

Ändra inte blodtrycksgränsen vid diabetes!

De refererade arbetena snarare stöder än förkastar de blodtrycksmål vi har i dag. Det skriver Staffan Björck i polemik mot en medicinsk kommentar i Läkartidningen nyligen som förordade omprövning av blodtrycksmålet vid diabetes typ 2.

Läkartidningen 47/2010 föreslår Carl Johan Östgren och Peter M Nilsson att blodtrycksmålet för hypertoni behandling vid samtidig diabetes bör höjas från <130/80 mm Hg till systoliskt tryck <140 mm Hg [1]. De gör det med anledning av några aktuella publikationer. Jag anser tvärtom att de refererade arbetena stärker de etablerade målen för blodtrycks kontroll vid diabetes.

Den viktigaste studien som refereras är ACCORD, som publicerades i april 2010 [2]. ACCORD är en nyckelstudie eftersom det är den enda av studierna som direkt behandlar frågan om optimal blodtrycksnivå vid diabetes.

Studien kunde inte visa en minskning av det primära resultatmättet (endpoint), som var större kardiovaskulär händelse (icke-letal hjärtinfarkt, stroke eller hjärt-kärl-död) vid typ 2-diabetes vid behandling med målet systoliskt blodtryck under 120 mm Hg. Men studien visade att en sänkning av blodtrycket till i genomsnitt 119/64 mm Hg under en genomsnittlig tid av 4,7 år minskade frekvensen

av det sekundära resultatmättet stroke med 41 procent ($P = 0,01$). Blodtryckssänkningen är förhållandevis drastisk för denna grupp som förutom diabetes hade hjärt-kärlsjukdom eller andra komplikationer. Kontrollgruppen hade ett blodtryck på 135/71 mm Hg, vilket är nära svenska förhållanden enligt Nationella diabetesregistrets årsrapport.

Det som Östberg och Nilsson förbiser i sitt referat är att det oväntat uppstod hinder för att besvara studiens hypoteser.

ACCORD designades för att med 94 procents statistisk styrka (power) upptäcka en 20-procentig minskning av det primära resultatmättet. Studiepopulationens storlek bestämdes utifrån en förväntad händelsefrekvens av 4 procent per år. Det allvarligaste problemet är att antalet hjärt-kärlhändelser bara var hälften av det förväntade. Skälet till det, skriver författarna, är att det till studien oavsiktligt kan ha selekterats en population med bättre prognos.

Det primära resultatmättet minskar i enlighet med studiens bakomliggande hypotes med 12 procent för den intensivt behandlade gruppen. Men resultatet är inte signifikant – som förväntat med för få patienter för att besvara frågeställningen! Effekten på

stroke är dock så stor att den är signifikant.

Kan man utifrån ACCORD dra slutsatsen att en eventuell effekt av intensifierad blodtrycksbehandling ändå är så liten att man av det skälet ska avstå? Det finns två skäl till att man bör undvika en sådan slutsats.

För det första: Blodtrycksbehandlingen avser att bromsa den arteriosklerotiska processen, vilket kan ta mycket lång tid att avläsa som sjuklighet. I den viktiga Steno 2-studien, som innebar en multifaktoriell intervention vid typ 2-diabetes, sågs en accelererande skillnad mellan en konventionellt och en intensivt behandlad grupp först efter cirka 8–9 år (Figur 1) [3].

I ACCORD visar den grafiska presentationen ett mycket likartat förlopp med ett begynnande försteg för de intensivt behandlade för flera resultatmätt efter ca 5–6 års behandling, men där avslutas ACCORD. ACCORD-studien kan inte ge några ledtrådar om en gynnsam effekt senare

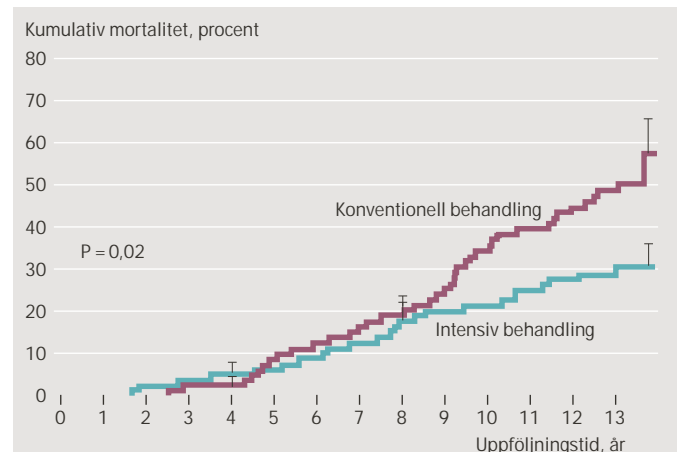


Foto: Urban Orzolek

»Det finns ingen anledning att ändra våra nuvarande blodtrycksmål vid diabetes typ 2.«

än efter 5 års behandling, men den kan heller inte utesluta att intensifierad behandling ger dramatiska hälsovinster efter 10 år.

För det andra: ACCORD är en studie på en selekterad grupp patienter med komplikationer till sin diabetes. Att ta fasta på frånvaro av signifikanta effekter för några resultatmätt från en studie med för liten och selekterad studiepopulation, till behand-



Figur 1. Kaplan-Meier-kurvor över kumulativ risk för död oberoende av orsak (studiens primära resultatmätt) under 13,3 års uppföljning vid typ 2-diabetes. [3]. Staplarna representerar medelvärde med medelfel. Diagrammet återges med tillstånd av N Engl J Med.



STAFFAN BJÖRCK
regionläkare, docent, analysenheten, hälso- och sjukvårdsavdelningen, Regionens hus, Göteborg
staffan.bjorck@vgregion.se

lingsrekommendationer för alla våra typ 2-diabetiker oberoende av duration och komplikationer, förefaller mig ytterst oklokt.

Biverkningarna relaterade till blodtrycksbehandling ökade från 1,3 till 3,3 procent. I ljuset av att det är en stor trycksänkning och att resultatet kan färgas av att det är en öppen studie förefaller siffran inte särskilt hög. Intressant är att den mer vetenskapliga utvärderingen i ett randomiserat urval inte visade en ökning av ortostatiska symptom i den intensivt behandlade gruppen.

Det ACCORD lär oss är att blodtrycksbehandling från konventionella trycknivåer till ett mål för systoliskt tryck som är lägre än 130 mm Hg minskar stroke vid typ 2-diabetes, vilket är ny och viktig kunskap.

Östgren och Nilsson refererar också INVEST [4]. Det är en efteranalys av data från en studie av betablockerare- eller kalciumantagonistbaserad terapi vid typ 2-diabetes med komplikationer. Således en studie på data insamlade för andra syften. I analysen jämförs patienter med lågt, normalt eller högt blodtryck. En gynnsam effekt kan inte påvisas av lågt blodtryck på hjärt-kärlhändelser eller död jämfört med normalt tryck.

Det största metodologiska problemet med INVEST är att de med lägst blodtryck inte har det till följd av att de prospektivt behandlats för att få lägre tryck utan tvärtom, de har färre läkemedel och lägre doser. Här är det uppenbart att de har lägre tryck av andra skäl än sin behandling och att de också kan vara, och sannolikt är, en allmänt sjukare population. Det visar sig också i baslinjebeskrivningen, där det bland dem med lågt tryck finns fler rökare, fler med njursvikt och fler med vänsterkammarförstoring. Tyvärr redovisas inte diabetesduration för de olika grupperna.

Det är en kraftigt ökad

dödlighet hos den subgrupp som har allra lägst blodtryck i form av en J-formad kurva. Därmed verifierar INVEST risken med högt tryck men bidrar inte till att finna en optimal lägre blodtrycksnivå. Liknande resonemang kan, och måste, appliceras på slutsatser som dras från liknande registerbaserade studier om effekt av lågt blodtryck.

Det visar inte minst den refererade, nu publicerade studien på data från Nationella diabetesregistret, där Peter Nilsson är medförfattare [5]. De beskriver en J-formad kurva för förhållandet mellan tryck och kranskärlssjukdom för typ 2-diabetespatienter följda under 4,8 år. J-kurvan försvinner när de 6 procent av patienterna som har hjärtsvikt exkluderas. För de 94 procent av patienterna som inte har hjärtsvikt ses en riskökning för stroke med 28 procent för patienter som har systoliskt blodtryck 130–139 mm Hg jämfört med om blodtrycket är 110–129 mm Hg. Det är inte signifikant på 95-procentsnivån, men ett P-värde på 0,2 visar att det är betydligt mer sannolikt att skillnaden faktiskt är reell till det lägre tryckets fördel än att den inte är det.

Även om Peter Nilssons egna data inte är konklusiva så manar de till försiktighet med att höja gränsen för systoliskt blodtryck!

ADVANCE, som också nämns, ger viss information om optimal nivå för blodtryck [6]. Det är en studie av perindopril eller placebo till diabetespatienter med komplikationer oberoende av blodtrycksnivå. Den visar att en blodtryckssänkning till genomsnittligt ca 135/74 jämfört med ca 140/77 mm Hg har signifikanta effekter på hjärt-kärlsjuklighet. **ADVANCE** talar således entydigt för att ett systoliskt tryck på 140 mm Hg är för högt!

Vi måste självfallet individualisera vår behandling och vara beredda på att revidera

uppsatta mål när det kommer ny kunskap. Men jag anser att den aktuella forskningen tolkas mycket olyckligt av Östgren och Nilsson. Det saknas helt enkelt evidens att ändra de blodtrycksmål vi har, som baseras på empiri, den vetenskap som finns samt konsensus.

Jag menar att de refererade arbetena snarare stöder än förkastar de blodtrycksmål vi har. Målen ingår i de nationella riktlinjerna för diabetes från 2010 och de i är uppdaterade behandlingsrekommendationerna från American Diabetes Association. Med de mål vi har i dag vet vi dessutom nu säkrare att vi inte gör skada. Konsekvenserna av att höja blodtrycksmålet i våra nationella riktlinjer vet vi föga om, men det skulle i värsta fall kunna komma att visa sig vara mycket olyckligt.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Östgren CJ, Nilsson PM. Blodtrycksmålet 130/80 mm Hg vid typ 2-diabetes bör omprövas. Tre nya studier ger stöd för att systoliskt tryck 140 mm Hg räcker. *Läkartidningen*. 2010;107:2946-7.
- ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
- Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.
- Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010; 304:61-8.
- Cederholm J, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Nilsson PM; NDR. Systolic blood pressure and risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish national diabetes register. *J Hypertens*. 2010;28: 2026-35.
- Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, 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.

Svensk förening för diabetologi:

Ingen anledning ändra aktuell rekommendation

■ Styrelsen för Svensk förening för diabetologi har med intresse tagit del av diskussionen avseende blodtrycksgränser för patienter med diabetes och finner i nuläget ingen anledning att ändra Socialstyrelsens aktuella rekommendationer.

Socialstyrelsen skriver i februari 2010 att riktvärden för blodtrycksmål, som kan behöva modifieras beroende på individuell bedömning, är blodtryck under 130/80 mm Hg.

Mona Landin-Olsson
ordförande Svensk förening för diabetologi (SFD)

Läsarkommentarer Läkartidningen.se

Nyhetsartikeln »EU på väg att sänka kraven för svenska specialiteten allmänmedicin« (LT 47/2010, sidan 2944) har lockat många att kommentera på webben. Här är några kommentarer.

0 eller 5 år för utländska allmänläkare?

Det är viktigt med en bred allmänläkarkompetens. Trots det känns inte det föreslagna regelverket orimligt med hänsyn till dagens krav på svensk examen. I dag krävs det nämligen av allmänläkarna från EU att de gör om allt i Sverige om de inte kan visa att de har fått handledning såsom de nya svenska reglerna föreskriver, de måste gå samtliga obligatoriska kurser (ca 10) och oftast skriva ett nytt vetenskapligt arbete. Med andra ord krävs nu inte endast en komplettering av de kunskaper som saknas jämfört med svenskutbildade allmänläkare utan det blir hela ST för de flesta, trots att de kan vara mycket erfarna.

Ivana Pickova
allmänläkare, Ljusdals HC

Fler kommentar på sidan 3150.