

ANTAGONISTEN VAN DE LEUKOTRIEENRECEPTOREN ALS “ADD-ON” BEHANDELING VAN ASTMA

In de Folia van september 1999 werd reeds aandacht besteed aan de antagonisten van de leukotrieenreceptoren zoals montelukast en zafirlukast. De conclusie op dat ogenblik was dat de plaats van deze middelen in de aanpak van astma nog niet duidelijk was. In een recent systematisch overzicht werd onderzocht wat op dit ogenblik de evidentie is van hun nut als “add-on” behandeling van astma bij inhalatiecorticosteroïden. Dertien gecontroleerde studies werden ingesloten, waarvan slechts één bij kinderen werd uitgevoerd.

- *Wat is de evidentie dat toevoegen van een antagonist van de leukotrieenreceptoren aan een behandeling met inhalatiecorticosteroïden voordelen biedt ten opzichte van een inhalatiecorticosteroïd alleen?*

De evidentie is gering. In de twee studies - één bij volwassenen, één bij kinderen - waarbij montelukast werd gebruikt aan de in de bijsluiters vermelde dosis [6 tot 14 jaar: 5 mg p.d.; vanaf 15 jaar: 10 mg p.d.], verminderde montelukast het risico van astma-exacerbatie met noodzaak voor systemische corticosteroïden, en de éénsecondewaarde niet; in de studie bij volwassenen was er wel een statistisch significante daling in het gebruik van β_2 -agonisten en in het eosinofielen aantal, en een toename van de piekstromsterkte (« *peak expiratory flow rate* », 's ochtends gemeten), maar de veranderingen waren maar matig. In studies - uitgevoerd bij volwassenen - waarin de antagonisten van de leukotrieenreceptoren (met name pranlukast en zafirlukast) werden gebruikt in doses hoger dan deze in de bijsluiters vermeld, werd wel een statistisch significante daling van het risico van astma-exacerbatie gezien.

- *Wat is de evidentie dat toevoegen van een antagonist van de leukotrieenreceptoren aan een behandeling met inhalatiecorticosteroïden voordelen biedt ten opzichte van het verdubbelen van de dosis van het inhalatiecorticosteroïd?*

De evidentie is gering: de beschikbare studies tonen geen bijkomend voordeel van de antagonisten van de leukotrieenreceptoren (meestal in doses hoger dan deze in de bijsluiters vermeld) op het risico van astma-exacerbatie of op de longfunctie.

- *Wat is de evidentie dat toevoegen van een antagonist van de leukotrieenreceptoren aan een behandeling met inhalatiecorticosteroïden toelaat het corticosteroïd af te bouwen?*

De evidentie is gering: de beschikbare studies tonen na 12 weken geen verschil in de dosis van het inhalatiecorticosteroïd of in het aantal patiënten dat het inhalatiecorticosteroïd kon stoppen, tussen de groep die een antagonist van de leukotrieenreceptoren kreeg, en de placebogroep.

- *Wat zijn de risico's van de behandelingen?*

In de studies waarin de antagonisten van de leukotriëenreceptoren gebruikt werden in doses hoger dan deze in de bijsluiter vermeld, werd een vijfvoudige toename van het risico van verhoogde leverenzymspiegels en een drievoudige verhoging van de kans op stoppen van de behandeling ten gevolge van ongewenste effecten gezien. Dit pleit dus tegen het gebruik van dergelijke hoge doses. Met de dubbele doses van de inhalatiecorticosteroiden werd, zoals kan worden verwacht, een verhoogd risico van orale candidose gezien, maar in geen enkele studie werd specifiek gekeken naar mogelijke langetermijneffecten van inhalatiecorticosteroiden, zoals inhibitie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras [zie Folia december 1997, juli 1998, april 2001 en januari 2003].

De onderzoekers merken op dat het aantal studies waarin de antagonisten van de leukotriëenreceptoren werden onderzocht als “*add-on*” behandeling gering is - zeker deze waarbij de in de bijsluiter vermelde doses werden gebruikt -, maar de kwaliteit was wel goed. Totdat meer evidentie beschikbaar is, blijven inhalatiecorticosteroiden, in de laagst mogelijke dosis, de eerste keuze voor de onderhoudsbehandeling van astma. Er is weinig evidentie dat toevoegen van een antagonist van de leukotriëenreceptoren aan inhalatiecorticosteroiden de symptoomcontrole verbetert.

Naar F.M. Ducharme: Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence. *Brit. Med. J.* **324**, 1545-1551 (2002)

Specialiteitsnamen

Montelukast: Singulair

Pranlukast (niet gecommmercialiseerd in België)

Zafirlukast: Accolate, Resma

FLASH

➔ **Reumatoïde artritis** is een aandoening geassocieerd met een verhoogde mortaliteit, in het bijzonder door cardiovasculaire aandoeningen, infecties en kankers. Hoewel in meerdere studies de doeltreffendheid van langzaamwerkende antireumatica (“*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*”) in termen van morbiditeit is aangetoond, is hun effect op de mortaliteit niet duidelijk. In een recente cohortstudie bij 1.240 patiënten met reumatoïde artritis was er een **daling van de mortaliteit** met 60% [relatief risico: 0,4; 95%-betrouwbaarheidsinterval van 0,2 tot 0,8] in de groep behandeld met **methotrexaat**, ten opzichte van de groep die niet met methotrexaat was behandeld. Met de andere langzaamwerkende antireumatica werd er geen statistisch significant effect op de mortaliteit gezien [*Lancet* **359**, 1173-1177 (2002)].