

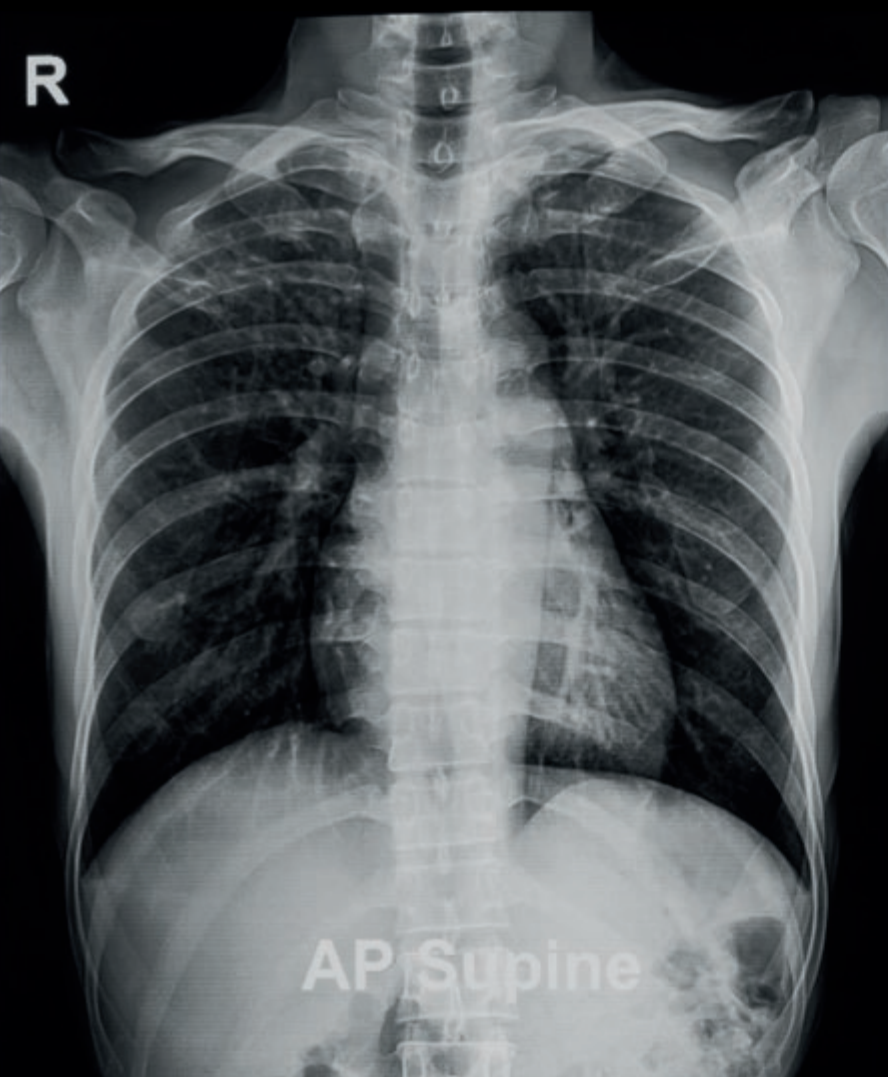
Tiotropiumbromid (Spiriva) i Resp

En metaanalyse av fem studier publisert i 2011 viste at KOLS-pasienter behandlet med tiotropiumbromid inhalasjonsvæske i Respi-mat hadde en fordoblet risiko for død av kardiovaskulære årsaker i forhold til pasienter som fikk placebo (1).

Etter at dette ble kjent, gjorde produsenten av preparatet en sikkerhetsstudie (TI-OSPIR) hvor tiotropiumbromid inhalasjonsvæske i Respi-mat 2,5 eller 5 mikrogram ble sammenlignet med tiotropiumbromid inhalasjonspulver i HandiHaler 18 mikrogram. Studien var åpen, ikke-randomisert, uten placeboarm og ble avsluttet når 1302 dødsfall hadde blitt registrert.

Verken alvorlige kardiovaskulære hendelser totalt eller slag, TIA eller hjerteinfarkt separat var signifikant forskjellig mellom Respi-mat og HandiHaler i denne studien. Studien fant heller ingen signifikante forskjeller i effekt mellom Respi-mat og HandiHaler i de sekundære utfallsmålene med tanke på eksaserbasjoner av KOLS (2).

Denne studien (2) ble ledsaget av en led-



Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsent-uavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

RespiMAT versus i HandiHaler

erartikkel som mente at problemstillingen nå var avvist (3) til tross for at forfatterne selv poengterer at de konkluderer motsatt av flere andre studier (2). TIOSPIR-studien fikk etterpå kritikk for å ta for lett på den 3,5 ganger økte risikoen for dødelig hjer-teinfarkt som de observerte i RespiMAT-gruppen når man slo sammen begge doseringene, og for å ha ekskludert pasienter med moderat eller alvorlig nyresvikt (GFR < 60 ml/min). Data fra andre studier viser nemlig at risikoen for død (alle årsaker) i RespiMAT-gruppen var særlig økt hos de pasientene som hadde redusert nyrefunksjon (4).

Hvilke pasienter som inkluderes (og ekskluderes) i studier påvirker generaliserbarheten av resultater og sikkerhetsdata, og det kompliserer fortolkning for subgrupper av pasienter. Ved gjennomgang av 700 uselekterte pasienter med diagnostisert KOLS fant man at over 80 prosent av disse ville blitt ekskludert på minst ett vanlig kriterium for KOLS-studier (5).

En ny metaanalyse publisert i 2013 viste fortsatt at KOLS-pasienter behandlet med tiotropiumbromid i RespiMAT hadde økt risiko for død (alle årsaker) både i forhold til pasienter som fikk placebo og som fikk annen inhalasjonsmedisin, inkludert tiotropiumbromid i HandiHaler. Denne var basert på i alt 42 studier som alle varte i minst seks måneder. Totalt omfattet disse studiene 52 516 pasienter (6). Risiko for dødsfall både uansett årsak og av kardiovaskulære årsaker var signifikant økt for pasienter som fikk tiotropiumbromid i RespiMAT versus alle de andre behandlingene, inkludert tiotropiumbromid i HandiHaler [odds ratio (OR) = 1,65 (alle årsaker), OR = 2,38 (kardiovaskulære årsaker)]. Data fra dette materialet indikerte også en enda større risikoøkning for pasienter med eksisterende hjerterytmeforstyrrelser pasienter behandlet med tiotropiumbromid i RespiMAT versus placebo [OR = 3,2 (alle årsaker), OR = 8,6 (kardiovaskulære årsaker)] (6).

En systematisk oversiktsartikkel pub-

lisert i 2014 oppsummerer data fra 74 randomiserte kliniske studier (RCT) og tre observasjonsstudier hvorav 54 sammenlignet tiotropiumbromid i HandiHaler versus placebo, 13 sammenlignet tiotropiumbromid i RespiMAT versus placebo og fem sammenlignet tiotropiumbromid i HandiHaler versus i RespiMAT. Forfatterne mener her at det foreligger betryggende dokumentasjon for at tiotropiumbromid i HandiHaler enten reduserer eller ikke har noen effekt på mortalitet, verken generelt eller av kardiovaskulære årsaker, versus placebo. Data for tiotropiumbromid i RespiMAT er delvis motstridende. Produsentens egen sikkerhetsstudie (TIOSPIR) hadde relativt strenge inklusjonskriterier og generaliserbarheten er derfor begrenset. Andre og mindre studier, inklusive de randomiserte, kontrollerte studiene, viser en økt mortalitetsrisiko både generelt og av kardiovaskulære årsaker spesielt. Risiko for død ved bruk av tiotropiumbromid i RespiMAT kan være ytterligere økt for KOLS-pasienter med samtidig kardiovaskulær sykdom og/eller nyresykdom (7).

Plasmakonsentrasjonsstudier har vist at 5 og 10 mikrogram tiotropiumbromid inhalasjonsvæske via RespiMAT kan gi både høyere toppkonsentrasjon og høyere gjennomsnittskonsentrasjon enn 18 mikrogram inhalasjonspulver via HandiHaler (1). Det foreligger imidlertid ikke tilstrekkelig dokumentasjon for å si med sikkerhet at høyere plasmakonsentrasjoner er årsaken til økt risiko for død ved bruk av RespiMAT versus HandiHaler (7).

Konklusjon

Flere studier har funnet en generelt økt mortalitetsrisiko i størrelsesorden 50 prosent for pasienter som får tiotropiumbromid i RespiMAT versus placebo og i størrelsesorden 30 prosent versus pasienter som får tiotropiumbromid i HandiHaler. Mer detaljert gjennomgang av data fra disse studiene antyder at det ikke er signifikant forskjell mellom administrasjonsfor-

mene RespiMAT og HandiHaler for pasienter uten samtidig kardiovaskulær sykdom og med normal nyrefunksjon. Det kan på bakgrunn av dagens kunnskap ikke utelukkes at pasienter med samtidig kardiovaskulær sykdom og/eller moderat eller alvorlig nyresvikt har en økt mortalitetsrisiko, spesielt av kardiovaskulære årsaker, ved behandling med tiotropiumbromid i RespiMAT versus i HandiHaler. Som behandler bør man inntil det foreligger konklusiv dokumentasjon på at det ikke er forskjell for disse pasientgruppene være restriktiv med å forskrive tiotropiumbromid i administrasjonsformen RespiMAT til pasienter med hjerte- eller nyresykdom, spesielt fordi det ikke foreligger data som indikerer at RespiMAT er mer effektivt enn HandiHaler.

REFERANSER

1. Singh S, Loke YK et al. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011 Jun 14; 342: d3215.
2. Wise RA, Anzueto A et al. Tiotropium RespiMAT inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369(16): 1491–501.
3. Jenkins CR. More than just reassurance on tiotropium safety (editorial). *N Engl J Med* 2013; 369(16): 1555–6.
4. Loke YK, Singh S et al, Verhamme KM, van Blijderveen N et al, Wise RA, Jenkins CR. Tiotropium RespiMAT inhaler and the risk of death in COPD. (letters). *N Engl J Med* 2014; 370(5): 480–3.
5. Scichilone N, Basile M et al. What proportion of chronic obstructive pulmonary disease outpatients is eligible for inclusion in randomized clinical trials? *Respiration* 2014; 87(1): 11–7.
6. Dong YH, Lin HH et al. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2013; 68(1): 48–56.
7. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V et al. Comparative mortality risk of tiotropium administered via handihaler or respimat in COPD patients: are they equivalent? *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 28(2): 91–7.

PÅL-DIDRIK HOFF ROLAND
cand. pharm.

OLAV SPIGSE
prof., dr. med., spes. klinisk farmakologi – RELIS Midt-Norge