

# Behandling med beta2-agonister som inhalation ved uspecifik kronisk hoste hos børn

## En analyse af et Cochrane-review

Praktiserende læge Christian Hermann & overlæge Arne Høst

Københavns Universitet, Center for Sundhed og Samfund, Forskningsenheden for Almen Praksis i København, og Syddansk Universitet, Odense Universitetshospital, Pædiatrisk Afdeling H

I dette Cochrane-*review* har man sat sig for at undersøge rationale for brugen af beta2-agonister som inhalation ved behandling af uspecifik kronisk hoste hos børn over to år [1]. Spørgsmålet er vigtigt, for selv om det almindelige indtryk i klinikken er, at effekten er usikker og dokumentationen svag, har dette behandlingsprincip vundet stor udbredelse i klinikken. Årsagerne hertil er flere.

Når hoste hos børn varer ved ud over 2-3 uger eller bliver tilbagevendende, skifter det fra et banalt symptom til en pestilens for børn og forældre, hvorefter lægen kontaktes. Efter sikring mod få alvorlige specifikke organlidelser (cystisk fibrose, tuberkulose, gastroøsofageal reflux og kendt/oplagt astma) og fremmedlegemer står lægen tilbage med en stor gruppe af børn, hvor årsagen er multifaktoriel (røg, støv, luftvejsirritanter, infektion og dårligt indeklima). Fælles for dem er, at tilstanden er udramatisk og oftest selvlimiterende. Hos en lille rest viser hosten sig at være uspecifik, vedvarende, tilbagevendende og eventuelt kronisk. Forældrenes behandlingsforventning er massiv, og gode råd er dyre, for eksisterende hostemedicin (slimløsende og hostestillende) er uden dokumenteret effekt [2].

Der er imidlertid fokus på disse børn, da man i dagens astma-*guidelines* ser astmatisk bronkitis og astma som et kontinuum med samme patofysiologi, som bør behandles, og hoste som et muligt debutsymptom her. Det kliniske billede og effekten af astmamedicin (beta2-agonist og steroid) er afgørende for astmadiagnosen særlig hos børn i førskolealderen, hvor objektive test er upålidelige og uapplicerbare [3]. I forlængelse heraf postuleredes i 1980'erne begrebet *cough variant asthma* (CVA) som værende »monosymptomatisk kronisk tilbagevendende hoste uden for perioder med luftvejsinfektioner hos børn med normale forhold ved somatisk undersøgelse og basal lungefunktion«. Anbefalet behandling var beta2-agonister eller steroid [4]. Hermed synes evidensen for at søge at afhjælpe hostebelastede børnefamilier med beta2-agonist som inhalation at være på plads.

### Cochrane-analysen

I *review*'et angribes problemet følgelig fra to vinkler. Dels søges der evidens for behandling med beta2-agonister som inhalation ved uspecifik kronisk hoste hos børn, og dels vurderes rationale for CVA som diagnose og som legitimering for sådan behandling.

I analysen inkluderede man alle randomiserede kliniske undersøgelser af effekten af beta2-agonister som inhalation udført i stationært eller ambulans hospitalsregi, i almen praksis eller i hjemmet. Uspecifik kronisk hoste defineredes som hoste af mere end tre ugers varighed. Interventionen var inhaleret beta2-agonist i enhver form (uafhængigt af dosis, regimen og administrationsmåde), mens kontrol kunne være andet medikament (herunder beta2-agonist) eller placebo. *Review*'et inkluderede ikke undersøgelser af børn med hvæsende vejrtrækning eller af børn under to år, hvor hostens patofysiologi er usikker. Det primære effektmål var bedring i hostefrekvens. De sekundære mål var ændring i hostescore og følsomhed af hostereceptor samt forværring (øget medicin, lægesøgning og hospitalsindlæggelser) målt af patient/forælder/læge.

Efter gennemgang af databaser, afhandlinger og referencer samt personlig kontakt til specialister på området fandt man 506 studier. Hovedparten blev forkastet, fordi de omhandlede astmarelateret hoste eller voksne. Af ti, der indhentes i *fulltext*-version, opfyldte kun et [5] Cochranes metodekriterier. Dette studie var designet som et randomiseret, dobbeltblind parallelgruppesforsøg.

Studiepopulationen var 43 børn (6-17 år) som opfyldte at have: 1) aktuel hoste uden samtidig luftvejsinfektion, 2) normal forceret ekspirationsvolumen i første sekund og 3)  $\geq 2$  episoder med hoste af  $\geq 2$  ugers varighed inden for det seneste år, inklusive. Børnene randomiseredes til inhaleret salbutamol (suspension 0,2 mg på spacer to gange dagligt) eller placebo i 5-7 dage. Det primære effektmål var hostefrekvens målt over 24 timer med et *cough meter*. Succeskriteriet var 70% reduktion ved slutningen af forsøget. De sekundære mål var symptomscore, følsomhed af hostereceptor (capsaicinsensitivitet) og luftvejshyperreaktivitet (provokation med hypertont saltvand). *Chang* fandt, at der hverken i det primære effektmål eller de sekundære effektmål var signifikante ændringer i de to grupper endsige signifikante forskelle mellem dem. Og der var ikke signifikant forskel på ændringen i hostefrekvens hos børn med og uden øget luftvejshyperreak-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

tivitet. Konfidensintervallerne var dog for vide til, at man i undersøgelsen kunne afgøre effekten af inhaleret beta2-agonist hos børn med vedvarende hoste.

### Diskussion

Evidensen vedrørende behandling af uspecifik kronisk hoste hos børn over to år med beta2-agonister som inhalation er sparsom. Kun en undersøgelse fandtes at leve op til Cochrane-kriterierne. Den viste ingen effekt signifikant forskellig fra placebo heller ikke hos dem, der havde luftvejshyperreaktivitet [5]. Den havde dog nogle svage punkter. Konfidensgrænserne var for vide til, at man kunne be- eller afkræfte en effekt. Studiet var for lille, for selv om styrken var 80%, skønnedes målet for mindste klinisk relevante forskel (70% reduktion i hoste) og selve hostemålingen at være for usikker. Medicindispensering i undersøgelsen var to gange og ikke som rekommanderet fire gange dagligt, og man havde ikke taget tilstrækkelig højde for stum sinusitis og gastrisk refluks. Følgelig efterlyser man i Cochrane-review'et brug af højere dosis og

hyppigere dosering undersøgt i større studier fremover samt metodeudvikling vedrørende hostemåling til en endelig afklaring af spørgsmålet.

Oftest søger man i Cochrane-reviews status på indsatsområder, hvor viden er uoverskuelig, og de er baseret på pooling af et stort antal randomiserede studier. Når der alligevel som her rekommanderes ud fra af et enkelt lille studie, begrundes det med en række tidligere studier inden for tilgrænsende områder, blandt andet epidemiologiske, der støtter op om *Changs* fund. Heraf fremgår det, at der er fundet manglende association mellem hoste og luftvejshyperreaktivitet eller atopi [6] og forskelle mellem hostebørn og astmabørn på netop disse punkter [7]. Andre fund tyder på, at den patofysiologiske mekanisme bag hoste og bronkospasme/hvæsen er forskellig. I forsøg hvor man med samme *trigger* provokerede bronkokonstriktion og hoste, normaliserede astmamedicin luftvejskaliberen uden dog at ændre på hosten [8], og medicin, der reducerede hosten, viste sig ikke at afhjælpe luftvejsforsnævringen [9].

### Abstract

#### Inhaled beta2-agonists for non-specific chronic cough in children

Tomerak AAT, Vyas H, Lakhanpaul M, McGlashan JJM, McKean M

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 2.*  
Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration.  
Published by John Wiley & Sons, Ltd.  
DOI: 10.1002/14651858.CD005373 This version first published online: 20 July 2005 in Issue 3, 2005.  
Date of Most Recent Substantive Amendment: 19 May 2005.

This record should be cited as: Tomerak AAT, Vyas H, Lakhanpaul M, McGlashan JJM, McKean M. Inhaled beta2-agonists for non-specific chronic cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3.* Art. No.: CD005373.  
DOI: 10.1002/14651858.CD005373.

#### Background

The pathophysiology of so-called "cough variant asthma" has not received a great deal of research interest and opinion lies divided as to whether it is really asthma or not. The proponents of cough variant asthma suggest a therapeutic trial of medications usually used to treat asthma.

#### Objectives

To determine the effectiveness of inhaled beta2-agonists in non-specific chronic cough in children over the age of two years.

#### Search strategy

CENTRAL, MEDLINE and EMBASE were searched. Reference lists were checked and trial authors were contacted. "Grey" literature including theses, internal reports, and non-peer reviewed journals were sought. Searches are current as of February 2006.

#### Selection criteria

All randomised (randomised and quasi-randomised) controlled clinical trials in which inhaled beta2-agonists were given for chronic cough in children over two years of age were included. Two reviewers independently assessed articles for inclusion and methodological quality.

#### Data collection and analysis

Data for trials of salbutamol versus placebo were extracted by both reviewers and entered into the Cochrane Collaboration software program Review Manager, version 4.2.

#### Main results

In children presenting with isolated chronic cough there was no significant difference between salbutamol treated group and placebo group.

#### Authors' conclusions

Salbutamol was no different from placebo in reducing the frequency of cough measured objectively or scored subjectively.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Herefter diskuteres i *review*'et, hvorledes brugen af CVA som indikation for behandlingen er tvivlsom, da evidensgrundlaget for denne astmavariant bygger på ikkekontrollerede undersøgelser udført hos voksne og selekterede hospitalpatienter, hvoraf en del senere har vist sig at have nedsat lungefunktion og derfor potentiel astma, hvilket kunne være forklaring på behandlingseffekten [4]. Opponenten har videre anfægtet CVA ved påvisning af, at monosymptomatisk hostende børn adskiller sig fra astmatikere med hensyn til luftvejshyperreaktivitet, prognose [7] og risikofaktorer [10]. Muligheden foreligger dog, at der for en gruppe børn, der har hoste, men normal lungefunktion, og klinisk befinder sig i en position mellem raske og astmatikere, hvad angår atopi, er sandsynlighed for udvikling af astma og luftvejssygdom [7].

### Implikationer

#### Kliniske implikationer

Ved *review*'ets gennemgang af kontrollerede, kliniske undersøgelser fandtes ikke evidens for effekt af beta2-agonister som inhalation til behandling af uspecifik kronisk hoste hos børn over to år, men heller ikke tilstrækkelig evidens til at afvise effekt.

Ved *review*'ets generelle litteraturgennemgang fandtes endvidere: 1) manglende belæg for brug af astmamedicin (herunder bronkodilaterende medicin) til sådanne børn, fordi patofysiologien for hoste og bronkokonstriktion synes at være forskellig og 2) manglende evidens for diagnosen astma baseret alene på kronisk tilbagevendende hoste hos børn, som har normal lungefunktion (CVA), og dermed for brugen af beta2-agonist som inhalation på den indikation.

#### Forskningsmæssige implikationer

I *review*'et efterlyses der større klinisk kontrollerede studier til endelig afklaring af effekten af beta2-agonister som inhalation ved behandling af uspecifik kronisk hoste hos børn samt udvikling af metoder til objektiv måling og registrering af hoste.

### Konklusion

Det er almindeligt accepteret, at astma kan opdages hos et barn, ved at det hoster. Dette Cochrane-*review* bidrager til den opfattelse hos læseren, at luftvejshyperreaktivitet er et must for diagnosen. Den vil før eller siden vise sig som bronkospasme med pibende/hvæsende vejrtrækning, stetoskopiske rhonki eller reversibel lungefunktionsnedsættelse ved lungefunktionsundersøgelse (*peak flow* eller spirometri), og den vil være afgørende for diagnosen over tid.

Hos børn under 5-6 år, der har hoste og er blevet observeret af en læge, eller hvis forældre har oplyst om hosten, vil der dog fortsat være rum for brugen af inhaleret beta2-agonist (eller bedre steroid) ved mistanke om astma. Men tæt opfølgning er vigtig, og medicinen skal seponeres, hvis astma ikke viser sig at være sandsynlig.

For astma taler behandlingseffekt, ikke nødvendigvis i

form af umiddelbart hosteophør, men en kombination af de kendte: bedret almentilstand og nattesøvn, kortere/færre luftvejsinfektioner og dermed mindre hoste, mindre træthed og øget fysisk aktivitet.

Et andet budskab er, at der ikke er videnskabeligt belæg for at forvente en effekt af beta2-agonister som inhalation på den irritative, varige hoste, som kendes fra astma.

Korrespondance: *Christian Hermann*, Forskningsenheden for Almen Praksis i København, Center for Sundhed og Samfund, Københavns Universitet, postboks 2099, DK-1014 København K. E-mail: c.hermann@dadlnet.dk

Antaget: 1. maj 2007  
Interessekonflikter: Ingen

#### Litteratur

1. Tomerak AA, Vyas H, Lakenpaul M et al. Inhaled beta2-agonists for treating non-specific chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD005373.
2. Ulrik CS, Vestbo J, Nielsen LP et al. ATC-kode R05: Midler mod hoste. Institut for Rationel Farmakoterapi, 2007. [www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/aaendredraetsorganer/atc-kode\\_ro5\\_midler\\_mod\\_hoste.htm](http://www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/aaendredraetsorganer/atc-kode_ro5_midler_mod_hoste.htm) / nov. 2007.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2005 [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com) / febr. 2007.
4. Hannaway PJ, Hopper GD. Cough variant asthma in children. *JAMA* 1982;247:206-8.
5. Chang AB, Phelan PD, Carlin JB et al. A randomised, placebo controlled trial of inhaled salbutamol and beclomethasone for recurrent cough. *Arch Dis Child* 1998;79:6-11.
6. Clifford RD, Howell JB, Radford M et al. Associations between respiratory symptoms, bronchial response to methacholine, and atopy in two age groups of schoolchildren. *Arch Dis Child* 1989;64:1133-9.
7. Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ et al. Recurrent cough in childhood and its relation to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1259-65.
8. Hansson L, Choudry NB, Fuller RW et al. Effect of nedocromil sodium on the airway response to inhaled capsaicin in normal subjects. *Thorax* 1988;43:935-6.
9. Fuller RW, Karlsson JA, Choudry NB et al. Effect of inhaled and systemic opiates on responses to inhaled capsaicin in humans. *J Appl Physiol* 1988;65:1125-30.
10. Hermann C, Westergaard T, Pedersen BV et al. A comparison of risk factors for wheeze and recurrent cough in preschool children. *Am J Epidemiol* 2005;162:345-50.