

1 Bijwerkingen ICS

2 Uitgangsvraag

3 Moet bij het voorschrijven van inhalatiecorticosteroiden aan kinderen met astma rekening gehouden worden met bijwerkingen?

- 4
- 5 P: Kinderen met (werkdiagnose) astma
6 I: Behandeling met inhalatiecorticosteroiden, lage dosering; korte behandelduur
7 C: Geen behandeling met inhalatiecorticosteroiden, hoge dosering, lange behandelduur
8 O: Groeivertraging, onderdrukte bijnieras, invloed op gedrag, candidiasis, heesheid, moeheid, bijwerkingen, gewicht (met aandacht voor leeftijdsverschillen)

10 Achtergrond

11 Inhalatiecorticosteroiden vormen de hoeksteen van de behandeling van astma bij kinderen. Omdat het medicatie betreft die langdurig wordt gebruikt, is de vraag naar potentiële bijwerkingen van groot belang voor het opgroeiende kind. Systemische glucocorticosteroiden staan bekend om diverse bijwerkingen zoals onder andere groeivertraging, Syndroom van Cushing, gedragsverandering en obesitas. Bij inhalatie glucocorticosteroiden (ICS) is er altijd enige systemische resorptie. Om de afweging van inzetten, afbouwen naar lagere dosering, doorzetten of staken van het gebruik van inhalatiecorticosteroiden met (ouders van) patiënt goed te kunnen maken, is feitelijke informatie met betrekking tot bijwerkingen essentieel.

18 Methode

19 Systematische review

20 Voor het beantwoorden van deze vraag is gezocht naar gepubliceerde systematische reviews of meta-analyses.

22 Zoekstrategie en selectie van de literatuur

23 Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag is op 3 mei 2019 gezocht in Medline en Embase (search strategie zie [bijlage 1](#)). De literatuur is vervolgens geselecteerd op onderwerp (aansluiting van het artikel (qua patiënten, interventies, controle en uitkomstmaten) op de uitgangsvraag), studiekenmerken (systematische reviews/meta-analyses van bij voorkeur observationeel (bij voorkeur prospectief cohortonderzoek)) en artikel eigenschappen (abstract aanwezig, artikel in volledige tekst verkrijgbaar in Nederland, gepubliceerd in Nederlandse, Engelse of Duitse taal). De literatuurselectie is weergegeven in [bijlage 2](#). De eerste ronde literatuurselectie gebeurde op basis van de abstracts, waarna van 34 van de 192 artikelen de volledige tekst werd bestudeerd.(1-34) Van deze 34 artikelen zijn vervolgens per uitkomstmaat de meest recente systematische reviews van ten minste matige kwaliteit geselecteerd (zie ook GRADE Evidence Profile, [bijlage 4](#)), waarbij ook is gekeken naar dosis- en behandelingsduurverschillen.(1-7) De zoekactie is geactualiseerd op 9 juni 2020. Hierbij werden 6 aanvullende abstracts gevonden. Na selectie bleef één artikel over, waarvan de resultaten zijn toegevoegd aan deze review.(8)

35 Resultaten

36 Adams et al. publiceerden een Cochrane systematische review in 2008 waarin zij de effectiviteit en veiligheid van fluticason (dosering: 100-800 µg, duur van de meeste geïncludeerde studies 12 weken) in vergelijking met placebo onderzochten, zowel bij volwassenen als kinderen.(1) Daarbij konden de resultaten m.b.t. kinderen separaat geanalyseerd worden t.a.v. een aantal relevante uitkomstmaten op het gebied van bijwerkingen. Chauhan et al. publiceerden een Cochrane systematische review in 2013: zij vergeleken intermitterend met dagelijks gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij volwassenen en kinderen met astma, en bij jonge kinderen met verdenking op persisterend astma. In deze review werden 4 RCT's onder kinderen geïncludeerd, waarin dagelijks beclomethason werd vergeleken met beclomethason zo nodig.(2) In 2013 verscheen eveneens een Cochrane review van Kramer et al. die de effectiviteit en bijwerkingen analyseerden van ciclesonide

45 versus fluticason voor de behandeling van chronisch astma bij kinderen.(3) Zij includeerden 6 RCT's, waarbij
46 in 1 werd gekeken naar bijwerkingen en naar cortisol in de urine. Ook Manning et al. publiceerden een
47 Cochrane systematische review, in 2008, waarin gekeken werd naar de effectiviteit en bijwerkingen van
48 ciclesonide ten opzichte van andere inhalatiecorticosteroiden bij zowel volwassenen als kinderen met
49 astma.(4) Voor kinderen werden analyses gedaan voor ciclesonide versus fluticason en ciclesonide versus
50 budesonide, waarbij diverse bijwerkingen werden bestudeerd. De Cochrane systematische review van
51 Pruteanu et al. uit 2014 onderzocht of er een dosis-responsrelatie bestaat tussen inhalatiecorticosteroiden
52 en verschillende groeiparameters bij kinderen met astma.(6) Hierin werden 10 RCT's geïnccludeerd waarin
53 een lage dosering inhalatiecorticosteroiden werd vergeleken met een hogere dosering. Zhang et al. publi-
54 ceerden eveneens een Cochrane systematische review in 2014. Zij onderzochten de impact van inhalatiecor-
55 ticosteroiden in vergelijking met placebo op de lengtegroei bij kinderen met astma.(7) In dit onderzoek wer-
56 den 25 RCT's geïnccludeerd en werd gekeken naar verschillende groeiparameters. In de toegevoegde review
57 van Axelsson et al. werden verschillende ICS en toedieningswijzen met elkaar vergeleken. Zij includeerden 6
58 RCT's met in totaal 1199 kinderen van 4 tot 12 jaar.

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

60 **Kwaliteit van bewijs**

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

62 Voor een aantal van de tevoren benoemde uitkomstmaten werden geen resultaten gevonden (invloed op
63 gedrag, moeheid, diabetes mellitus). Hierdoor kon de kwaliteit van het bewijs niet bepaald worden. Voor de
64 overige uitkomstmaten varieerde de kwaliteit van bewijs van zeer laag tot hoog, met name vanwege de vol-
65 gende factoren:

- 66 - Problemen met randomisatie, blinding en intention-to-treat principe
- 67 - Imprecisie, vanwege een beperkt aantal patiënten en/of een beperkt aantal 'events' in bepaalde analy-
68 ses.

69 **Effecten**

70 Voor de uitkomstmaten invloed op gedrag, moeheid en diabetes mellitus zijn geen resultaten beschikbaar.

71 Voor de overige gekozen uitkomstmaten worden onderstaand de resultaten beschreven:

- 72 - **Groeivertraging:** In het onderzoek van Zhang et al. werd behandeling met ICS vergeleken met placebo. In
73 15 geïnccludeerde trials met in totaal 5.658 kinderen met astma bleek er een statistisch significant verschil
74 in groeisnelheid in centimeters per jaar (MD 0,47 cm/jaar minder bij gebruik van low, medium en high
75 dose ICS (95%BI: -0,66 tot -0,27)) bij een onderzoeksduur van een jaar. Hierbij kon geen conclusie worden
76 getrokken of er verschil was op verschillende leeftijden. Bij een follow-up duur van 2 jaar zijn 5 studies
77 onder 3.174 kinderen geïnccludeerd; hierbij werd geen statistisch significant verschil in groeisnelheid per
78 jaar gezien (MD 0,09 cm/jaar minder, 95%BI: -0,46 tot 0,27). In dezelfde review werd ook gekeken naar
79 de lengte op volwassen leeftijd. Hiervoor werd 1 studie geïnccludeerd onder 658 patiënten met astma
80 waarbij een gemiddeld verschil werd gezien van -1,20 centimeter op de eindlengte (95%BI: -1,90 tot -
81 0,50).(7) Bij vergelijking van lage dosering (fluticason 100-200 µg per dag) ICS met hoge dosering (flutica-
82 son >500 µg per dag) ICS wordt in 4 studies onder 728 kinderen gevonden dat de groeisnelheid in centi-
83 meters per jaar 0,20 cm meer is bij lage dosering van ICS (95%BI: 0,02 tot 0,39 cm verschil in groeisnel-
84 heid per jaar), vergeleken met hoge dosering. De verandering in lengte bij een follow-up van 12 maanden
85 werd eveneens in deze review bestudeerd; hierbij werd geen statistisch significant verschil gevonden
86 (MD: 0,25 cm meer bij lage dosis, 95%BI: -0,04 tot 0,54).(6) Bij vergelijking van zo nodig versus dagelijks
87 beclomethason werd bij een follow-up van circa een jaar een verschil in lengteverandering vastgesteld
88 van 0,41 cm (langer bij zo nodig gebruik) (95%BI: 0,13 tot 0,69).(2) Axelsson et al. vonden een gemiddeld
89 verschil in groeisnelheid van 0,81 cm/jaar (95%BI 0,46 tot 1,16) bij vergelijking van fluticason met beclo-
90 methason (CFC), in het voordeel van fluticason. In hetzelfde onderzoek werd geen statistisch significant

91 verschil gevonden tussen fluticason en budesonide. Datzelfde geldt voor bij vergelijking van verschillende
 92 devices.(8)

93 - Onderdrukte bijnier-as: Adams et al. onderzochten het effect van fluticason in verschillende doseringen
 94 op bijnierfuncties. Bij gebruik van ≤ 100 μg fluticason gedurende 12 weken was er geen sprake van een
 95 statistisch significant verschil in ochtend plasma cortisol (MD: 0,7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ hoger (95%BI: -0,84 tot 2,24));
 96 ook bij gebruik van 200 μg fluticason was er geen statistisch significant verschil (MD 0,3 $\mu\text{g}/\text{dl}$; 95%BI: -
 97 1,23 tot 1,83). Ook voor de totale vrije cortisolexcretie werd er geen statistisch significant verschil gevon-
 98 den, zowel bij gebruik van ≤ 100 μg fluticason per dag (MD: 1,3 $\mu\text{g}/\text{dag}$ hoger; 95%BI: -1,88 tot 4,48) als
 99 bij 200 μg (MD: 1,5 $\mu\text{g}/\text{dag}$ hoger; 95%BI: -2,51 tot 5,51). Deze resultaten waren alle afkomstige uit één
 100 geïncludeerde studie waarin 159 kinderen geïncludeerd waren.(1) Kramer et al. vergeleken ciclesonide
 101 met fluticason in één studie onder ongeveer 500 kinderen. Hierbij werd geen statistisch significant ver-
 102 schil in totale vrije cortisolexcretie gevonden bij een doseringsratio ciclesonide versus fluticason 1:1: MD
 103 0,54 nmol/mmol hoger (95%BI: -5,92 tot 7,00). Bij vergelijking van doseringsratio ciclesonide versus fluti-
 104 cason 1:2 was het gemiddelde verschil 1,15 nmol/mmol hoger in de groep die fluticason gebruikte
 105 (95%BI: 0,07 tot 2,23).(3) Bij vergelijking van zo nodig beclomethason met dagelijks beclomethason werd
 106 in één geïncludeerde studie onder 220 kinderen geen statistisch significant verschil gevonden in cortisol
 107 in speeksel. (2)

108 - Candidiasis: In het onderzoek van Adams et al. waarin fluticason in verschillende doseringen werd verge-
 109 leken met placebo werd de uitkomstmaat orale candidiasis geanalyseerd. In drie geïncludeerde studies
 110 (onder in totaal 653 kinderen) werd gekeken naar de dosering ≤ 100 μg fluticason per dag en in vier stu-
 111 dies (onder in totaal 754 kinderen) naar een dosering van 200 μg . In beide gevallen werd geen statistisch
 112 significant verschil in het optreden van candidiasis gevonden (OR 1,98 (95%BI: 0,40-9,85) respectievelijk
 113 1,32 (95%BI: 0,55-3,20)).(1) Ook bij vergelijking van zo nodig beclomethason versus dagelijks beclometha-
 114 son werd geen verschil gevonden in orale candidiasis (één studie onder 115 kinderen; OR: 0,32; 95%BI:
 115 0,01-8,07).(2) In de review van Manning et al. werd behandeling met ciclesonide vergeleken met andere
 116 inhalatiecorticosteroiden. Hierbij werd in een vergelijking van ciclesonide met budesonide (in een dose-
 117 ringsratio ciclesonide versus budesonide 1:2) geen verschil gevonden in één geïncludeerde RCT onder 621
 118 kinderen (RR: 0,16; 95%BI: 0,02-1,57).

119 - Heesheid: Heesheid, of dysfonie, werd onderzocht in de systematische review van Adams et al., waarin
 120 fluticason werd vergeleken met placebo. Hierbij werd zowel bij een dosering van ≤ 100 μg fluticason per
 121 dag (2 studies onder in totaal 397 kinderen) als bij 200 μg (2 studies onder in totaal 288 kinderen) geen
 122 statistisch significant effect gezien van fluticason op het ontstaan van heesheid (OR: 7,19 (95%BI: 0,74-
 123 69,93) respectievelijk 8,10 (95%BI: 0,83-79,01)).

124 - Gewicht: in één studie onder 408 kinderen, die was opgenomen in de review van Pruteanu, werd lage
 125 dosis ICS vergeleken met hogere dosis ICS. Hierbij werd geen statistisch significant verschil in verandering
 126 in gewicht gevonden (MD: 0,3 kg lager; 95%BI: -0,82 tot 0,22).(6)

127 - Overige bijwerkingen: Naast bovengenoemde bijwerkingen werden in de geïncludeerde reviews ook nog
 128 andere bijwerkingen beschreven. Zo beschreven Adams et al in hun review waarin fluticason werd verge-
 129 leken met placebo ook de bijwerkingen pijnlijke keel of faryngitis, hoofdpijn, bovenste luchtweginfecties
 130 en sinusitis. Hierbij werd geen statistisch significant resultaat gevonden.(1) Chauhan et al. vergeleken be-
 131 clomethason zo nodig met dagelijks beclomethason en keken daarbij ook naar de bijwerkingen pneumo-
 132 nie, misselijkheid, hoofdpijn en bovenste luchtweginfecties. Ook hierbij werden geen statistisch signifi-
 133 cante verschillen gevonden.(2) Kramer et al. vergeleken ciclesonide met fluticason en keken daarbij naar
 134 'bijwerkingen in het algemeen'. Ook hierin werd geen statistisch significant verschil gevonden.(3) In de
 135 review van Manning et al. werden verschillende soorten inhalatiecorticosteroiden met elkaar vergeleken.
 136 Hierbij werden geen verschillen gevonden in bovenste luchtweginfecties, faryngitis, hoofdpijn, rhinitis en
 137 sinusitis.(4) In de review van Pruteanu et al. ten slotte werd lage dosering inhalatiecorticosteroiden ver-
 138 geleken met een hogere dosering. Daarbij werd ook gekeken naar de botrijping. Hierin werd 1 studie (n=

139 181) geïnccludeerd, waarbij een gemiddeld verschil van 0,18 jaar (95%BI: 0,02 tot 0,34) werd gevonden.
140 Dit verschil wordt niet klinisch relevant geacht.

141 Conclusies

⊕⊕⊕○ REDELIJK	Gebruik van inhalatiecorticosteroiden is waarschijnlijk geassocieerd met een (zeer) beperkte vermindering van de <u>lengtegroei</u> bij kinderen met astma (verschil in eindlengte gemiddeld 1,2 cm), waarbij het verschil het grootste is in het eerste jaar dat de ICS gebruikt worden. Er is geen klinisch relevant verschil gevonden tussen de verschillende soorten inhalatiecorticosteroiden. Wel lijkt er een dosis-responsrelatie te zijn. <i>Chauhan, 2013; Pruteanu, 2014; Zhang, 2014; Axelsson, 2019(2, 6-8)</i>
------------------	---

⊕⊕○○ LAAG	Er lijkt geen aanwijzing voor onderdrukking van de <u>bijnier-as</u> , zoals gemeten met ortisol in plasma en urine, na 12 weken behandeling met normale tot hoge dosering inhalatiecorticosteroiden bij kinderen met astma. <i>Adams, 2008; Chauhan, 2013; Kramer, 2013(1-3)</i>
--------------	--

⊕⊕○○ LAAG	Er lijkt geen klinisch relevant effect te zijn van gebruik van inhalatiecorticosteroiden op het optreden van <u>orale candidiasis</u> bij kinderen met astma. <i>Adams, 2008; Chauhan, 2013; Manning, 2008(1, 2, 4)</i>
--------------	--

⊕○○○ ZEER LAAG	Er lijkt geen associatie tussen gebruik van inhalatiecorticosteroiden en het optreden van <u>heesheid</u> bij kinderen met astma. <i>Adams, 2008(1)</i>
----------------------	--

⊕⊕⊕○ REDELIJK	Gebruik van inhalatiecorticosteroiden is waarschijnlijk niet geassocieerd met een verandering in <u>lichaamsgewicht</u> bij kinderen met astma. <i>Pruteanu, 2014(6)</i>
------------------	---

	Het is niet bekend of er een klinisch relevante associatie tussen gebruik van inhalatiecorticosteroiden en overige bijwerkingen bestaat, voor zover niet bovenstaand benoemd. <i>Adams, 2008; Chauhan, 2013; Kramer, 2013; Manning, 2008; Pruteanu, 2014(1-4, 6)</i>
--	---

	Algehele kwaliteit van bewijs: ZEER LAAG
--	--

148 Van bewijs naar aanbeveling

149 De kwaliteit van de gevonden studies was in het algemeen zeer laag, alleen voor de studies met betrekking
150 tot lengtegroei en lichaamsgewicht was de kwaliteit redelijk. In dit literatuuronderzoek is gekeken naar sys-
151 tematische reviews, waarin gemiddelden zijn gerapporteerd. Dat hierin geen tot weinig effecten in zijn ge-
152 vonden, neemt niet weg dat er voor individuele patiënten relevante bijwerkingen kunnen zijn.

153 Vanuit professioneel perspectief zijn bijwerkingen van medicatie voor kinderen die langere tijd gebruikt
154 moet worden, zeer relevant om mee te wegen. Zorgvuldige counseling met betrekking tot bijwerkingen in de
155 spreekkamer is vaak ook voor ouders relevant, en zal waarschijnlijk positief bijdragen aan therapietrouw.

156 Om de kans op dosisafhankelijke bijwerkingen te verminderen, is het van belang te streven naar een zo laag

157 mogelijke dosering waarbij optimale astmacontrole verkregen wordt. Het is de ervaring in de praktijk dat de
158 individuele gevoeligheid voor het optreden van bijwerkingen kan verschillen.

159 Er is bewijs voor groeivertraging ten gevolge van het gebruik van ICS, vooral in het eerste jaar van gebruik.
160 De werkgroep acht echter de te verwachten kleine verandering op de eindlengte (volwassen leeftijd) gemid-
161 deld genomen niet klinisch relevant. Dit geldt voor hogere en lagere doseringen. Als het alternatief is om
162 zonder ICS te behandelen wordt daarbij de kans op nachtelijke benauwdheid, exacerbaties en systemische
163 corticosteroidkuren groter. Nachtelijke klachten verstoren de normale slaap en hebben vermoedelijk invloed
164 op de normale circadiane groeihormoonproductie en daarmee mogelijk een negatieve invloed op de lengte-
165 groei. De werkgroep acht het belangrijk kinderen te behandelen opdat optimale astmacontrole verkregen
166 wordt. Bij kinderen die met hoge doseringen inhalatiecorticosteroiden worden behandeld (bijv. bij kinder-
167 arts-pulmonoloog), of wellicht een verhoogde gevoeligheid hebben, wordt casuïstisch wel afbuiging van de
168 lengtegroeicurve gezien.

169 Bewijs voor onderdrukking van de bijnierschors-as werd niet gevonden in de follow-up duur van de geselec-
170 teerde studies. De kans dat bijnierschorsonderdrukking ontstaat ten gevolge van ICS bij een patiënt met
171 goede astmacontrole lijkt daarmee zeer klein. In de klinische praktijk komt deze potentieel ernstige bijwer-
172 king echter wel casuïstisch voor, zowel bij patiënten die alleen ICS gebruiken als ook bij combinaties met an-
173 dere steroïden (intranasaal, huid, systemisch). Alertheid op de totale dosering steroïden is relevant (zie [NVK-
174 richtlijn glucocorticoiden](#)). Gezien de kans op een individueel verschil in gevoeligheid, wordt aangeraden de
175 lengtegroei zorgvuldig te monitoren.

176 Voor de bijwerking heesheid en orale candidiasis worden doorgaans praktische adviezen gegeven (spoelen
177 van de mond). De werkzaamheid van deze adviezen werd in dit literatuuronderzoek niet geëvalueerd en had
178 mogelijk invloed op de uitkomsten. In de gevonden studies is de prevalentie van candidiasis en heesheid (zo-
179 wel in de behandelgroep als de placebogroep) beperkt. Eventueel optreden van heesheid (of bijvoorbeeld
180 stemverandering) wordt door patiënten als hinderlijk ervaren. Naar ervaring van de werkgroep lijkt heesheid
181 mogelijk meer op te treden bij gebruik van een inhalatiepoeder in vergelijking met een dosis-aerosol. De
182 werkgroep acht goede inhalatietechniek, -instructie en controle hiervan relevant om het optreden van deze
183 bijwerking zoveel mogelijk te voorkomen.

184 Er is geen bewijs gevonden voor een effect van ICS op gedragsverandering. Desondanks is het uit het oog-
185 punt van therapietrouw en communicatie met patiënt en ouders belangrijk om aan elke gedragsverandering
186 aandacht te besteden in de spreekkamer.

187 Aanbevelingen

188 Bij het initieel voorschrijven van inhalatiecorticosteroiden in gebruikelijke doseringen (conform stap 1 t/m 3
189 van het medicatieschema) aan kinderen met astma hoeft op voorhand geen rekening gehouden worden met
190 bijwerkingen. Bij het voorschrijven van inhalatiecorticosteroiden moet gestreefd worden naar de laagst mo-
191 gelijke dosering waarbij optimale astmacontrole verkregen wordt.

192 Het is van belang om met patiënten en ouders in gesprek te gaan over de verwachtingen met betrekking tot
193 de lengtegroei. Vanwege individuele variatie in gevoeligheid voor inhalatiesteroïden raadt de werkgroep aan
194 de lengtegroei van de patiënt te monitoren.

195 Goede inhalatieinstructie en regelmatige controle van de inhalatietechniek worden aanbevolen om de kans
196 op (lokale) bijwerkingen te verkleinen.

197 Vanwege individueel verschil in gevoeligheid voor bijwerkingen raadt de werkgroep aan bij controles expli-
198 ciet aandacht te besteden aan het optreden van bijwerkingen, daar deze van invloed zijn op de therapie-
199 trouw en daarmee de astmacontrole.

200 Bij symptomen van bijnierinsufficiëntie wordt aanbevolen de bijnierfunctie te testen.

201 Bijlage 1. Zoekstrategie

202 Medline

203 1 "asthma zoekacties april 2019".ti. (0)
204 2 exp Asthma/ (122293)
205 3 exp Bronchial Spasm/ (4275)
206 4 asthma\$.mp. (170072)
207 5 wheez\$.mp. (12896)
208 6 bronchospas\$.mp. (5295)
209 7 (bronch\$ adj3 spas\$.mp. (4619)
210 8 bronchoconstrict\$.mp. (11277)
211 9 (bronch\$ adj3 constrict\$.mp. (697)
212 10 airway\$ inflammation\$.mp. (13948)
213 11 **or/2-10 (187530)=P**
214 12 "P voor asthma".ti. (0)
215 13 (status adj2 asthmatic*).tw. (1357)
216 14 (status adj2 asthmatic*).kf. (46)
217 15 "asthma exacerbation".kw. (117)
218 16 (status adj2 asthmatic*).ti. (921)
219 17 (child??? or childhood or infant* or p?ediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or
220 girl? or kid? or schoolage* or juvenil* or adolescen* or toddler?).tw. (2184768)
221 18 (child??? or childhood or infant* or p?ediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or
222 girl? or kid? or schoolage* or juvenil* or adolescen* or toddler?).kf. (263466)
223 19 exp Child/ (1819952)
224 20 exp infant/ (1092151)
225 21 "Adolescent"/ (1923475)
226 22 **17 or 18 or 19 or 20 or 21 (4037996)kind**
227 23 exp Status Asthmaticus/ (1220)
228 24 11 or 23 (187530)
229 25 (dutch or english or german or french).la. (26454068)
230 26 **22 and 24 and 25 (61904)=P kind + talen**
231 27 exp Magnesium Sulfate/ (4971)
232 28 (magnesium adj2 sul??ate).tw. (5106)
233 29 (magnesium adj2 sul??ate).kf. (658)
234 30 exp Administration, Intravenous/ (139003)
235 31 intravenous.tw. (269648)
236 32 intravenous.kf. (5742)
237 33 or/30-32 (343948)
238 34 27 or 28 or 29 (7278)
239 35 26 and 33 and 34 (101)
240 36 35 (101)
241 37 limit 36 to yr="1990 -Current" (100)
242 38 from 37 keep 1-100 (100)
243 39 exp Albuterol/ (9706)
244 40 "Adrenergic beta-2 Receptor Agonists"/ (2694)
245 41 (bronchodilat* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist*) or beta2* or beta-2*
246 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin* or proventil or ventosol or proair or
247 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or bedora-
248 drine or reproterol or clenbuterol).tw. (107248)
249 42 (bronchodilat* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist*) or beta2* or beta-2*
250 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin* or proventil or ventosol or proair or

251 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or bedora-
252 drine or reproterol or clenbuterol).kf. (3688)
253 **43 39 or 40 or 41 or 42 (110434)=medicatie bronchusverwijding**
254 44 (bronchodilat* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist*) or beta2* or beta-2*
255 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin* or preventil or ventosol or proair or
256 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or bedora-
257 drine or reproterol or clenbuterol).ti. (30543)
258 45 (intraven* or bolus or infus* or inject*).tw. (1154849)
259 46 (intraven* or bolus or infus* or inject*).kf. (23748)
260 47 30 or 45 or 46 (1200148)
261 48 39 or 40 or 42 or 44 (38273)
262 49 26 and 47 and 48 (228)
263 50 49 (228)
264 51 limit 50 to yr="1990 -Current" (145)
265 52 26 and 34 and 47 (105)
266 53 52 (105)
267 54 limit 53 to yr="1990 -Current" (104)
268 55 exp Dexamethasone/ (49697)
269 56 dexamethason*.tw. (53308)
270 57 dexamethason*.kf. (2998)
271 58 dexamethason*.rn. (49678)
272 59 exp Prednisolone/ (49504)
273 60 prednisolone.tw. (24273)
274 61 prednisolone.kf. (3128)
275 62 prednisolone.rn. (31928)
276 63 "kirkland\$.fc_auts. and "oral".fc_titl. (9)
277 64 exp Adrenal Cortex Hormones/ad, ae [Administration & Dosage, Adverse Effects] (82204)
278 65 ad.fs. (1344982)
279 66 ae.fs. (1638626)
280 67 or/64-66 (2692887)
281 68 or/55-58 (68484)
282 69 (prednis* or methylpred*).tw. (61818)
283 70 (prednis* or methylpred*).kf. (6546)
284 71 59 or 62 or 69 or 70 (91050)
285 72 26 and 67 and (71 or 68) (620)
286 73 emergency medical services/ or emergency service, hospital/ (98988)
287 74 acute.tw. (1093574)
288 75 acute.kf. (47830)
289 76 or/73-75 (1186159)
290 77 72 and 76 (190)
291 78 77 (190)
292 79 limit 78 to yr="1990 -Current" (166)
293 80 from 79 keep 1-166 (166)
294 81 11 and 22 and 25 (61904)
295 82 43 and 81 (7298)
296 83 Beclomethasone/ (2971)
297 84 Budesonide/ (4227)
298 85 FLUTICASONE/ (2717)
299 86 (Beclomet?ason? or budesonide or fluticason? or ciclesonid*).tw. (10270)
300 87 (Beclomet?ason? or budesonide or fluticason? or ciclesonid*).kf. (655)
301 88 Administration, Inhalation/ (29233)

302 89 exp "Nebulizers and Vaporizers"/ (10697)
 303 90 Glucocorticoids/ (60463)
 304 **91 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 90 (70299) I inhalatie corticosteroids**
 305 92 (inhal* or aerosol or nebuli*).tw. (129600)
 306 93 (inhal* or aerosol or nebuli*).kf. (7924)
 307 94 88 or 89 or 92 or 93 (139333)
 308 **95 82 and 91 and 94 (1117)**
 309 96 "filter systematic reviews".ti. (0)
 310 97 meta analysis.pt. (99232)
 311 98 (meta-anal\$ or metaanal\$).tw,kf. (146583)
 312 99 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8174)
 313 100 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (156156)
 314 101 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (10562)
 315 102 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (53)
 316 103 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (14041)
 317 104 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (61)
 318 105 medline.tw. and review.pt. (74958)
 319 106 (pooled adj3 analy*).tw. (16816)
 320 107 (pooled adj3 analy*).kf. (196)
 321 108 "cochrane\$".fc_jour. (14106)
 322 109 or/97-108 (304363)
 323 110 95 and 109 (91)
 324 111 110 (91)
 325 112 limit 111 to yr="1990 -Current" (91)
 326 113 from 112 keep 1-91 (91)
 327 114 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)
 328 115 randomized controlled trial.pt. (481288)
 329 116 controlled clinical trial.pt. (93052)
 330 117 (randomized or randomised).ab. (528246)
 331 118 placebo.ab. (197316)
 332 119 drug therapy.fs. (2104457)
 333 120 randomly.ab. (310013)
 334 121 trial.ab. (461755)
 335 122 groups.ab. (1907092)
 336 123 or/115-122 (4444000)
 337 124 123 not (exp animals/ not humans/) (3844979)
 338 125 "filter rct cochrane sensitief".ti. (0)
 339 126 (95 and 124) not 111 (978)
 340 127 48 and 81 (3403)
 341 128 (48 and 81 and 94 and 91 and 124) not 111 (455)
 342 129 128 (455)
 343 130 limit 129 to yr="1990 -Current" (432)
 344 131 exp *Albuterol/ (6140)
 345 132 *"Adrenergic beta-2 Receptor Agonists"/ (1690)
 346 133 42 or 44 or 131 or 132 (35109)
 347 134 130 and 133 (316)
 348 135 salbutamol.tw. (7157)
 349 136 134 and 135 (46)
 350 137 salbutamol.kf. (207)
 351 138 (rescue adj3 (medicat* or drug*)).tw. (3318)
 352 139 (rescue adj3 (medicat* or drug*)).ti. (108)

heeft opmaak toegepast: Nederlands (standaard)

353 140 *"Bronchodilator Agents"/ (11886)
 354 141 *"Bronchodilator Agents"/tu (4476)
 355 142 134 and 141 (64)
 356 143 from 142 keep 8 (1)
 357 144 exp Anti-Inflammatory Agents/ (495426)
 358 145 (anti?inflammator* adj2 agent?).tw. (1695)
 359 146 (anti?inflammator* adj2 agent?).kf. (12)
 360 147 43 or 140 (115103)
 361 **148 91 or 144 (524281) inhalatie corticosteroids or antiinflammatory agents**
 362 149 26 and 147 and 148 (1951)
 363 **150 149 and 109 (131)=P + I + SR**
 364 151 Drug Therapy, Combination/ (160245)
 365 152 (drug adj3 combinat*).tw. (17383)
 366 153 (drug adj3 combinat*).kf. (635)
 367 154 Time Factors/ (1150142)
 368 155 (time or (early adj2 intervent*).tw. (2875287)
 369 156 (time or timing or (early adj2 intervent*).tw. (2957343)
 370 157 (time or timing or (early adj2 intervent*).kf. (40230)
 371 158 151 or 152 or 153 or 154 or 156 or 157 (3936819)
 372 159 150 and 158 (52)
 373 160 from 159 keep 25 (1)
 374 161 (time or timing or (early adj2 intervent*).ti. (251362)
 375 162 157 or 161 (277086)
 376 163 150 and 162 (0)
 377 164 149 and 162 (20)
 378 165 from 164 keep 3 (1)
 379 166 *Drug Therapy, Combination/ (4863)
 380 167 (drug adj3 combinat*).ti. (2479)
 381 168 153 or 166 or 167 (7736)
 382 169 162 or 168 (284757)
 383 **170 149 and 169 (23)=vr5 stap1 timing drug combinat**
 384 171 from 170 keep 1-23 (23)
 385 172 160 or 165 (2)
 386 173 "Dose-Response Relationship, Drug"/ (392115)
 387 174 "Anti-Asthmatic Agents"/ae (1571)
 388 175 173 or 174 (393510)
 389 176 26 and 148 and 175 (759)
 390 177 176 and 109 (49)
 391 178 26 and 148 and 174 and 173 (60)
 392 179 (adverse adj3 effect?).tw. (165337)
 393 180 (adverse adj3 effect?).kf. (3199)
 394 181 exp body size/ or exp body weight/ (470564)
 395 182 Adrenal Glands/de [Drug Effects] (7148)
 396 183 174 or 179 or 180 or 181 or 182 (639032)
 397 184 26 and 148 and 183 (820)
 398 185 ae.fs. (1644392)
 399 **186 26 and 148 and (183 or 185) and 109 (111) vr6 bijwerkingen ICS**
 400 187 from 186 keep 1-111 (111)
 401 188 Phenotype/ (223407)
 402 189 phenotype?.tw. (410644)
 403 190 phenotype?.kf. (6552)

heeft opmaak toegepast: Nederlands (standaard)

404 191 188 or 189 or 190 (525644)
 405 192 26 and 191 (2234)
 406 193 190 and 192 (146)
 407 194 limit 193 to medline (99)
 408 195 Precision Medicine/ (14380)
 409 196 Asthma/cl, ge, im [Classification, Genetics, Immunology] (23741)
 410 197 ((precision or personali*) adj3 medicine).tw. (16212)
 411 198 ((precision or personali*) adj3 medicine).kf. (4909)
 412 199 (subtype? or endotype? or (pathophysiologic adj3 mechanis*) or heterogene*).tw. (474955)
 413 200 (subtype? or endotype? or (pathophysiologic adj3 mechanis*) or heterogene*).kf. (11639)
 414 201 188 or 189 or 190 or 195 or 196 or 197 or 198 or 199 or 200 (1009818)
 415 202 26 and 201 (9830)
 416 203 "Filter observationele studies".ti. (0)
 417 204 epidemiologic studies/ (7941)
 418 205 exp case-control studies/ (989057)
 419 206 exp cohort studies/ (1851659)
 420 207 cross-sectional studies/ (292643)
 421 208 (case adj3 control).tw,kf. (121475)
 422 209 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).tw,kf. (230877)
 423 210 (follow-up adj5 (study or studies)).tw,kf. (83974)
 424 211 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).tw,kf. (1409530)
 425 212 (observational adj5 (study or studies)).tw,kf. (123902)
 426 213 or/204-212 (2925713)
 427 214 202 and 213 (3166)
 428 215 exp Cohort Studies/ (1851659)
 429 216 214 and 215 (1530)
 430 217 cl.fs. (568547)
 431 218 216 and 217 (138)
 432 219 *Phenotype/ (14630)
 433 220 phenotype?.ti. (55002)
 434 221 *Precision Medicine/ (8018)
 435 222 *Asthma/cl, ge, im (11697)
 436 223 ((precision or personali*) adj3 medicine).ti. (5799)
 437 224 (subtype? or endotype? or (pathophysiologic adj3 mechanis*) or heterogene*).ti. (72623)
 438 225 190 or 219 or 220 or 221 or 222 or 223 or 224 (160854)
 439 226 202 and 213 and 225 (1411)
 440 227 (prognos\$ or outcome\$ or follow-up or predict\$).tw,sh. (3763265)
 441 228 exp Prognosis/ (1506327)
 442 229 Disease Progression/ (148351)
 443 230 ((clinical or natural\$ or disease\$) adj (progress\$ or course\$ or histor\$)).tw,sh. (224635)
 444 231 Time Factors/ (1150142)
 445 232 or/227-231 (5316455)
 446 233 226 and 232 (476)
 447 234 exp *Asthma/ (101024)
 448 235 exp *Bronchial Spasm/ (2380)
 449 236 asthma\$.ti. (90665)
 450 237 wheez\$.ti. (2979)
 451 238 bronchospas\$.ti. (1551)
 452 239 (bronch\$ adj3 spas\$).ti. (302)
 453 240 bronchoconstrict\$.ti. (2530)
 454 241 (bronch\$ adj3 constrict\$).ti. (113)

455 242 airway\$ inflammation\$.ti. (3672)
 456 243 (status adj2 asthmatic*).ti. (921)
 457 244 or/234-243 (117399)
 458 245 233 and 244 (459)
 459 246 exp *Prognosis/ (38682)
 460 247 *Disease Progression/ (6528)
 461 248 ((clinical or natural\$ or disease\$) adj (progress\$ or course\$ or histor\$)).ti. (30115)
 462 249 *Time Factors/ (2250)
 463 250 or/246-249 (76539)
 464 251 (asthma adj3 score?).ti,kf. (86)
 465 252 (asthma scor* or asthma severi*).ti. (478)
 466 253 limit 252 to medline (425)
 467 254 *"Severity of Illness Index"/ (18527)
 468 255 asthma exacerbation.ti. (398)
 469 256 "asthma exacerbation".ti. (398)
 470 257 "asthma exacerbation".kf. (131)
 471 258 (asthma adj2 control).ti,kf. (1865)
 472 259 Hospitalization/ (98272)
 473 260 hospitali?ation?.ti,kf. (20725)
 474 261 251 or 252 or 254 or 255 or 256 or 257 or 258 or 259 or 260 (125829)
 475 **262 245 and 261 (55) vr7**
 476
 477 **Embase**
 478 1 exp asthma/ (241795)
 479 2 wheezing/ (25026)
 480 3 chronic lung disease/ (11436)
 481 4 exp bronchospasm/ (25114)
 482 5 exp bronchoconstriction/ (26832)
 483 6 asthma\$.mp. (274041)
 484 7 wheez\$.mp. (30749)
 485 8 bronchospas\$.mp. (27664)
 486 9 (bronch\$ adj3 spas\$).mp. (597)
 487 10 bronchoconstrict\$.mp. (11971)
 488 11 (bronch\$ adj3 constrict\$).mp. (952)
 489 12 airway\$ inflammation\$.mp. (22055)
 490 13 or/1-12 (320731)
 491 14 (dutch or english or german or french).la. (29056895)
 492 15 (status adj2 asthmatic*).tw. (1650)
 493 16 (status adj2 asthmatic*).kw. (252)
 494 17 (asthma adj exacerbation).kw. (310)
 495 18 asthmatic state/ (2172)
 496 19 13 or 15 or 16 or 17 or 18 (320731)
 497 20 "filter kind embase".ti. (0)
 498 21 child/ (1574944)
 499 22 exp pediatrics/ (98563)
 500 23 adolescent/ (1422066)
 501 24 (child??? or childhood or infant* or p?ediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or
 502 girl? or kid? or schoolage* or juvenil* or adolescen* or toddler?).tw. (2667299)
 503 25 (child??? or childhood or infant* or p?ediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or
 504 girl? or kid? or schoolage* or juvenil* or adolescen* or toddler?).kw. (435978)
 505 26 or/21-25 (3735438)

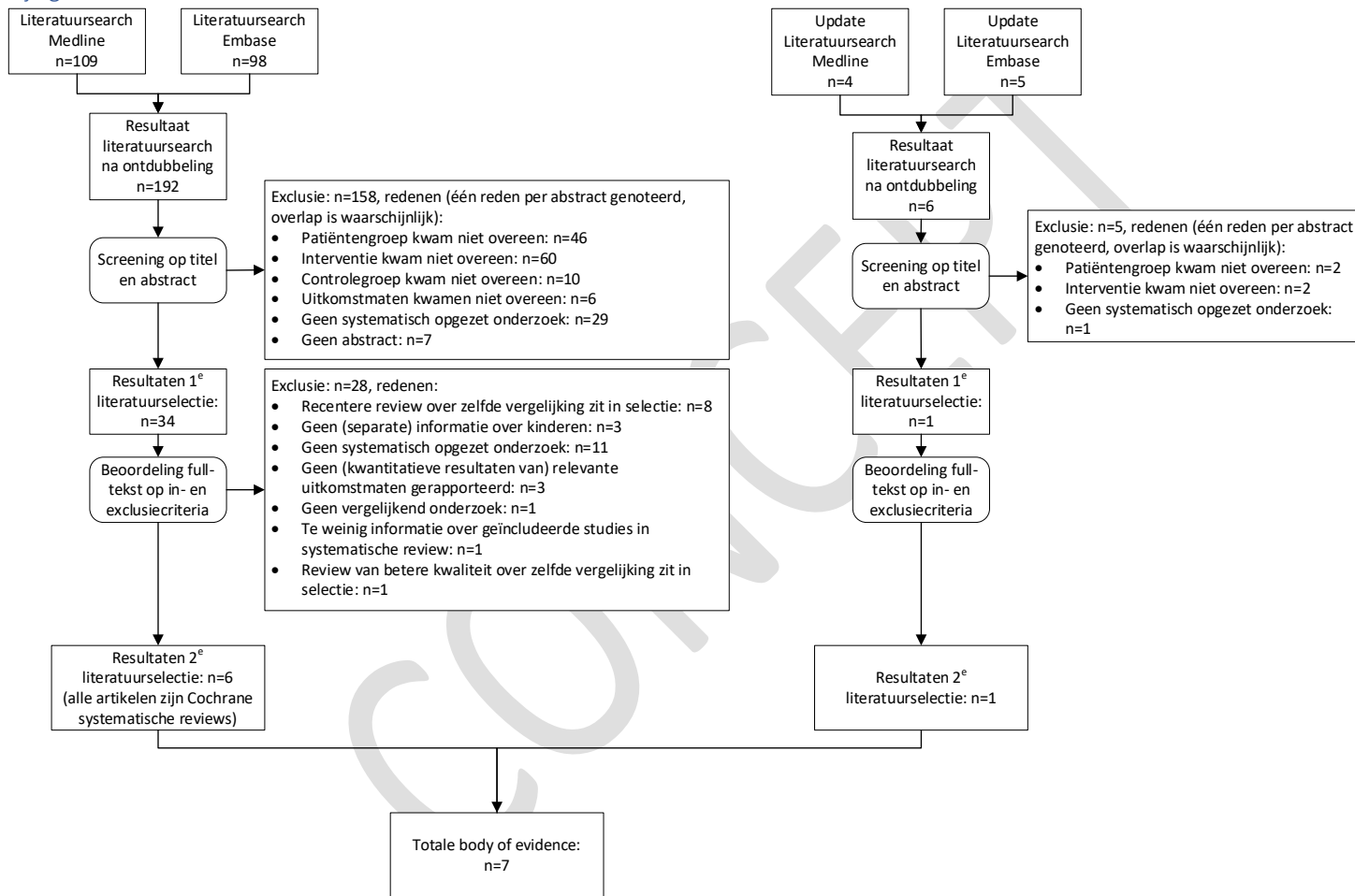
506 27 magnesium sulfate/ (15285)
507 28 (magnesium adj2 sul??ate).tw. (6903)
508 29 (magnesium adj2 sul??ate).kw. (1330)
509 30 27 or 28 or 29 (16406)
510 31 14 and 19 and 26 and 30 (449)
511 32 31 (449)
512 33 limit 32 to yr="1990 -Current" (447)
513 34 *magnesium sulfate/ (5820)
514 35 (magnesium adj2 sul??ate).ti. (2888)
515 36 29 or 34 or 35 (6203)
516 **37 31 and 36 (133)= vraag 1**
517 38 salbutamol/ (34373)
518 39 *"beta adrenergic receptor stimulating agent"/ (7245)
519 40 (bronchodilat* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist*) or beta2* or beta-2*
520 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin* or preventil or ventosol or proair or
521 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or bedora-
522 drine or reproterol or clenbuterol).ti. (36858)
523 41 (bronchodilat* or adrenergic beta-agonists or beta-agonist or (beta adj agonist*) or beta2* or beta-2*
524 or albuterol or salbutamol or levalbuterol or levosalbutamol or ventolin* or preventil or ventosol or proair or
525 isoproterenol or metaproterenol or aluprent or terbutaline or brethine or bricanyl or fenoterol or bedora-
526 drine or reproterol or clenbuterol).kw. (15791)
527 42 38 or 39 or 40 or 41 (73535)
528 43 salbutamol/iv [Intravenous Drug Administration] (459)
529 44 *"beta adrenergic receptor stimulating agent"/iv (48)
530 45 (intraven* or bolus or infus* or inject*).ti. (244589)
531 46 (intraven* or bolus or infus* or inject*).kw. (59973)
532 47 45 or 46 (270380)
533 48 (45 or 46) and (40 or 41) (893)
534 49 43 or 44 or 48 (1356)
535 50 14 and 19 and 26 and 49 (204)
536 51 50 (204)
537 **52 limit 51 to yr="1990 -Current" (171)= vraag 2**
538 53 exp dexamethasone/ (139986)
539 54 dexamethason*.tw. (72399)
540 55 dexamethason*.kw. (9067)
541 56 dexamethason*.rn. (131118)
542 57 prednisolone/ (117144)
543 58 prednisolone.tw. (35468)
544 59 prednisolone.kw. (2165)
545 60 prednisolone.rn. (110830)
546 61 exp corticosteroid/ae, ad [Adverse Drug Reaction, Drug Administration] (78119)
547 62 "kirkland\$.fc_auts. and "oral".fc_titl. (11)
548 63 (prednis* or methylpred*).tw. (98252)
549 64 (prednis* or methylpred*).kw. (5844)
550 65 53 or 54 or 55 or 56 (151990)
551 66 57 or 58 or 59 or 60 (123602)
552 67 exp dexamethasone/ae (8399)
553 68 prednisolone/ae (7598)
554 69 14 and 19 and 26 and 67 and 68 (17)
555 70 exp emergency health service/ (92543)
556 71 hospital emergency service/ (3359)

557 72 acute.ti. (574050)
558 73 acute.kw. (141328)
559 74 70 or 71 or 72 or 73 (713447)
560 75 dexamethasone/ae, cm [Adverse Drug Reaction, Drug Comparison] (14489)
561 76 prednisolone/ae, cm (10359)
562 **77 14 and 19 and 26 and 75 and 76 (48) vraag 3**
563 78 cm.fs. (575625)
564 79 14 and 19 and 26 and 65 and 66 and 78 (71)
565 **80 77 or 79 (82)= vraag 3 sensitief**
566 81 exp bronchodilating agent/ (187908)
567 82 "Early intervention with budesonide in mild persistent asthma".ti. (4)
568 83 "antiasthmatic agent"/ (7694)
569 84 "antiasthmatic agent"/cb (294)
570 85 13 and 14 and 84 (256)
571 86 85 and 42 (96)
572 87 inhalational drug administration/ (47826)
573 88 Beclomethasone/ (7198)
574 89 budesonide/ (19606)
575 90 fluticasone/ih [Inhalational Drug Administration] (2141)
576 91 Beclomethasone/ih (1627)
577 92 budesonide/ih (4278)
578 93 (Beclomet?ason? or budesonide or fluticason? or ciclesonid*).tw. (16676)
579 94 (Beclomet?ason? or budesonide or fluticason? or ciclesonid*).kw. (3441)
580 95 glucocorticoid/ih [Inhalational Drug Administration] (1494)
581 96 90 or 91 or 92 or 95 (7350)
582 97 87 and (93 or 94) (2174)
583 98 96 or 97 (9520)
584 99 exp antiinflammatory agent/ (1781643)
585 100 exp antiinflammatory agent/ih (13806)
586 101 98 or 100 (16972)
587 102 drug combination/ (113511)
588 103 13 and 14 and 26 (89602)
589 104 (time or timing or (early adj2 intervent*)).tw. (3956313)
590 105 (time or timing or (early adj2 intervent*)).kw. (92555)
591 106 time factor/ (26652)
592 107 104 or 105 or 106 (3984871)
593 108 (time or timing or (early adj2 intervent*)).ti. (281262)
594 109 106 or 108 (304397)
595 110 *drug combination/ (2113)
596 111 (drug adj3 combinat*).ti,kw. (4757)
597 112 110 or 111 (6489)
598 113 bronchodilating agent/ (25315)
599 114 *bronchodilating agent/ (6465)
600 **115 103 and (114 or 81 or 42) and (109 or 112) (103) =vr 5 stap1 timing drug combination**
601 116 "antiasthmatic agent"/ae (744)
602 117 exp bronchodilating agent/ae (9537)
603 118 Beclomethasone/ae (732)
604 119 budesonide/ae (2458)
605 120 fluticasone/ae (679)
606 121 exp corticosteroid/ae [Adverse Drug Reaction] (58925)
607 122 or/116-121 (66466)

608 123 (adverse adj3 effect?).tw. (225164)
609 124 (adverse adj3 effect?).kw. (10894)
610 125 exp body size/ (24579)
611 126 adrenal gland/ (32920)
612 127 ae.fs. (1188037)
613 128 126 and 127 (493)
614 129 116 or 123 or 124 or 125 or 128 (257776)
615 **130 103 and 98 and (129 or 127) (968)=P +I +adverse effects**
616 131 "filter systematic reviews & meta-analyses Embase ".ti. (0)
617 132 meta analysis/ (161490)
618 133 "systematic review"/ (201979)
619 134 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (192578)
620 135 (meta-analy\$ or metaanaly\$).kw. (46115)
621 136 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (193861)
622 137 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (23746)
623 138 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw,kw. (4779)
624 139 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw,kw. (353)
625 140 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw,kw. (24697)
626 141 (pooled adj3 analy\$).tw,kw. (26118)
627 142 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw,kw. (3392)
628 143 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw,kw. (1343314)
629 144 review.pt. (2433403)
630 145 143 and 144 (140652)
631 146 or/132-142,145 (490439)
632 **147 130 and 146 (131)= vraag 6 bijwerkingen ICS SR**
633 148 phenotype/ (496601)
634 149 from 147 keep 1-131 (131)
635 150 phenotype.tw,kw. (425229)
636 151 personalized medicine/ (34848)
637 152 exp asthma/dm [Disease Management] (4466)
638 153 ((precision or personali*) adj3 medicine).ti,kw. (12563)
639 154 (subtype? or endotype? or (pathophysiologic adj3 mechanis*) or heterogene*).ti,kw. (102312)
640 155 *phenotype/ (43688)
641 156 *personalized medicine/ (12616)
642 157 phenotype.ti,kw. (63629)
643 158 152 or 153 or 154 or 155 or 156 or 157 (207092)=fenotyping
644 159 103 and 158 (2522)
645 160 disease exacerbation/ (93912)
646 161 disease severity/ (523358)
647 162 (asthma scor* or asthma severi*).ti,kw. (960)
648 163 asthma exacerbation.ti. (696)
649 164 (asthma adj control*).ti,kw. (3193)
650 165 hospitalization/ (329706)
651 166 hospitali?ation?.ti,kw. (29447)
652 **167 or/160-166 (917731)= outcome**
653 168 159 and 167 (1077)
654 169 (prognos\$ or outcome\$ or follow-up or predict\$).tw,sh. (5563853)
655 170 exp Prognosis/ (655082)
656 171 Disease Progression/ (64466)
657 172 ((clinical or natural\$ or disease\$) adj (progress\$ or course\$ or histor\$)).tw,sh. (362004)
658 173 Time Factors/ (8425)

659 **174 or/169-173 (5806445)= prognose filter**
660 175 exp *asthma/ (153882)
661 176 *wheezing/ (4108)
662 177 *chronic lung disease/ (2275)
663 178 exp *bronchospasm/ (9587)
664 179 exp *bronchoconstriction/ (10023)
665 180 asthma\$.ti. (117131)
666 181 wheez\$.ti. (4281)
667 182 bronchospas\$.ti. (1737)
668 183 (bronch\$ adj3 spas\$).ti. (154)
669 184 bronchoconstrict\$.ti. (3007)
670 185 (bronch\$ adj3 constrict\$).ti. (141)
671 186 airway\$ inflammation\$.ti. (5114)
672 **187 or/175-186 (173333)= P focus**
673 188 168 and 174 and 187 (613)
674 189 153 or 154 or 155 or 156 or 157 (202669)
675 **190 188 and 189 (126) vraag 7 fenotypering**
676

CONCEPT



1° auteur, jaartal	Design	Doel	Studies/Patiënten	Interventie	Controle	Resultaten op relevante uitkomstmaten	Conclusie auteurs t.a.v. uitgangsvraag	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
Adams, 2008	Cochrane systematische review	Onderzoeken effectiviteit en veiligheid van fluticason in vergelijking met placebo voor de behandeling van chronisch astma	In totaal 86 studies met 16.160 patiënten met klinische diagnose chronisch astma. Deel v.d. studies is uitgevoerd bij kinderen en adolescenten; alle studies zijn uitgevoerd in 2 ^e lijn, de meeste in de USA en Europa. De meeste studies hadden een behandelduur van 12 weken.	Fluticasonpropionaat in verschillende doseringen: <ul style="list-style-type: none"> • 50 µg 2 dd • 100 µg 1dd • 100 µg 2 dd • 200 µg 2 dd • 250 µg 2 dd • 500 µg/dag • 200 µg 4 dd 	Placebo	Fluticason ≤ 100 µg/dag vs placebo: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ochtend plasma cortisol in µg/dl</u>: 1 studie, n=159: gem. 11 (sd 5,6) vs 10,3 (sd 4,3); MD: 0,70 (95%BI: -0,84 tot 2,24) • <u>Totale vrije cortisol-excretie in urine in µg/24 uur</u>: 1 studie, n=96: gem. 11,1 (sd 8,8) vs 9,8 (sd 6,9); MD: 1,30 (95%BI: -1,88 tot 4,48) • <u>Pijnlijke keel of pharyngitis</u>: 4 studies, n=1.250: 2,3% (17/631) vs 1,9% (12/619); OR: 1,39 (95%BI: 0,67-2,91) • <u>Heesheid of dysfonie</u>: 2 studies, n=395: 1,5% (3/196) vs 0% (0/199); OR: 7,19 (95%BI: 0,74-69,93) • <u>Orale candidiasis</u>: 3 studies, n=653: 1,2% (4/324) vs 0,6% (2/329); OR: 	Gebruik van fluticason is geassocieerd met oropharyngeale bijwerkingen (i.e. bij volwassenen)	In geïncludeerde studies onzekerheid over juiste wijze randomisatie en toewijzing behandeling en soms over blinding. Geen informatie over intention-to-treat behandeling en selectieve rapportage. Systematische review: adequaat uitgevoerd. In meta-analyses: downgraden voor imprecision vanwege grote 95%Bis en beperkte aantal 'events'. Geen aanwijzingen voor publicatiebias, geen indirect bewijs, geen inconsistentie (geen heterogeniteit)	In deze analyse is geen onderscheid gemaakt in leeftijdsgroepen. Dat heeft ook geen zin, omdat geen van de gevonden uitkomsten statistisch significant zijn en er geen statistische heterogeniteit is geconstateerd. Dat betekent dat subgroepanalyse (bijv. op basis van leeftijdsgroepen) geen aanvullend resultaat oplevert.

1° auteur, jaartal	Design	Doel	Studies/Patiënten	Interventie	Controle	Resultaten op relevante uitkomstmaten	Conclusie auteurs t.a.v. uitgangsvraag	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
						<p>1,98 (95%BI: 0,40-9,85)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hoofdpijn</u>: 2 studies, n=675: 16% (63/392) vs 19% (78/383); OR: 0,75 (95%BI: 0,52-1,09) <p>Fluticason 200 µg/dag vs placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Orale candidiasis</u>: 4 studies, n=754: 3,0% (13/436) vs 2,8% (9/316); OR: 1,32 (95%BI: 0,55-3,20) • <u>Pijnlijke keel of pharyngitis</u>: 3 studies, n=613: 5,2% (18/348) vs 3,3% (9/265); OR: 1,66 (95%BI: 0,75-3,69) • <u>Hoofdpijn</u>: 2 studies, n=399: 10% (24/240) vs 7,5% (12/159); OR: 1,30 (95%BI: 0,64-2,64) • <u>Heesheid of dysfonie</u>: 2 studies, n=394: 1,5% (3/195) vs 0% (0/199); OR: 8,10 (95%BI: 0,83-79,01) • <u>Bovenste luchtweginfectie</u>: 3 			

1° auteur, jaartal	Design	Doel	Studies/Patiënten	Interventie	Controle	Resultaten op relevante uitkomstmaten	Conclusie auteurs t.a.v. uitgangsvraag	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
						<p>studies, n=758: 14,0% (67/479) vs 15,0% (42/279); OR: 0,93; 95%BI: 0,61-1,41</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Sinusitis</u>: 2 studies, n=399: 7,0% (17/240) vs 4,4% (7/159); OR: 1,96 (95%BI: 0,84-4,56) • <u>Totale vrije cortisol-excretie in urine in µg/24 uur</u>: 1 studie, n=92; gem. 11,3 (sd 12,7) vs 9,8 (sd 6,9); MD: 1,50 (95%BI: -2,51 tot 5,51) • <u>Ochtend plasma cortisol in µg/dl</u>: 1 studie, n=154: gem. 10,6 (sd 5,4) vs 10,3 (sd 4,3); MD: 0,30 (95%BI: -1,23 tot 1,83) 			
Chauhan, 2013	Cochrane systematische review	Onderzoeken effectiviteit en veiligheid intermitterend vs dagelijks ICS voor behandeling van kinderen en volwassenen met persisterend	6 RCT's, waarvan 4 onder kinderen (2 onder pre-school kinderen (n=220 en 278) en 2 onder schoolgaande kinderen (n=143 en 116)), duur behandeling 12-52 weken	Dagelijks beclomethason (verschillende doseringen in de verschillende studies)	Beclomethason indien nodig (verschillende doseringen in	<p><u>Indien nodig vs dagelijks beclomethason:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Verandering in lengte in cm</u>: 4 studies, n=532: MD: 0,41 (95%BI: 0,13 tot 0,69) • <u>Cortisollevel in speeksel</u>: 1 studie, 	Zowel dagelijks als 'indien nodig' ICS is effectief en veilig, maar er is lage kwaliteit van bewijs. Dagelijks gebruik van	Goed uitgevoerde review, weinig kans op bias in geïnccludeerde studies. Downgraden vanwege imprecisie, geen heterogeni-	In deze analyse is geen onderscheid gemaakt in leeftijdsgroepen. Dat heeft ook geen zin, omdat slechts één van de gevonden uitkomsten statistisch significant is (maar geen klinisch relevant verschil) en er

1° auteur, jaartal	Design	Doel	Studies/Patiënten	Interventie	Controle	Resultaten op relevante uitkomstmaten	Conclusie auteurs t.a.v. uitgangsvraag	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
		astma en jonge kinderen met verdenking persisterend astma			verschillende studies)	<p>n=220: gem. 0,6 (sd 27,18) vs -1,92 (sd 7,39); MD: 2,52 (95%BI: -2,74 tot 7,78)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Orale candidiasis</u>: 1 studie, n=115: 0% (0/58) vs 1,8% (1/57); OR: 0,32 (95%BI: 0,01-8,07) • <u>Pneumonie</u>: 1 studie, n=278: 2,1% (3/139) vs 5,0% (7/139); OR: 0,42 (95%BI: 0,11-1,64) • <u>Misselijkheid</u>: 2 studies, n=393: 7,6% (15/197) vs 6,6% (13/196); OR: 1,16 (95%BI: 0,54-2,51) • <u>Hoofdpijn</u>: 1 studie, n=115: 3,4% (2/58) vs 7,0% (4/57); OR: 0,47 (95%BI: 0,08-2,69) • <u>Bovenste luchtweg-infecties</u>: 2 studies, n=393: 49,7% (98/197) vs 43,8% (86/196); OR: 1,47 (95%BI: 0,89-2,43) 	ICS lijkt geassocieerd met een beperkte groeivertraging.	teit (inconsistency), geen aanwijzingen voor publicatiebias.	geen statistische heterogeniteit is geconstateerd. Dat betekent dat subgroepanalyse (bijv. op basis van leeftijdsgroepen) geen aanvullend resultaat oplevert.

1° auteur, jaartal	Design	Doel	Studies/Patiënten	Interventie	Controle	Resultaten op relevante uitkomstmaten	Conclusie auteurs t.a.v. uitgangsvraag	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
Kramer, 2013	Cochrane systematische review	Onderzoeken effectiviteit en bijwerkingen ciclesonide in vergelijking met andere ICS bij chronisch astma bij kinderen	6 RCT's met in totaal 2.635 kinderen van 4-17 jaar met matig tot ernstig astma	Ciclesonide (vergelijk dosis 1:1 en 1:2)	Fluticason	<p>Ciclesonide vs fluticason:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Bijwerkingen</u>: dosis 1:1: 1 studie, n=492: 42,7% (101/242) vs 47,6% (119/250); RR: 0,88 (95%BI: 0,72-1,07) Dosis 1:2, 1 studie, n=502: 46,4% (117/252) vs 47,6% (119/250); RR: 0,98 (95%BI: 0,81-1,17) • 24-uurs urine <u>vrij cortisol</u>, gecorrigeerd voor creatinine (in nmol/mmol): dosis 1:1, 1 studie, n=492: gem. -0,67 (sd 50,76) vs -1,21 (sd 7,40); MD: 0,54 (95%BI: -5,92 tot 7,00) Dosis 1:2: 1 studie, n=502: gem. -0,06 (sd 4,64) vs -1,21 (sd 7,40); MD: 1,15 (95%BI: 0,07 tot 2,23) 	Er is geen bewijs voor superioriteit dan wel inferioriteit van ciclesonide of fluticason	Goed uitgevoerde systematische review, veel onbekendheid over kans op bias in geïnccludeerde studies, geen informatie over publicatiebias	
Manning, 2008		Onderzoeken effectiviteit en bijwerkingen van		Ciclesonide 100 µg 2dd	Fluticason 100 µg 2dd	Ciclesonide 200 µg vs budesonide 400 µg:	Rol van ciclesonide bij kinderen, vooral in	Goed uitgevoerde systematische re-	

1° auteur, jaartal	Design	Doel	Studies/Patiënten	Interventie	Controle	Resultaten op relevante uitkomstmaten	Conclusie auteurs t.a.v. uitgangsvraag	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
	Cochrane systematische review	ciclesonide i.v.m. andere ICS bij behandeling chronisch astma	21 studies, waarvan 3 bij kinderen, in totaal 1664 kinderen, mediane lft 9-14 jaar	Ciclesonide 200 µg 1dd	Budesonide 400 µg 1dd	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Bovenste luchtweg-infecties</u>: 1 studie, n=621; 3,6% (15/416) vs 6,3% (13/205); RR: 0,57 (95%BI: 0,28-1,17) • <u>Orale candidiasis</u>: 1 studie, n=621; 0,2% (1/416) vs 1,5% (3/205); RR: 0,16 (95%BI: 0,02-1,57) <p>Ciclesonide 100 µg 2dd vs Fluticason 100 µg 2dd:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Pharyngitis</u>: 1 studie, n=556; 4,3% (12/277) vs 3,9% (11/279); RR: 1,10 (95%BI: 0,49-2,45) • <u>Bovenste luchtweg-infectie</u>: 1 studie, n=556; 6,9% (19/277) vs 6,5% (18/279); RR: 1,06 (95%BI: 0,57-1,98) • <u>Hoofdpijn</u>: 1 studie, n=556; 3,6% (10/277) vs 2,5% (7/279); RR: 1,44 (95%BI: 0,56-3,73) • <u>Rhinitis</u>: 1 studie, n=556; 7,9% (22/277) vs 8,2% 	1:2 dosis vergelijking met andere ICS moet nader worden bestudeerd	view; veel onduidelijkheid over risk of bias in geïncludeerde studies, weinig events dus imprecisie, geen heterogeniteit en geen aanwijzingen voor publicatiebias bij kinderstudies	

heeft opmaak toegepast: Engels (Verenigde Staten)

1° auteur, jaartal	Design	Doel	Studies/Patiënten	Interventie	Controle	Resultaten op relevante uitkomstmaten	Conclusie auteurs t.a.v. uitgangsvraag	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
						(23/279); RR: 0,96 (95%BI: 0,55-1,69) <ul style="list-style-type: none"> • Sinusitis: 1 studie, n=556; 1,8% 3,2% (5/277) vs (9/279); RR: 0,56 (95%BI: 0,19-1,65) 			
Pruteanu, 2014	Cochrane systematische review	Onderzoeken dosis-responsrelatie ICS met lengtegroei, gewichtstoename en botrijping bij kinderen met astma	10 RCT's met in totaal 3.394 patiënten, zowel jonge als oudere kinderen	Lage dosis ICS	Hoge dosis ICS	Lage vs hoge dosis ICS: <ul style="list-style-type: none"> • Groeisnelheid (in cm/jaar 0-12 maanden): 4 studies, n=728; MD: 0,20 (95%BI: 0,02 tot 0,39) • Verandering in lengte (in cm 0-12 maanden): 4 studies, n=548; MD: 0,25 (95%BI: -0,04 tot 0,54) • Verandering in gewicht (in kg 0-12 maanden): 1 studie, n=408; MD: -0,30 (95%BI: -0,82 tot 0,22) • Verandering in botrijping (in jaren 0-12 maanden): 1 studie, n=181; MD: 0,18 (95%BI: 0,02 tot 0,34) 	Er is een dosis-responsrelatie tussen gebruik van ICS en vertraging van de groeisnelheid, maar er is sprake van inconsistente rapportage	Goed uitgevoerde systematische review, lage risk of bias in de geïncludeerde studies, geen aanwijzingen voor publicatiebias, geen heterogeniteit	

1° auteur, jaartal	Design	Doel	Studies/Patiënten	Interventie	Controle	Resultaten op relevante uitkomstmaten	Conclusie auteurs t.a.v. uitgangsvraag	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
Zhang, 2014	Cochrane systematische review	Onderzoeken impact ICS op lengtegroei bij kinderen met astma en verkennen effectmodificatoren	25 RCT's met in totaal 8.471 kinderen, waarvan 5.128 behandeld met ICS (en de rest met placebo of andere medicatie), variatie in leeftijd	ICS	Placebo of andere medicatie (niet steroïden)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Groeisnelheid</u> (in cm/jaar, 1 jaar behandeling): 15 studies, n=5.658; MD: -0,47 (95%BI: -0,66 tot -0,27) • <u>Groeisnelheid</u> (in cm/jaar, 2 jaar behandeling): 5 studies, n=3.174; MD: -0,09 (95%BI: -0,46 tot 0,27) • <u>Lengte op volwassen leeftijd</u> (in cm): 1 studie, n=658; MD: 1,20 (95%BI: -1,90 tot -0,50) 	Behandeling met ICS gaat gepaard met een vermindering van de lengtegroei bij kinderen, vooral in het 1 ^e jaar van gebruik	Goed uitgevoerde systematische review, wat onduidelijkheid over risk of bias in geïncludeerde studies, enige heterogeniteit, geen aanwijzingen voor publicatiebias	
Axelsson, 2019	Cochrane systematische review	Onderzoeken impact verschillende ICS en toedieningswijzen op lengtegroei bij kinderen met persisterend astma	6 RCT's met in totaal 1199 kinderen van 4-12 jaar met mild tot matig astma	<ul style="list-style-type: none"> • Fluticason 125 µg 2dd in medium-size volume spacer vs budesonide 200 µg 2dd in medium-size volume spacer • Fluticason 200 µg 2dd in Diskus vs budesonide 400 µg 2dd in Turbuhaler • Fluticason 100 µg 2dd in Diskus vs budesonide 	Zie interventie	<u>Groeisnelheid in cm/jaar:</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Fluticason vs beclomethasone: 5,8 cm/jr (sd 0,4) vs 4,9 cm/jr (sd 0,4); MD: 0,81 (95%BI: 0,46 tot 1,16)</u> • <u>Fluticason vs budesonide: MD 0,39 cm/jr (95%BI: -0,94 tot 1,73)</u> • <u>HFA-budesonide vs CFC-budesonide: 5,3 cm/jr (sd 1,7) vs 5,7 cm/jr (sd 1,9);</u> 	Fluticason lijkt groei minder te remmen dan beclomethason en budesonide. Easyhaler lijkt een minder negatief effect te hebben dan Turbuhaler	Lage kwaliteit van bewijs, vanwege risk of bias in de geïncludeerde studies, een beperkt aantal patiënten /imprecisie van de resultaten	

heeft opmaak toegepast: Engels (Verenigde Staten)

1° auteur, jaartal	Design	Doel	Studies/Patiënten	Interventie	Controle	Resultaten op relevante uitkomstmaten	Conclusie auteurs t.a.v. uitgangsvraag	Risk of bias / kwaliteit bewijs	Opmerkingen
				200 µg 2dd in Turbuhaler <ul style="list-style-type: none"> • Beclomethason extrafijn 100-200 µg 2dd in Autohaler vs beclomethason 200-400 µg 2dd in press and breathe MDI and spacer • Beclomethason 200 µg 2dd in MDI met spacer vs fluticason 100 µg 2dd in MDI met spacer • Budesonide 400 µg 2dd in Easyhaler, na 2 maanden 100 µg 2dd vs Budesonide 400 µg 2dd in Turbuhaler, na 2 maanden 100 µg 		<u>MD -0,44 (95%BI: - ,10 tot 0,12)</u>			

680

681
682
683
684
685
686

Bijlage 4. GRADE Evidence Profile

Auteur(s):

Datum:

Vraagstelling: Inhalatiecorticosteroiden (dosis/dosering) versus inhalatiecorticosteroiden (dosis/dosering) of placebo voor kinderen met astma m.n. t.a.v. bijwerkingen

Setting: Nederlandse zorg

Literatuur:

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	inhalatiecorticosteroiden (dosis/dosering)	inhalatiecorticosteroiden (dosis/dosering) of placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Groeisnelheid (ICS vs andere medicatie/placebo) (follow up: range 1 jaar tot 1 jaar; vastgesteld met: Groeisnelheid in cm/jaar)												
15	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig *	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	3213	2446	-	MD 0.47 cm/jr minder (0.66 minder tot 0.27 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	
Groeisnelheid (ICS vs andere medicatie/placebo) (follow up: range 2 jaar tot 2 jaar; vastgesteld met: Groeisnelheid in cm/jaar)												
5	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig *	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	1573	1601	-	MD 0.09 cm/jr minder (0.46 minder tot 0.27 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	
Groeisnelheid (lage vs hoge dosis ICS) (vastgesteld met: cm/jr)												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	339	389	-	MD 0.2 cm/jr meer (0.02 meer tot 0.39 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Verandering in lengte (lage vs hoge dosis ICS) (vastgesteld met: cm)												
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig *	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	296	252	-	MD 0.25 cm meer (0.04 minder tot 0.54 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	
Verandering in lengte (dagelijks vs intermitterend beclomethason) (follow up: range 44 weken tot 52 weken; vastgesteld met: cm)												

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	inhalatiecorticosteroiden (dosis/dosering)	inhalatiecorticosteroiden (dosis/dosering) of placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
4	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	229	303	-	MD 0.41 cm meer (0.13 meer tot 0.69 meer)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	
Lengte op volwassen leeftijd (ICS vs andere medicatie/placebo) (vastgesteld met: cm)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^b	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	281	377	-	MD 1.2 cm minder (1.9 minder tot 0.5 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	
Ochtend plasma cortisol (fluticason ≤ 100 µg vs placebo) (follow up: range 12 weken tot 12 weken; vastgesteld met: µg/dl)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	86	73	-	MD 0.7 µg/dl hoger (0.84 lager tot 2.24 hoger)	⊕⊕○○ LAAG	
Ochtend plasma cortisol (fluticason 200 µg/dag vs placebo) (vastgesteld met: µg/dl)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	81	73	-	MD 0.3 µg/dl hoger (1.23 lager tot 1.83 hoger)	⊕⊕○○ LAAG	
Totale vrije cortisolsecretie in urine (fluticason ≤ 100 µg vs placebo) (vastgesteld met: µg/dag)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	61	35	-	MD 1.3 µg/dag hoger (1.88 lager tot 4.48 hoger)	⊕⊕○○ LAAG	
Totale vrije cortisolsecretie in urine (fluticason 200 µg vs placebo) (vastgesteld met: µg/dag)												

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	inhalatiecorticosteroiden (dosis/dosering)	inhalatiecorticosteroiden (dosis/dosering) of placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	57	35	-	MD 1.5 $\mu\text{g}/\text{dag}$ hoger (2.51 lager tot 5.51 hoger)	⊕⊕○○ LAAG	
Totale vrije cortisolsecretie in urine (ciclesonide vs fluticason, 1:1) (vastgesteld met: nmol/mmol)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	242	250	-	MD 0.54 nmol/mmol hoger (5.92 lager tot 7 hoger)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	
Totale vrije cortisolsecretie in urine (ciclesonide vs fluticason, 1:2)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	252	250	-	MD 1.15 nmol/mmol hoger (0.07 hoger tot 2.23 hoger)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	
Cortisol in speeksel (dagelijks vs zo nodig beclomethason)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^d	niet gevonden	110	110	-	MD 2.52 [eenheid niet vermeld] hoger (2.74 lager tot 7.78 hoger)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Ander gedrag - niet gemeten												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Orale candidiasis (fluticason 100 μg vs placebo)												

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	inhalatiecorticosteroiden (dosis/dosering)	inhalatiecorticosteroiden (dosis/dosering) of placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
3	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	4/324 (1.2%)	2/329 (0.6%)	OR 1.98 (0.40 tot 9.85)	6 meer per 1.000 (from 4 minder tot 51 meer)	⊕⊕○○ LAAG	
Orale candidiasis (fluticason 200 µg vs placebo)												
4	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	13/436 (3.0%)	9/316 (2.8%)	OR 1.32 (0.55 tot 3.20)	9 meer per 1.000 (from 13 minder tot 57 meer)	⊕⊕○○ LAAG	
Orale candidiasis (dagelijks vs zo nodig beclomethason)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^d	niet gevonden	0/58 (0.0%)	1/57 (1.8%)	OR 0.32 (0.01 tot 8.07)	12 minder per 1.000 (from 17 minder tot 108 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Orale candidiasis (ciclesonide 200 µg vs budesonide 400 µg)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^d	niet gevonden	1/416 (0.2%)	3/205 (1.5%)	RR 0.16 (0.02 tot 1.57)	12 minder per 1.000 (from 14 minder tot 8 meer)	⊕○○○ ZEER LAAG	
Heesheid of dysfonie (fluticason ≤ 100 µg vs placebo)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^d	niet gevonden	3/196 (1.5%)	0/199 (0.0%)	OR 7.19 (0.74 tot 69.93)	0 minder per 1.000 (from 0 minder tot 0 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	inhalatiecorticosteroiden (dosis/dosering)	inhalatiecorticosteroiden (dosis/dosering) of placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Heesheid of dysfonie (fluticason 200 µg vs placebo)

2	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^d	niet gevonden	3/195 (1.5%)	0/93 (0.0%)	OR 8.10 (0.83 tot 79.01)	0 minder per 1.000 (from 0 minder tot 0 minder)	⊕○○○ ZEER LAAG	
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	--------------	-------------	-----------------------------	--	-------------------	--

Moeheid - niet gemeten

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

Diabetes mellitus - niet gemeten

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

Verandering in gewicht (lage dosis vs hoge dosis ICS) (vastgesteld met: kg)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	206	202	-	MD 0.3 kg lager (0.82 lager tot 0.22 hoger)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	-----	-----	---	--	------------------	--

Overige bijwerkingen --> zeer divers, zie hoofdttekst

									Niet te berekenen		-	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	-------------------	--	---	--

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Er is enige sprake van heterogeniteit, niet te verklaren door verschillen in opzet (interventies, verschillende soorten ICS) van de geïncludeerde studies
- b. Follow-upduur en uitval v.d. geïncludeerde studie is niet vermeld, aangezien het gaat om lengte op volwassen leeftijd is het waarschijnlijk dat er (selectieve) uitval is opgetreden en vermenging van interventie- en controlegroep
- c. Onzekerheid over wijze van randomisatie, blinding en intention-to-treat principe
- d. Relatief weinig patiënten/events in analyse, zowel geen effect als relevant effect zitten in 95%BI
- e. Gesponsorde studie

687
688
689
690
691
692
693
694
695

696 Literatuurlijst

697 1. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones P, Cates CJ. Fluticasone versus placebo for chronic asthma
698 in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4) (no pagination)(CD003135). doi:
699 <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003135.pub4>. PubMed PMID: 352588194.

700 2. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for
701 persistent asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013(2):CD009611. doi:
702 <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009611.pub3>. PubMed PMID: 23450606.

703 3. Kramer S, Rottier BL, Scholten RJ, Boluyt N. Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for
704 chronic asthma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2013(2):CD010352. doi:
705 <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010352>. PubMed PMID: 23450613.

706 4. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in
707 children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2008(2):CD007031. doi:
708 <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007031>. PubMed PMID: 18425977.

709 5. Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term
710 trials. Drug Saf. 2006;29(7):599-612. PubMed PMID: 16808552.

711 6. Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children
712 with persistent asthma: dose-response effects on growth. Cochrane Database Syst Rev. 2014(7):CD009878.
713 doi: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009878.pub2>. PubMed PMID: 25030199.

714 7. Zhang L, Prietsch SOM, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma:
715 Effects on growth. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014 (7) (no pagination)(CD009471). doi:
716 <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009471.pub2>. PubMed PMID: 620615718.

717 8. Axelsson I, Naumburg E, Prietsch SOM, Zhang L. Inhaled corticosteroids in children with persistent
718 asthma: Effects of different drugs and delivery devices on growth. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019
719 (6) (no pagination)(CD010126). doi: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010126.pub2>. PubMed PMID:
720 628152325.

Gewijzigde veldcode

Gewijzigde veldcode

Gewijzigde veldcode

Gewijzigde veldcode

Gewijzigde veldcode

Gewijzigde veldcode

Gewijzigde veldcode

721