

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V10190592

# Effekten af statiner på eksacerbationer og dødelighed ved KOL

Mathias Damkjær<sup>1</sup>, Kjell E.J. Håkansson<sup>1</sup>, Charlotte S. Ulrik<sup>1, 2</sup> & Nina S. Godtfredsen<sup>1, 2</sup>

1) Lungemedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2020;182:V10190592

### HOVEDBUDSKABER

- Hjerter-kar-sygdom er underdiagnosticeret og underbehandlet hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).
- Statiners effekt på mortalitet og eksacerbationer hos patienter med KOL er fortsat uafklaret, men forringer *ikke* prognosen.
- Hyppig forekomst af komorbiditet hos patienter med KOL betyder, at behandling med statiner ofte er indiceret.

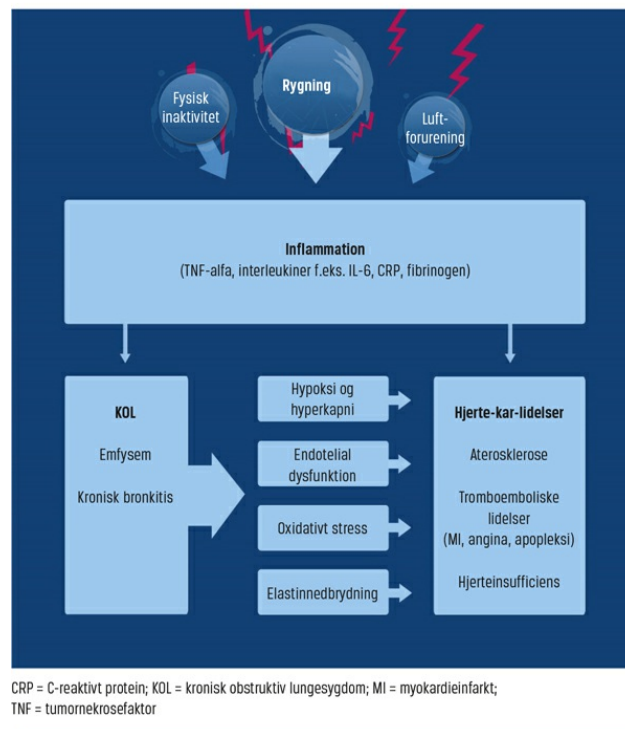
Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er en sygdom som er karakteriseret ved vedvarende respiratoriske symptomer, hyppigst åndenød og hoste, og ikkerekversibel luftvejsobstruktion. KOL er oftest betinget af en langvarig eksponering for tobaksrøg eller skadelige gasser [1]. Det er estimeret, at der i Danmark har ca. 430.000 personer KOL, svarende til ca. 17% af den voksne befolkning, hvoraf 2% har svær eller meget svær sygdom [2]. Sygdommen er associeret med akutte indlæggelser, nedsat livskvalitet, øget forbrug af sundhedsressourcer og øget mortalitet [1]. Medicinsk behandling kan reducere symptombyrden, men interventioner med sikker effekt på sygdomsprogression og mortalitet, ud over rygeophør, er fortsat meget begrænsede [1].

Indikationen for behandling med statiner er hyperkolesterolæmi og forebyggelse hos patienter, der er i høj risiko for at få kardiovaskulære events, herunder patienter med diabetes. Statiner hæmmer 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)-reduktase kompetitivt, hvorved de novo-syntesen af kolesterol reduceres, hvilket fører til et fald i plasmakolesterolniveauet [3]. Faldet i plasmakolesterolniveauet hos patienter med hjerte-kar-sygdom og hos patienter med hyperkolesterolæmi (f.eks. familiær hyperkolesterolæmi) er påvist at kunne reducere risikoen for akutte kardiovaskulære events [4].

## SYSTEMISK INFLAMMATION VED KOL OG HJERTE-KAR-SYGDOM

Hjerte-kar-sygdom er en betydende og hyppigt forekommende komorbiditet hos patienter med KOL [5]. Sygdommene deler risikofaktorer og har flere patologiske ligheder bl.a. en høj prævalens af metabolisk syndrom og systemisk inflammation (**Figur 1**) [6].

**FIGUR 1** / Nogle af de kendte sammenhænge mellem KOL og hjerte-kar-sygdom, inklusive oxidativt stress og endotelial dysfunktion. Modificeret fra [6].



Rygning er en meget betydende fælles risikofaktor for KOL og hjerte-kar-sygdom, hvor vedvarende og tidligere tobakseksposition forårsager skadelige immunologiske processer. Det er velkendt, at skadevirkningerne af rygning ikke kun manifesterer sig i lungerne, men også i det kardiovaskulære system og andre organer [7]. Derfor argumenteres der for, at KOL er en del af et systemisk inflammatorisk syndrom, og patienterne derfor per se er multimorbide.

Ved såvel KOL som hyperkolesterolemie er den inflammatoriske byrde, målt som niveauet af C-reaktivt protein (CRP), en kendt prognostisk faktor [8, 9]. I overensstemmelse hermed viste et kohortestudie, at patienter, som havde KOL og hjerte-kar-sygdom, havde en højere grad af systemisk inflammation end patienter, som havde KOL uden hjerte-kar-sygdom eller diabetes [10]. Det er derfor en nærliggende hypotese, at statinbehandling til patienter med KOL kan have en positiv effekt på sygdomsforløbet ved at reducere de systemiske inflammatoriske processer. Imidlertid er det omdiskuteret, hvorvidt behandling med statiner i sig selv har en positiv effekt på forløbet af KOL. Formålet med denne artikel er derfor at opsummere den seneste evidens på dette område med fokus på de patofysiologiske mekanismer og relevante outcomes for patienter med KOL.

## ANTIINFLAMMATORISK EFFEKT AF STATINER VED KOL OG HJERTE-KAR-SYGDOM

Selvom statiner er mest brugt og kendt for de kolesterolreducerende egenskaber, er de udtalt pleiotropiske; bl.a. ses antiinflammatoriske, immunmodulerende og antioxidative virkninger [11]. Det er påvist, at statiner kan reducere inflammatoriske markører, deriblandt CRP og interleukin-6 (IL-6), hos patienter med KOL [12-14]. De antiinflammatoriske mekanismer ved statiner formodes at være forskellige fra mekanismerne ved de kolesterolsænkende midler og involverer komplekse molekulære mekanismer som f.eks. Rho- og Ras-systemerne [11]. Ligeledes menes en del af statiners antiaterosklerotiske virkning at stamme netop fra modulering af disse systemer [15]. Statins reduktion af det inflammatoriske niveau, herunder reduktion i CRP og IL-6 og dermed potentiel effekt på luftvejsinflammation hos patienter med KOL mangler at blive undersøgt hos mennesker. Dyreforsøg tyder dog på, at statin mindsker luftvejsremodellering, der ses som konsekvens af kronisk luftvejsinflammation [16].

### Patienter med KOL og høj grad af systemisk inflammation

Nogle patienter med KOL har vedvarende et højere niveau af systemisk inflammation vurderet på baggrund af målinger af bl.a. niveauet af CRP eller soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) [17]. Disse patienter kan potentielt ansues som havende en højinflammatorisk »fænotype« inden for KOL [18]. Vi har tidligere påvist, at høje niveauer af suPAR er associeret med høj mortalitet hos patienter med KOL, også efter justering for komorbiditet og CRP-niveauet [19]. Et forhøjet CRP-niveau i stabil fase er ligeledes associeret med øget mortalitet hos patienter med KOL, selv hos patienter med mild sygdom [9, 20]. Om statinbehandling kan reducere den skadelige luftvejsinflammation og derved forsinke og reducere sygdomsprogressionen og ultimativt reducere mortaliteten, er således uafklaret. Der findes evidens, der taler for, at patienter, der har KOL med høj systemisk inflammation, har betydeligt større gavn af statinbehandling end dem med lav systemisk inflammation målt på totalmortalitet som endemål [21].

## HVAD VED VI OM STATINBEHANDLING HOS PATIENTER MED KOL?

Hypotesen om reduktion i de systemiske inflammatoriske processer var grundlaget for de første observationelle studier, der blev publiceret i slutningen af 2000'erne, heriblandt Rotterdamstudiet [21-23]. I studierne fandt man en reduceret forekomst af eksacerbationer og lavere mortalitet hos statinbehandlede patienter med KOL end hos patienter, som ikke var i statinbehandling. I forlængelse af disse studier publiceredes STATCOPE, et stort, randomiseret, klinisk multicenterstudie (RCT), i 2014 [24]. Dette studie viste imidlertid ingen sammenhæng mellem daglig indtagelse af 40 mg simvastatin versus placebo på antallet af eksacerbationer og totalmortalitet hos i alt 885 patienter med KOL efter en behandlingsvarighed på 1-3 år. Resultaterne af forsøget betød, at statinbehandling ikke længere blev anbefalet på indikationen KOL, og det citeres bl.a. i GOLD-strategidokumentet som et vigtigt klinisk studie på området [1]. I ingen studier har man belyst eventuelle forskelle i effekt af andre statiner end simvastatin på de

valgte endepunkter. I Rotterdamstudiet indgik der seks forskellige statiner [21].

Diskrepansen mellem de kliniske studier såsom STATCOPE, mindre RCT-studier [12, 13] og de observationelle studier har givet anledning til en grundigere gennemgang af resultaterne. STATCOPE er blevet kritiseret for, at alle patienter, som havde kendt hjerte-kar-sygdom, og dermed en stor gruppe patienter med KOL, blev ekskluderet. Disse patienter kunne især forventes at have gavn af statinbehandling, hvilket muligvis forklarer de modsatrettede fund.

Heterogeniteten mellem studierne er kommet frem i både metaanalyser og større review, herunder i et nyt Cochranereview [25] og to metaanalyser fra hhv. 2017 og 2019 [26, 27]. I studierne når man frem til divergerende konklusioner angående effekt på mortalitet og inflammation. Dette skyldes med stor sandsynlighed forskelle i de inkluderede RCT'er om antiinflammatorisk virkning, og hvorvidt de observationelle studier også var inkluderet i analyserne. Desuden er der betragtelige forskelle i deltagerantal og followuptid, og yderligere ekskluderedes som tidligere anført ofte patienter, som ud over KOL havde hjerte-kar-sygdom fra de prospektive klinisk kontrollerede studier. Konklusionen af Cochranereviewet er, at statin ingen effekt har på totalmortalitet, eksacerbationsrate, lungefunktion eller livskvalitet [13]. Til gengæld observeredes en association mellem et lille fald i CRP-niveauet og statinbehandling hos patienter med KOL, dog på baggrund af tre små kliniske studier med hhv. 18, 24 og 125 deltagere og med kort varighed på tre og seks måneder. Det pointeredes, at der mangler flere RCT af høj kvalitet, med lang opfølgning og større patientkohorter, inklusive patienter med kendt hjerte-kar-sygdom, for at man kunne drage en mere sikker konklusion. **Tabel 1** viser nogle af nøglestudierne om statinbehandlings effekt på totalmortalitet og antiinflammatorisk virkning ved KOL.

**TABEL 1 /** Oversigt over nøglestudier.

Reference	Design	Deltagere Varighed	Intervention/ determinant	Udfald	Styrker og svagheder
Lahousse <i>et al</i> , 2013 [19]	Nested case-kontrol-studie	363 cases: 2.345 kontroller matchet på køn	Statinbehandling: ≥ 1 og komplians som antal rekvireringer/ ordinationer	Totalmortalitet afhængig af hsCRP-niveau	Solidt datagrundlag fra etableret kohorte hsCRP-niveaumålinger Observationelt studie: Der kan være bias mht. indikation for behandling
Criner <i>et al</i> , 2014 [22]	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenter	885 deltagere 45 centre i Canada og USA 12-36 mdr.	Simvastatin 40 mg p.o. dgl.	Eksacerbationsrate og totalmortalitet	Høj intern validitet, stort antal forsøgsdeltagere, multicenter, lang varighed Inkluderer ikke KOL-patienter med hjerte-kar-sygdom Ingen inflammationsmarkører
Lee <i>et al</i> , 2008 [14]	Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppe	125 deltagere 6 mdr.	Pravastatin 40 mg p.o. dgl.	Luftvejsinflammation: CRP, IL-6	Høj intern validitet Ens baseline-CRP mellem grupperne
Ingebrigtsen <i>et al</i> , 2015 [17]	Nested case-kontrol-studie	530 cases: 1.016 kontroller matchet på alder, køn, komorbiditet og GOLD-stadie 3-årsfollowup	Statinbehandling: ≥ 1 rekvirering inden for 3 mdr. Receptdatabasen	Eksacerbationsrate	Inkluderer KOL patienter med hjerte-kar-sygdom Observationelt studie: kun præbronkdiatorisk spirometri-verificeret KOL Der kan være bias mht. indikation for behandling

CRP = C-reaktivt protein; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; hsCRP = high-sensitivity CRP; IL = interleukin.

## Statinbehandling til patienter med KOL og hjerte-kar-sygdom

Selvom de fleste patienter med hjerte-kar-sygdom potentielt set allerede vil have indikation for statinbehandling er det vigtigt at få undersøgt en eventuel yderligere effekt hos patienter, som har KOL og hjerte-kar-sygdom, da mortaliteten hos disse patienter er højere end hos patienter med KOL uden hjerte-kar-sygdom [28]. Det er især relevant set i lyset af et nyt dansk epidemiologisk studie fra 2019, som viser, at patienter med KOL efter førstegangsmiokardieinfarkt (MI) er systematisk underbehandlet, også med statiner [29]. Denne underbehandling med betablokkere og statiner fandt man også i et tidligere klinisk studie [9]. Derudover er hjerte-kar-sygdom formodentlig underdiagnosticeret blandt patienter med KOL, hvilket medfører at nogle patienter ikke kommer i behandling. Ifølge et stort registerstudie med 300.161 patienter, som havde haft førstegangs-MI, fik patienter med KOL diagnosticeret MI senere end patienter uden KOL ved indlæggelse, hvorfor revaskularisering også blev forsinket hos denne gruppe [30]. Dette skyldes først og fremmest, at symptomerne tilskrives KOL-diagnosen. Alle patienter i studiet fik dog en MI-diagnose, men forfatterne påpeger også, at nogle tilfælde af MI måske kunne gå ubemærket hen. Dette kunne potentielt skyldes, at der mangler fælles behandlings- og screeningsvejledninger til patienter, som har KOL og er i højrisikogruppe for at få hjerte-kar-sygdom. I et stort dansk nested case-kontrol-studie fra 2015 baseret på data fra Herlev-Østerbro-undersøgelsen konkluderede man, at der var en sammenhæng med statinbehandling og nedsat mortalitet hos patienter, som havde KOL og hjerte-kar-sygdom [18]. Studiets resultater peger ligeledes på manglen af større prospektive kliniske studier, hvor denne patientgruppe er inkluderet mhp. at validere resultaterne af undersøgelsen. I et nyt review, hvor man forsøger at

klarlægge de patofysiologiske sammenhænge mellem KOL og hjerte-kar-sygdom, peges der på, at den øgede risiko for hjerte-kar-sygdom synes at være specielt udtalt blandt patienter, som har KOL og er under 65 år [6].

## HVAD ER DER I VENDE PÅ OMRÅDET?

I 2019 blev der publiceret 33 artikler om statin og KOL jf. PubMed-søgning med MesH termerne: ”*COPD OR Chronic obstructive lung disease AND statin*”. Ifølge clinicaltrials.gov er der ingen større kliniske studier i pipelinen. Dette skyldes formentlig to ting: For det første er der nok få, som vælger at bruge ressourcer og tid på at udfordre et stort veludført RCT (STATCOPE), der er publiceret i New England Journal of Medicine, og for det andet, at hvis man i RCT'er skulle undersøge effekten af statin hos en population af patienter, som har KOL og hjerte-kar-sygdom, ville det ret beset være i en etisk gråzone, da statin formentlig vil være indiceret til kontrolgruppen. Derfor er det nok de observationelle studier, som man i første omgang må afvente for denne population. Indtil der udkommer nye forskningsmæssige resultater, må nuværende evidens således danne grundlag for de kliniske retningslinjer.

## KONKLUSION

Statinbehandling hos patienter, som har KOL, men ingen kardiovaskulær komorbiditet, forbliver stadigvæk et kontroversielt og omdiskuteret emne, når endepunkterne er KOL-relaterede såsom eksacerbationsrate og mortalitet. Der er behov for flere store RCT'er for at finde ud af, om statinbehandling hos patienter, som har KOL uden kendt hjerte-kar-sygdom, har en positiv effekt på sygdomsforløbet især hos patienter med høj grad af systemisk inflammation. Hos patienter med KOL forekommer komorbiditeter og indikation for statinbehandling hyppigt, men der ses både systematisk underdiagnosticering og underbehandling af hjerte-kar-sygdom i denne patientgruppe. Derfor bør statin ordineres hyppigere til patienter med KOL, da statin ikke forværrer sygdomsforløbet. Især de patienter, som kunne være i høj risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom, bør have ordineret statin. Her er der et stort potentiale i at udvikle retningslinjer og finde biomarkører til at kunne risikostratificere patienter med KOL og derigennem få dem tidligere i relevant terapi.

**KORRESPONDANCE:** *Nina S. Godtfredsen*. E-mail: [Nina.Skavlan.Godtfredsen@regionh.dk](mailto:Nina.Skavlan.Godtfredsen@regionh.dk)

**ANTAGET:** 8. april 2020

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 1. juni 2020

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på [Ugeskriftet.dk](http://Ugeskriftet.dk)

**LITTERATUR:** Findes i artiklen på [Ugeskriftet.dk](http://Ugeskriftet.dk)

---

**SUMMARY****Statins and COPD: relationship with inflammation, exacerbations and mortality**

Mathias Damkjær, Kjell E.J. Håkansson, Charlotte S. Ulrik & Nina S. Godtfredsen:

Ugeskr Læger 2020;182:V10190592

The role of statins on the disease course of COPD is controversial. Observational studies have shown a reduction in mortality and exacerbations, but results of randomised clinical trials (RCTs) of statin treatment and its effect on adverse outcomes are conflicting. Recent meta-analyses suggest the need for further RCTs including COPD patients both with and without concurrent cardiovascular disease (CVD). As there are no known detrimental effects of statins in COPD patients, we conclude in this review, that statins should be prescribed more frequently in these patients due to the common co-morbidity with CVD.

**LITTERATUR**

1. GOLD guidelines, 2019. <https://goldcopd.org/gold-reports/>(11. sep 2019).
2. Løkke A, Fabricius PG, Vestbo J et al. Forekomst af kronisk obstruktiv lungesygdom i København. Ugeskr Læger 2007;169:3856-60.
3. Sirtori CR. The pharmacology of statins. Pharmacol Res 2014;88:3-11.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al, Cholesterol Treatment Trialists' (CTC) Collaborators., Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90&;056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267-78.
5. Mannino DM, Thorn D, Swensen A et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J 2008;32:962-9.
6. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? Ther Adv Respir Dis 2018;12:1753465817750524.
7. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol 2016;138: 16-27.
8. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003;107:363-9.
9. Dahl M, Vestbo J, Lange P et al., C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:250-5.
10. Miller J, Edwards LD, Agustí A et al., Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. Respir Med 2013;107:1376-84.
11. Bedi O, Dhawan V, Sharma PL et al., Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2016;389:695-712.
12. Balaguer C, Peralta A, Rios A et al. Effects of simvastatin in chronic obstructive pulmonary disease: results of a pilot, randomized, placebo-controlled clinical trial. Contemp Clin Trials Commun 2016;2: 91-6.
13. Neukamm A, Hoiseith AD, Einvik G et al. Rosuvastatin treatment in stable chronic obstructive pulmonary disease (RODEO): a randomized controlled trial. J Intern Med 2015;278:59-67.
14. Lee TM, Lin MS, Chang NC. Usefulness of C-reactive protein and Interleukin-6 as predictors of outcomes in



- patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin. *Am J Cardiol*, 2008. 101(4): p. 530-5.
15. Sawada N, Liao JK. Rho/Rho-associated coiled-coil forming kinase pathway as therapeutic targets for statins in atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal* 2014;20:1251-67.
  16. Ou XM, Wen FQ, Uhal BD et al. Simvastatin attenuates experimental small airway remodelling in rats. *Respirology* 2009;14:734-45.
  17. Can U, Guzelant A, Yerlikaya FH et al. The role of serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Investig Med* 2014;62:938-43.
  18. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG et al. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015;70:33-40.
  19. Håkansson KEJ, Ulrik CS, Godtfredsen NS et al. High suPAR and low blood eosinophil count are risk factors for hospital readmission and mortality in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:733-43.
  20. Man SF, Connett JE, Anthonisen NR et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61:849-53.
  21. Lahousse L, Loth DW, Joos GF et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:212-7.
  22. Alexeef SE, Litonjua AA, Sparrow D et al., Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:742-7.
  23. Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K et al. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 2007;131:1006-12.
  24. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014;370:2201-10.
  25. Walsh A, Perrem L, Khashan AS et al. Statins versus placebo for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;(2):CD011959.
  26. Zhang W, Zhang Y, Li CW et al. Effect of statins on COPD. *Chest* 2017;152:1159-68.
  27. Lu Y, Chang R, Yao J et al. Effectiveness of long-term using statins in COPD – a network meta-analysis. *Respir Res* 2019;20:17.
  28. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Ches* 2005;128:2640-6.
  29. Rasmussen DB, Bodtger U, Lamberts M et al. Beta-blocker, aspirin, and statin usage after first-time myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide analysis from 1995 to 2015 in Denmark. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;6:23-31.
  30. Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart* 2015;101:1103-10.