

Verandering in intra-oculaire druk ten gevolge van inhalatiecorticosteroiden bij kinderen met astma



("Kinderspul," 2012)

Carolien Vermeulen carolien.vermeulen@student.hu.nl
Shana Houben shana.houben@student.hu.nl

Uitvoeren Van Onderzoek

08-06-2015
Hogeschool Utrecht
Opleiding Optometrie

Samenvatting:

Doel: In de literatuur wordt beschreven dat het gebruik van inhalatie corticosteroïden de intra-oculaire druk kan beïnvloeden. Inhalatiecorticosteroïden zijn de meest effectieve en gebruikte anti-inflammatoire medicatie voor de behandeling van een milde tot matige astma. Juist omdat astma bij jonge kinderen voor komt en dan al gestart wordt met het gebruik van inhalatiecorticosteroïden, is het van belang om te weten of er een verandering van de intra-oculaire druk kan plaatsvinden. Indien dit het geval is, kan dit worden meegenomen in de behandelingskeus van deze kinderen. In deze literatuurstudie wordt onderzocht of inhalatiecorticosteroïden een verandering van de intra-oculaire druk kan veroorzaken bij kinderen met astma tot en met 15 jaar.

Methode: Voor het verkrijgen van het antwoord op de onderzoeksvraag doen wij een literatuurstudie. Wij zullen de artikelen zoeken via de databanken PubMed en Web of Science. Hierbij maken we gebruik van in- en exclusiecriteria, in alle artikelen dient de oogdruk gemeten te zijn in millimeter kwik (mmHg) en is er sprake van astma bij kinderen tot en met 15 jaar welke worden behandeld met inhalatiecorticosteroïden. De gevonden artikelen zullen beoordeeld worden aan de hand van een "critical appraisal".

Resultaten: Na screening en "critical appraisal" blijven er vier artikelen over. In de vier geanalyseerde artikelen is geen verhoging in de intra-oculaire druk waargenomen. Geen enkel artikel toont een significante verhoging in de intra-oculaire druk aan.

Conclusie: Na analyse van de vier geïncludeerde artikelen kunnen we stellen dat het gebruik van inhalatiecorticosteroïden bij kinderen met astma tot en met 15 jaar, geen verhoging van de intra-oculaire druk of glaucomateuze afwijkingen vertoont.

Trefwoorden: Inhalatie corticosteroïde, kinderen, intra-oculaire druk, astma.

Abstract:

Goal: In the literature is described that the use of inhaled corticosteroids may affect the intraocular pressure. Inhaled corticosteroids are the most effective and used anti-inflammatory medication for the treatment of mild to moderate form of asthma. Because asthma is most common in young children and than already need the use of inhaled corticosteroids, it is important to know if there is a change of the intraocular pressure. If there is a change, this can be included in the treatment choice in children with asthma. In this literature review we examine if there is a change of intraocular pressure in children with asthma under the age of 15 years old on which are treated with inhaled corticosteroids.

Method: To obtain a proper answer to the research question a literature study is chosen. We will search for literature through the databases PubMed and Web of Science. This is used by some in-and exclusion criteria, all articles should have measured the eye pressure in millimeters of mercury (mmHg) in children with asthma under the age of 15 years old which are treated with inhaled corticosteroids. The found articles will be assessed on the basis of a "critical appraisal".

Results: After screening and "critical appraisal" four articles remained. In the four analyzed articles there is no one who observed an increase in intraocular pressure. No article show a significant increase in intraocular pressure.

Conclusion: After analyzing the four included articles we concluded that the use of inhaled corticosteroids in children with asthma under the age of 15 years old, show no increase in intraocular pressure or glaucomateuze defects.

Keywords: Inhaled corticosteroid, children, intraocular pressure, asthma.

Inleiding

Volgens Asher et al. (1995) is astma een van de meest voorkomende ziektes in de kinderjaren. Astma is een chronische infectie ziekte van de longen gekarakteriseerd met episodische luchtweg obstructie en een verlaagde bronchiale responsiviteit (Qutayba Hamid, 2007). Volgens Parry, Martorano, & Cotton (1976) zijn inhalatie corticosteroïden de meest effectieve en gebruikte anti-inflammatoire medicatie voor de behandeling van milde tot matige astma. Topicale en systemische corticosteroïden kunnen een verhoging van de intra-oculaire druk veroorzaken (Skoner et al., 2008). Volgens Skoner et al. (2008) kan het gebruik van inhalatie corticosteroïden de intra-oculaire druk ook beïnvloeden. Juist omdat astma bij jonge kinderen voor komt en er dus al op jonge leeftijd gestart moet worden met inhalatiecorticosteroïden is het van belang om te weten of er inderdaad sprake is van verandering in de intra-oculaire druk. Moet dit dan worden meegenomen in de behandelingskeus bij kinderen met astma om zo de kans op blijvende oogschade te voorkomen?

Wat is het probleem

Een chronische ontsteking van de luchtwegen welke gepaard gaat met een vernauwing en een verhoogde prikkelbaarheid, ook wel astma genoemd. Dit treedt op bij zowel volwassenen als bij kinderen. Volgens Pinart et al. (2012) zijn ongeveer de helft tot driekwart van de kinderen met astma atopisch, welke een verhoogd immunoglobuline E (IgE) hebben tegen specifieke allergenen in hun bloed. In Nederland zijn de belangrijkste allergenen: huisstofmijt, huidschilfers van katten en honden en berken- en graspollen (hooikoortsveroorzakers) (Groot, Stapel, & Aalberse, 1990). Astma gaat gepaard met klachten welke optreden in aanvallen, deze kunnen van korte of lange duur zijn. Deze perioden worden afgewisseld met klachtenvrije perioden. Astma patiënten klagen in de perioden met klachten over kortademigheid, benauwdheid, piepend ademen en hoesten, welke met name 's nachts en 's ochtends optreden. Bij kinderen bestaan de klachten met name uit piepen en hoesten, indien de kinderen jonger dan een jaar zijn wordt er ook gesproken over "volzitten" en "zagen" ("Nationaal Kompas," 2014). Astmaklachten kunnen verergeren bij blootstelling aan bepaalde luchtwegprikkelers. Volgens Hatzler, Hofmaier, & Papadopoulos, (2012) is tabaksrook de belangrijkste luchtverontreiniger binnenshuis. Tot op heden is nog onduidelijk of en in hoeverre langdurige onderwerping aan bepaalde luchtverontreiniging ook een rol speelt bij het ontstaan van astma en allergie.

Wel is duidelijk dat astma vaak ontstaat in de eerste levensjaren. Volgens Asher et al. (1995) is astma bij kinderen de meest voorkomende chronische ziekte. Bij de meeste jonge kinderen met astmaklachten zijn deze van voorbijgaande aard, het is dus niet zo dat alle kinderen die als peuter of kleuter luchtwegklachten hebben daadwerkelijk astma hebben als ze ouder zijn (Martinez et al., 1995; Wijga, Buul, Blokstra, & Wolse, 2011). Of er sprake is van astma, is bij kinderen jonger dan vijf jaar zelden met zekerheid vast te stellen door de arts, volgens Eysink et al. (2005) komt dit onder andere doordat jonge kinderen relatief vaak, in samenhang met virale luchtweginfecties, luchtwegklachten hebben, zoals piepende ademhaling en hoesten. Verder kunnen kinderen jonger dan vijf jaar de longfunctietesten welke worden gebruikt om astma vast te stellen niet of moeilijk uitvoeren.

Prevalentie en incidentie van astma wordt vastgesteld door middel van huisartsenregistraties (schatting van het aantal mensen welke jaarlijks bij de huisarts komen), epidemiologisch

onderzoek (op basis van vragenlijsten in de algemene bevolking en definiëring van astma op grond van combinatie van klachten, symptomen en indien mogelijk objectieve metingen). Op 1 januari 2011 waren er 477.400 mensen met astma waarvan 218.400 mannen en 259.000 vrouwen (26,5 per 1.000 mannen en 30,8 per 1.000 vrouwen) ("CBS: Landelijk Informatie Netwerk Huisartsen," 2014). Wat opvalt is dat op jonge leeftijd meer jongens dan meisjes astma hebben. De prevalentie is het hoogst, meer dan 35 per 1.000 personen, bij jongens van 10-14 jaar en bij vrouwen van middelbare leeftijd (40-65) jaar ("Nationaal Kompas," 2014). Volgens Wijga et al. (2011) hebben kinderen waarvan de ouders bekend zijn met astma of allergieën een sterk verhoogd risico op astma. Indien beide ouders astma of een allergie hebben, is de prevalentie van astma symptomen bij hun kinderen ruim twee keer zo hoog dan bij kinderen waarbij de ouders niet bekend zijn met astma of allergieën.

Een reeds bekende oplossing van het probleem

Behandeling van astma is er om klachten te beperken met voorkoming van astma aanvallen en verslechtering van de longfunctie, astma is niet te genezen. Door astma aanvallen te voorkomen en klachten zoveel mogelijk te beperken probeer je een normale nachtrust en het kunnen uitvoeren van normale dagelijkse activiteiten te bereiken. Verder wordt er gestreefd naar het behoud van een optimale longfunctie (Geijer et al., 2001). Behandeling van astma kan zowel medicamenteus als niet medicamenteus zijn, de voorkeur gaat hierbij uit naar inhalatietherapie ten opzichte van orale toediening. Indien er onderhoudstherapie noodzakelijk is, gaat de voorkeur uit naar inhalatiecorticosteroïden in de laagst mogelijke dosis ("Nationaal Kompas," 2014).

Corticosteroïden hebben een ontstekingsremmende werking, waarbij de gevoeligheid van weefselreceptoren voor ontstekings- en bronchusvernauwende mediators wordt verminderd en ze tevens een stabiliserende invloed hebben op slijmvliezen, vaatwanden en celmembranen. Bij astma wordt het effect van corticosteroïden voornamelijk opgemerkt door de remming van de infiltratie van ontstekingscellen en aan de vorming van eiwitten welke het ontstaan en de afgifte van prostaglandinen en leukotriënen remmen. Ook remmen ze het mechanisme waarbij allergenen via IgE een degranulatie van mastcellen teweegbrengen.

Bij astma worden de corticosteroïden in de vorm van inhalatie voorgeschreven. Enkele veel gebruikte glucocorticoïden per inhalatie zijn: beclometason, budesonide, ciclesonide en fluticason. Bij inhalatie komt ongeveer 10-55% van de dosis in de luchtwegen terecht, het overige deel wordt uitgeademd of doorgeslikt ("Farmacotherapeutisch Kompas," 2014). De hoogte van de dosis wordt bepaald door de leeftijd en het effect van het medicijn zelf, in de meeste gevallen is er een hogere dosis nodig om de luchtwegen in eerste instantie rustig te krijgen maar kan er vervolgens worden volstaan met een lagere dosis. De werking van corticosteroïden zal niet direct zijn, de klachten verminderen na ongeveer 2 weken en na ongeveer 6 weken vermindert de hyperactiviteit van de luchtwegen. Een dosis-aerosol is een toedieningsmethode van inhalatiecorticosteroïden, door middel van een spuitbus met drijfgas waar het medicijn in zit. Bij iedere druk op de knop komt het medicijn naar buiten, één dosis per keer, waarna dit kan worden ingeademd. Bij kleine kinderen wordt de dosis-aerosol gebruikt in combinatie met een inhalatiekamer of voorzetskamer (een hulpstuk waardoor het kind rustig kan doorademen). Een andere toedieningsmethode is de poederinhalator, deze kan door oudere kinderen worden gebruikt omdat zij al krachtig en diep kunnen inademen. Indien er verminderde medewerking van de patiënt is kan er gekozen worden voor een

vernevelaar waarbij de vloeistof in hele kleine druppeltjes wordt verdeeld en gemengd wordt met een zoutoplossing, dit kan vervolgens als nevel worden ingeademd ("Cyber Poli," 2015).

Er zijn reeds bekende nadelige effecten van corticosteroïden op het lichaam en het oog. Lokale klachten welke worden veroorzaakt door inhalatiecorticosteroïden, kunnen zich voordoen in de vorm van heesheid, pijnlijke keel of een schimmelinfectie in het mond-keelgebied. In uitzonderlijke gevallen kan het een spasme van de luchtwegen opwekken, dit leidt tot samentrekking van de luchtwegen in plaats van verwijding. Bij langdurig gebruik van een zeer hoge dosis corticosteroïden kunnen er andere effecten in het lichaam optreden. Door resorptie via de longen of vanuit de orofarynx kunnen er systemische bijwerkingen optreden, denk hierbij aan groeivertraging, veranderingen van de endogene cortisolspiegel en het botmetabolisme. Verder kan er bij een langdurige hoge dosis remming van de nierschorsfunctie, vermindering van de botdichtheid, cataract en glaucoom optreden ("Farmacotherapeutisch Kompas," 2014).

De rol van de optometrist

Zoals beschreven is er bij een langdurig gebruik van een hoge dosis corticosteroïden kans op cataract en glaucoom. Indien dit ook het geval is bij kinderen welke worden behandeld met inhalatiecorticosteroïden is het van belang dat dit wordt gemonitord. Hierbij speelt de optometrist een grote rol. Het tijdig opsporen van veranderingen van de ooglens of de oogdruk is van belang zodat er geen verdere blijvende complicaties en beschadigingen optreden bij jonge astmapatiënten.

Vraagstelling

Welke verandering van de intra oculaire druk geeft het gebruik van inhalatie corticosteroïden ten opzichte van een behandeling zonder inhalatie corticosteroïden bij kinderen tot en met 15 jaar met astma?

Materiaal en methode:

Voor het verkrijgen van een juist antwoord op de onderzoeksvraag is gekozen voor een literatuurstudie. De artikelen welke gebruikt zijn voor analyse, zijn gezocht via de databanken PubMed en Web of Science. Hierbij zijn de volgende zoektermen gebruikt: "inhalation corticosteroid", "inhaled corticosteroid", "fluticasone", "budesonide", "beclometason", "glucocorticoids", "corticosteroids", "antiasthmatic agents", "antiasthmatic" in combinatie met "children", "child" en "ocular hypertension", "intraocular pressure", "intra ocular pressure". In sommige gevallen is dit ook nog gecombineerd met de zoekterm: "asthma". De complete zoekstrategie is volledig uitgewerkt en te vinden als bijlage 1 van dit artikel. In de literatuurlijst van dit artikel is de literatuur te vinden welke gebruikt is voor verdere onderbouwing van dit artikel.

Pubmed Search: ((((((asthma[Title/Abstract]) OR cara[Title/Abstract])) AND (((intraocular pressure[Title/Abstract]) OR ocular hypertension[Title/Abstract]) OR glaucoma[Title/Abstract]) OR IOP[Title/Abstract]) OR OHT[Title/Abstract])) AND (((((((inhaled corticosteroid*[Title/Abstract]) OR inhalation corticosteroid*[Title/Abstract]) OR fluticasone*[Title/Abstract]) OR budesonide*[Title/Abstract]) OR beclometason*[Title/Abstract]) OR glucocorticoid*[Title/Abstract]) OR corticosteroid*[Title/Abstract]) OR antiasthmatic agent*[Title/Abstract]) OR antiasthmatic[Title/Abstract])) AND ((child*[Title/Abstract]) OR infant*[Title/Abstract]))	Web of Science Search: TS=(inhaled corticosteroid* OR fluticasone* OR budesonide* OR beclometason* OR glucocorticoids* OR corticosteroids* OR antiasthmatic agents* OR antiasthmatic*) AND TS=(child* OR infant*) AND TS=(intraocular pressure OR ocular hypertension OR glaucoma OR IOP OR OHT) AND TS=(asthma OR cara) #4 AND #3 AND #2 AND #1
--	---

Inclusiecriteria:

De inclusiecriteria van deze literatuurstudie zijn als volgt: artikelen van maximaal 10 jaar oud, onderzoeken uitgevoerd bij kinderen tot en met 15 jaar met astma, uitgevoerd bij kinderen welke behandeld worden met inhalatie corticosteroiden en waarbij de intraoculaire oogdruk wordt onderzocht.

Exclusiecriteria:

CV en SH beoordelen na ontdubbelen de artikelen op "title en abstract", hierna vallen een aantal artikelen af op basis van de volgende exclusie criteria: artikelen ouder dan 10 jaar, patiënten ouder dan 15 jaar onderzocht, review, patiënten onderzocht waarbij de corticosteroïde medicatie door middel van een andere toedieningswijze als inhalatie wordt toegediend en sprake van allergische rinitis in plaats van astma. De overgebleven artikelen worden "full tekst" beoordeeld.

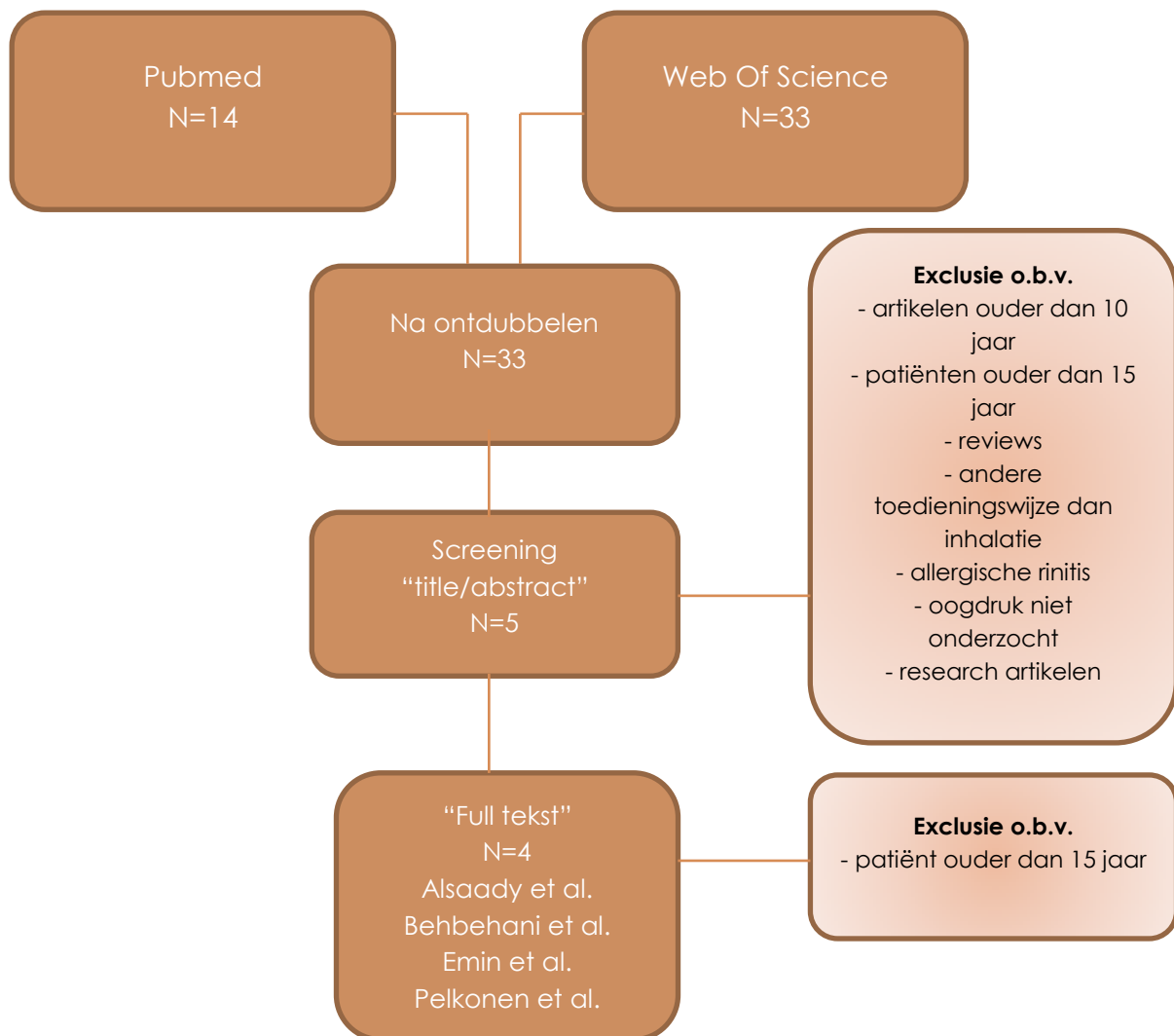
De opgesomde inclusie- en exclusiecriteria worden weergegeven in onderstaande tabel 1:

<u>Inclusiecriteria</u>	<u>Exclusiecriteria</u>
Artikelen maximaal 10 jaar oud	Artikelen ouder dan 10 jaar
Kinderen met astma tot en met 15 jaar	Onderzoeken uitgevoerd bij proefpersonen ouder dan 15 jaar
Behandeling met inhalatie corticosteroiden	Onderzoeken waarbij de proefpersonen geen inhalatie corticosteroiden gebruiken
Onderzoeken waarbij onderzoek gedaan wordt naar de intraoculaire druk	

Beide auteurs hebben alle relevante artikelen bestudeerd en geanalyseerd met behulp van de door de Hogeschool Utrecht beschikbaar gestelde beoordelingsformulieren

Resultaten:

Geïnccludeerde artikelen, zie het onderstaande stroomdiagram:



Critical appraisal:

Alle geïncludeerde artikelen zijn beoordeeld aan de hand van onderstaande critical appraisal. De uitgewerkte opsomming van de “risk of bias” is weergegeven in onderstaande figuur 1:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Alsaadi et al. 2012	(-)	(-)	(?)	(?)	(?)	(?)
Behbehani et al. 2005	(?)	(-)	(?)	(?)	(?)	(-)
Emin et al. 2011	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(?)
Pelkonen et al. 2008	(+)	(+)	(+)	(+)	(?)	(?)

Figuur 1: bovenstaande figuur geeft de “risk of bias” van de geïncludeerde artikelen weer, met de bijbehorende legenda: rood: (-)high risk, geel: (?)onduidelijk, groen: (+)low risk

Kenmerken onderzoeken en demografische gegevens:

De vier uiteindelijk geïncludeerde artikelen, zijn allen gepubliceerd tussen 2005 en 2012. In totaal hebben 819 patiënten deelgenomen aan de vier onderzoeken te samen. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers is 7,65 waarbij de meerderheid gevormd wordt door het mannelijke geslacht. Bij drie van de vier artikelen werd alleen een baseline meting verricht waarbij de deelnemers minimaal 3-6 maanden inhalatiecorticosteroïden hadden gebruikt. Bij één artikel werd er buiten de baseline meting nog een meting verricht na 18 maanden (Pelkonen et al., 2008). De uitgewerkte opsomming is weergegeven in onderstaande tabel 2:

	Datum publicatie	Soort onderzoek	Aantal deelnemers	Gemiddelde leeftijd deelnemers	Geslacht deelnemers (M/V)	Behandeling deelnemers
Alsaadi et al.	2012	observational study	Groep 1: 69 (astma) Groep 2: 24 (gezond)	Groep 1: 8 jaar $\pm$ 2,4 Groep 2: 9 jaar $\pm$ 2,9	Groep 1: 37/32 Groep 2: 14/10	Groep 1: Fluticasone 250ug voor minimaal 6 maanden Groep 2: Geen
Behbehani et al.	2005	cohort study	Groep 1: 34 (astma) Groep 2: 58 (astma) Groep 3: 3 (astma)	Groep 1/2/3: 7 $\pm$ 3	Groep 1/2/3: 62/33	Groep 1: Alleen inhalatiecorticosteroïde Groep 2: Inhalatiecorticosteroïde met een korte periode van orale corticosteroïde Groep 3: Inhalatiecorticosteroïde met een lange periode van orale corticosteroïde
Emin et al.	2011	cross-sectional study	Groep 1: 266 (astma) Groep 2: 160 (astma)	Groep 1: 8,2 $\pm$ 1,7 Groep 2: 8,4 $\pm$ 0,6	Groep 1: 150/116 Groep 2: 97/63	Groep 1: Fluticasone Groep 2: Geen behandeling
Pelkonen et al.	2008	randomized control study	Groep 1: 58 (astma) Groep 2: 58 (astma) Groep 3: 60 (astma) Groep 4: 34 (gezond)	Groep 1: 7 Groep 2: 6,7 Groep 3: 6,9 Groep 4: onbekend	Groep 1: 34/24 Groep 2: 38/20 Groep 3: 32/28 Groep 4: onbekend	Groep 1: Continue budesonide Groep 2: Budesonide/placebo (periodiek) Groep 3: Disodium cromoglycate Groep 4: Geen behandeling

Tabel 2: bovenstaande tabel vat de belangrijkste gegevens van de artikelen en proefpersonen samen, waaronder: soort onderzoek, aantal deelnemers, gemiddelde leeftijd van de deelnemers, geslacht van de deelnemers en behandeling van de deelnemers.

Interventie en preventie:

Corticosteroïden welke via inhalatie worden toegediend staan in onze review centraal. Bij astma patiënten kunnen er meerdere typen inhalatiecorticosteroïden voorgeschreven worden, in onze review zullen budesonide, fluticasone en beclomethasone aan bod komen, dit zijn de soorten corticosteroïden welke in onze geïncludeerde artikelen gebruikt worden. Bij zowel Alsaadi, Osuagwu, & Almubrad (2012) als Emin et al. (2011) gebruiken de deelnemers fluticasone. Bij Pelkonen et al. (2008) gebruiken de deelnemers budesonide en bij Behbehani et al. (2005)

Verandering in intra-oculaire druk ten gevolge van inhalatiecorticosteroïden bij kinderen met astma

gebruiken de deelnemers budesonide of beclomethasone. De deelnemers welke behoren tot de controle groepen, in alle vier de onderzoeken, gebruiken allen geen corticosteroïden of helemaal geen medicatie. De precieze hoeveelheden en onderverdeling per groepen staan uitgewerkt in onderstaande tabel 3:

	Continue budesonide	Budesonide/placebo (periodiek budesonide)	Disodium cromoglycate	Afgelopen 6 maanden of langer dagelijks fluticasone propionate	Afgelopen 3-6 maanden intermitterend fluticasone propionate	Afgelopen 0.75-5.5 jaar beclomethasone	Afgelopen 0.75-5.5 jaar beclomethasone en budesonide
Alsaadi et al.				250			
Behbehani et al.	637 ± 225					486 ± 163	681 ± 146
Emin et al.					320		
Pelkonen et al.	0-6 mnd: 468,5 (454,2-800,0) 7-18 mnd: 223,4 (200,0-423,8)	0-6 mnd: 468,5 (454,2-800,0) 7-18 mnd: 32,6 (0,0-487,0)	0-6 mnd: 63,3 (0-417,6) 7-18 mnd: 62,6 (0-288,9)				

Tabel 3: bovenstaande tabel geeft de hoeveelheden inhalatiecorticosteroïden in *ug* weer.

Meetinstrumentarium:

In twee van de vier artikelen wordt de oogdruk (IOP) gemeten in millimeter kwik (mmHg) door middel van contact tonometrie. In het onderzoek van Behbehani et al. (2005) wordt er gebruik gemaakt van de Tonopen (Mentor, Norwell, MA), deze wordt gemeten alvorens pupildilatatie, met of zonder een kleine dosis van 50mg/kg chloral hydrate oral sedation. Chloral hydrate is een middel welk wordt gebruikt voor sedatie (kalmering) ("National Library of Medicine," 2009). Sedatie is een vorm van kalmering door middel van een sedatief medicament welke over het algemeen het zenuwstelsel tot kalmeren aanzet ("Pediatrics," 2013). Sedatie wordt meestal gebruikt bij diagnostische testen waarbij langdurige immobilisatie vereist is, zoals een MRI scan ("Pediatrics," 2013). Pelkonen et al. (2008) meet de oogdruk (IOP) met de Goldmann applanatie tonometer (Haag-Streit AG, Bern, Switzerland) in beide ogen apart na een lokale verdovingsdruppel (Oftan-Flurekain eye drops; Santen Pharmaceuticals, Tampere, Finland), indien de oogdruk >20 mmHg was, werd deze opnieuw gemeten zonder pupildilatatie. Bij de overige twee artikelen wordt de oogdruk (IOP) gemeten in millimeter kwik (mmHg) doormiddel van non-contact tonometrie (NCT). Emin et al. (2011) meet de oogdruk (IOD) met de auto non-contact tonometer (Nidek® NT-2000, Japan), waarbij rechts (OD) en links (OS) beiden apart gemeten werden

Verandering in intra-oculaire druk ten gevolge van inhalatiecorticosteroïden bij kinderen met astma

in millimeter kwik (mmHg). Alsaadi et al. (2012) meet de oogdruk door middel van de PT100 NCT (Reichert Technologies, Depew, New York, USA) waarbij de meting driemaal werd herhaald, de meting werd betrouwbaar bevonden indien er een goed klokvormig druk signaal met hoge, relatief gelijke applanatie pieken aanwezig waren en er relatief gladde en gefilterde applanatie signalen te zien waren. Het gemiddelde van de drie betrouwbare metingen werd meegenomen voor de statistische analyse. De verschillende meetmethoden staan uitgewerkt in onderstaande tabel 4:

	Methode	Meetinstrumentarium	Gebruikte verdoving
Alsaadi et al.	Non-contact tonometrie	PT100 NCT (Reichert Technologies)	(-)
Behbehani et al.	Contact tonometrie	Tonopen (Mentor, Norwell, MA)	50mg/kg chloral hydrate oral sedation (83 zonder en 12 met)
Emin et al.	Non-contact tonometrie	auto non-contact tonometer (Nidek® NT-2000, Japan)	(-)
Pelkonen et al.	Contact tonometrie	Goldmann applanatie tonometer (Haag-Streit AG, Bern, Switzerland)	Oftan-Flurekain eye drops

Tabel 4: bovenstaande tabel geeft de verschillende meetmethode weer, ook staat er vermeld welk verdovend middel toegepast is.

Uitkomsten:

Alsaadi et al. (2012), Behbehani et al. (2005), Emin et al. (2011) en Pelkonen et al. (2008) tonen in hun studies aan dat er geen significante verhoging van de intra-oculaire druk is bij het gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij astmatische kinderen tot en met 15 jaar. Alsaadi et al. (2012) meten bij 96% een IOP binnen de normale range (10-21mmHg) en bij 4% een IOP >21 mmHg waarbij verder onderzoek geen glaucomateuze afwijkingen uitwijst. Met een $P=0.3636$ toont het geen significant verschil aan. Behbehani et al. (2005) tonen een gemiddelde IOP van 16 mmHg aan (± 3 mmHg), met een normale oogzenuw zonder glaucomateuze afwijkingen. 90 van de 95 patienten komen 2 jaar later voor een follow up waarbij er bij geen ieder een verhoogde IOP wordt gemeten. Emin et al. (2011) meten een gemiddelde IOP van 12,9 mmHg $\pm 0,5$ OD en 13,3 mmHg $\pm 0,5$ OS in de studiegroep ten opzichte van een IOP van 12,7 mmHg $\pm 0,7$ OD en 12,6 mmHg $\pm 0,4$ OS in de controle groep. Met een $P=0.190$ en $P=0.143$ toont het geen significante verschil in IOP tussen de studiegroep en de controle groep aan. Tot slot tonen Pelkonen et al. (2008) geen significante verhoging van de IOP aan, bij gebruik van budesonide voor 18 maanden. De uitgewerkte resultaten van de IOP in mmHg zijn uitgewerkt in onderstaande tabel 5:

	Groep 1. Inhalatie corticosteroïde (IOP in mmHg OD/OS)	Groep 2. Inhalatie corticosteroïde + placebo (IOP in mmHg OD/OS)	Groep 3. Inhalatie corticosteroïde + lang en kort gebruik corticosteroïde (IOP in mmHg OD/OS)	Groep 4. Overige medicatie (geen corticosteroïde) (IOP in mmHg OD/OS)	Groep 5. Geen medicatie (controle groep) (IOP in mmHg OD/OS)	P waarde
Alsaadi et al.	14 ± 3,3				14 ± 2,9	0.3626
Behbehani et al.			16 ± 3			(-)
Emin et al.	12,9 ± 0,5 / 13,3 ± 0,5				12,7 ± 0,7 / 12,6 ± 0,4	0.190 / 0.143
Pelkonen et al. Baseline Na 18 mnd	16 (/16) 15,8 (/1-)	15 (/14,8) 15,2 (/1-)		15,9 (/15,9) 15,7 (/1-)	16,7 ± 4,0 / 16,5 ± 3,6 (-)	(-)

Tabel 5: bovenstaande tabel geeft de intra-oculaire druk (IOP) per artikel weer in millimeter kwik (mmHg).

Discussie:

Na het analyseren van de vier geïnccludeerde artikelen blijkt er in geen één artikel sprake te zijn van een significante verandering van de intra-oculaire druk bij kinderen met astma tot en met 15 jaar oud welke worden behandeld met inhalatiecorticosteroiden.

Geïnccludeerde artikelen

We hebben gebruik gemaakt van twee verschillende databanken, “PubMed” en “Web Of Science”. Door deze aanpak hebben we ons zoekgebied vergroot om zoveel mogelijk bruikbare literatuur te vinden.

De onderzochte artikelen zijn op basis van inclusie en exclusie door ons geïnccludeerd. De inclusiecriteria waren als volgt: artikelen maximaal 10 jaar oud, onderzoeken uitgevoerd bij kinderen tot en met 15 jaar met astma, uitgevoerd bij kinderen welke behandeld worden met inhalatie corticosteroiden en waarbij de intra-oculaire druk wordt onderzocht. Om dit onderzoek te baseren op recente meetgegevens, hebben wij er voor gekozen artikelen te onderzoeken jonger dan 10 jaar oud. Mogelijk is dit een limitatie geweest in deze literatuurstudie doordat eventuele betrouwbare minder recente onderzoeken zijn komen te vervallen.

Daar tegenover waren de exclusiecriteria op basis van een stroomdiagram als volgt: na ontdebellen worden 33 artikelen beoordeeld op “title en abstract”, hierdoor vallen 28 artikelen af op basis van de volgende exclusiecriteria: artikelen ouder dan 10 jaar, reviews, patiënten ouder dan 15 jaar, patiënten waarbij de corticosteroïde medicatie door middel van een andere toedieningswijze dan inhalatie wordt toegediend en sprake van allergische rinitis in plaats van astma. De 5 overgebleven artikelen worden “full tekst” beoordeeld waardoor nog een artikel afvalt op basis van de volgende exclusiecriteria: patiënt ouder dan 15 jaar.

Deelnemers

In de vier geïnccludeerde artikelen werd gebruik gemaakt van 83 tot 425 deelnemers. Alsaadi et al. (2012) includeerde 83 deelnemers waarbij Behbehani et al. (2005) 95 deelnemers includeerde, dit is een laag aantal geïnccludeerde deelnemers in vergelijking met de twee overige artikelen, waarbij Pelkonen et al. (2008) 210 deelnemers en Emin et al. (2011) 425 deelnemers includeerden. Gesteld kan worden dat de artikelen waarbij meerdere deelnemers werden geïnccludeerd betrouwbaarder zullen zijn dan de artikelen met het lagere aantal deelnemers (“Infobronnen wordpress,” 2015).

De geanalyseerde artikelen maken gebruik van controle groepen. Behbehani et al. (2005) maakt als enige van de vier artikelen geen gebruik van een controle groep. Alsaadi et al. (2012) onderzoeken de IOP bij astmatische kinderen welke behandeld worden met fluticasone en bij een controle groep welke bestaat uit gezonde kinderen. Bij Behbehani et al. (2005) verdelen ze de deelnemers in drie groepen, waarbij alle drie de groepen behandeld worden met inhalatiecorticosteroiden, dit betekent dat er geen controle groep aanwezig is. Pelkonen et al. (2008) maakt gebruik van meerdere groepen, continue budesonide, periodiek budesonide en als controle groep hebben ze deelnemers geïnccludeerd welke gezond zijn zonder medicamenteuze behandeling of astmatische kinderen welke disodium cromoglycate gebruiken. Emin et al. (2011) zijn de enige onderzoekers welke als controle groep gebruik hebben gemaakt van kinderen met astma zonder medicamenteuze behandeling. Dit levert

wel een groot discussiepunt op in de uitkomsten van deze review, waarbij de resultaten van Emin et al. (2011) het beste de vergelijking weer geeft in IOP veranderingen, dit omdat er een zelfde groep patiënten wordt onderzocht, maar ieder met een andere behandeling.

Alsaadi et al. (2012) gebruikten als exclusiecriteria dat er geen positieve familie historie van glaucoom aanwezig mag zijn. Zij concludeerden dat er geen significante verhoging van de IOP aanwezig is bij een gebruik van inhalatiecorticosteroïden voor een periode van maximaal 24 maanden. Bij astmatische kinderen kan het voor komen dat er wel sprake is van een positieve familie historie van glaucoom. In een volgend onderzoek kan een controle groep worden gebruikt waarbij er wel een positieve familie historie aanwezig is, hierbij kan er nog een uitspraak gedaan worden over het effect van inhalatiecorticosteroïden in beide groepen.

Medicatie

In de geïnccludeerde artikelen worden verschillende soorten inhalatiecorticosteroïden gebruikt, waardoor er iets te zeggen valt over de betrouwbaarheid wat betreft het vergelijken van de artikelen. Echter, de gebruikte inhalatiecorticosteroïden, budesonide, beclometason en fluticason, zijn allen een lokaal ontstekingsremmend glucocorticoïd. Bij allen wordt de bijwerking glaucoom als zeer zelden (<0,01%) aangegeven en met name bij een langdurig gebruik van een hoge dosis ("Farmacotherapeutisch Kompas," 2014). Over welke termijn en dosis dit gaat, wordt niet beschreven. Wel kunnen we stellen dat de artikelen met elkaar te vergelijken zijn, dit omdat de verschillende medicamenten onder dezelfde groep van werking en bijwerkingen vallen.

Metingen

Bij de meting van de IOP is er bij ieder geanalyseerd artikel gebruik gemaakt van een andere methode. Uit onderzoek van Ceská et al. (2012) blijkt dat verschillende methoden van tonometrie, waaronder non contact en applanatie tonometrie, ook verschillende meetresultaten kunnen geven. Om deze reden vergelijken we in deze literatuurstudie wel de resultaten en veranderingen in IOP individueel per onderzoek, maar niet de meetwaarden van de verschillende onderzoeken onderling. In twee van de vier artikelen wordt er gebruikt van non contact tonometrie en bij de overige twee wordt er gebruik gemaakt van contact tonometrie. Per manier van meten is er nog een breed scala van apparatuur op de markt, zo hebben ze in het onderzoek van Alsaadi et al. (2012) gebruik gemaakt van de PT100 NCT (Reichert Technologies, Depew, New York, USA) en Emin et al. (2011) meten daarentegen met de auto non-contact tonometer (Nidek® NT-2000, Japan). Behbehani et al. (2005) meten met de Tonopen (Mentor, Norwell, MA) en tot slot maken Pelkonen et al. (2008) gebruik van de Goldmann applanatie tonometer (Haag-Streit AG, Bern, Switzerland). Alsaadi et al. (2012) en Emin et al. (2011) geven als onderbouwing, voor de keus van de non contact tonometrie, dat dit gemakkelijker uit te voeren is bij jonge kinderen.

Bij het onderzoek van Behbehani et al. (2005) valt het op dat de oogdruk bij 83 deelnemers zonder een kalmerend middel wordt gemeten en bij 12 deelnemers met kalmerend middel. Bij de resultaten is de werking van dit kalmerende middel (chloral hydrate oral sedation) omschreven, mogelijk zou dit van invloed kunnen zijn op de gemeten IOP. Daarnaast valt het op dat de deelnemers van Pelkonen et al. (2008) allen worden gemeten na het toedienen van een druppel voor pupildilatatie, achteraf bleek de IOP 3,5 mmHg hoger te zijn dan de IOP metingen zonder pupil dilatatie, dit is later wel meegenomen in de resultaten.

Verandering in intra-oculaire druk ten gevolge van inhalatiecorticosteroïden bij kinderen met astma

Termijn

De vier geanalyseerde artikelen maken allemaal gebruik van een andere onderzoekstermijn. In twee van de vier artikelen wordt er alleen een baseline meting verricht, hierbij hebben de onderzochte patiënten alvorens de meting wordt verricht voor een bepaalde periode inhalatiecorticosteroiden gebruikt. Dit wordt vergeleken met de geïncubeerde controle groep. In het onderzoek van Behbehani et al. (2005) wordt er naast de baseline meting nog een meting na twee jaar verricht waarbij er iets te zeggen valt over de verandering in IOP. Tot slot wordt er in het onderzoek van Pelkonen et al. (2008) naast de baseline meting nog een IOP meting verricht na 18 maanden. Kinderen met astma zullen zoals beschreven in meer of mindere mate astmatische symptomen vertonen, met name in de adolescentie is er meer sprake van symptomatische perioden (Vonk et al., 2004). Dit betekent dat de kinderen de inhalatiecorticosteroiden voor een langere termijn dan twee jaar zullen gebruiken. Daarnaast beschrijven Derendorf et al., (1998) dat er een verhoogd risico voor oculaire hypertensie of open kamerhoek glaucoom aanwezig is bij volwassenen van ≥ 66 jaar welke voor langere termijn inhalatie corticosteroiden gebruiken. We kunnen dus stellen dat het van belang is dat er verder onderzoek verricht wordt waarbij het termijn langer zal zijn dan twee jaar.

Resultaten

De resultaten van Behbehani et al. (2005) worden niet specifiek per groep genoemd, zij geven de gemiddelde IOP over groep één, twee en drie samengevoegd weer, dit blokkeert verdere analyse van de resultaten. In twee van de vier onderzoeken worden opvallende individuen besproken. Zo bespreken Alsaadi et al. (2012) drie gevallen waarbij de IOP van 18-19 mmHg naar 23, 25 en >28 mmHg is gestegen, deze zullen op langere termijn en bij een verhoging van de dosering intensief gemonitord worden. Uit het onderzoek van Pelkonen et al. (2008) blijkt er bij 3 kinderen een verhoging van de IOP aanwezig te zijn bij de overgang van een hoge naar een lage dosering inhalatiecorticosteroiden, deze waren later weer hersteld. Er kan niet uitgesloten worden dat dit een teken is van een nadelig effect.

Conclusie:

De uiteindelijke conclusie uit onze review is dat het gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij kinderen met astma tot en met 15 jaar geen verhoging van de intra-oculaire druk of glaucomateuze afwijkingen vertoont. Dit zijn zoals eerder besproken, uitslagen op relatief korte termijn. Om aan te tonen hoe de veranderingen in de intra-oculaire druk op lange termijn zijn, wordt verder onderzoek aangeraden. In deze onderzoeken is aan te raden om bepaalde soorten inhalatiecorticosteroiden met elkaar te vergelijken, en kan er gekeken worden of etniciteit ook nog zorgt voor anderen onderzoeksresultaten.

Literatuurlijst:

- Alsaadi, M. M., Osuagwu, U. L., & Almubrad, T. M. (2012). Effects of inhaled fluticasone on intraocular pressure and central corneal thickness in asthmatic children without a family history of glaucoma. *Middle East African journal of ophthalmology*. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3401802&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Asher, M. I., Keil, U., Anderson, H. R., Beasley, R., Crane, J., Martinez, F., Mitchell, E. a., et al. (1995). International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): Rationale and methods. *European Respiratory Journal*, 8, 483–491.
- Behbehani, A. H., Owayed, A. F., Hiazi, Z. M., Eslah, E. A., & Al-Jazzaf, A. M. (2005). Cataract and ocular hypertension in children on inhaled corticosteroid therapy. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, 42(1), 23–27.
- CBS: Landelijk Informatie Netwerk Huisartsen. (2014). www.cbs.nl.
- Ceská, B. M., Ferrová, K., Filous, A., Oskorypová, K., Lezatková, P., & Sedláčková, P. (2012). Comparative study of intraocular pressure measurements by Goldmann applanation tonometer, noncontact tonometer and TonoPen. *Ceska a Slovenska Oftalmologie*, 68(1), 43–46.
- Cyber Poli. (2015). www.cyberpoli.nl.
- Derendorf, H., Hochhaus, G., Meibohm, B., Mollman, H., & Barth, J. (1998). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 101, 440–446.
- Emin, O., Fatih, M., Mustafa, O., Nedim, S., & Osman, C. (2011). Evaluation impact of long-term usage of inhaled Fluticasone propionate on ocular functions in children with asthma. *Steroids*, 76, 548–552.
- Eysink, P., ter Riet, G., Aalberse, R., van Aalderen, W., Roos, C., van der Zee, J., & Bindels, P. (2005). Accuracy of specific IgE in the prediction of asthma: development of a scoring formula for general practice. *British Journal of General Practice*, 55(511), 125–131.
- Farmacotherapeutisch Kompas. (2014). www.farmacotherapeutischkompas.nl.
- Geijer, R., Hensbergen, W van Bottema, B., Schayck, C. van, Sachs, A., & Smeele, I. (2001). NHG-Standaard Astma bij volwassenen: Behandeling. *Huisarts wet*.
- Groot, H. de, Stapel, S., & Aalberse, R. (1990). Statistical analysis of IgE antibodies to the common inhalant allergens in 44,496 sera. *Annals Allergy*, 65, 97–104.
- Hatzler, L., Hofmaier, S., & Papadopoulos, N. (2012). Allergic airway diseases in childhood - marching from epidemiology to novel concepts of prevention. *Pediatric Allergy Immunology*, 23(7), 616–620.
- Infobronnen wordpress. (2015). <https://infobronnen.wordpress.com/betrouwbaarheid-validiteit-bruikbaarheid>.
- Kinderspul. (2012). www.kinderspul.blog.nl.

- Martinez, F., Wright, A., Taussig, L., Holberg, C., Halonen, M., & Morgan, W. (1995). Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *New Engl Journal of Medicine*, 322, 133–138.
- Nationaal Kompas. (2014). www.nationaalkompas.nl.
- National Library of Medicine. (2009). <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a682201.htm>.
- Parry, W., Martorano, F., & Cotton, E. (1976). Management of life-threatening asthma with intravenous isoproterenol infusions. *The American Journal of Disease of Children*, 130, 39–42.
- Pediatrics. (2013). <http://pediatrics.aappublications.org>.
- Pelkonen, A., Kari, O., Selroos, O., Nikander, K., Haahtela, T., & Turpeinen, M. (2008). Ophthalmologic findings in children with asthma receiving inhaled budesonide. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(October), 831–832.
- Pinart, M. M., Benet, M. M., Annesi-Maesano, J., Von Berg, A. A. von, Berdel, D. D., & Carlsen, K. K. (2012). Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study. *The lancet respiratory medicine*, 2(2), 131–140.
- Skoner, J. D., Schaffner, T. J., Schad, C. a., Kwon, A. Y. K. A., & Skoner, D. P. (2008). Addressing steroid phobia: Improving the risk-benefit ratio with new agents. *Allergy and Asthma Proceedings*, 29(4), 358–364.
- Vonk, J., Postma, D., Boezen, H., Grol, M., Schouten, J., Koëter, G., & Gerritsen, J. (2004). Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax*, 59(11), 925–929.
- Wijga, A., Buul, L. van, Blokstra, A., & Wolse, A. (2011). Astma bij kinderen tot 12 jaar - Resultaten van het PIAMA-onderzoek. *RIVM Rapport 260384001*.

“De auteurs verklaren het volledige auteursrecht op haar werk te bezitten. Zij vrijwaren de Opleiding Optometrie en Orthoptie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het artikel. Vermenigvuldiging en verspreiding van dit artikel is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteurs zullen bij eventuele publicatie, gebaseerd op het artikel, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming”.

Bijlage 1:

Zoekstrategie (stroomdiagram)

