

Persisterend astma: LABA toevoegen aan ICS als initiële behandeling?

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van de associatie van inhalatiecorticosteroiden (ICS) met langwerkende β_2 -mimetica (LABA) in vergelijking met ICS alleen (aan eenzelfde of hogere dosis) voor de onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen en kinderen die nog geen ICS kregen?
- **Achtergrond** Het is algemeen aanvaard dat ICS de onderhoudsbehandeling zijn van astma voor de preventie van exacerbaties¹. Wanneer het astma onvoldoende onder controle is met ICS, kan men overwegen om een LABA toe te voegen. Het nut om meteen te starten met deze twee geneesmiddelen is nog niet geëvalueerd in een systematisch literatuuroverzicht.

Analyse
P. Chevalier

Referentie

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.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PsycINFO (tot mei 2008); handmatig opzoeken van artikelen in tijdschriften voor pneumologie en van abstracts bij congressen; raadplegen van de referenties van de geïncludeerde studies, van auteurs en van farmaceutische firma's.

Geselecteerde studies

- inclusie van 27 RCT's (n= 8050) die de associatie ICS-LABA als onderhoudsbehandeling (dus geen aanvalsbehandeling) vergelijken met ICS alleen, met dezelfde of een hogere dosis, al of niet in vergelijking met placebo
- exclusie van cross-overstudies.

Bestudeerde populatie

- 22 studies bij volwassenen
- vijf studies bij kinderen \geq twee jaar
- patiënten met milde tot matige astma (éénsecondewaarde (ESW) \geq 65% van de voorspelde waarde), symptomatisch, zonder behandeling met ICS gedurende de voorbije maand.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal patiënten met minstens één astma-exacerbatie waarvoor systemische toediening van corticosteroiden (vijf tot tien dagen) vereist is
- secundaire uitkomstmaten: hospitalisatie, longfunctie (ESW), kwaliteit van leven, nood aan kortwerkende β_2 -mimetica, stopzetten van de behandeling, ongewenste effecten
- resultaten uitgedrukt in relatief risico voor dichotome variabelen en in gemiddeld verschil of in gemiddeld gewogen verschil voor continue variabelen.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat
 - ICS + LABA versus ICS aan dezelfde dosis: RR 1,04; 95% BI van 0,73 tot 1,47, niet significant
 - ICS + LABA versus ICS aan een hogere dosis: meer orale corticosteroiden vereist bij de associatie (RR 1,24; 95% BI

van 1 tot 1,53); over 43 weken hadden 9/100 patiënten met ICS aan hogere dosis en 11/100 patiënten (95% BI van 9 tot 14) met de associatie minstens één astma-exacerbatie

• secundaire uitkomstmaten

- ICS + LABA versus ICS aan dezelfde dosis: geen significant verschil voor astma-exacerbaties die hospitalisatie vereisen; ten opzichte van de aanvangswaarden verbeterden LABA wel de ESW en de symptomen (SMD -0,26; 95% BI van -0,37 tot -0,14) en verminderden ze het gebruik van kortwerkende β_2 -mimetica als rescuemedicatie; geen significant verschil voor ernstige of alle ongewenste effecten en voor het stopzetten van de behandeling in het algemeen of omwille van onvoldoende astmacontrole
- ICS + LABA versus ICS aan hogere dosis: studie-uitval om eender welke reden kwam meer voor met de associatie (RR 1,31; 95% BI van 1,07 tot 1,59); geen statistisch significant verschil voor ongewenste effecten (alle of ernstige); onvoldoende andere gegevens over veiligheid.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met milde of matige astma die nog geen ICS kregen, de associatie van ICS met LABA, in vergelijking met ICS alleen, het aantal patiënten dat nood heeft aan orale corticosteroiden niet significant verminderde. De associatie gaf wel meer verbetering van de longfunctie, verminderde de symptomen en in beperkte mate de nood aan rescuemedicatie met β_2 -mimetica. In vergelijking met de associatie was het starten met een hogere dosis ICS effectiever voor het verminderen van het aantal astma-exacerbaties waarvoor systemische corticosteroiden vereist zijn en was er eveneens minder uitval. Ook al reageerden kinderen waarschijnlijk gelijkaardig op de therapie als volwassenen, toch kunnen we voor deze leeftijdsgroep wegens onvoldoende gegevens geen besluiten trekken.

Financiering: intern: Canadian Cochrane Network, McGill University Canada; extern: FD kreeg een prijs vanwege het 'Fonds de la Santé du Québec'.

Belangenconflicten: twee auteurs kregen verschillende vergoedingen van firma's die geneesmiddelen voor astma op de markt brengen.

1. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2006. www.ginasthma.com
2. Adams N, Lasserson TJ, Cates CJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4.
3. Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, et al. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 4.
4. Chevalier P. Astma en langwerkende β_2 -mimetica. *Minerva* 2007;6(5):74-6.

5. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904-12.
6. Walters EH, Gibson PC, Lasserson TJ, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 1.
7. Lemeire C, Bai T, Balter M, et al; Canadian Adult Consensus Group of the Canadian Thoracic Society. Adult asthma guidelines update 2003. *Can Respir J* 2004;11(suppl A):9A-18A.

Methodologische beschouwingen

Deze update van een vroegere meta-analyse is methodologisch zeer goed opgezet, met een uitgebreide zoektocht in de literatuur, een nauwkeurige selectie van studies volgens welomschreven inclusie- en exclusiecriteria en het opsporen van het risico van bias. Zo evalueerde men de manier van toewijzing, blinding en verwerking van ontbrekende gegevens (indien nodig contactname met auteurs en firma's). De auteurs zochten publicatiebias op. In het geval van heterogeniteit (I^2 test $\geq 25\%$) gebruikten ze het random effects model voor hun analyses. Als equivalente doses voor inhalatiecorticosteroiden kozen ze correct voor $1 \mu\text{g}$ beclometasondipropionaat = $1 \mu\text{g}$ budesonide = $0,5 \mu\text{g}$ fluticasonpropionaat. Ze voerden ook sensitiviteitsanalyses uit om het eventuele effect op te sporen van het risico van bias, publicatiestatus, financieringsbron en keuze van het ICS.

Resultaten in perspectief

De werkzaamheid van ICS voor de onderhoudsbehandeling van astma is goed aangetoond² en alle richtlijnen bevelen deze behandeling aan als eerste stap.

De werkzaamheid van LABA als onderhoudsbehandeling van astma is eveneens goed aangetoond, maar dan als toevoeging aan ICS, indien het astma onvoldoende onder controle is met ICS alleen. Een systematisch literatuuronderzoek van de Cochrane Collaboration toonde de meerwaarde aan van deze associatie versus een verhoogde dosis ICS voor longfunctie (significante verbetering van ESW en van dagen zonder symptomen (WMD 11,90%; 95% BI van 7,37 tot 16,44), met minder nood aan kortwerkende β_2 -mimetica³. Er was verder geen significant verschil voor ongewenste effecten, maar de associatie leidde tot minder studie-uitval omwille van onvoldoende astmacontrole. De gebruikte uitkomstmaten waren over het algemeen wel minder relevant dan deze in het hier besproken onderzoek.

Minerva besprak reeds eerder een meta-analyse waarbij de veiligheid van LABA in vraag werd gesteld^{4,5}. Deze meta-analyse includeerde de gegevens van 33 826 patiënten met astma, die weinig ernstige gebeurtenissen (ernstige exacerbaties, overlijden) doormaakten. In een latere meta-analyse van de Cochrane Collaboration groepeerden de auteurs gegevens van 42 333 patiënten⁶. Uit de resultaten bleek dat het veiligheidsrisico zich vooral voordeed bij patiënten die hun ICS niet namen en dat bij Afro-Amerikanen de resultaten nog nader onderzocht moesten worden. Op basis van deze gegevens geeft een Canadese richtlijn duidelijk aan om bij de behandeling van astma geen LABA te gebruiken zonder ICS⁷.

De hier besproken meta-analyse beoogde een alternatieve aanpak, die volgens de auteurs reeds frequent voorkomt in de praktijk, nl. bij patiënten met milde tot matige astma zonder onderhoudsbehandeling met ICS, meteen starten met de associatie van LABA en ICS. De auteurs kozen voor een zeer relevante primaire uitkomstmaat: het aantal patiënten met minstens één astma-exacerbatie die systemische corticosteroiden vereist gedurende vijf tot tien dagen. In vergelijking met ICS alleen, levert de associatie voor dit eindpunt geen voordeel op. Voor enkele minder belangrijke eindpunten waren er wel een aantal voordelen. In vergelijking met hogere doses ICS verhoogde de associatie lichtjes (statistisch randsignificant) het risico van het primaire eindpunt en het aantal patiënten dat de studie stopzette. Zoals de auteurs zelf aangeven, is er dus niet aangetoond dat de combinatietherapie werkzamer is. Wat is de relatieve veiligheid van deze associatie? De hier besproken meta-analyse toont aan dat de associatie van LABA + ICS op het vlak van veiligheid niet méér problemen geeft dan ICS alleen. Toch moeten we erop wijzen dat er met LABA (zeldzame) ernstige ongewenste effecten beschreven zijn in meta-analyses met zeer veel patiënten (zie hoger). De hier besproken meta-analyse bevat gegevens van slechts 8 050 patiënten, wat een belangrijke beperking kan zijn voor het opsporen van (zeer) zeldzame ongewenste effecten.

Voor de praktijk

Voor de onderhoudsbehandeling van astma raden de huidige richtlijnen in de eerste plaats aan om een ICS voor te schrijven. Bij falen van deze behandeling wordt een LABA toegevoegd. Voor de meer en meer courante aanpak om onmiddellijk te starten met de associatie van LABA en ICS, is er geen enkel hard bewijs voor de superioriteit van de associatie tegenover ICS alleen. De auteurs van deze meta-analyse raden dan ook aan om deze optie niet te volgen. De mogelijk ernstige, maar zeldzame ongewenste effecten van LABA bij patiënten met astma, moeten aanzetten om de associatie van LABA en ICS te behouden als tweede stap in de behandeling. De gegevens bij kinderen zijn veruit onvoldoende om voor deze leeftijdsgroep besluiten te kunnen trekken.

● Besluit Minerva

Deze methodologisch goed opgezette meta-analyse toont aan dat er geen bewijs is om bij milde tot matige astma bij volwassenen het starten van een onderhoudsbehandeling met langwerkende β_2 -mimetica + inhalatiecorticosteroiden te verkiezen boven inhalatiecorticosteroiden alleen. Er bestaan onvoldoende gegevens bij kinderen. De aanbeveling om te starten met een inhalatiecorticosteroid als onderhoudsbehandeling blijft dus geldig.