

lægetid på journalskrivning end diktering. Om fordelene ved journalen opvejer ulemperne, må forsøges afklaret ved auditeringer, spørgeskemaer og sammenligningsundersøgelser med andre former for journalværktøjer. I fremtiden vil akutjournalen blive søgt videreudviklet, så f.eks. basisoplysninger, som sygeplejersker registrerer, og vitalværdier fra skopet automatisk integreres i lægens journal, hvilket vil spare tid for alle parter. I sidste ende er målet at udvikle akutjournalen, så den er let for lægerne på akut-

afdelingerne at bruge, og samtidig tilstrækkelig dækkende til, at stamafdelingerne får det fulde udbytte af en god primærjournal.

KORRESPONDANCE: *Seyed Ehsan Taran*, Hvidovrevej 221 c, st., 2650 Hvidovre. E-mail: ehsantara@hotmail.com

ANTAGET: 13. september 2010

FØRST PÅ NETTET: 18. april 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

TAKSIGELSER: Vi takker *Søren W. Rasmussen* og *Henning Jans*, ledende overlæger på akutafdelingerne ved henholdsvis Holbæk og Køge Sygehus, samt vice-direktør ved Sygehus Nord, Region Sjælland, dr.med. *Teis Andersen* for værdifulde samtaler.

Effekten af calciumantagonister ved hypertension – en gennemgang af et Cochranereview

Ole Lederballe¹ & Hans Ibsen²

RESUME

Cochraneanalysen omfatter data fra 18 undersøgelser, i alt 14.000 patienter. Calciumkanalblokkerne (CCB) var betablokkerne overlegne mht. reduktion i apopleksi. CCB fandtes at være ringere end diuretika mht. reduktion af hjertesvigt. Et diskutabelt fund, da hjertesvigt ofte ikke er præcist adjudikeret. CCB fandtes at være angiotensinkonverterende enzym-hæmmere og angiotensin-receptor-blokkere overlegne vedr. apopleksireduktion, hvilket kan forklares ved forskelle i behandlingsblodtryk. Vi finder ikke, at analysens entydige anbefaling af et diuretikum som førstevalgspræparat frem for calciumblokker er retfærdiggjort.

Calciumkanalblokkerne (CCB) eller calciumantagonisterne, som stofklassen oprindeligt blev døbt af *Albert Fleckenstein*, har gennemlevet flere op- og nedture siden introduktionen til primært brug på indikationen angina pectoris sent i 1970'erne. Det antihypertensive potentiale stod tidligt ret klart, men det først indregistrerede dihydropyridin, nifedipin, havde en lidt lunefuld farmakokinetik og -dynamik, der gav klassen et blakket ry – og medførte, at anvendelsen ved arteriel hypertension kun langsomt kom i gang. Hertil kom, at case-kontrol-studier flere år senere tydede på, at stofgruppen kunne være associeret med en øget risiko for cancer, gastrointestinal blødning og overdødelighed (**Figur 1**) – påstande, som det tog år at mane i jorden, først og fremmest fordi tidlige ran-

domiserede undersøgelser (RCT) af denne stofgruppe ikke eksisterede [1]. Det seneste tiår har imidlertid givet os en række større og mindre undersøgelser, der dokumenterer stofgruppens absolutte værdi i hypertensionsbehandlingen, og det er fortjenstfuldt, at der nu ydermere foreligger indtil flere metaanalyser, der kaster lys over området.

RESULTATER

Hovedresultatet fra de poolede data fra 18 randomiserede, sammenlignende undersøgelser med i alt flere end 140.000 patienter viste ingen forskel i total mortalitet mellem CCB og andre førstehåndsmiddelbaserede regimer. CCB var betablokkerne (BB) klart overlegne mht. *stroke* (forskul 23%) og marginalt bedre mht. kardiovaskulære hændelser og mortalitet. CCB-baserede regimer fremstod ifølge analysen klart ringere end de diuretikumbaserede, når det gjaldt udvikling af kongestivt hjertesvigt (37% øget risiko) – men også angiotensinkonverterende enzym-hæmmere (ACEI) og angiotensinreceptorblokkere (ARB) var underlegne (16% og 20% øget risiko). CCB var bedre end ACEI og ARB mht. at reducere endepunktet *stroke* og også bedre end ARB, når det gjaldt om at forebygge forekomsten af myokardieinfarkt.

Cochraneanalysens forfattere konkluderer, at diuretika bør være det foretrukne førstehåndsmiddel, når det gælder reduktion i kardiovaskulære hændelser hos hypertensionspatienter. Endvidere konklude-

EVIDENSBASERET MEDICIN

1) Medicinsk Afdeling M, Regionshospitalet Viborg, og
2) Kardiologisk Afsnit, Medicinsk Afdeling, Holbæk Hospital

res, at CCB er at foretrække frem for BB. Vedrørende de fundne mindre forskelle i analysen manes til forsigtighed mht. at drage vidtgående konklusioner.

KOMMENTARER

De 18 RCT udviser betydelig diversitet mht. kohortestørrelse, udvælgelseskriterier (f.eks. komorbiditet, etnicitet og alder), observationsvarighed og frafaldsfrekvens. Hertil kommer, at primære og sekundære endepunkter ligeledes udviser en vis forskellighed og tydeligvis forskelle mht. robuste kriterier for de enkelte endepunkter. Endelig er der i de fleste indgående RCT rekrutteret ældre patienter med en relativt høj kardiovaskulær risiko og et deraf følgende behov for hurtig adjuvering af farmaka fra andre klasser. Så det er klart, at metaanalysen kun giver sparsom information om, hvad de sammenlignede farmaka kan yde i monoterapi. Kun i en enkelt post hoc-analyse fra VALUE-undersøgelsen har man forsøgt at eksplorere i dette aspekt [2]. Endvidere har der i flertallet af studierne pga. design oftest været begrænsede muligheder for valgfrihed mht. adderet terapi, således at man ofte ret beset har måttet anvende rationelt uhenigtsmæssige kombinationer (f.eks. i de qua deres størrelse så vigtige undersøgelser som ALLHAT [3] og STOP-2 [4]).

Calciumkanalblokkere versus diuretika

I et land som Danmark, hvor diuretika traditionelt har en så dominerende plads som førstehåndsmiddel ved hypertension, er sammenligningen CCB vs. diuretika måske den mest interessante. Her har resultaterne fra det store ALLHAT-studie og det lidt mindre INSIGHT-studie [5] haft afgørende indflydelse på metaanalysens hovedkonklusion. I begge undersøgelser peges der på en øget risiko for udvikling af hjertesvigt ved brug af CCB. ALLHAT er behæftet med afgørende svagheder i design (svære begrænsninger

mht. valg af adderet medicin og et stort kontingent af afroamerikanere) og gennemførelse (stort frafald og overkrydsning mellem behandlingsarmene).

Det er tankevækkende, at man i en metaanalyse, der i 2000 omfattede 23.000 patienter [6] (og altså ikke indbefattede ALLHAT, men medtog INSIGHT) ikke kunne finde nogen signifikant overrisiko for hjertesvigt ved sammenligning mellem CCB og diuretika/BB-regimer. Det er evident, at begge RCT ikke har haft lige strikte kriterier for diagnosen af dette endepunkt. I INSIGHT rapporterede man således om frekvenser af hjertesvigt på 0,9% i CCB-gruppen og 0,3% i diuretikagruppen, hvor man i ALLHAT i skarp kontrast fandt henholdsvis 10,2% og 7,7%. Umiddelbart burde de to undersøgelser mht. til patientrekruttering (undtagen i henseende til etnicitet) være sammenlignelige. Det er nærliggende at antage, at mere lempelige kriterier for hjertheinsufficiens har været appliceret i ALLHAT end i INSIGHT, idet endepunktregistreringen i ALLHAT alene baserede sig på indberetningen fra den behandlende læge og kun i en stikprøve på 10% blev underkastet et egentligt review af en endepunktkomite. Og i lyset af den velkendte optræden af dekliv ødemtendens som et lokalfænomen under CCB-behandling (der rapporteres om hyppigheder op til 25% i de indgående RCT) skal en del af forklaringen på den fundne forskel mellem behandlingsgrupperne måske findes her.

Yderligere støtte til berettiget tvivl om CCB's farlighed i henseende til udvikling af hjertesvigt finder vi i det store ASCOT-studie [7] hvor tendensen for dette endepunkt om noget faldt ud til fordel for det amlodipin/peridoprilbaserede regime over for det atenolol/bendroflumethiazidbaserede. Endelig peger flere placebokontrollerede undersøgelser (f.eks. analysen af hypertensionskohorten i ACTION-undersøgelsen [8]) på, at CCB har signifikante hjertesvigtforebyggende effekter.

Calciumkanalblokkere versus betablokkere

Når det gælder *stroke*, der synes at være et endepunkt, som primært er afhængig af størrelsen af blodtryksreduktionen, dokumenteres der i metaanalysen en overbevisende overlegenhed af CCB over for BB. I delresultater fra ASCOT-studiet har man redegjort for den begrænsede effekt af tenormin på det centrale blodtryk, og det er naturligt at se dette som en del af forklaringen på den ringere effekt af BB ± diuretikumregimet. Cochraneanalysen er således med til at cementere den lavere placering, som nyere behandlingsrekommendationer har givet BB. Alle studierne er imidlertid gennemført med BB af ældre type (fortrinsvis atenolol). Hvorvidt behandling med de nyere stoffer, der teoretisk har gunstige tillægseffekter,



Overskrift fra en artikel i tabloidpressen på det tidspunkt, hvor man i case-kontrol-studierne advarede mod anvendelse af calciumblokkere i hypertensionsbehandlingen.





ABSTRACT

Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension

Ning Chen¹, Muke Zhou¹, Mi Yang¹, Jian Guo¹, Cairong Zhu², Jie Yang¹, Yucai Wang³, Xue Yang¹, Li He¹

1) Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China.

2) Epidemic Disease & Health Statistics Department, School of Public Health, Sichuan University, Sichuan, China.

3) West China Hospital, Sichuan University, Sichuan, China.

Contact address: Li He, Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Wai Nan Guo Xue Xiang #37, Chengdu, Sichuan, 610041, China. heli2003new@126.com.

Editorial group: Cochrane Hypertension Group.

Publication status and date: New, published in Issue 8, 2010.

Review content assessed as up-to-date: 6 November 2009.

Citation: Chen N, Zhou M, Yang M, Guo J, Zhu C, Yang J, Wang Y, Yang X, He L. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 8. Art. No.: CD003654. DOI: 10.1002/14651858.CD003654.pub4.

Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

BACKGROUND

Calcium channel blockers (CCBs) are a relatively new antihypertensive class. The effect of first-line CCBs on the prevention of cardiovascular events, as compared with other antihypertensive drug classes, is unknown.

OBJECTIVES

To determine whether CCBs used as first-line therapy for hypertension are different from other first-line drug classes in reducing the incidence of major adverse cardiovascular events.

SEARCH STRATEGY

Electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE and the WHO-ISH Collaboration Register (up to May 2009) were performed. We also checked the references of published studies to identify additional trials.

SELECTION CRITERIA

Randomized controlled trial (RCT) comparing first-line CCBs with other antihypertensive classes, with at least 100 randomized hypertensive participants and with a follow-up of at least two years.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two authors independently selected the included trials, evaluated the risk of bias and entered the data for analysis.

MAIN RESULTS

Eighteen RCTs (14 dihydropyridines, 4 non-dihydropyridines) with a total of 141,807 participants were included. All-cause mortality was not different between first-line CCBs and any other first-line antihypertensive classes. CCBs reduced the following outcomes as compared to β -blockers: total cardiovascular events (RR 0.84, 95% CI [0.77, 0.92]), stroke (RR 0.77, 95% CI [0.67, 0.88]) and cardiovascular mortality (RR 0.90, 95% CI [0.81, 0.99]). CCBs increased total cardiovascular events (RR 1.05, 95% CI [1.00, 1.09], $p = 0.03$) and congestive heart failure events (RR 1.37, 95% CI [1.25, 1.51]) as compared to diuretics. CCBs reduced stroke (RR 0.89, 95% CI [0.80, 0.98]) as compared to ACE inhibitors and reduced stroke (RR 0.85, 95% CI [0.73, 0.99]) and MI (RR 0.83, 95% CI [0.72, 0.96]) as compared to ARBs. CCBs also increased congestive heart failure events as compared to ACE inhibitors (RR 1.16, 95% CI [1.06, 1.27]) and ARBs (RR 1.20, 95% CI [1.06, 1.36]). The other evaluated outcomes were not significantly different.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Diuretics are preferred first-line over CCBs to optimize reduction of cardiovascular events. The review does not distinguish between CCBs, ACE inhibitors or ARBs, but does provide evidence supporting the use of CCBs over β -blockers. Many of the differences found in the current review are not robust and further trials might change the conclusions. More well-designed RCTs studying the mortality and morbidity of patients taking CCBs as compared with other antihypertensive drug classes are needed for patients with different stages of hypertension, different ages, and with different co-morbidities such as diabetes.

ville give et andet resultat, er naturligvis foreløbig spekulativt.

hvor CCB måske kan sløre diagnostikken af små infarkter.

Calciumkanalblokkere versus angiotensinkonverterende enzym-hæmmere/angiotensinreceptorblokkere

Man har påvist noget bedre effekt på *stroke* af CCB end af begge de to reninsystemantagonister – et fund som tvangfrit kan tilskrives forskelle i de opnåede blodtryk. I henseende til myokardieinfarkt blev der ikke fundet nogen forskel for ACEI's vedkommende, men der blev fundet en signifikant ringere effekt af ARB. Denne forskel kan forekomme besynderlig, men må tolkes i lyset af, at de overvejende tidlige undersøgelser med ACEI er udført med ældre koronar-kardiagnostik, hvorimod de kun to indgående ARB-studier (med VALUE-studiet som det kvantitativt helt dominerende) bæres af moderne troponindiagnostik,

SAMMENFATNING

Overordnet må det siges, at en Cochraneanalyse af denne type mht. valg af førstevalgspræparat giver svar med store begrænsninger. Det vigtigste er, at der ikke påvises generelle svagheder ved valg af CCB. I analysen udtaler man sig om effekterne på relativt kort sigt i en gruppe af overvejende ældre højrisikopatienter, men man kan ikke sige meget om effekterne af en livslang behandling, der i de fleste tilfælde institueres i de yngre år hos patienter med mindre komorbiditet. Faktorer som komplians, behandlingspris og behov for jævnlig biokemisk monitorering vil uvægerligt også påvirke behandlingsvalget. Som vi ser analysen, kan den ikke retfærdiggøre forfatterens

entydige anbefaling af et diuretikum som førstevalgs-præparat frem for en calciumkanalblokker. Et andet aspekt er dog, at et flertal af vore patienter vil have behov for flere farmaka for at nå behandlingsmålet, og her vil diuretika alligevel oftest komme til at indgå i kombinationen.

KORRESPONDANCE: Ole Lederballe, Medicinsk Afdeling M, Regionshospitalet Viborg, 8800 Viborg. E-mail: lederballe@dadlnet.dk

ANTAGET: 23. marts 2011

FØRST PÅ NETTET: 16. maj 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk.

LITTERATUR

- Opie L. New developments in the calcium channel antagonist controversy. *Circulation* 1997;95:1668-9.
- Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE et al. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial. Outcomes in patients receiving monotherapy. *Hypertension* 2006;48:385-91.
- The Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new anti-hypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with hypertension. 2. *Lancet* 1999;354:1751-6.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;355:1955-64.
- Dahlöf B, Sever P, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
- Elliott HL, Meredith PA. Preferential benefits of nifedipine GITS in systolic hypertension and in combination with RAS blockade: further analysis of the "ACTION" database in patients with angina. *J Hum Hypertens* 2011;25:53-70.



JULENUMMER 2011



Ugeskrift for Læger vil gerne i julenummeret publicere artikler, som er sjove og lettere at fordøje, end almindelige videnskabelige artikler er. Siget med artiklerne til julenumrene er, at de gerne skal få læseren til først at trække på smilebåndet og derefter give stof til eftertanke. Dvs. der skal være en relevant vinkel for lægerne.

Vi efterspørger derfor artikler, som behandler »skæve« videnskabelige emner, men stadig er opbygget som regelrette artikler, og data må ikke være opdigtet. Det kan være originalartikler, kasuistikker, litteraturgennemgange mv. Der er fuldstændigt frit emnevalg, så det er bare at gå i gang.

Undtagelsesvist skal disse artikler ikke *uploades* i det elektroniske manuskriptsystem, men sendes direkte på e-mail til hc@dadl.dk

Redaktionen



KLARINGSRAPPORT – 2011, RESUME

Multipel endokrin neoplas

Klaringsrapport – 2011, resume

Multiple endokrine neoplasier

Multiple endokrine neoplasier (MEN) omfatter sjældne sygdomme med hyper- eller neoplas af endokrine kirtler. Formålet med rapporten er at opdatere patientforløbsprogrammet for MEN og at sikre en høj kvalitet af behandlingen. Den omhandler primært syndromerne MEN1, MEN2A, MEN2B og familiært medullært thyroideakarcinom. MEN1 skyldes mutation i genet *MEN1* og består af kombinationer af primær hyperparatyroidisme, hypofyseadenom, pankreatikoduodenale tumorer og binyretumorer:

- Primær hyperparatyroidisme (ca. 99% er sporadisk) kan forekomme som led i både MEN1 og MEN2A, men ikke MEN2B. Diagnosen stilles ved påvisning af forhøjet ioniseret calcium og forhøjet parathyroideahormon.
- I hypofyseforlappen ses hyppigst prolaktinomer, og også ikke-hormonproducerende tumorer forekommer.
- Pankreatikoduodenale tumorer er multicentriske og potentielt maligne. Ofte ses hyperplasi og deraf følgende hypersekretion af flere hormoner.
- Binyretumorer drejer sig histopatologisk om bilateral kortikal hyperplasi eller adenomer, i meget sjældne tilfælde adrenokortikalt karcinom.

MEN2 skyldes mutationer i *RET*-protoonkogenet og består af kombinationer af medullært thyroideakarcinom, fæokromocytom og primær hyperparatyroidisme (se ovenfor):

- Medullært thyroideakarcinom udgår fra de parafollikulære C-celler og secernerer calcitonin, der kan bruges om tumormarkør.
- Fæokromocytom viser sig ofte ved anfaldsvis hovedpine, svedtendens, palpitationer og hypertension. Screeningsprocedure vil være måling af urinudskillelse af katekolaminer og/eller plasma-metanefriner.

Ved MEN2B kan ses en Marfanlignende fænotype og/eller mukokutane neuromer.

Diagnoserne MEN1 og MEN2 stilles som udgangspunkt på diagnostiske kriterier. I familier med MEN1 eller MEN2, hvor der ikke er identificeret en disponerende mutation, kan en given persons risiko vurderes ud fra forekomsten af sygdom i familien samt personens alder og familiære relation til de afficerede i slægten.

Klaringsrapporten gennemgår genetisk udredning ved MEN, anfører anbefalet biokemisk screening ved mistanke om MEN og biokemisk kontrol, efter diagnosen er stillet, anfører muligheder for billeddiagnostik og berører de operative muligheder. Endvidere listes genetiske differentialdiagnoser til MEN.

Dansk Endokrinologisk Selskab,
Dansk Selskab for Klinisk Biokemi og
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

www.ugeskriftet.dk/portal/page/portal/LAEGERDK/UGESKRIFT_FOR_LAEGER/
KLINISKE_VAERKTOEJER/KLARINGSRAPPORTER