

## 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  $\beta_2$ -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 mildeste 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  $\mu\text{g}$  beclometason werden vergeleken. Enkel  $\beta_2$ -agonisten en orale corticosteroiden als noodmedicatie waren toegelaten.



Dertien studies (waarvan één bij kinderen) werden op basis van deze criteria geselecteerd.

#### *Bestudeerde populatie*

Volwassenen en kinderen (ouder dan twee jaar) met mild tot matig astma

#### **Uitkomstmeting**

Het primaire eindpunt was het aantal exacerbaties waarvoor gebruik van systemisch toegediende corticosteroiden noodzakelijk was. Verschillen tussen de groepen werden berekend met het fixed effects model en het random effects model.

#### **Resultaten**

Patiënten behandeld met een leukotrieenreceptorantagonist hadden 60% meer kans om een exacerbatie door te maken die met systemische corticosteroiden behandeld moest worden (RR 1,6; 95% BI 1,2-2,2; NNH 27; 95% BI 13-81). Daarnaast vertoonden de gebruikers van inhalatiecorticosteroiden ten opzichte van de beginwaarde significant meer verbetering van de FEV<sub>1</sub> en de ochtendpiekstroom dan de gebruikers van leukotrieenreceptorantagonisten: **gewogen gemiddeld verschil** van respectievelijk 130 ml (80 ml tot 170 ml) en 19 liter/min (14 liter tot 24

liter). Het gebruik van inhalatiecorticosteroiden leidde ook tot significant minder nachtelijk ontwaken, een geringere nood aan  $\beta_2$ -mimetica en meer dagen zonder klachten. Er was geen verschil in optreden van ongewenste effecten.

#### **Conclusie van de auteur**

De auteur besluit dat inhalatiecorticosteroiden in een dosis equivalent aan 400-450  $\mu$ g beclometason per dag werkzaam zijn dan leukotrieenreceptorantagonisten als basisbehandeling voor mild tot matig astma bij volwassenen. Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over de werkzaamheid van leukotrieenreceptorantagonisten als monotherapie bij de behandeling van astma bij kinderen.

#### **Financiering**

Voor dit onderzoek ontving de auteur geen financiële steun.

#### **Belangenvermenging**

De auteur vermeldt eerdere financiële ondersteuning van AstraZeneca (producent van zafirlukast), Merck Frosst (producent van montelukast) en GlaxoSmith-Kline (producent van de inhalatiecorticosteroiden waarmee werd vergeleken).

## **BESPREKING**

#### *Kwaliteit van de meta-analyse*

Van deze auteur verscheen in 2002 een Cochrane review rond dezelfde vraagstelling, met als conclusie dat bij astmabehandeling inhalatiecorticosteroiden werkzaam zijn dan leukotrieenreceptorantagonisten<sup>1</sup>. Sindsdien zijn nieuwe studies gepubliceerd en was het zinvol de bestaande review te actualiseren. Van de dertien geïnccludeerde studies in deze meta-analyse waren er tien van hoge methodologische kwaliteit. Drie studies waren niet geblyndeerd. Op twee studies na was de randomisering correct uitgevoerd en vermeld. De bestudeerde populaties in de onderscheiden studies waren vrij homogeen samengesteld wat leeftijd, geslacht en dosering van inhalatiecorticosteroid betreft. De resultaten werden, met uitzondering van één studie, volgens het intention-to-treat principe geanalyseerd. De keuze van gebruikte leukotrieenreceptorantagonist of inhalatiecorticosteroid, noch de verschillen in graad van ernst van astma bleken bij statistische controle verantwoordelijk te zijn voor de verschillen die in de vergeleken behandelingen werden vastgesteld. Dit alles doet besluiten dat we hier over een betrouwbare meta-analyse beschikken.

#### *Leukotrieenreceptorantagonisten in richtlijnen*

De geselecteerde patiënten leden aan mild of matig astma. Mild astma is gedefinieerd als astma met meer dan éénmaal per week, maar minder dan éénmaal per dag symptomen overdag, met aanvallen die de activiteit kunnen beperken. Nachtelijke symptomen treden meer dan tweemaal per maand op. De FEV<sub>1</sub> is  $\geq 80\%$

van de voorspelde waarde. Matig astma houdt per definitie in dat er dagelijks symptomen zijn met aanvallen die de activiteit beperken. Nachtelijke symptomen treden meer dan éénmaal per week op. De FEV<sub>1</sub> ligt tussen 60% en 80% van de voorspelde waarde<sup>2</sup>. De huidige richtlijnen voor de behandeling van astma kennen aan de leukotrieenreceptorantagonisten slechts een beperkte of zelfs helemaal geen plaats toe. In de GINA-richtlijn wordt gesteld dat de rol van de leukotrieenreceptorantagonisten in de behandeling van astma bij volwassenen nog onduidelijk is<sup>3</sup>. Monotherapie wordt niet aanbevolen. Er is enige evidentie dat leukotrieenreceptorantagonisten, gebruikt als 'add-on' therapie de behoefte aan inhalatiecorticosteroiden kan doen dalen bij patiënten met matig of ernstig persisterend astma. Leukotrieenreceptorantagonisten zijn hierbij evenwel minder effectief dan langwerkende  $\beta_2$ -mimetica<sup>4</sup> (zie blz. 155-7). De auteurs van de NHG-Standaard komen ook tot het besluit dat de plaats van leukotrieenreceptorantagonisten bij de behandeling van astma onduidelijk is en geven hen daarom hierin geen plaats<sup>5</sup>. Ten slotte stelt ook de door de WVVH uitgewerkte aanbeveling voor de behandeling van astma bij volwassenen dat de plaats van leukotrieenreceptorantagonisten in het beleid van astma ter discussie staat<sup>6</sup>. Voor de aanpak van astma bij kinderen kan men uit de GINA-richtlijn besluiten dat er geen gegevens zijn om het gebruik van leukotrieenreceptorantagonisten als monotherapie te verantwoorden<sup>3</sup>.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Uit dit literatuuroverzicht blijkt dat leukotriënenreceptorantagonisten geen alternatief zijn voor inhalatiecorticosteroiden in de onderhoudsbehandeling van mild tot matig persisterend astma. De gouden standaard blijft het gebruik van inhalatiecorticosteroiden aan een zo laag mogelijke werkzame dosis.

De redactie

### Literatuur

1. 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. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1.
2. Brusselle G, Joos GF, Derom E, et al. Nieuwe therapeutische richtlijnen voor astma bij de volwassene. *Tijdschr Geneesk* 2004;60:18-26.
3. GINA Workshop Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update oktober 2004. <http://www.ginasthma.com> (geraadpleegd op 07.12.04)
4. Kegels E. Montelukast vs salmeterol toegevoegd aan fluticason bij matig persisterend astma. *Minerva* 2004; 3(10):155-7.
5. Geijer RMM, Van Hensbergen W, Bottema BJAM, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:153-64.
6. Kegels E, De Sutter A, Michels J, Van Peer W. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Astma bij volwassenen. *Huisarts Nu* 2003;32:275-300.

## 'Step-down' van inhalatiecorticosteroiden bij stabiel astma

Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, et al. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:1115-20.

Duiding: E. Kegels

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Heeft een halvering van de onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden een invloed op het aantal astma-exacerbaties bij volwassen patiënten met stabiel matig tot ernstig astma?

#### Achtergrond

Omwille van mogelijke dosisgebonden bijwerkingen wordt aangeraden om de dosis inhalatiecorticosteroiden te verminderen zodra de astmasymptomen onder controle zijn. Het langetermijneffect van een reductie van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij 'stabiel' matig tot ernstig astma werd tot op heden niet onderzocht.

#### Bestudeerde populatie

Uit Schotse huisartsenpraktijken rekruteerde men 259 patiënten ouder dan achttien jaar met een diagnose van astma sinds minstens één jaar die onder controle was met dagelijks minimum 800 µg beclometasondipropionaat (of een equivalente dosis budesonide of fluticasonpropionaat). Exclusiecriteria waren: patiënten die de laatste twee maanden orale corticosteroiden nodig hadden of een beroep moes-

ten doen op een huisarts of ziekenhuis wegens astmatische aanvallen, patiënten met een ernstige ziekte of met middelenmisbruik. Tussen beide groepen waren geen verschillen in demografische en klinische karakteristieken. De gemiddelde leeftijd was ongeveer 55 jaar (SD 15) en de dagelijks noodzakelijke dosis inhalatiecorticosteroiden, equivalent met beclometason, varieerde van 1 461,5 µg (SD 657,7) in de interventiegroep tot 1 399,2 µg (SD 623,1) in de controlegroep.

#### Onderzoeksopzet

Deze gerandomiseerde, dubbelblinde multicenterstudie liep over één jaar. De deelnemers werden verdeeld in een step-downgroep en een controlegroep. In de step-downgroep (n=130) werd in geval van stabiel astma op maand 3, 6, 9 en 12 de startdosis gehalveerd. In de controlegroep (n=129) bleef de dosis ongewijzigd. Astma werd beschouwd als stabiel wanneer de gemiddelde ochtend- en avondpiekstroom gedurende twee weken vóór het controleconsult >80% bedroeg van de gemiddelde waarde bij het begin van de studie, wanneer de 'short asthma morbidity score' (0-8) kleiner was dan 2 en wanneer geen

