

- tions in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Haematol* 2003;70:363-72.
35. Konrad M, Metzler M, Panzer S et al. Late relapses evolve from slow-responder subclones in t(12;21)-positive acute lymphoblastic leukemia: evidence for the persistence of a preleukemic clone. *Blood* 2003;101:3635-40.
36. Mori H, Colman SM, Xiao Z et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:8242-7.
37. Gilham C, Peto J, Simpson J et al. Day care in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: findings from UK case-control study. *BMJ* 2005;330:1294.
38. Schmiegelow K, Garred P, Lausen B et al. Increased frequency of mannose-binding lectin insufficiency among children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100:3757-60.
39. Taylor GM, Dearden S, Payne N et al. Evidence that an HLA-DQA1-DOB1 haplotype influences susceptibility to childhood common acute lymphoblastic leukaemia in boys provides further support for an infection-related aetiology. *Br J Cancer* 1998;78:561-5.
40. Super HJ, McCabe NR, Thirman MJ et al. Rearrangements of the MLL gene in therapy-related acute myeloid leukemia in patients previously treated with agents targeting DNA-topoisomerase II. *Blood* 1993;82:3705-11.

## Antihypertensiv behandling efter apopleksi – beskyttende effekter mod kardiovaskulær sygdom ud over det, som opnås ved blodtryksreduktionen?

Afdelingslæge Kent Lodberg Christensen & overlæge Steen Elkjær Husted

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk-kardiologisk Afdeling A

Opnået blodtryk afgør prognosen. Det må indrømmes, at dette reduktionistiske mantra for antihypertensiv behandling gennem de senere år er blevet solidt konsolideret bl.a. via data fra store metaanalyser, hvor især den tætte relation mellem opnået reduktion i blodtryk og risiko for apopleksi nu synes at være veldokumenteret [1]. Også uger til måneder efter en apopleksi er blodtryksnænkning gavnlige [2, 3]. I 2003 fremkom der data, der tydede på en mulig betydelig fordel ved at påbegynde antihypertensiv behandling allerede inden for det første døgn efter apopleksien [4], men bekræftende data fra igangværende undersøgelser afventes.

I flere hypertensionstudier er der blevet rapporteret om effekter ud over det, man ville forvente ud fra blodtryksreduktionen, og særlig fremtrædende i denne sammenhæng har the Nordic Diltiazem study (NORDIL-undersøgelsen) været [5]. I denne undersøgelse blev det påvist, at behandling med diltiazem/angiotensinconverterende enzym (ACE)-hæmmer på trods af en tilsyneladende mindre effekt på blodtrykket gav 20% lavere forekomst af apopleksi end behandling med betablokker/tiazidgruppe. I nyere tid har resultaterne fra hypertensionundersøgelserne Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) [6] og den nyligt publicerede ASCOT, som har store lighedspunkter med NORDIL, på ny tydet på tilstedeværelsen af en bedre forebyggende ef-

fekt af »nyere« behandlinger end af »ældre« behandlinger for samme konsultationsblodtryk. I en oversigtsartikel argumenteres der på denne baggrund for en indskrænket brug af betablokkere – særligt atenolol [7]. Patienternes behandling i de nævnte studier blev justeret ud fra konsultationsblodtryk, hvilket kan have givet anledning til en vis bias, idet patienter i betablokkerbehandling synes at mangle den nervøsitetsbetingede blodtryksstigning udløst af konsultationssituationen [8]. I alle de tre nævnte studier havde man som referencepopulation en betablokkergruppe. Andre patienter, herunder ubehandlede hypertonicere, normotensive og ACE-hæmmer-behandlede faldt gennemsnitligt 6-9% i blodtryk efter en halv times hvile pga. et gradvist fald i den totale perifere modstand i denne periode. Det er derfor sandsynligt, at patienter, der ikke var betablokerede, har været relativt overbehandlede, og at vurdering af behandlingseffekten derfor ikke har været for samme hvileblodtryk. I SYSTEUR-undersøgelsen blev det vist, at netop hvileblodtrykket i form af natsystolisk blodtryk er den stærkeste prognostiske blodtryksfaktor. Ud over fra NORDIL, LIFE og ASCOT har spørgsmålet om, hvorvidt effekter ud over blodtryksreduktionen reelt eksisterer, også fået næring fra ACCESS-undersøgelsen, hvor candesartan mod placebo givet i en uge efter apopleksi viste sig at være fordelagtigt på længere sigt. Resultaterne var signifikante, men dog noget vanskelige at tolke, idet gruppeforskellene overvejende viste sig i løbet af det næste halve år, hvor der blev givet nøjagtig samme behandling i de to grupper. Imod en stor betydning af blodtryksafhængige effekter taler det forhold, at man ikke kunne påvise nogen forskel på risikoen for apopleksi i den store VALUE-undersøgelse, hvor der blev opnået samme blodtryksniveau i de to grupper med hhv.

en angiotensin II-antagonist og en calciumantagonist. Hertil kommer, at i PROGRESS-undersøgelsen var der i den rene ACE-hæmmer-gruppe, som inkluderede patienter med både hæmoragisk og iskæmisk apopleksi, ikke bedre effekt end i placebogruppen [3], hvilket ikke tyder på tilstedeværelsen af en betydende blodtryksafhængig gavnlige effekt af ACE-hæmmeren perindopril i denne situation.

I MOSES-undersøgelsen [9] blev der inkluderet patienter med hypertension og apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi, og de blev randomiseret til calciumantagonisten nitrendipin eller angiotensin II antagonistens eprosartan. Resultaterne af eksperimentelle undersøgelser har tydet på en mulig specifik neuroprotektiv effekt af angiotensin II-antagonister [10] med bl.a. nedsat nerveskade, celledød og reduceret inflammatorisk respons under akut okklusion af en cerebral arterie. I MOSES-undersøgelsen er betablokkerproblemet uden indvirkning, hvilket øger resultaternes troværdighed med formentlig ægte blodtryklighed mellem grupperne. Sammenligningen ligner meget VALUE-undersøgelsen med anvendelse af de samme fire stofgrupper, fordelt på samme måde mellem grupperne, men til forskel fra VALUE var der på trods af en særdeles god blodtryksmatchning, også ved døgnblodtryksmåling i MOSES-undersøgelsen alligevel signifikant forskel på forekomsten af primære endepunkter sammensat af død uanset årsag + alle cerebrovaskulære og kardiovaskulære hændelser inklusive alle rekurrente hændelser (relativ risiko (RR) = 0,79, p = 0,014). Der var også signifikant færre apopleksirecidiver i eprosartangruppen, men vel at mærke kun når man medregnede det samlede antal recidiver, hvor man medtalte flere hændelser pr. patient (RR = 0,75, p = 0,026). De største forskelle blev påvist for transitorisk cerebral iskæmirisikoen. Ved at sammeholde resultatet fra MOSES-undersøgelsen med ACCESS- og LIFE-undersøgelsen (med nævnte forbehold) har man således nu i princippet for tredje gang fået antydning af en gunstig og muligt blodtryksafhængig effekt af angiotensin II-receptorblokkade på risikoen for apopleksi, ud over hvad man kunne forvente ud fra den opnåede blodtryksreduktion. Diskussionen om, hvorvidt blodtrykket har været ens i to behandlingsgrupper er i øvrigt ikke helt enkel, for hvilket blodtryk er der tale om? Det blodtryk, som påvirker det cerebrale kredsløb, er formentlig det mest relevante for apopleksirisikoen, hvilket peger i retning af, at man bør interessere sig mere for det centrale blodtryk end for arteria brachialis-blodtryk. Undersøgelser har vist, at man godt i to forskellige grupper med samme standardblodtryk målt med armmanchet og kviksølvmanometer kan have betydelige forskelle i det centrale blodtryk. Emnet er næppe udtømt, og interessen for det centrale blodtryk – både i forskningsmæssig og i klinisk sammenhæng må forventes at vokse, og formentlig ligger også her en del af forklaringen på de tilsyneladende blodtryksafhængige effekter, som man har observeret i de store kliniske undersøgelser. Med konsultationsmålinger som standard til titrering af behandling, synes der i hvert fald at

være en risiko for, at resultaterne i højere grad spreder røgslør end giver overbevisende afklaring af de store spørgsmål inden for hypertensiologi.

### Syntese af de kliniske post apopleksi-data

I Dansk Hypertensionsselskabs nye behandlingsvejledning anføres det, at hypertensive patienter, som har haft apopleksi, bør tilbydes påbegyndelse af eller have intensiveret en igangværende antihypertensiv behandling. Blodtryksnænkning til 140/90 mmHg eller lavere er det primære behandlingsmål. Behandlingen kan iværksættes efter 1-2 uger, muligvis endnu tidligere. Bedst dokumenteret er kombinationen af ACE-hæmmer og et thiazidlignende præparat, men signifikant effekt har også været observeret med et thiazidlignende præparat alene. Set i lyset af MOSES-studiet er angiotensin II-antagonisten eprosartan mindst lige så effektiv og sikker som calciumantagonisten nitrendipin som antihypertensiv behandling efter apopleksi. Nitrendipin er i SYSTEUR- og i SYST-CHINA-studierne tidligere fundet at have en særdeles god primærprofylaktisk effekt testet mod placebo. Af etiske grunde vil ingen af de to stoffer blive testet mod placebo efter apopleksi. Begge stoffer kan anvendes, men eprosartan bør foretrækkes, hvis valget står imellem de to. Eneste terapeutiske antihypertensive førstevalgsgruppe, som ikke har været afprøvet efter apopleksi, er betablokkerne, men gruppens effekt, som er veldokumenteret primærprofylaktisk, bl.a. i STOP-1, må forventes også gøre sig gældende efter en apopleksi. Vi er af de beskrevne grunde heller ikke enige i, at grundlaget for at fraråde betablokkerbehandling er tilstrækkeligt på nuværende tidspunkt. Man kan med nogen ret hævde, at der under antihypertensiv behandling kan opnås »noget ekstra« ud over blodtrykeffekten; MOSES-, ACCESS- og i nogen grad LIFE-, ASCOT- og NORDIL-studiet kunne tyde i den retning. Endnu savnes data fra studier af de nye antihypertensiva baseret på hjemme- eller døgnblodtryksmåling, før det endeligt kan afklares, om klinisk betydningsfulde blodtryksafhængige effekter er et reelt og vigtigt fænomen.

Døgnblodtryksmålingerne fra ASCOT-undersøgelsen vil også virke afklarende på dette spørgsmål.

Korrespondance: Kent Lodberg Christensen, Bushøjvej 211, DK-8270 Højbjerg. E-mail: klc@dadlnet.dk

Antaget: 7. oktober 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004;35:776-85. Corrected and republished in: *Stroke*. 2004;35:1024.
2. PATS collaborating group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin Med J* 1995;108:710-7.
3. PROGRESS collaborative group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358:1033-41.
4. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A et al. The ACCESS study. Evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 2003;34:1699-703.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium-antagonists compared with diuretics and blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
- Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*. 2004;364:1684-9. Erratum in: *Lancet*. 2005;365:656.
- Christensen KL, Buus NH. Absence of the normal stress response during betablocker therapy: are the clinical trials interpreted correctly? *J Hypertens* 2005;23(suppl):2779.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-26.
- Lou M, Blume A, Zhao Y et al. Sustained blockade of brain AT1 receptors before and after focal cerebral ischemia alleviates neurologic deficits and reduces neuronal injury, apoptosis and inflammatory responses in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:536-47.

## Microarray-dataanalyse

Bioinformatiker Rehannah H.A. Borup, læge Claudio Csillag, overlæge Ole Haagen Nielsen & professor Finn Cilius Nielsen

H:S Rigshospitalet Klinisk Biokemisk afdeling, KB 3014, og Amtssygehuset i Herlev, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling C

Mange sygdomsbehandlinger har lidt under mangel på en præcis diagnostik og klassifikation, men flere resultater tyder på at DNA-*microarray*-analyser kan vende denne udvikling. *Microarray*-baseret klassifikation har f.eks. været anvendt ved mange tumorformer, og i næsten alle tilfælde er det vist, at den patologiske diagnose kan optimeres. *Microarrays* peger således frem mod en mere individuel patientdiagnostik. *Microarray*-baserede undersøgelser er forbundet med store datamængder, og dette har nødvendiggjort udviklingen af nye beregningsmetoder og matematiske værktøjer. Denne statusartikel giver en kort oversigt over de vigtigste beregningsprincipper.

### Microarray-platforme

Der er overordnet to typer DNA-*microarrays-complementary DNA* (cDNA) *arrays*, også kaldet *spotted arrays* [1] og oligonukleotid-*arrays* [2]. cDNA-*arrays* er sammensat af polymerasekædereaktions-opformerede cDNA-sekvenser fra et cDNA-bibliotek, der kobles til et objektglas. Fordelene ved brug af cDNA-*arrays* er lave produktionsomkostninger og fleksibilitet i design. I modsætning til cDNA-*arrays* er højdensitetsoligonukleotid-*arrays* oftest præfabrikerede. Oligonukleotidprober kobles direkte til underlaget ved brug af *ink-jet*-teknologi eller laves de novo ved en fotolitografisk proces [2]. Fordelen ved oligonukleotid-*arrays* er, at det er let at rette de korte probese-kvenser mod de mest specifikke dele af mRNA. Ydermere eliminerer in situ-syntese af probese-kvenser håndtering af bakteriebiblioteker og opformering af sekvenser og dermed risikoen for krydskontaminering af prober. Den mest udbredte oligonukleotid-*array*-platform fremstilles af firmaet

Affymetrix (Santa Clara, CA, USA). Probedensiteten forbedres løbende, og den nuværende generation af humane *microarrays* indeholder omkring 1.300.000 prober, som tilsammen detekterer ca. 48.000 forskellige mRNA. Næste generation af *arrays*, de humane exon-*arrays*, indeholder mere end dobbelt så mange prober og kan anvendes til en fuld transkript- og alternativ splicingsanalyse.

*Microarrays* anvendes til at måle mængden af mRNA i celler og væv med. Ekspressionsværdien udtrykkes enten som en relativ værdi, der angiver mRNA-forholdet mellem to prøver – en kontrol og en test, som hybridiseres samtidig til *array*'et (*spotted arrays*), eller ved en absolut værdi for mængden af mRNA i en specifik prøve (oligonukleotid *arrays*). Mærkning af prøver til *spotted arrays* sker ved inkorporering af fluoro-forekoblede nukleotider i cDNA. Almindeligvis mærkes kontrolmateriale med grøn (cyanin-3) og testmateriale, f.eks. tumurvæv med rød (cyanin-5).

Mærkning af prøver til Affymetrix oligonukleotid-*arrays* starter med, at total RNA revers transkriberes til dobbelt-strengt cDNA, som derefter in vitro-transkriberes til cRNA under indkobling af biotinylerede nukleotider, der kan binde en fluoreofor. Efter hybridisering af prøven til det enkelte *array* aflæses den bundne mængde med en laserskanner. Rådata fra en *microarray*-analyse er derfor en datafil med over en million felter indeholdende intensiteter, der reflekterer genernes ekspressionsniveau.

### Microarray-dataanalyse

*Microarray*-teknologien er almindeligvis meget reproducerbar. Selve proceduren er forbundet med en ganske lille usikkerhed – formentlig under 2% variation på de fleste kommercielle platforme. Som ved mange andre analysemetoder spiller den præanalytiske variation en væsentlig rolle, og i forskningssammenhænge er et godt eksperimentelt design en dyd. Det, der primært adskiller dataanalyse af *microarrays* fra andre teknologier, er mængden af data. Mange overrumpler af de mange niveauer og metoder for præprocessering og