



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Heart & Lung

journal homepage: www.heartandlung.com



The cardiovascular effects of long-acting bronchodilators inhalers and inhaled corticosteroids purchases among asthma and COPD patients

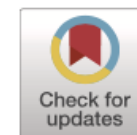
Niv Lev-Ari^{a,\$,#}, Bernice Oberman^{b,\$}, Shiri Kushnir^c, Noga Yosef^b, Dekel Shlomi^{a,d,*} 

^a Adelson School of Medicine, Ariel University, 3 Kiryat Hamada St., Ariel, Israel

^b Research Unit, Dan- Petah-Tiqwa District, Clalit Health Services Community Division, 25 Hamytar St., Ramat-Gan, Israel

^c Research Authority, Rabin Medical Center, Beilinson Campus, 39 Jabotinski St., Petah-Tiqwa, Israel

^d Pulmonary Clinic, Dan- Petah-Tiqwa District, Clalit Health Services Community Division, 25 Hamytar St., Ramat-Gan, Israel





Astım Ve KOAH Hastalarında Uzun Etkili Bronkodilatör İnhalerlerin Ve İnhaler Kortikosteroidlerin Kardiyovasküler Etkileri

*Hazırlayan: Araş. Gör. Dr. İzzet GEZMİŞ
Moderatör: Prof. Dr. Ahmet URSAVAŞ*

SUNUM PLANI

- GİRİŞ
- METOD
- SONUÇLAR
- TARTIŞMA



GİRİŞ

- Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), iki inflamatuvar obstrüktif akciğer hastalığıdır ve bazı hastalar her iki hastalığın özelliklerini de gösterebilir
- Astım ve KOAH'ın temel tedavisi, β -agonistleri ve muskarinik antagonistleri içeren bronkodilatör inhalerlerin kullanımını içerir
- Her grupta, kısa ve uzun etkili inhalerler ve inhale kortikosteroidler (İKS) bulunur
- Ne yazık ki, çeşitli çalışmalar KOAH ve astım hastalarının inhaler tedavisine uyumunun zayıf olduğunu göstermiştir

**2023 GOLD Report - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Accessed February 25, 2024.*

**Compliance from self-reported versus pharmacy claims data with metered-dose inhalers. Ann Pharmacother. 2001;35(9):997–1003*

**Why Don't Our Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Listen to Us? The Enigma of Nonadherence. Ann Am Thorac Soc. 2016;13(3): 317–323*

GİRİŞ

- İKS, astımda birinci basamak tedavi yöntemidir; buna ek olarak, uzun etkili β -agonistler (LABA'lar) ve gerekirse uzun etkili muskarinik antagonistler (LAMA'lar) eklenir
- KOAH'ta ilk tedavi uzun etkili bronkodilatörlerdir (LABA'lar ve/veya LAMA'lar) ancak alevlenme yaşayan hastalara İKS eklenir
- KOAH ve astımı olan hastalarda koroner kalp hastalığı, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk olduğu gösterilmiştir

**Agusti A, Calverley PMA, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir Res. 2010;11(1):1–14.*

**Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. European Respiratory Journal. 2008*

**Rogliani P, Laitano R, Ora J, Beasley R, Calzetta L. Strength of association between comorbidities and asthma: a meta-analysis. Eur Respir Rev. 2023*

GİRİŞ

- İnhaler kullanımının **kardiyovasküler advers olaylar ve mortalite** ile ilgili endişeler olmuştur ve **çelişkili sonuçlar** yayınlanmıştır
- Astıma bağlı mortalite oranı **yıllık satın alınan İKS inhaler sayısı ile ilişkili** olsa da, KOAH'ta tüm nedenlere bağlı mortalitede İKS ve LABA kullanımı ile önemli bir fark görülmemiştir
- Bu durum, İKS+LABA+LAMA ile LABA+LAMA karşılaştırması için yapılan İMPACT çalışmasının post hoc analizinde görülmüştür

**Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-Dose Inhaled Corticosteroids and the Prevention of Death from Asthma. 2009;343(5)*

**Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Vol 356.; 2007*

**Lipson DA et al.; IMPACT Investigators. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med. 2018 May*

GİRİŞ

- Birkaç çalışma, LABA ve/veya LAMA inhalerlerinin kullanımında kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler hastalıklar için risk artışını göstermiştir
- Ancak bazı kardiyovasküler olaylar LABA'ların kullanımıyla azalmıştır
- Ayrıca, risk artışı veya kardiyovasküler hastalık öyküsü olan KOAH hastalarında, İKS ve/veya LABA'ların kullanımıyla plasebo ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler morbiditede artış görülmemiştir

14. Correlation of Inhaled Long-Acting Bronchodilators With Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Stable COPD: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2019
15. Relationship of inhaled long-acting bronchodilators with cardiovascular outcomes among patients with stable COPD: a meta-analysis and systematic review of 43 randomized trials. Published online 2019
16. Association between Inhaled β_2 -agonists Initiation and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events: A Population-based Nested Case-Control Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022
17. 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
18. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): A double-blind randomised controlled trial. The Lancet. 2016

GİRİŞ

- Tiotropiumun Fonksiyon Üzerindeki Potansiyel Uzun Vadeli Etkilerini Anlama (UPLIFT) çalışmasının ardından, inhale muskarinik antagonistlerin kullanımıyla KOAH hastalarında kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü ve inme riskinin artmasıyla ilgili endişeler reddedildi

*Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2008

*A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. n engl j med. 2008

GİRİŞ

Bu çalışmanın amacı

- LABA, LAMA ve İKS inhaler satın alımları ile ilişkili olarak KOAH ve astım hastalarında yeni kardiyovasküler hastalık tanısı riskini karşılaştırmak için tasarlanmıştır
- İnhaler kullanımının kardiyovasküler hastalık riskini arttırmadığı hipotezi öne sürüldü

METOD

- Çalışma popülasyonu, 1 Ocak 2017 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasında tek başına veya kombinasyon halinde İKS, LABA ve LAMA inhalerleri satın alan, astım ve/veya KOAH tanısı olan 18 yaş ve üzeri erkek ve kadın hastalardan oluşmuştur
- Dışlama kriterleri;
 - 18 yaşın altındaki hastalar
 - Astım veya KOAH tanısı olmadan inhaler satın alan hastalar

METOD

- Hipertansif hastalık
- Serebrovasküler hastalıklar
- İskemik kalp hastalıkları
- Kardiyomiyopati, kapak hastalıkları, aritmiler, perikardit, miyokardit, endokardit
- Periferik vasküler hastalıklar, akut pulmoner kalp hastalıkları (akut kor-pulmonale, pulmoner emboli ve enfarktüs) ve kronik pulmoner kalp hastalıkları (pulmoner hipertansiyon, kor-pulmonale)

tanıları ile birlikte görülüp görülmediği incelenmiş

METOD

- **Her kardiyovasküler hastalık için hastalar iki gruba ayrıldı:**
 1. Çalışma dönemi sırasında ilk kez tanı alanlar
 2. Çalışma dönemi öncesinde, sırasında ve sonrasındaki bir yıllık takip süresi de dahil olmak üzere hiçbir dönemde hastalık tanısı almamış olanlar
- **Çalışmada incelenen her bir kardiyovasküler hastalık için;**
 - İlk kardiyovasküler hastalık tanısından önceki 12 ay içinde en az bir kez çalışma kapsamındaki inhalerlerden herhangi birini satın alan hastalar
 - Hiç inhaler kullanmamış hastalar arasında tanı alma riski karşılaştırılmış

METOD

- Yaş
- Cinsiyet
- Sigara içme alışkanlıkları
- Sosyoekonomik durum
- Charlson komorbidite indeksi

temel demografik parametreler karşılaştırılmış

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

- Gruplar, sürekli değişkenler için t-testleri veya ANOVA; kategorik değişkenler için Ki-kare veya Fisher'ın kesin testleri (sayıların az olduğu durumlarda) kullanılarak karşılaştırılmış
- Birincil sonuç için LABA, LAMA ve İKS inhalerleri satın alan hastalar için kardiyovasküler hastalıkların oran oranlarını (OR) hesaplanmış
- Yaş, cinsiyet, sigara içme geçmişi, sosyoekonomik düzey, Charlson komorbidite indeksi ve astım, KOAH tanıları dahil olmak üzere çok değişkenli analizlerde lojistik regresyon kullanılmış

SONUÇLAR

- 94.834 hastanın
 - 74.974 astım
 - 46.907 KOAH
 - 27.047 astım-koah birlikteliği
- Tüm alıřma popülasyonunun;
 - Ortalama yaşı 57,9± 19,7
 - %44' erkek



SONUÇLAR

- Popülasyonun;
 - Sigara içme öyküsü %43
 - Yüksek sosyoekonomik düzey %44
 - Düşük sosyoekonomik düzey %19
 - Tüm hastaların ortalama Charlson komorbidite indeksi $3,9 \pm 3,2$

Tablo 1
Çalışma popülasyonun özellikleri

	Total (n=94,834)	Asthma (n=47,927)	COPD (n=19,860)	p-value	Asthma-COPD overlap (n=27,047)
Age					
Mean (SD)	57.94 (19.73)	47.86 (18.79)	69.95 (12.5)	<0.001	66.97 (16.05)
Median (IQR)	61 (41,73)	44 (33,63)	70 (62,79)	<0.001	69 (58,79)
Gender Male	41,831 (44%)	18,278 (38%)	12,145 (61%)	<0.001	11,408 (42%)
Smoking status				<0.001*	
Current	18,711 (20%)	6,539 (14%)	7822 (39%)		6,733 (25%)
Past	22,080 (23%)	6,212 (13%)	6068 (31%)		6,643 (25%)
Never	42,633 (45%)	32,073 (67%)	4255 (21%)		11,235 (42%)
N/A	11,410 (12%)	3,103 (6%)	1715 (9%)		2,436 (9%)
Socioeconomic Level				<0.001*	
High	41,432 (44%)	23,995 (50%)	7459 (37%)		9,978 (37%)
Medium	32,365 (34%)	14,687 (31%)	7495 (39%)		10,183 (38%)
Low	17,744 (19%)	7,635 (16%)	4234 (21%)		5,875 (22%)
N/A	3293 (3%)	1,610 (3%)	672 (3%)		1011 (4%)
Charlson comorbidity index					
Mean (SD)	3.97 (3.2)	2.47 (2.37)	5.72 (3.26)	<0.001	5.34 (3.18)
Median (IQR)	3 (1,6)	1 (1,3)	5 (3,8)	<0.001	5 (3,7)

* not including N/A; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease. IQR, Interquartile range; SD, standard deviation.

Tablo 2
Kardiyovasküler hastalıklara göre çalışma popülasyonunun özellikleri

		Total	Age			Gender		Smoking status					Socioeconomic Level					Charlson comorbidity index			
			Mean (SD)	Median (IQR)	p-value	Male	p- value	Current	Past	Never	N/A	p- value*	High	Medium	Low	N/A	p- value*	Mean (SD)	Median (IQR)	N/ A	p- value*
Hypertensive diseases	Yes	3,676	63 (13.5)	64 (55,72)	<0.001	1729 (47%)	< 0.001	984 (27%)	821 (22%)	1,591 (43%)	280 (88%)	< 0.001	1453 (40%)	1233 (34%)	868 (24%)	122 (38%)	< 0.001	3.9 (2.3)	4 (2,5)	0	< 0.001
	No	47,997	45.6 (17.1)	43 (32,59)		20,397 (42%)		11,456 (24%)	7,458 (16%)	26,935 (56%)	2,148 (4%)		22,140 (46%)	15,645 (33%)	8,485 (18%)	1,727 (4%)		2.1 (1.9)	1)1,3)	6	
Cerebrovascular diseases	Yes	7,275	71.6 (13.3)	73 (65,81)	<0.001	3,390 (47%)	< 0.001	1,637 (23%)	1,868 (26%)	2,992 (41%)	778 (11%)	< 0.001	2,829 (39%)	2,728 (37%)	1,467 (20%)	251 (3%)	< 0.001	6.5 (3.1)	6 (4,9)	0	< 0.001
	No	79,304	55.4 (19.8)	58 (38,71)		34,554 (44%)		17,509 (22%)	15,140 (19%)	41,054 (52%)	5,601 (7%)		35,377 (45%)	26,509 (33%)	14,674 (19%)	2,744 (3%)		3.5 (3)	3 (1,5)	37	
Ischemic heart diseases	Yes	4,948	68 (13.2)	69 (61,77)	<0.001	2,236 (45%)	< 0.001	1,172 (24%)	1,252 (25%)	2,033 (41%)	491 (10%)	< 0.001	2,130 (43%)	1,646 (33%)	991 (20%)	181 (4%)	< 0.001	4.9 (2.7)	5 (3,6)	0	< 0.001
	No	65,346	51.9 (19.4)	52 (35,67)		25,869 (40%)		14,400 (20%)	10,755 (16%)	36,219 (55%)	3,972 (6%)		29,492 (45%)	21,912 (34%)	11,698 (18%)	2,244 (3%)		2.9 (2.6)	2 (1,4)	17	
Hearth failure	Yes	3,566	75.3 (11.5)	77 (68,84)	<0.001	1,862 (52%)	< 0.001	800 (22%)	945 (27%)	1,365 (38%)	456 (13%)	< 0.001	1,346 (38%)	1,317 (37%)	795 (22%)	108 (3%)	< 0.001	6.6 (2.7)	6 (5,8)	0	< 0.001
	No	80,242	54.7 (19.2)	57 (38,70)		34,035 (42%)		18,171 (23%)	14,959 (19%)	41,839 (52%)	5,273 (7%)		35,931 (45%)	27,014 (34%)	14,470 (18%)	2,827 (4%)		3.2 (2.7)	3 (1,5)	22	
Cardiomyopathy	Yes	420	68.5 (13.3)	70 (61,78)	<0.001	234 (56%)	< 0.001	110 (26%)	115 (27%)	149 (35%)	46 (11%)	< 0.001	146 (35%)	152 (36%)	99 (24%)	23 (5%)	< 0.001	6.1 (3.1)	6 (4,8)	0	< 0.001
	No	92,474	57.6 (19.8)	61 (41,73)		40,455 (44%)		20,456 (22%)	18,373 (20%)	46,672 (50%)	6,973 (8%)		40,557 (44%)	31,546 (34%)	17,178 (19%)	3,193 (3%)		3.9 (3.2)	3 (1,6)	36	
Valvular diseases	Yes	1,195	74.8 (12.9)	77 (68,84)	<0.001	580 (49%)	0.001	218 (18%)	329 (28%)	482 (40%)	166 (14%)	< 0.001	512 (43%)	404 (34%)	238 (20%)	41 (3%)	0.52	6.8 (3)	7 (5,9)	0	< 0.001
	No	88,452	56.8 (19.6)	60 (40,72)		38,958 (44%)		20,047 (23%)	17,427 (20%)	44,594 (50%)	6,384 (7%)		38,691 (44%)	30,206 (34%)	16,488 (19%)	3,067 (3%)		3.7 (3.1)	3 (1,6)	33	

Tablo 2
Kardiyovasküler hastalıklara göre çalışma popülasyonunun özellikleri

		Total	Age		p-value	Gender		Smoking status					Socioeconomic Level					Charlson comorbidity index			
			Mean (SD)	Median (IQR)		Male	p-value	Current	Past	Never	N/A	p-value*	High	Medium	Low	N/A	p-value*	Mean (SD)	Median (IQR)	N/A	p-value*
Conduction disorders and arrhythmias	Yes	1,546	71.6 (14)	74 (65,81)	<0.001	818 (53%)	<0.001	Miyokardit hariç KVH tanılı hastalarının yaş ortalaması daha fazla												0	<0.001
	No	85,970	56.5 (19.6)	60 (40,72)		37,378 (43%)		22,914 (23%)	18,994 (10%)	47,866 (51%)	7,899 (7%)	41,981 (44%)	38,818 (34%)	17,656 (10%)	8,877 (3%)	3.9 (3.2)	3 (1,6)	37			
Pericarditis	Yes	360	Perikardit, akut ve kronik pulmoner vasküler hastalık hariç, incelenen tüm KVH erkek oranı daha fazla																		
	No	93,370	57.9 (19.8)	61 (41,73)		41,568 (44%)		20,921 (22%)	18,911 (20%)	47,435 (50%)	7,224 (8%)	41,326 (44%)	32,239 (34%)	17,643 (19%)	3,283 (3%)	3.9 (3.2)	3 (1,6)	0	0.94		
Myocarditis	Yes	51	55.1 (19.8)	57 (41,73)	0.24	31 (61%)	0.016	11 (22%)	8 (16%)	29 (57%)	3 (6%)	0.63	18 (35%)	17 (33%)	12 (24%)	4 (8%)	0.48	3.9 (3.2)	3 (1,6)	0	0.94
	No	94,519	56.9 (19.7)	60 (40,72)		39,375 (42%)		20,140 (22%)	17,539 (19%)	44,977 (50%)	6,526 (7%)	39,281 (42%)	30,292 (33%)	16,513 (18%)	3,096 (3%)	3.8 (3.1)	3 (1,6)	33			
Endocarditis	Yes	126	Miyokardit ve endokardit hariç, incelenen KVH tanılı hastalar arasında sigara içme öyküsü daha yüksek																		
	No	84,874	57.9 (12.7)	61 (67,80)		41,568 (43%)	0.001	20,914 (22%)	18,994 (19%)	47,866 (52%)	7,899 (7%)	41,981 (44%)	38,818 (34%)	17,656 (19%)	8,877 (3%)	3.9 (3.3)	3 (1,6)	37	0.001		
Peripheral vascular diseases			Yüksek Sosyoekonomik düzeye sahip hastalarda HT, SVH, İKH, KMP ve Kronik pulmoner kalp hastalığı daha düşük																		
Acute pulmonary heart diseases	Yes	92	71.5 (11.7)	73 (39,72)	<0.001	41 (45%)	0.92	22 (24%)	26 (28%)	34 (37%)	10 (11%)	0.037	31 (34%)	36 (39%)	23 (25%)	2 (2%)	0.09	6.9 (3.6)	7 (4,10)	0	<0.001
	No	94,491	57.9 (19.7)	61 (41,73)		41,661 (44%)		20,921 (22%)	18,911 (20%)	47,435 (50%)	7,224 (8%)	41,326 (44%)	32,239 (34%)	17,643 (19%)	3,283 (3%)	3.9 (3.2)	3 (1,6)	37			
Chronic pulmonary heart diseases	Yes	1,411	74.6 (11.3)	76 (67,83)	<0.001	637 (45%)	0.45	265 (19%)	366 (26%)	606 (43%)	174 (12%)	<0.001	561 (40%)	517 (37%)	286 (20%)	47 (3%)	0.004	6.8 (3)	7 (5,9)	0	<0.001
	No	89,182	56.9 (19.6)	60 (40,72)		39,375 (44%)		20,140 (23%)	17,539 (20%)	44,977 (50%)	6,526 (7%)	39,281 (44%)	30,292 (34%)	16,513 (19%)	3,096 (3%)	3.8 (3.1)	3 (1,6)	33			

* not including N/A; IQR, Interquartile range; ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-acting β-agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; SD, standard deviation.

Tablo 3
Solunum hastalıklarına göre kardiyovasküler hastalıkların dağılımı

		Total	Asthma	COPD	p-value	Asthma-COPD overlap
Hypertensive diseases	Yes	3,676	2,669 (6%)	2,201 (13%)	< 0.001	1,194
	No	47,997	42,160	14,973		9,136
Cerebrovascular diseases	Yes	7,275	4,984 (7%)	5,315 (13%)	< 0.001	3,022
	No	79,304	64,222	35,761		20,679
Ischemic heart diseases	Yes	4,948	3,347 (6%)	3,409 (12%)	< 0.001	1,808
	No	65,346	56,111	24,632		15,397
Hearth failure	Yes	3,566	2,083 (3%)	2,977 (8%)	< 0.001	1,494
	No	80,242	66,388	34,526		20,672
Cardiomyopathy	Yes	420	251 (0.3%)	329 (0.7%)	< 0.001	160
	No	92,474	73,536	45,048		26,110
Valvular diseases	Yes	1,195	732 (1%)	933 (2%)	< 0.001	470
	No	88,452	70,791	42,093		24,432
Conduction disorders and arrhythmias	Yes	1,546	1,017 (1%)	1,120 (3%)	< 0.001	591
	No	85,970	68,997	40,419		23,446
Pericarditis	Yes	360	232 (0.3%)	269 (0.5%)	< 0.001	141
	No	93,370	74,026	45,836		26,492
Myocarditis	Yes	51	35 (0.04%)	27 (0.05%)	0.41	11
	No	94,543	74,742	46,753		26,952
Endocarditis	Yes	126	72 (0.1%)	106 (0.2%)	< 0.001	52
	No	94,374	74,698	46,545		26,869
Peripheral vascular diseases	Yes	1,042	615 (0.9%)	811 (2%)	< 0.001	384
	No	86,347	70,129	40,036		23,818
Acute pulmonary heart diseases	Yes	92	52 (0.07%)	85 (0.2%)	< 0.001	45
	No	94,491	74,758	46,584		26,851
Chronic pulmonary heart diseases	Yes	1,411	797 (1%)	1,200 (3%)	< 0.001	586
	No	89,182	71,527	42,182		24,527

- Tablo 3, solunum hastalıklarına göre kardiyovasküler hastalıkların dağılımını göstermektedir
- Miyokardit hariç kardiyovasküler hastalık tanısı alan hastalarda **KOAH oranı anlamlı olarak daha yüksek**

Tablo 4

Her inhaler için kardiyovasküler hastalık riski; çok değişkenli analiz

		LABA			LAMA			ICS		
		Patients (n)	OR (95%CI)	p-value	Patients (n)	OR (95%CI)	p-value	Patients (n)	OR (95%CI)	p-value
Hypertensive diseases	Total	145	0.76 (0.63, 0.92)	0.01	302	0.66 (0.57, 0.76)	<0.001	504	0.47 (0.42, 0.52)	<0.001
	Asthma	86	0.95 (0.58, 1.58)	0.85	179	0.24 (0.06, 1.02)	0.053	402	0.47 (0.40, 0.55)	<0.001
	COPD	126	0.71 (0.53, 0.95)	0.02	298	0.57 (0.46, 0.70)	<0.001	307	0.36 (0.29, 0.46)	<0.001
Cerebrovascular diseases	Total	363	0.83 (0.74, 0.94)	0.003	892	0.85 (0.78, 0.92)	0.0002	1594	0.68 (0.64, 0.73)	<0.001
	Asthma	222	1.01 (0.68, 1.5)	0.96	491	0.42 (0.15, 1.16)	0.09	1102	0.62 (0.54, 0.70)	<0.001
	COPD	331	0.78 (0.65, 0.95)	0.01	887	0.83 (0.74, 0.95)	0.005	1203	0.76 (0.68, 0.85)	<0.001
Ischemic heart diseases	Total	232	0.86 (0.74, 1.00)	0.05	489	0.80 (0.72, 0.89)	<0.001	727	0.45 (0.41, 0.49)	<0.001
	Asthma	134	0.75 (0.45, 1.25)	0.26	280	0.34 (0.08, 1.41)	0.14	537	0.43 (0.36, 0.50)	<0.001
	COPD	213	0.82 (0.65, 1.03)	0.09	484	0.65 (0.55, 0.77)	<0.001	523	0.39 (0.33, 0.46)	<0.001
Hearth failure	Total	226	0.91 (0.78, 1.06)	0.24	540	0.97 (0.87, 1.08)	0.60	709	0.63 (0.57, 0.69)	<0.001
	Asthma	149	0.67 (0.29, 1.53)	0.34	300	1.70 (0.65, 4.41)	0.28	461	0.50 (0.39, 0.64)	<0.001
	COPD	220	0.62 (0.48, 0.80)	<0.001	535	0.80 (0.68, 0.94)	0.01	607	0.59 (0.51, 0.69)	<0.001
Cardiomyopathy	Total	18	0.64 (0.38, 1.06)	0.08	52	0.77 (0.56, 1.06)	0.11	78	0.59 (0.45, 0.77)	<0.001
	Asthma	12	N/E		32	N/E		48	0.43 (0.23, 0.82)	0.01
	COPD	18	0.49 (0.22, 1.13)	0.09	52	0.58 (0.35, 0.94)	0.03	67	0.52 (0.33, 0.80)	0.003
Valvular diseases	Total	65	0.87 (0.66, 1.15)	0.33	152	0.87 (0.72, 1.05)	0.15	208	0.47 (0.39, 0.55)	<0.001
	Asthma	35	1.83 (0.84, 3.96)	0.13	85	2.11 (0.65, 6.84)	0.21	134	0.51 (0.36, 0.73)	0.0002
	COPD	58	0.97 (0.66, 1.43)	0.88	149	0.72 (0.54, 0.95)	0.02	161	0.46 (0.35, 0.61)	<0.001

Tablo 4

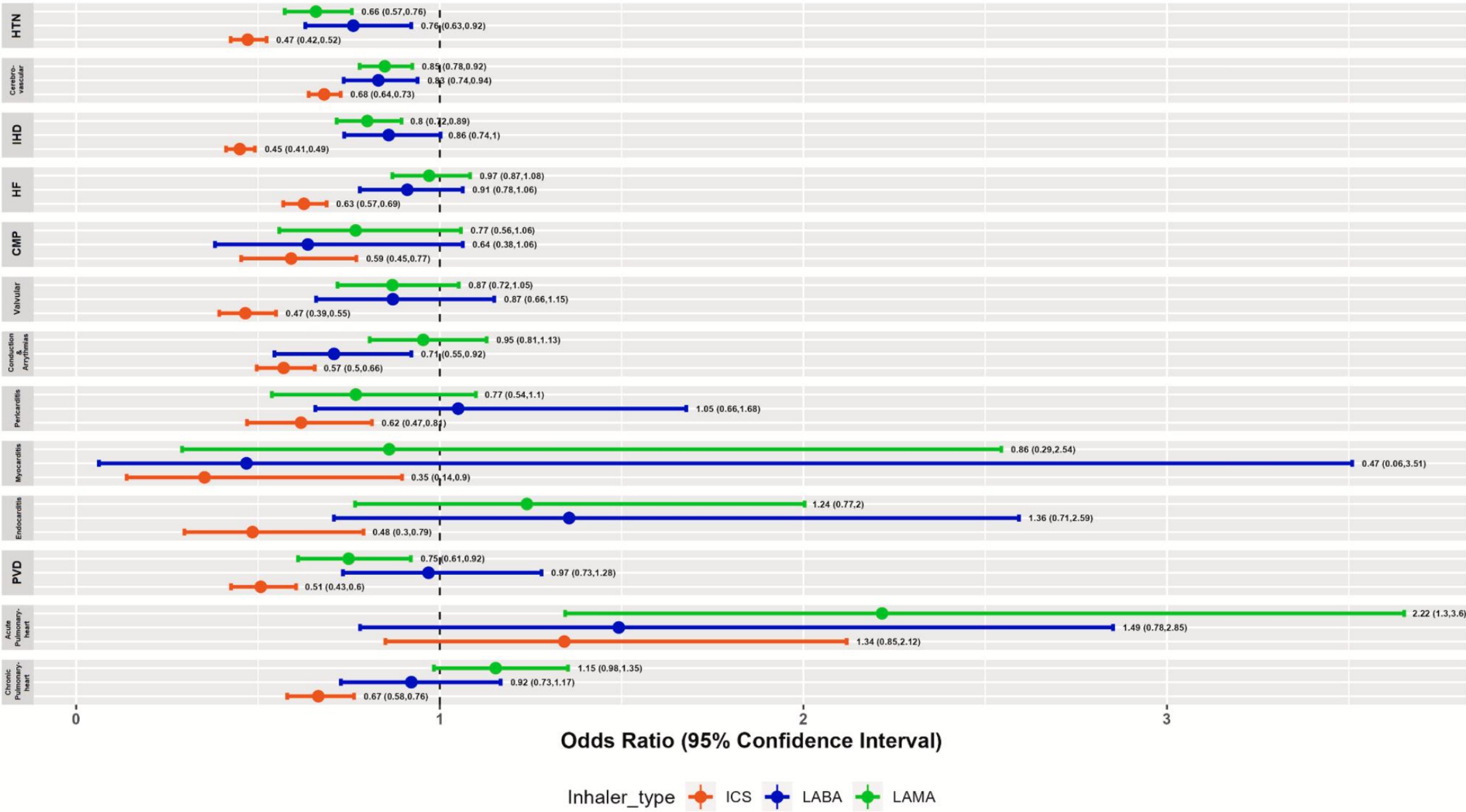
Her inhaler için kardiyovasküler hastalık riski; çok değişkenli analiz

		LABA			LAMA			ICS		
		Patients (n)	OR (95%CI)	p-value	Patients (n)	OR (95%CI)	p-value	Patients (n)	OR (95%CI)	p-value
Conduction disorders and arrhythmias	Total	74	0.71 (0.55, 0.92)	0.01	196	0.95 (0.81, 1.13)	0.59	292	0.57 (0.5, 0.66)	<0.001
	Asthma	46	1.11 (0.52, 2.38)	0.78	102	N/E		216	0.55 (0.42, 0.72)	<0.001
	COPD	66	0.61 (0.41, 0.93)	0.02	196	0.92 (0.72, 1.17)	0.48	217	0.44 (0.33, 0.57)	<0.001
Pericarditis	Total	20	1.05 (0.66, 1.68)	0.84	40	0.77 (0.54, 1.10)	0.15	78	0.62 (0.47, 0.81)	<0.001
	Asthma	12	0.78 (0.11, 5.65)	0.80	22	N/E		53	0.76 (0.45, 1.31)	0.33
	COPD	19	0.84 (0.41, 1.75)	0.65	40	0.70 (0.42, 1.17)	0.17	58	0.66 (0.41, 1.04)	0.07
Myocarditis	Total	1	0.47 (0.06, 3.51)	0.46	4	0.86 (0.29, 2.54)	0.79	5	0.35 (0.14, 0.9)	0.03
	Asthma	0	N/E		2	N/E		5	0.59 (0.17, 2.00)	0.40
	COPD	1	0.93 (0.12, 7.34)	0.95	4	0.74 (0.16, 3.41)	0.70	2	N/E	
Endocarditis	Total	11	1.36 (0.71, 2.59)	0.36	25	1.24 (0.77, 2.00)	0.38	22	0.48 (0.3, 0.79)	0.004
	Asthma	5	N/E		12	N/E		15	0.71 (0.23, 2.17)	0.54
	COPD	11	1.39 (0.58, 3.36)	0.46	25	1.07 (0.55, 2.10)	0.84	17	0.42 (0.19, 0.95)	0.04
Peripheral vascular diseases	Total	61	0.97 (0.73, 1.28)	0.82	123	0.75 (0.61, 0.92)	0.006	176	0.52 (0.43, 0.6)	<0.001
	Asthma	26	0.31 (0.04, 2.21)	0.24	61	N/E		116	0.51 (0.35, 0.74)	<0.001
	COPD	60	1.07 (0.74, 1.56)	0.72	123	0.67 (0.50, 0.90)	0.007	140	0.46 (0.34, 0.62)	<0.001
Acute pulmonary heart diseases	Total	14	1.49 (0.78, 2.85)	0.23	28	2.22 (1.3, 3.6)	0.002	34	1.34 (0.85, 2.12)	0.21
	Asthma	10	N/E		17	N/E		24	0.57 (0.07, 4.87)	0.60
	COPD	14	1.11 (0.38, 3.26)	0.85	28	1.86 (0.88, 3.94)	0.10	32	1.12 (0.53, 2.36)	0.76

SONUÇLAR

- Tablo 4 ve Şekil 1, Kardiyovasküler hastalık(KVH) ile ilişkili LABA, LAMA ve İKS inhaler kullanımına yönelik riskleri göstermektedir
- İKS inhaler satın alan hastalarda, yeni KVH gelişme riski, tanı sayısı ve etki büyüklüğü açısından hem genel çalışma popülasyonunda hem de alt gruplarda **belirgin azalma saptanmıştır**
- Genel çalışma popülasyonu için en dikkat çekici risk azalması; **miyokardit, iskemik kalp hastalığı, kapak hastalığı, hipertansiyon ve endokardit** tanılarında gözlenmiştir

Disease



SONUÇLAR

Astım ve KOAH hastalarında bazı kardiyovasküler hastalıkların göreceli riskinin anlamlı ölçüde azaldığını göstermektedir

Astım Hastaları İçin

- İskemik kalp hastalığı → OR 0.43 (95% CI 0.36–0.50)
- Kronik pulmoner kalp hastalıkları → OR 0.43 (95% CI 0.28–0.64)
- Kardiyomiyopati → OR 0.43 (95% CI 0.23–0.82)
- Hipertansiyon → OR 0.47 (95% CI 0.40–0.55)

KOAH Hastaları İçin

- İskemik kalp hastalığı → OR 0.39 (95% CI 0.33–0.46)
- Hipertansiyon → OR 0.36 (95% CI 0.29–0.46)
- Endokardit → OR 0.42 (95% CI 0.19–0.95)
- İleti bozuklukları ve aritmiler → OR 0.44 (95% CI 0.33–0.57)

SONUÇLAR

- **LABA inhaleri** satın alan hastalarda;
 - İleti bozuklukları ve aritmiler (OR 0.71, %95 GA 0.55–0.92)
 - Hipertansiyon (OR 0.76, %95 GA 0.63–0.92)
 - Serebrovasküler hastalıklar (OR 0.83, %95 GA 0.74–0.94) açısından yeni tanı alma riski anlamlı düzeyde daha düşüktü
- Bu risk azalması özellikle KOAH hastalarında belirgindi
- Astım hastalarında LABA inhaleri kullanımına bağlı olarak bu üç kardiyovasküler hastalık için **anlamlı bir fark saptanmadı**

SONUÇLAR

- **KOAH hastalarında** kalp yetmezliği açısından yeni tanı alma riski de anlamlı olarak daha düşüktü (OR 0.62, %95 GA 0.48–0.80); ancak bu fark genel çalışma popülasyonunda veya astım hastalarında gözlenmedi
- Çalışmada incelenen diğer kardiyovasküler hastalıklar açısından LABA inhaleri kullanımı ile yeni tanı riski arasında anlamlı bir azalma saptanmadı

SONUÇLAR

Genel Çalışma Popülasyonu

- **LAMA inhaler** kullanan hastalarda yeni KVH tanısı alma riski anlamlı derecede azalmıştır
- **Hipertansiyon:** OR 0.66 (%95 CI 0.57–0.76)
- **Periferik damar hastalığı:** OR 0.75 (%95 CI 0.61–0.92)
- **İskemik kalp hastalığı:** OR 0.80 (%95 CI 0.72–0.89)
- **Serebrovasküler hastalık:** OR 0.85 (%95 CI 0.78–A0.92)

SONUÇLAR

KOAH Alt Grubu

- LAMA inhaler kullanan **KOAH hastalarında** risk azalması daha belirgindir
- **Hipertansiyon:** OR 0.57 (%95 CI 0.46–0.70)
- **Periferik damar hastalığı:** OR 0.67 (95 CI 0.50–0.90)
- **İskemik kalp hastalığı:** OR 0.65 (%95 CI 0.55–0.77)
- **Serebrovasküler hastalık:** OR 0.83 (%95 CI 0.74–0.95)
- LAMA tedavisinin kardiyovasküler risk azaltıcı etkisinin **en güçlü şekilde KOAH hastalarında** ortaya çıktığı görülmektedir

Astım Alt Grubu

- Astım hastalarında LAMA inhaler kullanımıyla **anlamli bir risk azalması** saptanmamıştır

SONUÇLAR

- LAMA inhaler kullanan **yalnızca KOAH hastalarında** bazı kardiyak hastalıklar için **anlamlı risk azalması** gözlenmiştir:
- **Kardiyomiyopati:** OR 0.58 (%95 CI 0.35–0.94)
- **Kapak hastalıkları:** OR 0.72 (%95 CI 0.54–0.95)
- **Kalp yetmezliği:** OR 0.80 (%95 CI 0.68–0.94)

SONUÇLAR

- Genel çalışma popülasyonu veya astım hastalarında KMP, kapak hastalıkları ya da kalp yetmezliği için **anlamlı bir risk azalması** saptanmamıştır
- Genel popülasyonda LAMA inhaler kullanımı **akut pulmoner kalp hastalığı riskinde anlamlı artış** ile ilişkili bulunmuştur(OR 2.22 95% CI 1.30–3.60)
- Bu risk artışı **KOAH veya astım alt gruplarında anlamlı değildir**

TARTIŞMA

- Bu retrospektif çalışmada, herhangi bir LABA, LAMA ve İKS inhaler satın alan 94.834 KOAH ve astım hastası arasında kardiyovasküler olayların insidansı incelenmiş
- İKS inhaler satın alan hastalar, tüm çalışma popülasyonunda, astım ve KOAH alt popülasyonlarında hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, PVH, IKH, kronik pulmoner kalp hastalıkları, kapak hastalığı, KMP, kalp yetmezliği, iletim bozukluğu ve aritmi riskleri açısından anlamlı olarak daha düşük risk altındaydı

TARTIŞMA

- **İKS inhaler** kullananlarda **endokardit riski**,
 - **Genel çalışma popülasyonunda** anlamlı derecede daha düşük
 - **KOAH (astım olsun veya olmasın)** alt grubunda da anlamlı düzeyde azalmış
 - Ancak **astım (KOAH olsun veya olmasın)** alt grubunda **anlamlı değildir**

TARTIŞMA

- **Perikardit ve Miyokardit Riski**

- İKS inhaler kullanımı sonrasında **perikardit** ve **miyokardit** riskinde anlamlı azalma yalnızca **genel çalışma popülasyonunda** gözlenmiştir
- KOAH veya astım alt gruplarında bu azalma **anlamlı değildir**
- Perikardit, miyokardit ve endokardit tanılı hastalar içinde İKS inhaler kullananların sayısı nispeten daha az olduğu için bu sonuçta dikkatle yorumlanmalıdır

TARTIŞMA

- Tüm çalışma popülasyonu ve LABA inhaler satın alan KOAH hastaları için HT, serebrovasküler hastalık, iletim bozuklukları ve aritmiler açısından risk önemli ölçüde daha düşüktü
- Ancak, astımlı hastalar için daha düşük bir risk saptanmadı
- Kalp yetmezliği riski sadece KOAH hastaları için önemli ölçüde daha düşüktü

TARTIŞMA

- **KOAH hastalarında yapılan bir meta-analiz sonucuna göre;**
 - KOAH hastalarında İKS tedavisinin **kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, arterioskleroz, hipertansiyon, anevrizma ve arter diseksiyonları, emboli ve tromboz** açısından **plaseboya kıyasla ek bir risk oluşturmadığı** saptanmıştır
 - İKS+LABA kombinasyonu da LABA veya LABA+LAMA kombinasyonuna göre ek bir kardiyovasküler risk artışıyla ilişkili değildir

TARTIŞMA

- **SUMMIT çalışmasının bulguları;**
 - Kardiyovasküler hastalık riski yüksek KOAH hastalarında İKS ve/veya LABA kullanımı **plaseboya kıyasla kardiyovasküler olay veya mortaliteyi artırmamıştır**

TARTIŞMA

- Bir meta-analizde;
 - KOAH hastalarında LABA kullanımıyla hipertansiyonda azalma olduğu bulunurken (RR 0,73, %95 CI 0,55-0,98)
 - Kalp yetmezliği riskinde artış eğilimi gözlenmiştir (RR 1,71 %95 CI 1,04-2,84)
- Olodaterol kardiyovasküler advers olayların(RR 0,65 %95 CI 0,49-0,88), Formoterol kardiyak iskemi riskini azaltabilir (RR 0,53, %95 CI 0,32, 0,91)

TARTIŞMA

- Farklı bir meta-analizde;
 - LABA kullanımıyla (OR 1,70 %95 CI 1,00-2,90)
 - LABA+LAMA kullanımıyla (OR 2,31 %95 CI 1,1-5,09) kalp yetmezliği riski artışı da gösterilmiştir

TARTIŞMA

- KOAH hastaları arasında yapılan vaka kontrol çalışmasında;
 - LABA (OR 1,5 %95 CI 1,35-1,67)
 - LAMA (OR 1,52 %95 CI 1,28-1,80) tedavisinin başlamasından sonraki 30 gün içinde, tedavi kullanılmayanlara kıyasla kardiyovasküler hastalık riskinde artış görülmüştür
 - Ancak, bu etki tedavinin 31. gününden 60. gününe kadar azalmış ve 71. günden 240. güne kadar başlangıç riskinden daha düşük bir seviyeye ulaşmıştır

TARTIŞMA

- İKS+LABA inhalerleri, tek başına İKS ile karşılaştırıldığında astım, KOAH ve astım-KOAH birlikteliği olan hastalarda majör kardiyovasküler olay riskinde artışla ilişkili bulunmamıştır

TARTIŞMA

- LAMA inhaler kullanımı, tüm çalışma popülasyonunda ve KOAH hastalarında hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık ve iskemik kalp hastalığı **riskinde anlamlı bir azalma ile ilişkili bulunmuştur**
- Ancak bu ilişki astım hastaları için istatistiksel olarak anlamlı değildir
- Kapak hastalıkları, kardiyomiyopati ve kalp yetersizliği açısından anlamlı risk azalması **yalnızca KOAH hastalarında** saptanmıştır

TARTIŞMA

- Bir meta-analizde, 30 günden fazla bir süredir ipratropium bromür veya tiotropium kullanan KOAH hastaları arasında daha yüksek kardiyovasküler ölüm, MI ve inme riski (RR 1,73 %95CI 1,27-2,36) gösterilmiştir
- Başka bir meta-analizde, LABA+LAMA kombinasyonu (RR 1,39 95%CI 1,11-1,81) ve üçlü tedavi (RR 1,42 %95 CI 1,03-1,61) kullanıldığında MI, kardiyovasküler ölüm ve inme riskinde önemli bir artış görülmüştür

**Inhaled Anticholinergics and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2008*

**Combination therapy with long-acting bronchodilators and the risk of major adverse cardiovascular events in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2023*

TARTIŞMA

- 2008 yılında FDA, tiotropiumun plasebo ile karşılaştırıldığında inme riskinde küçük bir artış olabileceğini (tedavi gören 1.000 hastada 2 vaka) belirten bir uyarı yayınladı
- Tiotropium kullanımında plasebo ile karşılaştırıldığında MI ve inme riskinde önemli bir artış görülmeyen UPLIFT çalışmasının ardından, FDA uyarıyı geri çekti

TARTIŞMA

- LAMA inhalerlerinin kullanımı bir meta analizde aritmi, hipertansiyon, MI, inme ve kalp yetmezliği riskini artırmamış olsa da, başka bir meta analiz tiotropium kullanımında plasebo ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalıkta azalma olduğunu göstermiştir
- LABA+LAMA tedavisinin başlanması, İKS+LABA tedavisine kıyasla akut koroner sendrom, kalp yetmezliği ve aritmi riskinde daha düşük oranlarla ilişkilendirilmiştir
- Ayrıca, yapılan bir sistematik derlemede, tiotropium kullanımının plaseboya kıyasla MI riskinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (RR 0.74, %95 GA 0.61–0.90)

**Celli B, Decramer M, Leimer I, Vogel U, Kesten S, Tashkin DP. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. Chest. 2010*

**Samp JC, Joo MJ, Schumock GT, Calip GS, Pickard AS, Lee TA. Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in COPD Patients Treated With Long- Acting β 2-Agonist Combined With a Long-Acting Muscarinic or Inhaled Corticosteroid. 2017*

**Rottenkolber M, Rottenkolber D, Fischer R, et al. Inhaled beta-2-agonists/ muscarinic antagonists and acute myocardial infarction in COPD patients. RespirnMed. 2014*

TARTIŞMA

- Bulgulardan birkaç olası açıklama çıkarılabilir
- **İnhale kortikosteroid** kullanımı hastalığa bağlı inflamasyon ve yükü azaltarak kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri hafifletebilir
- Bu etki, İKS'nin birinci basamak tedavi olduğu astım hastalarında kısmen açıklanabilir
- İleri yaşlı daha yüksek kardiyovasküler risk profiline sahip KOAH hastalarında daha belirgin bir kardiyovasküler risk azalması gözlenmiştir. Bu durum, bu hasta grubunda inhale uzun etkili bronkodilatörlerin daha yaygın kullanım eğilimiyle de ilişkilidir

TARTIŞMA

- Semptomların ve alevlenmelerin azaltılması, kardiyovasküler stresin ve buna bağlı akut ve/veya kronik komplikasyonların azalmasına katkı sağlayabilir
- Ayrıca dispne yaşayan KOAH ve astım hastaları, inhaler tedavilerden yarar gördükleri için semptomlarının kardiyak kökenli olabileceğini araştırma eğiliminde daha az olabilir; bu durum da kardiyovasküler tanı sıklığının azalmasına yol açabilir
- Diğer yandan inhaler satın alan hastalar, hekim önerilerine daha iyi uyum gösteren, diğer ilaç tedavilerine ve **sağlıklı yaşam alışkanlıklarına** daha yatkın bireyler olabilir. Bu nedenle inhaler kullanımı, yalnızca tedavi etkisini değil, **daha iyi genel sağlık davranışlarını** ve buna bağlı **risk azalmasını** da yansıtır olabilir

TARTIŞMA

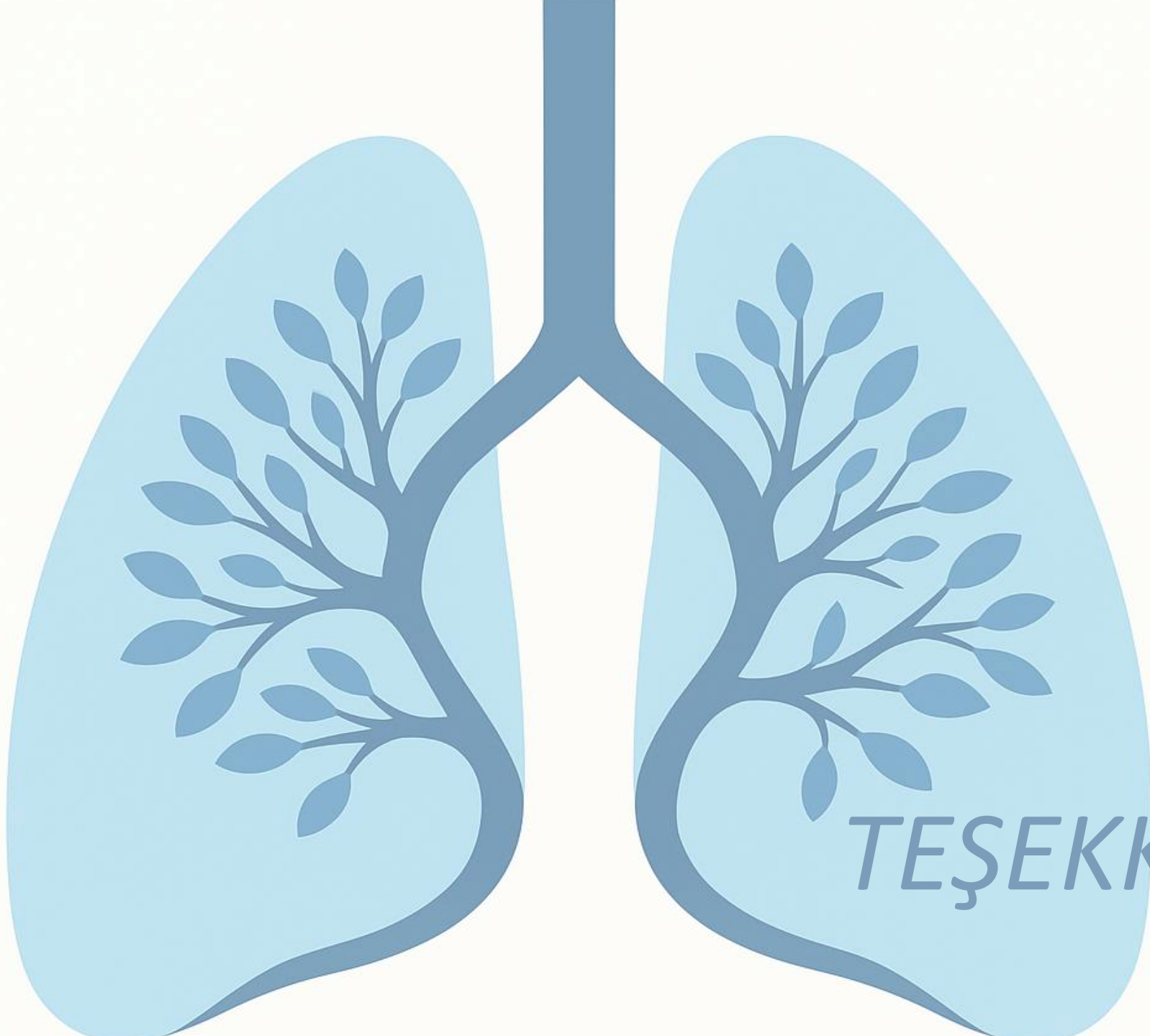
- Mevcut çalışmanın gücü, önemli farklılıkların gösterilmesini sağlayan geniş popülasyon olmasına rağmen, birkaç sınırlılığı bulunmaktadır
- İlk olarak, retrospektif bir çalışma olarak, sonuçlar inhaler kullanımı ile kardiyovasküler hastalık arasında şüpheli bir ilişki olduğunu gösterebilir; ancak nedensel bir ilişki kurmak için randomize kontrollü çalışmalar gereklidir
- İkincisi, inhalerlerle ilgili bilgiler satın alma verilerinden elde edilmiştir ve bu durum gerçek kullanımla eş anlamlı değildir

TARTIŞMA

- **LABA, LAMA ve İKS inhaler tedavilerinin** semptomları, alevlenmeleri ve mortaliteyi azaltmadaki klinik yararları kanıtlanmış olduğundan, bu ilaçların plasebo ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmaların yürütülmesi etik olarak mümkün değildir
- Bu nedenle, ilaç maruziyetinin etkilerini karşılaştırmak yalnızca **gerçek ilaç satın alma verileri** ya da RKÇ'lerde inhalerlere yerleştirilen **gizli izleme sensörlerinden** elde edilen veriler aracılığıyla yapılabilmektedir
- Bu çalışma, **farklı jenerik ilaçları, inhale tedavilerin farklı dozlarını ve ilaç kombinasyonlarını** karşılaştırmamıştır. Bu durum önemli bir sınırlılık oluşturmaktadır

SONUÇ

- Astım ve KOAH hastalarını kapsayan geniş ölçekli retrospektif çalışmada, **İKS inhaler kullanımı** kardiyovasküler hastalık insidansında anlamlı bir azalma ile ilişkili bulunmuştur
- **LABA ve LAMA inhaler** kullanımında da daha sınırlı olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı koruyucu etkiler gözlenmiştir. Bu bulguların doğrulanması ve nedensellik ilişkisinin daha güçlü bir şekilde ortaya konabilmesi için ileri **randomize kontrollü çalışmalara** ihtiyaç vardır



TEŞEKKÜRLER...