

- kinase increases mitochondrial enzymes in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2000;88:2219-26.
20. Petersen KF, Dufour S, Befroy D et al. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:664-71.
 21. Song XM, Fiedler M, Galuska D et al. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulin-resistant diabetic (ob/ob) mice. *Diabetologia* 2002;45:56-65.
 22. Buhl ES, Jessen N, Pold R et al. Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002;51:2199-206.
 23. Pold R, Jensen LS, Jessen N et al. Long-Term AICAR Administration and Exercise Prevents Diabetes in ZDF Rats. *Diabetes* 2005;54:928-34.
 24. Ruderman N, Prentki M. AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:340-51.
 25. Hojlund K, Mustard KJ, Staehr P et al. AMPK activity and isoform protein expression are similar in muscle of obese subjects with and without type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:E239-E244.
 26. Musi N, Fujii N, Hirshman MF et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) is activated in muscle of subjects with type 2 diabetes during exercise. *Diabetes* 2001;50:921-7.
 27. Gollob MH, Green MS, Tang AS et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2001;344:1823-31.
 28. Milan D, Jeon JT, Looft C et al. A mutation in PRKAG3 associated with excess glycogen content in pig skeletal muscle. *Science* 2000;288:1248-51.
 29. U.S. Department of Health and Human Services. Physical activity and health: a report of the Surgeon General, 1996. Washington DC: U.S. Government Printing Office, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.

Behandling af hyperkolesterolæmi – lower is better

Professor Torben Helge Haghfelt
E-mail: bente.wichmann@ouh.fyns-amt.dk

Odense Universitetshospital/Syddansk Universitet,
Hjertemedicinsk Afdeling B

Reduktion af lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol med statinpræparat har i mere end ti år været evidensbaseret standardbehandling til langt den overvejende del af patienter med dokumenteret iskæmisk hjertesygdom (IHS). Med baggrund i 4S-publikationen [1] var simvastatin (S) i en lang år-række det foretrukne præparat og behandlingsmålet for LDL-kolesterol $\leq 3,0$ mmol/l. I undersøgelser med en mere intensiv statinbehandling med det formål at reducere LDL-kolesterol til mindre end ca. 2,5 mmol/l hos højrisikopatienter med IHS [2-4] har man efterfølgende påvist yderligere gevinst.

IDEAL-studiet – et prospektivt, randomiseret *open-label*-blinded studium – havde til formål at sammenligne effekten af to behandlingsstrategier: 1) højdosis-atorvastatin (80 mg dagligt) (gruppe A) og 2) standarddosis-simvastatin (20-40 mg dagligt) (gruppe S), som sekundær præventiv behandling efter tidligere akut myokardieinfarkt (AMI) [5]. Studiet omfattede 8.888 patienter af begge køn under 80 år, randomiseret til gruppe A eller gruppe S (20 mg dagligt). Patienterne blev fulgt i hhv. 12 uger og 24 uger samt efterfølgende hver syttemåned. Hvis plasmatotalkolesterol var højere end 5 mmol/l ved 24-ugers kontrol, blev S-dosis øget fra 20 mg dagligt til 40 mg dagligt, mens dosis af A blev reduceret til 40 mg dagligt i tilfælde af eventuelle bivirkninger. Og hvis LDL-kolesterol blev reduceret til mindre end 1,0 mmol/l, var det op til investigator eventuelt at reducere dosis af statinpræparatet.

Det primære endepunkt var: tiden til opståen af koronar

død, hospitalisering for nonfatal AMI eller hjertestop med genoplivning. Herudover var der tre præspecificerede, kombinerede, sekundære endepunkter. Basiskarakteristika var ens i de to behandlingsgrupper, bl.a. var mediantiden til det seneste AMI 22 måneder i gruppe S respektive 21 måneder i gruppe A.

Gennemsnits-LDL-kolesterol var 2,7 mmol/l i gruppe S og 2,1 mmol/l i gruppe A; en forskel der var mindre end den tilstræbte 0,8 mmol/l. Ved projektets afslutning var 77% i behandling med S 20 mg dagligt, 23% med S 40 mg dagligt, og for gruppe A's vedkommende var 80% i behandling med 80 mg dagligt og 20% med 40 mg dagligt.

Det primære endepunkt opstod hos 10,4% i gruppe S og hos 9,3% i gruppe A; hvilket svarer til en relativ risiko-reduktion på 11%, som var nonsignifikant ($p=0,07$). Der var 178 koronare dødsfald (4%) i gruppe S og 175 koronare dødsfald (3,9%) i gruppe A, mens antallet af nonfatale AMI var henholdsvis 321 (7,2%) og 267 (6,0%) i de to behandlingsgrupper, sidstnævnte signifikant ($p=0,02$). Det kombinerede sekundære endepunkt inklusive *stroke* blev i gruppe A reduceret signifikant mere end i gruppe S ($p=0,02$).

Kommentar

I IDEAL-studiet blev det såkaldte *prospective randomized open-labeled blinded endpoint* (PROBE)-design anvendt, med de problemer dette indebærer. Og eftersom ca. 75% af patienterne havde været i statinbehandling inden inklusion, var der ingen indkøringsperiode/udvaskningsperiode. Patientpopulationen omfattede stabile patienter med IHS, som er en lavrisikopopulation, hvilket kan være en af forklaringerne på, at der ikke blev fundet signifikant effekt på endepunktet død. Hertil kommer, at der ikke blev opnået den tilstræbte ekstra reduktion i LDL-kolesterol på 0,8 mmol/l i gruppe A, og at IDEAL-studiet ikke havde en tilstrækkelig statistisk styrke til, at man

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

kunne påvise en signifikant forskel i totalmortalitet. Forfatterne konkluderer på basis af de opnåede resultater, at der var afgørende og signifikante forskelle i nonfatale *events* under intensiv LDL-kolesterol-sænkende statinbehandling, uden at prisen var flere bivirkninger.

Med udgangspunkt i IDEAL-studiet og andre undersøgelser med anvendelse af intensiv statinbehandling [2-4] er det sandsynliggjort, at aggressiv sænkning af LDL-kolesterol hos højrisikopatienter reducerer forekomsten af kardiovaskulære episoder. Mens man afventer yderligere undersøgelser, bl.a. omhandlende betydningen af HDL-kolesterol, pleiotropi og C-reaktivt protein, kan det i overensstemmelse med amerikanske retningslinjer (ATP III) foreslås, at LDL-kolesterol-behandlingsmålet for denne patientkategori er <ca. 2 mmol/l

– et mål, der oftest kan nås ved anvendelse af højdosistatiner eller superstatiner, evt. kombinationen statin-ezetemibepræparat.

Litteratur

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Randomized trial of cholesterol-lowering in 4444 patients with coronary heart-disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
2. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.
3. Larosa IC, Crundly SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
4. Pitt B. Low-density lipoprotein cholesterol in patients with stable coronary heart disease is it time to shift our goals? *N Engl J Med* 2005;352:1483-4.
5. Pedersem TR, Faergeman O, Kastelein JJP et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005;294:2437-45.

Tidlig eller sen afnavling efter præterm fødsel

Ledende overlæge Peter J. Hornnes

H:S Hvidovre Hospital, Gynækologisk/Obstetrisk Afdeling

Baggrund og formål med Cochrane-analysen

Efter fødslen afbrydes forbindelsen mellem barn og moderkage. Der sættes klemmer, elastikker eller lignende på navlestrengen, og navlestrengen overklippes, barnet afnavles. I mange år er det blevet diskuteret, om afnavlingen skulle ske umiddelbart efter fødslen, eller om den skulle udsættes – enten i et bestemt tidsrum eller indtil pulsationen i navlestrengen var ophørt. Det er blevet hævdet, at en udsættelse af afnavlingen skulle kunne medføre, at mere blod strømmer fra moderkagen til barnet, og at barnets blodvolumen derfor øges. Dette skulle kunne mindske risikoen for vejrtrækningsproblemer og behovet for blodtransfusioner. På den anden side kunne udsat eller sen afnavling øge risikoen for afkøling af barnet og forsinke en eventuel påkrævet neonatal behandling af barnet, og det forøgede blodvolumen kunne have skadelige bivirkninger som polycytemi og hyperbilirubinæmi. Det er endvidere uafklaret, om sen afnavling kan influere på måling af pH og *standard base excess* i blodprøver fra navlestrengen.

En Cochrane-analyse er velegnet til at opsummere de foreliggende undersøgelser om fordele og ulemper ved at udsætte afnavlingen.

Barnets gestationsalder ved fødslen har stor betydning for disse risici, og spørgsmålet om tidlig eller sen afnavling behandles derfor i to separate Cochrane-analyser, den aktuelle

for præterm børn [1] og en efterfølgende for børn født til tiden [2].

Kort præsentation af Cochrane-analysen og dens hovedresultater

I det aktuelle Cochrane-review inkluderedes undersøgelser randomiseret mellem tidlig og sen afnavling ved fødsel før 37 fulde uger. Interventionen sen afnavling defineredes som afnavling mere end 30 sekunder efter fødslen. Før dataindsamlingen blev der opstillet et antal undergruppe analyser: 1) Blev barnet placeret under eller over placentas niveau før afnavling? 2) Blev der givet oxytocin til moderen? 3) Blev navlestrengen malket i retning mod barnet? 4) Blev barnet født vaginalt eller ved kejsersnit? 5) Blev barnet født før eller efter 32 uger?

De inkluderede undersøgelser blev gennemgået for at vurdere, om tidspunktet for afnavling havde betydning for en lang række forhold vedrørende barnet, herunder dets tilstand ved fødslen og respiratoriske, kardiovaskulære, hæmatologiske, gastrointestinale og centralnervesystemrelaterede data. Endvidere blev der søgt registreret en række data vedrørende moderens tilstand samt eventuelle data om faderens opfattelse af forløbet.

Data blev søgt den 2. februar 2004 i Cochranes databaser, i MEDLINE, Pubmed, EMBASE og i 67 tidsskrifter direkte eller indirekte via søgemaskiner.

Syv studier med 297 børn med en gestationsalder, der varierede mellem 24 uger og 33 uger, kunne inkluderes i undersøgelsen [3-9], hvorimod ni studier ikke opfyldte kvalitetskriterierne og derfor ikke blev inkluderet.