

Lange termijn follow-up van strikte bloeddrukcontrole bij type 2-diabetes

- **Klinische vraag** Wat is het effect van een strikte versus een conventionele bloeddrukbehandeling op het vlak van microvasculair en macrovasculair lijden bij een cohort van patiënten met type 2-diabetes, tien jaar na het afsluiten van de UKPDS-interventiestudie?
- **Achtergrond** De 'United Kingdom Prospective Diabetes Study' (UKPDS) toonde aan dat patiënten met type 2-diabetes en hypertensie een lager risico hadden van microvasculaire en macrovasculaire complicaties wanneer ze gedurende negen jaar een intensieve versus een conventionele antihypertensieve behandeling kregen¹. Na het stopzetten van de oorspronkelijke RCT volgde men alle patiënten gedurende tien jaar verder op (observationale cohortstudie).

Analyse
P. De Cort

Referentie
Holman RR, Paul SK, Bethel A, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-76.

Bestudeerde populatie

- de oorspronkelijke RCT: 1 148 personen tussen 25 en 65 jaar met een nuchtere glykemie >108 mg/dl en een bloeddruk van $\geq 160/90$ mmHg of $\geq 150/85$ mmHg onder antihypertensieve medicatie; zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis; zonder nefro- en retinopathie
- de observationele studie: 884 overlevenden van de UKPDS-studie (77%): 592 van de conventionele behandelingsgroep (streefwaarde 180/105 mmHg met opeenvolgend gebruik van furosemide, nifedipine, methyldopa of prazosine); 292 van de oorspronkelijke strikte antihypertensieve behandelingsgroep (streefwaarde 150/85 mmHg; vooraf ingedeeld in groep met captopril versus atenolol); gemiddelde leeftijd 65 jaar; 87% blanken en 54% mannen.

Onderzoeksoepzet

- **prospectieve cohortstudie**
- gedurende de eerste vijf jaar: jaarlijks bezoek aan UKPDS-polikliniek voor opvolging van onder andere de bloeddruk; zonder wijzigingen in de bloeddruk- en diabetesbehandeling van de huisarts
- gedurende de volgende vijf jaar: opsturen van vragenlijsten aan alle deelnemers.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten (identiek aan de RCT): diabetesgerelateerde eindpunten, diabetesgerelateerde mortaliteit, globale mortaliteit, myocardinfarct, CVA, perifeer vasculair lijden, microvasculair lijden
- **analyse volgens intention to treat.**

Resultaten

- mediane follow-up: 14,5 jaar (acht jaar in de cohortstudie)
- twee jaar na het beëindigen van de RCT: geen verschil in bloeddruk tussen de intensief en de conventioneel behandelde groep
- alleen het significante verschil in PAD ten voordele van de oorspronkelijk intensief behandelde groep bleef bestaan (RR 0,50; 95% BI van 0,28 tot 0,92; $p=0,02$)
- voor alle andere primaire uitkomstmaten verdwenen de oorspronkelijke significante verschillen tussen de intensief en de conventioneel behandelde groep.

Besluit van de auteurs

De voordelen van de vroegere strikte bloeddrukcontrole bleven niet behouden wanneer de verschillen in bloeddruk tussen beide groepen verdwenen. Een vroege verbetering van bloeddrukcontrole bij type 2-diabetespatiënten met hypertensie was geassocieerd aan een verminderd risico van complicaties. Het blijkt dat een goede bloeddrukcontrole verder gezet moet worden om deze voordelen te behouden.

Financiering: de oorspronkelijke UKPDS-studie was gefinancierd door een breed consortium van nationale en internationale verenigingen en farmaceutische bedrijven. Ook de opvolgstudie werd gefinancierd door een dergelijk consortium.

Belangenvermenging: de auteurs ontvingen financiële vergoedingen voor wetenschappelijke activiteiten van verschillende farmaceutische bedrijven.

1. Vermeire E. Strikte bloeddrukcontrole bij diabetes type 2 patiënten. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28(3):129-30.
2. Wens J. Invloed van een multifactoriële interventie op mortaliteit bij type 2 diabetes. *Minerva* 2008;7(7):106-7.

3. O'Sullivan EP, Dinneen SF. Benefits of early intensive glucose control to prevent diabetes complications were sustained for up to 10 years. *Evid Based Med* 2009;1:9-10.
4. Wens J. Het effect na tien jaar van een intensieve glykemiecontrole bij type 2-diabetes. *Minerva* 2009;8(6):74-5.

Methodologische beschouwingen

Het gaat hier om een zuiver observationeel, prospectief cohortonderzoek. Het oorspronkelijke protocol van de RCT werd stopgezet en alle patiënten waren voor hun verdere (antihypertensieve) behandeling aangewezen op de huisarts. In tegenstelling tot de RCT is dit dus een open onderzoek, waarbij zowel patiënten als artsen weten welke behandeling gegeven wordt. Dergelijk onderzoek is uitermate belangrijk omdat het aansluit bij de huisartsenpraktijk. Het is jammer dat door geldgebrek de patiënten na vijf jaar niet meer centraal werden opgevolgd. De globale mortaliteitsgraad (51%) benaderde de voorspelde 50%. Omwille van bijkomende redenen (verhuis, onvolledige gegevens) haalden uiteindelijk slechts 372 personen (=32%) het einde van de post-trial monitoring.

Resultaten

Patiënten met belangrijke co-morbiditeit werden vanaf het begin van de UKPDS-studie uitgesloten. Dat maakt het gemakkelijker om de resultaten te extrapoleren naar diabetespatiënten in de eerste lijn. Bij de start van de opvolgstudie waren de basiskarakteristieken (leeftijd, geslacht, etniciteit, BMI, totale cholesterol, LDL-cholesterol, plasma creatinine) tussen beide groepen opvallend gelijk, wat het gemakkelijker maakt om het eindresultaat te interpreteren.

Op het einde van de RCT zien we een significant verschil ($p < 0,001$) in bloeddruk tussen beide groepen: systolische bloeddruk gemiddeld 9 mmHg en diastolische bloeddruk gemiddeld 3 mmHg lager bij de intensief behandelde. 61% van de patiënten uit de intensieve versus 36% uit de conventionele behandelingsgroep kreeg een combinatietherapie. Twee jaar na de RCT zien we dat de bloeddruk van beide groepen convergeert (bij de initieel intensief behandelde patiënten wordt de bloeddruk hoger en omgekeerd bij de initieel conventioneel behandelde).

Deze observationele studie laat echter niet toe om de kwaliteit van de behandeling door de huisarts te evalueren.

Het gunstige resultaat van de groep met strikte bloeddrukcontrole op het gebied van diabetesgerelateerde morbiditeit en mortaliteit, CVA en microvasculaire aandoeningen ten opzichte van de controlegroep, gaat verloren na het stoppen van de RCT. Enkel het risico van perifere vaatlijden blijft significant lager (RRR 0,50; 95% BI van 0,28 tot 0,92; $p = 0,002$) in de vroegere intensieve behandelingsgroep. Men kan een NNT berekenen van 477 (95% BI van 331 tot 2977) om één event te vermijden per 1000 persoonjaren³.

Het verlies van winst kan erop wijzen dat een strikte bloeddrukcontrole behouden moet blijven om op langere termijn een reductie van macrovasculaire gebeurtenissen te behouden of te bekomen. Interessant (en verrassend) detail: na tien jaar follow-up was in de atenololgroep de totale sterfte randsignificant lager (RRR 1,23; 95% BI van 1,00 tot 1,51; $p = 0,047$) dan in de captoprilgroep.

Andere studies

In tegenstelling tot de hoger besproken opvolgstudie van UKPDS, bleef er in de Steno-2-opvolgstudie tussen de oorspronkelijke 'multiple risk' interventie- en de controlegroep wel een groot verschil in bloeddruk, nuchtere glykemie, HbA1c, lipiden en albuminesecretie bestaan². Deze verschillen kunnen mogelijk de winst in totale mortaliteit verklaren, vijf jaar na het beëindigen van de oorspronkelijke RCT.

Voor de praktijk

Het interessante van deze studie is dat ze de 'laboratoriumsituatie' met een zeer streng protocol en met een goede omkadering en supervisie achterwege laat, ten voordele van de werkelijke praktijk. De huisarts in het veld ervaart het rigoureuze behandelen van elke patiënt immers als onrealistisch omdat er te veel contextuele verstoorders meespelen. Uit dit onderzoek blijkt dat de initieel slecht behandelde patiënten het na de RCT wat beter doen en het omgekeerde geldt voor de initieel rigoureus behandelde patiënten.

Anderzijds leert deze studie ons dat bij hypertensieve diabetici de winst van een intensieve versus een conventionele bloeddrukcontrole verloren gaat, wanneer de patiënten niet langer onderhevig zijn aan het interventieprotocol en na de studie een 'lossere, gewone' behandelingsstrategie krijgen. Wanneer we ook rekening houden met de resultaten van de Steno-2-studie, kunnen we concluderen dat alleen een volgehouden strikte bloeddrukcontrole erin slaagt om niet alleen de bloeddrukstreefwaarden maar bovendien ook de gunstige cardiovasculaire uitkomsten te halen. Daartegenover zien we dat de gunstige effecten van een vroegere strikte glykemiecontrole behouden blijven wanneer het strenge protocol van de RCT gestopt wordt⁴.

● Besluit Minerva

Deze observationele studie toont aan dat het gunstige cardiovasculaire effect van een intensieve bloeddrukcontrole versus een conventionele controle verdwenen is 8,6 jaar na het stopzetten van de RCT. Rekening houdende met de resultaten van de Steno-2-studie kunnen we besluiten dat alleen een volgehouden, goede bloeddrukcontrole cardiovasculaire winst zal opleveren op langere termijn.