

Intensiv multifaktoriel behandling og mortalitet ved type 2-diabetes – sekundærpublikation

Peter Haulund Gæde, Henrik Lund-Andersen,
Hans-Henrik Parving & Oluf Borbye Pedersen

Steno Diabetes Center,
Glostrup Hospital, Øjenafdelingen,
Rigshospitalet, Endokrinologisk Afdeling, og
Aarhus Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet

Resume

Steno-2-studiet har tidligere vist markante reduktioner i forekomsten af såvel kardiovaskulær sygdom som mikrovaskulære komplikationer ved intensiv polyfarmakologisk behandling gennem otte år hos patienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri. I denne langtidsopfølgning påvises det, at der ligeledes ses en absolut reduktion i død af enhver årsag på 20% samt død af kardiovaskulær årsag på 13%. Den tidligere viste risikoreduktion for kardiovaskulær sygdom var endnu mere udtalt efter 13 år, med større effekt jo tidligere start af intensiv behandling.

Steno-2-studiet har tidligere vist en 20% absolut risiko-reduktion i forekomsten af større kardiovaskulære hændelser over 7,8 år ved en intensiveret multifaktoriel intervention med stramme behandlingsmål hos patienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri. Et relativt lavt antal dødstilfælde umuliggjorde imidlertid på dette tidspunkt en regelret sammenligning af effekten af denne form for intervention på mortalitet. På baggrund heraf blev denne opfølgning designet for at undersøge langtidseffekt (samlet 13,3 år) af den oprindelige intensive behandling på dødelighed. Som sekundært endepunkt blev det undersøgt, om risikoreduktionen for kardiovaskulær sygdom kunne bibeholdes uden for rammerne af en klinisk kontrolleret undersøgelse.

Metoder

Studiedesign

Der har tidligere været publiceret detaljeret information om Steno-2-studiet [1, 2]. I alt 160 patienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri blev randomiseret til standard multifaktoriel behandling i henhold til gældende danske retningslinjer eller til intensiveret, målrettet polyfarmakologisk behandling med behandlingsmål, der allerede ved undersøgelsens start i 1992 var sammenlignelige med aktuelle retningslinjer fra American Diabetes Association med stram glukoseregulering og behandling med hæmmere af renin-angiotensin-systemet samt aspirin og lipidsænkende medicinsk behandling som primær forebyggelse.

Undersøgelsen forløb

Af de 160 patienter, der blev randomiseret i Steno-2-studiet, døde 27, og tre patienter (en patient i den intensive gruppe) ønskede at udtræde af undersøgelsen før endepunktundersøgelserne og ophør af den formaliserede intervention i 2001.

Alle øvrige patienter gav accept til at fortsætte i en observationel opfølgning. Alle patienter i begge behandlingsgrupper blev informeret om vigtigheden af den intensive polyfarmakologiske behandling, mens de behandlere, der herefter overtog behandlingen af patienterne, blev undervist i de nyeste danske retningslinjer for behandling af type 2-diabetes [3, 4].

Ved afslutningen af observationsperioden blev 84% af patienterne i den oprindeligt intensivt behandlede gruppe behandlet i diabetesambulatorier, mens tallet var 87% for den oprindeligt konventionelt behandlede gruppe.

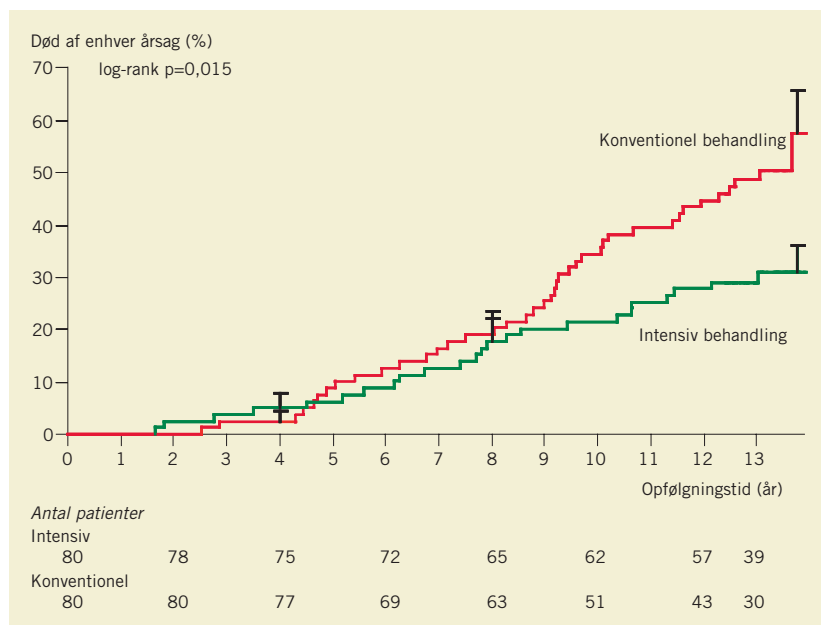
Tabel 1. Død, kardiovaskulær død og kardiovaskulære hændelser i hver af de to behandlingsgrupper i Steno-2-studiet ved afslutningen efter en gennemsnitlig opfølgningstid på 13,3 år.

Hændelse	Oprindeligt intensivt behandlede gruppe, n			Oprindeligt konventionelt behandlede gruppe, n		
	patienter	hændelser	førstehændelser ^a	patienter	hændelser	førstehændelser ^a
Død	24	24	–	40	40	–
Kardiovaskulær død	9	9	3	19	19	3
Myokardieinfarkt	8	9	7	21	35	11
Apoplexia cerebri	6	6	4	18	30	15
Koronar bypass	8	8	5	13	13	7
Perktan koronarintervention	1	1	0	3	11	3
Revaskularisering	6	8	4	10	17	4
Amputation	6	10	2	14	33	5
Enhver kardiovaskulær hændelse	25	51	–	48	158	–

a) Antal førstehændelser refererer til den type af hændelse, der har ført til censurering af patienten fra *proportional hazards*-modellen. Derfor svarer summen af antal førstehændelser til antallet af patienter, der har haft en kardiovaskulær hændelse i opfølgningsperioden.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Figur 1. Kaplan-Meier-plot for henholdsvis konventionelt behandlede og intensivt behandlede patienter med type 2-diabetes.



Endepunkter

Det primære endepunkt i opfølgningsundersøgelsen var død uanset årsag, mens sekundære endepunkter dels var død af kardiovaskulær sygdom, dels et kombineret endepunkt bestående af kardiovaskulær død, ikkefatalt myokardieinfarkt, koronar bypassoperation, perkutan koronarintervention, ikkefatal apoplexia cerebri, iskæmisk amputation eller revascularisering på grund af perifer aterosklerose. Alle endepunkter blev bedømt af en uvildig endepunktskomite uden viden om patientens randomisering. Tertiære endepunkter var udvikling af diabetisk nefropati eller udvikling eller progression af diabetisk retinopati eller neuropati som defineret tidligere [1].

Statistik

I protokollen for opfølgningsundersøgelsen var det specificeret, at sammenligning på det primære endepunkt ikke kunne foretages, før mindst 60 patienter var døde. Dette ville give en styrke på 0,75 for at detektere en 40% relativ risikoreduktion for dette endepunkt med en risiko for type 1-fejl på 0,05. I henhold til oplysninger, der løbende blev indhentet af Steno Diabetes Center, blev denne milepæl opnået i juni 2006, og endepunktsundersøgelserne fandt sted i perioden fra den 1. september til den 31. december 2006.

Alle endepunkter blev analyseret i henhold til *intention-to-treat*-princippet. Forløbskurver med tid til første hændelse for de primære og sekundære endepunkter blev baseret på Kaplan-Meier-analyse og sammenlignet med log-rank-test. *Hazard ratio* for den intensivt behandlede gruppe sammenlignet med den konventionelt behandlede gruppe blev udregnet ved en *proportional hazards*-model.

Resultater

Den gennemsnitlige opfølgningsperiode var 13,3 år (7,8 år i interventionsstudiet og 5,5 år i observationsstudiet). Som vist i **Tabel 1** døde 24 (30%) patienter i interventionsgruppen og 40 patienter (50%) i den konventionelt behandlede gruppe, hvilket svarer til en absolut risiko-reduktion på 20% ($p = 0,02$ ved log-rank-test). *Hazard ratio* for den intensivt behandlede gruppe sammenlignet med den konventionelt behandlede gruppe var 0,54 (95% konfidensinterval (KI): 0,32-0,89; $p = 0,02$).

I alt ni dødsfald i den intensivt behandlede gruppe skyldtes kardiovaskulær sygdom, mens dette var tilfældet for 19 patienter i den konventionelt behandlede gruppe ($p = 0,03$). *Hazard ratio* var 0,43 (95% KI: 0,19-0,94; $p = 0,04$).

Samlet indtraf der 209 kardiovaskulære hændelser med 51 hændelser hos 25 patienter i den oprindeligt intensivt behandlede gruppe og 158 hændelser hos 48 patienter i den konventionelt behandlede gruppe (*hazard ratio* 0,41 (95% KI: 0,25-0,67; $p < 0,0001$)). Et Kaplan-Meier-plot viste, at kurverne i de to grupper fortsatte med at divergere over hele opfølgningsperioden (**Figur 1**).

Ved afslutningen af interventionsstudiet efter 7,8 år havde den intensivt behandlede gruppe en signifikant bedre risikoprofil for nøglevariable i den medicinske behandling af type 2-diabetes og et markant større forbrug af lægemidler. **Figur 2** viser forløbskurver for udvalgte risikomarkører i den samlede observationstid. For alle indsnævredes og udviskedes den tidligere signifikante forskel mellem grupperne, primært grundet en bedret regulering i den tidligere konventionelt behandlede gruppe. På dette tidspunkt var det gennemsnitlige antal lægemidler brugt på grund af type 2-diabetes eller komplikationer

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

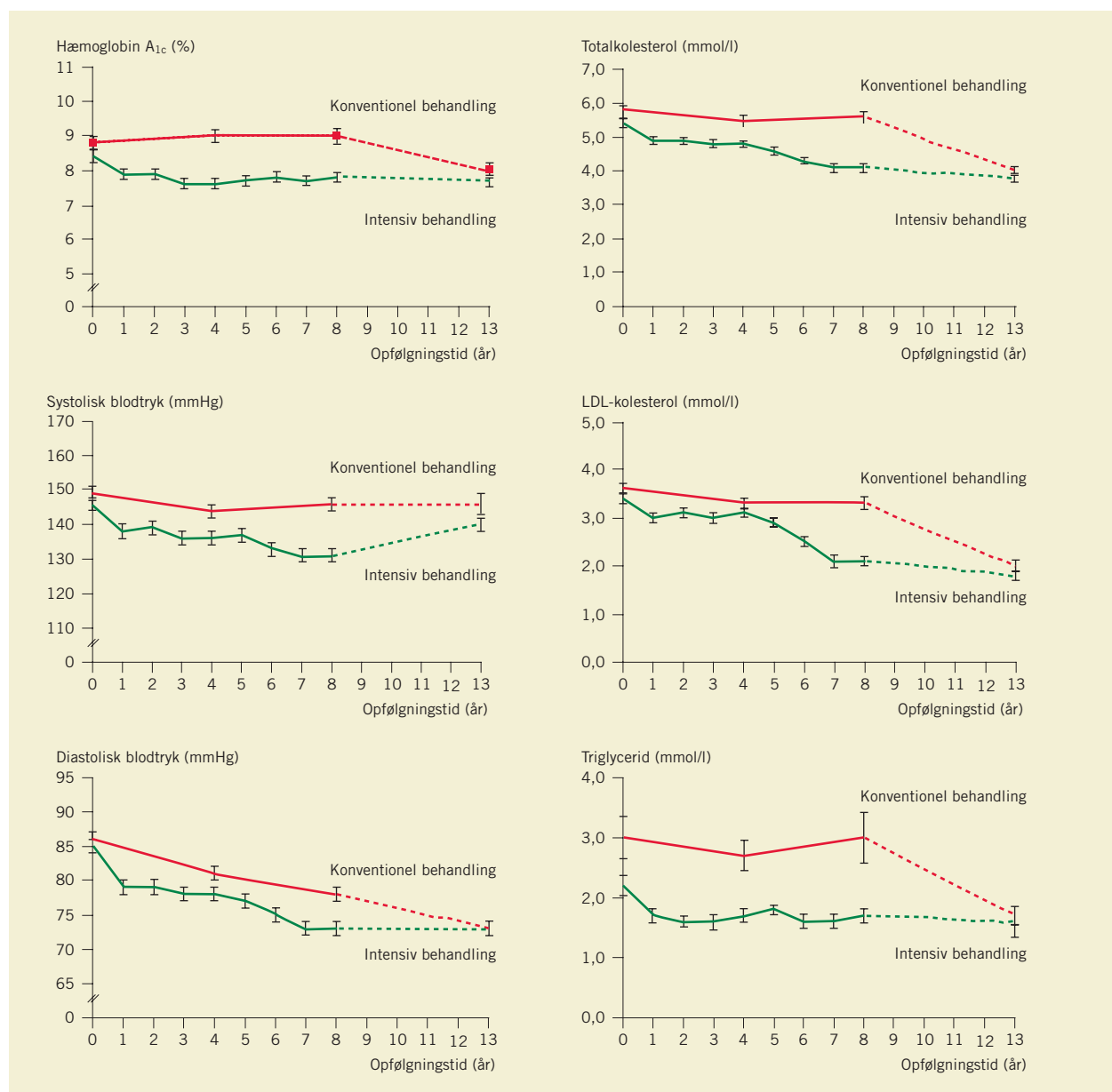
hertil 5,5 i den tidligere intensivt behandlede gruppe og 5,7 i den tidligere konventionelt behandlede gruppe, $p = 0,64$.

Diskussion

Efter en gennemsnitlig opfølgningstid på 13,3 år var oprindelig intensiv multifaktoriel behandling forbundet med en 20% absolut risiko-reduktion for død, uanset årsag hos patienter med type 2-diabetes og mikroalbuminuri sammenlignet med tidligere konventionel multifaktoriel behandling. Ligeledes blev der fundet en 13% absolut risiko-reduktion for død af kardiovaskulære årsager. Dødeligheden i den konventionelt behandlede gruppe var 50%, hvilket understreger den meget

dårlige prognose for denne type patienter, såfremt de ikke behandles intensivt efter gældende retningslinjer [5].

Selv om de signifikante forskelle i risikoprofilen for kardiovaskulær sygdom mellem de to oprindelige behandlingsgrupper var forsvundet ved afslutningen af opfølgningsperioden (Figur 1), fortsatte Kaplan-Meier-kurverne for tid til første kardiovaskulære hændelse med at divergere. Designet af studiet gjorde det ikke muligt at angive det præcise tidspunkt, hvor risikoprofilen bedredes i den oprindeligt konventionelt behandlede gruppe. Da alle patienter imidlertid blev tilbudt intensiv behandling umiddelbart efter ophør af den formaliserede interventionsdel af undersøgelsen, formodes det, at



Figur 2. Forløbskurver for udvalgte risikomarkører for henholdsvis konventionelt behandlede og intensivt behandlede patienter med type 2-diabetes. —: interventionsstudiet; ---: observationsstudiet.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

dette skete relativt hurtigt herefter. Fra andre studier vides det, at effekten af medicinsk blodtryks-sænkende behandling kan aflæses i en reduktion af kardiovaskulære hændelser allerede efter måneders behandling, mens effekten af medicinsk lipid-sænkende behandling indtræder i løbet af 1-2 år. Effekten af blodglukosesænkende behandling indtræder endnu senere. En sandsynlig forklaring på den fortsatte divergens er derfor effekten af en tidlig intervention i forhold til en senere påbegyndelse af intensiv medicinsk behandling snarere end en simpel tidsforskydning af Kaplan-Meier-kurverne.

Trods overbevisende evidens for behandlingseffekten hos patienter med type 2-diabetes har publicerede undersøgelser vist en meget ringe grad af implementering af rekommanderede retningslinjer. I oversigten fra National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), USA i perioden 1999-2000 opnåede således kun 37% af patienterne med type 2-diabetes målet for glykeret hæmoglobin på mindre end 7,0%, 36% opnåede et systolisk blodtryk på mindre end 130 mmHg, og 52% opnåede et total kolesterolniveau på mindre end 5,2 mmol/l [6]. Kun 7% af patienterne opnåede alle tre mål. Kun andelen af patienter med et rekommanderet kolesterolniveau var steget i forhold til NHANES III fra 1988-1994. Selv hos patienter med erkendt iskæmisk kardiovaskulær sygdom og type 2-diabetes blev kun 11% behandlet efter rekommandationer med lægemidler i form af angiotensin-konverterende enzym-hæmmere, statiner og β -blokkere [7].

Steno-2-studiet viser, at effekten af en intensiv polyfarma-

kologisk behandling af patienter med type 2-diabetes og mikroalbumuri som rekommanderet i danske retningslinjer er veldokumenteret på kliniske endepunkter som død, kardiovaskulær sygdom og mikrovaskulære komplikationer. Da effekten af behandlingen synes at være større, jo hurtigere den påbegyndes, bør behandlingsindsatsen over for risikopatienter øges markant.

Korrespondance: Peter Haulund Gæde, Steno Diabetes Center, DK-2820 Gentofte. E-mail: peter.gaede@dadlnet.dk

Antaget: 4. februar 2008
Interessekonflikter: Ingen

This article is based on a study first reported in the *New England Journal of Medicine* 2008;358:580-91.

Litteratur

1. Gæde P, Vedel P, Parving HH et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.
2. Gæde P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
3. Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Hermansen K et al. Type 2-diabetes og det metaboliske syndrom: Diagnostik og behandling: Klaringsrapport. *Ugeskr Læger* 2000;162:(suppl):S1-S36.
4. Type 2 diabetes. Medicinsk teknologivurdering af screening, diagnostik og behandling. *Medicinsk Teknologivurdering*, 2003;5(1).
5. Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P et al. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995;44:1303-9.
6. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004;291:335-42.
7. Brown LC, Johnson JA, Majumdar SR et al. Evidence of suboptimal management of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus and symptomatic atherosclerosis. *CMAJ* 2004;171:1189-92.

Opholdstiden i asylcentre og psykisk sygdom hos asylansøgere – sekundærpublikation

Læge Peter Hallas, cand.scient.san. Anne Rytter Hansen, cand.psych. Mia A. Stæhr, cheflæge Ebbe Munk-Andersen & overlæge Henrik L. Jørgensen

Højdevangs Allé 9, st., København,
Statens Institut for Folkesundhed,
Hörda 41, Sverige,
Dansk Røde Kors, Asylafdelingen, og
Bispebjerg Hospital, Klinisk-biokemisk Afdeling

Resume

Medicinsk personale på asylcentre har hævdet, at lange opholdstider på asylcentre er årsag til eller forværrer psykisk sygdom. Vi brugte et større materiale fra Dansk Røde Kors' asylcentre (årene 2001-2002) vedr. ansøgninger til Udlændingesservice om behandling hos speciallæge til at undersøge, om incidensen af psykisk sygdom stiger med opholdstiden i asylcentre. Ansøgninger om

behandling af psykisk sygdom steg med opholdstiden i centrene i alle de undersøgte kategorier af psykisk sygdom og for hovedparten af nationaliteterne.

Varigheden af ophold i asylcentre nævnes ofte som risikofaktor for sygdom hos asylansøgere, og sundhedspersonale på asylcentre har længe hævdet, at lange opholdstider på asylcentre er årsag til eller forværrer psykisk sygdom.

En opgørelse fra Danmark, baseret på tal fra 1986-1988, viste, at incidensen af psykisk sygdom steg med opholdstiden [1]. I nyere undersøgelser af sammenhængen mellem opholdstid i asylcenter og psykisk sygdom har man fokuseret enten på mindre grupper, for eksempel en bestemt nationalitet [2], asylansøgere i fængselslignende institutioner [3-5] eller på en specifik diagnose [6]. Derimod har man ikke i nogen nyere studier