

Montelukast vs salmeterol toegevoegd aan fluticason bij matig persisterend astma

Bjermer LF, Bisgaard H, Bousquet J, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;327:891-901.

Duiding: E. Kegels

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van montelukast versus salmeterol toegevoegd aan een behandeling met fluticason per inhalatie op het aantal exacerbaties bij volwassen patiënten met matig persisterend astma dat onvoldoende onder controle is met alleen fluticason?

Achtergrond

Volgens de huidige internationale richtlijnen wordt bij matig en ernstig chronisch astma een combinatie van inhalatiecorticosteroiden met langwerkende sympaticomimetica als onderhoudsbehandeling voorgesteld. Een alternatieve aanpak is een combinatie van inhalatiecorticosteroiden met leukotrienreceptorantagonisten.

Bestudeerde populatie

Men includeerde 1 490 patiënten met chronisch astma sinds één of meerdere jaren. De FEV₁ diende 50 tot 90% van de voorspelde waarde te bedragen en er moest een verbetering zijn van de FEV₁ met 12% of van de ochtendpiekstroom na gebruik van een β_2 -agonist. Daarnaast was dagelijks gebruik van inhalatiecorticosteroiden en kortwerkende β_2 -agonisten vereist voor inclusie. Exclusiecriteria waren: gebruik van orale corticosteroiden één maand voor inclusie, gebruik van cromoglycaten, leukotrienreceptorantagonisten, langwerkende β_2 -agonisten en anticholinergica twee weken voor inclusie, of van antihistaminica en theofylline één week voor inclusie. De basis karakteristieken waren niet significant verschillend tussen de groepen. De gemiddelde leeftijd was 41 jaar (SD 13,5) en 55% was vrouw. Nachtelijke symptomen kwamen 2,5 dagen (SD 2,5) per week voor. De voorspelde FEV₁ was gemiddeld 72% (SD 13,5) met een reversibiliteit van 18,5% (SD 12,5).

Onderzoekopzet

Deze gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel dummy, multicenterstudie liep over een periode van 52 weken. Na een inlooperperiode van vier weken, waarbij alle patiënten behandeld werden met tweemaal daags 100 μ g fluticason samen met placebo-salmeterol en placebo-montelukast, verdeelde men de deelnemers in twee groepen. Naast 100 μ g fluticason tweemaal daags kreeg de montelukast-fluticasongroep (n=747) 10 mg montelukast per dag en de salmeterol-flu-

ticasongroep (n=743) tweemaal daags 50 μ g salmeterol.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten met één of meer astma-exacerbaties, gedefinieerd als een toename van de astmasymptomen, waarvoor een niet-gepland doktersconsult of een aanmelding op een spoedgevallendienst of hospitaal noodzakelijk was of waarvoor een behandeling met orale, intraveneuze of intramusculaire corticosteroiden moest worden gestart. Secundaire eindpunten waren: levenskwaliteit, nachtelijke klachten, het gebruik van noodmedicatie, de gemiddelde FEV₁ vóór en na het gebruik van een β_2 -agonist en de gemiddelde procentuele toename van de FEV₁ na het gebruik van een β_2 -agonist, de gemiddelde ochtendpiekstroom, de eosinofilie en de tijdsduur tot de eerste exacerbatie. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

Resultaten

Uiteindelijk beëindigden 1 255 patiënten de studie. De studie-uitval was in beide groepen even groot. In de montelukast-fluticasongroep had 20,1% (150/747) en in de salmeterol-fluticasongroep 19,1% (142/743) van de deelnemers één of meerdere exacerbaties tijdens de 48 weken lopende studie; een niet-significant verschil van 1% (95% BI -3,1 tot 5,0%). Het relatieve risico van exacerbaties (montelukast-fluticason/salmeterol-fluticason) was 1,05 (95% BI 0,86 tot 1,29). Tussen beide groepen was er evenmin een verschil in aantal exacerbaties per patiënt en in karakteristieken van de exacerbaties.

Wat de secundaire eindpunten betreft, werden behoudens reversibiliteit, ochtendpiekstroom en eosinofilie geen significante verschillen gevonden tussen beide onderzoekspopulaties. In de salmeterol-fluticasongroep was er significant meer toename van de ochtendpiekstroom (34,59 liter/min versus 17,73 liter/min; $p \leq 0,001$). De montelukast-fluticasongroep vertoonde significant minder afname van de reversibiliteit (-7,54 versus -11,26; $p \leq 0,001$), maar in tegenstelling tot de salmeterol-fluticasongroep wel een significante vermindering van de eosinofilie (-0,04; $p \leq 0,001$). In de salmeterol-fluticasongroep werden



significant meer ongewenste effecten (10,0% versus 6,3%; $p=0,01$) en ook meer ernstige ongewenste effecten (7,4% versus 4,6%; $p=0,022$) gerapporteerd.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het toevoegen van montelukast aan een onderhoudsbehandeling met fluticason bij patiënten met persisterende astmklachten even effectief is als toevoegen van salmeterol om de symptomen onder controle te houden.

BESPREKING

Methodologische overwegingen

Het anti-inflammatoire effect van de leukotriëenreceptorantagonisten werd reeds aangetoond¹. De antagonistische werking ter hoogte van de CysLT₁-receptoren in de luchtwegen en het longweefsel leidt tot een daling van eosinofielen in het bloed en het sputum. Ten opzichte van placebo zouden ze een klinisch relevant therapeutisch effect hebben, maar hun plaats als 'add-on' therapie bij matig tot ernstig chronisch astma bleef tot op heden onduidelijk. Deze studie werd niet uitgevoerd in de eerste lijn. De onderzoekscentra zijn allemaal pneumologisch of allergologisch geïntereerd. De studie is methodologisch goed opgezet. Het primaire eindpunt, namelijk het percentage patiënten met één of meer astma-exacerbaties, is een algemeen aanvaarde maat voor de graad van astmacontrole. In tegenstelling tot voorgaande studies loopt deze studie over een lange termijn.

Bij patiënten die behandeld worden met een *lage dosis inhalatiecorticosteroiden* vindt men in deze studie geen verschil in uitkomsten tussen toevoegen van salmeterol of montelukast. Maar hierbij dienen we een belangrijke kanttekening te maken. De dosis inhalatiesteroiden in deze studie is voor patiënten met chronisch astma met persisterende klachten relatief laag, namelijk tweemaal 100 µg fluticason. De Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering stelt bij matig persisterend chronisch astma een dosis voor van 200 tot 1 000 µg beclometason (equivalent aan 100 tot 500 µg fluticason)². Het is dus de vraag of deze studie dezelfde resultaten had opgeleverd, als de onderzoekers bij deze astmapopulatie een volgens de huidige richtlijnen 'normale' dosis inhalatiecorticoiden hadden gebruikt. Tevens dient opgemerkt te worden dat de analyse van de resultaten gebeurde door werknemers van Merck, hetgeen een bias in de interpretatie niet uitsluit. In hun taalgebruik suggereren de auteurs dat montelukast niet alleen equivalent, maar zelfs superieur zou zijn aan inhalatiecorticosteroiden. Dit blijkt echter niet uit de resultaten.

Andere studies

Een eerder gepubliceerde studie kan geen voordeel aantonen van leukotriëenreceptorantagonisten als additionele behandeling van inhalatiecorticosteroiden

Financiering

Merck and Company Inc.

Belangenvermenging

Acht van de twaalf auteurs werden door Merck betaald als sprekers op symposia en/of als consultant en/of als onderzoeker en/of als opleider. De overige auteurs zijn allen werkzaam bij de firma Merck.

den bij chronisch persisterend astma^{3,4}. In een review besluit Ducharme dat de leukotriëenreceptorantagonisten als 'add-on' medicatie bij inhalatiecorticosteroiden een matige verbetering van de astmacontrole bewerkstelligen. Echter, het verschil in afname van het aantal exacerbaties waarvoor systemische steroiden noodzakelijk zijn, is statistisch niet significant (RR 0,61; 95% BI 0,36 tot 1,05). In dit literatuuronderzoek dat tot augustus 2001 liep, werden geen studies gevonden die een toevoeging van leukotriëenreceptorantagonisten vergeleken met het verhogen van de dosis inhalatiecorticosteroiden⁵. In een latere systematische review van dezelfde auteur worden wel twee studies geïncludeerd waarin men het verhogen van de dosis inhalatiecorticosteroiden vergelijkt met de toevoeging van leukotriëenreceptorantagonisten. De **power** van de meta-analyse is echter te gering om een uitspraak te kunnen doen over de equivalentie van beide behandelingen. Evenmin is het mogelijk om het eventuele corticosteroidsparende effect van leukotriëenreceptorantagonisten te kwantificeren⁶. In Clinical Evidence⁷ rapporteert men twee bijkomende RCT's. Eén studie toont een positief resultaat (meer astmavrije dagen en minder nachtelijk ontwakken) voor montelukast versus placebo als 'add-on' medicatie. In een tweede studie ziet men geen verschil in het aantal astma-exacerbaties tussen toevoeging van montelukast en verdubbeling van de dosis budesonide. Twee RCT's, eveneens in Clinical Evidence opgenomen, vergelijken salmeterol met montelukast als 'add-on' therapie en tonen over een looptijd van twaalf weken de meerwaarde aan van salmeterol voor het aantal symptoomvrije dagen en nachten, de verbetering in longfunctie en de daling in het gebruik van noodmedicatie. Er werd echter geen significant verschil gevonden in het aantal exacerbaties^{8,9}. Samenvattend zag men dus in één meta-analyse en een bijkomende RCT dat bij astmapatiënten die reeds behandeld worden met inhalatiecorticosteroiden, toevoeging van leukotriëenreceptorantagonisten versus placebo geen meerwaarde heeft. Een andere RCT spreekt dit resultaat echter tegen. Naar analogie met de studie van Bjermer werd in twee andere RCT's geen meerwaarde aangetoond van montelukast versus salmeterol als 'add-on' medicatie

BESLUIT



Deze studie, die niet in de eerste lijn werd uitgevoerd, toont aan dat bij patiënten met chronisch astma en persisterende klachten het toevoegen van leukotriëenreceptorantagonisten aan een lage dosis inhalatiecorticosteroiden (fluticason) tot evenveel exacerbaties leidt als het toevoegen van een langwerkende β_2 -agonist (salmeterol). Andere studies komen tot gelijkaardige conclusies. Omwille van de lagere kostprijs en de mogelijkheid tot aflevering zonder afzonderlijk attest blijven daarom de langwerkende sympaticomimetica eerste keus.

Literatuur

1. Minoguchi K, Kohno Y, Minoguchi H. Reduction of eosinophilic inflammation in the airways of patients with asthma using montelukast. *Chest* 2002;121:732-8.
2. Kegels E, De Sutter A, Michels J, Van Peer W. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Astma bij volwassenen. *Huisarts Nu* 2003;32:275-300.
3. Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:2007-11.
4. Kips J. Leukotriëenantagonisten bij chronisch persisterend astma. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(6):316-8.
5. Ducharme FM. Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence. *BMJ* 2002;324:1545-51.
6. Ducharme F, Schwartz Z, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1.
7. Dennis R, Solarte I, FitzGerald JM. Asthma: Effects of treatments for chronic asthma: Adding leukotriene antagonists plus inhaled corticosteroids in people with mild to moderate, persistent asthma. *Clin Evid* 2004;11:1978-80.
8. 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.
9. Fish JE, Israel E, Murray JJ, et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001;120:423-30.

Inhalatiecorticosteroiden of leukotriëenreceptorantagonisten bij persisterend astma?

Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ* 2003;326:621-5.

Duiding: J-P. Sturtewagen

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is er bij volwassenen en kinderen met mild tot matig persisterend astma een verschil in aantal astma-exacerbaties als leukotriëenreceptorantagonisten of inhalatiecorticosteroiden in monotherapie worden gebruikt?

Achtergrond

Er bestaat een consensus dat alle astmatici, behalve degenen die aan de mildste vorm lijden, een anti-inflammatoire basisbehandeling moeten krijgen. Inhalatiecorticosteroiden zijn de hoeksteen van deze behandeling. Hoewel de plaats van leukotriëenreceptorantagonisten nog ter discussie staat, gaan er stemmen op om ze te gebruiken als alternatief voor inhalatiecorticosteroiden in geval van mild astma.

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

De auteur zocht in Medline, Embase, CINAHL en de Cochrane Library. Daarnaast contacteerde zij farmaceutische firma's die leukotriëenreceptorantagonisten en inhalatiecorticosteroiden produceren.

Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies met een duur van 28 dagen of meer, waarbij leukotriëenreceptorantagonisten en inhalatiecorticosteroiden met een dosis equivalent aan 400-450 μ g beclometason werden vergeleken. Enkel β_2 -agonisten en orale corticosteroiden als noodmedicatie waren toegelaten.

