

# Hypertension – er det lige meget, hvordan vi sænker blodtrykket?

Forskningsansvarlig overlæge Jesper Mehlsen

Frederiksberg Hospital, Klinisk Fysiologisk/nuklearmedicinsk Afdeling

Ovenstående spørgsmål har været til diskussion i mange år, hvor nogle har ment, at det vigtigste er at sænke blodtrykket, og at man derfor bør vælge de billigste præparater, mens andre har været fortalere for, at man bør vælge lægemidler efter farmakodynamiske egenskaber, uanset hvad indkøbsprisen måtte være. Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) har været med til at stimulere denne debat – ikke mindst i Danmark – og formålet med denne artikel er at sandsynliggøre, at svaret på det indledende spørgsmål må være benægtende.

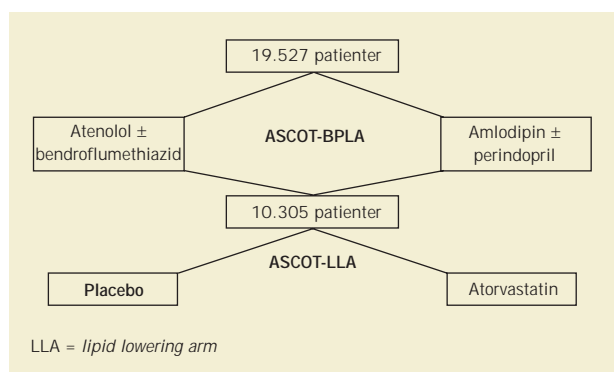
ASCOT var tilrettelagt med henblik på at teste to hypoteser. Den første hypotese var, at mere tidssvarende antihypertensiva ville være bedre til at forbygge koronar hjertesygdom end de ældre lægemidler (ASCOT-*blood pressure lowering arm* (BPLA) [1]). Den anden hypotese var, at tillæg af et statin i lav dosis til patienter med hypertension og moderat øget kardiovaskulær risiko ville give en ekstra beskyttelse mod kardiovaskulær sygdom sammenlignet med placebo (ASCOT-*lipid lowering arm* (LLA) [2]). Det samlede studie omfattede 19.257 patienter fra de britiske øer og de nordiske lande, og af disse indgik 10.305 patienter med totalcholesterol under 6,5 mmol/l i ASCOT-LLA (Figur 1). Alle patienter skulle ud over hypertension have mindst tre yderligere kardiovaskulære risiko-

faktorer. De hyppigste risikofaktorer var mandligt køn og alder over 55 år, hvilket resulterede i, at 77% af patienterne var mænd, og at gennemsnitsalderen var 63 år (standarddeviation: 8,6 år). Godt 80% var i antihypertensiv behandling ved inklusionen, og hovedparten var overvægtige (gennemsnitlig *body mass index*: 28,7), mens kun en tredjedel var rygere. Type 2-diabetes forekom hos 27%, og 22% havde tegn på kardial belastning i form af hypertrofi af venstre ventrikel.

I ASCOT-BPLA blev patienterne randomiseret til behandling med betablokker (atenolol) med eller uden tillæg af diuretikum (bendroflumethiazid) eller til behandling med en calciumantagonist af dihydropyridingruppen (amlodipin) med eller uden tillæg af angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmer (perindopril) (Figur 2). Denne del af studiet blev gennemført som et prospektivt, randomiseret, åbent studie med blindet bedømmelse af endemål (PROBE-design). I ASCOT-LLA blev patienterne randomiseret til atorvastatin 10 mg eller placebo i et prospektivt, randomiseret, dobbelt-blindet forløb.

ASCOT-LLA [2] blev stoppet før tid efter en gennemsnitlig opfølgningstid på 3,3 år, idet der på dette tidspunkt var 100 kardiovaskulære tilfælde i den statinbehandlede gruppe og 154 tilfælde i den placebobehandlede gruppe ( $p = 0,0005$ ). Der var signifikant reduktion af såvel apopleksi som koronarsygdom. Ved den afsluttende kontrol var totalcholesterol reduceret med 1,1 mmol/l hos den aktivt behandlede gruppe sammenlignet med hos placebogruppen. En sundhedsøkonomisk analyse viste, at statinbehandling af denne patientgruppe var omkostningseffektiv med en udgift på ca. 90.000 kr. pr. sparet kardiovaskulære tilfælde [3]. Med udgangspunkt i denne del af studiet anbefales det i den europæiske rekommandation for hypertension [4], at man overvejer behandling med statin hos hypertensionspatienter, der har høj risiko for kardiovaskulær sygdom, selv om deres kolesterolniveau ikke er forhøjet.

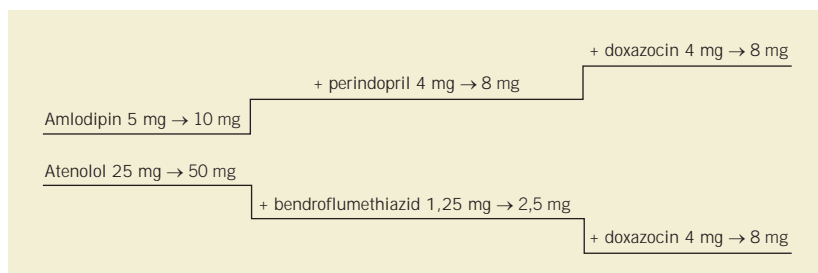
ASCOT-BPLA [1] blev også stoppet før tid efter en gennemsnitlig opfølgningsperiode på 5,5 år, idet der på det tidspunkt var konstateret flere dødsfald blandt de patienter, der fik behandling baseret på atenolol (820 tilfælde) end blandt dem, der fik amlodipinbaseret behandling (738 tilfælde,  $p < 0,025$ ). Ved den tidlige afslutning var det ikke muligt at afgøre, om der var forskel mellem de to behandlingsregimer med hensyn til forekomst af koronar hjertesygdom (den primære måleparameter), men der blev fundet lavere forekomst af apopleksi ( $p = 0,0003$ ) og kardiovaskulære tilfælde som samlet gruppe ( $p < 0,0001$ ). Der var flere patienter som fik type 2-diabetes ved behandling baseret på atenolol med eller uden bendroflumethiazid (799) end ved behandling med



**Figur 1.** Studiedesign. I Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) blev patienterne randomiseret til to forskellige antihypertensive behandlingsregimer i et åbent, randomiseret, prospektivt design med blinding af endemålene (ASCOT-*blood pressure lowering arm* (BPLA)). Patienter med totalcholesterol  $< 6,5$  mmol/l blev inkluderet i et placebokontrolleret design med henblik på en eventuel additiv effekt af behandling med atorvastatin 10 mg.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

**Figur 2.** Behandlingskema i *blood pressure lowering arm*. Den antihypertensive behandling i Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial fulgte et fastlagt regimen med i alt seks trin med henblik på at opnå et blodtryk < 140/90 mmHg eller 130/80 mmHg hos patienter henholdsvis uden eller med type 2-diabetes mellitus. Efter sjette trin blev det anbefalet at supplere med aldosteronantagonist eller et centralt virkende antihypertensivum.



amlodipin med eller uden perindopril (567,  $p < 0,0001$ ). Blodtrykket blev samlet set reduceret fra 164/95 mmHg til 137/78 mmHg udregnet som gennemsnit for hele forløbet, og det systoliske og diastoliske blodtryk var henholdsvis 2,7 mmHg og 1,9 mmHg lavere hos gruppen, der blev behandlet med amlodipin med eller uden perindopril, end hos gruppen, der blev behandlet med betablokker. En sundhedsøkonomisk analyse viste, at antihypertensiv behandling med amlodipin med eller uden perindopril var omkostningseffektiv med en udgift på ca. 110.000 kr. pr. sparet kardiovaskulære tilfælde og ca. 140.000 kr. pr. vundet kvalitetsår [5]. Efter udløb af patentet på amlodipin er prisen på dette præparat faldet betydeligt, og udgiften pr. vundet kvalitetsår kan nu beregnes til 65.000 kr., hvilket anses for at være lavt [6]. Sammen med andre hypertensionsstudier har ASCOT-BPLA ført til, at antihypertensiv behandling med betablokker er belagt med en række forbehold i de seneste europæiske rekommandationer [4], og at kombination af betablokkere med thiaziddiuretika ikke længere anbefales.

I ASCOT-LLA indgik der i alt 2.532 patienter med type 2-diabetes og en analyse af denne patientgruppe [7] viste lavere forekomst af kardiovaskulære tilfælde ved aktiv behandling (116 tilfælde) end ved behandling med placebo (151,  $p = 0,036$ ). De tilsvarende forhold i ASCOT-BPLA er ikke publiceret, men statistisk analyse af det samlede patientmateriale, hvori der indgik 5.135 patienter med type 2-diabetes, viste ingen forskel i behandlingseffekt mellem denne patientgruppe og de øvrige hypertensionspatienter.

Ved kombination af de to dele af ASCOT-studiet har det været muligt at vurdere en eventuel interaktion mellem statinbehandling og de to forskellige antihypertensive regimener [8]. I gruppen, der blev behandlet med amlodipin med eller uden perindopril, resulterede aktiv statinbehandling i en relativ reduktion af kardiovaskulære tilfælde med 53% ( $p < 0,0001$ ), mens effekten af statin ikke var signifikant i den gruppe, der fik behandling med atenolol med eller uden bendroflumethiazid. Resultatet har rejst den hypotese, at der kunne være klinisk betydende interaktion mellem statinbehandling og antihypertensiv medicin.

I det største substudie i ASCOT evaluerede man en eventuel forskel mellem de to antihypertensive regimener på det beregnede centrale blodtryk (*conduit artery function evaluation*

(CAFE)) [9]. Studiet inkluderede 2.073 patienter fra fem centre i Storbritannien og Irland. Patienterne var repræsentative for det samlede materiale og blev fulgt i op til fire år. Det systoliske og diastoliske blodtryk ved aortaroden blev estimeret ved brug af applanationstonometri. Der var ingen forskel i det systoliske armblodtryk mellem de to behandlingsgrupper (forskelle: 0,7 mmHg,  $p = 0,2$ ), mens det centrale systoliske blodtryk i gennemsnit var 4,3 mmHg lavere hos den gruppe, der fik behandling med amlodipin med eller uden perindopril, end hos dem, der blev behandlet med atenolol med eller uden bendroflumethiazid. Substudiet viste samtidigt, at forekomst af kardiovaskulære tilfælde var tæt associeret med det centrale pulstryk. CAFE-studiet giver muligvis svar på, hvorfor det antihypertensive regimen med primært kardilaterende lægemidler (amlodipin/perindopril) har en mere gunstig effekt på kardiovaskulære følgetilstande ved hypertension end anden behandling.

Resultaterne fra ASCOT bør på grund af studiets størrelse og patientmaterialets sammensætning have væsentlig indflydelse på beslutningsgrundlaget for medikamentel intervention ved hypertension. I lighed med Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) [10] har ASCOT vist, at det ikke er lige meget, hvordan blodtrykket sænkes, og endvidere viser ASCOT, at statin bør indgå i behandlingen af hypertensionspatienter, der har moderat øget

## Faktaboks

Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-studiet har vist at:

Tillæg af atorvastatin hos hypertensionspatienter med totalcholesterol < 6,5 mmol/l reducerer forekomst af apopleksi og koronartilfælde sammenlignet med placebo.

Behandling med amlodipin ± perindopril reducerer forekomst af død af alle årsager, apopleksi, koronartilfælde og nyopstået diabetes sammenlignet med behandling med atenolol ± bendroflumethiazid.

Behandling med atorvastatin såvel som med amlodipin ± perindopril er omkostningseffektiv.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

risiko for kardiovaskulær sygdom. Endelig har studiet vist, at den mere tidssvarende behandling på lang sigt er omkostningseffektiv.

Korrespondance: *Jesper Mehlsen*, Klinisk Fysiologisk/nuklearmedicinsk Afdeling, Frederiksberg Hospital, DK-2000 Frederiksberg. E-mail: j\_mehlsen@mac.com

Antaget: 8. januar 2008

Interessekonflikter: Modtaget honorar som underviser fra Abbot, AstraZeneca, Bristol Meyer Squibb, Boehringer Ingelheim, Meda, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi Aventis og Servier. Ledet/deltaget i forskningsprojekter sponsoreret af: Bristol Meyer Squibb, Pfizer, Sanofi Aventis og Servier.

## Litteratur

1. Dahlöf B, Sever PS, 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
2. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
3. Lindgren P, Buxton M, Kahan T et al. Cost-effectiveness of atorvastatin for the prevention of coronary and stroke events: an economic analysis of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:29-36.
4. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
5. Lindgren P, Buxton M, Kahan T et al. Economic evaluation of ASCOT-BPLA: antihypertensive treatment with an amlodipine-based regimen is cost-effective compared to an atenolol-based regimen. *Heart* 2008;94:e4.
6. The Swedish National Board of Health and Welfare's Guidelines for Cardiac Care 2004. Stockholm: The National Board of Health and Welfare, 2004.
7. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1151-7.
8. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006;27:2982-8.
9. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the conduit artery function evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006;113:1213-25.
10. 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.

## Primær vaskulitis i barnealderen – nye klassifikationskriterier

Professor Troels Herlin & overlæge Susan Nielsen

Århus Universitetshospital, Skejby, Børneafdelingen, og Righospitalet, Juliane Marie Centret, Pædiatrisk Klinik II

Vaskulitis defineret som en inflammatorisk proces i blodkar betragtes enten som en primær sygdom eller som en sekundær lidelse til andre reumatologiske lidelser, infektioner eller brug af medikamina. Hos voksne har primær vaskulitis traditionelt været klassificeret efter blodkarrenes størrelse i The Chapel Hill Classification Criteria (CHCC), men disse har nu været genstand for diskussion [1], og CHCC er ikke valideret for juvenile former. Vaskulitissygdommene rammer både voksne og børn, men nogle sygdomme, som Kawasaki sygdom (KS) og Henoch-Schönleins purpura (HSP), ses næsten udelukkende hos børn, og omvendt ses arteritis temporalis praktisk talt ikke i barnealderen. De øvrige vaskulitissygdomme er sjældne hos børn og har særegen klinik og prognose for børn. Som en konsekvens heraf er der for primær vaskulitis hos børn foreslået nye klassifikationskriterier (Tabel 1) [2], der i øjeblikket valideres i et internationalt multicenterstudie.

### Henoch-Schönleins purpura

Den mest almindelige form for primær systemisk vaskulitis hos børn er HSP, der er karakteriseret ved palpabel purpura, arthritis, abdominalsmerter og nefritis (Tabel 2). HSP involverer de små kar. Sygdommen ses primært hos børn med en incidens på 13,5-22 ud af 100.000, og 90% er under ti år. Drengpige-ratioen er 1,5-2.

Man skal være opmærksom på diagnosen ved nontrombocytopen palpabel purpura lokaliseret distalt på underekstremiteterne, nates og albueregionerne. Forbigående arthritis optræder hos 60-80%. Gastrointestinale symptomer (75%) ses som abdominale kolikker, kvalme, opkastninger, men blødning per rectum ses sjældent. Renal affektion ses hos op mod 50%, hvoraf de 97% af tilfældene vil vise sig inden for de første tre måneder, primært som isoleret hæmaturi. Progressiv glomerulonefritis (GN) med udvikling af hypertension og renal insufficiens ses relativt sjældent. Cerebrale læsioner kan ses. Laboratorieundersøgelser er ikke diagnostiske. Trombocytose forekommer hyppigt efter den første uge.

Patogenesen til HSP er ikke afklaret. Epidemiologiske studier viser tydelig sæsonvariation med øget incidens efterår og vinter, hvilket tyder på, at sygdommen er infektionsrelateret. Genetiske polymorfier for interleukin (IL)-1, IL-8 og vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) er fundet at være associeret