

Protokol

Et epidemiologisk studie om hvorvidt amlodipin til patienter uden hjertesvigt med svær til meget svær KOL nedsætter risikoen for indlæggelseskrævende KOL exacerbation.

Projektansvarlig

Jens-Kristian Bomholt-Riis, stud. med, forskningsassistent,
Lungemedicinsk Sektion, Medicinsk afd., Herlev-Gentofte Hospital

Vejledere

Jens-Ulrik Stæhr Jensen, Ph.d., forskningslektor, Overlæge,
Lungemedicinsk Sektion, Medicinsk afd., Herlev-Gentofte Hospital

Pradeesh Sivapalan, Ph.d., Post Doc, læge,
Lungemedicinsk Sektion, Medicinsk afd., Herlev-Gentofte Hospital

Josefin Viktoria Eklöf, Ph.d.-studerende, læge,
Lungemedicinsk Sektion, Medicinsk afd., Herlev-Gentofte Hospital

Indholdsfortegnelse

1. Baggrund og videnskabeligt perspektiv	2
2. Formål	2
3. Hypotese	2
4. Metode	2
4.1 Studiedesign	2
4.2 Inklusionskriterier	3
4.3 Eksklusionskriterier	3
5. Statistiske analyser og styrkeberegning	3
5.1 Primært endpoint	3
5.2 Sekundære endpoint	3
5.3 Dataanalyse	3
6. Økonomiske forhold	4
7. Tilgængelighed af oplysninger	4
8. Offentliggørelse af forsøgsresultater	4
9. Reference	5
10. Appendix	5

1. Baggrund og videnskabeligt perspektiv

KOL er stærkt associeret med komorbiditet, heriblandt hypertension og hjerte-kar sygdomme og forkortet levealder og forringet livskvalitet (1). På verdensplan lider 174 millioner mennesker af KOL, og med 40% er hypertension den største komorbiditet (1). I Danmark har 400.000 KOL, og dødeligheden er væsentligt højere end gennemsnittet i Europa (2).

Hypertension kan behandles farmakologisk, hvor førstevalgspræparaterne til ukompliceret hypertension ifølge danske såvel som internationale guidelines er thiazider, calciumantagonister, ACE-hæmmere og angiotensin II-antagonister, samt beta-blokkere ved indikation (3-5). Calciumantagonister har en fordelagtig bivirkningsprofil, og er meget anvendte, og calciumantagonisten amlodipin bruges ofte (6). Litteraturen beskriver det som et godt valg til behandling af KOL-patienters hypertension (3, 7), men evidensen er sparsom hviler på enkelte studier af felodipin fra 1980'erne og det seneste fra 1993 (8), som viser god hæmodynamisk effekt på lungekredsløbet og øget cardiac output.

I et dansk observationsstudie fra 2019 er calciumantagonister associeret med fald i mortalitet hos patienter med KOL, og i et review i NEJM er calciumantagonister vurderet som et oplagt førstevalgs ved hypertension. (3, 9).

På trods af at amlodipin er et meget anvendt antihypertensivum hos KOL-patienter vides det ikke, om denne behandling er associeret med forbedret eller forværret prognose vedrørende akutte exacerbationer og dødelighed hos KOL patienter.

Desuden spiller calciumkanaler en rolle i inflammationsprocessen ved akut og kronisk inflammation (10, 11).

2. Formål

Formålet med projektet er via nationale registre, at undersøge, om KOL-patienter uden hjertesvigt der behandles for arteriel hypertension med calciumantagonisten amlodipin har nedsat risiko for indlæggelseskrævende KOL exacerbation og/eller død af alle årsager i forhold til tilsvarende KOL patienter der behandles med bendroflumethiazid.

3. Hypotese

Hypotesen er, at calciumantagonisten amlodipin givet for arteriel hypertension hos patienter med KOL er associeret med færre svære akutte KOL exacerbationer eller død. Alle outcomes opgøres indenfor 12 måneder.

4. Metode

4.1 Studiedesign

Der er tale om et observationelt kohortestudie baseret på data fra Dansk Register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (DrKOL), data fra Landspatientregisteret (LPR) vedrørende indlæggelser og mortalitet samt recepter på calciumantagonister fra Dansk Receptdatabase. Se nedenfor vedrørende statistiske metoder.

4.2 Inklusionskriterier

- Lungespecialist- og spirometri-verificeret KOL

4.3 Eksklusionskriterier

- Cancer undtagen basocellulært carcinom
- Astma
- Aldrig-ryger
- Manglende data vedrørende vitalstatus (udvandrede patienter)
- Evidens for hjertesvigt: registreret diagnose som indikerer hjertesvigt (ICD10 koder: I50, I11.0, I09.9A, I09.0, I13) eller medicinering med loop-diuretika, eller patienter som får kombinationen af ACE-hæmmer/ATII-receptorantagonist og en betablokker.
- Patienter med ICD-enhed

5. Statistiske analyser og styrkeberegning

5.1 Primært endpoint

- Indlæggelseskrævende exacerbationer eller død inden for 12 måneder

5.2 Sekundære endpoint

- Død af alle årsager inden for 12 måneder
- Død inden for dag 0-30 efter indlæggelse u.d. KOL exacerbation
- Moderat KOL exacerbation (ikke indlagt, men recept på orale kortikosteroider og/eller luftvejsaktive antibiotika)

5.3 Dataanalyse

Vi laver deskriptive analyser, baselinetabeller og study flowchart. Efterfølgende sammenlignes kontinuerte data med non-parametrisk statistik eller parametrisk statistik efter vurdering af fordeling. Kategoriske data analyseres vha. chi-square, Fisher's exact test samt med Cox-proportional hazards modeller (justerede). Derudover laves propensity matching og efterfølgende Cox-modeller (ujusteret).

Til hovedanalyse af det primære outcome laves en "active comparator" analyse hvor vi har valgt et andet antihypertensivum, bendroflumethiazid (Centy), som aktiv comparator, idet det ligesom amlodipin står som førstevalg til hypertension, og da det ikke har andre indikationer i modsætning til fx ACE-hæmmer og ATII-receptor inhibitorer.

Der laves en Cox proportional hazards model til at analysere sammenhængen mellem det primære outcome og exposure (+/- calciumantagonist-behandling).

ATC-koder: amlodipin er C08CA01 og bendroflumethiazid tilsat kalium er C03AB01.

Der justeres for følgende kovariater: Grad af KOL (FEV1% forventet: <30, 30-50, 51-80, >80), alder, køn, start-BMI og udvalgte komorbiditeter: myokardieinfarkt, atrieflimren, hjertesvigt, hypertension, perifere vaskulære sygdomme, cerebrovaskulære sygdomme, nyresvigt og rygestatus.

Statistiske analyser udføres i SAS version 9.4 vha. Forskermaskinen.

6. Økonomiske forhold

Studiet er fuldt finansieret af Lungemedicinsk Forskningsenhed. Herlev-Gentofte Hospital.

Medlemmerne af projektgruppen har ingen økonomisk interesse i den undersøgte problematik. Undersøgelsen støttes ikke af medicinalfirmaer eller andre organisationer med økonomisk interesse i undersøgelsen.

7. Tilgængelighed af oplysninger

Det er styrekomitéens overbevisning, at vidensdeling skaber flere og bedre videnskabelige resultater. Forespørgsler om vidensdeling fra andre grupper vil blive forelagt styrekomitéen, og såfremt den hypotese, der skal undersøges, ikke er planlagt at skulle undersøges af vores gruppe, vil vi tillade brug af vores data. Det skal dog understreges, at data kan anvendes til et bestemt formål, ikke til fremtidige formål generelt. Dette klausuleres af styrekomitéen med henblik på opretholdelse af en forsvarlig testning af hypoteser med et relevant videnskabeligt indhold.

Nærværende protokol publiceres i sin endelige form på website: www.coptrin.dk inden analysearbejdet påbegyndes, som det i øvrigt er forskningsgruppens politik.

8. Offentliggørelse af forsøgsresultater

Forsøgets resultater vil blive publiceret uanset om de er positive, negative eller inkonklusive. Der planlægges publicering i et internationalt peer-reviewed videnskabeligt tidsskrift.

9. Reference

1. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(4):962-9.
2. Lange P, Tottenborg SS, Sorknaes AD, Andersen JS, Sogaard M, Nielsen H, et al. Danish Register of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Epidemiol*. 2016;8:673-8.
3. Finks SW, Rumbak MJ, Self TH. Treating Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(4):353-63.
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-324.
5. Christensen KL, Olsen MH. Arteriel hypertension: Dansk Cardiologisk Selskab; [updated 03 May 2019. Available from: <https://www.nbv.cardio.dk/hypertension>.
6. Nguyen Q, Dominguez J, Nguyen L, Gullapalli N. Hypertension management: an update. *Am Health Drug Benefits*. 2010;3(1):47-56.
7. Chandy D, Aronow WS, Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Integr Blood Press Control*. 2013;6:101-9.
8. Sajkov D, McEvoy RD, Cowie RJ, Bradley JA, Antic R, Morris RG, et al. Felodipine improves pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1993;103(5):1354-61.
9. Andersson C, Hansen PW, Steffensen IE, Andreasen C, Weeke PE, Kober L, et al. Mortality associated with cardiovascular drugs in patients with chronic obstructive pulmonary disease and right-sided heart failure - A danish nationwide registry-based study. *Eur J Intern Med*. 2019;63:56-61.
10. Clemens RA, Lowell CA. Store-operated calcium signaling in neutrophils. *J Leukoc Biol*. 2015;98(4):497-502.
11. Shurtz-Swirski R, Farah R, Sela S, Shapiro G, Klempef R, Snitkovski T, et al. [The effect of calcium channel blocker lercanidipine on lowgrade inflammation parameters in essential hypertension patients]. *Harefuah*. 2006;145(12):895-9, 942.

10. Appendix

Medforfatterskaber uddeles overordnet set ift mængde af videnskabeligt og statistisk udført arbejde. Projektejeren er førsteforfatter. Derudover tildeles vejledere medforfatterskab.