

Peter Nilsson, universitetslektor, avdelningen för medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
(Peter.Nilsson@medforsk.mas.lu.se)

Stig Attvall, docent, överläkare, Diabetescentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg

Angiotensin II-receptorblockerare minskar nefropati hos typ 2-diabetiker

Tre nya studier intressanta, men besvarar inte alla frågor

■ Längre har man efterlyst randomiserade, kontrollerade kliniska studier avseende de nya angiotensin-II-receptorblockerarna (ARB), en grupp av läkemedel med gynnsamma hemodynamiska och renala effekter, men som hittills varit dåligt kliniskt dokumenterade [1]. Man vet dock från tidigare studier att toleransen för denna typ av läkemedel som regel är mycket god och att t ex hosta inte utgör ett problem, vilket ibland (i 10–15 procent) är fallet vid behandling med ACE-hämmare.

Tre nya studier avseende nefroprotektion

Vid mötet i våras vid American Society of Hypertension (ASH) i San Francisco presenterades data från tre stora randomiserade interventionsstudier där behandling med ARB varit aktuell hos målgruppen typ 2-diabetiker med samtidig njurpåverkan i form av kreatininstegring och proteinuri, alternativt mikroalbuminuri.

Det var de tre liknande studierna:

- *Reduction of End-points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan, RENAAL* (med losartan mot placebo),
- *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT* (med irbesartan mot amlodipin eller placebo), som redovisades vad gäller klinisk nefropati (kreatininstegring och proteinuri),
- *Irbesartan MicroAlbuminuria in type II diabetes mellitus in hypertensive patients, IRMA II* (med irbesartan mot placebo) vad gäller mikroalbuminuri.

Data har nyligen publicerats [2-4] (Tabell I).

Studien med losartan

I RENAAL-studien [2] randomiserades 1 513 patienter (49 procent kaukasier, 15 procent afroamerikaner, 17 procent asiater, 18 procent »hispanics») i 29 länder antingen till tilläggsbehandling med losartan 50–100 mg dagligen eller till placebo.

Majoriteten av dessa patienter med typ 2-diabetes och begynnande nefropati undergick redan antihypertensiv behandling (94 procent), vilken kvarstod oförändrad under studien. Dock fick ingen patient ha samtidig behandling med annan ARB eller någon ACE-hämmare. Diabetesbehandlingen be-

SAMMANFATTAT

Utveckling av nefropati vid kombination av hypertoni och typ 2-diabetes utgör ett stort kliniskt problem med långtgående ekonomiska konsekvenser på grund av potentiellt dialysbehov.

En optimal blodtryckssänkning utgör en väl dokumenterad preventiv medicinsk åtgärd för att bromsa utvecklingen av nefropati hos dessa riskpatienter. Även övrig riskfaktorkontroll bör optimeras.

I tre nya interventionsstudier har gynnsamma kliniska effekter för att förhindra nefropatiutveckling rapporterats för två farmaka – irbesartan och losartan – inom gruppen angiotensin II-receptorblockerare.

Dessa effekter har angivits vara oberoende av blodtryckssänkande egenskaper hos använda läkemedel, men detta är baserat på analyser av mottagningsblodtryck, inte på data från ambulatoriska blodtrycksmätningar.

Fortfarande kvarstår frågan om dessa kliniska effekter är överlägsna dem man kan erhålla vid behandling med konventionella antihypertensiva läkemedel (framför allt betareceptorblockerare) eller ACE-hämmare.

drivs enligt vanliga rutiner för alla patienter. Medeluppföljningstiden var 3,4 år.

Effekter på njurar och hjärta, total mortalitet

Resultatmässigt noterades en reduktion på 16 procent (95 procents konfidensintervall: 2–28 procent; $P = 0,02$) av primär slutmätning, definierad som samlad analys av 1. tid till fördubbling av serumkreatinin, 2. tid till »end-stage renal

Tabell I. Huvudfynden i studierna RENAAL, IDNT och IRMA-2 för effekter av behandling med angiotensin-2-receptorblockerare i jämförelse med placebo. Relativ och absolut riskreduktion (95 procents konfidensintervall). Ingen justering är gjord för uppmätta blodtrycksskillnader mellan grupperna.

	RENAAL	IDNT	IRMA-2
Patientkategori	DM2, HT, NP	DM2, HT, NP	DM2, HT, MA
Läkemedel	Losartan	Irbesartan	Irbesartan
Antal	1 513	1 715	590
Ålder, år	60	59	58
Män, procent	62	68	68
Studietid, år	3,4	2,6	2
Primär slutmätpunkt			
RRR, procent	16 (2,28)	20 (3,34)	300 mg: 70 (39,86) 150 mg: 39 (-8,66)
ARR, procent	3,6	6,4	300 mg: 9,7 150 mg: 4,5
Tid till dubblerat kreatinin	25 (8,39)	33 (13,48)	
RRR, procent			
ESRD RRR, procent	28 (11,42)	23 (-3,43)	
Död RRR, procent	-2 (-27,19)	8 (-23,31)	
ESRD eller död			
RRR, procent	20 (5,32)		
BT diff (mm Hg)	2/0	4/3	300 mg: 3/0 150 mg: 1/0

DM2: diabetes typ 2

HT: hypertoni (>135/85 mm Hg eller behandling)

NP: nefropati (RENAAL: Albumin-kreatininkvot >300 samt S-kreatinin 115–265 µmol/l; IDNT: >900 mg/24 tim samt S-kreatinin 88–265 µmol/l (kvinnor) och 106–265 µmol/l (män))

MA: konstant mikroalbuminuri (20–200 µg/min)

RRR: relativ riskreduktion

ARR: absolut riskreduktion

ESRD: "End-stage renal disease" = behov av dialys eller transplantation

BT diff: blodtrycksdifferens mot placebo vid studiens slut

disease», ESRD, dvs dialys- eller transplantationsbehov, 3. död. Detta motsvarar en absolut riskreduktion på 3,6 procent i den aktivt behandlade gruppen (43,5 procent) jämfört med placebogruppen (47,1 procent). Den relativa riskreduktionen var större, 28 procent (11–42 procent), för minskad risk att utveckla ESRD och därmed behov av dialys och transplantation i den aktivt behandlade gruppen, medan det inte förelåg någon signifikant skillnad i risk för död mellan grupperna.

I en subgruppsanalys noterades även att andelen patienter med nydebuterad hjärtsvikt var signifikant mindre (-32 procent; $P = 0,005$) i den aktivt behandlade gruppen. Det fanns dock ingen gruppsskillnad avseende incidens av alla kardiovaskulära händelser sammantagna, vilket studien ej heller var designad för att undersöka som effektmått. En hälsoekonomisk utvärdering av resultaten i förhållande till minskat dialysbehov pågår för närvarande.

Studierna med irbesartan

I studien IDNT [3] randomiserades 1 715 patienter med hypertoni, typ 2-diabetes och begynnande nefropati till behandling med antingen irbesartan (300 mg/dag), amlodipin (10 mg/dag) eller placebo som tilläggsbehandling till övriga farmaka (inklusive antihypertensiva medel). Medeluppföljningstiden var 2,6 år. Huvudfyndet var att irbesartan reducerade primära slutmätpunkter (samma som i RENAAL-studien) med 20 procent, motsvarande en relativ riskreduktion på 0,80 (0,66–0,97; $P = 0,02$). Också i övriga effektmått var resultaten snarlika dem i RENAAL (Tabell I). Effekten var signifikant mer uttalad än vid behandling med amlodipin, som inte skilde sig effektmässigt från placebo i något primärt effektmått hos denna typ av patienter. Någon skillnad i sekundära kardiovaskulära effektmått förelåg ej mellan grupperna.

Som sidofynd noterades att patientgruppen behandlad med irbesartan uppvisade 23 procent färre fall av sjukhusvårdad hjärtsvikt, och patienter behandlade med amlodipin 41 procent färre fall av icke-letal hjärtinfarkt än placebogruppen. Amlodipingruppen hade även signifikant fler fall av sjukhusvårdad hjärtsvikt än de två andra grupperna (inga data givna). IDNT-studien hade emellertid inte tillräcklig statistisk styrka för att säkert kunna visa effekter på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

I IRMA-2 studien [4], slutligen, inkluderades 590 patienter med hypertoni, typ 2-diabetes samt förekomst av mikroalbuminuri (albuminutsöndring 20–200 mikrogram/minut). Patienterna randomiserades till två dossteg med irbesartan (150 och 300 mg dagligen) eller placebo under två år. Huvudresultatet var att behandling med irbesartan 300 mg var mycket effektiv i att minska progress av njurpåverkan och proteinuri, med 70 procents relativ riskreduktion (68 procent efter justering för samtida blodtryckseffekter), medan effekt av den lägre dosen på 150 mg var 44 procents relativ riskreduktion (39 procent efter justering). Vad gäller »numbers needed to treat« (NNT) fick man behandla tio patienter i två år för att förebygga ett fall av progress till diabetesnefropati.

Problem vid tolkningen av blodtryckseffekter

Trots dessa mycket framgångsrika resultat för en ny läkemedelsgrupp kan det finnas anledning att komma med några kritiska frågor. Eftersom studierna var placebokontrollerade (RENAAL och IRMA-2 enbart mot placebo, IDNT även mot amlodipin) finns viss tveksamhet om huruvida uppnådda resultat delvis var betingade av blodtrycksänkning i sig eller av andra specifika nefroprotektiva egenskaper hos läkemedlet i fråga. Man har menat att effekterna till övervägande del var oberoende av den blodtryckssänkande effekten efter bl a jus-

teringar för blodtryckssänkning i statistiska analyser, något som inte ändrade resultaten nämnvärt [2-4]. Detta kan dock vara en svår sak att värdera om man endast har tillgång till data från konventionella mätningar av mottagningsblodtryck och inte från heldygnsmätningar med ambulatorisk teknik.

Samma tolkningsproblem dök upp i HOPE-studien, där en gynnsam effekt av ACE-hämmaren ramipril i jämförelse med placebo inte klart kunde tolkas utifrån preparatets olika egenskaper [5]. I HOPE-studien togs ramipril till natten, men blodtrycket evaluerades som mottagningstryck dagtid. En analys av ambulatoriskt blodtryck i en svensk subgrupp av patienter i HOPE-studien kunde visa att blodtrycksänkningen av ramipril, framför allt nattetid, var större än tidigare resultatangivelser kunnat påvisa baserade endast på mottagningsblodtryck [6].

Om blodtrycksänkningen inom de i studierna aktivt behandlade grupperna trots allt skulle vara en betydelsefull faktor bakom resultaten öppnar detta för möjligheten att även andra blodtryckssänkande medel eventuellt skulle kunna ha uppnått liknande effekter. Det enda sättet att studera denna fråga närmare är därför att göra jämförande studier byggda på en randomiserad design, t ex en jämförelse mellan nyare och äldre hypertonimedel (dvs betareceptorblockerare, eftersom tiazider inte kan användas vid njursvikt).

Är ARB bättre än ACE-hämmare?

Sannolikt har dock såväl ARB som ACE-hämmare gynnsamma nefroprotektiva egenskaper vid sidan av de rent blodtryckssänkande effekterna, varför en större jämförande studie mellan dessa preparatgrupper behövs inom det diabetesnjurmedicinska området. Tidigare studier har inte varit entydiga. En studie med preparatjämförelse mellan ARB och ACE-hämmare på indikation hjärtsvikt (ELITE II) kunde inte påvisa några signifikanta skillnader mellan losartan och captopril [7]. Faktiskt var det så att captoprilgruppen hade något lägre (icke signifikant) total morbiditet och mortalitet samt även fall av plötsligt död, vilket dock inte bevisar skillnad.

Frågan kvarstår därför om dessa preparatgrupper väsentligen är likvärdiga eller ej från kardiiovaskulär, hemodynamisk, metabol och nefroprotektiv synpunkt. Toleransen förefaller dock allmänt sett vara mycket god, om inte bättre, för ARB än för ACE-hämmare, men priset är högre. Den samlade hittillsvarande dokumentationen är av historiska skäl större för ACE-hämmarna som grupp än för ARB, vilket gör att de förstnämnda fortfarande betraktas som förstahandsmedel vid begynnande njursjukdom hos dessa patientkategorier enligt idag existerande riktlinjer. En revision av såväl internationella som nationella riktlinjer är emellertid att vänta inom de närmaste åren.

Flera stora studier pågår

Flera stora kliniska studier pågår för att ytterligare belysa den kliniska nyttan av ARB inom en rad viktiga områden [8], inte minst vad gäller hypertoni (bl a LIFE-studien). Hälsoekonomiska analyser bör finnas med redan i planeringsfasen av nya studier på detta område. Utvecklingen för att finna nya och bättre samt mer tolerabla läkemedel måste fortsätta.

I framtiden kan man även hoppas på att den nya farmakogenetiken skall leda till en mer skraddarsydd behandling och därmed minska risken för polyfarmaci. Man har via förtjänstfulla svenska insatser kommit en bit på väg vad gäller farmakogenetisk analys av effekter på blodtryck vid användande av ACE-hämmare [9] och ARB [10]. Denna utveckling kommer sannolikt att gälla alla läkemedel med effekter inom renin-angiotensinsystemet efter analys av olika genetiska varianter (polymorfismer), t ex för ACE-genotypen I/D samt angiotensinogen och angiotensin II(typ-1)-receptorpolymorfism.

Kunskapen bör i framtiden kunna appliceras i prospektiva studier, då man behandlar utifrån kartlagd genotyp vid baslinjen och inte, som hittills, enbart för retrospektiva analyser av blodtryckseffekt i förhållande till viss genotyp. Dessa svenska studier [9, 10] har dock varit av mycket stor betydelse för att öka kunskaperna på området och har lagt en grund för möjligheten att göra prospektiva studier.

De nya nefroprotektiva studiernas betydelse

Behandlingen av typ 2-diabetes är idag mångfasetterad [11, 12], och målet för nefroprotektion måste ställas i samklang med målet för kardiiovaskulär protektion. Det är mycket positivt att de nya angiotensin II-receptorblockerarna genom de tre nya studierna RENAAL, IDNT och IRMA II nu kunnat visa sin potential för patienter med typ 2-diabetes, en grupp där det finns ett stort behov av nefroprotektion. Fler jämförande studier behövs dock för att dessa medel skall finna sin rätta plats inom den kardiiovaskulära och nefroprotektiva terapin. Vi behöver framför allt studier som utvärderar effekter på kardiiovaskulär sjuklighet och dödlighet vid användandet av ARB i förhållande till idag etablerad terapi.

Referenser

1. Eliasson M. AT-1 blockerare – upp till evidens! *Läkartidningen* 2001;98:2476.
2. Brenner B, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-9.
4. Parving HH, Lehnert H, Bröckner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
5. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000;342:145-53.
6. Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Östergren J. Comparisons of the effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures. A HOPE-substudy [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 suppl: 286.
7. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 335:1582-7.
8. Julius S. ARB clinical trials around the turn of the millenium. *Am J Hypertens* 2000; 13 suppl:79-82.
9. Lithell H, Berglund L. Prediction of blood pressure response to ACE inhibitors by using patterns of genetic variation in the RAAS [abstract]. *Circulation* 1999;100 suppl 1:755.
10. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, Kahan T, Malmquist K, Öhman P, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:1783-7.
11. Nationella riktlinjer för behandling av diabetes. Stockholm: Socialstyrelsen; 2000.
12. Berne C. Diabetes mellitus – a more solid ground for treatment. *J Intern Med* 2001;249:391-3.