

De rol van langwerkende β_2 -agonisten bij chronisch persisterend astma

- LAZARUS SC, BOUSHEY HA, FAHY JV, ET AL. Long-acting β_2 -agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2583-93. (SOCS-studie)
- LEMANSKE RF, SORKNESS CA, MAUGER EA, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2594-603. (SLIC-studie)

Duiding: J. BUFFELS

Klinische vraag Vormen langwerkende β_2 -agonisten een alternatief voor inhalatiecorticosteroiden in de behandeling van chronisch persisterend astma?

Achtergrond De huidige astmarichtlijnen bevelen aan om langwerkende β_2 -agonisten aan de behandeling toe te voegen indien de symptomen met lage tot middelmatige dosissen inhalatiecorticosteroiden onvoldoende onder controle zijn. Deze maatregel zou effectiever zijn dan het verhogen van de dosis inhalatiesteroïden. Het is echter onvoldoende aangetoond of men langwerkende β_2 -agonisten als monotherapie kan gebruiken voor de behandeling van astma dat onvoldoende onder controle is met wekelijks gebruik van twee tot drie dosissen kortwerkende β_2 -agonisten. Eveneens bestaat er onzekerheid of men na toevoeging van langwerkende β_2 -agonisten de dosis inhalatiesteroïden mag verlagen of stopzetten zonder verhoogd risico op therapiefalen. Inhalatiesteroïden zouden in tegenstelling tot langwerkende β_2 -agonisten de inflammatie beperken. De vraag is of dit verschil in werkingsmechanisme tot uiting komt in een verschillende effectiviteit op lange termijn.

Bestudeerde populatie Uit de patiëntenpopulatie van zes poliklinieken werden 422 personen geselecteerd. De inclusiecriteria waren: leeftijd tussen 12 en 65 jaar, éénsecondewaarde (ESW) minder dan 80% met gebruik van inhalatiecorticosteroiden (ICS) en meer dan 40% zonder gebruik van ICS, stijging van ESW met 12% na inhalatie van albuterol, niet-roker, afwezigheid van andere chronische ziekten. Na een inloophase van zes weken waarin tweemaal per dag werd behandeld met 400 mg triamcinolon werden 361 patiënten verdeeld over twee studies. Er werden 164 personen met een gemiddelde leeftijd van 31 jaar van wie 57 mannen, opgenomen in de *Salmeterol or Corticosteroids (SOCS)-studie*. Zij hadden tijdens de laatste twee weken een ESW > 80% met gemiddelde piekstroomvariabiliteit (PEF) van minder dan 20%. 175 personen met een gemiddelde leeftijd van 35 jaar van wie 82 mannen die niet aan hogere genoemde selectiecriteria voldeden, werden opgenomen in de *Salmeterol ± Inhaled Corticosteroids (SLIC)-studie*. In beide studies waren de variabelen gelijkmatig verdeeld over de verschillende groepen (tabel 1). De patiënten werden gestratificeerd naar klinisch centrum, luchtwegreactiviteit (PC20), etniciteit, geslacht en leeftijd.

	SOCS-studie	SLIC-studie
ESW (% voorspelde waarde)	94% (SD 9%)	73% (SD 11%)
Ochtend PEF (l/ min)	450 l/min (SD 107 l/ min)	423 l/min (SD 120 l/ min)
Avond PEF (l/ min)	460 l/min (SD 106,5 l/ min)	431 l/min (SD 110 l/ min)
PC20 (IQR)*	0,872 (0,277-2,050)	1,266 (-1,136 tot 1,400)
Sputumeosinofielen (IQR)	0,63 (0,0-2,0)	?
Uitgeademde NO (IQR)	14,7 (8,8-29,7)	20,23 (14,4-25,6)

Tabel 1: Beschrijving van de onderzoekspopulaties van de SOCS-studie en de SLIC-studie (gemiddelde waarden).

*Luchtwegreactiviteit of de mediane (IQR) dosis metacholine nodig om de ESW met 20% te doen dalen.

Onderzoeksoepzet Beide studies zijn gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd. In de *SOCS-studie* kreeg één groep (n=54) 400 µg triamcinolon tweemaal per dag, een tweede groep (n=54) kreeg 42 µg salmeterol tweemaal per dag en een laatste groep (n=56) kreeg placebo. Na 16 weken volgde een periode van zes weken waarin de patiënten enkel placebo kregen.

In de *SLIC-studie* kregen 154 patiënten naast 400 µg triamcinolon tweemaal per dag ook 42 mg salmeterol tweemaal per dag tijdens een salmeterol-introductiefase van twee weken. De overige 21 patiënten kregen triamcinolon en placebo. Tijdens de triamcinolon-reductiefase van acht weken werd in de placebogroep en in de helft van de salmeterolgroep de dosis triamcinolon met 50% gereduceerd. In de daaropvolgende triamcinolon-eliminatiefase die eveneens acht weken duurde, werd triamcinolon in beide groepen volledig gestopt (respectievelijk 'placebo-minus'-groep en 'salmeterol-minus'-groep). In de andere helft van de salmeterolgroep bleef de dosis triamcinolon ongewijzigd ('salmeterol-plus'-groep).

De deelnemers noteerden tweemaal per dag het optreden van symptomen (hoest, sputumproductie, dyspnoe, wheezing, druk op de borst) en kenden hieraan een score toe (van 0=geen symptomen tot 3=ernstige symptomen). Tevens noteerden zij het aantal gebruikte puffs met kortwerkende β_2 -mimetica alsook het optreden van tussenkomende ziektes en hospitalisaties. De piekstroom werd tweemaal per dag ('s morgens en 's avonds) gemeten. De patiënten werden op regelmatige tijdstippen door de onderzoekers geëvalueerd. Dan werd ook een vragenlijst in verband met levenskwaliteit ingevuld, de ESW en de PC20 gemeten en het sputum geanalyseerd.

Uitkomstmeting In de *SOCS-studie* was de *primaire uitkomst* een verandering in ochtendpiekstroom (PEF) tussen de laatste week van de inlooperperiode en de laatste week van de behandelingsperiode, alsook tussen de laatste week van de inlooperperiode en de laatste week van de uitlooperperiode.

In de *SLIC-studie* was *primaire uitkomst* de tijd tussen randomisatie en therapiefalen gedefinieerd als daling in ESW of ochtendpiekstroom met meer dan 20% in vergelijking met de waarden bereikt op het einde van de inlooperfase en/ of nood aan meer dan 16 puffs albuterol per dag en/ of nood aan spoedopname en/ of gebruik van orale of parenterale corticosteroiden.

Voor beide studies waren de *secundaire uitkomsten*: veranderingen in ESW, ochtend- en avondpiekstroom, metacholinerespons, symptoomscore, gebruik van kortwerkende β_2 -agonisten en levenskwaliteitscore. Voor de SOCS-studie volgde men ook de samenstelling van sputum (aantal eosinofielen, hoeveelheid eosinofiel kationisch proteïne (ECP), hoeveelheid tryptase) en uitgeademde NO als indicatoren van inflammatie. Voor de analyse van de resultaten gebruikte men in beide studies zowel het **intention-to-treat** (ITT) principe als het **last-observation-carried-forward** (LOCF) principe.

Resultaten In de SOCS-studie stelde men volgens intention-to-treat geen significant verschil in ochtendpiekstroom vast tussen de drie groepen. In de triamcinolongroep was er in vergelijking met de placebo- en de salmeterolgroep significant minder therapiefalen (respectievelijk 6% vs 36%; $p < 0,001$ en 6% vs 24%; $p = 0,004$) en exacerbaties (respectievelijk 7% vs 29%; $p = 0,003$ en 7% vs 20%; $p = 0,04$). Bij vergelijking van de salmeterolgroep met de triamcinolongroep volgens LOCF zag men enkel een significante stijging in inflammatieparameters. De andere uitkomsten waren niet significant verschillend tussen de twee groepen. In de salmeterolgroep was, in vergelijking met de placebogroep, een significante stijging in ochtendpiekstroom en levenskwaliteitscore naast een significante daling in gebruik van kortwerkende β_2 -agonisten en symptoomscore. Voor de andere uitkomsten waren er geen significante verschillen.

Een vergelijking in ochtendpiekstroom tussen het einde van de inlooperperiode en het einde van de uitlooperperiode leverde volgens intention-to-treat geen significante verschillen tussen de drie groepen. Het aantal gevallen van therapiefalen tijdens de uitlooperperiode was enkel in de placebogroep significant hoger ten opzichte van de triamcinolongroep ($p = 0,004$). Uit de SOCS-studie besluiten de auteurs dat overschakeling naar monotherapie met salmeterol bij patiënten met astma dat onder controle is met lage dosis triamcinolon, gepaard gaat met klinisch significante verslechtering van astmacontrole.

In de *SLIC-studie* faalde de therapie bij 50 van de 167 (29,9%) patiënten die opgenomen werden in de salmeterol-introductiefase. In de 'placebo-minus'-groep faalde 47,4% (95% BI 24,5-70,3), in de 'salmeterol-minus'-groep 43,2% (95% BI 31,7-54,7) en in de 'salmeterol-plus'-groep 12,2% (95% BI 4,6-19,8). Tijdens de reductiefase faalde in de 'salmeterol-plus'-groep 2,8% (95% BI 0-7) en in de 'salmeterol-minus'-groep 8,3% (95% BI 2-15); het RR was 2,2 (95% BI 0,5-9,2; $p = 0,27$). Op het einde van de eliminatiefase waren in de 'salmeterol-plus'-groep 13,7% (95% BI 5-22) en in de 'salmeterol-minus'-groep 46,3% (95% BI 34-59) therapiefalers; het RR was 4,3 (95% BI 2,0-9,2; $p < 0,001$). Tijdens de salmeterol-introductiefase en -reductiefase zag men geen significante verschillen in secundaire eindpunten tussen de 'salmeterol-minus'- en de 'salmeterol-plus'-groep. Er was wel een significante verslechtering van de symptoomscore, een toename in gebruik van albuterol en een verslechtering van de levenskwaliteit in de 'salmeterol-minus'-groep ten opzichte van de 'salmeterol-plus'-groep tijdens de triamcinolon-eliminatiefase. De auteurs concludeerden uit de SLIC-studie dat bij patiënten bij wie de symptomen onder controle zijn met triamcinolon én salmeterol de dosis inhalatiecorticosteroiden tot de helft kan worden gereduceerd zonder significant verlies aan astmacontrole. Bij een totale eliminatie van

inhalatiecorticosteroiden is er wel een significante verslechtering van het astma te verwachten.

Belangenvermenging/financiering De twee studies werden gesponsord door het 'National Heart, Lung and Blood Institute' (V.S.). Verschillende farmaceutische firma's leverden de studiemedicatie. Alle auteurs zijn verbonden aan farmaceutische bedrijven.

B E S P R E K I N G

Naarmate de wetenschappelijke inzichten over astma evolueren, veranderen ook de therapeutische doelstellingen. Waar eerst symptoomverlichting centraal stond, werd later het bestrijden van de inflammatoire reactie ter hoogte van de luchtwegen belangrijk, en recenter nog het vermijden van 'remodeling'. Bij het beantwoorden van de klinische onderzoeksvraag van deze studies is de keuze van de uitkomstmaten dan ook van primordiaal belang. Het pleit voor de auteurs dat zij een brede waaier van criteria hebben opgenomen in hun beoordeling terwijl de primaire uitkomst voldoende nauw is omschreven.

Overigens betreft het hier twee RCT's met een fraai en methodologisch rigoureu design. Bij het formuleren van hun besluiten bezondigen de auteurs zich bovendien niet aan onverantwoorde veralgemening. De besluiten slaan dus strikt genomen enkel op kortetermijnresultaten (in termen van weken) bij patiënten met matig persisterend astma (stap 3 in de NHG-Standaard Astma bij volwassenen) ¹.

Uit de SOCS-studie blijkt duidelijk dat monotherapie met langwerkende β_2 -mimetica voor deze indicatie geen goed alternatief vormt voor een onderhoudstherapie met een matige dosis inhalatiesteroïden. Anderzijds toont de SLIC-studie dat opbouwtherapie met langwerkende β_2 -mimetica toelaat om de toegediende dosis inhalatiesteroïden fors te verminderen zonder verlies van therapeutisch effect. Verder onderzoek is nodig om aan te tonen of deze besluiten ook op lange termijn geldig zijn. Zo is niet bekend of een combinatie van een langwerkend β_2 -mimeticum met een laag gedoseerd inhalatiesteroïd even effectief is als hoog gedoseerde inhalatiesteroïden in bedreigende omstandigheden zoals fysieke inspanning, virale infecties of blootstelling aan allergenen. Ook over de optimale dosis inhalatiesteroïden is het laatste woord zeker niet geschreven. De meeste reviews over dit onderwerp melden een gebrek aan goede basis voor vergelijking van de verschillende gebruikte moleculen ². De redenen hiervoor zijn sterk verschillende eigenschappen inzake biodisponibiliteit en bio-equivalentie en sterke variaties volgens de gebruikte inhalatiemethode. Het risico op ongewenste effecten naargelang de gebruikte dosis blijft onvoldoende gedocumenteerd om praktische besluiten te stofferen.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Bij het aanpassen van de behandeling bij patiënten met matig persisterend astma heeft men de keuze tussen het verhogen van de dosis inhalatiesteroïden en het toevoegen van een langwerkend β_2 -mimeticum. De besproken RCT's dragen argumenten aan ten gunste van het toevoegen van een langwerkend β_2 -mimeticum ¹. De dosis inhalatiesteroïden kan in dat geval onder geïjkte controle verminderd worden zonder verlies van therapeutisch effect. Stopzetten van de inhalatiesteroïden is in deze indicatie af te raden. Het gebruik van inhalatiesteroïden en langwerkende β_2 -mimetica in een vaste dosis wordt door deze studies niet onderbouwd. Verder onderzoek op lange termijn met klinische uitkomsten (nood aan peroraal corticosteroïdgebruik, hospitalisaties enzovoort) is nodig om een uitspraak te kunnen doen over het effect op lange termijn.

De redactie

- Literatuur**
- 1 GEIJER RMM, VAN HENBERGEN W, BOTTEMA BJAM, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:153-64.
 - 2 ADAMS N, BESTALL JM, JONES PW. Inhaled beclomethasone versus budesonide for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.