



SMART-methode: minder exacerbaties bij patiënten met persisterend astma?

Referentie

Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2018;319:1485-96. DOI: 10.1001/jama.2018.2769

Duiding

Yasmin Abid, UCL, en Neslin Sahan, UCL

Volgens de richtlijnen van de Global Initiative for Asthma (GINA) bestaat de initiële behandeling van astma uit de intermitterende (naargelang de nood) toediening van kortwerkende bèta2-agonisten (SABA) en een basisbehandeling bestaande uit een lage dosis inhalatiecorticosteroiden (ICS). Voor patiënten met persisterende symptomen en/of exacerbaties ondanks een lage dosis inhalatiecorticosteroiden wordt een associatie van inhalatiecorticosteroiden (ICS) en langwerkende bèta2-mimetica (LABA) met als redmedicatie kortwerkende bèta2-agonisten (SABA) of een associatie met lage dosis ICS/LABA aanbevolen.

Wanneer de patiënt symptomen vertoont of exacerbaties heeft ondanks een lage of matige dosis ICS/LABA als basisbehandeling of redmedicatie, wordt een combinatie met een sterke dosis ICS en LABA als basisbehandeling aanbevolen (1).

In Minerva hebben we reeds een systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration uit 2009 besproken over de effectiviteit en de veiligheid van het toevoegen van een LABA aan ICS als initiële behandeling voor persisterend astma (2,3). Bij volwassenen is er geen enkel overtuigend voordeel om als onderhoudsbehandeling bij licht tot matig astma (ESW $\geq 65\%$ van de voorspelde waarde) een combinatie van LABA+ICS versus ICS alleen op te starten. Bij kinderen zijn er onvoldoende gegevens.

Een andere meta-analyse die eveneens in 2010 in Minerva besproken werd, bracht zeer beperkte bewijzen aan over het belang van een behandeling met de vaste associatie formoterol+budesonide voor matige tot ernstige astma-exacerbaties bij patiënten (volwassenen of kinderen) die niet onder controle zijn met een onderhoudsbehandeling (4,5). Tijdens de update in 2013, ook besproken in Minerva, verduidelijkten de auteurs bovendien dat deze ene combinatie, gebruikt als onderhoudsbehandeling en redmedicatie, de toevlucht tot orale corticosteroiden deed dalen maar ook het risico van behandelingsstop wegens ongewenste effecten deed toenemen (6,7).

De voorop gestelde hypothese in deze meta-analyse was dat formoterol, dankzij zijn snelle werking een onmiddellijke verbetering van de symptomen zou geven en dat aanvullend budesonide een vroegtijdige steroïdale werking zou toelaten om op deze manier het risico van verdere verslechtering te verminderen. Het gebruik van de associatie LABA (formoterol) en ICS (budesonide) zowel als therapeutische onderhoudsstrategie als als beleid bij exacerbaties noemen we SMART, wat in het Engels staat voor *Single Maintenance And Reliever Therapy*.

Een nieuwe meta-analyse met 22 524 patiënten met een leeftijd van minstens 12 jaar (gemiddelde leeftijd van 42 jaar) waarvan 65% vrouwen en 341 kinderen tussen 4 en 11 jaar (mediane leeftijd van 8 jaar) waarvan 69% meisjes die lijden aan persisterend astma, onderzoekt de effectiviteit van de SMART-methode in vermindering van exacerbaties (8). De auteurs includeerden RCT's en observationele studies die de SMART-combinatie onderzochten versus ICS alleen of een combinatie met LABA als onderhoudsbehandeling. In alle studies kon men SABA als redmedicatie gebruiken. Men consulteerde de databanken EMBASE OVID en Cochrane Database of Systematic Reviews, alsook **ClinicalTrials.gov** en **World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform voor lopende studies**. 16 RCT's beantwoordden aan de inclusiecriteria waarvan 15 de SMART-methode evalueerden. Van de 16 RCT's hadden er 6 een hoog risico van bias in minstens 1 domein, Twee studies hadden geen enkel risico van bias in alle geëvalueerde domeinen en 6 vertoonden slechts 1 of 2 risico's van matige bias.

De primaire uitkomstmaten waren astma-exacerbaties waarvoor een systemische corticosteroidtherapie, een hospitalisatie of een bezoek aan de spoedgevallendienst noodzakelijk was.

Bij de patiënten van 12 jaar of ouder zag men een kleiner risico van exacerbaties met de SMART-methode:

- SMART-methode versus een combinatie met eenzelfde dosis ICS+LABA als onderhoudsbehandeling: RR 0,68 (met 95% BI van 0,58 tot 0,80; bewijs van hoge kwaliteit)
- SMART-methode versus ICS aan hoge dosis en LABA als onderhoudsbehandeling: RR 0,77 (met 95% BI van 0,60 tot 0,98; bewijs van hoge kwaliteit).

Bij kinderen van 4 tot 11 jaar zag men eveneens een kleiner risico van exacerbaties met de SMART-methode:

- SMART-methode versus ICS aan hoge dosis als onderhoudsbehandeling: RR 0,55 (met 95% BI van 0,32 tot 0,94; bewijs van lage kwaliteit)
- SMART-methode versus een combinatie van eenzelfde dosis ICS+LABA als onderhoudsbehandeling: RR 0,38 (met 95% BI van 0,23 tot 0,63; bewijs van zwakke kwaliteit).

Enkele RCT's die de SMART-methode vergeleken met eenzelfde dosis inhalatie-corticosteroiden toonden een verbetering van de ESW alsook een vermindering in gebruik van redtherapie.

Volgende tekortkomingen moeten worden opgemerkt: geen evaluatie van de ongewenste effecten verbonden met de SMART-methode, enkele geïncludeerde studies vertonen meerdere risico's van bias.

Besluit

Deze systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont aan dat het gebruik van de SMART-methode bij patiënten die lijden aan persisterend astma vergelijkbaar is met het gebruik van ICS (al dan niet gecombineerd met LABA) op vlak van vermindering van exacerbaties. Deze effectiviteit is vooral gebaseerd op een samengesteld eindpunt bestaande uit astma-exacerbaties waarvoor systemische corticosteroiden noodzakelijk zijn, hospitalisaties of bezoeken aan een spoedgevallendienst.

De huidige bewijzen voor kinderen tussen 4 en 11 jaar zijn beperkt, maar ze suggereren wel een vergelijkbare effectiviteit met SMART. Deze studie toont geen verband tussen SMART en verandering in levenskwaliteit. Het zou interessant zijn mochten volgende studies deze criteria analyseren.

Voor de praktijk

In 2018 vermeldde GINA (1) dat eens de behandeling van astma ingesteld is, de volgende stappen berusten op een evaluatiecyclus bestaande uit behandelingsaanpassingen en bepalen van de respons. De behandelingsschema's worden verhoogd naargelang de noodzaak. ICS als onderhoudsbehandeling + SABA als redmedicatie of ICS/LABA als onderhoudsbehandeling + SABA of SMART-methode worden aanbevolen volgens vaste stappen. GINA haalt aan dat de SMART-aanpak op een significante manier het risico van exacerbaties reduceert en toelaat om astma op een gelijkwaardige manier te controleren als met ICS/LABA + SABA of ICS aan hoge dosis + SABA waarbij de totale toegediende dosis inhalatiecorticosteroiden in beide gevallen verminderd wordt. De hier besproken studie trekt deze aanbevelingen niet in twijfel.

Referenties

1. Global Strategy for asthma management and prevention. GINA report 2018. (Beschikbaar via: www.ginasthma.org) (Website geraadpleegd op 13 september 2018).
2. Chevalier P. Persisterend astma: LABA toevoegen aan inhalatiecorticosteroiden als initiële behandeling? *Minerva* 2010;9(3):28-9.
3. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD005307.pub2
4. Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and inhaled steroid versus beta2-agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 1. DOI : 10.1002/14651858.CD007085.pub2
5. Chevalier P. Budesonide en formoterol voor astma-exacerbaties? *Minerva* 2009;8(10):140-1.
6. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD007313.pub3
7. La rédaction Minerva. Formoterol en budesonide combineren voor de onderhoudsbehandeling en voor exacerbaties van astma? *Minerva bondig* 15/06/2014.
8. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1485-96. DOI: 10.1001/jama.2018.2769