

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Uit dit literatuuroverzicht blijkt dat leukotriëenreceptorantagonisten 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 Salvio 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 Geneeskd* 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 astmablasten, 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



professionele hulp werd gezocht omwille van toenemende symptomen.

### **Uitkomstmeting**

Het primaire eindpunt was het aantal astma-exacerbaties in beide groepen, gedefinieerd als een toename van de astmaklachten waarbij een behandeling met orale corticosteroiden noodzakelijk was. Secundaire eindpunten waren het percentage patiënten in de step-downgroep dat ondanks een halvering van de dagdosis inhalatiecorticosteroiden stabiel bleef, het verschil tussen beide groepen in astmagerelateerde klachten (bijvoorbeeld ziekenhuisopname, raadpleging huisarts), de totale toegediende dosis inhalatie- en orale corticosteroiden en de verandering in gezondheidsstatus (volgens de **St. George's Respiratory Questionnaire** en de **EuroQol**) en de **short asthma morbidity score**. Analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

### **Resultaten**

Tweehonderdthalf (82%) deelnemers beëindigden de studie. In de step-downgroep was 84% en in de controlegroep 81% op een gegeven tijdstip tijdens de studie stabiel genoeg om de dosis inhalatiecorticosteroiden te halveren. In de step-downgroep beëindigde 49% van de patiënten de studie met een gehalveerde dosis corticosteroiden. Veertig patiënten (31%) uit de step-downgroep en 33 (26%) uit de controlegroep rapporteerden één of meerdere astma-exacerbaties. Het verschil tussen beide groepen was

niet significant (OR 1,29; 95% BI 0,75-2,23;  $p=0,354$ ). De veranderingen in gezondheidsstatus en de 'short asthma morbidity score' waren voor beide groepen niet significant verschillend. Na één jaar werd gemiddeld 127 mg (95% BI -180 tot -74;  $p<0,001$ ) minder inhalatiecorticosteroiden voorgeschreven in de step-downgroep versus de controlegroep. Dit komt overeen met een dagelijkse vermindering van 348 µg (95% BI 202 tot 494) beclometasondipropionaat in de step-downgroep. Er was geen significant verschil in de toegediende dosis orale corticosteroiden (prednisolon) (step-down 117 mg versus controle 109 mg;  $p=0,252$ ).

### **Conclusie van de auteurs**

De auteurs concluderen dat astmapatiënten, die op een onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden staan van meer dan 1 000 µg beclometasondipropionaat of een equivalent hiervan, op een veilige manier hun dosis inhalatiecorticosteroiden kunnen halveren wanneer hun astma onder controle is.

### **Financiering**

NHS R&D Programme on Asthma Management

### **Belangenvermenging**

De auteurs hebben banden met verschillende farmaceutische firma's, waaronder AstraZeneca, Glaxo-SmithKline, Schering Plough, Altana, Novartis, Merck en Aventis.

## **BESPREKING**

### *Eerstelijnsstudie*

Deze studie in de eerste lijn toont aan dat patiënten met stabiel astma, die op een relatief hoge onderhoudsdosis met inhalatiecorticosteroiden staan, op een veilige wijze met behoud van symptoomcontrole en levenskwaliteit, de dosis inhalatiecorticosteroiden kunnen halveren.

We moeten deze bevindingen echter met enige voorzichtigheid bekijken. Het gaat hier om een vrij kleine studiepoulatie met respectievelijk 130 en 129 patiënten in de step-down- en de controlegroep. In beide groepen was er een regelmatig gebruik van langwerkende  $\beta_2$ -agonisten in combinatie met inhalatiecorticosteroiden (respectievelijk 37% en 30% van de patiënten in de step-down- en de controlegroep). Meerdere studies toonden aan dat langwerkende  $\beta_2$ -agonisten een corticosteroidensparend effect hebben<sup>1,2</sup>. Vandaar dat er een subgroepanalyse gebeurde met exclusie van de gebruikers van langwerkende  $\beta_2$ -agonisten. Hiermee kon geen verschil worden aangetoond van het aantal exacerbaties tussen de step-down- en de controlegroep (34% versus 24%,  $p=0,148$ ). De auteurs merken hier echter zelf op dat hun conclusie steunt op een gering aantal patiënten. Daarnaast is het primaire eindpunt, het optreden van een astma-exacerbatie, eerder vaag

gedefinieerd als 'een toename van astmaklachten waarbij een orale behandeling met corticosteroiden noodzakelijk was'. De criteria die hierbij werden gehanteerd, zijn niet vermeld. Aangezien het om een multicenterstudie gaat, kan dit aanleiding geven tot verschillen tussen de deelnemende centra bij de inschatting van de noodzaak tot orale behandeling.

Ondanks deze tekortkomingen geeft de studie duidelijk aan dat een step-downstrategie onder bepaalde voorwaarden te overwegen is en ook doorgevoerd kan worden. Deze visie wordt door andere studies gesteund.

### *Andere studies*

Een Nieuw-Zeelandse meta-analyse toont aan dat de dosisrespons van fluticason op de FEV<sub>1</sub>, de ochtenden- en avondpiekstroom, het gebruik van kortwerkende  $\beta_2$ -agonisten, de nachtelijke klachten en op de astma-exacerbaties een plateau fase bereikt vanaf 100 tot 200 µg per dag! Bij volwassenen met matig tot ernstig astma wordt 90% van het maximale klinische effect van fluticason 1 000 µg per dag bereikt met een dagdosis van 150 tot 250 µg<sup>3</sup>. Deze meta-analyse onderschrijft, evenals een studie bij kinderen<sup>4</sup>, dat het belangrijk is om bij elke astmapatiënt na te gaan wat de optimale (laagste) therapeutische dosis is van

inhalatiecorticosteroiden. De resultaten van de studie van Hawkins liggen in het verlengde van de hierboven aangehaalde meta-analyse. Wellicht kan met een lagere dosis inhalatiecorticosteroiden eenzelfde kli-

nisch effect worden bekomen en behouden. Een grootschalige studie dient deze bevindingen te bevestigen.

## BESLUIT



Uit deze studie blijkt dat patiënten met matig tot ernstig astma die 'onder controle' zijn met een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, op een veilige manier hun dosis inhalatiecorticosteroiden kunnen halveren zonder negatief effect op de symptoomcontrole en levenskwaliteit. Verdere grootschalige studies moeten deze bevindingen bevestigen.

## Literatuur

1. O'Byrne PM, Barnes PM, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma The OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1392-7.
2. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. The Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
3. Holt S, Suder A, Weatherall M, et al. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:253-6.
4. Ekins-Daukes S, Simpson CR, Helms PJ, et al. Burden of corticosteroids in children with asthma in primary care: retrospective observational study. *BMJ* 2002;324:1374.

## Is verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij falende astma-therapie zinvol?

Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:271-5.

Duiding: J-P. Sturtewagen

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Kan bij volwassen patiënten met falende astmacontrole een verdubbeling van de onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden de nood aan orale corticosteroiden verminderen?

### Achtergrond

Algemeen wordt geadviseerd om de dagelijkse dosis inhalatiecorticosteroiden te verdubbelen indien het astma niet meer onder controle is. Of deze handeling het aantal astma-exacerbaties doet afnemen, is nooit bewezen.

### Bestudeerde populatie

Uit lokale huisartsenpraktijken en het patiëntenbestand van de polikliniek longziekten van de auteurs rekruteerde men patiënten van zestien jaar en ouder met een klinische diagnose van astma, die dagelijks inhalatiecorticosteroiden gebruikten aan een dosering equivalent met 100 tot 2 000 µg beclometason per

dag. Patiënten werden geïncludeerd indien zij de afgelopen twaalf maanden tijdelijk orale corticosteroiden hadden ingenomen of de gebruikte dagelijkse dosis inhalatiecorticosteroiden hadden verdubbeld om een exacerbatie te behandelen of te voorkomen. Patiënten met een rookgedrag van meer dan tien pakjaren of onstabiel astma tijdens de inloofphase werden uitgesloten. Uiteindelijk werden 390 patiënten van gemiddeld vijftig jaar oud, met een voorspelde FEV<sub>1</sub> tussen 79% (SD 19,6) en 81% (SD 21,1), een **piek-stroom** tussen 382 liter/min (SD 97) en 386 liter/min (SD 96) en een symptoomscore tussen 0,5 (SD 0,7) en 0,4 (SD 0,7) op 4 (0=geen symptomen en 4=invaliderende symptomen) opgenomen in de studie.

### Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde dubbelblinde studie bood men de actieve groep (n=192) een inhalator aan met inhalatiecorticosteroid (overeenstemmend met het type inhalator en de soort en dosis corticosteroid die

