

Cardiovasculaire veiligheid van tiotropium

- **Klinische vraag** Wat is de cardiovasculaire veiligheid van tiotropium bij COPD-patiënten?
- **Achtergrond** De resultaten van verschillende studies en van een meta-analyse (2008) wezen op een verhoogd risico van cardiovasculaire gebeurtenissen bij COPD-patiënten die anticholinergica via inhalatie, waaronder tiotropium, gebruikten¹. In een andere meta-analyse (2006) was er geen verhoging van het cardiovasculaire risico met tiotropium². Nadien verscheen de grote UPLIFT-studie over tiotropium^{3,4}. Rekening houdende met deze laatste studies, evalueerden de auteurs opnieuw de literatuur.

Analyse

P. Chevalier,

Referentie

Celli B, Decramer M, Leimer I, et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2010;137:20-30.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- afgewerkte klinische studies uit de databank van de producent van tiotropium (Boehringer Ingelheim).

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelgroepen RCT's; studieduur van minstens vier weken
- 30 RCT's geïnccludeerd waarvan drie niet-gepubliceerd.

Bestudeerde populatie

- 19545 patiënten; COPD-criteria bevestigd via spirometrie (gemiddelde éénsecondewaarde $41 \pm 14\%$ van de voorspelde waarde); rokers met minstens tien **pakjaren**; minstens veertig jaar oud (gemiddelde leeftijd 65 ± 9 jaar); 76% mannen
- 10846 patiënten met tiotropium, 8699 met placebo
- exclusiecriteria in de originele studies (soms aangepast uit voorzorg): diagnose van astma, symptomatische prostaathypertrofie of obstructie van de blaashals, geslotenhoekglaucoom, hospitalisatie voor hartfalen in het voorbije jaar, myocardinfarct in de voorbije zes maanden, levensbedreigende aritmie
- gelijktijdig gebruik van kortwerkende β_2 -mimetica, theofylline, inhalatiecorticosteroiden toegelaten en ook langwerkende β_2 -mimetica in de recentere studies, waaronder de UPLIFT-studie ($n=5993$).

Uitkomstmeting

- globale mortaliteit
- **samengesteld eindpunt** van cardiovasculaire gebeurtenissen: cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA, plotse dood, plotse cardiale sterfte, cardiale sterfte
- berekening van de incidentie ratio (IR): totaal aantal patiënten met een gebeurtenis gedeeld door de cumulatieve tijd van blootstelling aan de behandeling.

Resultaten

- globale mortaliteit: IR op 100 patiëntjaren van 3,44 met tiotropium en van 4,10 met placebo; RR 0,88 (95% BI van 0,77 tot 0,999)
- samengesteld eindpunt van cardiovasculaire gebeurtenissen: IR van 2,15 met tiotropium en van 2,67 met placebo; RR 0,83 (95% BI van 0,71 tot 0,98)
- cardiovasculaire mortaliteit: RR 0,77 (95% BI van 0,60 tot 0,98)
- myocardinfarct (totaal): RR 0,78 (95% BI van 0,59 tot 1,02)
- hartfalen: RR 0,82 (95% BI van 0,69 tot 0,98)
- CVA: RR 1,03 (95% BI van 0,79 tot 1,35).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat tiotropium gepaard gaat met een daling van de globale mortaliteit, van de cardiovasculaire mortaliteit en van cardiovasculaire gebeurtenissen.

Financiering: *Boehringer Ingelheim en Pfizer*

Belangenconflicten: *drie van de zes auteurs zijn tewerkgesteld bij Boehringer Ingelheim, de firma die tiotropium commercialiseert; de overige drie auteurs zijn 'consultant' voor of lid van sprekersbureaus voor Boehringer Ingelheim en Pfizer, en kregen van deze firma's ook onderzoeksgelden.*

1. Singh S, Loke Y, Furberg C. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1439-50.
2. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006;130:1695-703.
3. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
4. Chevalier P. Tiotropium en verloop van de éénsecondewaarde bij COPD. *Minerva* 2009;8(2):14-5.

5. Pedone C, Incalzi RA. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. [Comment] *N Engl J Med* 2009;360:185.
6. Celli B, Decramer M, Kesten S, et al; UPLIFT Study Investigators. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Rep Crit Care Med* 2009;180:948-55.
7. Chevalier P. De rol van inhalatiemedicatie bij de behandeling van stabiele COPD. *Minerva* 2008;7(2):18-9.

Methodologische beschouwingen

Het voordeel van deze meta-analyse is dat ze gebaseerd is op de individuele patiëntgegevens van placebogecontroleerde RCT's. Deze methode laat toe om de resultaten te interpreteren in het geval van **heterogeniteit**. Met een minder gebruikelijke test stelden de auteurs vast dat er geen heterogeniteit aanwezig was. Deze methode biedt het bijkomende voordeel dat de auteurs de cardiovasculaire ongewenste effecten konden rapporteren in functie van de tijd blootgesteld aan tiotropium. Dat is belangrijk gezien de grote studie-uitval in meerdere studies die bovendien vaak verschillend was tussen de tiotropium- en de placebogroep. Deze studie heeft ook talrijke beperkingen. Voor hun literatuurzoektocht beperkten de auteurs zich tot de databank van de producent van tiotropium. Ze includeerden ook enkele niet-gepubliceerde studies, waarvan er twee behoorden tot de studies met het grootste aantal patiënten en de langste onderzoeksduur (naast UPLIFT). De gegevens van deze studies werden door geen enkel onafhankelijk leesc comité gecontroleerd.

Voor de evaluatie van de ongewenste effecten van een geneesmiddel is het noodzakelijk om ook rekening te houden met de postmarketinggegevens. Deze gegevens zou men moeten toevoegen aan de resultaten van deze studie.

Resultaten in perspectief

In 2006 publiceerde de producent van tiotropium een meta-analyse met inclusie van 19 placebogecontroleerde RCT's ($n=7\,819$)². De auteurs besloten dat tiotropium geen significante invloed had op de globale mortaliteit (RR 0,76; 95% BI van 0,50 tot 1,16), noch op de cardiovasculaire mortaliteit (RR 0,57; 95% BI van 0,26 tot 1,26). In 2008 voerden Singh et al. een niet door de farmaceutische industrie gefinancierde meta-analyse uit¹. Ze includeerden 17 RCT's ($n=14\,783$), waarvan er slechts twaalf tiotropium vergeleken met placebo of met een actieve behandeling. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of CVA. Alle anticholinergica via inhalatie samen verhoogden het risico van dit primaire eindpunt, maar deze verhoging was niet significant voor tiotropium: RR 1,43 (95% BI van 0,95 tot 2,16). Ipratropium verhoogde daarentegen wel significant het risico. De auteurs beschikten echter niet over de individuele patiëntgegevens en dus niet over de periode van blootstelling aan de behandeling. Dit zou, naast de verschillende inclusiecriteria, het verschil in resultaten tussen deze twee meta-analyses kunnen verklaren. De originele publicatie van de grote UPLIFT-studie bevat weinig details over cardiovasculaire gebeurtenissen³. De auteurs vermeldden voor myocardinfarct een RR van 0,73 (95% BI van 0,53 tot 1,00) en voor CVA een RR van 0,95 (95% BI van 0,70 tot 1,29). In antwoord op een lezersbrief verduidelijkten de auteurs dat het RR voor alle cardiovasculaire gebeurtenissen

0,81 (95% BI van 0,68 tot 0,97) en voor fatale cardiovasculaire gebeurtenissen 0,80 (95% BI van 0,64 tot 1,02) bedroeg⁵. In een latere publicatie van de UPLIFT-studie merken we dat de mortaliteitscijfers na 1 440 dagen significant lager waren met tiotropium, maar na 1 470 dagen was dat verschil niet meer significant (HR 0,89; 95% BI van 0,79 tot 1,02)⁶.

Een ander mogelijk probleem is dat beide meta-analyses verschillende studies includeerden. Singh et al. includeerden acht studies die in de hier besproken meta-analyse van Celli et al. niet zijn opgenomen.

De resultaten van deze nieuwe meta-analyse van studies uit de databank van de producent van tiotropium en met inclusie van de UPLIFT-studie, toonden volgens het besluit van de auteurs aan dat tiotropium in vergelijking met placebo een gunstig effect heeft op de globale mortaliteit, op cardiovasculaire mortaliteit en op cardiovasculaire gebeurtenissen. Een nauwkeurige analyse van de resultaten verplicht ons dat besluit sterk te nuanceren. Voor globale mortaliteit was het resultaat randsignificant en dus is de klinische relevantie onzeker. Voor de cardiovasculaire mortaliteit was het verschil statistisch significant in het voordeel van tiotropium, maar de cardiale en vasculaire mortaliteit afzonderlijk bekeken toonden geen statistisch significant voordeel van tiotropium. Voor cardiovasculaire gebeurtenissen was het verschil statistisch significant.

Op basis van deze resultaten kunnen we momenteel besluiten dat een verhoging van het cardiovasculaire risico met tiotropium niet is aangetoond en dat het bewijs voor een daling van het cardiovasculaire risico nog onvoldoende onderbouwd is.

Voor de praktijk

Tiotropium heeft een bewezen effect bij patiënten met symptomatische COPD (dyspnoe, frequente exacerbaties) en met een ESW lager dan 50% van de voorspelde waarde. Ook van inhalatiecorticosteroiden en langwerkende β_2 -mimetica is de werkzaamheid aangetoond⁷. Er was gesuggereerd dat anticholinergica (o.a. tiotropium) het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen zouden verhogen. De hier besproken meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens van RCT's, laat niet toe om dat risico te bevestigen. Net zoals voor alle ongewenste effecten, in het bijzonder voor de zeldzame, zijn farmacovigilantie en observationele studies onontbeerlijk om de gegevens van originele RCT's aan te vullen.

● Besluit Minerva

De resultaten van deze meta-analyse tonen aan dat tiotropium het risico van globale mortaliteit niet verhoogt en de incidentie van cardiovasculaire accidenten zou kunnen dalen bij patiënten met COPD. De meta-analyse is gebaseerd op individuele patiëntgegevens van RCT's uitgevoerd door de producenten van tiotropium.

