## Kliiniline küsimus nr 5

*Kliinilise küsimuse tekst:* **Kas astma diagnoosiga püsiravi vajavatele patsientidele tuleks manustada inhaleeritavat kortikosteroidi (ICS) või leukotrieeni retseptorite antagonisti (LTRA)?**

Kokkuvõte, sh kriitiliste tulemusnäitajate kaupa:

Astma diagnoosiga püsiravi vajavatele kerge ja mõõduka astmaga patsientidele püsiravi alustamine inhaleeritava glükokortikosteroidpreparaadiga (ICS) on tõhusam kui leukotrieeni retseptorite antagonistiga (LTRA), seda kinnitab tugeva tasemega tõendusmaterjal. Vastavalt 2012. a publitseeritud Cohrane'i andmebaasi süstemaatilisele ülevaatele ja meta-analüüsile (Chauchan 2012) esineb ICS püsiraviga alustamise korral vähem astma ägenemisi (iga 28 patsiendi kohta 1 süsteemset glükokortikosteroidravi vajav ägenemisjuhtum vähem), patsientide elukvaliteet on parem (MD ehk keskmine erinevus 12.-16. ravinädalal 0,21 (95% CI 0,09 – 0,34), päevaseid sümptomeid ja öiseid ärkamisi on vähem, hooravi vajadus on väiksem, astma ägenemistest tingitud hospitaliseerimisi on vähem. Füüsilise aktiivsuse piiratust uuriti elukvaliteedi kontekstis. Kõrvaltoimetest tingitud ravi katkestamiste osas erinevusi ei ilmnenud.
Ravikulu (mai 2013): budenosiid 200 µg 60 päeva 6.19 eurot; montelukast 10 mg 56 päeva 25.72 eurot.

Täiendavalt lisatud 7. veebruaril 2014: Teises Cochrane'i andmebaasi süstemaatilises ülevaate (Chauchan 2014) järeldus: et astma baasravi tõhustamisel on leukotrieeni retseptorantagonisti lisamine vähem tõhus kui pikatoimelise β2-agonisti lisamine senisele baasravile inhaleeritava kortikosteroidiga.

## Ravijuhendid

Kokkuvõte ravijuhendites leiduvatest soovitustest:

Kõik seda küsimust käsitlevad ravijuhendid soovitavad püsiravi esmavalikuks ICS, mitte LTRA, kuna ICS monoteraapiana on on tõhusam saavutamaks astma kontrolli ja vältimaks ägenemisi võrreldes LTRA monoteraapiaga (EPR-3 2007, SIGN-2012, GINA-2012, Canada 2010, ISCI-2012, GEMA-2009, VA/DoD, NVL-2011).

LTRA on kuues ravijuhendis soovitatud kui alternatiivset, kuid vähemtõhusat võimalust astma püsiraviks (EPR-3 2007, SIGN-2012, GINA-2012, ISCI-2012, GEMA-2009, NVL-2011). Ülejäänud ravijuhendid seda võimalust ei käsitle.

## Süstemaatilised ülevaated

| | |
|---|---|
| Ülevaates käsitleti 65 uuringu tulemusi (kuni detsember 2010), meta-analüüsi hõlmati 56 uuringut, nendest 19 uuringut pediaatrilise valimiga (uuritavaid kokku: 10 005 | Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic |

| | |
|---|---|
| täiskasvanut and 3 333 last). 21 uuringu metodoloogiline tase oli kõrge. Uuringutesse olid hõlmatud kerge ja mõõduka raskusega püsiva astmaga patsiendid, kliinilise katse kestused varieerusid 4 nädalast kuni 52 nädalani. Inhaleeritava glükokortikosteroidi mediaanannus oli 200µg HFA-beklometasooni või selle ekvivalenti ööpäevas. LTRA ravitud patsientidel esines sagedamini süsteemset glükokortikosteroidravi nõudvaid ägenemisi ( riskisuhe (RR) 1.51, 95% CI) 1.17,-1.96). Võrreldes ICS ravi saanutega vajas iga 28 LTRA ravi saanud patsiendi kohta (95% CI 15–82 patsienti) 1 patsient täiendavat süsteemset glükokortikosteroidravi. Erinevus raviefektis oli rohkem väljendunud mõõduka raskusega astmaga patsientidel (RR 2.03, 95% CI 1.41 - 2.91) kui kerge astmaga patseintidel (RR 1.25, 95% CI 0.97 - 1.61). Tulemus ei sõltunud patsientide vanuserühmast (täiskasvanud vs lapsed), erinevatest LRTA toimeainetest, uuringute metodoloogilisest tasemest, finantseerimisallikatest.<br>LTRA ravi saanutel oli suurem risk katsest väljalangemiseks astma halva kontrolli tõttu (RR 2.56; 95% CI 2.01 - 3.27). Võrreldes ICS ravi saanutega oli iga 31 LRTA ravi saanud patsiendi kohta (95% CI 22-47 patsienti) üks täiendav katsest väljalangemine astma halva kontrolli tõttu. Kõrvaltoimete esinemises uuringurühmade vahel erinevusi ei olnud.<br>Tulemused olid ICS kasuks ja LTRA kahjuks ka järgmiste tulemusnäitajate osas: elukvaliteedi osas (keskmine erinevus 12-16 nädalal 0,21; 95% CI 0,09 – 0,34), kõigi uuringukestuste osas järgmiste näitajate osas: päevased sümptomid, öised ärkamised, hooravi vajadus. Oluline erinevus oli ka astma ägenemistest tingitud hospitaliseerimiste osas (RR 3,33; 95% CI 1,02-10,94).<br><br>Sarnane ka http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15658885,rohkem teiste töörühmade süstemaatilisi ülevaateid ei leidnud (2013) | asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2012 May 16;5:CD002314. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/225926 |
| We included randomised controlled trials (RCTs) conducted in adults or children with recurrent asthma that was treated with ICS along with a fixed dose of a LABA or an LTRA for a minimum of four weeks.<br><br>**MAIN RESULTS:**<br><br>We included 18 RCTs (7208 participants), of which 16 recruited adults and adolescents (6872) and two recruited children six to 17 years of age (336) with asthma and significant reversibility to bronchodilator at baseline. Fourteen (79%) trials were of high | Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 24;1:CD003137. doi: 10.1002/14651858.CD003137.pub5.<br><br>Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma.<br><br>Chauhan BF[1], Ducharme FM. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/244590 |

| | |
|---|---|
| methodological quality.The risk of exacerbations requiring systemic corticosteroids (primary outcome of the review) was significantly lower with the combination of LABA + ICS compared with LTRA + ICS-from 13% to 11% (eight studies, 5923 adults and 334 children; risk ratio (RR) 0.87, 95% confidence interval (CI) 0.76 to 0.99; high-quality evidence). The number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB) with LABA compared with LTRA to prevent one additional exacerbation over four to 102 weeks was 62 (95% CI 34 to 794). The choice of LTRA, the dose of ICS and the participants' age group did not significantly influence the magnitude of effect. Although results were inconclusive, the effect appeared stronger in trials that used a single device rather than two devices to administer ICS and LABA and in trials of less than 12 weeks' duration.The addition of LABA to ICS was associated with a statistically greater improvement from baseline in lung function, as well as in symptoms, rescue medication use and quality of life, although the latter effects were modest. LTRA was superior in the prevention of exercise-induced bronchospasm. More participants were satisfied with the combination of LABA + ICS than LTRA + ICS (three studies, 1625 adults; RR 1.12, 95% CI 1.04 to 1.20; moderate-quality evidence). The overall risk of withdrawal was significantly lower with LABA + ICS than with LTRA + ICS (13 studies, 6652 adults and 308 children; RR 0.84, 95% CI 0.74 to 0.96; moderate-quality evidence). Although the risk of overall adverse events was equivalent between the two groups, the risk of serious adverse events (SAE) approached statistical significance in disfavour of LABA compared with LTRA (nine studies, 5658 adults and 630 children; RR 1.33, 95% CI 0.99 to 1.79; P value 0.06; moderate-quality evidence), with no apparent impact of participants' age group.The following adverse events were reported, but no significant differences were demonstrated between groups: headache (11 studies, N = 6538); cardiovascular events (five studies, N = 5163), osteopenia and osteoporosis (two studies, N = 2963), adverse events (10 studies, N = 5977 adults and 300 children). A significant difference in the risk of oral moniliasis was noted, but this represents a low occurrence rate.<br><br>**AUTHORS' CONCLUSIONS:**<br><br>In adults with asthma that is inadequately controlled by predominantly low-dose ICS with significant bronchodilator reversibility, the addition of LABA to ICS is modestly superior to the addition of LTRA in reducing oral corticosteroid-treated exacerbations, with an absolute reduction of two percentage points. Differences favouring LABA over LTRA as adjunct therapy were observed in lung function and, to a lesser extend, in rescue medication use, symptoms and quality of life. The lower overall withdrawal rate and the higher proportion of participants satisfied with their therapy indirectly favour the combination of LABA + ICS over LTRA + ICS. Evidence showed a slightly increased risk of SAE with LABA compared with LTRA, with an absolute increase of one percentage point. Our findings modestly support the use of a single inhaler for the delivery of both LABA and low- or medium-dose ICS. Because of the paucity of paediatric trials, we are unable to draw firm conclusions about the best adjunct therapy in children. | |

## Viited

Täiendav RCT otsing (alates detsember 2010, tulenevalt Chauchan 2012 süstemaatilisest ülevaatest): ("Asthma"[Mesh] AND "Leukotriene Antagonists"[Mesh]) AND "Steroids"[Mesh] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2010/12/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])): asjakohaseid uuringuid ei leidnud.