

VIDENSKAB OG PRAKSIS | INTERNATIONAL FORSKNING

kan tilpasses individuelt, at det væsentligste er at nå de foreskrevne behandlingsmål, og at midlet hertil oftest er behandling med mere end et antihypertensivum.

H:S Frederiksberg Hospital, Klinisk Fysiologisk Nuklearmedicinsk Afdeling.

Litteratur

1. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.
2. MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990;335:765-74.
3. Hildebrandt PR, Tuxen CD, Kjeldsen SE et al. Er de nye antihypertensiva bedre end de gamle? Ugeskr Læger 2002;164:18-21.
4. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group. Am J Hypertens 1996;9:342-60.
5. Poulter N, Williams B. Doxazosin for the management of hypertension: implications of the findings of the ALLHAT trial. Am J Hypertens 2001;14:1170-2.
6. Appel LJ. The verdict from ALLHAT – thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. JAMA 2002;288:3039-42.

Er statiner holdt op med at virke?

Mogens Lytken Larsen

The Lipid Lowering Trial (LLT) er et delstudie af The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALHATT-LLT [1] blev publiceret sammen med hovedstudiet og udgør den næststørste statinundersøgelse, der er publiceret til dato, kun overgået af Heart Protection Study (HPS) [2]. Undersøgelsen omfattede 10.355 patienter, der blev rekrutteret fra ALHATT-populationen, og formålet var at evaluere effekten af lipidregulerende behandling hos en kohorte af hypertonicere med mindst en yderligere risikofaktor for iskæmisk hjertesygdom. Der er tale om en randomiseret, men ikkeblindet undersøgelse, hvor man sammenlignede effekten af behandling med 40 mg pravastatin med *usual care*, og patienterne blev fulgt i gennemsnitlig 4,8 år. Selv om den pravastatinbehandlede gruppe opnåede en reduktion i *low density lipoproteins* (LDL)-kolesterol på 28%, var man ikke i stand til at påvise en forskel hverken i total mortalitet (det primære endepunkt) eller i ikkefatalt akut myokardieinfarkt (AMI) og hjertedød (det kombinerede sekundære endepunkt).

Efter en lang række overbevisende positive undersøgelser med statinbehandling af højrisikopatienter kan det være svært at forstå resultaterne fra ALLHAT-LLT, men hvis vi netop bruger den viden, vi har fra den betydelige dokumentation, der foreligger fra de tidligere undersøgelser, er resultaterne ikke så uventede endda [3].

Forfatterne peger selv på tre væsentlige årsager til, at man ikke kunne påvise de forventede forskelle. Den første, og formentlig væsentligste, er den beskedne forskel i reduktion af totalcholesterol (9,6%) og LDL-kolesterol (16,7%) mellem grupperne. Selv om den statinbehandlede gruppe opnåede den forventede LDL-reduktion, så man en ikke ubetydelig reduktion

i gruppen *usual care*, blandt andet fordi næsten 30% i denne gruppe blev sat i lipidsænkende behandling i løbet af undersøgelsen, og fordi 30% i stavinggruppen ophørte med at tage statin. Forskellen mellem middelværdierne for de to populationers LDL-kolesterol var således kun 0,56 mmol/l, en difference, der svarer til den, man så i de ældre ikkefarmakologiske undersøgelser, hvor man også havde svært ved at finde en effekt. Under alle omstændigheder var differencen af en sådan størrelsesorden, at man ikke kunne forvente at påvise en mortalitetsreduktion i en population af denne størrelse. Den anden årsag kunne være populationens sammensætning. Dette er den første publicerede statinundersøgelse, hvor man primært har fokuseret på hypertensionspatienter, og hvor kun få patienter havde iskæmisk hjertesygdom. Der var imidlertid mange patienter med diabetes (35%) og også mange rygere (23%). Populationen omfattede flere etniske grupper og flere kvinder end tidligere undersøgelser. I HPS-studiet vistes imidlertid effekt hos disse patientgrupper, når de havde højrisikostatus. I ALLHAT-LLT er der imidlertid tale om en lavrisikogruppe i forhold til mange af de tidligere interventionsundersøgelser. Den tredje årsag kan være selve undersøgelsens ikkeblindede design, hvor man kan forestille sig en øget opmærksomhed over for højrisikopatienterne i gruppen *usual care* og muligvis en større ikkefarmakologisk indsats hos disse patienter.

ALLHAT-LLT kunne måske få nogen til at tvivle på værdien af statinbehandling, men statiners effekt er i dag så vel-dokumenteret på baggrund af en række randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede undersøgelser, hvoraf man i flere anvendte 40 mg pravastatin. I ALLHAT-LLT bekræftes det derimod, at det er den LDL-sænkende effekt, der

er det helt centrale i behandlingen med statiner, når man ønsker at forebygge iskæmiske hjertetilfælde. I de seneste år har man fokuseret meget på statineffekter, som var uafhængige af dosering og kolesterolniveau, men med ALLHAT-LLT understreges vigtigheden af, at der opnås en betydelig LDL-reduktion for at opnå en reduktion i risikoen for iskæmiske hjertetilfælde i en højrisikopopulation. I studiet belyses imidlertid ikke, om en yderligere aggressiv LDL-reduktion vil medføre en større prognostisk gevinst. Dette spørgsmål vil først blive besvaret ved offentliggørelsen af igangværende undersøgelser, der er designet til at belyse denne problemstilling.

Århus Amtssygehus, Medicinsk Kardiologisk Afdeling A.

Litteratur

1. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomised to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
3. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.

> Akademiske afhandlinger

Ane Friis Bendix:

Kronisk lænderygbesvær og intensiv, tværfaglig rehabilitering

Doktordisputatsen udgøres af syv tidligere publicerede arbejder og en sammenfattende oversigt. Det kliniske forskningsarbejde er udført på H:S Rigshospitalets Rygcenter, Medicinsk Afdeling TTA, i perioden 1991-1994 med efterfølgende 5-års-opfølgning. Inspiration til design og afprøvning af den intensive, tværfaglige rehabilitering er hentet under studieophold på Spine Institute of New England, Vermont, USA i 1989-1990.

Kronisk uspecifik lænderygbesvær (LRB) er en såvel menneskelig som samfundsøkonomisk omkostningstung tilstand. Trods et stort udbud af behandlinger har ingen vist overbevisende effekt, og kronisk LRB synes at være en tilstand i stadig stigning. Der er således behov for at identificere relevante og virksomme måder at håndtere tilstanden på. Undersøgelser fra USA viste i slutningen af 1980'erne lovende resultater fra et intensivt, tværfagligt rehabiliteringsprogram (*functional restoration* = FR) til kroniske rygpatienter. Programmet bestod af en kombination af intensiv fysisk og ergonomisk træning, psykologisk smertebehandling og patientuddannelse. Med det formål at teste et sådant program i Danmark, indgik 354 patienter med kronisk, invaliderende lænderygbesvær i tre randomiserede, enkeltblindede parallelgruppetudier på H:S Rigshospitalets Rygcenter. I studierne blev FR-programmet sammenlignet med »Ingen behandling« samt med tre forskellige, mindre intensive rehabiliteringsprogrammer. Patienterne blev fulgt op efter 4 og 12 måneder (korttidsopfølgning) samt efter 2 og 5 år (langtidsopfølgning). Resultaterne viste, at deltagelse i FR-programmet på kort sigt gav bedre udbytte end deltagelse i et mindre intensivt program eller i en kontrolgruppe. På længere sigt udlignedes denne forskel dog og kunne efter 2 og 5 år kun findes i ét af projekterne.

Med det formål at identificere prædiktive faktorer til forudsigtelse af, hvilke kroniske rygpatienter der evt. ville få gavn af FR-behandlingen, analyseredes data fra 816 patienter fra H:S Rigshospitalets Rygcenter. Gennem lineære og logistiske regressionsanalyser korreleredes demografiske, socioøkonomiske og fysiske »før behandling«-variable til effektparametre for behandlingsudbytte efter 1 år. Faktorer som alder, antal sygedage, smerteniveau og tilknytning til arbejdsmarkedet viste sig positivt korreleret til at klare sig godt 1 år efter projektstart, dog uafhængigt af om patienterne havde deltaget i FR-programmet, i de mindre intensive programmer eller i kontrolgruppen. Der består fortsat væsentlige, utilstrækkeligt belyste områder inden for sekundær og tertiær forebyggelse af kronisk LRB. En væsentlig faktor for hvorledes patienterne klarer sig synes at være tilknytning til arbejdsmarkedet. Den