



# Wat is het voordeel van leukotrieenreceptorantagonisten voor de behandeling van astma?

### Referentie

Chauhan BF, Jeyaraman MM, Singh Mann A, et al. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD010347.pub2

### Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Het nut van leukotrieenreceptorantagonisten bij patiënten met astma kwam al herhaaldelijk aan bod in Minerva. In 2010 publiceerden we een korte bespreking van een RCT over het nut van montelukast versus placebo voor de behandeling van een acute astma-aanval bij kinderen die hiervoor systemische corticosteroiden toegediend kregen (1,2). We besloten dat montelukast klinisch niet nuttiger is dan placebo.

Voor de behandeling van chronisch astma met leukotrieenreceptorantagonisten zijn er verschillende opties te evalueren.

### 1. Leukotrieenreceptorantagonisten in monotherapie

In 2005 besprak Minerva een meta-analyse die het nut van inhalatiecorticosteroiden vergeleek met leukotrieenreceptorantagonisten voor de onderhoudsbehandeling van astma (3,4). De meta-analyse includeerde 13 studies waarvan 1 bij kinderen. We besloten dat leukotrieenreceptorantagonisten geen alternatief lijken voor inhalatiecorticosteroiden als onderhoudsbehandeling van mild tot matig persisterend astma. De Cochrane Collaboration publiceerde in 2012 een update van deze meta-analyse (5). De auteurs bevestigden dat inhalatiecorticosteroiden superieur zijn aan leukotrieenreceptorantagonisten bij volwassenen en kinderen met persisterend astma.

### Besluit

In monotherapie blijven inhalatiecorticosteroiden de eerste keuze boven leukotrieenreceptorantagonisten voor de behandeling van persisterend astma.

### 2. Leukotrieenreceptorantagonisten toegevoegd aan inhalatiecorticosteroiden

In 2003 publiceerde Minerva de bespreking van een RCT over de toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten aan inhalatiecorticosteroiden bij patiënten met chronisch persisterend astma (6,7). We besloten dat er onvoldoende bewijs is voor het nut van leukotrieenreceptorantagonisten als additionele behandeling aan inhalatiecorticosteroiden.

In een systematische review van de Cochrane Collaboration (2017) evalueerden de auteurs de resultaten van 37 RCT's bij volwassenen en adolescenten (minstens 12 jaar oud) met astma en een stabiele onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden (8). Ze vergeleken 3 interventies: 1/ toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten aan inhalatiecorticosteroiden versus inhalatiecorticosteroiden aan dezelfde onderhoudsdosis; 2/ toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten aan inhalatiecorticosteroiden versus een hogere dosis inhalatiecorticosteroiden; 3/ toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten aan inhalatiecorticosteroiden maar met geleidelijke afbouw van de dosis inhalatiecorticosteroiden versus alleen geleidelijke afbouw van de dosis inhalatiecorticosteroiden. De studies includeerden patiënten met mild tot matig astma en evalueerden montelukast (N=24), zafirlukast (N=11) en pranlukast (N=2) :

- a) *Toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten aan inhalatiecorticosteroiden versus inhalatiecorticosteroiden aan dezelfde onderhoudsdosis.*
  - Voor deze vergelijking kwamen 10 RCT's in aanmerking met 2 364 volwassenen en adolescenten.

- De toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten aan inhalatiecorticosteroiden verminderde het aantal patiënten met exacerbaties die orale corticosteroiden vereisten met 50%: RR van 0,50 (95% BI van 0,29 tot 0,86); NNT over 6 tot 16 weken van 22 (95% BI van 16 tot 75). De meeste longfunctietesten en symptomen van astma verbeterden door de toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten. Op het vlak van ongewenste effecten stelden de auteurs geen significante verschillen vast.
- b) *Toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten aan inhalatiecorticosteroiden versus een hogere dosis inhalatiecorticosteroiden*
- 8 RCT's kwamen in aanmerking met 2 008 volwassenen en adolescenten.
  - De toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten aan inhalatiecorticosteroiden leidde niet tot een statistisch significant verschil in het aantal patiënten met exacerbaties die orale corticosteroiden vereisten. Ook voor ongewenste effecten, longfunctietesten en symptomen van astma stelden de auteurs geen significante verschillen vast tussen beide onderzoeksgroepen.
- c) *Toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten aan inhalatiecorticosteroiden met geleidelijke afbouw van de dosis versus alleen geleidelijke afbouw van de dosis inhalatiecorticosteroiden*
- Voor deze vergelijking kwamen 7 RCT's in aanmerking met 1 150 volwassenen en adolescenten.
  - De auteurs stelden geen statistisch significant verschil vast tussen beide onderzoeksgroepen in verandering van de dosis inhalatiecorticosteroiden versus de aanvangsdosis, in aantal patiënten met exacerbaties die orale corticosteroiden vereisten en in eender welk ongewenst effect. Ernstige ongewenste effecten kwamen wel meer voor in de groep met toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten (RR van 2,44; 95% BI van 1,52 tot 3,92).

## **Besluit**

Bij volwassenen en adolescenten met persisterend astma dat onvoldoende onder controle is met het dagelijkse gebruik van inhalatiecorticosteroiden heeft de toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten aan inhalatiecorticosteroiden een gunstiger effect dan dezelfde dosis inhalatiecorticosteroiden in monotherapie. Er is geen bewijs dat de toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten aan inhalatiecorticosteroiden inferieur, gelijk of superieur is aan een hogere dosis inhalatiecorticosteroiden in monotherapie. Er is ook geen bewijs (geringe bewijskracht) dat toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten aan inhalatiecorticosteroiden een corticosteroidsparend effect hebben.

## **3. Toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten aan inhalatiecorticosteroiden versus toevoeging van langwerkende bèta-2-mimetica**

In 2005 publiceerde Minerva de bespreking van een RCT over de toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten of langwerkende bèta-2-mimetica aan een lage dosis inhalatiecorticosteroiden (fluticason) (9,10). Bij patiënten met chronisch astma en persisterende klachten leidde de toevoeging van een leukotrieenreceptorantagonist (montelukast) tot evenveel exacerbaties als de toevoeging van een langwerkend bèta-2-mimeticum (salmeterol). In 2007 gaf Minerva commentaar op een meta-analyse van de Cochrane Collaboration over de toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten of langwerkende bèta-2-mimetica aan inhalatiecorticosteroiden bij patiënten met chronisch astma (11,12). De toevoeging van langwerkende bèta-2-mimetica was effectiever dan de toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten voor de behandeling van matig astma die onvoldoende onder controle is met alleen inhalatiecorticosteroiden.

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2014 een update van deze meta-analyse (13). Bij volwassenen met astma die onvoldoende onder controle is met alleen inhalatiecorticosteroiden (meestal aan een lage dosis) is de toevoeging van langwerkende bèta-2-mimetica matig effectiever dan de toevoeging van leukotrieenreceptorantagonisten voor de vermindering van het aantal exacerbaties die orale corticosteroiden vereisen, voor de verbetering van longfunctie en in mindere mate voor het gebruik van noodmedicatie, de verbetering van de astmasymptomen en de kwaliteit van leven.

## Besluit

De toevoeging van een langwerkend bèta-2-mimeticum aan een inhalatiecorticosteroid is effectiever dan de toevoeging van een leukotrieenreceptorantagonist voor de behandeling van volwassenen met astma die onvoldoende onder controle is met alleen inhalatiecorticosteroiden (meestal aan een lage dosis).

## Voor de praktijk

De GINA-richtlijn wordt vaak geciteerd als referentiepunt (14). Deze richtlijn geeft een beperkte plaats aan de leukotrieenreceptorantagonisten. De leukotrieenreceptorantagonisten worden niet vermeld als medicamenteuze optie bij een astma-aanval, maar als secundaire behandelingsoptie voor het onder controle houden van astma: leukotrieenreceptorantagonisten zijn minder effectief dan inhalatiecorticosteroiden in stap 2 van de behandeling en in de stappen 2 en 3 zijn ze minder effectief in combinatie met inhalatiecorticosteroiden dan de combinatie van inhalatiecorticosteroiden met langwerkende bèta-2-mimetica.

De hier besproken publicaties stellen deze aanbevelingen niet in vraag.

### Merknamen

- montelukast: Montelukast Apotex®, Montelukast EG®, Montelukast Eurogenerics®, Montelukast Kirka®, Montelukast Sandoz®, Montelukast Teva®, Singulair®

### Referenties

1. Chevalier P. Montelukast voor een acute astma-aanval bij kinderen? *Minerva bondig* 25/11/2010.
2. Todi VK, Lohda R, Kabra SK. Effect of addition of single dose of oral montelukast to standard treatment in acute moderate to severe asthma in children between 5 and 15 years of age: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Arch Dis Child* 2010;95:540-3. DOI: 10.1136/adc.2009.168567
3. Sturtewagen JP. Inhalatiecorticosteroiden of leukotrieenreceptorantagonisten bij persisterend astma? *Minerva* 2004;3(10):157-9.
4. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ* 2003;326:621-5. DOI: 10.1136/bmj.326.7390.621
5. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD002314.pub3
6. Kips J. Leukotrieenantagonisten bij chronisch persisterend astma. *Minerva* 2002;31(6):316-9.
7. Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:2007-11. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)05113-8
8. Chauhan BF, Jeyaraman MM, Singh Mann A, et al. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD010347.pub2
9. Kegels E. Montelukast vs salmeterol toegevoegd aan fluticason bij matig persisterend astma. *Minerva* 2004;3(10):155-7.
10. Bjermer LF, Bisgaard H, Bousquet J, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;327:891-901. DOI: 10.1136/bmj.327.7420.891
11. Chevalier P. Langwerkende beta-2-mimetica versus leukotrieenantagonisten toegevoegd aan inhalatiecorticosteroiden bij chronisch astma. *Minerva* 2007;6(7):104-5.
12. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD003137.pub3
13. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD003137.pub5
14. Global Strategy for asthma management and prevention. GINA report 2018. ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org))