

Kombination af aliskiren og losartan hos patienter med type 2-diabetes og nefropati – Sekundærpublikation

Professor Hans-Henrik Parving, læge Frederik Persson, professor Julia B. Lewis, professor Edmund J. Lewis & professor Norman K. Hollenberg

Rigshospitalet, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Steno Diabetes Center, Vanderbilt University, School of Medicine, Rush University Medical Center, og Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital

Resume

Vi undersøgte den nyrebeskyttende effekt af aliskiren i tillæg til losartan hos patienter med type 2-diabetes, hypertension og nefropati. I alt 599 patienter randomiseredes til seks måneders behandling med placebo eller aliskiren i tillæg til losartan 100 mg daglig samt optimal anden blodtryksbehandling. Det primære effektmål var reduktion i urinalbumin-kreatinin-ratio. Aliskiren 300 mg daglig reducerede den gennemsnitlige urinalbumin-kreatinin-ratio med 20% ($p < 0,001$) i forhold til placebo. Bivirkningerne var ens de to grupper imellem. Aliskiren har en nyrebeskyttende effekt, der er uafhængig af stoffets blodtryksnænkende effekt.

Patogenesen til diabetisk nefropati er multifaktoriel, og renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) spiller en vigtig rolle [1]. Persisterende albuminuri er et kardinalsymptom ved diabetisk nefropati, en tilstand der kendetegnes ved stigende blodtryk, fald i den glomerulære filtrationshastighed (GFR) og høj risiko for fatale og nonfatale kardiovaskulære hændelser. Graden af albuminuri er tæt associeret med hyppigheden af renale og kardiovaskulære hændelser [2]. Endvidere er reduktion af albuminuri associeret med mindre forekomst af renale og kardiovaskulære hændelser samt nedsat risiko for kronisk nyresvigt [3]. Som følge af ovennævnte bliver reduktion af albuminuri i vid udstrækning brugt som surrogatmarkør for nyrebeskyttelse [1].

Gennem de seneste to årtier er prognosen for patienter med mikro- og makroalbuminuri forbedret, hvilket sandsynligvis skyldes tidlig aggressiv blodtryksbehandling og blokade af renin-angiotensin-aldosteron-systemet [4-6]. Dog er der stadig et udækket behov for at udvikle strategier til at forebygge diabetisk nefropati og den videre progression til kronisk nyresvigt. Diabetisk nyresygdom er fortsat den hyppigste årsag til kronisk nyresvigt i de industrialiserede lande.

Målet med dette dobbeltblinde, randomiserede og placebokontrollerede studie var at undersøge den mulige nyrebeskyttende effekt af direkte reninhæmning med stigende doser af aliskiren til patienter med type 2-diabetes, albuminuri og hypertension, som i forvejen modtog den maksimale anbefalede behandling med losartan 100 mg daglig ud over optimal antihypertensiv behandling. Desuden vurderede og monitorerede vi sikkerhed og bivirkninger ved dualblokade af renin-angiotensin-systemet.

Materiale og metoder

Dette var et dobbeltblindet og randomiseret multicenterstudie, hvor 1.892 patienter med type 2-diabetes (ifølge *World Health Organizations* kriterier), hypertension og persisterende makroalbuminuri gav informeret samtykke til deltagelse, og 805 patienter påbegyndte derefter 12 ugers ublindt behandling med losartan 100 mg daglig, efter at al RAAS-blokerende behandling forinden var stoppet. I alt 599 patienter blev randomiseret til 12 ugers behandling med aliskiren 150 mg daglig eller placebo i tillæg til losartan og optimal antihypertensiv behandling. Efter tvungen optitrering fulgte derefter 12 ugers behandling med aliskiren 300 mg daglig eller placebo. Eksklusionskriterierne var nondiabetisk nyresygdom, svær hypertension, kronisk urinvejsinfektion, estimeret GFR < 30 ml/min/1,73 m², serumkalium $> 5,1$ mmol/l ved randomiseringstidspunktet eller betydende kardiovaskulær sygdom inden for seks måneder forud for deltagelse.

De detaljerede oplysninger om design og metoder kan ses i primærpublikationen [7].

Endepunkter

Det primære effektmål i studiet var ændringer i urinalbumin-kreatinin-ratio fra *baseline* til uge 24, målt i tre på hinanden følgende morgenuriner. De sekundære endepunkter var ændringer i blodtryk, forekomst af 50% reduktion i albuminuri, ændring i estimeret GFR samt ændring i naturalbuminudskilleseshastighed.

Statistik

Ændring fra *baseline* i log-transformerede værdier for urinalbumin-kreatinin-ratio til uge 4, 12, 16 og 24 analyseredes for *intent-to-treat*-populationen ved hjælp af kovariansanalyse (ANCOVA) med behandling og region som faktor og log-transformerede *baseline*-urinalbumin-værdier som kovariate.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Resultater

Baseline-karakteristika med demografi, kliniske og parakliniske parametre samt antal patienter, der var i behandling med acetylsalicylsyre (≤ 325 mg daglig) samt glukose- og lipidsænkende farmaka, var ens de to grupper imellem, bortset fra at patienterne i placebogruppen i gennemsnit var lidt ældre ($p = 0,009$) (Tabel 1). HbA_{1c} forblev uændret 8,0% i aliskirengruppen og steg til 8,1% i placebogruppen, og forekomsten af tilfælde med svær hypoglykæmi var nul henholdsvis en.

Primært og sekundære effektmål

Ved studiets afslutning havde behandling med aliskiren 300 mg daglig reduceret den gennemsnitlige morgenurin-albumin-kreatinin-ratio med 20% (95% konfidensinterval (KI) 9-30); $p < 0,001$ sammenlignet med placebo (Figur 1A). Efter

justering for ændring fra *baseline* i systolisk blodtryk blev reduktionen 18% (95% KI 7-28); $p = 0,002$. Efter 12 ugers behandling havde aliskiren 150 mg daglig reduceret den gennemsnitlige morgenurin-albumin-kreatinin-ratio 11% (95% KI 2-20); $p = 0,02$ sammenlignet med placebo. Naturin-albuminudskillelsen faldt med 18% (95% KI 5-30); $p = 0,009$ i forhold til placebo efter 24 uger (Figur 1B). Efter justering for ændring fra *baseline* i systolisk blodtryk var reduktionen 17% (95% KI 4-29); $p = 0,02$. Gennemsnitligt blodtryk var næsten identisk ved *baseline*. Ændring fra *baseline* til uge 24 i systolisk og diastolisk blodtryk var henholdsvis 2 og 1 mmHg til fordel for aliskiren, ikke signifikant (Figur 1C).

24,7% af de patienter, der fik aliskiren, opnåede en reduktion af albuminuri på = 50%, sammenlignet med 12,5% i placebogruppen, $p < 0,001$.

Det gennemsnitlige fald i eGFR gennem de 24 uger var 2,4

Tabel 1. *Baseline*-karakteristika (randomiseret population). Data er gennemsnit \pm standardafvigelse, hvis ikke andet er anført.

	Aliskiren (n = 301)	Placebo (n = 298)	p-værdi
<i>Demografi</i>			
Alder, år	59,8 \pm 9,6	61,8 \pm 9,6	0,009
Mænd (%)	206 (68,4)	221 (74,2)	0,108
<i>Race, n (%)</i>			
Hvide	259 (86,0)	261 (87,6)	0,393
Sorte	24 (8,0)	26 (8,7)	
Asiater	5 (1,7)	6 (2,0)	
Andre	13 (4,3)	5 (1,7)	
<i>Kliniske karakteristika</i>			
Body mass index, kg/m ²	33 \pm 7	32 \pm 6	0,082
Kendt diabetesvarighed, år	13,2 \pm 8,4	14,9 \pm 8,7	0,015
Gennemsnitsblodtryk, mmHg			
Systolisk	135 \pm 12	134 \pm 12	0,384
Diastolisk	78 \pm 8	77 \pm 9	0,185
<i>Parakliniske parametre</i>			
Urinalbumin-kreatinin-ratio, mg/g ^a	513 (463-569)	553 (502-609)	0,293
Urinalbuminudskillelse, mikrogram/min ^a	495 (440-557)	520 (469-576)	0,517
<i>Serumkreatinin – mikromol/l</i>			
Mænd	115 \pm 44 (n = 205)	115 \pm 35 (n = 221)	0,624
Kvinder	97 \pm 35 (n = 96)	97 \pm 35 (n = 77)	0,275
Estimeret glomerulær filtrationsrate, ml/min/1,73 m ^{2b}	68,5 \pm 25,7	66,8 \pm 24,5	0,406
Hæmoglobin, mmol/l	8,4 \pm 1,1	8,2 \pm 1,0	0,554
Glykeret hæmoglobin, %	8,0 \pm 1,4	7,9 \pm 1,4	0,156
Triglycerider, mmol/l	2,29 \pm 1,8	2,00 \pm 1,6	0,422
<i>Kolesterol, mmol/l</i>			
Total	4,69 \pm 1,1	4,6 \pm 1,2	0,881
Lavdensitetslipoprotein	2,70 \pm 0,9	2,7 \pm 1,0	0,771
Højdensitetslipoprotein	1,1 \pm 0,3	1,1 \pm 0,3	0,595
Serumkalium, mmol/l	4,5 \pm 0,5	4,5 \pm 0,5	0,880
<i>Antidiabetisk behandling, n (%)</i>			
Insulin	162 (53,8)	158 (53,0)	0,844
Biguanider	145 (48,2)	141 (47,3)	0,834
Sulfonylureastoffer	113 (37,5)	119 (39,9)	0,548
Thiazolidinedioner	33 (11,0)	38 (12,8)	0,498
<i>Lipidsænkende behandling, n (%)</i>			
Statiner	169 (56,1)	169 (56,7)	0,889
Fibrater	24 (8,0)	22 (7,4)	0,786
<i>Antitrombotisk behandling, n (%)</i>			
Magnyl	122 (40,5)	123 (41,3)	0,853

a) Værdierne er geometriske gennemsnit (95% konfidensinterval).

b) Modification of Diet in Renal Disease-formel.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

(95% KI 1,1-3,7) og 3,8 (95% KI 2,5-5,1) ml/min/1,73 m² for henholdsvis aliskiren og placebo, $p \geq 0,07$.

Bivirkninger

Der var ikke nogen forskel i den generelle forekomst af bivirkninger, 66,8% i aliskirengruppen og 67,1% i placebo-gruppen. Andelen af alvorlige bivirkninger var også sammenlignelig, 9,0% i forhold til 9,4%, ligesom frafald grundet bivirkninger, 5,6% i forhold til 6,4%. Der var ingen dødsfald i aliskirengruppen og to i placebo-gruppen. Hyperkaliaemi rapporteredes hos 5,0% af aliskirenpatienterne og hos 5,7% i placebo-gruppen.

Diskussion

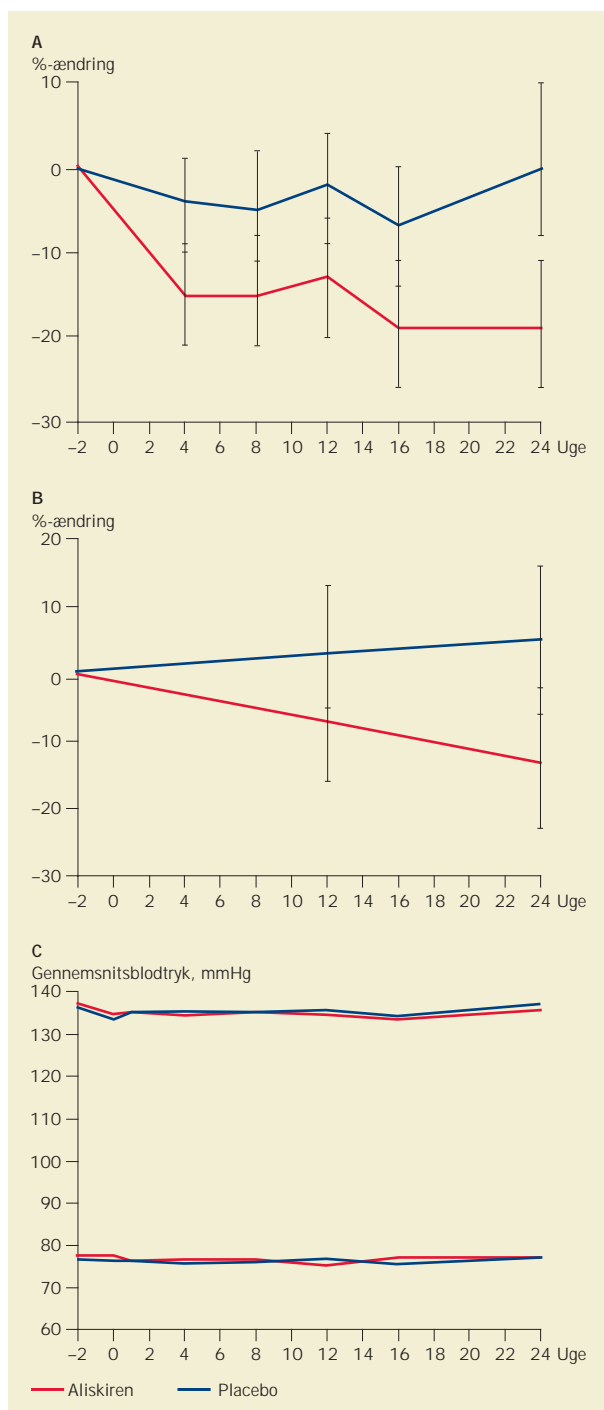
Dette dobbeltblindede og randomiserede multicenterstudie viste, at 300 mg aliskiren daglig reducerer albuminuri hos patienter med type 2-diabetes, hypertension og nefropati, som i forvejen behandles med den maksimale anbefalede nyrebeskyttende behandling med losartan og optimeret blodtryksbehandling. Desuden forekom en 50% reduktion af albuminuri dobbelt så hyppigt i aliskirengruppen.

Den gavnlige effekt af aliskirenbehandling synes at være uafhængig af det systemiske blodtryk, og den statistiske analyse, som justerede for disse små forskelle, bekræftede aliskirens nyrebeskyttende effekt. Desuden tenderede faldet i nyrefunktion mod at være mindre i aliskirengruppen.

Der er efterhånden solid evidens for den gavnlige effekt af RAAS-blokade hos diabetespatienter [5, 6]. Dog viser mange studier, at patienter progredierer på trods af brug af angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister (AIIA) [5, 6]. Derfor søger man fortsat efter alternativer, der kan optimere RAAS-blokade i håbet om, at dette vil føre til bedre terapeutisk effekt. Nye nyrebeskyttende strategier inkluderer dobbelt RAAS-blokade, høje doser af AIIA, aldosteronreceptorblokkade og - som i dette studie - direkte reninhæmning.

Aliskiren har en halveringstid på 40 timer og reducerer både blodtryk og plasmareninaktivitet. Det er velkendt, at 300 mg aliskiren daglig er den optimale antihypertensive dosis [8].

Mogensen *et al* [9] viste, at kombination af submaksimale doser af candesartan og lisinopril var bedre til at sænke blodtrykket end monoterapi. Dog blev det ikke slået helt fast, om behandling også kunne reducere albuminuri hos disse patienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri. Siden er der gennemført en del mindre studier, ofte med submaksimal dosering af ACE-hæmmere, som har vist signifikant reduktion af blodtryk og albuminuri med dobbelt RAAS-blokade. I modsætning til dette viste det hidtil største randomiserede studie hos hypertensive patienter med type 2-diabetes og albuminuri, hvor man kombinerede de maksimale rekommanderede doser af ramipril og irbesartan, ingen yderligere effekt på albuminuri af kombinationsbehandling sammenlignet med monoterapi - på trods af signifikant blodtryksreduktion.



Figur 1. Procentvis ændring fra baseline i geometrisk gennemsnit med 95%-konfidensinterval i (A) morgenurin-albumin-kreatinin-ratio, (B) naturalalbuminudskillelsestastighed samt (C) gennemsnitligt siddende systolisk (øverst) diastolisk (nederst) blodtryk i aliskiren- og placebo-grupperne. Der ses en dosisafhængig effekt af aliskirenbehandling.

Studiet kan muligvis have haft styrkeproblemer, som kan skyldes en større variabilitet i urinalbuminudskillelsen end ventet. I modsætning hertil er vores studie større med tilstrækkelig styrke, og resultaterne tyder klart på en specifik nyrebeskyttende effekt af aliskiren.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Glomerulær albuminuri påvirkes af fire faktorer – den gennemsnitlige transkapillære hydrauliske trykforskel, det glomerulære overfladeareal og ladnings- og størrelsesselektiviteten af det glomerulære filter. Ved diabetisk nyresygdom er flere af disse parametre abnorme, og RAAS-blokade er vist at normalisere målt eller estimeret glomerulært hydraulisk tryk, at reducere de *shunt*-lignende defekter i membranen, i hvert fald delvist [10], og at genetablere den glomerulære membrans ladningsspecifikke egenskaber.

Den estimerede nyrefunktion var næsten identisk i de to grupper ved *baseline*, mens fald i estimeret nyrefunktion tendere til at være mindre under de seks måneders behandling med aliskiren. Langtidsstudier (> 2 år) bør gennemføres for at afklare, om denne initiale effekt på nyrene også fører til længerevarende gavnlige effekt på tab i nyrefunktion.

Vi konkluderer, at aliskirenbehandling synes at være nyrebeskyttende uafhængigt af sin antihypertensive effekt hos patienter med type 2-diabetes, som i forvejen er i behandling med nuværende maksimale anbefalede nyresbeskyttende behandling og optimal antihypertensiv terapi.

Korrespondance: Hans-Henrik Parving, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: hhparving@dadlnet.dk

Antaget: 28. september 2008

Interessekonflikter: Hans-Henrik Parving har været konsulent for Novartis, Merck, Pfizer and Sanofi-Aventis, har aktier i Merck og NovoNordisk og har fået foredragshonorar fra Novartis, Merck, Pfizer and Sanofi-Aventis. Hans-Henrik Parving har fået forskningsstøtte fra Novartis, AstraZeneca and Sanofi-Aventis. Frederik

Persson har aktier i NovoNordisk. Edmund J. Lewis har fået forskningsstøtte fra Keryx Biopharmaceuticals og Novartis. Julia B. Lewis har været konsulent for Merck and Novartis og har fået forskningsstøtte fra Keryx Biopharmaceuticals og National Institute of Health. Norman K. Hollenberg har fået forskningsstøtte fra Novartis and Merck. Studiet blev sponsoreret af Novartis Pharma AG.

This article is based on a study first reported in *New Engl J Med* 2008;358:2433-46.

Litteratur

1. Parving H-H, Mauer M, Ritz E. Diabetic Nephropathy. In: Brenner BM, ed. Brenner and Rector's The Kidney. 8th edition. Boston, USA: WB Saunders, 2008:1265-98.
2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D 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. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004;65:2309-20.
4. Parving H-H, Andersen AR, Smidt UM et al. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983;i:1175-9.
5. Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2-diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
6. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2-diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
7. Parving H-H, Persson F, Lewis JB et al. Aliskiren combined with losartan in type 2-diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.
8. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012-8.
9. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 2000;321:1440-4.
10. Andersen S, Blouch K, Bialek J et al. Glomerular permselectivity in early stages of overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000;58:2129-37.

Individuel information til lænderygpatienter

En gennemgang af et Cochrane-review

Tom Bendix

Syddansk Universitet, Institut for Idræt og Biomekanik

Samfundets udgifter til rygbehandling er enorme. I almindelighed er effekten af traditionelle behandlinger ret beskedne [1], og specielt synes behandlinger ikke at afkorte perioder med rygmerter [2]. Selv om visse traditionelle behandlinger kan reducere ubehaget noget, bør der fokuseres på, at patienterne skal håndtere smerterne så fornuftigt som muligt. Videre bør man naturligvis vælge de billigste og mest risikofrie behandlinger, hvis forskellige behandlinger ellers er lige effektive. Af alle disse grunde kan patientuddannelse (PE) have et stort potentiale. Men hvor meget hjælper det egentlig?

Formaliseret uddannelse af rygpatienter startede med den svenske rygscole i 1969, hvor der blev påvist en signifikant effekt [3]. Varianter af denne rygscole blev brugt adskillige steder i Danmark gennem 1970'erne og 1980'erne. I 1990'erne blomstrede *functional restoration* op [4], hvor patientundervisning gik side om side med intensiv fysisk og arbejdsergonomisk træning. Midt i 1990'erne vakte det opsigt, at en bestemt type patientuddannelse kunne få betydeligt flere sygemeldte patienter tilbage i arbejde end de gængse, overvejende fysikalske behandlinger [5, 6]. Dette på trods af et langt mindre tidsforbrug end ved fysikalsk behandling.

Det er klart, at undervisningens budskaber har varieret gennem årene, og alene af den grund er der til spørgsmålet om effekten af rygundervisning en »sammenlignende æbler og bananer-komponent« i bedømmelsen af PE. I 1970'erne var