

ACE-hæmmere og Angiotensin II receptor blokkere 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

Projektgruppe:

Christian Kjer Heerfordt, Ph.d-studerende, Lungemedicinsk sektion, Medicinsk afdeling, Herlev-Gentofte Hospital

Caroline Emma Hedsund, Ph.d-studerende, Lungemedicinsk sektion, Medicinsk afdeling, Herlev-Gentofte Hospital

Baggrund

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er en vigtig årsag til kronisk morbiditet og mortalitet i hele verden, og sygdomsbyrden for både patienter og samfund fra KOL forventes at stige i de kommende årtier. KOL kan både forebygges og behandles, men alligevel er sygdommen aktuelt blandt verdens top tre hyppigste dødsårsager [1]. KOL er kendetegnet ved luftvejsobstruktion på grund af kronisk inflammation i luftvejene, lungeparenkymet og i lungevaskulaturen.

Den høje mortalitet af KOL hænger sammen med exacerbationer, som defineres som en akut forværring af respiratoriske symptomer såsom dyspnø, hoste og opspyt samt ofte øget respiratorisk og systemisk inflammation. Der ses således forhøjede inflammatoriske markører, hvilket hænger sammen med en øget kardiovaskulær risiko [2,3].

Udover den velkendte rolle i blodtrykshomeostasen, har Renin-Angiotensin System (RAS) vist at spille en rolle i patogenesisen af pulmonale og ekstrapulmonale manifestationer af KOL [4]. Angiotensinogen omdannes til angiotensin I (Ang I) ved stimulation med renin, hvorefter proteasen angiotensin converting enzyme (ACE) kløver angiotensin I til angiotensin II (Ang II), som er et centralt effektormolekyle i RAS. ACE er til stede i høje niveauer i lungekapillærene, hvorfor lungerne er et vigtigt organ i dannelsen af Ang II [5].

Ved påvirkning med aminopetidaser kan Ang II videre metaboliseres til dannelsen af Ang-III, -IV og -V [4].

Ang II udløser sine virkninger ved at binde til Ang II type 1 (AT1) receptorer, der udløser et vasokonstriktorrisk respons og til Ang II type 2 (AT2) receptorer, som omvendt medfører vasodilatation. Desuden er det vist at Ang II, via stimulation af både AT1 og AT2, kan mediere aktiviteten af fibroblaster til øget produktion af kollagen, som spiller en central rolle i patogenesisen af lungefibrose [4].

Derudover spiller RAS, som bliver stimuleret af alveolære makrofager og mastceller i tilfælde af alveolær

hypoxi, muligvis en rolle i patogenesen af KOL ved stimulation af proinflammatoriske mediatorer såsom Interleukin-6 (IL-6) og Tumor necrosis factor- α (TNF- α) [6,7,8].

Man kan således forestille sig at RAS-inhibitorere har antiinflammatoriske effekter, og da inflammation er en drivkraft i KOL exacerbationer, er det muligt at ACEi og ARB kan bidrage til at mindske KOL-patienters risiko for exacerbationer [7,9].

Tidligere studier underbygger teorien om fordele ved blokering af RAS hos KOL-patienter. Et stort retrospektivt kohortstudie (N:11.212) fra 2009 viste, at brug af ACEi (OR 0.55, 95% CI 0.45–0.66) i kombination med statiner (odds ratio (OR) 0.51, 95% confidence interval (CI) 0.40–0.64) var forbundet med nedsat 90-dages mortalitet blandt KOL-patienter indlagt med exacerbationer [10] (med lignende resultater for 30-dages mortalitet). Et lignende case-kontrolstudie i 2006 viste, at ACEi/ARB reducerede risikoen for både myokardieinfarkt, indlæggelse med KOL og død hos KOL-patienter [11].

I et mindre case-kontrolstudie (N:50) fra 2014 blev det fundet, at der tilsyneladende var mindre luftvejsinflammation hos patienter, der fik telmisartan [12], mens et retrospektivt kohortstudie fra 2017 ligeledes indikerede at brugen af ARB havde en positiv effekt på mortaliteten blandt KOL-patienter [13].

I begge de førstnævnte studier sås den største effekt af ACEi/ARB på KOL-patienter kun i kombination med statiner, og alle studier fokuserer primært på mortalitet. Desuden har studiet af Mortensen et al fra 2009 nogle begrænsninger, idet de stort set kun inkluderer mænd (98%), der redegøres ikke for follow up og de undersøger udelukkende sammenhængen mellem den RAS-inhiberende behandling og mortalitet blandt KOL-patienter.

Formål

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

Hypotese

Brug af RAS-inhibitorer reducerer risikoen for eksacerbationer og mortalitet hos KOL-patienter med svær eller meget svær KOL-sygdom*.

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

Metode

Studiedesign: Nationalt observationelt kohortstudie.

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.

Sundhedsdatastyrelsen administrerer lægemiddelstatistikregistret (LSR) og landspatientregistret (LPR). LSR indeholder information om alle recepter, der udstedes i Danmark, hvilket inkluderer bl.a. dosis og dato for udstedelse af recepten. LPR indeholder information om alle hospitalsindlæggelser og ambulante besøg i Danmark.

En ACEi/ARB-forbruger defineres som en person, der har hentet minimum 2 recepter på pågældende lægemidler 1 år før indeksdato (baseret på følgende Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) koder: ACEi: C09AA, C09BA, C09BB, C09BX og ARB: C09CA, C09DA, C09DB, C09DX).

Studieperiode: Patienter inkluderes ved første ambulante besøg i perioden 1. januar 2010 – 31. december 2018. Der opfølges derefter i ét år efter inklusion.

Inklusionskriterier:

- Patient i DrKOL-population med ambulat kontakt
- Alder \geq 40 år

Eksklusionskriterier:

- Cancer, der er blevet diagnosticeret inden for de seneste 5 år før indeksdato bortset fra basocellulært carcinom (International Classification of Disease (ICD)-10 koder: C00-C97 eks. C44 og D00-D09 eks. D04)
- Kronisk nyresvigt, type 1-diabetes med nyrekomplikationer eller type 2-diabetes med nyrekomplikationer (ICD-10 koder: N18, E102 og E112)
- Hjertesvigt (ICD-10 koder: I099, I110, I13., I132, I255, I420, I425–I429, I43, I50, P290)
- Recept på Furix, Carvedilol eller Burinix (ATC-koder: C03CA01, C07AG02 og C03CA02) inden for de sidste 12 måneder

Primære endepunkter: Indlæggelseskrævende exacerbationer eller død inden for 12 måneder.

Sekundære endepunkter: Moderate KOL-exacerbationer, hvor patienten ikke bliver indlagt, men får recept på orale kortikosteroider (ATC: H02AB06) og/eller luftvejsaktive antibiotika (Amoxicillin, Bioclavid m. cluvaransyre, Penicillin, Moxifloxacin, Azithromycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Doxycyklin og Ciprofloxacin (ATC: J01CA04, J01CR02, J01CE01 + J01CE02, J01MA14, J01FA14, J01FA06, J01FA09, J01AA02 + A01AB22 og J01MA02)) inden for 12 måneder.

Artiklen følger guidelines fra STROBE (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).

Statistiske Analyser

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

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

Der justeres for FEV1, alder, køn (mand / kvinde), BMI, rygestatus (gruppe I: aktiv ryger / gruppe II: tidligere ryger el. ikke-ryger), antal KOL-exacerbationer ét år inden baseline, inklusionsår og Charlson Comorbidity Index 10 år inden inklusionsdato (0-2 point = mild sygdom, 3-4 point = moderat sygdom, ≥ 5 point = alvorlig sygdom [17,18]).

Der vil blive udført modelkontrol, proportionalitet af hazard vil blive testet og linearitet af kontinueret variable vil blive undersøgt. Desuden vil udvalgte interaktioner blive testet.

Sensitivitetsanalyser:

Der vil blive lavet en propensitymatchet kohorte, hvor der matches på en række kendte prediktorer for det undersøgte outcome; FEV1, alder, køn (mand / kvinde), BMI, rygestatus (gruppe I: aktiv ryger / gruppe II: tidligere ryger el. ikke-ryger), antal KOL exacerbationer ét år inden baseline, inklusionsår og Charlson Comorbidity Index 10 år inden inklusionsdato (0-2 point = mild sygdom, 3-4 point = moderat sygdom, ≥ 5 point = alvorlig sygdom).

Hvis der er nok brugere af nedenstående typer af medicin, vil der blive lavet en "Active Comparator Analysis" hvor den aktive comparator vil være brug af Centyl (ATC: C03AB).

Den propensitymatchede analyse med active comparator vil blive ophøjet til den primære analyse, hvis der er $>4000 + 4000$ patienter, der kan matches på ACEi/ARB og Thiazid brug.

Missing data:

Til COX-analysen vil der *ikke* blive ekskluderet patienter med en eller flere missing data i de variable, der justeres for. I stedet bliver der søgt efter den manglende variabel i deres næstkommende ambulatoriebesøg, og i tilfælde hvor dette ikke lader sig gøre, foretages der multipel imputation.

Efterfølgende laves der outcometabeller, hvori 12 måneders dødeligheden sammenlignes fra patienter, der fik imputeret data og patienter, der *ikke* fik imputeret data.

Hvis denne viser sig at være forskellig imellem de to grupper, foretages der også en "Complete Case Analysis", hvor patienter med missing data ekskluderes fra analysen.

Tidslinje

Analyser vil blive foretaget i februar, marts og april. Første udkast til artiklen er færdigt i slutningen af maj, og den bliver indsendt i slutningen af juni.

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 - 2022 Report. Glob Initiat Chronic Obstr Lung Dis Inc. 2022
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. Khalili, A., Karim, H.; Bayat, G. (2021). Theoretical assessment of therapeutic effects of angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors on covid-19. In *Iranian Journal of Medical Sciences* (Vol. 46, Issue 4, pp. 312–316). Shriaz University of Medical Sciences.
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.
13. Paulin, P., Maritano Furcada, J., Ungaro, C. M., Bendelman, G., Waisman, G. D., Castro, H. M., Giunta, D. H., & Ferreyro, B. L. (2017). Effect of angiotensin 2 receptor blockers on chronic obstructive lung disease mortality: A retrospective cohort study. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 44, 78–82.
14. Hillas, G., Perlikos, F., & Tzanakis, N. (2016). Acute exacerbation of COPD: Is it the “stroke of the lungs”? In *International Journal of COPD* (Vol. 11, Issue 1, pp. 1579–1586). Dove Medical Press Ltd.
15. Cuschieri, S. (2019). The STROBE guidelines. In *Saudi Journal of Anaesthesia* (Vol. 13, Issue 5, pp. S31–S34). Wolters Kluwer Medknow Publications.

16. Yoshida, K., Solomon, D. H., & Kim, S. C. (2015). Active-comparator design and new-user design in observational studies. In *Nature Reviews Rheumatology* (Vol. 11, Issue 7, pp. 437–441). Nature Publishing Group.
17. *Charlson.-1987.-Comorbidity*. (n.d.).
18. Quan, H., Sundararajan, V., Halfon, P., Fong, A., Burnand, B., Luthi, J.-C., Saunders, L. D., Beck, C. A., Feasby, T. E., & Ghali, W. A. (2005). *Coding Algorithms for Defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data*.