

Langwerkende β_2 -mimetica vs leukotrieenantagonisten toegevoegd aan inhalatiecorticosteroïden bij chronisch astma

Klinische vraag

Wat is het effect van langwerkende β_2 -mimetica versus leukotrieenreceptorantagonisten toegevoegd aan een bestaande behandeling met inhalatiecorticosteroïden bij astma die onvoldoende onder controle is met alleen inhalatiecorticosteroïden?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.

Achtergrond

Wanneer astma niet meer onder controle is met intermitterend (zo nodig) gebruik van een kortwerkend β_2 -mimeticum, worden over het algemeen inhalatiecorticosteroïden (ICS) voorgeschreven als basisbehandeling ter preventie van exacerbaties¹. Wanneer ook deze behandeling onvoldoende is om een bevredigende controle te bekomen, wordt aanbevolen om een langwerkend β_2 -mimeticum (LABA) toe te voegen. Een alternatief is toevoeging van een leukotrieenreceptorantagonist. RCT's die deze twee behandelingen vergelijken tonen aan dat LABA's ofwel beter zijn (één studie²), ofwel dat er geen significant verschil bestaat (vier studies, waarvan er één werd besproken in Minerva³).

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, CINAHL en Cochrane Airways Group Specialised Register (CENTRAL)
- respiratoire tijdschriften, referenties van gevonden publicaties, abstracts van congressen
- contacteren van auteurs van publicaties en farmaceutische firma's die deze geneesmiddelen produceren.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, gecontroleerde studies met een minimale follow-up van 28 dagen die het effect onderzoeken van het toevoegen van een langwerkend β_2 -mimeticum (salmeterol 50 μ g bid; N=9 of formoterol 12 μ g bid, N=2) of een leukotrieenreceptorantagonist (montelukast 10 mg per dag, N=9 of zafirlukast 20 mg per dag, N=2) aan een bestaande behandeling met inhalatiecorticosteroïden (400-560 μ g beclomethason of een ander product met equivalente dosis) voor chronisch astma bij volwassenen
- in alle studies was noodmedicatie (kortwerkende β_2 -mimetica, orale corticosteroïden) toegestaan, alsook alle andere behandelingen voor astma voor zover het gebruik niet veranderde tijdens de studie.

Bestudeerde populatie

- 15 RCT's voldeden aan de inclusiecriteria: 11 (6030 patiënten, waaronder slechts 80 kinderen, gemiddelde leeftijd van 35-44 jaar) leverden gegevens voor een meta-analyse

- de patiënten hadden een FEV₁ van 66-76% van de vooraf gespeelde waarde.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal patiënten dat een astma-exacerbatie doormaakte waarvoor kortdurend systemische corticosteroïden vereist waren (resultaten van zes studies);
- secundaire uitkomstmaten: ernst van de exacerbaties (bijvoorbeeld hospitalisatie), longfunctietesten, symptoomscore, asymptomatische dagen en/of nachten, levenskwaliteit, noodmedicatie met β_2 -mimetica, ontstekingsparameters (bijvoorbeeld eosinofilie), ongewenste effecten;
- een **sensitiviteitsanalyse** volgens verschillende uitkomstmaten was voorzien;
- analyse volgens intention-to-treat.

Resultaten

- studieduur: 4 tot 48 weken
- reductie van het aantal exacerbaties: 11% (LABA) en 9% (leukotrieenreceptorantagonisten); RR= 0,83 (95% BI van 0,71 tot 0,97)
- resultaten voor de verschillende uitkomstmaten waren over het algemeen in het voordeel van LABA versus leukotrieenreceptorantagonisten (zie tabel blz. 105)
- geen significant verschil voor medicatiestop omwille van ongewenste effecten of slechte astmacontrole, hospitalisatie, osteopenie/osteoporose, ernstige ongewenste effecten of alle ongewenste effecten samen, hoofdpijn, cardiovasculaire gebeurtenissen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten bij wie astma onvoldoende onder controle is met kleine doses inhalatiecorticosteroïden, toevoegen van een langwerkend β_2 -mimeticum beter is dan toevoegen van een leukotrieenreceptorantagonist op gebied van preventie van exacerbaties waarvoor systemische corticosteroïden vereist zijn, van verbetering van longfunctie en symptomen, alsook van gebruik van noodmedicatie met β_2 -mimetica.

Financiering: Nederlands Astma Fonds, NHS Research and Development UK en de eerste auteur

Belangenvermenging: Ducharme vermeldt ontvangst van fondsen voor samenwerking met of consultancies voor de meeste firma's die de in deze meta-analyse bestudeerde geneesmiddelen commercialiseren.

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.org.
2. Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003;97:234-41.
3. Kegels E. Montelukast vs salmeterol toegevoegd aan fluticasone bij matig persisterend astma. *Minerva* 2004;3(10):155-7.
4. Ducharme FM, Di Salvo F. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 1.
5. Ducharme F, Schwartz Z, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to

- inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 1.
6. Sturtewagen JP. Is verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroïden bij falende astma-therapie zinvol? *Minerva* 2004;3(12):161-3.
7. Kegels E, De Sutter A, Michels J, Van Peer W. Astma bij volwassenen. *Huisarts Nu* 2003;32:275-300.
8. Montelukast: aucune place actuellement dans l'asthme. *Rev Prescr* 1999;19:323-7.
9. Martindale. *The complete drug reference*. 35th edition 2007.
10. Chevalier P. Astma en langwerkende β_2 -mimetica. *Minerva* 2007;6(5):74-6.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse gebruikt een rigoureuze methodologie en de goede methodologische kwaliteit van de meeste geïncludeerde studies (acht studies met een Jadad score van 5/5) is een pluspunt. Therapietrouw tijdens het verloop van de studies wordt echter niet geëvalueerd. De auteurs stellen in de subgroepanalyse en in hun conclusie dat een vaste associatie van langwerkende β_2 -mimetica en inhalatiecorticosteroiden beter is ter preventie van exacerbaties, dan een vrije associatie. Zoals ze zelf overigens opmerken, is dit echter gebaseerd op een indirecte vergelijking en is het initiële risico in de twee subgroepen niet gelijk. Hun conclusie is dus niet evidence-based en zelfs misleidend. Dit verwachten we niet van een systematische review van de Cochrane Collaboration. Moeten we deze 'fout' wijten aan belangenconflicten?

Resultaten in perspectief

De klinische relevantie van de statistisch significante verschillen lijkt beperkt. We kunnen ook geen conclusies trekken voor kinderen. De leukotrienreceptorantagonisten zijn minder effectief dan de inhalatiecorticosteroiden in de behandeling van astma⁴, maar ze kunnen een tweede keus zijn in geval van intolerantie voor inhalatiecorticosteroiden¹. Leukotrienreceptorantagonisten toevoegen aan inhalatiecorticosteroiden heeft weinig voordeel voor de longfunctie. De mogelijkheid om de dosis corticosteroiden te verlagen wordt als voordeel genoemd, maar dit voordeel is niet overtuigend aangetoond en lijkt tevens beperkt te zijn⁵. In deze

meta-analyse presteren LABA's beter dan leukotrienreceptorantagonisten als toegevoegde medicatie bij inhalatiecorticosteroiden. Volgens de auteurs zouden de resultaten echter beïnvloed kunnen zijn door de leeftijd van de patiënten, reversibiliteit, roken, de initiële ernst van het astma, het type astma (al dan niet eosinofiel), de faciliterende factoren (allergische rhinitis), de opvolging... Op basis van deze meta-analyse is het niet mogelijk om de plaats van leukotrienreceptorantagonisten als toevoeging aan inhalatiecorticosteroiden (na LABA) te bepalen in relatie tot andere tweedekeuze-alternatieven, zoals verdubbeling van de dosis corticosteroiden⁶ en theofylline. Internationale richtlijnen¹ erkennen dat bij astma het toevoegen van LABA aan inhalatiecorticosteroiden effectiever is dan het toevoegen van leukotrienreceptorantagonisten, maar uit de overzichtstabel is niet op te maken welke strategie gevolgd moet worden. De minder recente Vlaamse richtlijn⁷ geeft aan de leukotrienreceptorantagonisten geen plaats.

Ongewenste effecten

De ongewenste effecten van montelukast en zafirlukast zijn zeldzaam: vooral hoofdpijn en misschien ook vasculitis (zeer zeldzaam en slecht onderbouwd)⁸. Een andere bron⁹ voegt hieraan toe: het risico van een allergische reactie (urticaria, angio-oedeem, anafylaxie), oedeem, agitatie en (voor zafirlukast) dikwijls ernstige hepatotoxische effecten. In Minerva werden onlangs de voordelen en de potentiële risico's van toename van ernstige exacerbaties en zelfs overlijden door LABA versus placebo bij astma besproken¹⁰.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat bij volwassenen bij wie matig astma onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroiden, toevoegen van langwerkende β_2 -mimetica effectiever is dan toevoegen van leukotrienreceptorantagonisten.

De strategie die in verschillende richtlijnen wordt aanbevolen, stemt overeen met deze vaststelling.

Als toevoeging aan een behandeling met inhalatiecorticosteroiden, zijn langwerkende β_2 -mimetica eerste keuze.

Leukotrienreceptorantagonisten zijn tweede keuze, naast theofylline of een verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden. Er zijn geen studies die deze drie behandelingen vergelijken.

Tabel: Statistisch significante resultaten in het voordeel van de toevoeging van LABA versus leukotrienreceptorantagonisten: gewogen gemiddeld verschil, gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD), procentueel aandeel, relatief risico (RR) of Risk Ratio.

Uitkomstmaat	Statistische maat voor het verschil	Verskil
Exacerbaties met gebruik van systemische corticosteroiden	RR (95% BI)	0,83 (0,71 tot 0,97)
Vermijden van één exacerbatie over 48 weken	NNT (95% BI)	38 (23 tot 247)
Ochtend PEF	L/min (95% BI)	16 (13 tot 18)
Avond PEF	L/min (95% BI)	12 (9 tot 15)
FEV ₁	ml (95% BI)	80 (60 tot 100)
Asymptomatische dagen	% dagen (95% BI)	6 (2 tot 11)
Noodmedicatie met β_2 -mimetica	Puffs/dag (95% BI)	-0,5 (-0,2 tot -1)
Levenskwaliteit		0,1 (0,05 tot 0,2)
Symptoomscore	SMD	- 0,2 (-0,1 tot -0,3)
Nachtelijk ontwaken	Aantal per week (95% BI)	- 0,1 (-0,06 tot -0,2)
Patiëntentevredenheid	RR (95% BI)	1,12 (1,07 tot 1,16)
Medicatiestop	Risk Ratio (95% BI)	0,83 (0,73 tot 0,95)