

ACE-hæmmer og Angiotensin II receptor blokker i behandlingen af kronisk obstruktiv lungesygdom

Vejledere

Pradeesh Sivapalan, Ph.d., Post doc Lungemedicinsk sektion, Medicinsk afdeling, Herlev-Gentofte Hospital

Josefin Viktoria Eklöf, Ph.d., Post doc Lungemedicinsk sektion, Medicinsk afdeling, Herlev-Gentofte Hospital

Jens-Ulrik Stæhr Jensen, Ph.d., forskningsansvarlig overlæge Lungemedicinsk sektion, Medicinsk afdeling, Herlev-Gentofte Hospital

Baggrund

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er en vigtig årsag til kronisk morbiditet og mortalitet i hele verden. KOL er aktuelt verdens fjerde hyppigste dødsårsag. Det forventes at sygdomsbyrden for patienter og samfund fra KOL, vil stige i kommende årtier. [1]

KOL er kendetegnet ved luftvejsobstruktion på grund af kronisk inflammation i luftvejene, lungeparenkymet og i lungevaskulaturen. KOL-exacerbation er en tilstand, som beskrives som akut forværring af respiratoriske symptomer, som dyspnø, hoste, opspyt og er associeret med øget inflammation i lungeveje og systemisk inflammation, og som fører til behandlingsintensivering. Der ses således forhøjede inflammatoriske markører. [2, 3]

Renin-Angiotensin system (RAS) er en afgørende komponent i blodtryks homeostatiske regulering og dermed væske og elektrolytbalancen. Angiotensin II (ATII) er et centralt peptid i systemet og bliver omdannet fra Angiotensin I ved hjælp af Angiotensin-converting enzyme (ACE), som er tilstedeværende i høje niveauer i lungerne. [3] ATII udøver sine virkninger ved at binde til AT1 receptor, der indleder det vasokonstriktoriske svar og AT2 receptor, der fremmer vasodilatation. AT1/AT2 receptor ratio stiger markant i bronkioler med fibrotiske forandringer, som forårsager reduktion af forced expiratory volume in 1 s (FEV1). Denne virkning peger på ATII's rolle i bronkokonstriktion via AT1 receptor. [4, 5]

Derudover spiller RAS, som bliver stimuleret af alveolar makrofager og mast celler i løbet af alveolar hypoxi, en rolle i patogenesen af KOL via inflammatoriske mediatorers stimulation, såsom Interleukin-6 og Tumor necrosis factor- α . [4, 6, 7]

Man kan således forestille sig, at især Angiotensin-Converting Enzyme inhibitorer (ACEi), har anti-inflammatoriske effekter, og da inflammation er en drivkraft i KOL exacerbationer, er det muligt at ACEi kan have indflydelse på KOL patienters risiko for exacerbationer. Såfremt den inflammatoriske kobling af RAS sker via ATII-receptoren (ukendt) kan ATII receptor antagonist (ARB) også forestilles at have en sådan effekt. [7-9]

Et stort retrospektivt kohort studie (N:11 212) fra 2009 hos KOL-patienter viste, at både statin-brug (odds ratio (OR) 0.51, 95% confidence interval (CI) 0.40–0.64) og ACEi-brug (OR 0.55, 95% CI 0.45–0.66) var forbundet med nedsat 90-dage mortalitet. Resultaterne på 30-dage mortalitet var også lignende. [10]

Mancini og kolleger udførte et case-kontrolstudie i 2006. Studiet viste, at ACEi/ARB og statin reducerede risiko for både myokardieinfarkt, indlæggelse for KOL og død hos KOL-patienter. Den væsentligste effekt så ud til at finde sted, når der blev givet en kombination af statin og enten ACEi eller ARB. [11]

I et mindre case-kontrolstudie (N:50) fra 2014 blev det fundet, at der tilsyneladende var mindre luftvejsinflammation hos patienter, der fik telmisartan, som er en ATII-receptor blokker. [12]

Alt i alt er der en sandsynlig sammenhæng mellem RAS-blokkere og KOL patogenese og disse stoffer kan anvendes hos KOL patienter til at reducere mortalitet og morbiditet.

Formål

Formålet med nærværende studie er at afklare, om der en sammenhæng mellem brug af ACE-hæmmer (ACEi)/Angiotensin II receptor blokker (ARB) og hyppighed og sværhedsgrad af eksacerbationer hos KOL-patienter. Desuden at undersøge effekten af ACEi/ARB på mortalitet i forbindelse med KOL eksacerbation.

Hypotese

1. Brug af ACEi reducerer risikoen for eksacerbationer og mortalitet hos KOL-patienter med svær eller meget svær KOL-sygdom*.
2. Brug af ARB reducerer risikoen for eksacerbationer og mortalitet hos KOL-patienter med svær eller meget svær KOL-sygdom*

*svær og meget svær sygdom defineres som enten GOLD C/D eller FEV1<30%.

Metode

Studiedesign: Nationalt observationelt kohorte studie baseret på danske registre.

Studiepopulation: Danske KOL-patienter registreret i Dansk Register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (DrKOL). DrKOL er en landsdækkende database, der indeholder information om kvaliteten af behandlingen af patienter med KOL i Danmark.

ACEi/ARB-forbruger defineres som en person, som skal have hentet minimum 2 recepter 1 år før indeksdato.

Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) koder:

- ACEi: C09AA, C09BB, C09BA
- ARB: C09CA, C09DA, C09DB, C09DX

Studieperiode: Januar 2010 – Februar 2018

Inklusionskriterier:

- KOL (ved speciallæge) - og spirometriverificeret KOL (FEV1/FVC-ratio ≤ 0.70)
- Tilknytning til et specialist lungeambulatorium
- Alder ≥ 40 år

Eksklusionskriterier:

- Cancer, der er blevet diagnosticeret indenfor 5 år før indeksdato bortset fra basocellulært carcinom (International Classification of Disease (ICD)-10 koder: C00-C97 ekskl. C44)

Primære endepunkter:

- Indlæggelseskrævende exacerbationer eller død inden for 12 måneder

Sekundære endepunkter:

- Moderat KOL exacerbation (ikke indlagt, men recept på orale kortikosteroider og/eller luftvejsaktive antibiotika) inden for 12 måneder

Statistiske Analyser

Statistiske analyser udføres i SAS version 9.4 gennem Sundhedsdatastyrelsen. Der præsenteres kategoriske variabler som frekvenser og proportioner, og kontinuerlige variabler som medianværdier og interkvartile intervaller (IQRs) for data. En p-værdi på $< 0,05$ betragtes som statistisk signifikans.

Sammenligningerne foretages ved t-test, hvis de normalt er fordelt. Ellers anvendes ikke-parametriske tests, som Wilcoxon eller Mann-Whitney. Overlevelsesanalysen udføres med Cox proportional hazards model.

Der vil blive udført modelkontrol. Proportionalitet af hazard vil blive testet. Linearitet af kontinueret variable vil blive undersøgt. Udvalgte interaktioner vil blive testet.

Sensitivitetsanalyser:

Der vil blive lavet en propensitymatchet kohorte, hvor der matches på en række kendte prediktorer for det undersøgte outcome. Hvis der er nok brugere af nedenstående typer af medicin, vil der blive lavet en "active comparator analyse" hvor den aktive comparator vil være brug af centyl. Den Propensity matchede analyse med active comparator bliver ophøjet til primære analyse, hvis der er > 4000 + 4000 ptt der kan matches på ACEi og Thiazid brug.

Godkendelse

Der søges godkendelse fra Datatilsynet. I Danmark kræver retrospektivt brug af registerdata ikke etisk godkendelse eller patientens samtykke.

Referencer

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - 2020 Report. Glob Initiat Chronic Obstr Lung Dis Inc. 2020
2. Wedzicha, J.A. and T.A. Seemungal, *COPD exacerbations: defining their cause and prevention*. Lancet, 2007. **370**(9589): p. 786-96.
3. Nussbaumer-Ochsner, Y. and K.F. Rabe, *Systemic manifestations of COPD*. Chest, 2011. **139**(1): p. 165-73.
4. Vasileiadis, I.E., et al., *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Promising Medication for Chronic Obstructive Pulmonary Disease?* COPD, 2018. **15**(2): p. 148-156.
5. Jia, H., *Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory Lung Disease*. Shock, 2016. **46**(3): p. 239-48.
6. Chao, J., et al., *Monocyte chemoattractant protein-1 released from alveolar macrophages mediates the systemic inflammation of acute alveolar hypoxia*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011. **45**(1): p. 53-61.
7. Gonzalez, N.C., et al., *Role of the renin-angiotensin system in the systemic microvascular inflammation of alveolar hypoxia*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. **292**(5): p. H2285-94.
8. Marshall, R.P., *The pulmonary renin-angiotensin system*. Curr Pharm Des, 2003. **9**(9): p. 715-22.
9. Kim, J., et al., *The association of renin-angiotensin system blockades and pneumonia requiring admission in patients with COPD*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016. **11**: p. 2159-2166.
10. Mortensen, E.M., et al., *Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations*. Respir Res, 2009. **10**: p. 45.
11. Mancini, G.B., et al., *Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(12): p. 2554-60.
12. Şahan AG, Yılmaz A, Taşlıyurt T, et al. Antiinflammatory effect of telmisartan on chronic obstructive pulmonary disease: 8-isoprostane concentration in exhaled breath condensate. Cumhuriyet Med J. 2014;**36**(2): p.178–83.

