

*Summary*

**Hans Ibsen, Ole Lederballe-Pedersen, Björn Dahlöf, Sverre E. Kjeldsen & Lars H. Lindholm:**  
**The effect of losartan versus atenolol on cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension and ECG-verified left ventricular hypertrophy in the LIFE-study.**

Ugeskr Læger 2003;165:456-9.

*Introduction:* Left ventricular hypertrophy is a strong independent predictor of risk of cardiovascular morbidity and death. The aim of the LIFE-study was to establish whether treatment with the angiotensin-II AT 1-receptor antagonist, losartan, reduced cardiovascular events more effectively than treatment with the betablocker atenolol in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy.

*Material and methods:* The LIFE-study included 9193 patients with essential hypertension and ECG-verified left ventricular hypertrophy, age range 55-80 years, systolic blood pressure in sitting position 160-200 mmHg and/or diastolic blood pressure 95-115 mmHg. Patients were randomized to double-blind treatment with losartan versus atenolol. They were followed for at least four years and until 1040 patients had a primary cardiovascular event (cardiovascular death, myocardial infarction or stroke).

*Results:* Blood pressure fell by 30.2/16.6 and 29.1/16.8 mmHg in the losartan and the atenolol group, respectively. The primary composite endpoint occurred in 508 losartan and 588 atenolol patients (relative risk 0.87,  $p=0.021$ ). A total of 232 and 309, respectively, had fatal or non-fatal stroke (relative risk 0.75,  $p=0.001$ ). There was no difference in myocardial infarction. New-onset diabetes was 25% less frequent on losartan. Side effects were less on losartan compared to atenolol.

*Discussion:* Losartan prevents to a higher degree cardiovascular morbidity and death than atenolol for a similar reduction in blood pressure and is better tolerated.

Reprints: *Hans Ibsen*, Medicinsk Afdeling M, Amtssygehuset i Glostrup, DK-2600 Glostrup.

Antaget den 19. december 2002.

Amtssygehuset i Glostrup, Medicinsk Afdeling M, Viborg Sygehus, Medicinsk Kardiologisk Afdeling, Østra Sjukhus, Göteborg, Ullevål Sykehus, Oslo, og Umeå Universitet.

This article is based on a study, first reported in the Lancet 2002;359:995-1003. Reprinted with permission from Elsevier Science.

*Litteratur*

1. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2000;356:1955-64.
2. Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U et al. The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension Study: rationale, design, and methods. Am J Hypertens 1997;10: 705-13.
3. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SS 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.
4. Mathew J, Sleight P, Lonn E et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. Circulation 2001;104:1615-21.
5. Brunner HR. Experimental and clinical evidence that angiotensin II is an independent risk factor for cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001;87: 3-9C.
6. Timmermann PB. Angiotensin II receptor antagonists: an emerging new class of cardiovascular therapeutics. Hypertens Res 1999;22:147-53.
7. Dahlöf B, Devereux RB, Julius S et al. Characteristics of 9,194 patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE Study. Hypertension 1998;32: 989-97.
8. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB et al. Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. J Am Coll Cardiol 1995;25:417-23.
9. Andersson KM, Wilson PWF, Odell PM et al. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. Circulation 1991; 83:356-62.
10. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T et al. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomised intervention trials. Blood Pressure 2001;10:190-2.
11. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. Circulation 2001; 104:2039-44.
12. Hansson L, Lindholm LH, Niskamen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet 1999;353:611-6.

## Virksomheden af losartan versus atenolol på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos patienter med diabetes mellitus i LIFE-undersøgelsen

**ORIGINAL MEDDELELSE**

*Hans Ibsen, Lars H. Lindholm, Ole Lederballe Pedersen, Björn Dahlöf & Sverre Kjeldsen*

*Resumé*

**Introduktion:** Valg af antihypertensive medikamenter til patienter med hypertension og diabetes har ikke været

præcist afklaret. I LIFE-undersøgelsen sammenlignede vi i præspecificerede analyser effekten af losartan og atenolol på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos patienter med hypertension og diabetes.

**Materiale og metoder:** I alt 1.195 af LIFE-undersøgelsens patienter havde diabetes på randomiseringstidspunktet. Patienterne blev dobbeltblindt randomiseret til behandling med henholdsvis losartan og atenolol. Patienterne havde

ekg-verificeret venstre ventrikelhypertrofi. Alder 67 år, blodtryk 177/95 mmHg i gennemsnit. Patienterne blev fulgt i gennemsnit i 4,7 år. Det primære sammensatte effektmål var kardiovaskulær død+apopleksi og hjerteinfarkt.

**Resultater:** Blodtrykket blev reduceret til 146/79 mmHg og 148/79 mmHg på henholdsvis losartan- og atenololbehandling. Det primære sammensatte effektmål blev registreret hos 103 patienter i losartangruppen (n=586) og hos 139 i atenololgruppen (n=609), relativ risikoreduktion 24% ( $p<0,031$ ). Kardiovaskulær død blev reduceret med 37% ( $p=0,028$ ) og total død blev reduceret med 39% ( $p=0,002$ ) i losartangruppen i forhold til atenololgruppen.

**Diskussion:** Losartanbehandling var mere effektiv end atenololbehandling til reduktion af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos patienter med hypertension, diabetes og venstre ventrikelhypertrofi. Resultaterne vil have stor betydning for behandlingsvalg for patienter med diabetes og hypertension.

Som redegjort for andetsteds (1-3) er LIFE-undersøgelsen en sammenligning af effekten af losartanbaseret og atenololbaseret blodtryksnedsættende behandling hos patienter med hypertension og ekg-verificeret venstre ventrikelhypertrofi på forekomst af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet – det primære sammensatte effektmål, der består af kardiovaskulær mortalitet, apopleksi og hjerteinfarkt.

Nærværende er en præspecificeret analyse af virkningen hos de patienter, der ved undersøgelsens start havde diabetes mellitus.

### Metode og materialer

LIFE-undersøgelsen er en dobbeltblind randomiseret undersøgelse. Der er i detaljer redegjort for design, inklusions- og eksklusionskriterier i andre publikationer (1-3).

Ved undersøgelsens start havde 1.195 (13%) af 9.193 patienter fået stillet diagnosen diabetes mellitus (Tabel 1), og 669 (56%) var i behandling med perorale antidiabetika og/eller insulin.

### Resultater

Der opstod en primær kardiovaskulær hændelse hos 242 patienter, 103 i losartangruppen (39,2 pr. 1.000 patientår) og hos 139 i atenololgruppen (53,6 pr. 1.000 patientår). Således var der en relativ risikoreduktion på 24% ( $p<0,017$ ) i losartangruppen i forhold til atenololgruppen (Tabel 2).

Kardiovaskulær mortalitet blev reduceret med 37% ( $p<0,019$ ). Total mortalitet blev ligeledes reduceret med 39% ( $p=0,001$ ) på losartanbehandling i forhold til atenololbehandling.

Den relative risikoreduktion for myokardieinfarkt og cerebrovaskulære hændelser var henholdsvis 17% og 21%, disse forandringer var ikke statistisk signifikante, sandsynligvis på baggrund af manglende statistisk styrke. Hospitalisering for hjertesvigt var 43% lavere ved losartanbehandling end ved atenololbehandling. Justering for Framingham risk

score og for venstre ventrikelhypertrofi influerede meget lidt på resultaterne.

Blodtryksreduktionen var næsten ens ved de to behandlingsprincipper; ved afslutningen af undersøgelsen eller ved sidste besøg før en kardiovaskulær hændelse var blodtrykket 146/79 mmHg og 148/78 mmHg på henholdsvis losartan og atenolol. Justering for blodtryksniveau under behandlingen havde kun lille indflydelse på resultaterne af kardiovaskulære hændelser.

Bivirkninger var mindre hyppige i losartangruppen, og færre patienter ophørte med behandlingen på grund af bivirkninger end i atenololgruppen.

Albuminuri blev meddelt mindre hyppigt som bivirkning i losartangruppen end i atenololgruppen, henholdsvis hos 7% og 13% ( $p=0,002$ ). Serum-glukosekoncentrationer forblev igennem hele studiet høje, af størrelsesordenen 9,5 mmol/l, uden forskel mellem de to behandlingsgrupper. Ud fra ekg-kriterier var der markant større regression af venstre ventrikelhypertrofi i losartangruppen end i atenololgruppen.

### Diskussion

Tilstedeværelsen af diabetes mellitus fordobler i store træk risikoen for kardiovaskulær sygdom hos patienter, som i forvejen har hypertension (4). Dette fremgår også tydeligt af LIFE-undersøgelsen. Eksempelvis er den primære sammensatte effektmålsrate 53,6 pr. 1.000 patientår hos diabetesgruppen, der var behandlet med atenolol, mens effektmålsraten er 27,9 pr. 1.000 patientår i det totale LIFE-studie. I diabetesgruppen i LIFE-undersøgelsen er den relative risikoreduktion i store træk dobbelt så stor som i den totale LIFE-population. Dette betyder naturligvis også, at den absolute risikoreduktion er markant højere, eksempelvis 5% for det primære sammensatte effektmål i diabetesgruppen versus 2% i den totale LIFE-population, til fordel for losartanbehandling frem for atenololbehandling.

Tabel 1. Kliniske karakteristika.

Kliniske karakteristika	Losartan (n=586)	Atenolol (n=609)
Alder (år)*	67,4 (6,8)	67,4 (7)
Kvinder	302 (52%)	332 (55%)
Blodtryk (mmHg)	176/97 (14/9)	177/96 (14/10)
Hjertefrekvens (slag/min)	76 (12)	76 (11)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30,0 (5,3)	30,0 (5,6)
Cornell volt-produktet (mm×ms)	2.885 (988)	2.926 (995)
Sokolow-Lyon (mm)	28,8 (10,3)	28,3 (10,2)
Rygere	70 (12%)	92 (15%)
<i>Komplicerende sygdomme</i>		
Koronar hjertesygdom . . . . .	138 (24%)	145 (24%)
Cerebrovaskulære sygdomme . . . . .	69 (12%)	71 (12%)
Perifere sygdomme . . . . .	40 (7%)	49 (8%)
Atrieflimren . . . . .	32 (5%)	48 (8%)

Data er antal i %, hvis ikke andet angives.

\*) Data er gennemsnit (SD).

Tabel 2.  
Kardiovaskulære  
hændelser.

	Losartan (n=586)		Atenolol (n=609)		Justeret risiko** (95% CI)	p	Ikkejusteret risiko (95% CI)		p
	rate*	n (%)	rate	n (%)			(95% CI)	(95% CI)	
Primært samlede effektmål . . .	39,2	103 (18)	53,6	139 (23)	0,76 (0,58-0,98)	0,031	0,73 (0,57-0,95)	0,017	
Kardiovaskulær død . . . . .	13,6	38 (6)	21,8	61 (10)	0,63 (0,42-0,95)	0,028	0,62 (0,41-0,92)	0,019	
Apopleksi . . . . .	19,0	51 (9)	24,5	65 (11)	0,79 (0,55-1,14)	0,204	0,78 (0,54-1,13)	0,190	
Myokardieinfarkt . . . . .	15,2	41 (7)	18,7	50 (8)	0,83 (0,55-1,25)	0,373	0,81 (0,54-1,22)	0,318	
<i>Andre præspecificerede effektmål</i>									
Total dødelighed . . . . .	22,5	63 (11)	37,2	63 (11)	0,61 (0,45-0,84)	0,002	0,60 (0,44-0,82)	0,001	
<i>Hospitalsindlagt for</i>									
Angina pectoris . . . . .	11,1	30 (5)	11,1	30 (5)	1,06 (0,64-1,76)	0,828	1,00 (0,60-1,66)	0,989	
Hjerteinsufficiens . . . . .	11,8	32 (5)	20,7	55 (9)	0,59 (0,38-0,92)	0,019	0,57 (0,37-0,89)	0,013	
Revaskulering . . . . .	23,5	62 (11)	26,6	70 (11)	0,90 (0,64-1,26)	0,533	0,88 (0,63-1,24)	0,470	

\*) Pr. 1.000 patientår.

\*\*) Justeret for grad af venstre ventrikulær hypertrofi og Framingham risk score ved randomisering.

For at opnå den optimale reduktion af kardiovaskulære komplikationer hos patienter med hypertension og diabetes mellitus har man i tidligere undersøgelser peget på vigtigheden af effektiv blodtrykskontrol (5, 6). Behandlingsmål anføres ofte at være af størrelsesordenen 130-135/80-85 mmHg, et behandlingsmål, som er vanskeligt opnåeligt, og som kræver intensiv medikamentel antihypertensiv behandling (7). Effektiv blodtrykskontrol synes endog at være mere betydningsfuld end glykæmisk kontrol hos disse patienter.

Resultater fra tidligere undersøgelser, ofte baseret på mindre subgrupper (8), har ikke præcist afklaret den relative gevinst ved benyttelsen af forskellige antihypertensive medikamenter hos patienter med hypertension og diabetes mellitus. LIFE-diabetes-undersøgelsen er den første, hvori man klart demonstrerede en markant forskel. Under 40% af patienterne nåede et systolisk blodtryk på 140 mmHg. Målet for patienter med diabetes er et blodtryk på under 130 mmHg. Der er således fortsat et betydeligt behov for intensivering af den blodtryksnedsættende behandling hos denne patientgruppe.

Det skal understreges, at diabetespatienterne i denne undersøgelse udgør en højrisikogruppe af hypertensive patienter med ekg-verificeret ventrikulær hypertrofi. Diabetes er en uafhængig stimulator for venstre ventrikulær hypertrofi, en effekt, der potentielt er af hypertension (9, 10). Venstre ventrikulær hypertrofi har ligeledes prædiktiv værdi for kardiovaskulære hændelser hos patienter med diabetes (9, 10). Godt og vel halvdelen af patienterne med diabetes har hypertension, og venstre ventrikulær hypertrofi er meget hyppig i denne gruppe (11).

Albuminuri var mindre hyppig i losartan- end i atenololgruppen. I tidligere undersøgelser med angiotensin-II-antagonister, losartan (12) og irbesartan (13) har man fundet nyrebeskyttende virkning hos patienter med diabetes og mikroalbuminuri eller makroalbuminuri.

### Konklusion

Hos patienter med diabetes mellitus, hypertension og venstre ventrikulær hypertrofi er reduktionen i kardiovaskulær morbiditet og mortalitet markant større hos losartanbe-

handlede patienter end hos atenololbehandlede patienter. Resultaterne har direkte indflydelse på behandlingsvalg for denne patientkategori.

### Summary

**Hans Ibsen, Lars H. Lindholm,  
Ole Lederballe-Pedersen, Björn Dahlöf &  
Sverre Kjeldsen:**

**The effect of losartan versus atenolol on  
cardiovascular morbidity and mortality  
in patients with diabetes mellitus in the LIFE-study.**

Ugeskr Læger 2003;165:459-62.

**Introduction:** The most suitable antihypertensive drug to reduce the risk of cardiovascular disease in patients with hypertension and diabetes is unclear. In a prespecified analysis of the LIFE-study we compared the effects of losartan and atenolol on cardiovascular morbidity and mortality in diabetic patients.

**Material and methods:** A total of 1195 patients in the LIFE-study had diabetes at the time of the randomisation. The patients were randomised for double-blind treatment with losartan versus atenolol. The patients had ECG-verified left ventricular hypertrophy, mean age 67 years, blood pressure 177/96 mmHg after two weeks placebo run-in period. Patients were followed for at least four years (mean 4.7 years). The primary composite endpoint was cardiovascular death, stroke or myocardial infarction.

**Results:** Blood pressure was reduced to 146/79 and 148/79 in losartan-treated patients and atenolol-treated patients, respectively. The primary endpoint occurred in 103 patients assigned losartan (n=586) and 139 assigned atenolol (n=609). Relative risk reduction 24% (p<0.031). Cardiovascular mortality was reduced by 37% in favour of losartan (p<0.028), and all cause mortality by 39% (p<0.002).

**Discussion:** Losartan was very effective in reducing cardiovascular morbidity and mortality as compared to atenolol. These results will have a major impact on the choice of antihypertensive treatment for patients with hypertension and diabetes.

Reprints: *Hans Ibsen*, Medicinsk Afdeling M, Amtssygehuset i Glostrup, DK-2600 Glostrup.

Antaget den 19. december 2002.

Amtssygehuset i Glostrup, Medicinsk Afdeling M, Umeå Universitet, Viborg Sygehus, Medicinsk Kardiologisk Afdeling, Østra Sjukhus, Göteborg, og Ullevål Sykehus, Oslo.

This article is based on a study, first reported in the *Lancet* 2002;359:1004-10. Reprinted with permission from Elsevier Science.

### Litteratur

- 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.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
- Ibsen H, Pedersen OL, Dahlöf B et al. Virkningen af losartan versus atenolol på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos patienter med hypertension og ekg-verificeret venstre ventrikulær hypertrofi i LIFE-under-søgelsen. *Ugeskr Læger* 2003;165(i trykken).
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-21.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organisation-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
- Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation* 2000; 101:2271-6.
- Palmieri V, Bella JN, Arnett DK et al. Effect of type II diabetes on left ventricular geometry and function: the Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study. *Circulation* 2001;103:102-7.
- Bella JN, Devereux RB, Roman MJ et al. Separate and joint effects of hypertension and diabetes mellitus on left ventricular structure and function: the Strong Heart Study. *Am J Cardiol* 2001;87:1260-5.
- 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.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.

## Spørgeskema om barnets styrker og vanskeligheder (SDQ-Dan)

### *Et nyt instrument til screening for psykopatologi i alderen 4-16 år*

#### STATUSARTIKEL

*Carsten Obel, Søren Dalsgaard, sprogspsykolog Hanne-Pernille Stax & Niels Bilenberg*

Anvendelsen af psykometriske instrumenter inden for børne- og ungdomspsykiatrien er blevet mere udbredt i Danmark i de senere år. Årsagen er formodentlig en tiltagende interesse for epidemiologisk forskning inden for området, men også at psykometriske instrumenter som Child Behaviour Checklist (CBCL) nu findes i en dansk valideret version (1). CBCL blev udviklet af *Achenbach* i 1991, og det består af 118 spørgsmål, som drejer sig om problemadfærd blandt børn mellem 4 år og 16 år. CBCL er udviklet i USA, og det er globalt set det hidtil mest anvendte screeningsinstrument på området.

The Strengths and Difficulties Questionnaire, SDQ er et nyt instrument, som er udviklet i England (2). Det foreligger nu i en dansk oversættelse, SDQ-Dan. SDQ består af 25 udsagn og udmærker sig i forhold til andre screeningsinstrumenter på flere områder.

Selv om formålet med de fleste af udsagnene er at identificere problemadfærd, er ti ud af de 25 spørgsmål positivt

formulerede. De 25 udsagn er identiske i forældre- og lærerversionen, og det tager kun cirka fem minutter at udfylde spørgeskemaet. Spørgsmålene er formuleret, så indholdet vil være forståeligt for de fleste. På denne baggrund er det ikke overraskende, at SDQ er bedre accepteret af forældrene end f.eks. det mere udbredte CBCL (3). Anvendelse af skemaet er endvidere gratis, og det er tilgængeligt på mere end 40 sprog, heriblandt de skandinaviske via internet-adressen [www.sdqinfo.com](http://www.sdqinfo.com)

#### Beskrivelse af SDQ

SDQ er udviklet af *Robert Goodman* med udgangspunkt i et andet meget anvendt, men ældre spørgeskema (4) og tilpasset ICD-10 (5) og DSM-IV (6). Formålet med SDQ er at screene for psykopatologi i alderen 3-16 år. På engelsk foreligger skemaet i versioner til tre aldersgrupper: til forældre til 3-4-årige, til forældre og lærere/pædagoger til 4-16-årige og som selv-rapportering for 11-16-årige. Alle versioner kan suppleres med et mindre modul, som beskriver i hvilken grad eventuelle problemer belaster barnet i hverdagsituationer og -relationer (7). Da belastningsaspektet indgår i de diagnostiske kriterier for flere psykiske lidelser i barndommen kan det anbefales så vidt muligt altid at medtage