

Tiotropium ook geschikt voor astma?

- **Klinische vraag** Is bij volwassenen met astma die onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroiden het toevoegen van tiotropium op het vlak van werkzaamheid (ochtend expiratoire piekstroom - PEF) superieur aan een verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden en is het toevoegen van tiotropium niet inferieur aan het toevoegen van salmeterol (een langwerkend bèta-2-mimeticum, LABA)?
- **Achtergrond** De richtlijnen raden aan om bij volwassenen met astma, onvoldoende onder controle met inhalatiecorticosteroiden, een LABA of een leukotriënenreceptorantagonist toe te voegen of de dosis inhalatiecorticosteroiden te verhogen¹. In het geval van intolerantie voor kortwerkende bèta-2-mimetica (SABA) kan men ipratropium gebruiken om een astma-exacerbatie te behandelen¹. Voor de onderhoudsbehandeling van astma zijn anticholinergica momenteel niet aanbevolen. Kan tiotropium wel zinvol zijn voor deze indicatie?

Duiding
P. Chevalier

Referentie

Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363:1715-26. (TALC-study)

Bestudeerde populatie

- 826 patiënten met astma (bevestigd door positieve test voor hyperreactiviteit of door reversibiliteitstest onder bronchodilatatie), FEV₁ >40% van de voorspelde waarde, niet-rokers (<10 pakjaren), minstens 18 jaar oud (gemiddelde leeftijd van 42,2 jaar (SD ± 12,3)); geïnccludeerd tijdens een gezamenlijke vier weken durende inlooffase van twee studies: de BASALT-studie bij patiënten met licht tot matig astma (n=342) en de hier besproken TALC-studie (n=210); de overige 274 patiënten werden geëxcludeerd
- na de inlooffase werden patiënten toegewezen aan de TALC-studie indien er in de vierde week geen contra-indicatie was voor tiotropium, de FEV₁ ≤70% van de voorspelde waarde of indien de astma de laatste twee weken van de inlooffase niet controleerbaar was (op basis van duidelijke criteria); 33% mannen; gemiddelde duur van de astma 26,1 jaar (SD ±14,1), gemiddelde BMI 31,4 kg/m² (±8,8)
- exclusiecriteria (toegevoegd als bijlage op de website): gebruik van andere astmageneesmiddelen of van geneesmiddelen tegenaangewezen bij gelijktijdig gebruik van de studiemedicatie, belangrijke medische aandoening of andere longaandoening dan astma, aantasting van de stembanden, respiratoire infectie of astma-exacerbatie tijdens de vier voorbije weken, levensbedreigende astma in de loop van de laatste vijf jaar, zwangerschap of geen gebruik van contraceptie in het geval van mogelijke zwangerschap, sensibilisatiebehandeling die niet binnen een bewezen behandelingschema valt, onmogelijkheid om medische hulpstukken te gebruiken.

Onderzoeksoptzet

- gerandomiseerde, triple blinde, placebogecontroleerde, crossover studie
- **inlooffase** met 826 patiënten: behandeling met beclometason 80 µg (twee puffs van 40 µg) in twee giften per dag (Qvar®); stopzetten van alle astmageneesmiddelen
- TALC-studie: patiënten worden voor een periode van veertien weken behandeld met de run-in dosis beclometason plus:
 - ~ tiotropium 18 µg per dag + salmeterol placebo inhaler
 - ~ beclometason 80 µg (samen met de run-in dosis dus 160 µg inhalatiecorticosteroid in 2 giften per dag) + tiotropium placebo inhaler + salmeterol placebo inhaler
 - ~ salmeterol 50 µg per dag in twee giften + tiotropium placebo inhaler
- tussen iedere behandeling: washout periode van twee weken met de run-in dosis beclometason
- duur van de studie: 52 weken
- herevaluatie van de longfunctiewaarden bij aanvang van iedere behandelingsperiode.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: ochtend PEF
- secundaire uitkomstmaten: FEV₁ vóór bronchodilatatie, aantal dagen met goede astmacontrole (= dagen zonder symptomen en zonder nood aan andere bronchodilatoren), symptomen van astma, nood aan bronchodilatatie, astma-exacerbaties (=verergering van de symptomen en nood aan andere behandeling), nood aan gezondheidszorg, biomarkers voor inflammatie van de luchtwegen, gevalideerde vragenlijsten (Asthma Control Questionnaire, Asthma Symptom Utility Index, Asthma Quality-of-Life Questionnaire)
- intention to treat analyse.

Resultaten

- 35 patiënten stopten de behandeling (15%)
- primaire uitkomstmaat (ochtend PEF): 25,8 L/min hoger met tiotropium dan met dubbele dosis inhalatiecorticosteroiden (95% BI van 14,4 tot 37,1; p<0,001); geen significant verschil tussen tiotropium en salmeterol (6,4 L/min; 95% BI van 4,8 tot 17,5; p=0,26)
- secundaire uitkomstmaten: voor de vergelijking van tiotropium en een dubbele dosis inhalatiecorticosteroiden: significante verbetering met tiotropium van de avond PEF (p<0,001), de FEV₁ vóór bronchodilatatie (p=0,004), het aantal dagen met goede astmacontrole (verschil van 0,079; p=0,01), de dagelijkse symptoomscore (p<0,001) en de Asthma Control Questionnaire (p=0,02); geen significant verschil tussen tiotropium en salmeterol voor deze eindpunten (behalve voor FEV₁ vóór bronchodilatatie).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het toevoegen van tiotropium aan inhalatiecorticosteroiden de symptomen en de longfunctie verbetert bij patiënten met slecht controleerbare astma. Toevoegen van tiotropium lijkt hetzelfde effect te hebben als toevoegen van salmeterol.

Financiering: National Heart, Lung, and Blood Institute; aerosols van beclometason en tiotropium (en de placebo's) werden geleverd door Boehringer-Ingelheim en Teva, twee producenten van tiotropium die in geen enkel stadium van het onderzoek zijn tussengekomen.

Belangenconflicten: vijftien van de 33 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben; de overigen kregen vergoedingen van verschillende firma's voor diverse redenen. Drie auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van Boehringer-Ingelheim (tiotropium) en bij zes auteurs financierde deze firma onderzoek van het instituut waar ze werkzaam zijn (vermeld als bijlage op de website).

Referenties: zie website

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is gebaseerd op een goed uitgewerkt protocol, maar de criteria voor de preferentiële verdeling van de patiënten over de BASALT- en de TALC-studie zijn niet vermeld. Deze laatste is een crossover studie voorzien van een washout periode. In een dergelijk onderzoeksopzet bestaat de kans dat het effect van de vorige behandeling nog niet is uitgewerkt (carry-over effect), wat de auteurs van de hier besproken studie ook effectief vaststelden. Dat effect was klein voor de longfunctietesten, maar groter voor het aantal dagen met goede astmacontrole. Ze corrigeerden dit door hun berekeningen te baseren op een vergelijking met de waarden vastgesteld bij de start van een nieuwe behandelingsstap. De onderzoekers verminderden in de loop van de studie de aanvankelijk voorziene steekproefgrootte (omwille van te weinig rekruteringen?). De steekproef bleef echter voldoende groot om in de superioriteitsstudie voor de primaire uitkomstmaat met een power van 90% een verschil te kunnen aantonen van 10,6 l/min voor de ochtend PEF, waarbij de toegelaten studie-uitval 10% bedroeg (in werkelijkheid 15%). De auteurs bepaalden de grootte van dat verschil op basis van het verwachte effect van het toevoegen van tiotropium aan een inhalatiecorticosteroid en op basis van het verwachte effect van een verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroid, zonder uit te gaan van de klinische relevantie van dit verschil. Voor de inferioriteitsstudie gebruikten ze verkeerdelijk dezelfde drempelwaarde in plaats van een gehalveerde drempelwaarde. Ze geven toe dat hun keuze van de primaire uitkomstmaat (ochtend PEF) voor discussie vatbaar is. Als argument vermelden ze dat ook andere studies dit eindpunt gebruikten. Verder stellen ze ook dat de verbetering van de longfunctie door tiotropium gepaard gaat met een verbetering zowel van de astmasymptomen als van het aantal dagen met goede astmacontrole. Deze argumenten zijn moeilijk aanvaardbaar (zie volgende paragraaf).

Resultaten in perspectief

Deze studie toont aan dat het toevoegen van tiotropium superieur is aan het verdubbelen van de dosis inhalatiecorticosteroid en niet inferieur is aan het toevoegen van salmeterol. Voor astma-exacerbaties geven de auteurs geen statistische analyse van de resultaten, niettegenstaande ze deze wel als secundaire uitkomstmaat aangeven in hun protocol. Het eindpunt 'exacerbaties' geeft aan in welke mate de astma onder controle is en de patiënt beroep moet doen op de gezondheidszorg². De werkzaamheid van LABA voor dit eindpunt is reeds aangetoond³. De auteurs geven in hun discussie toe dat er verder onderzoek nodig is naar dit eindpunt vooraleer men kan voorstellen de huidige praktijk bij te stellen. De gebruikte doses tiotropium en salmeterol komen overeen met de in België aanbevolen doses; de doses van beclometason 160 en 320 µg per dag (in twee giften) zijn iets lager dan de gebruikelijke en bij ons aanbevolen doses (200 tot 400 µg per dag in twee giften). Is het correct om te vergelijken met een dubbele dosis inhalatiecorticosteroid? De aanbevelingen stellen dat inder-

daad voor als alternatief voor het toevoegen van LABA. De auteurs geven in hun discussie zelf aan dat de resultaten van studies of van Cochrane reviews (minstens vijf jaar oud) niet gelijklopend zijn op dat vlak. Minerva publiceerde in 2010 een bespreking van een recentere studie^{4,5}. Er was geen significant verschil tussen een verviervoudigde dosis inhalatiecorticosteroiden en placebo voor het aantal exacerbaties met nood aan orale corticosteroiden. De auteur van een bijhorend editoriaal in de N Engl J Med ten slotte wijst op het kleine aantal patiënten en de korte duur van de studie². Al deze commentaren zetten aan om te wachten op de resultaten van andere (lopende) studies vooraleer conclusies te formuleren over de werkzaamheid van tiotropium toegevoegd aan een inhalatiecorticoid als onderhoudsbehandeling van astma. De basisbehandeling bij astma blijft inhalatiecorticosteroiden.

Ongewenste effecten

Nu bij astma op zijn minst de non-inferioriteit is aangetoond van tiotropium versus LABA als toevoeging aan een inhalatiecorticosteroid, zal het debat over de respectievelijke ongewenste effecten nog scherper worden. Dat debat vond reeds plaats voor de behandeling van COPD. Na een regelrechte aanval^{6,7} stelden de analyse van de TORCH-studie^{8,9} en van een meta-analyse^{10,11} de in de eerste meta-analyse vastgestelde hogere mortaliteit met LABA in vraag. Voor tiotropium rezen er in een eerste meta-analyse twijfels over de cardiovasculaire veiligheid van anticholinergica¹². De resultaten van een meta-analyse over tiotropium bevestigden het verhoogde risico van mortaliteit niet^{13,14}, wat wel het geval was voor ipratropium^{15,16}. Voor de behandeling van astma is in een meta-analyse over het effect van LABA versus placebo een verhoogd risico vastgesteld van ernstige exacerbaties en zelfs van overlijden^{17,18}. Of inhalatiecorticosteroiden beschermen tegen dat risico van LABA's, is onderwerp geweest van talrijke discussies. Op basis van literatuuronderzoek en consensus van experts adviseerde het FDA om bij astma LABA steeds te combineren met inhalatiecorticosteroiden¹⁹. Astma opnemen als indicatie voor tiotropium zal waarschijnlijk leiden tot de publicatie van talrijke studies met tegengestelde resultaten over de ongewenste effecten van LABA's en tiotropium bij de behandeling van astma.

Voor de praktijk

Bij astma die niet onder controle is met een lage dosis inhalatiecorticosteroiden, raden de richtlijnen aan om LABA of een leukotrieenreceptorantagonist toe te voegen of de dosis inhalatiecorticosteroiden te verdubbelen¹. De resultaten van deze studie tonen aan dat tiotropium een alternatief zou kunnen zijn. Het is echter veel te vroeg om de huidige richtlijnen te veranderen, omdat de werkzaamheid (effect op het aantal exacerbaties) en de veiligheid van tiotropium nog onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd zijn.

Produktnamen

Tiotropium: Spiriva®, salmeterol: Serevent®

● Besluit Minerva

Deze kortdurende studie met een klein aantal astmapatiënten toont aan dat het toevoegen van tiotropium aan een lage dosis inhalatiecorticosteroiden in het geval van slecht controleerbare astma effectiever is dan een dubbele dosis inhalatiecorticosteroiden en niet inferieur is aan het toevoegen van salmeterol. Omwille van de beperkingen van het onderzoek vragen deze resultaten om bevestiging.