

Brug af inhalationskortikosteroider og risikoen for type 2-diabetes blandt patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom

Mohamad Isam Saeed¹, Pradeesh Sivapalan¹, Josefin Viktoria Eklöf¹, Tor Biering-Sørensen², Filip Krag Knop^{3,4,5}, Jens-Ulrik Stæhr Jensen^{1,6}.

¹Lungemedicinsk sektion, Medicinsk afdeling, Herlev og Gentofte Hospitaler

²Hjertemedicinsk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospitaler

³Center for Klinisk Metabolisk Forskning, Herlev og Gentofte Hospitaler

⁴Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, University of Copenhagen

⁵Steno Diabetes Center Copenhagen

⁶PERSIMUNE & CHIP, Infektionsmedicinsk afdeling, Rigshospitalet, København Ø

Baggrund

Inhalationskortikosteroider (ICS) såsom fluticason og budenosid bruges i stort omfang til behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), ofte i kombination med langtidsvirkende beta 2-agonister. ICS fungerer immundæmpende og virker således på symptomer, lungefunktion mm. Yderligere kan ICS reducere risikoen for eksacerbationer af KOL[1]. I modsætning til orale kortikosteroider (OCS) som f.eks. prednisolon har ICS færre systemiske virkninger. På trods af dette er der ved høje ICS-doser et vist overlap med de bivirkninger, man ser ved behandling med OCS. Store populationsbaserede studier har vist en øget risiko for dannelse af katarakt med stigende dosis og varighed af ICS-behandling[2, 3]. Flere kliniske studier viser øget incidens af pneumoni hos fluticasonbehandlede patienter[4-6] og et case-kontrolstudie har vist øget indlæggelsesrate for pneumoni ved stigende doser af ICS[7].

Type 2-diabetes (T2D) er en kendt komorbiditet hos KOL-patienter, og det er påvist, at længerevarende behandling med OCS er associeret med hyperglykæmi og diabetes mellitus[8, 9]. ICS-brug kan medføre progression og forværring af allerede eksisterende T2D hos patienter med KOL med stigende risiko ved øgede doser[10]. Et stort case-kontrolstudie fra 2010 hos patienter med astma eller KOL (388.584 patienter med follow-up på 5,5 år) viste, at ICS-brug var forbundet med en 34 % stigning i risikoen for både debut af diabetes og progression af diabetes; en risiko der

tilsyneladende var større, jo større dosis patienten fik[11]. Dette studie undersøger dog på både astma og KOL-patienter, og forfatterne har ikke haft mulighed for at justere for brug af OCS. Der er heller ikke taget højde for fedme (Body Mass Index, $BMI \geq 30$), hvilket svækker resultaternes validitet. Derudover har studiet defineret debut af diabetes som nyordination af antidiabetika og indlæggelser for diabetes eller diagnosticering af diabetes ved ambulante besøg indgår ikke i definitionen.

Et andet case-kontrolstudie fra 2002 viste derimod ingen sammenhæng mellem ICS-forbrug og udvikling af T2D hos patienter over 65 år (incidensrate ratio IRR 0,9; 95 % konfidensinterval CI 0,8-1,1 efter justering for kovariater såsom OCS-brug)[12]. I dette studie blev der dog ikke udelukkende inkluderet KOL-patienter og derudover benyttede studiet data fra perioden 1989-1996, hvilket begrænser vurdering af meget høje ICS-doser (lignende dem brugt i [11])[13].

En metaanalyse fra 2012 konkluderede på baggrund af 8 randomiserede kontrollerede forsøg med KOL-patienter (budesonid: N=4.616; non-ICS: N=3.643) heller ingen betydelig sammenhæng mellem behandling med ICS og debut af T2D (HR 0,99; 95% CI 0,67-1,46)[14]. Studiet havde fordelen ved at have data fra store randomiserede kontrollerede forsøg og analyserede på baggrund af intention-to-treat, hvilket mindskede risikoen for confoundere. Ulempen var dog at follow-up-perioden var gennemsnitlig på 268 dage efter opstart af ICS, hvilket meget vel kan være for kort tids brug til udvikling eller diagnosticering af T2D[14].

Det er således fortsat uklart, om ICS-brug blandt patienter med KOL er associeret med en forøget risiko for udvikling af T2D, hvis der tages forbehold for samtidig og forudgående brug af OCS, samt for BMI. Derudover er det dokumenteret i flere forsøg, at lipidprofilen hos mennesker ændrer sig ved behandling med OCS. Disse ændringer inkluderer forhøjede triglycerider samt VLDL- og LDL-kolesterol og enten forhøjet eller nedsat HDL-kolesterol[15-17], hvilket kan øge risikoen for udvikling af aterosklerose. Der er dog begrænset viden om effekten af ICS på lipidprofilen hos mennesker. Et studie fra 2005 viste ud fra 81 patienter (>60 år), der brugte glukokortikoider (GC), højere serum-HDL-kolesterolniveau ift. 4.646 deltagere, der ikke brugte GC[18]. Denne effekt blev ikke påvist hos de resterende 10.277 under 60 år, hvoraf 76 brugte GC[18]. Studiet har dog ikke samlet data om dosering af ICS (og heller ikke OCS), og der er ikke givet tal på hvor mange af patienterne, der brugte ICS. Endvidere er sample size for patienter, der brugte GC ret lille, og der

blev ikke skelnet imellem indikationerne for brugen af GC, kun at f.eks. 34 % af patienterne over 60 år brugte dem til lungesygdomme. Alt i alt er en mulig sammenhæng mellem ICS-brug og ændring af lipidprofilen hos KOL-patienter reelt ikke blevet undersøgt.

Formål

Nærværende studie har til formål at aklare, hvorvidt behandling med ICS er associeret med debut af T2D hos KOL-patienter, og om der er en dosis-responssammenhæng mellem kumuleret dosis af ICS og forekomst af T2D. Dertil at undersøge om brug af ICS er associeret med statinbehandlet dyslipidæmi.

Hypotese

Brug af ICS medfører en øget risiko for T2D hos KOL-patienter, og denne risikoøgning er størst for patienter der får den højeste dosis.

Metode

Studiedesign: Observationelt kohorte studie

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

Studieperiode: 1. januar 2008 – 1. januar 2018.

Inklusionskriterier:

- Klinisk (ved speciallæge) - og spirometriverificeret KOL ($FEV_1/FVC\text{-ratio} \leq 0.70$)
- Tilknytning til et specialist lungeambulatorium
- Alder ≥ 40 år

Eksklusionskriterier:

- Diagnosticeret diabetes mellitus¹ før indtræden i studiet

¹Diagnosekoder: ICD10: E10-E14, ICD8: 249, 250.

Primære endepunkt:

- Forekomst af T2D defineret ved enten nyordination af antidiabetika (ATC-kode: A10) eller indlæggelse/ambulant kontakt med diagnosekoder for T2D (ICD10: E11)

Sekundære endepunkter:

- Nyordination af statiner (ATC-kode: C10AA, C10BA, C10BX)

Statistiske analyser:

Cox-regression for at undersøge sammenhæng mellem hazard (forekomst af diabetes mellitus type 2) og exposure (+/- ICS-forbrug). ATC-koder for ICS: R03AK06-13, R03AL08-09, R03BA, R03BB54. Perioden hvor recepter for ICS registreres er 90 dage før inklusion i studiet til 14 dage efter, og T2D-event registreres således først fra 14 dage efter inklusion i studiet.

Der justeres for følgende kovariater: lungefunktion (FEV₁% forventet: <30, 30-50, 51-80, >80), alder (i år), køn (mand/kvinde), start BMI (kg/m²), udvalgte komorbiditeter: myokardieinfarkt, atrieflimmer, hjertesvigt, hypertension, perifære vaskulære sygdomme, cerebrovaskulære sygdomme, nyresvigt og astma (se Appendix), rygestatus (aktiv ryger vs. alle andre rygekategorier), brug af OCS i 24 måneder før inklusion i studiet (4 kategorier: A: 0-100 mg, B: 101-250 mg, C: 251-1000 mg, D: 1001 mg -, ATC-kode: H02AB06).

Til analyserne for sammenhæng mellem dyslipidæmi (med ordination af statiner værende surrogat for dyslipidæmi) og ICS-brug analyseres der ikke på de patienter der, før ICS-brug og inden for 10 år forud indtræden i studiet, har en diagnose relateret til iskæmisk hjertesygdom (ICD10: I20, I23-25 og ICD8: 411-414).

Statistiske analyser udføres på SAS Studio RegionH.

Godkendelse

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

Referencer

1. Singh, D., et al., *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019*. Eur Respir J, 2019. **53**(5).
2. Smeeth, L., et al., *A population based case-control study of cataract and inhaled corticosteroids*. Br J Ophthalmol, 2003. **87**(10): p. 1247-51.
3. Ernst, P., et al., *Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts*. Eur Respir J, 2006. **27**(6): p. 1168-74.
4. Wedzicha, J.A., et al., *The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(1): p. 19-26.
5. Calverley, P.M., et al., *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2007. **356**(8): p. 775-89.
6. Kardos, P., et al., *Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**(2): p. 144-9.
7. Ernst, P., et al., *Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(2): p. 162-6.
8. Walters, J.A., et al., *Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(9): p. CD001288.
9. McEvoy, C.E. and D.E. Niewoehner, *Corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical benefits and risks*. Clin Chest Med, 2000. **21**(4): p. 739-52.
10. Price, D.B., et al., *Metabolic Effects Associated with ICS in Patients with COPD and Comorbid Type 2 Diabetes: A Historical Matched Cohort Study*. PLoS One, 2016. **11**(9): p. e0162903.
11. Suissa, S., A. Kezouh, and P. Ernst, *Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression*. Am J Med, 2010. **123**(11): p. 1001-6.
12. Dendukuri, N., L. Blais, and J. LeLorier, *Inhaled corticosteroids and the risk of diabetes among the elderly*. Br J Clin Pharmacol, 2002. **54**(1): p. 59-64.
13. Herth, F.J., P. Bramlage, and D. Müller-Wieland, *Current perspectives on the contribution of inhaled corticosteroids to an increased risk for diabetes onset and progression in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Respiration, 2015. **89**(1): p. 66-75.
14. O'Byrne, P.M., et al., *Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids*. Respir Med, 2012. **106**(11): p. 1487-93.
15. Ettinger, W.H. and W.R. Hazzard, *Prednisone increases very low density lipoprotein and high density lipoprotein in healthy men*. Metabolism, 1988. **37**(11): p. 1055-8.
16. Ettinger, W.H., H.F. Klinefelter, and P.O. Kwiterovitch, *Effect of short-term, low-dose corticosteroids on plasma lipoprotein lipids*. Atherosclerosis, 1987. **63**(2-3): p. 167-72.
17. Becker, D.M., et al., *Relationship between corticosteroid exposure and plasma lipid levels in heart transplant recipients*. Am J Med, 1988. **85**(5): p. 632-8.
18. Choi, H.K. and J.D. Seeger, *Glucocorticoid use and serum lipid levels in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Arthritis Rheum, 2005. **53**(4): p. 528-35.

Appendix

| Diagnosekoder - ICD8 og IC10 – Komorbiditeter: | |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Myokardieinfarkt | ICD10 I21-I22; ICD8: 410 |
| Atrieflimmer | ICD10: I48; ICD8: 427.93–427.94 |
| Hjertesvigt | ICD10: I110, I42, I50, J81; ICD8: 425, 428 |
| Hypertension | ICD10: I10–I15; ICD8: 400–404 |
| 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 |
| Astma | ICD10: J45; ICD8: 493 |