



De associatie van een inhalatiecorticosteroid met een langwerkende β 2-agonist indien nodig als preventieve behandeling voor exacerbaties bij volwassenen met mild astma

Referentie

Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet ; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Mild astma omvat intermitterend en mild persisterend astma volgens de classificatie van het Global Initiative for Asthma (GINA). Men kan mild astma definiëren als de aanwezigheid van symptomen gedurende ten minste 12 maanden in afwezigheid van een continue behandeling met bronchodilatoren en zonder onderliggende bronchiale obstructie (éénsecondewaarde (ESW) of expiratoire piekstroom (PEF) $\geq 80\%$), gebruik van kortwerkende β 2-agonisten (SABA) (enkele inhalaties per week) en continu gebruik van een lage dosis inhalatiecorticosteroiden (ICS) (equivalent van ≤ 500 mcg beclometasondipropionaat per dag), met weinig of geen exacerbaties (≤ 1 per jaar) behandeld met zelfmedicatie volgens schema of specifieke verzorging, maar zonder ziekenhuisopname, en indien mogelijk zonder orale corticosteroidtherapie (1). Een studie met belangrijke beperkingen toonde aan dat in geval van een exacerbatie de vaste combinatie van beclometasondipropionaat (250 μ g) en salbutamol (100 μ g) volgens noodzaak effectiever was dan salbutamol alleen op vlak van de ochtendlijke PEF bij volwassenen met mild persisterend astma die geen onderhoudstherapie kregen (2,3). Minerva concludeerde daarom dat bij gebrek aan andere studies over dit specifieke onderwerp de huidige praktijkrichtlijnen voor de behandeling van astma behouden blijven, namelijk een behandeling met SABA indien nodig en een onderhoudstherapie van inhalatiecorticosteroiden (ICS) alleen voor patiënten met meer frequente symptomen. Een systematische review van de Cochrane Collaboration uit 2013 toonde de meerwaarde aan van een combinatie van ICS en SABA om astma-exacerbaties te voorkomen (4).

Recentelijk zijn drie gerandomiseerde studies uitgevoerd waarbij een behandeling indien nodig vergeleken werd met een onderhoudsbehandeling met ICS (5-7). Een vierde dubbelblinde placebogecontroleerde gerandomiseerde studie (8) vergeleek drie soorten behandelingen: 1) albuterol indien nodig (twee inhalaties van 100 μ g) (SABA); 2) budesonide (ICS) (twee inhalatie van 200 μ g per dag) plus albuterol indien nodig; 3) combinatie van 200 μ g budesonide en 6 μ g formoterol (ICS+LABA) indien nodig. Deze studie werd gesponsord door de farmaceutische industrie en de Nieuw-Zeelandse Raad voor Gezondheidsonderzoek. De belangrijkste inclusiecriteria waren het gebruik van SABA als enige behandeling voor astma in de voorbije 3 maanden en het feit dat SABA op minstens twee tijdstippen gebruikt werd, echter gemiddeld tweemaal of minder per dag, in de voorbije 4 weken. De belangrijkste exclusiecriteria waren ziekenhuisopname voor astma in de voorbije 12 maanden en ofwel een voorgeschiedenis van roken van meer dan 20 pakjaren ofwel het optreden van respiratoire symptomen bij rokers ouder dan 40 jaar met minstens 10 pakjaren. De primaire uitkomstmaat was het aantal astma-exacerbaties per patiënt per jaar, gedefinieerd als een verergering van astma resulterend in een dringende consultatie, een voorschrift voor systemische corticosteroiden (wat gelijk staat met een ernstige exacerbatie) en/of een episode van verhoogd gebruik van SABA binnen de 24 uur.

In de analyse includeerde men 668 van de 675 gerandomiseerde patiënten. Het aantal astma-exacerbaties per patiënt per jaar was lager in de budesonide/formoterolgroep dan in de albuterolgroep (0,195% versus 0,400%; RR 0,49 met 95% BI van 0,33 tot 0,72 ; $p < 0,001$) maar verschilde niet significant tussen de budesonide/formoterolgroep en de budesonide-onderhoudsgroep (0,195% versus 0,175%; RR 1,12 met 95% BI van 0,70 tot 1,79; $p = 0,65$). Het aantal ernstige exacerbaties was lager in de budesonide/formoterolgroep dan in de albuterolgroep (9 versus 23; RR 0,40 met 95% BI van 0,18 tot 0,86) en de budesonide-onderhoudsgroep (9 versus 21; RR 0,44 met 95% BI van 0,20 tot 0,96). De incidentie en de aard van de gemelde ongewenste effecten komen overeen met deze uit vorige studies.

Besluit

Deze multicenter dubbelblinde gerandomiseerde studie van goede methodologische kwaliteit toont na 1 jaar aan dat de combinatie budesonide/formoterol indien nodig superieur is aan albuterol indien nodig voor de preventie van exacerbaties bij volwassenen met mild astma. De combinatie van een inhalatiecorticosteroid en een langwerkende β 2-agonist (ICS+LABA) indien nodig is dus effectiever dan kortwerkende β 2-agonisten (SABA). Het effect van deze aanpak verschilt niet met deze van een onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden en een kortwerkende β 2-agonist indien nodig.

Voor de praktijk

De gepubliceerde resultaten van recente gerandomiseerde studies, waaronder de studie die hier besproken wordt, zouden moeten leiden tot een herziening van onze aanpak van mild astma zoals hierboven gedefinieerd (5-8). De behandeling om exacerbaties te voorkomen bestaat uit de combinatie van een inhalatiecorticosteroid en een langwerkende β 2-agonist (CSI+LABA) geïnitieerd door de patiënt op het moment dat er zich symptomen voordoen. Deze gegevens zijn reeds geïntegreerd in de GINA-aanbevelingen (9).

Referenties

1. Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007;62:591-604. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x
2. Laekeman G. Bij mild astma: enkel puffen bij piepen met inhalatiecorticosteroid en salbutamol? *Minerva* 2007;6(9):148-9.
3. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2040-52. DOI: 10.1056/NEJMoa063861
4. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD009019.pub2
5. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274
6. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275
7. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:919-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31948-8
8. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963
9. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019;53:1901046. DOI: 10.1183/13993003.01046-2019