

ACE-hämmare står sig som förstahandsval till typ 2-diabetiker

II Det är sedan länge känt att ACE-hämmare och angiotensin 1-receptorblockerare förhindrar försämring av njurfunktion hos typ 1-diabetiker med hypertoni och begynnande nefropati. Ett flertal studier visar positiva effekter på mikroalbuminuri och glomerulär filtration av sådan behandling jämfört med annan blodtrycksterapi och/eller placebo. ACE-hämmare visar dessutom effekt på mortalitet hos typ 1-diabetiker [Strippoli GF, et al. *BMJ*. 2004;329:828].

Folksjukdomen typ 2-diabetes ökar långsamt, och behovet av evidensbaserat njurskydd hos denna patientgrupp är naturligtvis stort.

Typ 2-diabetiker med manifest nefropati som behandlas med angiotensin 1-receptorblockerare uppvisar signifikant färre fall av terminal njursvikt än de som behandlas med amlodipin och placebo [Lewis EJ, et al. *N*

Engl J Med. 2001;345:851-60. Parving HH, et al. *Ugeskr Laeger*. 2001;163:5514-9].

Direkt jämförande studier med angiotensin 1-receptorblockerare och ACE-hämmare har alltför länge lyst med sin frånvaro. I novembernumret av *New England Journal of Medicine* redovisas nu den första kontrollerade långtidsjämförelsen hos typ 2-diabetiker med mikroalbuminuri och normal glomerulär filtrationshastighet. I en randomiserad multicenterstudie gavs telmisartan 80 mg och enalapril 20 mg till 120 respektive 130 patienter under fem år.

Resultat på glomerulär filtration visar på lika bra njurskyddande effekter av bägge läkemedlen. Ingen signifikant skillnad sågs heller i påverkan på serumkreatinin eller albuminuri.

Biverkningsmönster visade ingen skillnad.

Antalet avhopp var också lika stort i respektive grupp.

ACE-hämmare som förstahandsval till typ 2-diabetiker med högt blodtryck är alltså en rekommendation som definitivt står sig. SBU ifrågasätter nu den ökande användningen av angiotensin 1-receptorblockerare, eftersom dessa läkemedel hittills inte visat sig bättre än andra alternativ. Priset för ACE-hämmaren enalapril ligger idag under en krona för en tablett på 20 mg. Angiotensin 1-receptorblockerare kostar 6–10 gånger mer utan avgörande medicinska fördelar.

Anders Bergström

anders.bergstrom@apoteket.se

Barnett AH, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351(19):1952-61.

Epidemiologi, biologi och genetik vid astrocytära tumörer Undersökning av tumör-DNA kan ge prognostisk tilläggsinformation

II I Sverige diagnostiseras årligen drygt 1 000 tumörer som är primärt sprungna ur det centrala nervsystemet (CNS).

Majoriteten primära CNS-tumörer klassificeras som maligna. Den dominerande undergruppen utgörs av astrocytära gliom som enligt WHO:s klassifikation indelas i fyra malignitetsgrader, där grad IV kallas glioblastom (GB) som är mest malign och har sämst prognos, följt av grad III, anaplastiska astrocytom (AA).

Vi undersökte tumörmaterial och normala blodceller från 246 patienter med astrocytära gliom och har på detaljnivå kartlagt vilka genetiska förändringar som uppstått i tumörcellerna.

Genom att följa upp patienterna avseende överlevnad har vi identifierat specifika genskadors association med prognos, med hänsyn tagen till malignitetsgrad, patienternas ålder och behandling.

Hos 129 GB-patienter fann vi att en kombination av mutationer i PTEN-genen och i någon av generna CDKN2A, CDKN2B, RB1 eller CDK4 var associerad med kort postoperativ överlevnad (median 5,5 månader jämfört med 14,6 månader hos de patienter vars tumörer helt saknade dessa mutationer; $P < 0,001$).

Överlevnadsskillnaden var statistiskt signifikant även i bivariat analys korrigerande för ålder, som är den annars star-

kaste kända prognostiska faktorn ($P = 0,012$).

Hos 37 AA-patienter fann vi att mutationer i någon av generna CDKN2A, CDKN2B, RB1 eller CDK4 var associerad med kort postoperativ överlevnad, medan helt utslagen PTEN-gen var ovanligt.

Medianöverlevnad hos dem med någon av dessa mutationer var 1,4 år jämfört med 5,8 år. hos dem utan. Överlevnadsskillnaden var statistiskt signifikant i både univariat- och multivariat analys.

Till tredje delarbetet kartlades EGFR-genen, som är förändrad i en hög andel av astrocytära gliom, både amplifiering och rearrangering. Vi fann bland 221 astrocytära gliom inga statistiskt signifikanta överlevnadsskillnader men bland 41 AA-patienter fanns en tendens till försämrade överlevnad hos dem med EGFR-amplifiering och/eller den vanligaste typen av rearrangering, den s k EGFRvIII-varianten.

Konklusionen från dessa tre arbeten är att undersökning av tumör-DNA i astrocytära gliom kan ge prognostisk tilläggsinformation som kan vara till hjälp vid behandlingsbeslut.

Med den pågående utvecklingen av nya läkemedel och behandlingskoncept för denna utsatta patientgrupp finns för

närvarande en ökande optimism. Molekylärgenetisk diagnostik och prognostik kan vara ett värdefullt verktyg för att föra detta utvecklingsarbete effektivt vidare.

Ett annat viktigt område där stora kunskapsluckor finns gäller orsaker till CNS-tumörer. Med kunskap om orsaker till sjukdomar kan åtgärder för prevention och tidig upptäckt initieras. Det avslutande delarbetet gäller en registerstudie där vi fann att hos patienter opererade för bisköldkörteladenom var primära CNS-tumörer dubbelt så vanligasom hos övriga befolkningen. Denna överrisk gällde meningiom och neurinom. Detta fynd är tidigare ej beskrivet. Uppföljande studier får utföras för att bekräfta fyndet och för att söka svar på orsaken till överrisken.

Magnus Bäcklund

magnus.backlund@onkpat.ki.se

Avhandling. Magnus Bäcklund. The Epidemiology, Biology and Genetics of Human Astrocytic Tumours. Stockholm: Karolinska institutet; 2005.