



Belang van een triple therapie CSI-LABA-LAMA bij persisterende astma die niet onder controle is met een bitherapie CSI-LABA?

Referentie

Kim LH, Saleh C, Whalen-Browne A, et al. Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2021;325:2466-79. DOI: 10.1001/jama.2021.7872

Duiding

Maureen Lanssen, assistante en médecine générale, UCLouvain ; Louise Joly, CUMG ULiège ; Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain

Astma vertegenwoordigt het grootste aandeel van alle chronische luchtwegaandoeningen (1). Astma-exacerbaties zijn vervelend voor de patiënt en diens omgeving en vormen een belasting voor het gezondheidszorgsysteem. Minerva besprak eerder al (2) een methodologisch goed uitgevoerde, gerandomiseerde, dubbelblinde multicenterstudie met een duur van één jaar (3). Daaruit bleek dat budesonide plus formoterol, gebruikt volgens behoefte, superieur was aan albuterol, gebruikt volgens behoefte, om exacerbaties bij volwassen patiënten met lichte astma te voorkomen. We kwamen tot het besluit dat de combinatie van een inhalatiecorticosteroid en een langwerkende β_2 -agonist (ICS+LABA), toe te dienen bij symptomen, beter was dan een kortwerkende β_2 -agonist (SABA) alleen. GINA heeft de resultaten van deze studie geïntegreerd in zijn aanbevelingen van 2019 (4). Minerva nam ook een systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit onder de loep (5,6). Hieruit bleek dat het gebruik van SMART bij patiënten met persisterende astma in vergelijking met het gebruik van inhalatiecorticosteroiden (al dan niet gecombineerd met SABA) geassocieerd was met minder exacerbaties. De werkzaamheid was voornamelijk gebaseerd op een samengestelde uitkomstmaat, waaronder astma-exacerbaties met nood aan systemische corticosteroiden, ziekenhuisopnames of bezoeken aan de spoedgevallendienst. Daarnaast beoordeelde Minerva tevens een systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration met head-to-headvergelijkingen tussen tiotropium en salmeterol als adjuvante therapie voor astma die onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroiden alleen (7,8). Het bewijs van deze systematische review was beperkt omdat de studies een duur van minder dan 6 maanden hadden en omdat de waargenomen resultaten zeer onnauwkeurig waren. Dat laatste was vooral omdat er te weinig vergelijkingen op het vlak van exacerbaties en ernstige ongewenste gebeurtenissen waren. We concludeerden dat LABA, gezien de veel grotere hoeveelheid beschikbaar bewijs, als adjuvante therapie eerste keuze is in situaties waar astma met inhalatiecorticosteroiden alleen niet adequaat onder controle kan worden gehouden.

Sinds de aanbevelingen van 2019 van het Global Initiative for Asthma (GINA) bestaat de onderhoudsbehandeling voor persisterende astma uit inhalatiecorticosteroiden (ICS) + langwerkende bèta-2-agonisten (LABA) bij mensen ouder dan 12 jaar (hoog niveau van bewijskracht) (4). In zeer ernstige gevallen kan een adjuvante therapie worden overwogen (9).

Het is van belang te weten of het initiëren van een langwerkende muscarineantagonist (LAMA) in de onderhoudsbehandeling van volwassenen of adolescenten met ongecontroleerde persisterende astma geassocieerd is met andere klinische resultaten en ongewenste effecten. Een systematische review met meta-analyse had als doel de klinische werkzaamheid en veiligheid van triple therapie (LABA-LAMA-CSI) versus bitherapie met LABA-CSI te vergelijken bij patiënten (volwassenen of kinderen van ≥ 6 jaar) met persisterende astma (10).

Het literatuuronderzoek is exhaustief. Er werd gezocht in de databanken van MEDLINE, Embase, CENTRAL, ICTRP, FDA en EMA, voor de periode november 2017 tot 8 december 2020, zonder taalrestrictie. Twee beoordelaars voerden de gegevensextractie onafhankelijk van elkaar uit en beoordeelden het risico van bias.

De eindpunten zijn relevant, namelijk klinische werkzaamheid (optreden van exacerbaties, astmacontrole, astmagerelateerde levenskwaliteit) en veiligheid (mortaliteit, optreden van ernstige en niet-ernstige ongewenste effecten).

De meta-analyses maakten gebruik van het random-effectsmodel, en men maakte gebruik van gegevens over exacerbaties op patiëntniveau. De Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-methodiek werd gebruikt om de kwaliteit van het bewijsmateriaal te beoordelen.

In totaal werden 20 RCT's geanalyseerd, met 11 894 kinderen en volwassenen (gemiddelde leeftijd 52 jaar [range 9-71 jaar]; 57,7% vrouwen), die 3 types LAMA gebruikten (tiotropium (N=6; n=9 032; umeclidinium (N=2, n=2 455); glycopyrronium (N=5, n=45 391); 2 studies gebruikten tiotropium en glycopyrronium.

Voor triple therapie versus bitherapie zag men:

- een vermindering van het risico van ernstige exacerbatie (N=7, n=10 109); 0,35 versus 0,41; RR 0,85 met 95% BI van 0,78 tot 0,92; $I^2=0\%$.
- een vermindering van het hebben van ten minste één exacerbatie per jaar (N=9, n=9 932); 22,7% versus 27,4%; RR 0,83 met 95% BI van 0,77 tot 0,90; hoog niveau van bewijskracht
- statistisch significante verbetering van de astmacontrole (N=14, n=11230); gemiddeld verschil op ACQ-7 schaal -0,04 met 95% BI van -0,07 tot -0,01; hoog niveau van bewijskracht
- geen significant verschil in astma-gerelateerde kwaliteit van leven (N=7, n=5 247); gemiddeld verschil in AQLQ-score 0,05 met 95% BI -0,03 tot 0,13; matig niveau van bewijskracht
- geen verschil in mortaliteit (N=17, n=11 595); 0,12% versus 0,12%; RR 0,96 met 95% BI van 0,33 tot 2,75; hoog niveau van bewijskracht
- een statistisch significante toename van droge mond en dysphonia (N=10, n=7 395); 3,0% versus 1,8%; RR 1,65 met 95% BI van 1,14 tot 2,38; hoog niveau van bewijskracht); ernstige ongewenste effecten waren niet significant verschillend tussen de groepen (matig niveau van bewijskracht).

Deze systematische review werd gerapporteerd volgens de PRISMA-criteria en werd op een nauwgezette manier uitgevoerd. De auteurs stelden geen publicatiebias vast. Opvallend is de geringe heterogeniteit tussen de studies en het lage risico van bias (beoordeeld met behulp van de RoB-tool). Sensiviteitsanalyses, waarbij studies met een hoog risico op bias geëxcludeerd werden, bevestigden de resultaten. De veranderingen in eensecondewaarden waren gering, maar de klinische betekenis ervan is moeilijk te definiëren wanneer de vooraf vastgelegde drempels voor klinisch verschil niet zijn gehaald. De auteurs maken ook melding van enkele tekortkomingen. Ten eerste, hoewel vele studies een samengesteld resultaat van ernstige astma-exacerbatie rapporteerden, maken er slechts 3 melding van een verslechtering van elke categorie van ernstige exacerbatie. Daarom is het onmogelijk om met grote zekerheid te bepalen of een specifieke component van het samengestelde resultaat van ernstige exacerbatie de oorzaak is van het waargenomen verschil. Ten tweede werden cross-over RCT's in deze studie opgenomen en geanalyseerd als parallelle studies. Ze maakten echter slechts een klein deel uit van de volledige studiepopulatie (448 van de 11 894 geïncludeerde patiënten). De resultaten waren robuust voor deze subgroep en de sensitiviteitsanalyses hielden hiermee rekening.

GINA benadrukt dat het belangrijkste risico van een exacerbatie bij een astmapatiënt een slechte astmacontrole is. Worden eveneens beschouwd als risicofactoren: ≥ 1 exacerbatie hebben doorgemaakt in het voorgaande jaar, slechte therapietrouw, inadequaat gebruik van inhalatoren, chronische sinusitis of roken (11). Kunnen sommige van deze risicofactoren een invloed hebben op een grotere of kleinere respons op de LAMA? Het protocol voor deze systematische review omvatte geen opdeling van de patiënten naargelang bekende risico's. Het kan de moeite zijn om zich in een later stadium over deze vraag te buigen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Sinds 2019 beveelt GINA (Global Initiative for Asthma) inhalatiecorticosteroiden (ICS) + langwerkende bèta-2-agonisten (LABA) aan als onderhoudsbehandeling voor astma bij personen ouder dan 12 jaar (11). In zeer ernstige gevallen kan een adjuvante therapie overwogen worden (9).

In 2021 beveelt GINA langwerkende muscarineantagonisten (LAMA's) aan bij persisterende astma ondanks middelhoge tot hoge doses ICS-LABA (Step 5 van GINA) (11). In stadium 4 is het belangrijk ervoor te zorgen dat voldoende ICS-doses correct worden toegediend alvorens de toevoeging van een LAMA te overwegen.

Besluit

Deze systematische review met meta-analyse van goede kwaliteit toont dat bij patiënten met persisterende astma onder ICS-LABA, triple therapie met ICS-LABA-LAMA, in vergelijking met bitherapie, geassocieerd is met significant minder ernstige exacerbaties en een bescheiden verbetering in de astmacontrole, zonder significante verschillen in levenskwaliteit of mortaliteit.

Referenties

1. Chronic asthma. Médecins sans Frontières Medical Guidelines.
2. Sculier JP. De associatie van een inhalatiecorticosteroïd met een langwerkende β 2-agonist indien nodig als preventieve behandeling voor exacerbaties bij volwassenen met mild astma. Minerva bondig 15/06/2020.
3. 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
4. Global initiative for Asthma. Guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme. Mise à jour 2019. URL : <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/09/GINA-2019-main-Pocket-Guide-French-wms.pdf>
5. Abid Y, Sahan N. SMART-methode: minder exacerbaties bij patiënten met persisterend astma? Minerva bondig 15/02/2019.
6. 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
7. Van Meerhaeghe A. Asthme mal contrôlé sous CSI chez l'adulte : ajout de LAMA ou de LABA ? Minerva 2016;15(3):68-72.
8. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD011438.pub2
9. BCFI. Onderhoudsbehandeling van astma. Folia september 2020.
10. Kim LH, Saleh C, Whalen-Browne A, et al. Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2021;325:2466-79. DOI: 10.1001/jama.2021.7872
11. Global initiative for Asthma. Guide de poche pour le traitement et la prévention de l'asthme. Mise à jour 2021. URL : <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Pocket-Guide-2021-V2-WMS.pdf>