



Langwerkende bronchodilatoren: belangrijke risicofactor voor de ontwikkeling van cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met COPD?

Referentie

Wang MT, Liou JT, Lin CW et al. Association of cardiovascular risk with inhaled long-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nested case-control study. *JAMA Intern Med* 2018;178:229-38. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.7720

Duiding

Alain Van Meerhaeghe, Service de Pneumologie et GERHPAC, Hôpital Vésale, CHU-Charleroi ; Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Langwerkende bronchodilatoren vormen de hoeksteen voor de behandeling van COPD (1), maar sinds hun invoering is er discussie over de associatie van deze geneesmiddelen met een toename van het cardiovasculaire risico. Door de keuze van hun inclusiecriteria selecteerden de grote gerandomiseerde studies (RCT's) zoals UPLIFT (2) en TORCH (3) - die we vroeger reeds bespraken in Minerva (4,5) - een groot aantal patiënten die a priori 'tolerant' waren voor deze bestanddelen. Respectievelijk ongeveer 60% en 36% van de patiënten had reeds een LABA of een LAMA gebruikt. Bovendien excludeerden deze twee RCT's, zoals ook andere studies, patiënten met een cardiovasculaire ziekte of die recent een cardiovasculaire gebeurtenis doormaakten. COPD-patiënten met een verhoogd risico om bij het begin van de behandeling met LABA of LAMA een ernstig cardiovasculair probleem te ontwikkelen, waren dus over het algemeen uitgesloten. Bovendien is bekend dat klinische studies onvoldoende power hebben om de meeste, zelfs vaak voorkomende ongewenste effecten te detecteren. Een uitspraak over de veiligheid is bijgevolg vaak gebaseerd op premature gegevens uit deze studies (6).

Dat vormde de reden voor een **case-control studie genesteld** in een uitgebreide cohort van 284 220 patiënten met COPD, tussen 2007 en 2011 opgevestigd uit de gegevensbank van de ziekteverzekering van Taiwan (7).

Bij de start van de cohort was de gemiddelde leeftijd 71,4 jaar en waren er 68,9% mannen. Om in de studie geïncludeerd te kunnen worden mocht de blootstelling (inname van een LABA en/of een LAMA) niet meer dan een jaar bedragen. Wanneer een deelnemer op het moment van de eerste cardiovasculaire gebeurtenis (coronaire ziekte, cardiale ritmestoornis, hartdecompensatie of ischemisch CVA) ≤ 30 dagen deze middelen gebruikte, werd hij/zij als nieuwe gebruiker geklasseerd. De anderen (gebruik sinds 31-365 dagen) beschouwde men als habituele gebruikers. Tijdens een follow-up van gemiddeld 2 jaar maakten 37 719 COPD-patiënten (gemiddelde leeftijd 75,6 jaar, 71,6% mannen) een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis door waarvoor dringende medische zorg of hospitalisatie noodzakelijk was (incidentie van 6,6/100 000 persoonjaren). Volgens het principe van een nested case-control studie werden ze gekoppeld aan 146 139 controles (gemiddelde leeftijd 75,2 jaar, 70,1% mannen) uit deze cohort.

Onder de nieuwe gebruikers (≤ 30 dagen) was het cardiovasculaire risico na correctie voor verschillende covariabelen 1,50 maal hoger (OR van 1,50 met 95% BI van 1,35 tot 1,67; $p < 0,001$) voor LABA's en 1,52 maal (OR van 1,52 met 95% BI van 1,28 tot 1,80; $p < 0,001$) hoger voor tiotropium. Dat verhoogde risico werd niet beïnvloed door het type LABA of de toedieningsvorm van tiotropium, noch door het feit dat de patiënten initieel wel of niet leden aan cardiovasculaire aandoeningen. Het risico bleef overeind na toepassing van een cross-over-methode waarbij elke case zijn eigen controle vormde (**case-cross-over studie**) en de blootstelling van een patiënt tijdens een kort tijdsinterval rond de cardiovasculaire gebeurtenis (case-periode) vergeleken werd met de blootstelling tijdens de periode waarin deze patiënt de cardiovasculaire gebeurtenis niet vertoonde (controleperiode) (8).

Door elke case ook zijn eigen controle te laten vormen, worden onbekende **confounders** die op korte termijn niet veranderen, in rekening gebracht. Het risicoverschil dat men binnen dit tijdsvenster (0-30 dagen) vaststelde, bleef niet meer overeind voor de langdurige gebruikers. Daar zag men globaal een daling van het cardiovasculaire risico van 9% onder LABA en van 12% onder tiotropium. Dat laat volgens de auteurs vermoeden dat er een fenomeen van '**uitputting van vatbare patiënten**' optreedt. De toename van het risico bij de start van een nieuwe behandeling wordt gevolgd door een vermindering van het risico tijdens een langere blootstelling. We moeten altijd voorzichtig blijven om statistische verbanden die tijdens een observationele studie worden gevonden, aan causaliteit toe te wijzen. Nochtans hebben de auteurs door de opzet van deze studie de bekende confounders weten te verminderen: er was een adequate matching en de weinig talrijke, resterende confounders werden gecorrigeerd. Bovendien liet de case

cross-over methodologie toe om de onbekende confounders, die in een kort tijdsbestek niet veranderen, in rekening te brengen. Er blijft een vorm van bias over die we niet volledig kunnen uitsluiten: de **protopathische bias**. Deze vorm van bias moeten we hier vrezen want het is moeilijk om te bepalen of de blootstelling aan de bestudeerde risicofactor wel degelijk voorafging aan het manifesteren van de ziekte. In casu komt dit neer op de overweging in hoeverre het mogelijk is dat men de langwerkende bronchodilatoren heeft voorgeschreven als antwoord op de eerste symptomen van een nog niet-gediagnosticeerde cardiovasculaire ziekte die tegelijk deel uitmaakt van de uitkomstmaat (9).

Besluit

Deze nested case-control studie toont aan dat bij patiënten met COPD tijdens de eerste 30 dagen na de start van een behandeling met langwerkende bronchodilatoren een statistisch significant verband optreedt met ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen. Dat verband werd niet teruggevonden bij patiënten die deze middelen gedurende een lange tijd gebruikten.

Voor de praktijk

Deze merkwaardige observationele studie verandert de aanbevelingen van de richtlijn van GOLD (2019) niet (1). Ze legt de clinicus wel op om tijdens een initieel tijdsvenster (≤ 30 dagen) na het voorschrijven van langwerkende bronchodilatoren, LABA of LAMA, aandachtig te zijn voor elke cardiovasculaire gebeurtenis los van het feit of hiervoor een voorgeschiedenis bestaat of bepaalde risicofactoren bij de patiënt aanwezig zijn.

Referenties

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> (website geraadpleegd op 27 maart 2019).
2. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800
3. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89. DOI: 10.1056/NEJMoa063070
4. Chevalier P. Tiotropium en verloop van de éensecondewaarde bij COPD. *Minerva* 2009;8(2):14-5.
5. Sturtewagen JP. Combinatie van salmeterol en fluticason: geen reductie van mortaliteit bij COPD. *Minerva* 2007;6(5):72-4.
6. Wahab IA, Pratt NL, Kalish LM, Roughead EE. The detection of adverse events in randomized clinical trials: can we really say new medicines are safe? *Current Drug Saf* 2013;8:104-13. DOI: 10.2174/15748863113089990030
7. Wang MT, Liou JT, Lin CW et al. Association of cardiovascular risk with inhaled long-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nested case-control study. *JAMA Intern Med* 2018;178:229-38. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.7720
8. Chardon B, Host S, Pedrono G, Gremy I. Apport de la méthode cas-croisé à l'analyse des effets sanitaires à court terme de la pollution atmosphérique : réanalyse de données du programme Erpurs. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2008;56:31-40. DOI: 10.1016/j.respe.2007.11.002
9. Horwitz RI, Feinstein AR. The problem of « protopathic bias » in case-control studies. *Am J Med* 1980;68:255-8. DOI: 10.1016/0002-9343(80)90363-0