  
115 behandelen vanwege het mogelijk nadelige effect op de longfunctie op lange termijn.(9) Het risico op een  
116 ernstige astma exacerbatie door niet behandelen met ICS moet door de zorgverlener afgewogen worden.  
117 Vanuit patiëntperspectief en de kans op bijwerkingen is het belangrijk niet overbodig onderhoudsmedicatie  
118 voorgeschreven te krijgen dus niet over te behandelen.

119 De uitgangsvraag bij deze PICO gaat om de initiële behandeling bij nieuw gediagnosticeerd astma. De keuze  
120 van de behandelaar om in stap 1 (alleen met SABA zo nodig) te willen behandelen wordt bepaald door een  
121 inschatting van de ernst van het astma. Daarbij zal alleen licht tot matig astma initieel in aanmerking komen.  
122 Zorgvuldige monitoring van voldoende effect is steeds essentieel voor evaluatie van eventueel step-up van  
123 medicamenteuze behandeling. Daarbij is het van belang in te kunnen grijpen als klachten niet snel onder  
124 controle zijn. Bij initiële behandeling is daarom controle (klachten, frequentie gebruik luchtwegverwijding,  
125 optreden exacerbaties, bijwerkingen medicatie) binnen drie maanden aangewezen.

126 De gevonden uitkomsten bij de uitgangsvraag zijn gebaseerd op patiëntengroepen die de diagnose astma  
127 gemiddeld al een jaar hadden en mogelijk in stap 2 behandeld hadden moeten worden. Daarnaast is de toe-  
128 pasbaarheid op de Nederlandse situatie verminderd omdat het ICS dat in de studies gebruikt werd (budeso-  
129 nide 1 dd) een minder gangbare dosering en frequentie is in Nederland in de tweede lijn. Ook de mogelijk-  
130 heid van bias doordat de studie niet onafhankelijk van de fabrikant van het middel werd uitgevoerd weegt  
131 voor de werkgroep mee in de aanvaardbaarheid van de uitkomsten.

132 GINA (Global Initiative for Asthma) geeft in de 2020 versie advies om altijd inhalatiesteroïden toe te voegen  
133 bij de behandeling van astma, hetzij intermitterend, hetzij continu.(10) GINA beveelt hierbij ICS-LABA aan in  
134 stap 1 van de behandeling. Dit advies is gebaseerd op een gesponsorde studie waarin terbutaline wordt ver-  
135 geleken met budesonide-formoterol en budesonide onderhoud.(11) Deze studie, uitgevoerd bij patiënten  
136 van 12 jaar en ouder, liet geen significant resultaat zien op de primaire uitkomst ziektecontrole en beschreef  
137 geen resultaten voor adolescenten apart. Daarmee acht de werkgroep het advies uit GINA niet toepasbaar  
138 op de kinderen met astma in de Nederlandse situatie

139 Bij kinderen met instabiel astma lijkt frequent salbutamol gebruik een voorspeller voor exacerbaties of sta-  
140 tus astmaticus. Dit onderstreept het belang van zorgvuldige monitoring. In een dergelijke situatie is geen  
141 sprake van stap 1 behandeling en kan dus niet worden volstaan met SABA alleen. Bij behandeling in stap 1  
142 en de noodzaak van 3 of meer doses SABA per week is het raadzaam medicamenteuze step-up te overwe-  
143 gen.

144 De werkgroep constateert dat er geen reden is om stap-1 nu uit te breiden met ICS. Dit is overeenkomstig  
145 met de adviezen uit de laatste richtlijnen van BTS/SIGN en NICE.(12, 13)

#### 146 [Aanbevelingen](#)

147 Het wordt niet aanbevolen om ICS aan SABA toe te voegen bij stap-1-medicatie voor kinderen met astma,  
148 vanwege een gebrek aan bewijs voor de toegevoegde waarde daarvan.

149 De werkgroep adviseert bij de initiële behandeling van astma zorgvuldige monitoring van klachten, exacerbaties en bijwerkingen. Bij initiële behandeling wordt controle binnen drie maanden aanbevolen.  
150  
151 Bij noodzaak voor 3 of meer doses SABA per week moet ICS worden overwogen.

152

CONCEPT

153 [Bijlage 1. Zoekstrategie](#)

154 [Medline](#)

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

156 Search Strategy:

157 -----

158 1 "asthma zoekacties april 2019".ti. (0)  
159 2 exp Asthma/ (122293)  
160 3 exp Bronchial Spasm/ (4275)  
161 4 asthma\$.mp. (170072)  
162 5 wheez\$.mp. (12896)  
163 6 bronchospas\$.mp. (5295)  
164 7 (bronch\$ adj3 spas\$).mp. (4619)  
165 8 bronchoconstrict\$.mp. (11277)  
166 9 (bronch\$ adj3 constrict\$).mp. (697)  
167 10 airway\$ inflammation\$.mp. (13948)  
168 11 **or/2-10 (187530)=P**  
169 12 "P voor asthma".ti. (0)  
170 13 (status adj2 asthmatic\*).tw. (1357)  
171 14 (status adj2 asthmatic\*).kf. (46)  
172 15 "asthma exacerbation".kw. (117)  
173 16 (status adj2 asthmatic\*).ti. (921)  
174 17 (child??? or childhood or infant\* or p?ediatr\* or perinat\* or neonat\* or newborn\* or infan\* or boy? or  
175 girl? or kid? or schoolage\* or juvenil\* or adolescen\* or toddler?).tw. (2184768)  
176 18 (child??? or childhood or infant\* or p?ediatr\* or perinat\* or neonat\* or newborn\* or infan\* or boy? or  
177 girl? or kid? or schoolage\* or juvenil\* or adolescen\* or toddler?).kf. (263466)  
178 19 exp Child/ (1819952)  
179 20 exp infant/ (1092151)  
180 21 "Adolescent"/ (1923475)  
181 22 **17 or 18 or 19 or 20 or 21 (4037996)kind**  
182 23 exp Status Asthmaticus/ (1220)  
183 24 11 or 23 (187530)  
184 25 (dutch or english or german or french).la. (26454068)  
185 26 **22 and 24 and 25 (61904)=P kind + talen**  
186 27 exp Magnesium Sulfate/ (4971)  
187 28 (magnesium adj2 sul??ate).tw. (5106)  
188 29 (magnesium adj2 sul??ate).kf. (658)  
189 30 exp Administration, Intravenous/ (139003)  
190 31 intravenous.tw. (269648)  
191 32 intravenous.kf. (5742)  
192 33 or/30-32 (343948)  
193 34 27 or 28 or 29 (7278)  
194 35 26 and 33 and 34 (101)  
195 36 35 (101)  
196 37 limit 36 to yr="1990 -Current" (100)  
197 38 from 37 keep 1-100 (100)  
198 39 exp Albuterol/ (9706)  
199 40 "Adrenergic beta-2 Receptor Agonists"/ (2694)  
200 41 (bronchodilat\* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist\*) or beta2\* or beta-2\*  
201 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin\* or proventil or ventosol or proair or  
202 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or bedora-  
203 drine or reproterol or clenbuterol).tw. (107248)

204 42 (bronchodilat\* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist\*) or beta2\* or beta-2\*  
205 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin\* or preventil or ventosol or proair or  
206 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or bedora-  
207 drine or reproterol or clenbuterol).kf. (3688)  
208 **43 39 or 40 or 41 or 42 (110434)=medicatie bronchusverwijding**  
209 44 (bronchodilat\* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist\*) or beta2\* or beta-2\*  
210 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin\* or preventil or ventosol or proair or  
211 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or bedora-  
212 drine or reproterol or clenbuterol).ti. (30543)  
213 45 (intraven\* or bolus or infus\* or inject\*).tw. (1154849)  
214 46 (intraven\* or bolus or infus\* or inject\*).kf. (23748)  
215 47 30 or 45 or 46 (1200148)  
216 48 39 or 40 or 42 or 44 (38273)  
217 49 26 and 47 and 48 (228)  
218 50 49 (228)  
219 51 limit 50 to yr="1990 -Current" (145)  
220 52 26 and 34 and 47 (105)  
221 53 52 (105)  
222 54 limit 53 to yr="1990 -Current" (104)  
223 55 exp Dexamethasone/ (49697)  
224 56 dexamethason\*.tw. (53308)  
225 57 dexamethason\*.kf. (2998)  
226 58 dexamethason\*.rn. (49678)  
227 59 exp Prednisolone/ (49504)  
228 60 prednisolone.tw. (24273)  
229 61 prednisolone.kf. (3128)  
230 62 prednisolone.rn. (31928)  
231 63 "kirkland\$.fc\_auts. and "oral".fc\_titl. (9)  
232 64 exp Adrenal Cortex Hormones/ad, ae [Administration & Dosage, Adverse Effects] (82204)  
233 65 ad.fs. (1344982)  
234 66 ae.fs. (1638626)  
235 67 or/64-66 (2692887)  
236 68 or/55-58 (68484)  
237 69 (prednis\* or methylpred\*).tw. (61818)  
238 70 (prednis\* or methylpred\*).kf. (6546)  
239 71 59 or 62 or 69 or 70 (91050)  
240 72 26 and 67 and (71 or 68) (620)  
241 73 emergency medical services/ or emergency service, hospital/ (98988)  
242 74 acute.tw. (1093574)  
243 75 acute.kf. (47830)  
244 76 or/73-75 (1186159)  
245 77 72 and 76 (190)  
246 78 77 (190)  
247 79 limit 78 to yr="1990 -Current" (166)  
248 80 from 79 keep 1-166 (166)  
249 81 11 and 22 and 25 (61904)  
250 82 43 and 81 (7298)  
251 83 Beclomethasone/ (2971)  
252 84 Budesonide/ (4227)  
253 85 FLUTICASONE/ (2717)  
254 86 (Beclomet?ason? or budesonide or fluticason? or ciclesonid\*).tw. (10270)

255 87 (Beclomet?ason? or budesonide or fluticason? or ciclesonid\*).kf. (655)  
 256 88 Administration, Inhalation/ (29233)  
 257 89 exp "Nebulizers and Vaporizers"/ (10697)  
 258 90 Glucocorticoids/ (60463)  
 259 **91 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 90 (70299) I inhalatie corticosteroids**  
 260 92 (inhal\* or aerosol or nebuli\*).tw. (129600)  
 261 93 (inhal\* or aerosol or nebuli\*).kf. (7924)  
 262 94 88 or 89 or 92 or 93 (139333)  
 263 **95 82 and 91 and 94 (1117)**  
 264 96 "filter systematic reviews".ti. (0)  
 265 97 meta analysis.pt. (99232)  
 266 98 (meta-anal\$ or metaanal\$).tw,kf. (146583)  
 267 99 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8174)  
 268 100 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (156156)  
 269 101 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (10562)  
 270 102 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (53)  
 271 103 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (14041)  
 272 104 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (61)  
 273 105 medline.tw. and review.pt. (74958)  
 274 106 (pooled adj3 analy\*).tw. (16816)  
 275 107 (pooled adj3 analy\*).kf. (196)  
 276 108 "cochrane\$".fc\_jour. (14106)  
 277 109 or/97-108 (304363)  
 278 110 95 and 109 (91)  
 279 111 110 (91)  
 280 112 limit 111 to yr="1990 -Current" (91)  
 281 113 from 112 keep 1-91 (91)  
 282 114 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)  
 283 115 randomized controlled trial.pt. (481288)  
 284 116 controlled clinical trial.pt. (93052)  
 285 117 (randomized or randomised).ab. (528246)  
 286 118 placebo.ab. (197316)  
 287 119 drug therapy.fs. (2104457)  
 288 120 randomly.ab. (310013)  
 289 121 trial.ab. (461755)  
 290 122 groups.ab. (1907092)  
 291 123 or/115-122 (4444000)  
 292 124 123 not (exp animals/ not humans/) (3844979)  
 293 125 "filter rct cochrane sensitief".ti. (0)  
 294 126 (95 and 124) not 111 (978)  
 295 127 48 and 81 (3403)  
 296 128 (48 and 81 and 94 and 91 and 124) not 111 (455)  
 297 129 128 (455)  
 298 130 limit 129 to yr="1990 -Current" (432)  
 299 131 exp \*Albuterol/ (6140)  
 300 132 \*"Adrenergic beta-2 Receptor Agonists"/ (1690)  
 301 133 42 or 44 or 131 or 132 (35109)  
 302 134 130 and 133 (316)  
 303 135 salbutamol.tw. (7157)  
 304 136 134 and 135 (46)  
 305 137 salbutamol.kf. (207)

heeft opmaak toegepast: Nederlands (standaard)



306 138 (rescue adj3 (medicat\* or drug\*)).tw. (3318)  
 307 139 (rescue adj3 (medicat\* or drug\*)).ti. (108)  
 308 140 \*"Bronchodilator Agents"/ (11886)  
 309 141 \*"Bronchodilator Agents"/tu (4476)  
 310 142 134 and 141 (64)  
 311 143 from 142 keep 8 (1)  
 312 144 exp Anti-Inflammatory Agents/ (495426)  
 313 145 (anti?inflammator\* adj2 agent?).tw. (1695)  
 314 146 (anti?inflammator\* adj2 agent?).kf. (12)  
 315 147 43 or 140 (115103)  
 316 **148 91 or 144 (524281) inhalatie corticosteroids or antiinflammatory agents**  
 317 149 26 and 147 and 148 (1951)  
 318 **150 149 and 109 (131)=P + I + SR**  
 319 151 Drug Therapy, Combination/ (160245)  
 320 152 (drug adj3 combinat\*).tw. (17383)  
 321 153 (drug adj3 combinat\*).kf. (635)  
 322 154 Time Factors/ (1150142)  
 323 155 (time or (early adj2 intervent\*)).tw. (2875287)  
 324 156 (time or timing or (early adj2 intervent\*)).tw. (2957343)  
 325 157 (time or timing or (early adj2 intervent\*)).kf. (40230)  
 326 158 151 or 152 or 153 or 154 or 156 or 157 (3936819)  
 327 159 150 and 158 (52)  
 328 160 from 159 keep 25 (1)  
 329 161 (time or timing or (early adj2 intervent\*)).ti. (251362)  
 330 162 157 or 161 (277086)  
 331 163 150 and 162 (0)  
 332 164 149 and 162 (20)  
 333 165 from 164 keep 3 (1)  
 334 166 \*Drug Therapy, Combination/ (4863)  
 335 167 (drug adj3 combinat\*).ti. (2479)  
 336 168 153 or 166 or 167 (7736)  
 337 169 162 or 168 (284757)  
 338 **170 149 and 169 (23)= vr5 stap1 timing drug combinat**  
 339 171 from 170 keep 1-23 (23)  
 340 172 160 or 165 (2)  
 341 173 "Dose-Response Relationship, Drug"/ (392115)  
 342 174 "Anti-Asthmatic Agents"/ae (1571)  
 343 175 173 or 174 (393510)  
 344 176 26 and 148 and 175 (759)  
 345 177 176 and 109 (49)  
 346 178 26 and 148 and 174 and 173 (60)  
 347 179 (adverse adj3 effect?).tw. (165337)  
 348 180 (adverse adj3 effect?).kf. (3199)  
 349 181 exp body size/ or exp body weight/ (470564)  
 350 **182 Adrenal Glands/de [Drug Effects] (7148)**  
 351 183 174 or 179 or 180 or 181 or 182 (639032)  
 352 184 26 and 148 and 183 (820)  
 353 185 ae.fs. (1644392)  
 354 **186 26 and 148 and (183 or 185) and 109 (111) vr6 bijwerkingen ICS**  
 355 187 from 186 keep 1-111 (111)  
 356 188 Phenotype/ (223407)

heeft opmaak toegepast: Nederlands (standaard)

357 189 phenotype?.tw. (410644)  
358 190 phenotype?.kf. (6552)  
359 191 188 or 189 or 190 (525644)  
360 192 26 and 191 (2234)  
361 193 190 and 192 (146)  
362 194 limit 193 to medline (99)  
363 195 Precision Medicine/ (14380)  
364 196 Asthma/cl, ge, im [Classification, Genetics, Immunology] (23741)  
365 197 ((precision or personali\*) adj3 medicine).tw. (16212)  
366 198 ((precision or personali\*) adj3 medicine).kf. (4909)  
367 199 (subtype? or endotype? or (pathophysiologic adj3 mechanis\*) or heterogene\*).tw. (474955)  
368 200 (subtype? or endotype? or (pathophysiologic adj3 mechanis\*) or heterogene\*).kf. (11639)  
369 201 188 or 189 or 190 or 195 or 196 or 197 or 198 or 199 or 200 (1009818)  
370 202 26 and 201 (9830)  
371 203 "Filter observationele studies".ti. (0)  
372 204 epidemiologic studies/ (7941)  
373 205 exp case-control studies/ (989057)  
374 206 exp cohort studies/ (1851659)  
375 207 cross-sectional studies/ (292643)  
376 208 (case adj3 control).tw,kf. (121475)  
377 209 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).tw,kf. (230877)  
378 210 (follow-up adj5 (study or studies)).tw,kf. (83974)  
379 211 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).tw,kf. (1409530)  
380 212 (observational adj5 (study or studies)).tw,kf. (123902)  
381 213 or/204-212 (2925713)  
382 214 202 and 213 (3166)  
383 215 exp Cohort Studies/ (1851659)  
384 216 214 and 215 (1530)  
385 217 cl.fs. (568547)  
386 218 216 and 217 (138)  
387 219 \*Phenotype/ (14630)  
388 220 phenotype?.ti. (55002)  
389 221 \*Precision Medicine/ (8018)  
390 222 \*Asthma/cl, ge, im (11697)  
391 223 ((precision or personali\*) adj3 medicine).ti. (5799)  
392 224 (subtype? or endotype? or (pathophysiologic adj3 mechanis\*) or heterogene\*).ti. (72623)  
393 225 190 or 219 or 220 or 221 or 222 or 223 or 224 (160854)  
394 226 202 and 213 and 225 (1411)  
395 227 (prognos\$ or outcome\$ or follow-up or predict\$).tw,sh. (3763265)  
396 228 exp Prognosis/ (1506327)  
397 229 Disease Progression/ (148351)  
398 230 ((clinical or natural\$ or disease\$) adj (progress\$ or course\$ or histor\$)).tw,sh. (224635)  
399 231 Time Factors/ (1150142)  
400 232 or/227-231 (5316455)  
401 233 226 and 232 (476)  
402 234 exp \*Asthma/ (101024)  
403 235 exp \*Bronchial Spasm/ (2380)  
404 236 asthma\$.ti. (90665)  
405 237 wheez\$.ti. (2979)  
406 238 bronchospas\$.ti. (1551)  
407 239 (bronch\$ adj3 spas\$).ti. (302)

408 240 bronchoconstrict\$.ti. (2530)  
 409 241 (bronch\$ adj3 constrict\$).ti. (113)  
 410 242 airway\$ inflammation\$.ti. (3672)  
 411 243 (status adj2 asthmatic\*).ti. (921)  
 412 244 or/234-243 (117399)  
 413 245 233 and 244 (459)  
 414 246 exp \*Prognosis/ (38682)  
 415 247 \*Disease Progression/ (6528)  
 416 248 ((clinical or natural\$ or disease\$) adj (progress\$ or course\$ or histor\$)).ti. (30115)  
 417 249 \*Time Factors/ (2250)  
 418 250 or/246-249 (76539)  
 419 251 (asthma adj3 score?).ti,kf. (86)  
 420 252 (asthma scor\* or asthma severi\*).ti. (478)  
 421 253 limit 252 to medline (425)  
 422 254 \*"Severity of Illness Index"/ (18527)  
 423 255 asthma exacerbation.ti. (398)  
 424 256 "asthma exacerbation".ti. (398)  
 425 257 "asthma exacerbation".kf. (131)  
 426 258 (asthma adj2 control).ti,kf. (1865)  
 427 259 Hospitalization/ (98272)  
 428 260 hospitali?ation?.ti,kf. (20725)  
 429 261 251 or 252 or 254 or 255 or 256 or 257 or 258 or 259 or 260 (125829)  
 430 **262 245 and 261 (55) vr7**  
 431

Embase

Database: Embase <1974 to 2019 May 03>

Search Strategy:

-----  
 436 1 exp asthma/ (241795)  
 437 2 wheezing/ (25026)  
 438 3 chronic lung disease/ (11436)  
 439 4 exp bronchospasm/ (25114)  
 440 5 exp bronchoconstriction/ (26832)  
 441 6 asthma\$.mp. (274041)  
 442 7 wheez\$.mp. (30749)  
 443 8 bronchospas\$.mp. (27664)  
 444 9 (bronch\$ adj3 spas\$).mp. (597)  
 445 10 bronchoconstrict\$.mp. (11971)  
 446 11 (bronch\$ adj3 constrict\$).mp. (952)  
 447 12 airway\$ inflammation\$.mp. (22055)  
 448 13 or/1-12 (320731)  
 449 14 (dutch or english or german or french).la. (29056895)  
 450 15 (status adj2 asthmatic\*).tw. (1650)  
 451 16 (status adj2 asthmatic\*).kw. (252)  
 452 17 (asthma adj exacerbation).kw. (310)  
 453 18 asthmatic state/ (2172)  
 454 19 13 or 15 or 16 or 17 or 18 (320731)  
 455 20 "filter kind embase".ti. (0)  
 456 21 child/ (1574944)  
 457 22 exp pediatrics/ (98563)  
 458 23 adolescent/ (1422066)

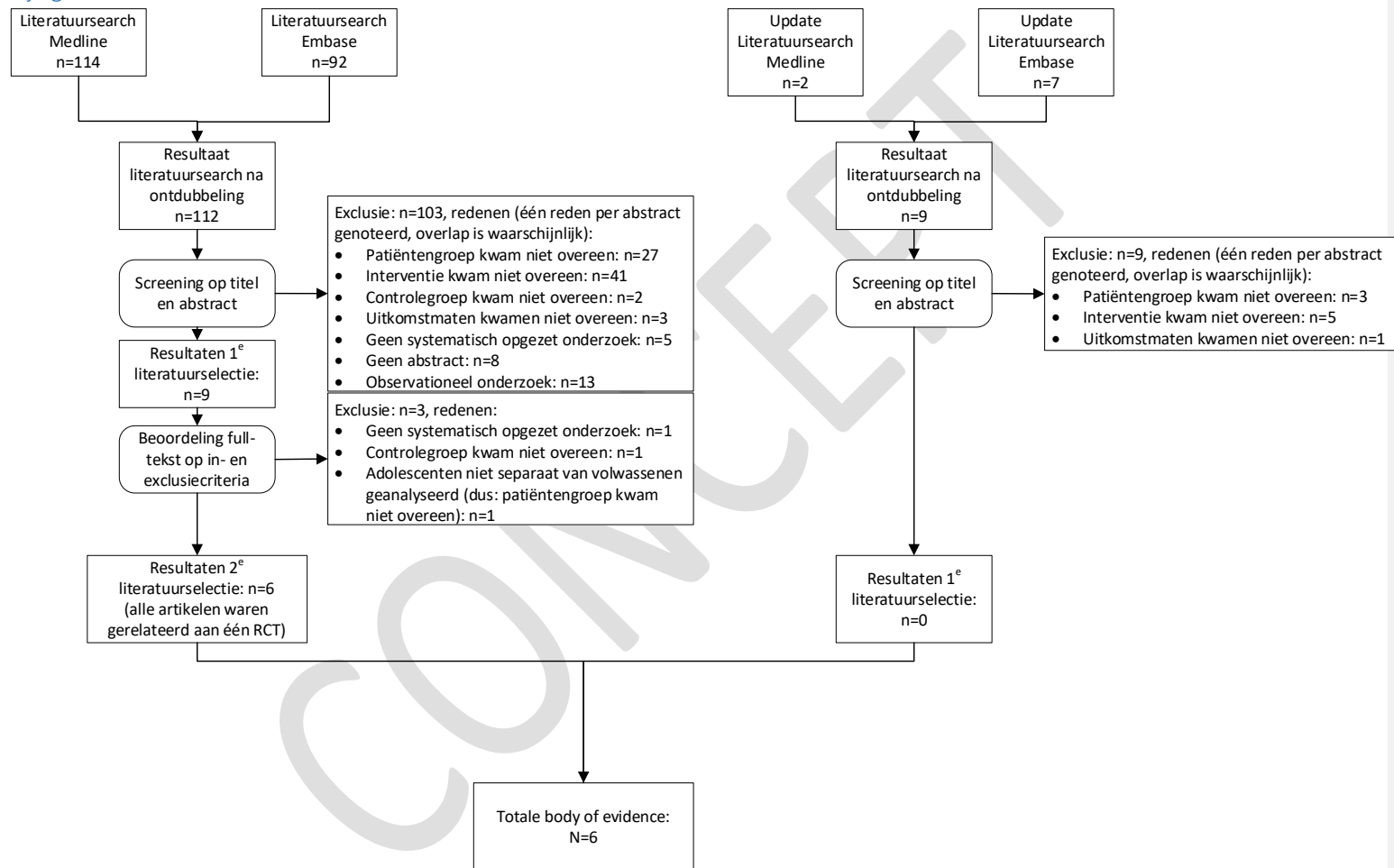
459 24 (child??? or childhood or infant\* or p?ediatr\* or perinat\* or neonat\* or newborn\* or infan\* or boy? or  
 460 girl? or kid? or schoolage\* or juvenil\* or adolescen\* or toddler?).tw. (2667299)  
 461 25 (child??? or childhood or infant\* or p?ediatr\* or perinat\* or neonat\* or newborn\* or infan\* or boy? or  
 462 girl? or kid? or schoolage\* or juvenil\* or adolescen\* or toddler?).kw. (435978)  
 463 26 or/21-25 (3735438)  
 464 27 magnesium sulfate/ (15285)  
 465 28 (magnesium adj2 sul??ate).tw. (6903)  
 466 29 (magnesium adj2 sul??ate).kw. (1330)  
 467 30 27 or 28 or 29 (16406)  
 468 31 14 and 19 and 26 and 30 (449)  
 469 32 31 (449)  
 470 33 limit 32 to yr="1990 -Current" (447)  
 471 34 \*magnesium sulfate/ (5820)  
 472 35 (magnesium adj2 sul??ate).ti. (2888)  
 473 36 29 or 34 or 35 (6203)  
 474 **37 31 and 36 (133)= vraag 1**  
 475 38 salbutamol/ (34373)  
 476 39 \*"beta adrenergic receptor stimulating agent"/ (7245)  
 477 40 (bronchodilat\* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist\*) or beta2\* or beta-2\*  
 478 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin\* or preventil or ventosol or proair or  
 479 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or bedora-  
 480 drine or reproterol or clenbuterol).ti. (36858)  
 481 41 (bronchodilat\* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist\*) or beta2\* or beta-2\*  
 482 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin\* or preventil or ventosol or proair or  
 483 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or bedora-  
 484 drine or reproterol or clenbuterol).kw. (15791)  
 485 42 38 or 39 or 40 or 41 (73535)  
 486 43 salbutamol/iv [Intravenous Drug Administration] (459)  
 487 44 \*"beta adrenergic receptor stimulating agent"/iv (48)  
 488 45 (intraven\* or bolus or infus\* or inject\*).ti. (244589)  
 489 46 (intraven\* or bolus or infus\* or inject\*).kw. (59973)  
 490 47 45 or 46 (270380)  
 491 48 (45 or 46) and (40 or 41) (893)  
 492 49 43 or 44 or 48 (1356)  
 493 50 14 and 19 and 26 and 49 (204)  
 494 51 50 (204)  
 495 **52 limit 51 to yr="1990 -Current" (171)= vraag 2**  
 496 53 exp dexamethasone/ (139986)  
 497 54 dexamethason\*.tw. (72399)  
 498 55 dexamethason\*.kw. (9067)  
 499 56 dexamethason\*.rn. (131118)  
 500 57 prednisolone/ (117144)  
 501 58 prednisolone.tw. (35468)  
 502 59 prednisolone.kw. (2165)  
 503 60 prednisolone.rn. (110830)  
 504 61 exp corticosteroid/ae, ad [Adverse Drug Reaction, Drug Administration] (78119)  
 505 62 "kirkland\$.fc\_auts. and "oral".fc\_titl. (11)  
 506 63 (prednis\* or methylpred\*).tw. (98252)  
 507 64 (prednis\* or methylpred\*).kw. (5844)  
 508 65 53 or 54 or 55 or 56 (151990)  
 509 66 57 or 58 or 59 or 60 (123602)

510 67 exp dexamethasone/ae (8399)  
511 68 prednisolone/ae (7598)  
512 69 14 and 19 and 26 and 67 and 68 (17)  
513 70 exp emergency health service/ (92543)  
514 71 hospital emergency service/ (3359)  
515 72 acute.ti. (574050)  
516 73 acute.kw. (141328)  
517 74 70 or 71 or 72 or 73 (713447)  
518 75 dexamethasone/ae, cm [Adverse Drug Reaction, Drug Comparison] (14489)  
519 76 prednisolone/ae, cm (10359)  
520 **77 14 and 19 and 26 and 75 and 76 (48) vraag 3**  
521 78 cm.fs. (575625)  
522 79 14 and 19 and 26 and 65 and 66 and 78 (71)  
523 **80 77 or 79 (82)= vraag 3 sensitief**  
524 81 exp bronchodilating agent/ (187908)  
525 82 "Early intervention with budesonide in mild persistent asthma".ti. (4)  
526 83 "antiasthmatic agent"/ (7694)  
527 84 "antiasthmatic agent"/cb (294)  
528 85 13 and 14 and 84 (256)  
529 86 85 and 42 (96)  
530 87 inhalational drug administration/ (47826)  
531 88 Beclomethasone/ (7198)  
532 89 budesonide/ (19606)  
533 90 fluticasone/ih [Inhalational Drug Administration] (2141)  
534 91 Beclomethasone/ih (1627)  
535 92 budesonide/ih (4278)  
536 93 (Beclomet?ason? or budesonide or fluticason? or ciclesonid\*).tw. (16676)  
537 94 (Beclomet?ason? or budesonide or fluticason? or ciclesonid\*).kw. (3441)  
538 95 glucocorticoid/ih [Inhalational Drug Administration] (1494)  
539 96 90 or 91 or 92 or 95 (7350)  
540 97 87 and (93 or 94) (2174)  
541 98 96 or 97 (9520)  
542 99 exp antiinflammatory agent/ (1781643)  
543 100 exp antiinflammatory agent/ih (13806)  
544 101 98 or 100 (16972)  
545 102 drug combination/ (113511)  
546 103 13 and 14 and 26 (89602)  
547 104 (time or timing or (early adj2 intervent\*)).tw. (3956313)  
548 105 (time or timing or (early adj2 intervent\*)).kw. (92555)  
549 106 time factor/ (26652)  
550 107 104 or 105 or 106 (3984871)  
551 108 (time or timing or (early adj2 intervent\*)).ti. (281262)  
552 109 106 or 108 (304397)  
553 110 \*drug combination/ (2113)  
554 111 (drug adj3 combinat\*).ti,kw. (4757)  
555 112 110 or 111 (6489)  
556 113 bronchodilating agent/ (25315)  
557 114 \*bronchodilating agent/ (6465)  
558 **115 103 and (114 or 81 or 42) and (109 or 112) (103) =vr 5 stap1 timing drug combination**  
559 116 "antiasthmatic agent"/ae (744)  
560 117 exp bronchodilating agent/ae (9537)

561 118 Beclomethasone/ae (732)  
562 119 budesonide/ae (2458)  
563 120 fluticasone/ae (679)  
564 121 exp corticosteroid/ae [Adverse Drug Reaction] (58925)  
565 122 or/116-121 (66466)  
566 123 (adverse adj3 effect?).tw. (225164)  
567 124 (adverse adj3 effect?).kw. (10894)  
568 125 exp body size/ (24579)  
569 126 adrenal gland/ (32920)  
570 127 ae.fs. (1188037)  
571 128 126 and 127 (493)  
572 129 116 or 123 or 124 or 125 or 128 (257776)  
573 **130 and 98 and (129 or 127) (968)=P +I +adverse effects**  
574 131 "filter systematic reviews & meta-analyses Embase ".ti. (0)  
575 132 meta analysis/ (161490)  
576 133 "systematic review"/ (201979)  
577 134 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (192578)  
578 135 (meta-analy\$ or metaanaly\$).kw. (46115)  
579 136 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (193861)  
580 137 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (23746)  
581 138 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw,kw. (4779)  
582 139 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw,kw. (353)  
583 140 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw,kw. (24697)  
584 141 (pooled adj3 analy\$).tw,kw. (26118)  
585 142 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw,kw. (3392)  
586 143 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw,kw. (1343314)  
587 144 review.pt. (2433403)  
588 145 143 and 144 (140652)  
589 146 or/132-142,145 (490439)  
590 **147 130 and 146 (131)= vraag 6 bijwerkingen ICS SR**  
591 148 phenotype/ (496601)  
592 149 from 147 keep 1-131 (131)  
593 150 phenotype.tw,kw. (425229)  
594 151 personalized medicine/ (34848)  
595 152 exp asthma/dm [Disease Management] (4466)  
596 153 ((precision or personali\*) adj3 medicine).ti,kw. (12563)  
597 154 (subtype? or endotype? or (pathophysiologic adj3 mechanis\*) or heterogene\*).ti,kw. (102312)  
598 155 \*phenotype/ (43688)  
599 156 \*personalized medicine/ (12616)  
600 157 phenotype.ti,kw. (63629)  
601 158 152 or 153 or 154 or 155 or 156 or 157 (207092)=**fenotyping**  
602 159 103 and 158 (2522)  
603 160 disease exacerbation/ (93912)  
604 161 disease severity/ (523358)  
605 162 (asthma scor\* or asthma severi\*).ti,kw. (960)  
606 163 asthma exacerbation.ti. (696)  
607 164 (asthma adj control\*).ti,kw. (3193)  
608 165 hospitalization/ (329706)  
609 166 hospitali?ation?.ti,kw. (29447)  
610 **167 or/160-166 (917731)= outcome**  
611 168 159 and 167 (1077)

612 169 (prognos\$ or outcome\$ or follow-up or predict\$).tw,sh. (5563853)  
613 170 exp Prognosis/ (655082)  
614 171 Disease Progression/ (64466)  
615 172 ((clinical or natural\$ or disease\$) adj (progress\$ or course\$ or histor\$)).tw,sh. (362004)  
616 173 Time Factors/ (8425)  
617 **174 or/169-173 (5806445)= prognose filter**  
618 175 exp \*asthma/ (153882)  
619 176 \*wheezing/ (4108)  
620 177 \*chronic lung disease/ (2275)  
621 178 exp \*bronchospasm/ (9587)  
622 179 exp \*bronchoconstriction/ (10023)  
623 180 asthma\$.ti. (117131)  
624 181 wheez\$.ti. (4281)  
625 182 bronchospas\$.ti. (1737)  
626 183 (bronch\$ adj3 spas\$).ti. (154)  
627 184 bronchoconstrict\$.ti. (3007)  
628 185 (bronch\$ adj3 constrict\$).ti. (141)  
629 186 airway\$ inflammation\$.ti. (5114)  
630 **187 or/175-186 (173333)= P focus**  
631 188 168 and 174 and 187 (613)  
632 189 153 or 154 or 155 or 156 or 157 (202669)  
633 **190 188 and 189 (126) vraag 7 fenotypering**

634 Bijlage 2. Literatuurselectie



635



## Bijlage 3. Tabel met studiekenmerken

1 <sup>e</sup> Auteur, jaartal	Setting	Design	Doel	Patiënten	Interventie	Controle	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Conclusie auteurs	Risk of bias / kwaliteit bewijs																											
<p><b>Verschillende artikelen over de START trial:</b></p> <p>Busse, 2008 Chen, 2006 O'Byrne, 2006 Pauwels, 2003 Tan, 2006 Weiss, 2006</p> <p>Beschrijving methoden e.d. in deze evidence review uit alle bovenstaande artikelen geëxtraheerd; de resultaten zijn afkomstig uit het artikel van <a href="#">Chen et al, 2006</a> en <a href="#">Weiss et al.</a></p>	499 ziekenhuizen in 32 landen	Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT gedurende 3 jr, gevolgd door 2 jr open label verlenging	Onderzoeken of ICS als vroege behandeling effectief is om achteruitgang van longfunctie te voorkomen	<p>Patiënten met mild persistent astma, met ten minste wekelijks, maar niet dagelijks symptomen (inclusie: 5-66 jaar, in deze evidence review alleen kinderen beschreven).</p> <p>In onderzoek: 1.974 patiënten van 5-10 jaar, 1.221 patiënten van 11-17 jaar; gem. lft. v.d. kinderen in de studie 8 jr, 60% jongens; kinderen hadden gem. ongeveer een jaar astma, ongeveer 40% was passief roker; 60% Caucasisch, 31% oriëntaals; gem. 0,8 jaar astma</p>	Budesonide 1 dd 200 µg voor kinderen < 11 jaar en 400 µg voor ouderen + evt. gedurende het traject aangepaste medicatie	Placebo+ evt. gedurende het traject aangepaste medicatie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tijd tot eerste astma-exacerbatie</li> <li>Noodbehandeling ('severe asthma-related event', behandeling met systemische corticosteroiden of toediening van vernevelde of parenterale luchtwegverwijders door een zorgverlener)</li> <li>Tijd tot aanpassing medicatie</li> <li>Schoolverzuim</li> <li>Gebruik systemische steroïden</li> </ul>	<p>Resultaten in deze evidence review gaan over leeftijdsgroep 5-10 jaar en follow-up 3 jaar:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Budesonide</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Severe asthma related event</td> <td>52/1.000</td> <td>82/974</td> </tr> <tr> <td>SEH-bezoek</td> <td>18/1.000</td> <td>29/974</td> </tr> <tr> <td>Ziekenhuisopname</td> <td>34/1.000</td> <td>53/974</td> </tr> <tr> <td>Schoolverzuim</td> <td>4,30 dgn</td> <td>5,67 dgn</td> </tr> </tbody> </table> <p>Gebruik van orale/systemische corticosteroiden:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Follow-up</th> <th>Budesonide</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 jaar</td> <td>2,1% (21/1000)</td> <td>3,6% (35/974)</td> </tr> <tr> <td>2 jaar</td> <td>1,9% (19/1000)</td> <td>3,3% (32/974)</td> </tr> <tr> <td>3 jaar</td> <td>1,1% (11/1000)</td> <td>2,5% (24/974)</td> </tr> </tbody> </table>		Budesonide	Placebo	Severe asthma related event	52/1.000	82/974	SEH-bezoek	18/1.000	29/974	Ziekenhuisopname	34/1.000	53/974	Schoolverzuim	4,30 dgn	5,67 dgn	Follow-up	Budesonide	Placebo	1 jaar	2,1% (21/1000)	3,6% (35/974)	2 jaar	1,9% (19/1000)	3,3% (32/974)	3 jaar	1,1% (11/1000)	2,5% (24/974)	<p>Toevoegen van 1 dd laaggedoseerde budesonide aan de standaardbehandeling is effectief bij kinderen tot 11 jaar met mild astma in preventie van verlies van longfunctie, verlengen van de tijd tot de eerste ernstige exacerbatie, reductie van het aantal exacerbaties en gebruik andere medicatie</p>	<p>Studie is gefinancierd door farmaceut, co-auteurs werkzaam bij farmaceut</p>
	Budesonide	Placebo																																			
Severe asthma related event	52/1.000	82/974																																			
SEH-bezoek	18/1.000	29/974																																			
Ziekenhuisopname	34/1.000	53/974																																			
Schoolverzuim	4,30 dgn	5,67 dgn																																			
Follow-up	Budesonide	Placebo																																			
1 jaar	2,1% (21/1000)	3,6% (35/974)																																			
2 jaar	1,9% (19/1000)	3,3% (32/974)																																			
3 jaar	1,1% (11/1000)	2,5% (24/974)																																			

638  
639  
640  
641  
642  
643  
644

## Bijlage 4. GRADE Evidence Profile

Auteur(s): Mariska Tuut

Datum:

Vraagstelling: Salbutamol zo nodig + inhalatiecorticosteroiden compared to salbutamol zo nodig in kinderen met astma

Setting: Medisch-specialistische zorg in Nederland

Literatuur: - Chen YZ, Busse WW, Pedersen S, Tan W, Lamm CJ, O'Byrne PM. Early intervention of recent onset mild persistent asthma in children aged under 11 yrs: the Steroid Treatment As Regular Therapy in early asthma (START) trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17 Suppl 17:7-13. - Weiss K, Buxton M, Andersson FL, Lamm CJ, Lijias B, Sullivan SD. Cost-effectiveness of early intervention with once-daily budesonide in children with mild persistent asthma: results from the START study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17 Suppl 17:21-7

heeft opmaak toegepast: Engels (Verenigde Staten)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	salbutamol zo nodig + inhalatiecorticosteroiden	salbutamol zo nodig	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Symptomen (astmascore) - niet gerapporteerd												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Astmacontrol (ACT) - niet gerapporteerd												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schoolverzuim (follow up: 3 jaar; Scale from: 0 tot veel)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	1000	974	-	MD 1.37 dagen lager (0 tot 0)	⊕⊕○○ LAAG	
SEH-bezoek (follow up: 3 jaar)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	18/1000 (1.8%)	29/974 (3.0%)	RR 0.60 (0.34 tot 1.08)	12 minder per 1.000 (from 20 minder tot 2 meer)	⊕⊕○○ LAAG	
Exacerbatiefrequentie (follow up: 3 jaar; vastgesteld met: 'Severe asthma related event')												
1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	52/1000 (5.2%)	82/974 (8.4%)	RR 0.62 (0.44 tot 0.86)	32 minder per 1.000 (from 47 minder tot 12 minder)	⊕⊕○○ LAAG	

Aantal prednisonolokuren (follow up: 3 jaar; vastgesteld met: % kinderen dat in het half jaar voorafgaand aan de follow-up orale/systemische corticosteroiden had gekregen)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	salbutamol zo nodig + inhalatiecorticosteroiden	salbutamol zo nodig	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig <sup>e</sup>	niet gevonden	11/1000 (1.1%)	24/974 (2.5%)	RR 0.45 (0.22 tot 0.91)	14 minder per 1.000 (from 19 minder tot 2 minder)	⊕⊕○○ LAAG	

Ziekenhuisopname (follow up: 3 jaar)

1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig <sup>e</sup>	niet gevonden	34/1000 (3.4%)	53/974 (5.4%)	RR 0.63 (0.41 tot 0.95)	20 minder per 1.000 (from 32 minder tot 3 minder)	⊕⊕○○ LAAG	
---	------------------------	----------------------	---------------------------	----------------------	---------------------------	---------------	----------------	---------------	----------------------------	--	--------------	--

IC-opname - niet gerapporteerd

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Mortaliteit - niet gerapporteerd

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

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

## 646 Explanations

647 a. Deze studie is gefinancierd door de producent van de medicatie en ook zijn er co-auteurs werkzaam bij de producent van de medicatie. Het is waarschijnlijk dat dit de opzet van de studie en de keuze van de analyses heeft beïnvloed

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

649 c. Er is alleen gekeken naar de effecten van budesonide, en niet naar andere inhalatiecorticosteroiden; het is niet zeker dat de resultaten van dit onderzoek geëxtrapoleerd kunnen worden voor andere ICS. Ook zijn in het geïncludeerde onderzoek alleen kinderen van 5-10 jaar beschreven; het is niet  
650 zeker dat de resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar jongere, dan wel oudere kinderen. Tot slot hadden de kinderen in het onderzoek gemiddeld al een jaar astma; het is de vraag in hoeverre hier dan sprake zou moeten zijn van stap 1 medicatie.

651 d. Het 95%BI rondom de MD is niet te bepalen; derhalve is de mate van onnauwkeurigheid ook niet te bepalen. Echter, het verschil tussen beide groepen lijkt klinisch minder relevant. Daarom is besloten niet af te waarderen voor imprecisie.

652 e. Het 95%BI kruist niet de grens van een klinisch relevant effect

653

654 **Literatuurlijst**

- 655 1. Asthma Gif. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. 2019.
- 656 2. Network SIG, Society BT. British guideline on the management of asthma.; 2019.
- 657 3. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, et al. The Inhaled  
658 Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up:  
659 Effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *Journal of*  
660 *Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(5):1167-74.
- 661 4. Chen YZ, Busse WW, Pedersen S, Tan W, Lamm CJ, O'Byrne PM. Early intervention of  
662 recent onset mild persistent asthma in children aged under 11 yrs: the Steroid Treatment As  
663 Regular Therapy in early asthma (START) trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17 Suppl 17:7-  
664 13.
- 665 5. O'Byrne PM, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Effects of  
666 early intervention with inhaled budesonide on lung function in newly diagnosed asthma.  
667 *Chest*. 2006;129(6):1478-85.
- 668 6. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early  
669 intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial.  
670 *Lancet*. 2003;361(9363):1071-6.
- 671 7. Tan WC, Lamm CJ, Chen YZ, O'Byrne PM, Pedersen S, Busse WW, et al. Effectiveness  
672 of early budesonide intervention in Caucasian versus Asian patients with asthma: 3-year  
673 results of the START study. *Respirology*. 2006;11(6):767-75.
- 674 8. Weiss K, Buxton M, Andersson FL, Lamm CJ, Liljas B, Sullivan SD. Cost-effectiveness of  
675 early intervention with once-daily budesonide in children with mild persistent asthma:  
676 results from the START study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17 Suppl 17:21-7.
- 677 9. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of  
678 Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med*.  
679 2016;374(19):1842-52.
- 680 10. Asthma Gif. Global Strategy for Asthma Management and Prevention.; 2020.
- 681 11. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-Needed  
682 Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*.  
683 2018;378(20):1877-87.
- 684 12. Society BT, Network SIG. British guideline on the management of asthma. 2019.
- 685 13. Excellence NifHaC. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management.;  
686 2020.
- 687

heeft opmaak toegepast: Nederlands (standaard)

heeft opmaak toegepast: Nederlands (standaard)

heeft opmaak toegepast: Nederlands (standaard)

heeft opmaak toegepast: Nederlands (standaard)