

ANTICHOLINERGICA VIA INHALATIE BIJ COPD: HEREVALUATIE VAN DE VEILIGHEID

In het “Goed om te weten”-bericht van 30 september 2008 op onze website werden twee studies besproken over de mogelijke ernstige ongewenste effecten van anticholinergica via inhalatie gebruikt bij COPD-patiënten. Het gaat om het kortwerkend anticholinergicum ipratropium (Atrovent®), in combinatie met salbutamol Combivent®, in combinatie met fenoterol Duovent®) en het langwerkend anticholinergicum tiotropium (Spiriva®).

- Een meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies wees op een verhoogd risico van myocardinfarct, cerebrovasculair accident en cardiovasculaire sterfte voor ipratropium en tiotropium [*JAMA* 2008;300:1439-50].
- Een patiënt-controle-onderzoek suggereerde verhoogde mortaliteit voor ipratropium [*Ann Intern Med* 2008;149:380-90]. Tiotropium werd in deze studie niet onderzocht.

Beide studies laten, gezien de gebruikte methodologie, geen conclusies toe (bv. de studies in de meta-analyse hadden cardiovasculaire accidenten niet specifiek als eindpunt; in het patiënt-controle onderzoek waren rookgedrag of longfunctie niet bekend).

Recent werd de UPLIFT-studie gepubliceerd [*New Engl J Med* 2008;359:1543-54, met editoriaal 1616-8 en discussie in *Minerva* 2009;8:14-5]. Het gaat om een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie (n=5.993) over 4 jaar met tiotropium via inhalatie (18 µg per dag) bij patiënten met matig ernstige tot zeer ernstige COPD; de patiënten mocht-

ten ook andere COPD-medicatie dan anticholinergica via inhalatie gebruiken (bv. kort- of langwerkende β_2 -mimetica, inhalatiocorticosteroïden). Het primair eindpunt was de daling van de éénsecondewaarde (ESW); secundaire eindpunten waren o.a. optreden van COPD-exacerbaties, levenskwaliteit en mortaliteit. Cardiovasculaire ongewenste effecten waren geen vooraf vastgelegd eindpunt.

- De studie levert geen argumenten voor een toename van het risico van overlijden of van cardiovasculaire ongewenste effecten door tiotropium. Er was een tendens (niet significant) tot lagere mortaliteit in de tiotropiumgroep.
- Tiotropium beïnvloedde de achteruitgang van de ESW niet. In de tiotropiumgroep trad een eerste exacerbatie later op dan in de placebogroep (na 16,7 maanden versus na 12,7 maanden), en was er een vermindering van het totaal aantal exacerbaties (0,73 per patiëntjaar versus 0,85 per patiëntjaar). Er was echter geen verschil tussen beide groepen in het totaal aantal patiënten dat minstens één exacerbatie had (67% versus 68,2%) of in het aantal personen dat gehospitaliseerd werd omwille van een exacerbatie (25,4% versus 27%).
- Er was een beperkt gunstig effect op de levenskwaliteit, maar gemiddeld gezien was dit effect te beperkt om als klinisch relevant te worden beschouwd.

De UPLIFT-studie is in die zin bemoeigend dat er geen aanwijzingen zijn van een verhoogd risico van cardiovasculaire ongewenste effecten en van verhoogde

mortaliteit door tiotropium, wat wel door de vroegere, bovenvermelde studies werd gesuggereerd. Anderzijds levert de UPLIFT-studie geen argumenten dat tiotropium de mortaliteit of de achteruitgang van de ESW gunstig beïnvloedt. Toevoegen van tiotropium aan andere COPD-medicatie (vooral kort- of langwerkende β_2 -mimetica of

inhalatiecorticosteroiden) kan wel een winst opleveren in termen van aantal exacerbaties. Zoals reeds meerdere malen in de Folia vermeld, blijft stoppen met roken de enige maatregel met bewezen effect op de prognose van deze patiënten. In verband met de aanpak van COPD, zie ook Folia april 2005, januari 2007 en april 2007.

Flash

- De belangrijkste conclusie van de **ALLHAT-studie**, gepubliceerd in 2002, was dat thiazidediuretica (of aanverwante middelen) bij de meeste patiënten een goede eerste keuze zijn als **startmedicatie voor hypertensie** [zie Folia april 2003 en april 2004]. Een cohortonderzoek bij Amerikaanse patiënten die een behandeling startten omwille van hypertensie, toont dat het percentage patiënten bij wie gestart werd met een thiazide of aanverwant middel in de periode 2001 - 2004 (dus van het jaar vóór publicatie van de ALLHAT-studie tot 2 jaar erna) steeg van 30,6% naar 36,5% [*Hypertension* 2009;53:617-23, met editoriaal 595-7]. Middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem (ACE-inhibitoren, sartanen) werden het meest frequent voorgeschreven als startmedicatie, met een lichte stijging in dezelfde periode van 41,4% naar 44,6%. Opvallend is dat deze stijging te wijten was aan een stijging van het aantal voorschriften van de sarta-

nen (van 8,6% naar 15,9%): de auteurs van het editoriaal wijten dit aan de publicatie en promotie van de LIFE-studie, een studie die werd uitgevoerd bij een geselecteerde patiëntenpopulatie (hypertensiepatiënten met linkerventrikelhypertrofie op ECG) waarbij een voordeel werd gezien in termen van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit van losartan op atenolol [zie Folia augustus 2002]. De auteurs merken op dat, in tegenstelling tot de LIFE-studie, weinig of geen "opinion leaders" de ALLHAT-studiegegevens hielpen verspreiden.

Voor de Belgische situatie is er een bijkomende hinderpaal om chloortalidon (het thiazide-type diureticum gebruikt in de ALLHAT-studie) in monotherapie voor hypertensie te gebruiken: de beschikbare specialiteiten zijn te hoog gedoseerd, namelijk aan 50 mg of aan 100 mg per comprimé, waarbij de klassieke startdosis voor de behandeling van hypertensie 12,5 mg per dag en de onderhoudsdosis 25 mg per dag bedraagt.