

# Een langwerkend anticholinergicum of een langwerkend bèta-2-mimeticum toevoegen aan de behandeling van volwassenen met astma die onvoldoende onder controle is met inhalaticorticosteroiden?

## Referentie

Kew KM, Evans DJ, Allison DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta<sub>2</sub>-agonists (LABA) for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 6.

## Duiding

Alain van Meerhaeghe, Pneumologie, CHU-Vésale, Charleroi

## Klinische vraag

Is het toevoegen van een langwerkend anticholinergicum werkzaam en veiliger dan het toevoegen van een langwerkend bèta-2-mimeticum bij patiënten met astma die onvoldoende onder controle is met alleen inhalaticorticosteroiden?

## Achtergrond

Bij de behandeling van astma zijn het onder controle houden van de dagelijkse symptomen en de preventie van acute exacerbaties de 2 belangrijkste doelstellingen. In 1 studie stelde men vast dat bij 30% van de patiënten met astma die onvoldoende onder controle is met alleen inhalaticorticosteroiden (ICS), de controle nog steeds ontoereikend was na toevoeging van een langwerkend bèta-2-mimeticum (LABA, long-acting beta<sub>2</sub>-agonist) (1). Van de langwerkende anticholinergica (LAMA, long-acting muscarine antagonist) is een zekere werkzaamheid aangetoond voor de preventie van exacerbaties bij patiënten met COPD (2). Recente RCT's onderzochten het nut van tiotropium (LAMA) versus salmeterol (LABA) als toevoeging aan ICS bij onvoldoende gecontroleerd astma. Minerva gaf in 2010 commentaar op één van deze studies (3,4). De hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration is een synthese van alle studies die beide opties vergelijken.

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Airways Group's Specialised Register dat RCT's bevat uit CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINHALL, AMED en PsycINFO (tot april 2015)
- manuele zoektocht in tijdschriften en congresabstracts over respiratoire aandoeningen; raadpleging van ClinicalTrials.gov, het WGO-onderzoeksportaal en studieregisters van de farmaceutische industrie; raadpleging van de referentielijsten van de gevonden artikels.

### Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, gecontroleerde parallelgroepen of **crossover studies** met een studieduur van minstens 12 weken die een LAMA of een LABA vergeleken als toevoeging aan ICS

- 8 RCT's opgenomen in de systematische review waarvan 4 RCT's behouden voor de meta-analyse
- studieduur van 14 tot 24 weken
- alle studies opgenomen in de meta-analyse vergeleken tiotropium (meestal in de vorm van RespiMat® doseeraërosol) met salmeterol, beide in combinatie met ICS aan een gemiddelde dosis
- exclusie van RCT's bij patiënten met andere chronische respiratoire aandoeningen (COPD, bronchiëctasie).

#### Bestudeerde populatie

- 2 022 volwassenen (>18 jaar); gemiddeld 37 tot 45 jaar; met astma onvoldoende gecontroleerd met alleen ICS.

#### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: exacerbaties die het gebruik van orale corticosteroïden vereisten; kwaliteit van leven (AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire); alle ernstige ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten: exacerbaties die hospitalisatie vereisten; ESW (éénsecondewaarde) aan het einde van het dosisinterval; samengestelde score voor de mate van astmacontrole vanuit patiëntenperspectief (ACQ, Asthma Control Questionnaire); alle ongewenste effecten
- analyse volgens het **random effects model**; resultaten uitgedrukt in odds ratio's (OR) voor dichotome variabelen en in gemiddeld verschil of gestandaardiseerd gemiddeld verschil voor continue variabelen.

#### Resultaten

- primaire uitkomstmaten (*zie tabel*): geen klinisch relevant verschil tussen beide behandelingen

Tabel. Resultaten voor de primaire uitkomstmaten (met gemiddelde studieduur).

Primaire uitkomstmaten	Vergelijking toevoeging LABA (salmeterol) versus LAMA (tiotropium)	OR of gemiddeld verschil (95% BI)	Aantal patiënten (aantal RCT's)	Commentaar
Exacerbaties die orale corticosteroïden vereisten (23 weken)	59/1 000 patiënten versus 62/1 000 patiënten	OR: 1,05 (0,50 tot 2,18)	1 755 (3)	geen verschil tussen beide opties
Gemiddelde score op de AQLQ* (22 weken)	5,6 versus 5,48 (5,42 tot 5,55)	gemiddeld verschil: -0,12 (-0,18 tot -0,05)	1 745 (4)	geen klinisch relevant verschil
Ernstige ongewenste effecten (22 weken)	25/1 000 patiënten versus 21/1 000 patiënten	OR: 0,84 (0,41 tot 1,73)	2 012 (4)	geen verschil tussen beide opties

\* AQLQ: scores van 1 tot 7; hoe hoger de score hoe beter de kwaliteit van leven; minimaal klinisch relevant verschil=0,5.

- secundaire uitkomstmaten:
  - aantal patiënten met exacerbaties die hospitalisatie vereisten: geen verschil tussen beide opties

- aantal patiënten met eender welk ongewenst effect (ernstig of mineur): geen statistisch significant verschil
- mate van astma-controle (ACQ): klein statistisch significant verschil in het voordeel van salmeterol; het verschil ligt echter onder de drempel voor een minimaal klinisch relevant verschil
- éénsecondewaarde op het einde van het dosisinterval: klein statistisch significant verschil in het voordeel van tiotropium, maar dit verschil bevindt zich net onder de aanvaarde drempel voor een klinisch relevante verbetering (100-140 ml), omdat de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval 90 ml bedraagt voor het verschil
- het niveau van bewijskracht was alleen hoog voor de AQLQ- en de ACQ-scores; voor de overige uitkomstmaten was het niveau van bewijskracht zeer zwak tot matig.

### Besluit van de auteurs

De auteurs van deze systematische review met meta-analyse besluiten dat de directe evidentie voor de vergelijking van tiotropium (LAMA) met salmeterol (LABA) als toevoeging aan de behandeling van patiënten met astma onvoldoende onder controle met alleen inhalatiecorticosteroiden, beperkt is tot studies van minder dan 6 maanden. We weten niet wat het verschil is tussen beide opties op het vlak van exacerbaties en ernstige ongewenste effecten. Voor de ESW scoren LAMA's beter dan LABA's (matig niveau van bewijskracht) en LABA's scoren lichtjes beter dan LAMA's voor kwaliteit van leven (hoog niveau van bewijskracht), maar de effectgroottes zijn gering. De huidige beschikbare evidentie is te beperkt om te besluiten dat LAMA's een alternatief kunnen zijn voor LABA's als bijkomende behandeling van patiënten met astma die onvoldoende onder controle is met alleen inhalatiecorticosteroiden. De gegevens over het effect van LABA's zijn voor deze indicatie immers beter gedocumenteerd.

### Financiering van de studie

The National Institute for Health Research (U.K.).

### Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gekend.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De gegevensverzameling gebeurde zeer systematisch en rigoureuus en gaat verder dan de MECIR-standaarden (Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews (5)). MECIR is een project van de Cochrane Collaboration dat aangeeft welke criteria verplicht of wenselijk zijn bij het opzetten en uitvoeren van een systematische review over het effect van therapeutische interventies. Twee auteurs evalueerden onafhankelijk van elkaar de methodologische kwaliteit van de studies en discrepanties werden oplost in consensus of in overleg met een derde auteur. Niet-geblindeerde studies werden niet geëxcludeerd. De auteurs geven de studiekekenmerken van de geïncludeerde studies uitgebreid weer in tabelvorm. De gekozen primaire uitkomstmaten zijn klinisch relevante eindpunten voor RCT's die de behandeling van astma evalueren. De auteurs onderzochten de risico's van bias volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration (o.a. randomisatieprocedure, **geheimhouding van de toewijzing**, blinding van deelnemers en zorgverleners, **blinding van de uitkomstmeting**, onvolledige gegevens, selectieve rapportering van de uitkomstmaten). Een **funnel plot** voor het opzoeken van publicatiebias was niet mogelijk door het onvoldoende aantal studies in de verschillende meta-analyses. Voor het testen van de heterogeniteit gebruikten de auteurs de  $I^2$ - en de  $\text{Chi}^2$ -testen en waar mogelijk onderzochten ze in vooraf vastgelegde subgroepenanalyses de oorzaak van de heterogeniteit.

## Resultaten in perspectief

Ondanks de goede methodologische kwaliteit van deze systematische review met meta-analyse is het nut van de resultaten voor de clinicus toch beperkt. De primaire gegevens zijn relatief schaars. De resultaten van de verschillende studies lopen uiteen waardoor de auteurs verplicht waren om voor de analyse het **random effects model** toe te passen. Door de statistische imprecisie van de vergelijkingen (merkbaar aan de zeer ruime betrouwbaarheidsintervallen als gevolg van de bovenvermelde beperkingen) daalde vaak het niveau van bewijskracht (volgens het GRADE-systeem). Ten slotte is de vastgestelde effectgrootte zeer gering.

Volgens het Europese Geneesmiddelenagentschap (6) en de American Thoracic Society/European Respiratory Society (7) zijn het aantal exacerbaties, de kwaliteit van leven, de longfunctie en een samengestelde score voor zelfcontrole van astma (ACQ) belangrijke primaire uitkomstmaten voor de evaluatie van de behandeling van astma. Deze uitkomstmaten zijn ook opgenomen in de hier besproken meta-analyse. We weten echter niet (*zie resultaten*) of bijvoorbeeld patiënten in de tiotropiumgroep bij een astma-aanval minder of meer nood hadden aan orale corticosteroiden dan de patiënten in de salmeterolgroep. In de tiotropiumgroep hadden 3 patiënten meer (op 1 000) een exacerbatie die het gebruik van een oraal corticosteroid vereiste. Door de imprecisie van de resultaten (ruim betrouwbaarheidsinterval) zou het werkelijke resultaat statistisch gezien echter ook kunnen liggen tussen 29 patiënten minder en 61 patiënten meer!

De statistisch significant betere resultaten in de salmeterolgroep op het vlak van kwaliteit van leven en astmacontrole liggen onder de drempel voor een minimaal klinisch relevant verschil. Hetzelfde geldt voor de statistisch significant betere ESW op het einde van het dosisinterval in de tiotropiumgroep. Dit resultaat komt overigens niet overeen met de resultaten van andere longfunctietesten zoals de FVC (geforceerde vitale capaciteit) op het einde van het dosisinterval die niet verschilt tussen beide behandelingsopties.

Ernstige ongewenste effecten (gerapporteerd in 4 RCT's met 2 022 patiënten) kwamen zeer weinig voor, maar de studieduur was kort (14 tot 24 weken, *zie tabel*).

## Besluit van Minerva

De RCT's in deze systematische review met meta-analyse maken een rechtstreekse vergelijking tussen tiotropium en salmeterol als toevoeging aan de behandeling van astma die onvoldoende onder controle is met alleen inhalatiecorticosteroiden. De bewijskracht is beperkt door de korte duur van de studies (niet langer dan 6 maanden). Door de onvoldoende precisie van de resultaten weten we niet hoe beide moleculen zich positioneren ten opzichte van elkaar op het vlak van exacerbaties en ernstige ongewenste effecten. Aangezien het gebruik van LABA's (salmeterol) beter wetenschappelijk onderbouwd is, blijven ze eerste keuze als toevoeging bij de behandeling van astma die onvoldoende onder controle is met alleen inhalatiecorticosteroiden. Lopende studies zullen uitmaken of we deze aanbeveling kunnen bevestigen of moeten ontkrachten.

## Voor de praktijk

De GINA-richtlijn voorziet een step-up-aanpak en raadt voor astma in de stadia 3 en 4 aan om LABA toe te voegen aan inhalatiecorticosteroiden (8). Voor stadium 4 vermeldt de richtlijn ook de optie om tiotropium (LAMA) toe te voegen in de vorm van Respimat® doseeraerosol. Aangezien de huidige evidentie beperkt is en er geen bewijskracht van hoog niveau beschikbaar is, kunnen we deze bijkomende optie niet ondersteunen. Tiotropium is overigens duurder dan LABA's die wetenschappelijk wel goed onderbouwd zijn. Ten slotte zou het risico van ernstige ongewenste effecten met LABA's - steeds in associatie met ICS wegens het verhoogde mortaliteitsrisico bij monotherapie - bij onvoldoende gecontroleerd astma volgens de best mogelijke maatstaven vermeerderen met 3/1 000 over 3 maanden. Dit moeten we voor elke patiënt afzonderlijk afwegen tegen de symptomatische verbetering (9).

## Merknamen

- tiotropium: Spiriva®
- salmeterol: Serevent®

## Referenties

1. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al, GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
2. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 7.
3. 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)
4. Chevalier P. Tiotropium ook geschikt voor astma? *Minerva* 2010;9(10):110-1.
5. Cochrane Editorial Unit. Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews (MECIR). Version 2.3. December 2013. <http://editorial-unit.cochrane.org/mecir>; en [http://editorial-unit.cochrane.org/sites/editorial-unit.cochrane.org/files/uploads/MECIR\\_conduct\\_standards%202.3%2002122013\\_0.pdf](http://editorial-unit.cochrane.org/sites/editorial-unit.cochrane.org/files/uploads/MECIR_conduct_standards%202.3%2002122013_0.pdf)
6. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use, 2013. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of asthma [draft online].
7. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: asthma control and exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59–99.
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket guide for asthma management and prevention. 2016:15-6.
9. Cates CJ, Wieland LS, Oleszczuk M, Kew KM. Safety of regular formoterol or salmeterol in adults with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 2.