

4.7.2011

Efter forespørgsel fra IRF vedrørende en meta-analyse om **'Øget mortalitet ved brug af Spiriva Respimat'** kan DLS udtale følgende:

Meta-analysen af S. Singh og medarbejdere i BMJ (1) er et eksempel på, hvorfor meta-analyser ikke nødvendigvis giver en større sandhed. Meta-analyser er sammensat af forskellige studier med forskellige primære endepunkter. Meta-analysen tager derfor en række sekundære endepunkter og analyserer på noget, man kan se falder en bestemt vej.

Der er ingen videnskabelig forklaring på, hvorfor der var en numerisk overdødelighed i en Respimat undersøgelse, der inkluderede ca. 4.000 KOL patienter (2), og der er ingen rationel forklaring på udfaldet. Det er årsagen til, at den igangværende undersøgelse kaldet TIOSPIR blev iværksat.

Boehringer Ingelheim har inkluderet næsten 17.000 KOL patienter i TIOSPIR undersøgelsen. KOL patienter i TIOSPIR undersøgelsen behandles med 2,5 eller 5 mikrogram Spiriva (tiotropium) fra Respimat eller 18 mikrogram fra HandiHaler for at opnå et validt resultat og undgå den bias, der er indbygget i meta-analyser. Det primære endepunkt er all-cause mortality i grupperne, og undersøgelsen afsluttes, når der er indtrådt omkring 1.200 dødsfald. Denne undersøgelse blev igangsat, da der var en numerisk overdødelighed i Respimat-gruppen i undersøgelsen med ca. 2 x 2000 KOL patienter (2). Dette resultat blev i 2010 meddelt alle verdens myndigheder inkl. EMEA og FDA, som ikke fandt anledning til yderligere foranstaltninger (se 4).

Der var fornyligt et møde i sikkerhedsfølgegruppen for TIOSPIR undersøgelsen, og man fandt ingen anledning til at standse undersøgelsen. Der er i dag ca. 200 dødsfald i undersøgelsen, og de må derfor antages at være ligeligt fordelt i de 3 grupper efter sikkerhedsfølgegruppens anbefaling om, at undersøgelsen kan fortsætte.

Forfatterne til meta-analysen er et hold, som det forlyder, har skabt sig en ekspertstatus for udsagn, ved at skabe en usikkerhed og dermed et vist grundlag for anklager og retssager om i dette tilfælde anticholinerge stoffer i behandlingen af KOL. Samme forfatterhold publicerede om de skadelige virkninger af anticholinergica generelt i en mangelfuld meta-analyse (3). I BMJ artiklen (1) bliver det beskrevet, som om forfatterne nærmest gravede oplysningerne om numerisk overdødelighed af Spiriva Respimat frem fra skjulesteder i FDA, men alle disse oplysninger er som ovenfor beskrevet helt offentlige og diskuteret med de relevante myndigheder (4). Forfatterne rådspurgte ikke firmaet Boehringer Ingelheim om aktindsigt i evt. andre upublicerede data. Det er kendt, at Boehringer Ingelheim har andre upublicerede data fra anden større upubliceret dobbeltblind undersøgelse. Hvis disse data blev medregnet ville Spiriva Respimat være uden numerisk problematik for dødelighed.

I meta-analysen bliver resultaterne fra undersøgelser med 5 og 10 mikrogram Spiriva (tiotropium) slået sammen, men det er nok ligegyldigt for udfaldet. Desuden er en diskussion om bias ikke medtaget i meta-analysen, bl.a. at der i en af undersøgelserne var en uforklaret meget meget lav dødelighed i placebo-gruppen, og i den store undersøgelse (2) forsvandt overdødeligheden, hvis man ser bort fra cancerdødsfald, som var overrepræsenteret i Respimat-gruppen.

Dansk Lungemedicinsk Selskab finder, at man må afvente resultatet af den store TIOSPIR undersøgelse, som er planlagt for at undgå problematikken af meta-analyser af usammenlignelige undersøgelser.

Der kan referes til de afsluttende bemærkninger i en editorial i NEJM (4) efter at Singh havde publiceret sin første meta-analyse om 'skadeligheden' af anticholinergica (i denne editorial bemærker forfatterne også den numeriske ubalance i dødsfald i undersøgelsen af Respimat (2):

*“We have entered an era of increasingly frequent publication of meta-analyses, some of which identify potential safety signals. Such publication commonly leads to urgent calls to take immediate regulatory action, without acknowledgment of potential pitfalls in the interpretation of data from meta-analyses and pooled analyses, such as those encountered in the tiotropium evaluation. We must use measured restraint during our evaluations to ensure that safe drugs remain on the market and that their use is not restricted in a way that unnecessarily denies beneficial interventions to patients who need them. The continuing evaluation of potential safety signals at the FDA requires assessment of all available data from many sources, with the goal of reaching sound conclusions in a manner that is transparent to physicians and patients.”*

Mange hilsener på vegne af bestyrelsen i Dansk Lungemedicinsk Selskab  
Ronald Dahl  
Formand for Dansk Lungemedicinsk Selskab

Referencer:

1. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2011;342:d3215
2. BatemanED, TashkinD, SiafakasN, Dahl R, TowseL, MasseyD, et al. A one-year trial of tiotropium Respimat<sup>®</sup> plus usual therapy in COPD patients. *Respir Med* 2010;104:1460-72.
3. Singh S, Loke YK, Furberg CD. 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.
4. Michele TM, Pinheiro S, Lyasu S. The Safety of Tiotropium — The FDA’s Conclusions. *NEJM* 2010, 363: 1097 -9

DET SKAL FREMHÆVES AT BESTYRELSESMEDLEMMERNE AF DLS HAR EN RÆKKE INTERESSEKONFLIKTER (REELLE ELLER OPFATTEDE), SOM DET ER LÆGEMIDDELSTYRELSEN BEKENDT GENNEM ANMELDELSESYSTEMERNE.