

Skärpt blodtryckskontroll krävs vid typ 2-diabetes

Interventionsstudien ADVANCE ger tydliga besked



PETER M NILSSON, docent, universitetslektor, institutionen för kliniska vetenskaper, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
Peter.Nilsson@med.lu.se

Hypertoni och nedsatt glukostolerans/diabetes uppvisar ofta starka samband, vilka baseras på en rad patofysiologiska mekanismer, inte minst inslag av fetma, insulinresistens och njurpåverkan samt eventuella långtidseffekter av fetal programmering.

Sammantaget finns det stora patientgrupper i Sverige med denna kombination av kliniska riskfaktorer för bl a hjärt-kärlsjukdom, uppdelade i makro- och mikrovasikulära komplikationer. Man beräknar att 70–80 procent av alla patienter med typ 2-diabetes har hypertoni, och eftersom typ 2-diabetes i sin tur utgör 85 procent av landets omkring 400 000 kända diabetesfall, innebär detta lågt räknat att cirka 250 000 individer har både hypertoni och typ 2-diabetes.

Metaanalys gav värdet av ACE-hämning

Det har länge ansetts vara mycket värdefullt att tidigt upptäcka och behandla blodtrycksstegring vid diabetes, men evidensgrunden har inte varit heltäckande för vilka målblodtryck som skall anges. Värdet av skärpt blodtryckskontroll hos patienter med typ 2-diabetes har grundats på framför allt resultat från observationsstudier om linjära samband mellan systoliskt blodtryck och risk för komplikationer samt på närmare 10 år gamla data om klinisk nytta från interventionsstudien UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [1] och den mindre studien ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes).

Dessa studier var primärt designade för att studera effekt på kardiovaskulära komplikationer av hypertoni behandling hos diabetiker till skillnad från de många subanalyser som gjorts i interventions-

studier med andra primära målsättningar. Så har det exempelvis rapporterats från studien HOT (Hypertension Optimal Treatment) att en diastolisk trycksänkning under 80 mm Hg jämfört med under 90 mm Hg ledde till signifikant färre kardiovaskulära händelser hos studiens subgrupp av patienter med typ 2-diabetes (8 procent) [2].

En annan viktig studie inom området var HOPE

(Heart Outcomes Prevention Evaluation), som visade att behandling och trycksänkning med ramipril jämfört med placebo påtagligt reducerade kardiovaskulära händelser hos diabetiker med hög risk vid studiestart [3], sannolikt som en effekt av i första hand trycksänkningen.

Argument har dock rests för att ACE-hämning skulle kunna ha positiva egen effekter, utöver trycksänkningen,

hos denna patientgrupp, men det har inte varit lätt att bevisa. En aktuell metaanalys av sammanlagt 147 000 individers data från olika interventionsstudier [4] talar dock för att så skulle vara fallet då ACE-hämmare jämförts med placebo eller andra blodtryckssänkande läkemedel; den närbesläktade gruppen angiotensinreceptorblockerare gav inte samma positiva egen effekter.

Positiv trend, enligt Diabetesregistret

Från Nationella diabetesregistret vet vi att trenden är positiv med gradvis förbättrad blodtryckskontroll bland svenska typ 2-diabetiker med en minskning av i genomsnitt 10/5 mm Hg sedan starten av registret 1996 [5]. Detta har berott på ökad medvetenhet bland läkare, diabetessjuksköterskor och patienter och deras familjer samt, inte minst, ökat bruk av effektiva läkemedel i kombinationsbehandling med ibland upp till 3–4 läkemedel.

Ett problem i sammanhanget har dock



ADVANCE-studien visar nu att sänkning av blodtrycket hos typ 2-diabetiker ger färre mikro- och makrovasikulära händelser och lägre kardiovaskulär dödlighet.

Illustration: David Mack/Science Photo Library

varit att dokumentation för det nuvarande blodtrycksmålet (<130/80 mm Hg) i en rad riktlinjer inte varit väl belagd med data från randomiserade interventionsstudier, eftersom UKPDS hade högre satta målnivåer för blodtryck i behandlingsarmen

med intensivbehandlad hypertoni (<150/85 mm Hg). I UKPDS nådde man till 144/82 mm Hg jämfört med 154/87 mm Hg efter 8,4 års medeluppföljning i studiens två behandlingsarmar (–10/5 mm Hg) [1], ett resultat av samma storleksordning som vi således sett observationellt i Nationella diabetesregistret [5].

ADVANCE – ny stor interventionsstudie

Dessa behandlingsfrågor har nu, nästan 10 år efter UKPDS, kommit i nytt ljus genom tillkomst av ny och viktig evidens. Data från en stor internationell, kontrol-

SAMMANFATTAT

I en ny stor, randomiserad interventionsstudie (ADVANCE) har man med aktiv behandling (perindopril/indapamid) jämfört med placebo nu fått otydliga resultat som visar att en skärpt blodtryckssänkning hos typ 2-diabetiker ger kliniska vinster.

Vid en genomsnittlig tryckskillnad på 5,6/2,2 mm Hg (med ett medelblodtryck på 135/78 mm Hg i aktiva gruppen vid studiens slut) uppnåddes signifikanta effekter på sammanlagda makro- och mikrovasikulära händelser (primär effektvariabel) och mortalitet, men inte på stroke.

Det förefaller sannolikt att ett flertal olika läkemedelskombinationer kan åstadkomma liknande positiva kliniska effekter vid samma grad av blodtryckssänkning hos typ 2-diabetiker.

TABELL I. Sammanställning av interventionseffekter i ADVANCE-studien. Andel patienter med kliniska händelser och relativ riskreduktion (RR) med 95% konfidensintervall (KI) [6].

Händelser	Perindopril/indapamid n=5 569, n (%)	Placebo n=5 571, n (%)	RR, % (95% KI)
Primär effektvariabel (mikro- och makrovaskulära händelser)	861 (15,5)	938 (16,8)	9 (0-17)
Total mortalitet	408 (7,3)	471 (8,5)	14 (2-25)
Kardiovaskulär mortalitet	211 (3,8)	257 (4,6)	18 (2-32)
Stroke	286 (5,1)	303 (5,4)	6 (-10-20)
Retinopati	289 (5,2)	286 (5,1)	-1 (-18-15)

lerad interventionsstudie, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), har nämligen nyligen publicerats, och de ger klara belägg för att en skärpt blodtryckssänkning verkligen lönar sig [6].

Studien går genom sin design vidare där UKPDS slutade, och den är därför principiellt mycket viktig och ett uttryck för POEM (Patient-Oriented Evidence that Matters). ADVANCE har en faktoriell design med både blodtryckskontroll och glykemisk kontroll; hittills har endast den första delen redovisats.

I denna stora studie, omfattande 11 140 patienter med typ 2-diabetes från 215 centra i 20 länder, har man randomiserat till en tilläggsbehandling med antingen den fasta kombinationen av en ACE-hämmare och ett diuretikum (perindopril och indapamid) eller till placebo. Patienterna var i genomsnitt 58 år gamla (43 procent var kvinnor), och de hade vid studiestart omfattande mediciner för sin diabetes och för andra riskfaktorer, inklusive blodtrycksbehandling (75 procent) och statinbehandling (45 procent vid studieslut). Många i placebogruppen kom även att stå på öppen behandling med ACE-hämmare (60 procent), men inte tiazidtillägg enligt protokollet.

Terapin var väl tolererad med miss-tänkt allvarlig biverkan hos 0,8 procent i den aktiva armen och hos 0,6 procent i placeboarmen.

Otvetydiga fynd i ADVANCE

Efter 4,3 års genomsnittlig uppföljningstid i ADVANCE, och med 73 procent kvar på randomiserad behandling, har man utvärderat resultaten av en genomsnittlig placebojusterad blodtryckssänkning på 5,6/2,2 mm Hg i den aktiva interventionsgruppen (baslinjebloodtryck 145/81 mm Hg och med uppnått medelbloodtryck av 135/78 mm Hg).

Man fann en sänkning av primär effektvariabel (mikro- och makrovaskulära komplikationer sammantagna) med 9

procent (hazard-kvot [HR] 0,91; 95 procent konfidensintervall [KI] 0,83-1,00; P=0,04), totalmortalitet med 14 procent (HR 0,86; KI 0,75-0,98; P=0,03) och kardiovaskulär mortalitet med 18 procent (HR 0,82; KI 0,68-0,98; P=0,03) (Tabell I).

Dock blev det inga signifikanta effekter på vare sig cerebrovaskulära händelser (stroke) eller ögonkomplikationer, vilket kan förvåna eftersom detta uppnåddes med blodtryckssänkning i UKPDS. En möjlig bakgrundsfaktor skulle kunna vara att så pass många individer i ADVANCE hade omfattande läkemedelsbehandling vid studiestart, inte minst vad gäller lipidkontroll.

Betydelsefullt nog uppnåddes samma goda resultat oavsett individernas hypertoniastatus och blodtrycksnivå vid baslinjen, vilket kan tolkas som att alla diabetiker med riskfaktorer har nytta av ytterligare blodtryckssänkning utöver vad annan behandling kunnat ge. Man bör notera att trots god blodtryckskontroll nåddes ändå inte riktigt det i aktuella riktlinjer ställda målet för systoliskt blodtryck (<130 mm Hg), utan skillnaden blev 5 mm Hg.

Därför kan man fråga sig om framtida läkemedel med en eventuellt starkare effekt på systoliskt blodtryck och underliggande kärlstyvhet skulle kunna lösa detta återstående praktiska och kliniska problem med ytterligare trycksänkning utan att ge besvärande biverkningar.

Man kan även notera att uppnått blodtryck blev 136,1/77,4 mm Hg i en annan stor studie (ASCOT, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), som dock inte var placebokontrollerad [7]. Även i ASCOT kom perindopril till användning som möjlig tilläggsbehandling till amlodipin. Studiens resultat har tidigare beskrivits och analyserats i Läkartidningen [8].

Nya lärdomar att summera

Slutsatsen av ADVANCE är att en skärpt blodtryckskontroll lönar sig hos alla typ 2-diabetiker – faktiskt oberoende av

baslinjebloodtrycket – och att även totalmortaliteten kan minskas (därför viktig POEM).

Frågan är dock om inte flera olika läkemedelskombinationer kan uppnå samma goda resultat vid jämförelse med placebo. Detta framhävs i en ledarkommentar till publiceringen av ADVANCE i Lancet [9]. Blockad av renin-angiotensinsystemet bör dock sannolikt i de flesta fall ingå i en sådan effektiv behandling.

Den i ADVANCE använda läkemedelskombinationen har tidigare dokumenterats för sekundärprevention efter stroke/TIA (PROGRESS, Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) [10], men avsaknad av effekt på stroke i ADVANCE leder till ytterligare debatt.

Ge kombinationsterapi om så behövs

I praktiken betyder detta att blodtrycket hos din nästa patient med typ 2-diabetes måste bedömas adekvat och en bra tryckkontroll eftersträvas, utan eventuella självbedrägerier om att det kanske bara var tillfälligt förhöjt just vid detta mottagningsbesök. Mät om, värdera den totala risken och förbättra behandlingen med kombinationsterapi om så behövs!

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har under de senaste 15 åren vid upprepade tillfällen medverkat i tal och skrift i ett antal symposier arrangerade av olika läkemedelsföretag med produkter inom detta kliniska område.*

REFERENSER

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type-2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-13.
2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, Kostis J, Alpert C, Woodward M, et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2007;25:951-8.
4. Nilsson PM, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, Cederholm J, Steering Committee of the National Diabetes Register, Sweden. Hypertension in diabetes: trends in clinical control in repeated large-scale national surveys from Sweden. *J Hum Hypertens*. 2003;17:37-44.
5. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.