

2. Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002; 86: 356-64.
3. Glorieux FH. The use of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 1491-5.
4. Fujiwara I, Ogawa E, Igarashi Y, Ohba M, Asanuma A. Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 261-2.
5. Rice AM, Rivkees SA. Etidronate therapy for hypercalcemia in subcutaneous fat necrosis of the newborn. *J Pediatr* 1999; 134: 349-51.
6. Shoemaker LR. Expanding role of bisphosphonate therapy in children. *J Pediatr* 1999; 134: 264-7.
7. Brumsen C, Hamdy NAT, Papapoulos SE. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. *Medicine* 1997; 76: 266-83.
8. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective diseases in children. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1960-6.
9. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947-52.
10. Loeb JA. Functional improvement in a patient with cerebral calcinosis using a bisphosphonate. *Mov Disord* 1998; 13: 345-9.

Virksomheden af losartan versus atenolol på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos patienter med hypertension og ekg-verificeret venstre ventrikelhypertrofi i LIFE-undersøgelsen

ORIGINAL MEDDELELSE

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

Resumé

Introduktion: Venstre ventrikelhypertrofi er en stærk, uafhængig risikofaktor for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. Formålet med LIFE-undersøgelsen var at undersøge, om behandling med angiotensin-II AT 1-receptor-antagonisten losartan, reducerede kardiovaskulære hændelser mere effektivt end behandling med betablokkeren atenolol hos patienter med hypertension og venstre ventrikelhypertrofi.

Materiale og metoder: LIFE-undersøgelsen inkluderede 9.193 patienter i alderen 55-80 år med essentiel hypertension og ekg-verificeret venstre ventrikelhypertrofi og med systolisk blodtryk i siddende stilling på 160-200 mmHg og/eller diastolisk blodtryk på 95-115 mmHg. Patienterne blev randomiseret til dobbeltblind behandling med losartan versus atenolol. Det var planlagt, at patienterne skulle følges i mindst fire år, og indtil mindst 1.040 patienter havde haft en primær kardiovaskulær hændelse (kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi).

Resultater: Blodtrykket faldt med 30,2/16,6 mmHg og 29,1/16,8 mmHg i henholdsvis losartan- og atenololgruppen. Det primære sammensatte effekt mål blev registreret hos 508 i losartangruppen og 588 i atenololgruppen (relativ risiko 0,87, $p=0,021$). Henholdsvis 232 og 309 havde et fatalt eller nonfatalt apopleksitilfælde (relativ risiko 0,75, $p=0,001$). Der var ingen forskel i hyppigheden af myokardieinfarkt i de to behandlingsgrupper. Nye diabetestilfælde var 25% mindre

hyppigt med losartanbehandling end med atenolbehandling. Bivirkninger var langt færre med losartanbehandling end med atenololbehandling.

Diskussion: Losartanbehandling forebyggede kardiovaskulær morbiditet og mortalitet i højere grad end atenololbehandling for samme grad af blodtryksreduktion. Losartanbehandling var bedre tolereret end atenololbehandling.

I talrige klinisk kontrollerede undersøgelser er det vist, at effektiv antihypertensiv behandling medfører en kraftig reduktion i risikoen for kardiovaskulære komplikationer (1). Alligevel har behandlede hypertensive patienter fortsat en højere risiko for kardiovaskulære hændelser end personer uden hypertension. Dette kunne skyldes utilstrækkelig normalisering af forhøjet blodtryk eller mangelfuld regression af hypertensiv organskade, eksempelvis af venstre ventrikelhypertrofi.

Indtil nu er der ingen undersøgelser, der har vist en forskel i beskyttelsen mod kardiovaskulære komplikationer ved forskellige behandlingsprincipper, når blodtrykket blev reduceret til samme niveau (1). LIFE-undersøgelsen (2, 3) blev designet i starten af 1990'erne ud fra følgende overvejelser: Venstre ventrikelhypertrofi er en stærkt uafhængig risikofaktor for alle kardiovaskulære hændelser ved hypertension, såvel for kardiale som for cerebrovaskulære (4). Regression af venstre ventrikelhypertrofi under blodtryksnedsættende behandling kunne have gunstige beskyttende virkninger uafhængig af blodtryksreduktionen. Angiotensin-II er en vigtig kardiovaskulær »vækstfaktor«, der er associeret med udvikling af venstre ventrikelhypertrofi (5). Blokering af angiotensin-II's virkninger kunne være specielt effektivt til regression af venstre ventrikelhypertrofi.

Losartan er den første tilgængelige selektive angiotensin-

II type 1-receptorantagonist (6). Til sammenligningsgrundlag blev valgt den beta-1-selektive betablokker atenolol, som har dokumenteret beskyttende virkning ved hypertension. Den primære hypotese i LIFE-undersøgelsen var, at losartan mere effektivt end atenolol ville beskytte mod kardiovaskulær morbiditet og mortalitet hos patienter med essentiel hypertension og ekg-tegn på venstre ventrikulær hypertrofi.

Materiale og metoder

Den fuldstændige protokol, herunder patientkarakteristika er tidligere blevet publiceret (2, 3, 7). Patienter med essentiel hypertension i alderen 55-80 år og ekg-tegn på venstre ventrikulær hypertrofi blev inkluderet. Patienter med sekundær hypertension, myokardieinfarkt, apopleksi inden for de seneste seks måneder, angina pectoris, der nødvendigvis gjorde behandling med betablokker, tegn på hjertesvigt eller venstre ventrikels-udrivningsfraktion på $\leq 40\%$ blev ekskluderet. Fuldstændig inklusions- og eksklusionskriterier er tidligere blevet publiceret.

Patienterne kunne inkluderes, hvis de efter 1-2 ugers placebobehandling havde blodtryk målt i siddende stilling på 160-200 mmHg systolisk og/eller 95-115 mmHg diastolisk. For at kunne inkluderes skulle patienterne ved et initialt ekg have venstre ventrikulær hypertrofi ud fra såkaldt Cornell-kriterier (8) (Volt-QRS-varighedsprodukt $> 2.440 \text{ mm} \times \text{ms}$) og/eller ved Sokolow-Lyon Volt kriterium ($> 38 \text{ mm}$).

Patienterne blev efter 1-2 ugers placebobehandling randomiseret til dobbeltblind behandling med losartan 50 mg eller atenolol 50 mg. Ved regelmæssige besøg blev doseringen øget for at opnå et blodtryk på $< 140/90 \text{ mmHg}$. Losartan/atenolol kunne øges til 100 mg, hydrochlorthiazid i doseringen 12,5-25 mg kunne adderes. Hvis dette ikke førte til målblodtryk kunne andre blodtryksnedsættende medikamenter adderes, dog ikke angiotensin-konverterende enzyhmæmmere, angiotensin-II-antagonister eller betablokkere.

Det var planlagt, at patienterne skulle følges i mindst fire år. Det var beregnet, at mindst 8.300 patienter skulle inkluderes, og at mindst 1.040 patienter skulle have haft en primær kardiovaskulær komplikation for at kunne vise mindst 15% forskel på de to behandlingsprincipper.

Det primære effektmål var kardiovaskulær død (herunder fatale myokardieinfarkter og fatale apopleksitilfælde) samt nonfatale myokardieinfarkter og nonfatale apopleksitilfælde. En komité bestående af to erfarne klinikere besluttede, om en rapporteret kardiovaskulær hændelse opfyldte de definerede kriterier.

Alle analyser blev foretaget ud fra *intention to treat*-princippet. Selv om en patient skulle have mere end et primært effektmål, var det den første hændelse, som indgik i det samlede primære effektmål. I de øvrige analyser kunne en patient indgå med flere effektmål, eksempelvis myokardieinfarkt og apopleksi. Selv om der er tale om en dobbeltblind, randomiseret undersøgelse, blev det besluttet før undersøgelsens start at justere resultaterne for eventuelle forskelle i kardiovaskulær risiko ved anvendelse af Framingham risk score (9) og sværhedsgraden af venstre ventrikulær hypertrofi på randomiseringstidspunktet.

Resultater

Vigtige patientkarakteristika fremgår af **Tabel 1**. I alt 9.193 patienter blev fulgt i gennemsnit i 4,8 år. Patienterne blev inkluderet i perioden fra juni 1995 til maj 1997 fra 945 centre i syv lande. Et primært effektmål blev registreret hos 1.096 patienter. 84% og 80% forblev i hele undersøgelsen på behandling med henholdsvis losartan og atenolol. Den gennemsnitlige dosering af losartan og atenolol hos de patienter, som forblev på randomiseret behandling, var henholdsvis 82 mg og 79 mg. Anvendelse af yderligere blodtryksnedsættende medikamenter, herunder hydrochlorthiazid fordelte sig ens i de to behandlingsgrupper (**Tabel 2**).

Blodtrykket blev reduceret markant i begge grupper. Systolisk blodtryk ved afslutningen eller ved seneste besøg før en primær kardiovaskulær hændelse var reduceret med $30,2 \pm 18,5 \text{ mmHg}$ og $29,1 \pm 19,2 \text{ mmHg}$ i henholdsvis losartan- og atenololgruppen. Diastolisk blodtryk var reduceret med $16,6 \pm 10,1$ og $16,8 \pm 10,1$ i henholdsvis losartan- og atenololgruppen. Blodtryksmålet på $\leq 140/90 \text{ mmHg}$ blev for systolisk blodtryks vedkommende opnået hos henholdsvis 49% og 46%. For diastolisk blodtryks vedkommende blev behandlingsmålet nået hos 89% i begge grupper.

Tabel 1. *Kliniske karakteristika.*

Kliniske karakteristika	Losartan (n=4.605)	Atenolol (n=4.588)
Alder (år)*	66,9 (7,0)	66,9 (7,0)
Kvinder	2.487 (54%)	2.476 (54%)
Blodtryk (mmHg)		
systolisk	174,3 (14,2)	174,5 (14,4)
diastolisk	97,9 (8,8)	97,7 (9,0)
Hjertefrekvens (slag/min)	73,9 (11,0)	73,7 (11,2)
BMI (kg/m ²)	28,0 (4,8)	28,0 (4,8)
Cornell volt-produktet (mm × ms)	2.834,4 (1.065,4)	2.824,1 (1.033,3)
Sokolow-Lyon (mm)	30,0 (10,6)	30,1 (10,4)
Rygere	729 (16%)	770 (17%)
Komplicerende sygdomme		
koronar hjertesygdom	771 (17%)	698 (15%)
cerebrovaskulære sygdomme	369 (8%)	359 (8%)
Perifere karsygdomme	276 (6%)	244 (5%)
Atrieflimren	150 (3%)	174 (4%)
Diabetes	586 (13%)	609 (13%)

Data er antal i %, hvis ikke andet angives.

*) Data er gennemsnit (SD).

Tabel 2. *Antal patienter på randomiseret medicin ved studiets afslutning eller forud for en kardiovaskulær hændelse.*

Medicindosering	Losartan n (%)	Atenolol n (%)
50 mg alene	434 (9)	436 (10)
50 mg plus yderligere medikamenter	844 (18)	930 (20)
100 mg med eller uden yderligere medikamenter	2.284 (50)	1.979 (43)
Ophørt med randomiseret behandling . . .	1.043 (23)	1.243 (27)

Det primære samlede effektmål blev reduceret 13% mere med losartanbaseret behandling end med atenololbaseret behandling, når der blev korrigeret for Framingham risk score og ekg-hypertrofi på randomiseringstidspunktet. Uden korrektion var den relative risikoreduktion med losartanbehandling 14,6% sammenlignet med atenololbehandling (Tabel 3). Der fandtes en 25% reduktion i apopleksi ved losartanbehandling sammenlignet med atenololbehandling. Der var ingen forskel på myokardieinfarkter i de to behandlingsgrupper. En justering for evt. forskelle på blodtryksniveau ved behandling ændrede ikke resultatet.

Hos patienter med mindre høj risiko (patienter uden kardiovaskulære sygdomme eller diabetes) fandtes den samme relative risikoreduktion som i hele materialet vedr. det primære sammensatte effektmål (18% reduktion, $p < 0,029$).

I losartangruppen blev der i undersøgelsestiden registreret 25% færre nye diabetestilfælde ($p < 0,001$). Der var færre bivirkninger i losartangruppen end i atenololgruppen. Ligeledes var ophør med behandling på grund af bivirkninger mindre hyppigt i losartangruppen end i atenololgruppen (Tabel 4).

Bedømt ud fra ekg var der en større reduktion i Cornell volt QRS-varighedsproduktet og Sokolow Lyon-kriteriet med losartan end med atenolol.

Diskussion

LIFE-undersøgelsen viser, at behandling med losartan reducerer kardiovaskulær morbiditet og mortalitet mere end behandling med atenolol. Der var en betragtelig blodtryksreduktion i begge grupper med en beskedne 1 mmHg's forskel i systolisk blodtryk til fordel for losartan. Justering for denne beskedne blodtryksforskelle ændrede ikke resultatet.

Indtil nu har man i andre klinisk kontrollerede undersøgelser med angiotensinkonverterende enzymhæmmere, calciumantagonister, betablokkere og diuretika ikke vist nogen forskel i behandlingseffekt vedr. reduktion i kardiovaskulære hændelser (1).

LIFE-undersøgelsens resultat kan for en meget stor del forklares ved den meget betydelige reduktion i cerebrovaskulære hændelser. En 25% yderligere reduktion i apopleksi med losartanbehandling end med atenololbehandling for samme blodtryksreduktion er et yderst vigtigt resultat, også set i lyset af at såvel fatale som nonfatale apopleksitilfælde er den hyppigste komplikation i både LIFE-undersøgelsen og i andre hypertensionsstudier i det seneste årti (10). Venstre ventrikelhypertrofi såvel bestemt ved ekg som ved ekkokar-

Tabel 3. Kardiovaskulære hændelser.

	Losartan (n=4.605) n (%)	Atenolol (n=4.588) n (%)	p
Primære sammensatte effektmål* . . .	508 (11)	588 (13)	0,021
Kardiovaskulær mortalitet	204 (4)	234 (5)	0,206
Apopleksi	232 (5)	309 (7)	0,001
Myokardieinfarkt	198 (4)	188 (4)	0,491

*) Kardiovaskulær mortalitet, apopleksi og myokardieinfarkter (antal af patienter med første hændelse).

Tabel 4. Bivirkninger.

	Losartan n (%)	Atenolol n (%)	p
<i>Præspecificerede bivirkninger</i>			
Angioneurotisk ødem	6 (0,1)	11 (0,2)	0,237
Bradykardi	66 (1)	391 (9)	<0,0001
Cancer	356 (8)	315 (7)	0,118
Kolde ekstremiteter	178 (4)	269 (6)	<0,0001
Hoste	133 (3)	113 (2)	0,220
Svimmelhed	771 (17)	727 (16)	0,247
Hypotension	121 (3)	75 (2)	0,001
Seksuel dysfunktion	164 (4)	214 (5)	0,009
Søvnforstyrrelser	30 (0,7)	38 (0,8)	0,333
<i>Yderligere »hyppige« bivirkninger</i>			
Albuminuri	213 (5)	293 (6)	0,0002
Hyperglykæmi	239 (5)	300 (7)	0,007
Træthed	691 (15)	802 (17)	0,001
Dyspnø	457 (10)	648 (14)	<0,0001
Ankelødemer	539 (12)	637 (14)	0,002

diografi er en stærk blodtryksafhængig prædikator for cerebrovaskulære hændelser (11).

Et andet vigtigt resultat er 25% færre tilfælde af nydiagnosticeret diabetes mellitus ved losartanbehandling. Lignende fund er gjort i en undersøgelse af angiotensin-konverterende enzymhæmmere (12). Det er tænkeligt, at forklaringen er, at betablokkerbehandlingen forværrer insulinresistens og dermed fremprovokerer diabetestilfælde, mens losartan er neutral i denne sammenhæng.

Hyppigheden af myokardieinfarkter var ens i de to behandlingsgrupper. Set i lyset af at betablokker har veldokumenteret kardioprotektiv virkning, er dette et opmuntrende resultat.

Antihypertensiv behandling begrænses jævnligt af bivirkninger. Bivirkninger ved brug af losartan var klart mindre hyppige og førte sjældnere til afbrydelse af behandlingen end bivirkninger ved brug af atenolol. Et væsentligt resultat er også, at bivirkningen angioneurotisk ødem blev registreret yderst sjældent, seks (0,1%) tilfælde ved losartan- og 11 (0,2%) ved atenololbehandling.

Konklusion

For samme blodtryksreduktion medførte behandling med losartan en yderligere 13% reduktion i kardiovaskulær morbiditet og mortalitet sammenlignet med ved behandling med atenolol. Forskellen skyldes hovedsagelig en 25% reduktion i cerebrovaskulære hændelser. Der var 25% færre tilfælde af nyopstået diabetes med losartanbehandling, færre bivirkninger og større regression i venstre ventrikelhypertrofi.

Den større behandlingsgevinst hos denne højrisikogruppe af patienter med hypertension og ekg-verificeret venstre ventrikelhypertrofi kunne også tyde på, at losartan ville forbedre behandlingsresultatet hos et bredere udsnit af de hypertensive patienter.

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