

Methotrexat og risiko for indlæggelseskrævende KOL exacerbation hos patienter med svær KOL med samtidig kronisk reumatologisk sygdom

Protokol

Et epidemiologisk studie om hvorvidt behandling med methotrexat (MTX) hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og samtidig kronisk reumatologisk sygdom mindsker risikoen for indlæggelseskrævende KOL exacerbation.

Projektansvarlig

Christina Marisa Bergsøe, 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

1. Baggrund og videnskabeligt perspektiv

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er karakteriseret ved øget slimdannelse, ødelæggelse af alveoler og forsnævring af den konduktive luftvej. Dette medfører åndedrætsbesvær, nedsat lungefunktion og hyppige lungeinfektioner. På verdensplan lider ca. 250 millioner mennesker af KOL, og i Danmark rammer sygdommen ca. 400.000 mennesker. Forekomst af KOL i Danmark er blandt de højeste i den vestlige verden (1) (2).

KOL er uhelbredelig men særdeles forebyggelig, og sygdommen er associeret med øget morbiditet og mortalitet. Tilbagevendende akutte forværringer i KOL (Exacerbation) er den største årsag til mortalitet hos KOL-patienter (3). KOL-exacerbation behandles med systemisk kortikosteroid, og til

patienter med svær KOL med hyppige exacerbationer anbefaler de europæiske retningslinjer ”Global Obstructive Lung Disease ” inhalerede kortikosteroider (ICS) som ”maintenance”-behandling (4, 5). Behandling af KOL-symptomer med kortikosteroider har mange fordele, når den gives efter anbefaling, men brugen af kortikosteroider er også forbundet med mange bivirkninger bl.a. øget risiko for pneumoni, osteoporose (6, 7) og diabetes(8, 9). Det er derfor vigtigt at undersøge andre behandlingsmuligheder, så kortikosteroid inducerede bivirkninger mindskes.

Methotrexat (MTX) er et immunsupprimerende middel som hæmmer cellens DNA-syntese og virker anti-inflammatorisk, hvorfor det bruges til behandlingen af kronisk inflammatoriske led- og bindevævssygdomme som reumatoid arthritis (RA) og psoriasisarthritis (10, 11).

MTX anvendes også til behandling af sarkoidose som 2. linje behandling, når 1. linje behandling med kortikosteroid alene ikke giver den ønskede effekt eller ved opståen af svære bivirkninger af kortikosteroider. Der er påvist god effekt af MTX til sarkoidose ved lav dosis samt en kortikosteroidbesparende virkning (12). Den kortikosteroidbesparende effekt af MTX er også påvist ved behandling af andre inflammatoriske sygdomme såsom astma (13), scleritis (14) og dermatomyositis (15).

Til forskel for de ovennævnte sygdomme, er MTX ikke blevet undersøgt til behandling af KOL som kortikosteroidbesparende middel. Eftersom kortikosteroid har mange bivirkninger og MTX har en anti-inflammatorisk effekt, ønsker vi at undersøge, om MTX kan nedsætte risikoen for indlæggelseskrævende KOL-exacerbation, og om MTX også har en kortikosteroid besparende effekt hos KOL-patienter.

2. Formål

Formålet med dette studie er at undersøge hvorvidt methotrexat har en effekt på risikoen for indlæggelseskrævende KOL exacerbation hos patienter med gigtlidelse og moderat til svær KOL

3. Hypotese

KOL-patienter som får methotrexat for gigtlidelser, er i mindre risiko for at få indlæggelseskrævende KOL exacerbation end KOL-patienter, som ikke får methotrexat.

4. Metode

4.1 Studiedesign

Et observationelt kohortestudie med studiepopulation bestående af danske KOL-patienter registreret i DrKOL (Dansk Register for Kronisk Obstruktiv Lungesygdom) i perioden fra 1. januar 2007 til 1. februar 2018. Data indhentet fra DrKOL kobles til data fra Lægemiddelstatistikregistret, CPR-registret og Landspatientregistret (Information om indlæggelse).

4.2 Inklusionskriterier

- KOL diagnose verificeret af lungespecialist og spirometri
- ≥ 40 år

4.3 Eksklusionskriterier

- Manglende data vedrørende vitalstatus (udvandrede patienter)
- Sarkoidose diagnose (ICD-10 kode: D86)

5. Statistiske analyser og styrkeberegning

5.1 Primært endpoint

- Indlæggelseskrævende KOL exacerbation inden for 12 måneder (Der justeres for død som competing risk i den statistiske analyse)

5.2 Sekundære endpoint

- Moderat KOL exacerbation (ikke indlæggelseskrævende, men recept på orale kortikosteroider og/eller luftvejsaktive antibiotika)
- Død af alle årsager inden for 12 måneder
- MTX-inducerede bivirkninger
 - Myelodysplastiske syndromer (Diagnosekode D46): Anæmi, cytopeni
 - Depression: Recept på antidepressiva (ATC-kode N06A)
 - Vægttab: Ændring i BMI
 - Infektion: Recept på antibiotika (ATC-kode J01, J04)

5.3 Dataanalyse

Der laves følgende analyser:

1. Hovedanalyse: Propensity matching i forholdet 1:10 MTX/non-MTX og herefter Cox proportional hazard model med henblik på at undersøge sammenhængen mellem hazard (det primære outcome) og exposure (MTX/non-MTX). ATC-koder for MTX: L01BA01, L04AX03. Der justeres for følgende kovariater: lungefunktion (FEV1% forventet: <30, 30-50, 51-80, >80), alder (i år), køn (mand/kvinde), start BMI (kg/m²), rygestatus og udvalgte komorbiditeter: iskæmisk hjertesygdom, atrieflimren, hjertesvigt, perifere vaskulære sygdomme, cerebrovaskulæresygdomme, nyresvigt.
2. Sensitivity analyser: Cox proportional hazard model på propensity-matched population med 180 dages follow-up, på den ikke-matched population på 365 dages follow-up og på den ikke-matched population med 180 dages follow-up.

Der laves deskriptive analyser, baselinetabeller og study flowchart.

Kontinuert data sammenlignes med non-parametrisk statistik eller parametrisk statistik afhængig af fordelingen.

Kategoriske data analyseres ved hjælp af chi-square, Fisher's exact test og Cox-regression.

MTX behandling defineres som 2 MTX recepter.

Statistiske analyser udføres i SAS Studio version 9.4 ved hjælp af Forskermaskinen.

6. Godkendelse

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

7. Offentliggørelse af forsøgsresultater

Protokol publiceres på projektgruppens hjemmeside: www.coptrin.dk. Forsøgets resultater vil blive publiceret uanset om de er positive, negative eller inkonklusive. Der planlægges publicering i et internationalt peer-reviewed videnskabeligt tidsskrift.

8. Reference

1. Chronic obstructive pulmonary disease fact sheet: World Health Organization; [Available from: [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))].

2. Lange P, Marott JL, Dahl M, Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Nordestgaard BG. Substantial need for early diagnosis, rehabilitation and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Dan Med J*. 2012;59(4):A4396.
3. Hillas G, Perlikos F, Tzanakis N. Acute exacerbation of COPD: is it the "stroke of the lungs"? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1579-86.
4. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-82.
5. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, Laub RR, Moberg M, Bech CS, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):699-709.
6. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(1):27-34.
7. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, Vestbo J, Celli B, Franssen FME, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J*. 2018;52(6).
8. Price DB, Voorham J, Brusselle G, Clemens A, Kostikas K, Stephens JW, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and onset of type 2 diabetes and osteoporosis: matched cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2019;29(1):38.
9. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med*. 2010;123(11):1001-6.
10. Chan ES, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. *Arthritis Res*. 2002;4(4):266-73.
11. Rajitha P, Biswas R, Sabitha M, Jayakumar R. Methotrexate in the Treatment of Psoriasis and Rheumatoid Arthritis: Mechanistic Insights, Current Issues and Novel Delivery Approaches. *Curr Pharm Des*. 2017;23(24):3550-66.
12. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir Med*. 2010;104(5):717-23.
13. Knarborg M, Hilberg O, Hoffmann HJ, Dahl R. Methotrexate as an oral corticosteroid-sparing agent in severe asthma: the emergence of a responder asthma endotype. *Eur Clin Respir J*. 2014;1.
14. Sands DS, Chan SCY, Gottlieb CC. Methotrexate for the treatment of noninfectious scleritis. *Can J Ophthalmol*. 2018;53(4):349-53.
15. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10019):671-8.

Appendix

Diagnosekoder - ICD8 og IC10 – Komorbiditeter:	
Myokardieinfarkt	ICD10 I20-I25; ICD8: 410-414
Atrieflimmer	ICD10: I48; ICD8: 427.93–427.94
Hjertesvigt	ICD10: I110, I42, I50, J81; ICD8: 425, 428
Perifere vaskulære sygdomme	ICD10: I700, I702, I709, I739; ICD8: 444.00, 444.40-444.44, 444.48, 444.49, 444.90, 445.00, 445.08, 445.09, 445.90
Cerebrovaskulære sygdomme	ICD10: I60–I64, G458, G459; ICD8: 430–438
Nyresvigt	ICD10: I120, I131, I132, E102, E112, E132, E142, N02-N08, N11, N14, N158, N159, N160, N162-N164, N168, N18, N19, N26,

	Z992; ICD-8: 249.02, 250.02, 582, 583, 584, 590.09, 593.20
--	--