

Budesonide en formoterol voor astma-exacerbaties?

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van de associatie van formoterol + inhalatiecorticosteroiden voor de behandeling van astma-exacerbaties bij volwassenen en kinderen?
- **Achtergrond** Volgens de actuele richtlijnen is de herhaalde toediening van kortwerkende bronchodilatoren via inhalatie de eerstekeuzebehandeling voor astma-exacerbaties¹. Indien nodig worden hier systemische corticosteroiden en zuurstof aan toegevoegd. Kan een aërosol met de vaste associatie formoterol (langwerkend beta-2-mimeticum met snelle werking) + inhalatiecorticosteroiden ook nuttig zijn?

Analyse
P. Chevalier

Referentie
Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and inhaled steroid versus beta2-agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 1.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED en PsycINFO (april 2008)
- handmatige zoektocht in tijdschriften voor pneumologie, in congressyllabi en op websites van klinische studies en van farmaceutische firma's
- raadpleging van experts en betrokken farmaceutische firma's.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde studies of parallelgroepenstudies
- vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van aërosol met een vaste combinatie van formoterol en inhalatiecorticosteroid (budesonide) versus een kortwerkend beta-2-mimeticum (terbutaline, salbutamol) of alleen formoterol, bij exacerbaties
- minimum studieduur: twaalf maanden
- onderhoudsbehandeling: inhalatiecorticosteroid + langwerkend beta-2-mimeticum (LABA), alleen inhalatiecorticosteroid of geen onderhoudsbehandeling
- exclusie: studies op spoeddiensten
- drie studies behouden: SOMA (volwassenen), SMILE en STAY (volwassenen en kinderen).

Bestudeerde populatie

- kinderen (vier tot elf jaar) en volwassenen met een diagnose van chronisch astma en afhankelijk van de oorspronkelijke publicatie:
 - mild astma (SOMA-studie) zonder onderhoudsbehandeling
 - matig tot ernstig astma, niet onder controle ondanks hoge dosis inhalatiecorticosteroiden (ongeveer 700 µg per dag voor volwassenen) en met een klinisch ernstige exacerbatie in het voorbije jaar (SMILE en STAY).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: exacerbaties die hospitalisatie en gebruik van orale corticosteroiden vereisen, ernstige ongewenste effecten (incl. mortaliteit en levensbedreigende gebeurtenissen)
- secundaire uitkomstmaten: niet-gespecificeerde exacerbaties, ESW, PEF, aantal rescuegeneesmiddelen per dag, symptomen, kwaliteit van leven, ongewenste effecten, studie-uitval.

Resultaten

Primaire uitkomstmaten

- Volwassenen zonder onderhoudsbehandeling: met budesonide + formoterol versus alleen formoterol zijn er geen

gegevens over exacerbaties die hospitalisatie of gebruik van orale corticosteroiden vereisen; meer ongewenste effecten met de combinatie budesonide + formoterol

- Onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden en budesonide + formoterol voor exacerbaties: geen gegevens (geen studies)
- Onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden + LABA en voor exacerbaties budesonide + formoterol versus terbutaline bij matig tot ernstig astma: de associatie van budesonide + formoterol vermindert significant het aantal volwassenen dat nood heeft aan een oraal corticosteroid (OR 0,54; 95% BI van 0,44 tot 0,65) en het aantal kinderen met niet-fatale ernstige ongewenste effecten (OR 0,11; 95% BI van 0,02 tot 0,48)
- Onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden + LABA en voor exacerbaties budesonide + formoterol versus alleen formoterol (één studie, 3 394 volwassenen met matig tot ernstig astma): geen significant verschil voor exacerbaties die hospitalisatie vereisen, significante vermindering van het rescuegebruik van orale corticosteroiden (OR 0,74; 95% BI van 0,56 tot 0,99), geen verschil voor niet-fatale ongewenste effecten
- Mild astma zonder onderhoudsbehandeling: geen voordeel van budesonide + formoterol versus alleen formoterol.

Secundaire eindpunten: de verschillen zijn niet significant of klinisch niet belangrijk.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de associatie van budesonide + formoterol bij mild astma geen belangrijk klinisch voordeel biedt. Twee studies includeren patiënten met ernstiger astma, niet onder controle met inhalatiecorticosteroiden en met minstens één exacerbatie tijdens het voorbije jaar. In dit geval vermindert de associatie van budesonide + formoterol als onderhoudsbehandeling en als behandeling voor exacerbaties significant het risico van exacerbaties met nood aan orale corticosteroiden in vergelijking met budesonide + formoterol als onderhoudsbehandeling en terbutaline of formoterol als behandeling van exacerbaties. Bij kinderen met astma, niet onder controle met inhalatiecorticosteroiden, komen minder ernstige ongewenste effecten voor met een onderhoudsbehandeling en behandeling van exacerbaties met budesonide + formoterol (aan een exploratieve niet-erkende dosis) in vergelijking met terbutaline.

Financiering: intern: NHS R&D, UK; extern: geen.

Belangenconflict: geen bekend.

Methodologische beschouwingen

De systematische zoektocht in de literatuur is gebaseerd op de databank van de Cochrane Airways Group Specialised Register of Trials en aangevuld met andere bronnen. De auteurs beschrijven een nauwgezette studieselectie, gegevensextractie en -verwerking. Ze gebruiken vier criteria om het risico van bias op te sporen in de geïncludeerde studies: **sequentiële toewijzing** bij de randomisatie, **concealment of allocation**, blinding van de deelnemers en studie-uitval. Alle behouden studies voldoen aan deze criteria, behalve 'concealment of allocation' dat in de oorspronkelijke studies onvoldoende beschreven was. De auteurs pasten de I²-test van Higgins toe om heterogeniteit op te sporen.

Interpretatie van de resultaten

In een commentaar op één van de SMILE-studiepublicaties merkt Kohn² op dat de twee gebruikte vergelijkingsproducten (inhalatiecorticosteroiden en LABA) in andere studies niet bewezen hebben werkzaam te zijn voor de behandeling van exacerbaties van astma. Minerva maakte reeds eerder deze bemerking naar aanleiding van het verdubbelen van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij een exacerbatie³: bij patiënten van wie de astmasymptomen tijdelijk toenemen, kan het verdubbelen van de onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden de nood aan een behandeling met orale corticosteroiden (prednison) niet reduceren. Volgens Kohn is het niet zeker dat budesonide + formoterol als optie voor onderhoudsbehandeling en behandeling van exacerbaties superieur is aan de optimalisatie van astmacontrole met een hogere vaste onderhoudsdosis. In een commentaar op één van de STAY-studiepublicaties bij volwassenen, stelt Rees⁴ dezelfde vraag en wijst op een therapeutisch alternatief in de vorm van een onderhoudsbehandeling die een betere controle garandeert.

Ongewenste effecten

De ongewenste effecten van deze behandeling zijn in deze meta-analyse niet nader beschreven. Voornamelijk op basis van de SMART-studie vermeldde Minerva in verband met LABA bij astma reeds eerder de voordelen en de potentiële risico's van ernstige exacerbaties en zelfs van sterfte in vergelijking met placebo⁵. Ook het risico van groeivertraging met inhalatiecorticosteroiden is reeds aangehaald in Minerva⁶.

Andere studies

De beide auteurs van de hier besproken meta-analyse voerden ook een andere meta-analyse uit⁷ waarbij ze de associatie van budesonide + formoterol als onderhoudsbehandeling en behandeling van exacerbaties vergeleken met inhalatiecorticosteroiden als onderhoudsbehandeling en een afzonderlijke behandeling voor exacerbaties. Vijf studies (5378 volwassenen met astma) bevatten een vergelijking met de best gangbare behandeling voor exacerbaties. De combinatiebehandeling verminderde het aantal exacerbaties met hospitalisaties niet en evenmin het aantal exacerbaties met nood aan orale corticosteroiden. Drie studies (n= 4209) vergeleken deze combinatiebehandeling met een onderhoudsbehandeling met een hogere dosis budesonide en een behandeling van de exacerbaties met terbutaline. Het aantal exacerbaties met hospitalisatie verminderde niet significant maar de nood aan orale corticosteroiden daalde wel significant (OR 0,54; 95% BI van 0,45 tot 0,64 met een NNT van 14; 95% BI van 12 tot 18 voor 41 maanden behandeling).

Voor de praktijk

In meerdere commentaren is de vraag gesteld waarom er in de individuele studies geen vergelijking met een geoptimaliseerde onderhoudsbehandeling was opgenomen. Een analyse van bijkomende publicaties over het nut van een aërosol met vaste associatie van formoterol en budesonide bij astma-exacerbaties⁷ toont aan dat er, behalve een eventueel effect op de gemiddelde dosis inhalatiecorticosteroiden, geen meerwaarde is in vergelijking met de gewone referentiebehandeling, waarbij ook de associatie als onderhoudsbehandeling gebruikt wordt. In het geval van exacerbaties bij mild astma heeft deze vaste associatie geen bewezen voordeel. Bij volwassenen met matig tot ernstig astma, niet onder controle ondanks hoge doses inhalatiecorticosteroiden, is er wel een voordeel aangetoond: verminderd risico van exacerbaties met nood aan orale corticosteroiden. Een onderhoudsbehandeling en behandeling van exacerbaties met budesonide + formoterol vermindert echter het aantal exacerbaties met hospitalisatie niet in vergelijking met budesonide + formoterol als onderhoudsbehandeling en terbutaline of formoterol als behandeling van exacerbaties. Bij kinderen is er geen enkel voordeel aangetoond, maar zijn er eventueel wel minder ongewenste effecten met een vaste associatie (die niet erkend is voor kinderen jonger dan zes jaar). Rekening houdende met deze beperkingen is het niet nodig de huidige richtlijnen voor de behandeling van astma-exacerbaties in vraag te stellen.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse brengt een zeer beperkt bewijs aan dat de vaste associatie formoterol + budesonide nuttig kan zijn voor de behandeling van exacerbaties bij volwassenen of kinderen met matig tot ernstig astma, niet onder controle met een onderhoudsbehandeling. Een andere meta-analyse wijst echter op het ontbreken van een bewezen meerwaarde voor deze vaste associatie als onderhoudsbehandeling en behandeling van exacerbaties in vergelijking met een conventionele behandeling.

1. GINA. *Global strategy for asthma management and prevention*. Revised 2006.
2. Kohn ML. *Budesonide-formoterol for maintenance and as needed reliever treatment reduced asthma exacerbations*. *Evid Based Med* 2007;12:9.
3. Sturtewagen JP. *Is verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij falende astma-therapie zinvol?* *Minerva* 2004;3(10):161-3.
4. Rees JP. *Maintenance plus as needed budesonide plus formoterol was better than fixed dose for severe exacerbations in asthma*. *Evid Based*

Med 2005;10:116.

5. Chevalier P. *Astma en langwerkende bèta2-mimetica*. *Minerva* 2007;6(5):74-6.
6. Degryse J. *Vroeg starten met budesonide bij mild persisterend astma?* *Minerva* 2004;3(10):163-5.
7. Cates CJ, Lasserson TJ. *Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus inhaled steroid maintenance for chronic asthma in adults and children*. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 2.