# BLODTRYCKET

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin • 2008 • Volym 24 • Nr 3

## Rapporter från Hypertension 2008 i Berlin
## Kardiovaskulära Vårmötet i Malmö

**Blodtrycket**
Tidskrift för Svenska Hypertonisällskapet och Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin (SVM)

**Redaktör och ansvarig utgivare**
Professor Fredrik Nyström
EM-kliniken
Universitetssjukhuset i Linköping
581 85 Linköping
Tel. 013-22 77 49
Fredrik.Nystrom@lio.se

**Redaktionsmedlemmar**
Isak Lindstedt
Magnus Wijkman

**Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicins styrelse**
Thomas Kahan (ordförande)
Lars Lind (vice ordförande)
Lisa Kurland (sekreterare)
Ingar Timberg (kassör),Stefan Agewall, Kristina Björkelund-Bodegård, Lena Bokemark, Inger Norvinnsdotter, Per-Olov Hansson, Karin Manhem, Fredrik Nyström, Per Svensson, Thomas Thulin, Per Wester

**Svenska Hypertonisällskapet**
Thomas Kahan (ordförande)
Fredrik Nyström (sekreterare)
Inger Norvinsdotter Borg (kassör)

**Adressändringar**
Mediahuset i Göteborg AB
blodtrycket@mediahuset.se
Fax 031-84 86 82
och
Ingar Timberg
ingar.timberg@skane.se

**Annonser**
Mediahuset i Göteborg AB,
Marieholmsgatan 10,
415 02 Göteborg. Tel. 031-707 19 30

Layout: Gunnar Brink
gunnar@mediahuset.se

Tryckt hos Åkessons Tryckeriaktiebolag, Emmaboda. Tel. 0471-482 50

BLODTRYCKET trycks på miljögodkänt papper

© Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin/Svenska Hypertonisällskapet 2008

ISSN 1400–0814

OMSLAGSFOTO: Fredrik Nyström

Miljömärkt trycksak Lic.nr. 341 093
Åkessons Tryckeri, Emmaboda

# Innehåll

Nr 3 2008 Volym 24

77 **Ledare**

79 **Från redaktionen**

81 **Blodtrycksforskning från hela världen**
Rapport från Hypertension 2008 i Berlin

81 **Betablockerare vid kardiovaskulär sjukdom: modernt eller föråldrat?**
Rapport från Kardiovaskulära Vårmötet i Malmö

95 **Aktuell artikel: kost för viktminskning**

97 **Färsk avhandling om hypertoni och endotelskada vid tidig födsel**

100 **Blodtrycksmätning – korta och tjocka överarmar**

103 **Nytt läkemedel som skyddar mot hjärtinfarkt**

105 **Rapport från kursen i hypertoni och hypertonibehandling för sjuksköterskor**

106 **Nya rön om aliskiren**

107 **Gräv där du står – gräv i Gränna**

110 **Kongresskalender**

**www.hypertoni.org**

# Vår, sommar, höst och vinter är bäst!

**Har sommaren varit bra? Hösten är nu här och jag hoppas att Du hör till dem som tycker att det också är en fin årstid. Ja, frågan är om inte alla fyra årstider var och en är bäst?**

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin kan snart lägga sitt första verksamhetsår efter sammangåendet mellan Svenska Hypertonisällskapet och Svensk förening för medicinsk angiologi bakom sig. Redan har föreningen varit delaktig i många aktiviteter. Den uppskattade kursen Hypertoni för sjuksköterskor genomfördes åter med framgång i februari i närheten av Uppsala. I april bidrog vi på det X:e Kardiovaskulära vårmötet i Malmö med flera vetenskapliga symposier. Sedan arrangerade vi i maj tillsammans med medicinska fakulteten vid Umeå universitet med framgång Scandinavian Hypertension Update 2008 i Stockholm. Föreningen har haft tre deltagare på European Society of Hypertension Summer School i Frankrike i september. Och den av föreningen stödda forskarutbildningskursen Hypertension 2006 avslutas med en presentation med flera posters på Svenska Läkaresällskapets Riksstämma i Göteborg i november. Samtliga dessa aktiviteter kommer Du att kunna läsa om i detta eller närmast följande nummer av *Blodtrycket*.

Det är en stor förmån att någon gång få delta i en internationell konferens. Kanske har Du haft möjlighet att besöka någon av de stora internationella kongresserna i år? Ta tillfället i akt att förmedla Dina intryck och nyvunna kunskaper till kollegerna genom att skriva en liten rapport i Blodtrycket! Vår avsikt är också att försöka sprida kunskap om pågående forskning inom vaskulär medicin i Sverige genom att publicera korta presentationer av aktuella avhandlingar. Har Du eller någon kollega på Din enhet disputerat under året? Skriv en kort rapport!

Vår målsättning är att skapa en stark förening med en tydligare plattform för forskning, utbildning och kunskapsspridning inom kärlsjukdomar och dess prevention, till fördel för våra patienter. Tycker Du att vi arbetar på rätt sätt för att uppfylla detta? Du är hjärtligt välkommen att kontakta mig eller någon annan i styrelsen för synpunkter. Ett annat utmärkt tillfälle att diskutera föreningens verksamhet är att Du kommer till föreningens årsmöte! Det hålls i samband med Svenska Läkaresällskapets Riksstämma i Göteborg. Du finner en kallelse på annan plats i Blodtrycket.

Vi ses på årsmötet!
Thomas Kahan
*Ordförande*

Illustration: Lovisa Nyström

# Bilbesiktning fredag den trettonde

Vi lever i en tuff tid inom både sjukvården och universitetsvärlden. Resurserna tryter i förhållande till vad vi kan utföra och prioriteringar tvingas därmed motvilligt fram. Inom mitt landsting, landstinget i Östergötland, så har man storstilat börjat med en genomgång av olika sjukdomsområden i syfte att prioritera, men nu i den senaste panikbesparingen sommaren 2008 så utfördes all besparing oerhört snabbt. Politiker avgjorde storleken på besparingen och sedan delegerade man ”nedåt” i leden att avgöra vad, och framförallt vilka, som skall bort. När vi som arbetar på endokrinenheten kom fram till att det krävdes mycket drastiska åtgärder för att klara de beslutade besparingarna och presenterade vad detta innebär för vården, så blir delar av våra förslag inte godkända (!) Istället för att då inse att det kanske inte går att spara mer om en rimlig standard på vissa mycket viktiga sjukdomsområden skall bibehållas, så skall vi nu komma på något annat sätt att möta kraven. Tror man att vi kan trolla? Kanske det…

Min hustru skulle för en dryg vecka sedan besiktiga bilen. Det fanns förstås inga tider lediga på mycket länge.

– Men vänta, på fredag den trettonde kan du nästan välja vilken tid som helst, det finns massor med lediga tider.

Är det på denna nivå vi står fortfarande, gemene man och kvinna? Trots alla vetenskapliga landvinningar som vi ser i vår vardag så frodas vidskeplighet och tro på trolleri parallellt i detta år 2008.

På motsvarande vis kan man inom det, som man hoppas, evidensbaserade fältet medicin känna att upprepningens makt alltjämt är så stark att den kan mäta sig med moderna vetenskapliga bevis. Bara för att man sedan uppväxten fått höra att ”nyttig mat” ofta bygger på potatis och grönsaker samt är snål på fett, behöver inte detta tyvärr innebära att detta visade sig vara helt sant. Det kanske till och med är fel… Jag kan förstå alla oroliga husmödrar som dels undrar om de gjort fel som låtit familjen äta fettsnålt i alla år, och dels undrar vad de nu skall köpa till middag. Men vad gör då våra myndigheter åt dessa fundamentala oklarheter om hur vi skall leva våra liv för att hålla oss friska och kosta så lite som möjligt när krämporna kommer? De fortsätter att låta ekonomin i universiteten urholkas, kostnadstäckningen är cirka 1% i år och lönerna ökar med ca 3%, och så har det pågått i flera år. Som universitetsanställd försvinner man alltså med 2% per år. Borde man inte ge pengar till forskning så att vi verkligen kan ta reda på vilken kosthållning vi skall rekommendera för att minska förekomsten av till exempel kardiovaskulär sjukdom? Och landstinget, hur kan man lägga så mycket resurser på olika aktiviteter som inte har bevisad effekt på hard-endpoints? Skall man vara realistisk kan man konstatera att bara det faktum att vi måste åkalla ”experter” för att få veta vilka icke-farmakologiska åtgärder som förebygger kardiovaskulär sjukdom är ett bevis i sig på att det inte finns tillräckligt bra studier. Har man bra studier och tydliga data så behövs inte ”experter”…

Inom de områden som SVM verkar står vi på många sätt på solid vetenskaplig grund. Läkemedel mot trombos, embolier och åderförkalkning (antihypertensiva, lipidsänkare, medel som påverkar trombocyter och koagulation) är testade i randomiserade studier med hårda ”endpoints”. Inom fälten insulinresistens/diabetes samt fetma avkrävs också läkemedelsföretagen omfattande hard-endpoint-studier innan läkemedlen i fråga kan tas på allvar i behandlingsarsenalen. Detta kostar pengar, läkemedlen blir dyra. Men vi har sedan länge ansett att man inte kan göra på något annat vis. Icke-farmakologiska åtgärder kostar faktiskt stora summor pengar, eftersom de tar tid i anspråk, och tid innebär omkostnader eftersom löner är den största posten i landstingets budget. Dessutom har icke-farmakologiska åtgärder biverkningar de också; av träning kan man få skador eller förslitningar och viktnedgång leder minsann det också (jfr acomplia) till påverkan på humöret – jag känner många som jag inte vill vara alltför nära när de blir hungriga av sin rekommenderade ”nyttiga” diet.

Hur gick det då för bilen fredagen den trettonde? Jo, i detta skrockens, och vetenskapens tidevarv, så klarade den besiktningen utan minsta anmärkning!

*Från redaktionen*
Fredrik Nyström

Rapport från Hypertension 2008 i Berlin

# Blodtrycksforskning från hela världen

**Blodtryckskongressen Hypertension 2008 organiserades gemensamt av European Society of Hypertension och International Society of Hypertension i samarbete med värdlandet Tysklands nationella hypertonisällskap Deutsche Hochdruckliga. Med närmare 8000 deltagare från hela 98 länder var det självklart att utredning och behandling av högt blodtryck diskuterades utifrån ett globalt perspektiv.**

I en kritisk ledare i *The Lancet*, vars publicering sammanföll med kongressen, konstaterar bland andra Internationella Hypertonisällskapets ordförande Lars Hjalmar Lindholm att blodtrycksrelaterade sjukdomar i låg- och mellaninkomstländer ofta negligeras trots att cirka 80% av världens samlade kardiovaskulära sjukdomsbörda återfinns i dessa länder (1). Stroke är en vanlig orsak till död och handikapp i flera utvecklingsländer, poängterar man, och efterlyser ökat engagemang från både privata och offentliga anslagsgivare samt från läkemedelsindustrin. Utmaningen ligger främst i att hitta nya sätt att nå ut till befolkningen och att etablera fungerande strukturer för att behandla kroniska sjukdomar även i regioner med små ekonomiska resurser.

### The Heart of Soweto

Även Richard Horton, chefredaktör för *The Lancet*, uppmärksammade situationen i utvecklingsländerna i ett brandtal där han uppmanade oss alla i auditoriet att använda det inflytande vi har för att förbättra förutsättningarna för behandling av kroniska sjukdomar i låginkomstländer.

Han lyfte fram The Heart of Soweto Study som ett exempel på viktig forskning (2). I studien kartlades kardiovaskulära riskfaktorer och sjukdomar hos över 4 000 patienter med symptomatisk hjärtsjukdom från Soweto utanför Johannesburg i Sydafrika. Många patienter visade sig söka sent, med redan avancerade hjärt- och kärlsjukdomar, framförallt hjärtsvikt. Hos många patienter noterades även samtidig förekomst av flera kardiovaskulära riskfaktorer, vilket utgör ett starkt argument för att bygga ut ett sjukvårdssystem med bättre tillgänglighet för att kunna upptäcka de drabbade innan sjukdomarna hunnit framskrida.

### Pre-hypertoni – att behandla eller inte behandla

Men hur tidigt ska vi egentligen intervenera med blodtryckssänkande läkemedelsbehandling? Kan det verkligen löna sig att läkemedelsbehandla redan innan blodtrycket nått upp till de nivåer som vi idag anser definiera hypertoni?

Den tyska PHARAOH-studien designades med dessa frågeställningar i åtanke (3). 1008 patienter, som alla var över 50 år och hade så kallat högt normalt blodtryck (130-139/80-85 mmHg) utan pågående blodtryckssänkande läkemedelsbehandling, randomiserades till behandling med antingen ACE-hämmaren ramipril (måldos 5 mg) eller placebo. Uppföljningstiden var 3 år och det primära effektmåttet var pro- ▶

gress till hypertoni. Signifikant fler patienter i placebogruppen utvecklade hypertoni under uppföljningstiden (42,9%) än i den ramiprilbehandlade gruppen (30,7%) men vid analys av mortalitet respektive vaskulär sjuklighet såg man inte någon skillnad mellan grupperna. Progress till hypertoni verkar dock inte vara ofarligt: de patienter som utvecklade hypertoni (oavsett vilken behandlingsarm de randomiserats till) löpte signifikant högre risk att drabbas av kardiovaskulär sjuklighet än de patienter som inte utvecklade hypertoni.

**Livsstil eller läkemedel**
**– en öppen fråga vid pre-hypertoni**

PHARAOH-studien visar tydligt att högt normalt blodtryck ofta utgör ett förstadium till hypertoni (eftersom nästan en tredjedel av patienterna med högt normalt blodtryck utvecklade hypertoni inom 3 år trots behandling med blodtryckssänkande läkemedel) på samma sätt som IFG (impaired fasting glucose, försämrat fasteplasmaglukos) är ett förstadium till (typ 2) diabetes mellitus. Vid IFG har det övertygande visats att risken att progrediera till diabetes kan minskas (eller i varje fall förskjutas framåt i tiden) mer effektivt med livsstilsomläggning än med läkemedelsbehandling (metformin) (4). Det skulle vara intressant att genomföra en motsvarande studie bland patienter med högt normalt blodtryck: har vi kanske även här en bättre effekt av livsstilsomläggning än av läkemedelsbehandling?

**Hypertoni hos barn**

Prof. Rascher (Tyskland) talade om behandling av hypertoni hos barn. Precis som hos vuxna är livsstilsförändringar såsom reducerat saltintag, viktreduktion, stressreduktion, ökad fysisk aktivitet etc. ett viktigt led i behandlingen av hypertoni hos barn.

Speciellt angeläget är prevention av övervikt då det har visats vara svårt att genomföra viktreduktionsprogram hos barn. Läkemedelsbehandling har inte testats lika mycket på barn och ungdomar som på vuxna, men dos-responsstudier har genomförts från 6 års ålder. Ett problem vid genomförandet av studier hos barn är en mycket uttalad placeboeffekt. Lösningen kan vara att utföra ambulatorisk blodtrycksmätning. β-blockerare har länge varit första val vid behandling av hypertoni hos unga, men riktlinjerna håller på att ändras eftersom β-blockerarna har visats öka risken att utveckla diabetes och sänker hjärtfrekvensen som kan bidra till en minskad fysisk aktivitet. β-blockerare (atenolol, metoprolol, propranolol) rekommenderas därför främst i kombination med andra preparat till barn, vilket också är fallet för tiaziddiuretika (hydroklortiazid). ACE-hämmare (kaptopril, enalapril, ramipril) och kalciumflödeshämmare (amlodipin, nifedipin) kan användas. ARB utvärderas fortfarande i studier innan rekommendation kan ges.

**Systoliskt blodtryck – allt som räknas?**

Under konferensen gjordes reklam för en artikel skriven av Williams, Lindholm och Sever med titeln ”Systolic blood pressure is all that matters” (5).

Artikeln hade publicerats hastigt i *The Lancet* eftersom den hade potential att revolutionera omhändertagandet av patienter med hypertoni. Författarna rekommenderar att systoliskt blodtryck exklusivt skall vara kliniskt fokus vid hypertoni och ålder över 50 år. 75% av alla patienter med hypertoni är äldre än 50 år och den huvudsakliga hypertonibördan kan då påläggas det systoliska blodtrycket. Framkomsten av det systoliska blodtrycket som den viktigaste riskfaktorn, kan också förstås utifrån det faktum att människor lever längre och att patienter med hypertoni generellt upptäcks och behandlas tidigare. Detta resulterar i en minskning av svår diastolisk hypertoni och samtidigt blottas underbehandlingen av patienter med förhöjt systoliskt blodtryck.

I artikeln framhävs fyra viktiga orsaker för att omdirigera uppmärksamheten mot det systoliska blodtrycket: 1) Systoliskt blodtryck är lättare och mera precist att mäta än diastoliskt blodtryck och är bättre på att förutsäga risk. 2) Patienter är ofta förvirrade när de konfronteras med två olika blodtryckstal och dessas inbördes betydelse. 3) Många läkare har också varit förvirrade över motstridiga besked om diastoliskt och systoliskt blodtryck. 4) Fokus på ett blodtryckstal, för patienter över 50 år, har potential att dramatiskt förbättra behandlingen av systolisk hypertoni och ytterligare reducera kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

I artikeln efterlyser författarna prospektiva randomiserade kliniska studier, hos patienter med okomplicerad hypertoni, som otvivelaktigt kan definiera det optimala målblodtrycket vid behandling av det systoliska blodtrycket.

**Primärprevention vid hypertoni**

Prof. McInnes höll i ett föredrag med den utmanande titeln ”Acetylsalicylsyra (ASA) och statiner till alla patienter?”.

Han konstaterade att sekundärprevention, behandling av patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom, med ASA och statiner reducerar risken för framtida händelser signifikant. ASA är även effektivt i primärpreventivt syfte i doserna 50 till 125 mg dagligen; risken att drabbas av kranskärlssjukdom och stroke reduceras med 32% respektive 16%. Dock är det viktigt att bedöma den enskilde patientens risk, då ogynnsamma effekter överväger nyttan om t.ex. patientens risk att utveckla kranskärlssjukdom är lägre än 1%. ASA är, som Prof. Mc Innes uttrycker det, ”billigt, men inte bekymmerslöst”! Nyttan av primärprevention med statiner kan utforskas med hjälp av en metaanalys och ASCOT-studien. I en metaanalys (av 8 primärpreventiva studier) fann man en riskreduktion på 18% för alla kardiovaskulära händelser, men inte för totalmortalitet eller allvarliga kardiovaskulära händelser. Resultaten skall ses i ljuset av att 8,5% av dessa patienter faktiskt hade kardiovaskulär sjukdom vid inklusionen och att populationen övervägande bestod av män mellan 30 och 69 år med hög risk.

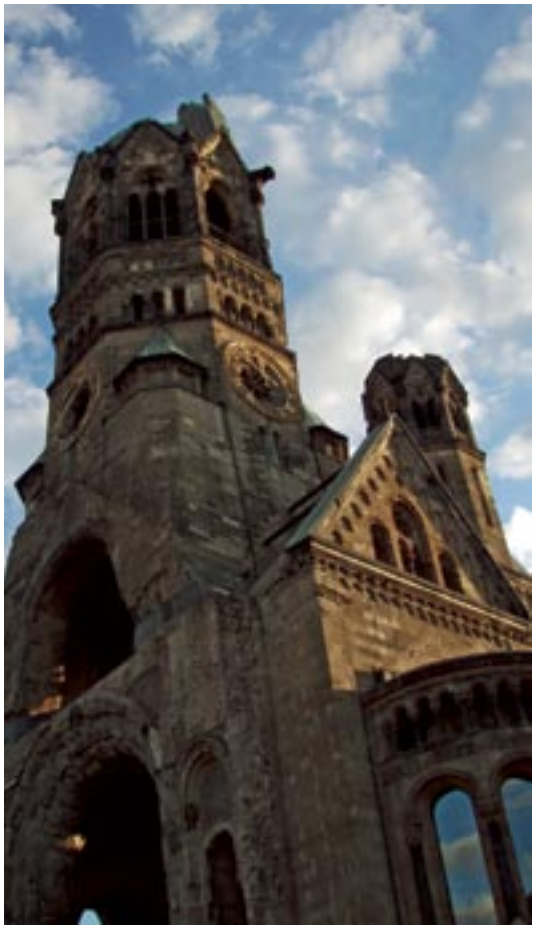
I ASCOT-studien kunde tillägg av statin till en kombination av amlodipin och perindopril ge en signifikant riskreduktion för dödlig hjärtinfarkt, icke-dödlig kranskärlssjukdom och dödlig/icke-dödlig stroke. Enligt prof. McInnes kan ASCOT-resultaten dock inte ge oss bevis för att behandla alla hypertonipatienter med statiner, då ASCOT inte var en rent primärpreventiv studie, inte var baserad på låg-riskpatienter och då biverkningar av statiner är vanligare utanför en sådan studiedesign.

I ESH/ESC-riktlinjerna rekommenderas ASA primärpreventivt till patienter utan kardiovaskulär sjukdom som är över 50 år och har ett moderat ökat kreatininvärde eller hög kardiovaskulär risk (förutsatt att blödningsrisken är liten och blodtrycket välkontrollerat). Statiner rekommenderas primärpreventivt till patienter med hypertoni utan uppenbar kardiovaskulär sjukdom när den kardiovaskulära risken är hög.

**Renalism**

Prof. Eckardt (Tyskland) talade om albuminuri, proteinuri och njurinsufficiens som kardiovaskulära riskfaktorer.

Det är känt att patienter med njurinsufficiens har en 20 gånger ökad kardiovaskulär mortalitet jämfört med patienter utan njurinsufficiens. Trots denna ökade risk får patienter med kronisk njursjukdom inte den behandling de behöver. Det har



Die Gedächtniskirche

Statyn av Farao Sobekhotep V (ca 1750–1700 f.K.) finns att beskåda på Altes Museum i Berlin. Resultaten från PHARAOH-studien (2008) finns att beskåda i *Journal of Hypertension*.

Två av invånarna i Berliner Zoo: överst den omåttligt populära isbjörnen Knut, nu två och ett halvt år gammal, som alla Berlinare verkar ha tagit till sina hjärtan. Nederst en Gila-ödla (Heloderma suspectum) som kanske kan bli lika populär bland diabetologer, om det nya diabetesläkemedlet exenatid håller vad det lovar. Exenatid är en GLP-1-analog som har framställts med en naturlig substans från gila-ödlan som förebild.

visats att de får mindre β-blockad, ACE-hämmare och statiner efter en hjärtinfarkt än andra med genomgången infarkt utan njurproblem. Denna observation har resulterat i benämningen ”renalism”, i likhet med begreppet ”nihilism” (från latinets *nihil*, ingenting). Nihilism är en filosofisk inriktning som anser att tillvaron saknar ett objektivt syfte, värde och/eller mening.

Mikroalbuminuri har de senaste åren fått status som en prognostisk markör för kardiovaskulär risk och närvaron av mikroalbuminuri indikerar tidig organskada. Det är allmänt vedertaget att mikroalbuminuri hos patienter med primär hypertoni är en konsekvens av en ökad transglomerulär passage av albumin.

Prof. Eckardt visade dock forskningsresultat som kunde peka på en tubulär dysfunktion: reabsorptionen av albumin genom transcytos till blodbanan via den proximala tubulus skulle då vara nedsatt. Dr. Eckardt talade också varmt om cystatin C som en bättre markör för kardiovaskulär risk än kreatinin. Cystatin C har även visats vara en användbar markör innan man kunnat påvisa mikroalbuminuri eller nedsatt GFR hos patienter.

Prof. Bilous (England) pratade bl.a. om hur man kan förebygga mikrovaskulära komplikationer i njuren. Han påpekade att renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) ofta är aktiverat på ett olämpligt sätt hos patienter med hypertoni, diabetes och njursjukdom. RAAS-blockad är därför ett rationellt framgångssätt vid behandling av hypertoni och när man vill förhindra och behandla associerade sjukdomstillstånd.

Till exempel har studier visat att angiotensinreceptorblockerare (ARB) kan fördröja nyinsjuknandet i diabetes (VALUE, LIFE), skydda njurarna vid typ 2-diabetes och reducera incidensen av mikroalbuminuri hos hypertensiva patienter med typ 2-diabetes.

Prof. Bilous berättade i detta sammanhang att mikroalbuminuri inte kan anses vara en permanent parameter: många diabetespatienter (c:a 30%) får en spontan regress av sin mikroalbuminuri. Man kan också ha njurskada (patologisk GFR) utan mikroalbuminuri. Har en patient fått retinopati är sannolikheten stor att även njurskada föreligger trots avsaknad av mikroalbuminuri.

**Pro-renin – inaktiv perkursormolekyl…**

Jan Danser från Holland höll en översiktsföreläsning om (pro)renin-receptorer och deras potentiella roll i patofysiologin bakom hypertonirelaterad målorganskada.

Pro-renin är en prekursormolekyl som till skillnad från renin saknar förmåga att konvertera angiotensinogen till angiotensin. Pro-renin syntetiseras och utsöndras konstitutivt av de juxtaglomerulära cellerna i njuren. En mindre mängd pro-renin lagras i intracellulära granulae, där den sura miljön gör en enzymatisk klyvning av pro-renin möjlig, varvid enzymatiskt aktivt renin bildas. Reninutsöndringen sker som svar på de stimuli som aktiverar RAAS, såsom sjunkande perfusionstryck i glomeruli, sjunkande natriumhalt i njurtubuli, eller ökad aktivitet i det sympatiska nervsystemet.

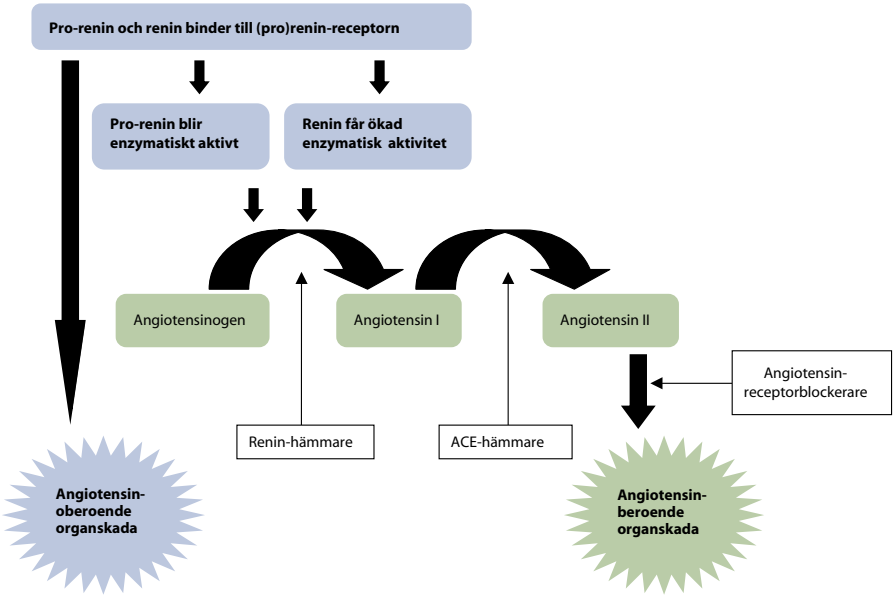
**…eller viktig del av renin-angiotensin-systemet?**

Man har länge antagit att pro-renin inte har någon biologisk aktivitet. År 2002 beskrevs dock för första gången en receptor som kan binda såväl pro-renin som renin, och som därför benämndes (pro)renin-receptorn. ▶

De senaste årens forskning har visat att denna receptor verkar via två skilda mekanismer. För det första kommer pro-renin som binds till receptorn att genomgå en strukturell förändring som leder till att pro-reninets aktiva yta exponeras och pro-renin får därmed samma angiotensinogen-konverterande egenskaper som renin, med förmåga att aktivera RAAS. Renin som binds till (pro)renin-receptorn får också ökad enzymatisk aktivitet. För det andra leder stimulering av (pro)renin-receptorn till att en intracellulär signalkaskad aktiveras, som har potential att inducera såväl cell-proliferation som fibrosutveckling. (Pro)renin-receptorn kan med andra ord inducera målorganskada både via ökad angiotensin II-bildning och via angiotensin II-oberoende mekanismer (Fig. 1).

In vitro-studier och djurexperimentella data talar för att dessa processer kan ha relevans för utveckling av till exempel myokardiell fibros och diabetesnefropati. Det är också sedan länge känt att halten av pro-renin i plasma är förhöjd hos diabetespatienter med mikrovaskulära komplikationer.

Experimentella studier där man försöker att farmakologiskt blockera (pro)renin-receptorn har redan genomförts på försöksdjur, och kanske får vi höra mer om denna spännande aspekt av RAAS framöver? Föreläsaren har författat en kortfattad sammanfattning som presenterar de nya rönen kring pro-renin och dess receptor (6).




**Figur 1.** Den klassiska bilden av angiotensin-beroende vävnadsskada visas i grönt. I blått visas hur (pro)renin-receptorn genom att aktivera pro-renin och potentiera renin kan stimulera den angiotensin-beroende vävnadsskadan, men även hur (pro)renin-receptorn kan tänkas inducera angiotensin-obereoende vävnadsskada genom att stimulera t ex myokardiell fibros. De smala pilarna visar var olika läkemedelsklasser kan gripa in i och hämma de patofysiologiska processerna.

## Reninhämning vid hypertoni

De läkemedel som vi idag använder oss av för att blockera renin-angiotensin-systemet (ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare) bryter den fysiologiska negativa feedback-loop som hämmar reninfrisättning. Behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare leder med andra ord till en ökning av reninkoncentrationerna, vilket medför en ofullständig blockering av renin-angiotensin-systemet.

Vidare kan den läkemedelsorsakade ökningen av reninnivåerna teoretiskt tänkas öka den angiotensin-oberoende målorganskada som stimuleras av renin via (pro)renin-receptorn (Fig. 1).

En tänkbar terapeutisk möjlighet att komma runt detta problem är att även försöka hämma renin-aktiviteten, vilket nu är möjligt med den nya orala reninhämmaren aliskiren. Aliskiren marknadsförs i Sverige under namnet Rasilez och har indikationen essentiell hypertoni. Flera kliniska effekt- och tolerabilitetsstudier har nu publicerats, och dessa diskuterades ingående i Berlin. I en 8-veckors effektstudie randomiserades till exempel över 2 700 patienter med hypertoni till behandling med antingen placebo, hydroklortiazid, aliskiren, eller kombinationsbehandling med hydroklortiazid + aliskiren (7). Bägge monoterapierna sänkte blodtrycket mer effektivt än placebo, och kombinationsbehandlingen förstärkte ytterligare den blodtryckssänkande effekten. Monoterapi med hydroklortiazid resulterade i ökad renin-aktivitet, medan monoterapi med aliskiren, samt intressant nog även kombinationsbehandlingen, ledde till minskad reninaktivitet.

I en annan randomiserad effektstudie jämfördes placebobehandling med antingen angiotensinreceptorblockeraren valsartan i monoterapi, aliskiren i monoterapi eller kombinationsbehandling med valsartan + aliskiren (8). Över 1 700 patienter med hypertoni följdes i 8 veckor. Kombinationsbehandlingen visade sig ge mer effektiv blodtryckssänkning än någon av monoterapierna.

## Reninhämning vid hjärtsvikt

Flera placebokontrollerade kliniska studier har även utvärderat verkan av reninhämning på olika intermediära effektmått.

Så randomiserades till exempel 302 patienter med hjärtsvikt (majoriteten i antingen NYHA klass II eller III) och hypertoni till behandling med antingen placebo eller aliskiren i dosen 150 mg dagligen som tillägg till sin ordinarie läkemedelsbehandling (över 95% behandlades med antingen ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare, men ingen med kombinationen av bägge; ungefär en tredjedel behandlades med någon aldosteronantagonist och över 90% behandlades med beta-blockad) (9).

Studien pågick i 12 veckor och man utvärderade egenskattade symptom, biokemiska markörer och olika ekokardiografiska variabler. Någon skillnad avseende egen symptomskattning sågs inte mellan grupperna, och inte heller i ekokardiografisk skattning av vänsterkammarens ejektions-fraktion. Däremot erhölls i den aktivt behandlade gruppen en signifikant sänkning av både aldosteronkoncentrationen i urin och av NT-proBNP-halten i plasma, vilket kan tolkas som en gynnsam effekt på den neurohumorala onda cirkel som aktiverats vid kronisk hjärtsvikt.

I denna studie blev blodtryckssänkningen vid tillägg av aliskiren inte signifikant större än vid tillägg av placebo, men dessa patienter hade ju också betydligt lägre blodtryck vid inklusion (129/77 mmHg) än patienterna i de ovan refererade hypertonistudierna. Hyperkalemi upptäcktes i högre utsträckning bland de patienter som fick aktiv behandling (6,4%) jämfört med de placebobehandlade patienterna (4,8%). Skillnaden var emellertid inte statistiskt signifikant. Det observerades inte heller signifikant fler fall av symptomatisk hypotension eller av njurfunktionsnedsättning bland de aktivt behandlade patienterna.

### Reninhämning vid diabetesnefropati

RAAS-hämning utgör idag standardterapi vid diabetesnefropati. Trots optimal blodtryckssänkande och njurskyddande läkemedelsbehandling kan dock nefropatiutvecklingen ofta fortsätta att progrediera, och vi saknar idag kunskap om vilken form av läkemedelsbehandling som bäst förlångsammar progress av subklinisk njurskada.

Olika strategier har prövats: kombinationsbehandling med ACE-hämmare + angiotensinreceptorblockerare, tillägg av spironolakton eller ultrahöga doser av angiotensinreceptorblockerare. Ytterligare ett terapeutiskt alternativ, kombinationsbehandling med angiotensinreceptorblockerare + reninhämmare har nu utvärderats i en klinisk prövning (10). 599 patienter med typ 2-diabetes och nefropati (definierad som albumin:kreatinin-kvot > 300 mg/g eller > 200 mg/g hos patienter som redan behandlades med RAAS-hämmande läkemedel) randomiserades till behandling med antingen placebo eller aliskiren. Samtliga patienter hade dessförinnan ställts in på 100 mg losartan dagligen och kunde dessutom även använda andra blodtryckssänkande läkemedel, förutom ACE-hämmare som inte fick användas. Studien pågick i tre månader. Det primära effektmåttet, albumin:kreatinin-kvoten i morgonurin efter 6 månaders behandling, sjönk i genomsnitt med 20% hos de patienter som behandlades med aliskiren jämfört med de som behandlades med placebo. Blodtrycket sjönk emellertid inte signifikant. Hyperkalemi (s-K > 6.0) var vanligare förekommande hos de alsikirenbehandlade patienterna än hos de placebobehandlade patienterna, men inte heller denna skillnad var statistiskt signifikant.

### Reninhämning i framtiden

Sammanfattningsvis vet vi alltså idag att reninhämning med aliskiren kan sänka blodtrycket både som monoterapi och som kombinationsterapi tillsammans med thiaziddiuretika eller angiotensinreceptorblockerare, förbättra neurohumorala (men inte ekokardiografiska) parametrar hos patienter med hjärtsvikt och minska graden av proteinuri hos patienter med diabetesnefropati.

Det verkar dock dröja ytterligare ett par år innan vi får reda på om reninhämning kan påverka prognosen för våra patienter. Den pågående ALTITUDE-studien beräknas inkludera över 8 000 högriskpatienter med typ 2-diabetes, som randomiseras till placebo eller aliskiren som tillägg till konventionell behandling och kommer att utvärdera effekten på både kardiovaskulära och renala ”hårda” effektmått. Resultaten beräknas vara färdiga tidigast om 4 år – kanske lagom till ESH-mötet i London 2012?

**När skall primär hyperaldosteronism misstänkas?**

- Blodtryck > 160/100 mmHg
- Refraktär hypertoni
- Hypertoni och spontan eller diuretikainducerad hypokalemi
- Hypertoni och binjureincidentalom
- Hypertoni och hereditet för tidig (< 40 år) hypertonidiagnos eller cerebrovaskulär sjukdom
- Hypertoni och förstagradssläkting med känd hyperaldosteronism

**Tabell 1.** Tillstånd där primär hyperaldosteronism bör misstänkas, enligt de nyskrivna riktlinjerna från Endocrine Society.

### Diagnostik av primär hyperaldosteronism – nyskrivna riktlinjer

Låt oss nu förflytta oss ”nedströms” i renin-angiotensin-aldosteronsystemet och fördjupa oss i hyperaldosteronism, en av få former av hypertoni som faktiskt (ibland) kan botas, förutsatt att diagnosen ställs på ett korrekt sätt.

Vid en session organiserad av europeiska hypertonisällskapets arbetsgrupp för endokrin hypertoni presenterade Michael Stowasser de nyskrivna riktlinjer för utredning och behandling av primär hyperaldosteronism (PA) som inom kort kommer att publiceras av amerikanska Endocrine Society och som även stöds av de europeiska och internationella endokrin- och hypertonisällskapen.

Stowasser är verksam vid Greenslopes Hospital Hypertension Unit i Brisbane, Australien, och ingick i den arbetsgrupp som skrivit de nya riktlinjerna. Inledningsvis konstateras att spontan eller diuretika-associerad hypokalemi är ett av de fynd som gör att PA bör misstänks (tabell 1), men att normokalemi inte alls utesluter PA: flera studier har visat att vid PA är det faktiskt vanligare att kaliumvärdet ligger normalt än att det ligger lågt. Vidare rekommenderar man att som screeningtest vid misstänkt PA använda aldosteron: renin-kvot i plasma (PAR).

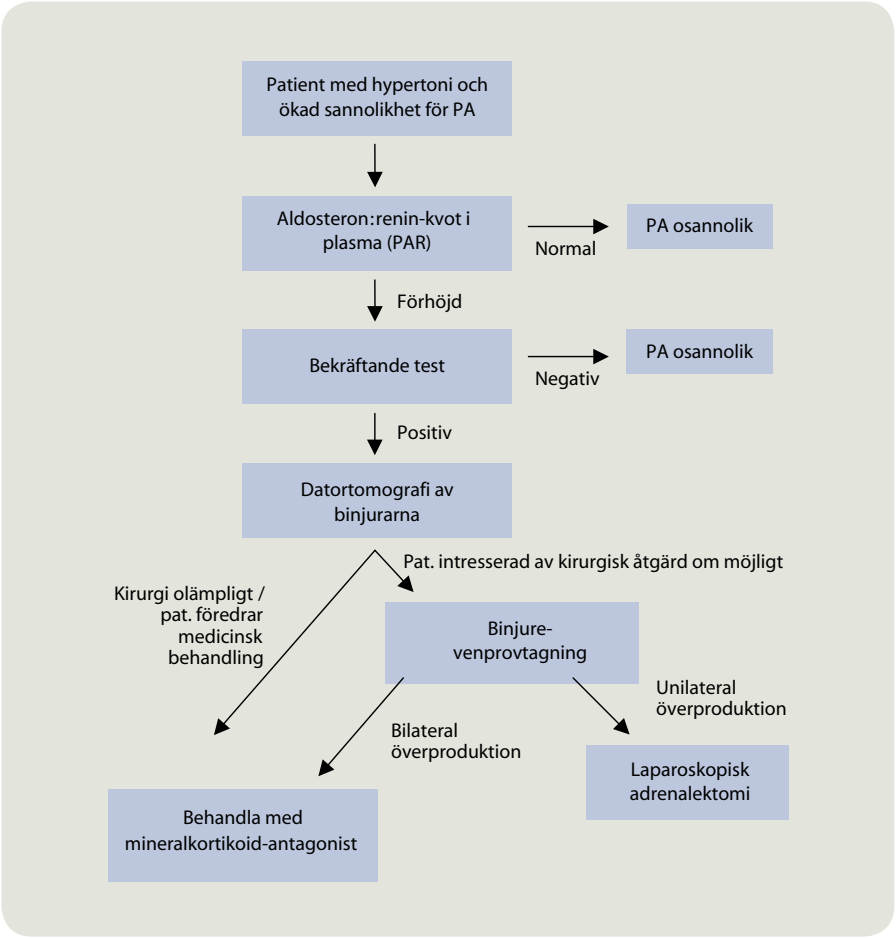
Ett problem med denna provtagning är att de flesta blodtryckssänkande läkemedel kan leda till antingen falskt positivt (betablockerare) eller falskt negativt (tiazider, ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare, reninhämmare, kalciumblockerare av dihydropyridintyp) utfall. Spironolakton, eplerenon, amilorid och de flesta diuretika påverkar kraftigt aldosteron:renin-kvoten och bör sättas ut 4 veckor före provtagningen. Beta-blockerare, ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare och kärlselektiva kalciumblockerare av dihydropyridintyp kan också försvåra tolkningen av aldosteron:renin-kvoten och bör därför om möjligt sättas ut 2 veckor före provtagningen. Alternativa blodtryckssänkande preparat som interfererar endast minimalt med PAR-resultatet och därför kan användas istället är verapamil och doxazosin.

Vid positivt utfall i screeningtestet rekommenderas att man går vidare med ett bekräftande test, men här saknas consensus om vilken metod som är att föredra. De metoder som rekommenderas är följande: natriumbelastning (antingen peroralt under tre dygn eller genom natriumkloridinfusion under fyra timmar), peroral fludrokortisonsupprimering eller peroral captoprilprovokation. Samtliga metoder bygger på att vid PA kommer man inte att kunna supprimera aldosteronöverskottet.

### Vidare utredning vid bekräftad hyperaldosteronism

När diagnosen hyperaldosteronism har bekräftats, bör DT-undersökning av binjurarna utföras. Det stora värdet av denna undersökning är att leta efter maligna förändringar, som ofta är minst 4 cm stora och således går att identifiera radiologiskt.

Om DT-undersökningen inte inger misstanke om malignitet, blir nästa steg att fastställa om aldosteronöverproduktionen är uni- eller bilateral, eftersom den förstnämnda kan behandlas kirurgiskt medan den senare behandlas medicinskt, lämpligen med mineralkortikoidantagonister. Här föreslår man att selektiv binjurevenskateterisering skall utföras för att skilja mellan uni- och bilateral sjukdom. Detta förfarande stöds bland annat av resultatet av en meta-analys som i posterform presenterades av Kempers och medarbetare: samstämmigheten mellan DT-undersökning och binjurevenskateterisering vad gäller förmågan att korrekt avgöra huruvida det förelåg uni- eller bilateral aldosteronöverproduktion undersöktes, och befanns vara låg. ▶




**Figur 2.** Utredningsalgoritm vid primär hyperaldosteronism enligt Endocrine Society.

Att basera beslutet om kirurgisk intervention utifrån enbart DT-undersökningen skulle enligt Kempers resultat medföra att man i 15% av fallen utför adrenalektomi i onödan, i 21% av fallen avstår från kirurgisk intervention trots att unilateral patologi föreligger, och, kanske mest anmärkningsvärt, att man i 5% av fallen opererar bort binjuren på fel sida! Binjurevenskateterisering är ju emellertid varken okomplicerat eller riskfritt, varför man på vissa centra förespråkar en mer restriktiv användning av metoden än vad man gör i de nyskrivna riktlinjerna.

Den utredningsgång som förespråkas sammanfattas i Figur 2. Riktlinjerna kommer sinom tid att finnas tillgängliga på Endocrine Societys hemsida (www.endosociety.org) och kommer sannolikt även att publiceras i *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* inom kort.

Ta gärna del av dokumentet och diskutera med kollegorna på din klinik – hur gör vi idag? Borde vi göra annorlunda?

### Hypertoni och vaccination

Prof. Middeke (Tyskland) uttalade sig om en ny fas II-studie som påvisat en blodtryckssänkning efter vaccination mot hypertoni.

I denna dubbelblinda, randomiserade och placebokontrollerade studie reducerades blodtrycket hos patienter med mild till måttlig hypertoni med 9/4 mmHg över en period på 12 veckor, vilket var betydligt bättre än placebo. Blodtrycksstegringen tidigt på morgonen visade sig vara särskilt påverkbar och reducerades med 25/13 mmHg.

Vaccination mot hypertoni bygger på aktiv immunisering mot angiotensin II. Vaccination mot angiotensin har pågått under flera årtionden för att producera antikroppar från laboratoriedjur, men kliniska vaccinationer såg sin debut först i 2004. Tanken är att vaccinationen skall ges med syfte att bota manifest hypertoni och inte som primärprevention. Förhoppningen på sikt är att vaccination skall kunna ge en bestående blodtrycksreduktion och inte uppvisa en biverkningsprofil som är sämre än ACE-hämmare. Då skulle några få subkutana injektioner om året kunna förbättra patientföljsamheten och därmed leda till att fler patienter uppnår målblodtrycket.

Det finns dock fortfarande lite bekymmer angående denna typ av vaccination; hur påverkas RAAS under olika stressituationer (trauma, chock, dehydrering) och kan behandlingen leda till autoimmuna sjukdomar?

Magnus Wijkman,
*ST-läkare, Medicinkliniken, Vrinnevisjukhuset i Norrköping*

Isak Lindstedt,
*Specialistläkare, Hjortens vårdcentral, Trollhättan*

**Referenser:**

1. MacMahon S, Alderman MH, Lindholm LH, Liu L, Sanchez RA, Seedat YK: Blood-pressure-related disease is a global health priority. *Lancet* 371:1480-1482, 2008
2. Sliwa K, Wilkinson D, Hansen C, Ntyintyane L, Tibazarwa K, Becker A, Stewart S: Spectrum of heart disease and risk factors in a black urban population in South Africa (the Heart of Soweto Study): a cohort study. *Lancet* 371:915-922, 2008
3. Luders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Bohm M, Middeke M, Motz W, Lubcke C, Gansz A, Brokamp L, Schmieder RE, Trenkwalder P, Haller H, Dominiak P: The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 26:1487-1496, 2008
4. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403, 2002
5. Williams B, Lindholm LH, Sever P: Systolic pressure is all that matters. *Lancet* 371:2219-2221, 2008
6. Danser AH, Batenburg WW, van Esch JH, Krop M: Prorenin anno 2008. *J Mol Med* 86:655-658, 2008
7. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matrisciano-Dimichino L, Zhang J: Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 25:217-226, 2007
8. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A: Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 370:221-229, 2007
9. McMurray JJ, PB, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Deborah LK, Ford J, Verma A, Lewsey J: Effects of the Oral Direct Renin Inhibitor Aliskiren in Patients with Symptomatic Heart Failure. *Circ Heart Fail* 1:17-24, 2008
10. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK: Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 358:2433-2446, 2008

## Betablockerare vid kardiovaskulär sjukdom:

# Modernt eller föråldrat?

### Rapport från X Svenska Kardiovaskulära Vårmötet i Malmö 23–25 april 2008

Moderatorer: Kristina Bodegård, Stockholm och Ronnie Willenheimer, Malmö)

**Det Svenska Kardiovaskulära Vårmötet har kommit att bli årets viktigaste samlingspunkt för alla kategorier av företrädare för den kardiovaskulära medicinen, såväl bland företag som sjukvårdens utövare. Mötet, som denna gång inramades av vackert vårväder, har en viktig social funktion att fylla, men är även ett utomordentligt tillfälle för inventering av aktuella kunskaper samt diskussion om gammal och ny praxis, baserad på resultat från vetenskapliga rön och beprövad erfarenhet. Utbudet av lärorika symposier och sessioner var rikligt under dagarna i Malmö och här följer en rapport från ett av symposierna, som handlade om den flitigt debatterade frågan om betablockerarnas plats i terapiarsenalen.**

Förste talare var **Thomas Kahan,** Stockholm, som belyste den kontroversiella frågan **"Har betablockerare någon plats vid modern behandling av hypertoni och det metabola syndromet?"** I den uppmärksammade metaanalysen av **Staessen et al**, undersöktes om det är antihypertensiva medels farmakologiska egenskaper eller sänkningen av det systoliska blodtrycket som kan förklara den preventiva effekten vid behandling av hypertoni. Regressionsanalys av totalt 27 selekterade undersökningar omfattande drygt 136 000 patienter, visade att risken för kardiovaskulära händelser kan förklaras av den erhållna skillnaden i systoliskt blodtryck. Totalt hade alla typer av blodtryckssänkande medel en likvärdig effekt på risken för kardiovaskulära händelser. I analysen ingår nio randomiserade studier, där effekten av "äldre" (betablockerare samt diuretika) och "nyare" (kalciumantagonister samt ACE-hämmare) medel jämförs på drygt 62 000 patienter. Jämfört med de äldre medlen gav kalciumantagonister och ACE-hämmare totalt en likvärdig kardiovaskulär protektion, men effekten av kalciumantagonister var mer uttalad på risken för stroke och mindre uttalad på risken för hjärtinfarkt. Redan här bör påpekas att en metaanalys av flera skäl måste tolkas med kritisk försiktighet. Stöd för denna uppfattning utgör t.ex. den metaanalys av **Pahor et al**, där effekten av kalciumantagonister och andra antihypertensiva medel jämfördes i nio studier som omfattade drygt 27 700 patienter med hypertoni. Där kom man fram till att risken för kardiovaskulära händelser, inklusive hjärtinfarkt och hjärtsvikt, var signifikant större under behandling med kalciumantagonister, än med andra medel. Inte heller kunde man visa någon skillnad i risken för stroke, till kalciumantagonisternas favör.

**Messerli et al gjorde** en metaanalys av 10 randomiserade studier som omfattade drygt 16 000 patienter ≥60 år med hypertoni, där effekten av betablockerare och diuretika jämfördes på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Man kom fram till att fler patienter var välkontrollerade med diuretika än med betablockerare samt att diuretika var överlägset betablockerare och gav signifikant reduktion av såväl kardiovaskulära som cerebrovaskulära händelser och total mortalitet, medan betablockerare hade signifikant effekt endast på cerebrovaskulära händelser. Konklusionen var att betablockerare inte längre skall betraktas som förstahandsmedel vid okomplicerad hypertoni hos äldre patienter.

En svensk metaanalys av **Carlberg et al**, omfattade nio studier där den selektiva betablockeraren atenolol jämfördes med placebo på drygt 6 800 patienter eller med andra antihypertensiva medel på drygt 17 600 patienter. Vid jämförelse med placebo kunde man inte visa någon effekt av atenolol på total eller kardiovaskulär mortalitet eller på risken för hjärtinfarkt, däremot en 15-procentig reduktion av risken för stroke. Vid jämförelse med andra antihypertensiva medel fann man att total och kardiovaskulär mortalitet var högre med atenolol, likaså risken för stroke. Slutsatsen var att atenolol saknar primärpreventiv effekt.

**Att skuggan i debatten** om betablockerare har kommit att falla så starkt på atenolol, kan tillskrivas det faktum att atenolol är den betablockerare som har använts i de flesta studier. Inte heller har det gjorts någon direkt jämförande morbiditets- och mortalitetsstudie mellan atenolol och andra selektiva betablockerare. Den ovan refererade metaanalysen har varit föremål för kritik.

Den svenska gruppen återkom senare med ytterligare en metaanalys, av 13 randomiserade studier som omfattade nästan 106 000 patienter. Den nya analysen inkluderade flera stora studier med kalciumantagonister som **NORDIL, CONVINCE, INVEST** och **ASCOT**, där även betablockerare ingick. Analysen inkluderade även sju studier som omfattade drygt 27 000 patienter, där betablockerare jämfördes med placebo eller ingen behandling. Undersökarna kom fram till att den relativa risken för stroke var 16% högre bland de patienter som behandlats med betablockerare, jämfört med andra medel, medan ingen skillnad mellan medlen observerades på risken att drabbas av hjärtinfarkt. När betablockerare och placebo eller ingen behandling jämfördes, fann man att risken för stroke reducerades 19% till betablockerarnas favör, vilket utgjorde ca hälften av vad som kunde förväntas från tidigare hypertonistudier. Inga skillnader erhölls för hjärtinfarkt eller mortalitet. Mot bakgrund av detta resultat menade analysens författare att betablockerare inte längre skulle användas som förstahandsmedel vid behandling av okomplicerad hypertoni och inte heller som referensläkemedel i framtida studier.

**Resultatet i den svenska** metaanalysen relaterades inte till skillnader i blodtryck ▶

mellan behandlingsregimerna i de olika studierna, vilket har påpekats i debatten.

Vilken roll spelar patienternas ålder för betablockerarnas effekt vid hypertoni? Denna frågeställning belystes i en kanadensisk metaanalys, som omfattade drygt 145 000 patienter i 21 studier. Det visades där att betablockerare reducerade sammanlagt mortalitet, hjärtinfarkter och stroke bland yngre patienter (<60 år), men inte bland äldre (≥60 år), jämfört med placebo. Vid jämförelse med annan aktiv behandling hade betablockerare likvärdig effekt bland yngre patienter, men inte bland äldre, där särskilt risken för stroke visades vara högre. Slutsatsen var att betablockerare inte skall användas som förstahandsmedel till äldre patienter med hypertoni som inte samtidigt har någon annan indikation för denna behandling. Bland yngre patienter observerades dock en signifikant reduktion av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

Det är välkänt att betablockerare och diuretika kan påverka lipid- och kolhydratmetabolismen i negativ riktning. Erfarenheter från flera studier antyder även att risken för utveckling av diabetes typ 2 kan variera mellan olika behandlingsregimer. Mot denna bakgrund har det gjorts flera metaanalyser av randomiserade kliniska undersökningar med antihypertensiva medel, i vilka incidensen diabetes har rapporterats. Resultaten från dessa analyser talar för att incidensen diabetes var störst med diuretika och betablockerare, minst med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare (ARB). Få undersökningar har dock designats för att primärt belysa risken för utveckling av diabetes under antihypertensiv terapi och vad detta betyder för patienternas prognos har diskuterats flitigt.

**En studie av särskilt** intresse är här den italienska undersökningen **PIUMA**, där den prognostiska betydelsen av nydebuterad diabetes under antihypertensiv behandling undersöktes bland 795 patienter med tidigare obehandlad hypertoni. Under median 6 års uppföljning inträffade 0,97 kardiovaskulära händelser/100 patientår bland patienter som inte hade diabetes initialt eller under studien. Patienter som hade diabetes initialt eller utvecklade detta under studien, drabbades av signifikant fler händelser (4,70 respektive 3,90/100 patientår).

Således talar studien starkt för att ny diabetes under antihypertensiv terapi har en prognostisk betydelse som inte skiljer sig påtagligt från redan känd diabetes. Det är välkänt att prevalensen insulinresistens är hög och därmed även risken att utveckla diabetes stor, bland patienter med hypertoni. Enligt PIUMA är diabetes, oavsett om sjukdomen förekommer initialt eller utvecklas under pågående terapi, en viktig prognostisk faktor. Detta har även visats av **Alderman et al**, när man under i medel 6,3 års uppföljning undersökte sambandet mellan blodsockernivå och kardiovaskulära händelser, bland 6 886 patienter under antihypertensiv behandling. Vid jämförelse mellan blodsocker <6,1 och ≥7,75 mmol/l, både initialt och under behandling, nästan fördubblades incidensen kardiovaskulär sjukdom (från 8,2 till 15,2/1.000 patientår, p<0.001). Inget sådant samband förelåg för incidensen icke-kardiovaskulär sjukdom.

**Med utgångspunkt från** utfallet i vissa studier, har det diskuterats om antihypertensiva medel utöver sin blodtryckssänkande effekt även har andra egenskaper som kan bidra till den preventiva effekten.

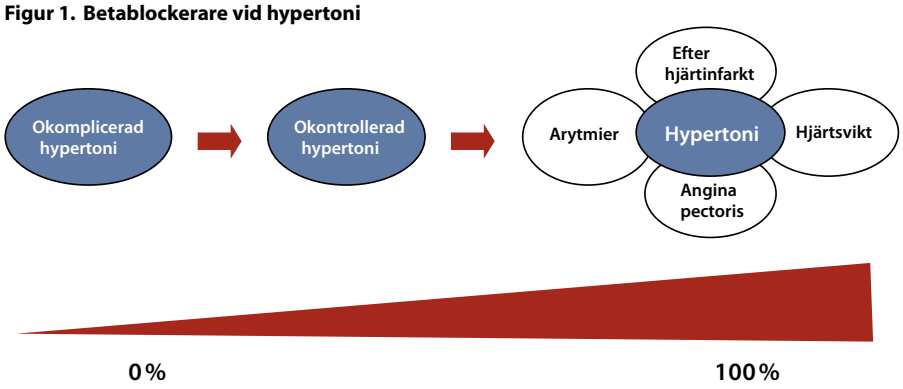
I **ASCOT** jämfördes kalciumantagonisten amlodipin och ACE-hämmaren perindoril med atenolol och diuretika, på fler än 19 000 patienter med hypertoni och flera riskfaktorer. På grund av en signifikant skillnad i mortalitet mellan grupperna, avbröts studien tidigare än planerat efter 5,5 år. Risken för fatal och icke-fatal stroke samt för total och kardiovaskulär mortalitet reducerades signifikant bland de patienter som behandlades med amlodipin/perindoril, jämfört med atenolol/diuretika. Risken för icke-fatal hjärtinfarkt eller mortalitet i koronarsjukdom, skiljde sig inte mellan grupperna. Under uppföljningen var både systoliskt och diastoliskt blodtryck signifikant lägre med amlodipin/perindopril, jämfört med atenolol/diuretika och det har diskuterats om detta kunde vara förklaringen till skillnaden i utfall mellan grupperna.

Det har även spekulerats i om antihypertensiva medel påverkar det perifera blodtrycket och det centrala blodtrycket i aorta olika. Överensstämmelsen mellan det perifera och det centrala blodtrycket anses vara beroende av kärlväggens stelhet. **CAFE** är en intressant substudie till ASCOT, där det gjordes applanationstonometri och pulsvågsanalys på drygt 2 000 patienter. Man kunde då visa när det perifera blodtrycket inte skiljde sig signifikant mellan grupperna, att det centrala blodtrycket och pulstrycket i aorta var signifikant lägre bland de patienter som behandlades med kalciumantagonist/ACE-hämmare, jämfört med betablockerare/diuretika. Det kan således vara så att blodtrycket i brachialisartären inte alltid representerar hela effekten av antihypertensiva medel, vilket skulle kunna förklara skillnader i kardiovaskulärt utfall, även när det perifert uppmätta blodtrycket inte har skiljt sig nämnvärt mellan två grupper.

**Konklusionen var att** antihypertensiv terapi med betablockerare förefaller vara mindre effektiv än andra klasser av blodtryckssänkande medel. Att betablockerare sänker det centrala trycket i aorta mindre än andra typer av antihypertensiva medel, även om medlen har likvärdig effekt på det perifera blodtrycket, har förts fram som förklaring till en skillnad i riskreduktion, jämfört med andra medel. Data talar vidare för att betablockerare, särskilt i kombination med diuretika, kan tidigarelägga utvecklingen av diabetes typ 2. Betablockerarna förblir dock värdefulla som antihypertensiva tilläggsmedel och vid en rad särskilda sjukdomstillstånd som hjärtsvikt, efter hjärtinfarkt, vid angina pectoris, vid vissa arytmier och vid migrän. Den aktuella uppfattningen om medlens användning kan sammanfattas enligt figur 1.

**Därefter var det dags** för **Maria Schaufelberger**, Göteborg, att tala om **”När, var och hur ska betablockerare användas vid ischemisk hjärtsjukdom, vänsterkammardysfunktion och svikt?”** Effekten av betablockerare på mortalitet i samband med och efter akut hjärtinfarkt, har värderats i en lång rad undersökningar. Studierna härstammar nästan uteslutande från en tid då varken fibrinolys eller trombocythämmande behandling var standard. Osäkerhet har rått om när behandling med betablockerare skall påbörjas till patienter som inkommit till sjukhus med misstänkt hjärtinfarkt. För att belysa frågan, gjordes i mitten av 1980-talet **ISIS-1**, där drygt 16 000 patienter som inkommit till sjukhus med misstänkt hjärtinfarkt inom 12 timmar efter symptomdebut, randomiserades till först intravenös och därefter peroral behandling med atenolol eller utgjorde

**Figur 1. Betablockerare vid hypertoni**




kontroller under 7 dagar och **MIAMI**, där nästan 6 000 patienter som inkommit inom 24 timmar randomiserades till först intravenös och därefter peroral dubbelblind behandling med metoprolol eller placebo under 14 dagar. Antalet patienter som avled under behandlingen var signifikant färre med atenolol, jämfört med kontrollerna (RR 15 %, p<0.04), men inte med metoprolol, jämfört med placebo (RR13 %, p=0.29). Mer än 10 år senare gjordes en metaanalys av 51 studier, i vilka betablockerare (företrädesvis propranolol) hade använts vid korttidsbehandling efter hjärtinfarkt. Resultatet visade då totalt en icke signifikant reduktion av mortaliteten som var 4%.

**Det är välkänt att Kina** är ett folkrikt land. Att detta återspeglas även i tillgången till patientpopulationer vid kliniska undersökningar, är den uppmärksammade kinesiska studien **COMMIT** ett bra exempel på.

Syftet med undersökningen var att värdera risker och fördelar med att addera betablockeraren metoprolol tidigt, först intravenöst och därefter peroralt, jämfört med placebo, till aktuell standardterapi vid misstänkt akut hjärtinfarkt. Behandlingen pågick tills patienterna lämnade sjukhuset eller upp till 4 veckor på sjukhus. Studien har utförts vid inte mindre än 1250 sjukhus och omfattar drygt 45 800 patienter, medelålder 61 år, som rekryterades inom 24 timmar efter symptomdebut. Enligt EKG hade 87% infarkt med ST-höjning, 7% hade vänster grenblock och 7% hade infarkt med ST-sänkning. Av patienterna hade 24% hjärtsvikt, 34% systoliskt blodtryck <120 mm Hg och 7% hjärtfrekvens som var >110 slag/min. Primära effektmått var mortalitet och sammanlagt mortalitet, reinfarkt samt hjärtstillestånd. Ingetdera av dessa effektmått reducerades signifikant av metoprolol, jämfört med placebo (7,7 vs 7,8%, p=0.7 respektive 9,4 vs 9,9%, p=0.1). Subgruppsanalys visade att behandling med metoprolol medförde en signifikant minskad risk att avlida på grund av arytmier (RR 22%), men en signifikant ökad risk att avlida i kardiogen chock (RR 29%), jämfört med placebo (p=0.0002 i båda fallen).

Vidare gav metoprolol en signifikant reduktion av risken för fatala och icke-fatala reinfarkter (18%) samt ventrikelflimmer (17%) (p=0.001 i båda fallen).

**Vid instabil angina** är dokumentationen för betablockerare begränsad. Vanligen rekommenderas vid hjärtinfarkt utan ST-höjning och instabil angina, att betablockadterapi inleds så snart som möjligt, för att motverka ischemi och hindra infarktutveckling. Dock måste risken för kardiogen chock hos hemodynamiskt instabila patienter beaktas vid tidig behandlingsstart.

I Nationella riktlinjer för Hjärtsjukvård 2008, framhålls att långtidsbehandling med betablockerare efter hjärtinfarkt minskar förekomsten av död och reinfarkt, medan endast korttidsbehandling inte ger någon mortalitetsvinst. Sverige är ett föregångsland när det gäller användning av betablockerare. Enligt RIKS-HIA 2007 behandlades över 90% av ca 4 000 patienter med ST-höjningsinfarkt, 90% av drygt 8 500 patienter med icke ST-höjningsinfarkt och 88% av ca 2 500 patienter med instabil angina, med betablockerare. När det gäller patienter med stabil angina pectoris, framhålls i de nationella riktlinjerna att betablockerare, kalciumantagonister eller nitrater ger en god och likvärdig symptomlindring, men påverkar inte prognosen.

**Betablockerare är en unik** preparatgrupp. Från att tidigare under flera årtionden generellt ha varit kontraindicerade vid hjärtsvikt, har medlen kommit att bli en del av standardterapin till dessa patienter. En alltmer övertygande dokumentation har visat att en noggrant titrerad långvarig betablockadbehandling både kan minska symptom samt förbättra arbetsförmåga och hjärtfunktion vid kronisk hjärtsvikt.

Efter att behandling med den icke-selektiva betablockeraren karvedilol visats ge 65% relativ mortalitetsreduktion bland patienter med hjärtsvikt, kom kring sekelskiftet tre stora mortalitetsstudier, som definitivt bekräftade att betablockerare kan rädda liv vid hjärtsvikt (**MERIT-HF**, metoprolol, 34% reduktion, **CIBIS II**, bisoprolol, 34% reduktion och **COPERNICUS**, karvedilol, 35% reduktion). Senare kom även **COMET**, där karvedilol och metoprolol tartrat jämfördes. Studien visade att den mortalitetsreducerande effekten var mer uttalad med karvedilol än med metoprolol (RR 17%, p=0.0017).

Relevansen för detta resultat har dock varit föremål för diskussion, på grund av att man inte gjorde jämförelsen mellan karvedilol och den typ av metoprolol (succinat) som användes i MERIT-HF och som är godkänd för behandling av hjärtsvikt. Mortaliteten i COMET jämfördes mellan patienter som behöll sin randomiserade dos betablockerare genom hela studien, de som reducerade dosen och de som avbröt studien. Det visade sig då att risken för död var större bland dem där betablockaden sattes ut eller dosen reducerades. Den europeiska rekommendationen när hjärtsvikten försämras är att betablockaddosen behålls om patienten har en adekvat hjärtfrekvens och inte är i behov av inotropt stöd.

I de nationella riktlinjerna för hjärtsjukvård framhålls att det finns en omfattande dokumentation som visar att behandling med karvedilol, metoprolol succinat och bisoprolol, medför minskad total och kardiovaskulär mortalitet, plötslig död och död som orsakas av försämrad hjärtsvikt bland patienter i funktionsklasserna NYHA II-IV.

I en metaanalys som omfattade drygt 10 000 patienter, beräknades att behandling av 100 hjärtsviktpatienter med betablockerare sparar 3,8 liv och 4 sjukhusinläggningar redan under det första behandlingsåret. Enligt uppgifter från det svenska registret RIKS-SVIKT, ingår betablockerare ▶

**Sammanfattning**

**Akut hjärtinfarkt –** betablockerare till hemodynamiskt stabila patienter;

**Efter hjärtinfarkt –** långtidsbehandling med betablockerare minskar risken för död och reinfarkt;

**Kronisk ischemi –** betablockerare ger symptomlindring, men det saknas vetenskapligt stöd för att prognosen förbättras;

**Kronisk hjärtsvikt –** betablockerare både förbättrar prognosen och är kostnadseffektivt;

**Akut hjärtsvikt –** betablockerare skall användas med försiktighet;

**Vid försämring av kronisk hjärtsvikt –** behåll dosen betablockerare, om inte patienten behöver inotropt stöd eller har rytmstörningar.

i terapiarsenalen för en allt större andel av hjärtsviktpatienterna år från år, vilket är en positiv utveckling. Även vid akut hjärtsvikt kan betablockerare vara av värde. Enligt de europeiska riktlinjerna för diagnos och behandling av akut hjärtsvikt, skall medlen dock användas med försiktighet på dessa patienter vid mer än basala lungrassel. Till patienter med akut hjärtinfarkt som har stabiliserats efter att de utvecklat akut hjärtsvikt, bör dock terapi med betablockerare inledas tidigt. Vid en akut episod av hjärtsvikt hos en patient med kronisk hjärtsvikt, bör patienten först ha stabiliserats, innan behandling med betablockerare initieras.

**Sist i raden av** presentatörer var **Viveka Frykman**, Stockholm, som beskrev **"Betablockerares plats vid profylax och behandling av arytmier"**. Grundtanken bakom den farmakologiska principen betareceptorblockad, var att blockera adrenerga receptorer och därigenom skydda hjärtat mot effekterna av katekolaminer vid överdriven sympatikusaktivitet. På detta sätt skulle ett minskat hjärtarbete och därmed ett reducerat syrebehov åstadkommas, samtidigt som den diastoliska fyllnadsperioden förlängdes och koronarcirkulationen förbättrades som följd av en lägre hjärtfrekvens.

Det visade sig att man var inne på rätt spår. En av de viktigaste effekterna av betablockerare är reduktion av hjärtats frekvens. Utvecklingen av medlen som effektiva läkemedel för behandling av sjukdomstillstånd som angina pectoris och vissa hjärtarytmier hade börjat. Idag finns omfattande och goda erfarenheter av betablockerare som antiarytmiska medel, t.ex. vid behandling av förmaksflimmer (FF), den vanligaste arytmiformen. Vad är en god frekvensreglering vid FF? Ingen systematisk undersökning har fastställt vad som är optimal hjärtfrekvens vid FF. I vissa internationella rekommendationer anges 60–80/min i vila och 90–115/min vid måttlig ansträngning. En systematisk genomgång av en lång rad undersökningar med olika läkemedel fokuserades på reglering av hjärtfrekvensen vid FF. Analysen visade att betablockad är en både säker och effektiv behandling vid FF, såväl i vila som under ansträngning. I sju av 12 studier kontrollerade betablockerare hjärtfrekvensen i vila effektivare än placebo. I nio studier gav betablockad en god frekvensreglering under måttlig fysisk ansträngning, i tre studier försämrades patienternas arbetsförmåga.

I den amerikanska undersökningen **AFFIRM** var syftet att jämföra frekvenskontroll och rytmkontroll, på drygt 4 000 högriskpatienter med FF. Effekten av de båda strategierna på mortalitet skiljde sig inte signifikant totalt. God frekvenskontroll erhölls hos 70% av patienterna med betablockerare och hos 54% med kalciumantagonister, med eller utan digoxin, samt hos 58% med digoxin enbart. En subgruppsanalys på patienter med hjärtsvikt och nedsatt vänsterkammarfunktion visade att betablockerare, med eller utan digoxin, gav god frekvenskontroll i 81% av fallen medan enbart digoxin gjorde detta i 54%.

**Risken för återfall** är stor efter framgångsrik elkonvertering av FF, vilket gör att kombination med betablockerare ofta kan övervägas. I en dubbelblind studie värderades effekten av metoprolol i jämförelse med placebo, bland 394 patienter med bestående FF efter framgångsrik elkonvertering till sinusrytm. Under 6 månaders uppföljning återfick signifikant färre patienter FF eller fladder, bland de som behandlades med metoprolol, jämfört med placebo.

I en svensk undersökning omfattande 168 patienter med bestående FF, studerades effekten av metoprolol i kombination med upprepad elkonvertering. Studien var dubbelblind och jämförelse gjordes med placebo. Efter 6 månader hade signifikant fler patienter sinusrytm med metoprolol, än med placebo (46 vs 26%, p=0.02). En strategi där behandling med betablockerare och elkonvertering kombineras tidigt vid recidiv, ökar således andelen patienter med sinusrytm under 6 månaders uppföljning.

I den uppmärksammade **LIFE**, randomiserades drygt 9 000 patienter med hypertoni och EKG-tecken på vänsterkammarhypertrofi, till dubbelblind behandling med ARB losartan eller den selektiva betablockeraren atenolol. Behandlingsgrupperna var väl jämförbara initialt och blodtryckssänkningen i grupperna under i medel 4,8 års uppföljning var likvärdig. Användningen av antiarytmika klass IA-IC eller III, skiljde sig inte mellan grupperna. Losartan gav dock en mer uttalad regress av vänsterkammarhypertrofi än atenolol. Nyutvecklat FF var signifikant vanligare med atenolol, jämfört med losartan (221 vs 150, p<0.001). En intressant observation var att risken för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet var kraftigt förhöjd bland patienter med nyutvecklat FF, jämfört med de som hade en bestående sinusrytm (RR 33%, 95% CI (0.55–0.83), p<0.001). Risken för kardiovaskulära händelser var dubbelt så hög, för stroke tre gånger så stor och för hospitalisering på grund av hjärtsvikt fem gånger så hög. När LIFE startade hade 342 patienter FF. Även bland dessa patienter var antalet primära händelser (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke) signifikant fler med atenolol, jämfört med losartan (67 vs 36, p<0.009).

**Hjärtsvikt är den viktigaste** riskfaktorn för FF. Samtidigt med att antalet äldre människor blir fler ökar förekomsten av både hjärtsvikt och FF. Ungefär två tredjedelar av hjärtsviktpatienterna är >65 år och löper risk att utveckla FF.

En genomgång av en lång rad behandlingsstudier visade ett starkt samband mellan prevalensen av FF och hjärtsviktens svårighetsgrad. Vid mild till måttlig hjärtsvikt var prevalensen 10–20% och vid mer avancerad sjukdom ända upp till 50%. Epidemiologiskt är FF en markör för ökad mortalitetsrisk. Patofysiologiskt är patienten inne i en "ond cirkel", där FF bidrar till sjukdomsprogressen. Vänsterkammarfunktionen påverkas negativt och hjärtsvikten försämras genom störd frekvenskontroll och oregelbunden hjärtrytm. Den försämrade

förmaksfunktionen med otillräcklig kontraktionsförmåga och en nedsatt synkronisering av AV-överledningen, är förenade med försämrad diastolisk fyllnad och minskad slagvolym. Nedsatt vänsterkammarfunktion triggar en kaskad av neurohormonella förändringar, inklusive aktivering av det centrala nervsystemet med adrenerg stimulering samt överdriven produktion av cirkulerande katekolaminer och aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet RAAS).

Även om FF påskyndar utvecklingen av hjärtsvikt vid förekomst av vänsterkammardysfunktion eller hypertrofi, kan symptom också utvecklas som en följd av en snabb och oregelbunden ventrikulär aktivitet, s.k. takykardiinducerad kardiomyopati (vanligen vid bestående ventrikelfrekvenser >120 slag/min).

**En rad epidemiologiska** undersökningar har visat att en hög hjärtfrekvens är en oberoende prediktor för kardiovaskulär och total mortalitet bland både kvinnor och män. Detta tycks gälla för både friska och kardiovaskulärt sjuka individer. Patofysiologiska studier talar starkt för att en relativt hög hjärtfrekvens har direkt ogynnsamma effekter vid progress av koronarateroskleros, myokardiscemi, ventrikulära arytmier och på vänsterkammarfunktionen.

**Jouven et al** studerade relationen mellan hjärtfrekvens i vila och mortalitet under 23 års uppföljning, bland 5 713 friska medelålders män. Det visade sig att risken för plötslig död ökade progressivt med hjärtfrekvensen i vila. Plötslig död på grund av hjärtinfarkt var 3,5 gånger så hög bland män vars hjärtfrekvens initialt var ≥75slag/min jämfört med <60 slag/min. Motsvarande för icke-plötslig död och total mortalitet var 1,5 respektive 1,9 gånger.

**Diaz et al** undersökte det prognostiska värdet av hjärtfrekvensen i vila bland nästan 25 000 patienter med stabil koronarsjukdom. Under median nästan 15 års uppföljning, fann man att total och kardiovaskulär mortalitet ökade med stigande hjärtfrekvens. Bland patienter med hjärtfrekvens >82 slag/min initialt, var risken för total och kardiovaskulär mortalitet 1,32 respektive 1,31 gånger större, jämfört med de vars hjärtfrekvens var < 63 slag/min, även när hänsyn togs till en rad andra riskfaktorer.

**Fox et al** visade i en metaanalys av 11 placebokontrollerade studier, att betablockadterapi ökar överlevnaden bland patienter efter hjärtinfarkt, i relation till behandlingens hjärtfrekvenssänkande effekt.

**Patienter med icke** läkemedelsinducerat långt QT-syndrom (LQTS) utan påvisbara strukturella förändringar i hjärtat, anses ha en genetiskt bestämd benägenhet att drabbas av ventrikeltakykardi och plötslig hjärtdöd.

I de riktlinjer för behandling av ventrikulära arytmier och prevention av plötslig hjärtdöd, som har sammanställts av ACC/AHA/ESC och som även legat till grund för de svenska nationella riktlinjerna, rekommenderas livsstilsförändringar och behandling med betablockerare till patienter med diagnosen LQTS och förlängt QT-intervall. För patienter med LQTS och malign familjeanamnes eller annan stark riskfaktor som drabbas av svimning, rekommenderas implanterbar defibrillator, eventuellt i kombination med betablockerare. Detta gäller även patienter som tidigare har drabbats av hjärtstillestånd. Vid synkope och/eller ventrikeltakykardi trots behandling med betablockerare, kan kombination med implanterbar defibrillator ge ett effektivt skydd mot plötslig hjärtdöd. Betablockerare kan även reducera risken för plötslig död bland patienter med molekylärt diagnostiserat LQTS och normal QT-tid. För patienter med livshotande kammararytmier som drabbas av svimning eller hjärtstillestånd har behandling med implanterbar defibrillator högsta prioritet.

Sammanfattningen var att betablockerares antiarytmiska egenskaper är kliniskt värdefulla vid frekvensreglering av FF, för att förebygga recidiv efter elkonvertering samt vid ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt och LQT.

**En diskussion som även** engagerade auditoriet följde. Kristina Bodegård gav därefter en kort och bra sammanfattning av hela sessionen enligt följande:

**Betablockerare vid kardiovaskulär sjukdom**

**Förstahandspreparat vid**
- kronisk hjärtsvikt
- ischemisk hjärtsjukdom
- arytmiprofylax och frekvensreglering

**Inte förstahandspreparat vid**
- okomplicerad hypertoni

Kent Forsén
*Fristående konsult*
*Kent.forsen.mma@telia.com*

**Referenser:**

1. Staessen J A, Wang Ji-Guang, Thijs Lutgarde. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. Lancet 2001; 358:1305-15.
2. Pahor M, Psaty B M, Alderman M H, Applegate W B, Williamson J D, Cavazzini Chiara, Furberg C. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2000; 356:1949-54.
3. Messerli F H, Grossman E, Goldbourt U. Are β-Blockers Efficacious as First-line Therapy for Hypertension in the Elderly? JAMA 1998; 279:1903-7.
4. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm L H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice ? Lancet 2004; 364:1684-9.
5. Forsén K. Uppmärksammad metaanalys ger inte hela bilden. Läkartidningen 2005; 102:61-3.
6. Lindholm L H, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension ? A meta-analysis. Lancet 2005; 366; 1545-53.
7. Dahlöf B, Sever P S, Poulter N R, Wedel H, Beevers D G, Caulfield M, Collins R, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril 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.
8. Khan N, McAlister F A. Re-examining the efficacy of β-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. CMAJ 2006; 174:1737-42.
9. Elliot W J. Different effects of antihypertensive drugs on new-onset diabetes ? Curr Hypertension Reports 2005; 7:249-56.
10. Elliot W J, Meyer P M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369:201-7.
11. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgiolini S, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. Hypertension 2004; 43:963-9.
12. Alderman M H, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. Hypertension 1999; 33:1130-4.
13. Williams B, Lacy P S, Thom S M, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes A D, Thurston H. Different Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Circulation 2006; 113; 1213-25.

# En jämförelse av viktminskningen av traditionell kost med lågt fettinnehåll, medelhavsdiet samt kost med lågt kolhydratinnehåll

**Kostjämförelser**

I lagom tid till presentationen av de nya riktlinjerna om vilken kost som skall rekommenderas vid fetma, publicerades i New England Journal of Medicine i juli 2008 en jämförande studie av aktuella dieter av israelen Iris Shai och medarbetare (1). De flesta tidigare studier på området har haft problem med hög andel avhopp och/eller kort duration. I en tidigare studie som pågick i ett år såg man emellertid en positiv effekt av diet med lågt kolhydratinnehåll på drygt 300 kvinnor (1).

Shais studie inkluderade 322 individer som i genomsnitt var 52 år gamla och hade ett BMI på 31 kg/m2, 86% var män. Studien genomfördes på ett forskningscentrum i Dimona, Israel, och startades 2004. Deltagarna behövde ha ett BMI >27, kardiovaskulär sjukdom eller diabetes. Individer med nedsatt njur- eller leverfunktion fick inte vara med i studien. Deltagarna randomiserades till en utav tre dietregimer.

Lågfettkostgruppen fick instruktioner om att maximalt inta 1500 Kcal/dag (kvinnor) eller 1800 Kcal/dag (män). I denna grupp skulle 30% av kalorierna komma från fett (10% från mättat fett), och deltagarna skulle sträva efter att högt intag av grönsaker och fibrer.

I medelhavsdietgruppen gällde samma kaloriintag, men 35% av kalorierna fick komma från fett, och man skulle undvika rött kött samt försöka inta en stor del av fettet i form av olivolja.

I lågkolhydratgruppen rådde inga kalorirestriktioner (!), och man skulle under studiens första två månader inte inta mer än 20g kolhydrater per dag, för att senare öka detta till som mest 120g/dag. Man uppmuntrades att undvika transfetter samt att sträva efter att om möjligt låta fettet vara vegetabiliskt. Alla deltagarna fick träffas i grupper som informerades om dieterna under 90 min vid vecka 1, 3, 5 och 7 samt därefter var sjätte vecka. Vägning av deltagarna utfördes varje månad (2).

**Lunch**

Huvudmåltiden i Israel är lunchen. På deltagarnas arbetsplats färgkodades maten med hjälp av dietister, så att det skulle vara lätt att identifiera såväl innehåll som vilken mat som passade för varje kostgrupp.

**Effekter på laboratoriedata och vikt**

Deltagarna uppvisade inga skillnader vid baseline och vid studieavslut var följsamhet i lågfettgruppen 90%, i medelhavsdietgruppen 85% och i lågkolhydratgruppen 78%.

Förändringarna i medicinering under studien var små. Deltagarna i lågkolhydratgruppen åt mer fett, mer mättat fett, samt kolesterol än de andra två grupperna. Medelhavsdietgruppen uppvisade en högre kvot motsvarande intag av enkelomättat/mättat fett, och som väntat intog lågfettgruppen mindre fett än de två övriga. Bland alla deltagare gick lågfettgruppen ned 2,9±4,2 kg, medelhavsdietgruppen 4,4±6,0 och lågkolhydratgruppen minskade 4,7±6,5 kg. Skillnaden var signifikant mellan lågfettkosten och de båda andra dieterna. Studiegruppens män minskade 3,4 kg på lågfettkost, 4,0 kg på medelhavsdieten och 4,9 kg på lågkolhydratkosten. De 45 kvinnorna minskade 0,1 kg på lågfettkost, 6,2 kg på medelhavskost och 2,4 kg på lågkolhydratkost. Systoliskt blodtryck sjönk 3,9–5,5 mmHg på de olika dieterna, med minimala effekter på diastoliskt blodtryck. HDL steg mest och triglycerider sjönk mest i lågkolhydratgruppen, medan CRP sjönk i både medelhavsgruppen (21%) och lågkolhydratgrupperna (29%), men inte i lågfettgruppen. Bland deltagarna med diabetes sjönk HbA1c 0,4% i lågfettgruppen, 0,5% i medelhavsgruppen och hela 0,9% bland de som åt kolhydratfattig kost.

ALAT sjönk under studietiden i lågkolhydrat- och medelhavsdietgrupperna.

**Diskussion**

I korthet kan man konstatera att studieresultatet ger stöd åt tanken att man bör kunna erbjuda mer än en dietregim för att uppnå viktreduktion (2), underförstått att lågkolhydratdieten och medelhavsdieten, som båda hade högre fettinnehåll än den fettsnåla kosten, hade lika bra eller bättre effekt på såväl vikt som många andra biomarkörer. Man kan tycka att man borde kunnat ta ut svängarna lite mer än så – i lågfettgruppen åt man mindre mättat fett och kolesterol samt mer fibrer än i lågkolhydratgruppen. Man hade också hårda gränser för maximalt intag av kalorier. Trots detta uppvisade man mindre effekt på sänkning av kroppsvikten (inte alls hos kvinnor), lägre ökning av HDL-kolesterol, mer inflammation, samt inte lika bra effekt på HbA1c (bland diabetiker) som framförallt lågkolhydratkosten!

Det blir allt intressantare att se vilka råd som slutligen kommer att komma från Socialstyrelsen och Livsmedelsverket avseende vilken kost som skall rekommenderas våra patienter! Data från Shais studie passar med tidigare fynd från en undersökning av kvinnor som pågick under ett år, där man observerade god effekt av fettrik kost jämfört med lågfettkost, samt med Women's Health Initiative som inte kunde visa någon effekt på hard endpoints av att minska mängden fett och öka mängden grönsaker (1,3).

Fredrik Nyström

**Referenser:**


1. Gardner CD et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. JAMA 2007 Mar 7;297(9):969-77
2. Shai I et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med 2008; 359: 229-241
3. Howard BV et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. Jama 2006; 295: 655-666

# Färsk avhandling om hypertoni och endotelskada vid tidig födsel

**Att vara född med låg födelsevikt är numera en etablerad riskfaktor för att drabbas av hjärt-kärlsjukdom senare i livet. Prematur födsel är idag den vanligaste orsaken till låg födelsevikt. En ny generation av överlevare efter mycket för tidig födsel närmar sig medelåldern. Huruvida dessa personer löper samma risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom som de fullgångna, lågviktiga individer som tidigare studerats är ännu inte känt. Doktorsavhandlingen "Long-term cardiovascular follow-up after preterm birth" som nyligen försvarades av Anna-Karin Edstedt Bonamy vid Institutionen för Kvinnors och Barns Hälsa, Karolinska Institutet, Stockholm, syftar till att undersöka förekomsten av blodkärlsförändringar och riskmarkörer för framtida hjärtkärlsjukdom hos barn och ungdomar som är mycket för tidigt födda.**

### För tidig födsel

Den vanligaste orsaken till låg födelsevikt (enligt WHO:s definition < 2500 g) är idag för tidig födsel. Nära 6 procent av förlossningarna i Sverige sker före 37 fulla graviditetsveckor; dvs. cirka 6 000 barn per år föds för tidigt. Av dessa barn är ungefär 1500 stycken födda före utgången av den 32 graviditetsveckan, och klassificeras därmed som mycket för tidigt födda. Utvecklingen inom den neonatala intensivvården har gjort att den övervägande majoriteten av dessa barn numera överlever till vuxen ålder.

Hos personer födda med låg födelsevikt i fullgången tid – vanligtvis pga. fetal tillväxthämning – ses markörer för en ökad hjärt-kärlsjukdomsrisk, såsom endoteldysfunktion och högre blodtryck, redan tidigt i livet. Senare löper dessa personer en ökad risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom. Huruvida låg födelsevikt orsakad av för tidig födsel ökar risken för hjärt-kärlsjukdom i samma utsträckning som låg födelsevikt orsakad av tillväxthämning är ännu inte känt.

### Målsättning och metoder

Den övergripande målsättningen med det aktuella avhandlingsarbetet var att studera vaskulär funktion och struktur efter mycket för tidig födsel. Tre olika grupper av mycket för tidigt födda barn (totalt 118 st.) och deras fullgångna kontroller undersöktes. De metoder som användes i de olika delarbetena var: blodtrycksmätning, kärlstelhetsmätningar med högupplöst ultraljud, pulsvågshastighet och pulsvågsanalys, Laser-doppler mätningar av endotelberoende blodflödesökning som svar på jontofores av acetylkolin, intravital kapillärmikroskopi för mätning av kapillärtäthet, samt ultraljud och MR för mätning av blodkärlsdimensioner. Dessutom studerades risken att slutenvårdas för hypertoni i en stor kohort av personer födda 1925 till 1949 omfattande ca 3 000 personer födda före 35 graviditetsveckor.

### Blodtryck

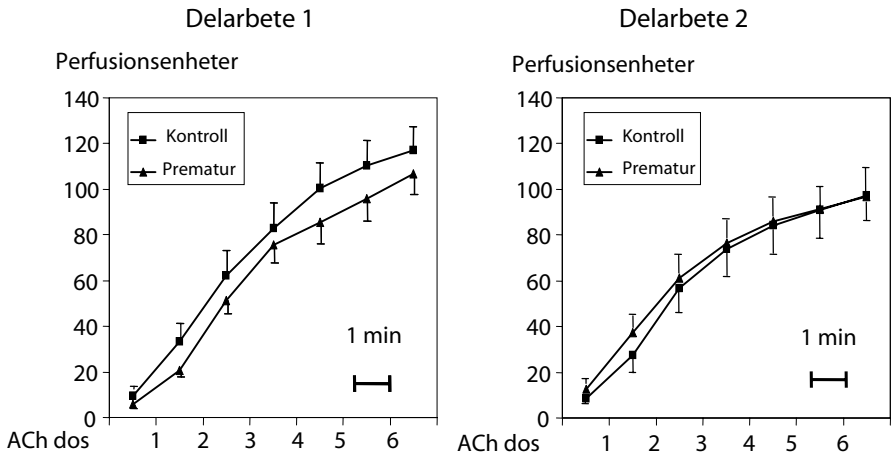
De första rapporterna som visade ett samband mellan för tidig födsel och senare blodtrycksförhöjning kom på 1990-talet[1]. Detta samband har sedan dess bekräftats flera gånger, bland annat i stora registerstudier omfattande flera hundra tusen personer[2]. I avhandlingens delarbeten I[3] och IV[4] kunde ses att både systoliskt och diastoliskt blodtryck var högre hos för tidigt födda ungdomar, än hos deras full- ▶

| | Delarbete I | | Delarbete II & III | | Delarbete IV | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | prematur | kontroll | prematur | kontroll | prematur | kontroll |
| **Systoliskt BT** | 115 (1.5)* | 104 (1.6) | 99 (1.3) | 97 (1.8) | 122 (1.9) † | 115 (2.0) |
| **Diastoliskt BT** | 68 (1.0)* | 63 (1.0) | 58 (0.9) | 59 (1.2) | 72 (1.3)‡ | 68 (1.3) |
| **Pulstryck** | 46 (1.0)* | 41 (1.0) | 41 (1.1) | 38 (1.5) | 50 (1.3) | 47 (1.4) |
| **Hjärtfrekvens** | 67 (2.0) | 65 (2.0) | 76† (1.6) | 68 (2.2) | 80 (1.7) | 78 (1.8) |

**Tabell 1. Blodtryck (mm Hg) och hjärtfrekvens (bpm) hos för tidigt födda barn och deras kontroller. Resultaten presenteras som medelvärde (SEM). * p≤ 0.001, † p≤ 0.01, ‡ p< 0.05**

gångna kontroller. I delarbete II[5] var för tidig födsel signifikant relaterad till det systoliska blodtrycket i multivariat analys inkluderande kön, ålder och längd; de tre faktorer som man hos barn alltid korrigerar för vid blodtrycksmätning och bedömning av om hypertoni föreligger. Medelvärden för blodtryck och puls i delarbete I–IV redovisas i tabell I.

I delarbete V[6], där risken för hypertoni studerades i en äldre population, kunde det inte beläggas att för tidig födsel är en riskfaktor för senare hypertoni. Däremot bekräftades att tillväxthämning är en stark riskfaktor för hypertoni. Personerna i denna historiska kohort föddes dock under en period när spädbarnsdödligheten var hög bland för tidigt födda barn och neontalvården ännu ej utvecklad, varför det kan vara svårt att generalisera dessa fynd till dagens unga populationer av mycket och extremt för tidigt födda.




**Figur 1. Blodflödesökning som svar på jontofores av acetylkolin, en endotelberoende kärlvidgare.**

### Endotelfunktion

Många studier visar att barn i alla åldrar – från spädbarn till unga vuxna – uppvisar endoteldysfunktion om de föds lågviktiga i fullgången tid. Hos för tidigt födda barn och ungdomar finns det däremot hittills inga tecken på endoteldysfunktion[7]. I delarbete I[3] undersöktes 66 stycken tonårsflickor, varav hälften var för tidigt födda. I delarbete II[5] studerades 60 stycken yngre skolbarn, varav 39 var mycket för tidigt födda. Inte heller i dessa studier kunde någon skillnad i endotelfunktion ses mellan de för tidigt födda och deras fullgångna kontroller (figur 1).

### Kärlstelhet

Tidigare studier av låg födelsevikt i relation till kärlstelhet är inte helt konklusiva, men det finns studier som visar ett samband mellan låg födelsevikt och ökad kärlstelhet[8,9]. I delarbete I[3] undersöktes blodkärlsstelheten hos för tidigt födda tonårsflickor och deras kontroller. Inga skillnader i varken pulsvågshastighet eller pulsvågsförstärkning (augmentation) kunde visas mellan prematurer och kontroller. Aorta uppvisade dock lägre stelhet hos prematurer än kontroller, dvs. en större pulsatil diameterökning, med stiffness index som i medel var 3.3 hos prematurer jämfört med 3.9 hos kontrollerna, p = 0.02.

Det finns studier som visar att prematuritet ökar risken för stroke senare i livet[10]. I delarbete III[11] studerades därför a. carotis-stelhet och -dimensioner hos nioåriga skolbarn (n=56) varav 39 fötts mycket för tidigt. Varken carotis-stelhet eller -diameter skiljde sig mellan de två grupperna.

### Kapillärtäthet

Det är tidigare visat att hudens kapillärtäthet är lägre redan hos personer med prehypertoni och till och med hos normotensiv avkomma till hypertoniker[12,13]. Låg födelsevikt, men inte prematuritet, har kopplats till lägre kapillärtäthet hos ungdomar och unga vuxna[14,15]. Däremot har det tidigare föreslagits att de blodkärlsförändringar som kan ses i ögats näthinna efter för tidig födsel skulle kunna vara del av en generell vaskulär påverkan efter för tidig födsel[16]. I delarbete II[5] studerades kapillärtätheten i fingrarnas hud med intravital videomikroskopi hos för tidigt födda unga skolbarn och deras fullgångna kontroller. Kapillärtätheten i vila, dvs. den funktionella kapillärtätheten, var signifikant lägre hos de prematurfödda med 90 kapillärer/mm$^2$ jämfört med 97 kapillärer/mm$^2$ hos kontrollerna, p = 0.04. Vid venös ocklusion, dvs. mätning av strukturell kapillärtäthet, var skillnaden inte längre signifikant, även om tendensen till lägre kapillärtäthet kvarstod hos prematurerna.

### Blodkärlsdimensioner

En bestående diameterminskning av koronarkärlen, a. carotis, aorta och a. poplitea har kunnat visas efter fetal tillväxthämning i fullgången tid[17,18]. I delarbete I[3] undersöktes distala bukaorta med ultraljud hos för tidigt födda tonårsflickor. Det noterades en signifikant skillnad i bukaortas dia-

> Framtida studier bör fokusera på långtidsuppföljningar av hjärt-kärlhälsa i vuxen ålder efter för tidig födsel, samt undersöka om det föreligger förändringar även i hjärtats struktur och funktion..

meter som mätte 10 mm hos de för tidigt födda flickorna, jämfört med 11 mm hos de fullgångna kontrollerna, p=0.01. Inga skillnader kunde ses mellan grupperna beträffande a. carotis storlek. För att närmare undersöka och bekräfta att aortas tillväxt är påverkad efter för tidig födsel, undersöktes en prospektivt insamlad kohort av 15-åriga män och kvinnor, varav 45 var mycket för tidigt födda och 41 födda i fullgången tid. Med magnetresonanstomografi studerades hela aorta descendens. Aortas tvärsnittsyta var 16% mindre i thoraxaorta och 19% mindre i bukaorta hos de prematurfödda ungdomarna, jämfört med kontrollerna (p <0.001), även efter justering för kön och skillnad i kroppsyta[4]. Ett bifynd från denna studie var att maternell rökning under graviditeten visade sig vara en signifikant riskfaktor för bestående minskning av aortas storlek, med 10–13% mindre aorta hos barn till rökande mammor.

**Slutsatser**

Sammanfattningsvis visar fynden från den aktuella avhandlingen att mycket för tidigt födda personer uppvisar blodtrycksförhöjning redan i ung ålder. Dessutom ses tecken på avstannad blodkärlsutveckling med minskning av aortas storlek samt lägre kapillärtäthet. Till skillnad från de som fötts lågviktiga i fullgången tid ses inte klassiska riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdom, såsom endoteldysfunktion eller ökad kärlstelhet, hos för tidigt födda i denna ålder. Den framtida betydelsen av förändrad kärlstruktur och tidig blodtrycksförhöjning för den framtida hälsan hos för tidigt födda personer är inte känd ännu, eftersom endast ett fåtal av de som överlevt den moderna tidens neonatala intensivvård hittills nått medelåldern. Framtida studier bör fokusera på långtidsuppföljningar av hjärt-kärlhälsa i vuxen ålder efter för tidig födsel, samt undersöka om det föreligger förändringar även i hjärtats struktur och funktion.

**Avhandling**

Anna-Karin Edstedt Bonamy. Long-term cardiovascular follow-up after preterm birth. Karolinska Institutet 2008. ISBN 978-91-7357-564-5.

**Referenser:**


1. Siewert-Delle A, Ljungman S. The impact of birth weight and gestational age on blood pressure in adult life : A population-based study of 49-year-old men. *American Journal of Hypertension* 1998;11(8):946-953.
2. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation* 2005;112(22):3430-3436.
3. Bonamy AK, Bendito A, Martin H, Andolf E, Sedin G, Norman M. Preterm birth contributes to increased vascular resistance and higher blood pressure in adolescent girls. *Pediatr Res* 2005;58(5):845-9.
4. Edstedt Bonamy AK, Bengtsson J, Nagy Z, De Keyzer H, Norman M. Preterm birth and maternal smoking in pregnancy are strong risk factors for aortic narrowing in adolescence. *Acta Paediatr* 2008;97(8):1080-5.
5. Bonamy AK, Martin H, Jorneskog G, Norman M. Lower skin capillary density, normal endothelial function and higher blood pressure in children born preterm. *J Intern Med* 2007;262(6):635-42.
6. Bonamy AK, Norman M, Kaijser M. Being Born Too Small, Too Early, or Both: Does it Matter for Risk of Hypertension in the Elderly? *Am J Hypertens* 2008. In press.
7. Norman M. Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review. *Acta Paediatr* 2008.
8. Lurbe E, Torro MI, Carvajal E, Alvarez V, Redon J. Birth weight impacts on wave reflections in children and adolescents. *Hypertension* 2003;41(3 Pt 2):646-50.
9. Martin H, Hu J, Gennser G, Norman M. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. *Circulation* 2000;102(22):2739-2744.
10. Koupil I, Leon DA, Lithell HO. Length of gestation is associated with mortality from cerebrovascular disease. *J Epidemiol Community Health* 2005;59(6):473-474.
11. Bonamy AK, Andolf E, Martin H, Norman M. Preterm birth and carotid diameter and stiffness in childhood. *Acta Paediatr* 2008;97(4):434-7.
12. Antonios TF, Rattray FM, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension. *Heart* 2003;89(2):175-8.
13. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999;34(4 Pt 1):655-8.
14. Ijzerman R, van Weissenbruch MM, Voordouw JJ, Yudkin JS, Serne EH, Delemarre-van de Waal HA, et al. The association between birth weight and capillary recruitment is independent of blood pressure and insulin sensitivity: a study in prepubertal children. *J Hypertens* 2002;20(10):1957-63.
15. Serne EH, Stehouwer CD, ter Maaten JC, ter Wee PM, Donker AJ, Gans RO. Birth weight relates to blood pressure and microvascular function in normal subjects. *J Hypertens* 2000;18(10):1421-7.
16. Hellstrom A, Hard AL, Niklasson A, Svensson E, Jacobsson B. Abnormal retinal vascularisation in preterm children as a general vascular phenomenon. *Lancet* 1998;352(9143):1827.
17. Jiang B, Godfrey KM, Martyn CN, Gale CR. Birth weight and cardiac structure in children. *Pediatrics* 2006;117(2):e257-61.
18. Brodszki J, Lanne T, Marsal K, Ley D. Impaired vascular growth in late adolescence after intrauterine growth restriction. *Circulation* 2005;111(20):2623-8.

**Opponent Peter Nilsson, docent och universitetslektor vid Lunds Universitet, och respondent Anna-Karin Edstedt Bonamy, Karolinska Institutet, vid disputationen den 23 maj 2008. Fotograf (och huvudhandledare): Mikael Norman**

# Blodtrycksmätning – korta och tjocka överarmar

**Blodtrycksmätning är fortfarande en av de viktigaste mätmetoderna inom den kliniska medicinen och detta till trots fortfarande en av de metoder som är mest oprecist utförd.**

Flertalet undersökningar har visat att läkare, sjuksköterskor och annan sjukvårdspersonal sällan följer etablerade riktlinjer för blodtrycksmätning. Då man har kunnat visa blodtrycksnivåns betydelse, i samklang med andra riskfaktorer, organskador och etablerade sjukdomar för framtida risk att drabbas av kardiovaskulärsjukdom, ställer detta större krav på att upptäcka mindre skillnader i blodtryck. Felen som kan begås vid blodtrycksmätning är många och skall inte avhandlas i sin helhet i denna artikel. Istället kommer fokus att ligga på manschettstorleken hos en speciell grupp av hypertonipatienter – de med korta och tjocka överarmar.

Det är känt att prevalensen av fetma ökar i västvärlden och i kölvattnet av denna viktökningstrend kommer allt fler patienter till sjukvården med ökade armomfång. Detta ställer högre krav på tillgängligheten av större blodtrycksmanschetter; men i praktiken har många sjukvårdsinrättningar inte tillgång till annat än en standardmanschett för vuxna. Manschettstorleken är i dessa fall ofta 12 x 35 cm och om man är okritisk riskerar man att både under- och övervärdera blodtrycket i olika situationer.

**Det är allmänt vedertaget** att felet vid blodtrycksmätning är större när manschetten är allt för liten i förhållande till patientens armomfång än när den är allt för stor. Von Recklinghausen iakttog redan 1901 att Riva Rocci's apparat för bestämning av det systoliska blodtrycket hade ett betydelsefullt fel – den 5 cm vida manschetten! Dessutom har det konstaterats att det mest frekventa felet vid mätning av blodtrycket i primärvården är "miscuffing". I praktiken är blåsbredden relativt lättbedömd av klinikern, men blåslängden lite svårare att värdera då avgränsningarna är kryptiska i manschetten. Ett ytterligare problem är avsaknaden av en gemensam måttstock för standardiserad storlek inom manschettillverknings-industrin. Den ideala manschetten bör ha en blåslängd som är c:a 80% och en bredd som är minst 40% av armens omkrets; en längd-till-bredd kvot på 2:1. Nedan följer två exempel på internationella riktlinjer.

**I tabell 1 kan man** se att för de två största manschetterna måste en sämre än ideal kvot mellan bredd och armomfång accepteras eftersom en bredd på 20 cm är på gränsen och 24 cm skulle vara obruklig för de flesta patienter.

I tabell 2 har man istället försökt behålla en smalare manschett på bekostnad av en mera optimal längd-till-bredd kvot för att sedan återställa denna relation för det grövsta armomfånget. Blodtrycksmätningen blir osäkrare och är svårare att utföra hos patienter som är tjocka, där man finner väldigt stora armomfång med korta överarmar. Även väldigt muskulösa personer med prominent bicepsmuskulatur kan vålla problem. Dessa geometrier går ofta inte att mäta korrekt trots att man använder en vuxen lårmodell. Felet att överskatta blodtrycket genom att använda en manschett som är allt för liten för en tjock arm

***American Heart Association (AHA)* rekommenderar följande manschettstorlekar (Tabell 1):**

| Armomfång (cm) | Blåsstorlek (cm) bredd x längd | Manschettbenämning |
|---|---|---|
| <23 | 12 x 18 | Liten vuxen/barn |
| <33 | 12 x 26 | Vuxen standard |
| <50 | 12 x 40 | Stor vuxen |
| <53 | 20 x 42 | Vuxen lårmanschett |

***British Hypertension Society (BHS)* rekommenderar dessa manschettstorlekar (Tabell 2):**

| Armomfång (cm) | Blåsstorlek (cm) bredd x längd | Manschettbenämning |
|---|---|---|
| 22 till 26 | 12 x 22 | Liten vuxen |
| 27 till 34 | 16 x 30 | Vuxen |
| 35 till 44 | 16 x 36 | Stor vuxen |
| 45 till 52 | 16 x 42 | Vuxen lår |

kan vara betydligt och kan medföra felklassifikation av en person som hypertensiv ledande till onödig oro och terapi. AHA rekommenderar i dessa tillfällen att man mäter blodtrycket med en manschett placerad på underarmen och lyssnar efter ljud över a. radialis eller att man använder en validerad handledsblodtrycksmätare som hålls på hjärtnivå. Tyvärr är dessa metoder inte heller helt felfria.

**När man läser igenom** dokument med internationella hypertoniriktlinjer ser man ganska omgående att intresset för manschettens betydelse för korrekt mätning av blodtrycket är svalt; det ägnas lite plats åt problemet i dokumenten.

I både *ESH/ESC 2003 och 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension* finner man endast följande text:

”Use a standard bladder (12–13 cm long and 35 cm wide) but have a larger and a smaller bladder available for fat and thin arms, respectively”.

Det är bra att man blir upplyst om i vilken situation man skall använda olika blåstorlekar, men det borde väl ändå stå ”12-13 cm wide and 35 cm long”!

I *The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure* skriver man:

”An appropriate-sized cuff (cuff bladder encircling at least 80 percent of the arm) should be used to ensure accuracy”.

I detta fall blir läsaren påmind om det viktiga i att manschettstorleken är rätt för att uppnå noggrannhet. Tyvärr ligger fokus bara på längden av blåsan i manschetten och läsaren kan invaggas i en falsk trygghet då blåsbredden nonchaleras.

I *WHO/ISH 2003 statement on the treatment of hypertension* beskrivs inte felkällor vid blodtrycksmätning.

**På basen av denna** lilla genomgång kan konstateras att det föreligger vissa skillnader mellan olika riktlinjer avseende rekommendationer om manschetternas storlek i förhållande till armomfång vid blodtrycksmätning. I takt med att befolkningen som helhet går upp i vikt finns det anledning att revidera aktuella hypertoniriktlinjer så att en större uppmärksamhet runt blodtrycksmätning av korta och tjocka överarmar kan leda till mera precisa mätningar.

Isak Lindstedt

## Kallelse till ÅRSMÖTE med Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin

Torsdagen den 27 november 2008 kl. 13.00–14.00
(i samband med Svenska Läkaresällskapets Riksstämma).
Lokal: Rum R21, Svenska Mässan, Göteborg

§ 1 Mötets öppnande
§ 2 Val av ordförande och sekreterare
§ 3 Fastställande av dagordningen
§ 4 Val av två justeringsmän
§ 5 Styrelseberättelse för föreningen
§ 6 Revisionsberättelse för föreningen och fråga om ansvarsfrihet för styrelsen
§ 7 Val av styrelse, revisorer och valberedning
§ 8 Fastställande av årsavgift för 2009
§ 9 Fastställande av traktamenten
§ 10 Framtida mötesaktiviteter
§ 11 Information om tidskriften Blodtrycket
§ 12 Information om föreningens hemsida
§ 13 Övriga frågor
§ 14 Mötets avslutande

## Kallelse till ÅRSMÖTE med Svenska Hypertonisällskapet

Torsdagen den 27 november 2008 kl. 14.00–15.00
(i samband med Svenska Läkaresällskapets Riksstämma).
Lokal: Rum R21, Svenska Mässan, Göteborg

§ 1 Mötets öppnande
§ 2 Val av ordförande och sekreterare
§ 3 Fastställande av dagordningen
§ 4 Val av två justeringsmän
§ 5 Styrelseberättelse för föreningen Svenska Hypertonisällskapet
§ 6 Revisionsberättelse för föreningen (fråga om ansvarsfrihet för styrelsen)
§ 7 Information om Stiftelsen Svenska Hypertonisällskapet
§ 8 Information om föreningens upphörande efter den genomförda sammanslagningen med Svensk förening för medicinsk angiologi till Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin.
§ 9 Val av styrelse, stipendiekommitté, revisorer och valberedning
§ 10 Fastställande av medlemsavgift och årsavgift för 2009
§ 11 Övriga frågor
§ 12 Mötets avslutande

# Nytt läkemedel som skyddar mot hjärtinfarkt

**Nya studieresultat från studien TRITON-TIMI 38 presenterades under kardiologikongressen ESC i München. Samtidigt publicerades en subanalys från studien på nätversionen av *Circulation*. Lillys nya blodförtunnande läkemedel visar en klart signifikant minskad risk för diabetespatienter att drabbas av hjärtinfarkt och stenttrombos i jämförelse med dagens standardbehandling.**

TRITON-TIMI 38 är en direkt jämförande, randomiserad, dubbelblind, fas III-studie som inkluderade 13 608 patienter fördelat på totalt 707 centra, varav nio i Sverige. Det främsta syftet med studien var att jämföra effekterna av prasugrel och klopidogrel avseende kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke under en uppföljningsperiod av minst 12 månader efter PCI. De första resultaten från studien publicerades i New England Journal of Medicine i november 2007 (Vol 357, No.20). Resultaten visade en minskad risk för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke med 19 procent hos patienter som behandlats med prasugrel jämfört med klopidogrel, med en ökad risk för blödning. Prasugrel visade en reducerad risk för stenttrombos med 52 procent jämfört med standardbehandling (klopidogrel) både hos de patienter som fått en metallstent (Bare Metal Stent, BMS) och hos dem som fått en läkemedelsutsöndrande stent (Drug Eluting Stent, DES).

Risken för hjärtinfarkt minskade med 40 procent hos diabetespatienter som diagnostiserats med akut kranskärlssjukdom och behandlats med prasugrel istället för med klopidogrel enligt subanalysen av TRITON-TIMI 38. Resultaten visade även att den sammanlagda förekomsten av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke hos diabetespatienter minskade med 30 procent hos dem som behandlats med prasugrel istället för med klopidogrel.

Minskningen av kardiovaskulära händelser var konsekvent över hela gruppen av diabetespatienter, oberoende typ av diabetesbehandling (insulin- eller icke insulinbehandlade). Förekomsten av stenttrombos var även den signifikant lägre hos diabetespatienter som behandlats med prasugrel: 48 procentig relativ riskminskning av stenttrombos jämfört med de patienter som behandlats med klopidogrel. Förekomsten av större blödningar var lika för de diabetespatienter som behandlats med prasugrel och klopidogrel men det förelog en signifikant skillnad till ökat antal blödningar hos icke-diabetiker med prasugrel. Resultaten från ytterligare en subanalys av TRITON-TIMI 38 som presenterades vid ESC-kongressen visade att behandling med prasugrel gav en signifikant minskad risk, i studiens totala patientgrupp, för första och eventuellt återkommande hjärtinfarkter jämfört med klopidogrelbehandling.

Effekten av prasugrel analyserades både på förekomsten av första och återkommande hjärtinfarkter i den akuta fasen (inom 30 dagar efter utförd PCI) och under den medicinska långtidsbehandlingen (upp till 15 månader efter utförd PCI) hos de 13 608 patienterna med akut kranskärlssjukdom som genomgick en PCI.

Patienter som behandlats med prasugrel fick en signifikant minskad förekomst av spontan hjärtinfarkt med 29 procent och en minskning av de ingreppsrelaterade hjärtinfarkterna med 24 procent i jämförelse med de patienter som behandlats med klopidogrel.

Risken för framtida svåra hjärtinfarkter med ST-höjning reducerades med över 50 procent vid behandling med prasugrel. Studiedata över långtidsbehandling med prasugrel i jämförelse med klopidogrelbehandling visade att risken att utveckla någon form av hjärtinfarkt minskade med signifikanta 23 procent.

Produkten prasugrel är ej ännu godkänd för förskrivning. Ansökan är inlämnad till de europeiska myndigheterna och beräknas först få ett besked någon gång nästa år.

Jean Lycke
*Emerentia Gruppen*
*Medical Adviser*

**Referenser:**

1 New England Journal of Medicine i november 2007 (Vol 357, No.20).
2. Läs publikationen om TRITON-TIMI 38 på Circulation här: http://circ.ahajournals.org/rapid-access.shtml (Submitted on February 29, 2008 Accepted on July 2, 2008)
3. Läkemedelsverket
4. LFN

# Resultat från BEAUTIFUL visar att behandling med ivabradine reducerar risken för kardiovaskulära händelser

**Resultat från BEAUTIFUL visar att *ivabradine* är den första antianginala behandlingen som visat sig reducera hjärtinfarkt och revaskularisering (ballongsprängning, PCI, CABG) på patienter med stabil angina.**

München, Tyskland, 31 augusti, 2008. Resultaten från BEAUTIFUL *(morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricULar dysfunction)* visar att patienter med koronar arteriell sjukdom (CAD), sänkt vänsterkammarfunktion (LVD) och en hjärtfrekvens över 70 slag per minut, har en signifikant högre risk för kardiovaskulär död och andra kardiovaskulära händelser. Behandling med *ivabradine* reducerar ytterligare risken för kardiovaskulära händelser såsom fatal och icke fatal hjärtinfarkt och koronar revaskularisering med en tredjedel. Detta samtidigt som patienterna i BEAUTIFUL fick bästa rekommenderade tillgängliga behandling och oavsett vilka andra riskfaktorer dessa patienter hade. Studien BEAUTIFUL påbörjades i december 2004 under överinseende av en oberoende styrkommitté, och den första patienten inkluderades i början av 2005. 10 917 CAD-patienter med LVD togs in i 781 centra i 33 länder och på fyra kontinenter. Den genomsnittliga hjärtfrekvensen hos dessa patienter var 71 slag per minut och hälften av dem hade en hjärtfrekvens över 70 slag per minut. Resultatet från BEAUTIFUL visar att patienter med en hjärtfrekvens över 70 slag per minut har en högre sannolikhet att dö eller få en annan kardiovaskulär händelse. För dessa patienter med hjärtfrekvens över 70 slag per minut är sannolikheten för kardiovaskulär död 34% högre, hjärtinfarkt 46% högre, hjärtsvikt 56% högre och koronar revaskularisering 38% högre.

På hela populationen i studien visade sig ivabradine ej signifikant reducera primär kombinerad endpoint (kardiovaskulär död, sjukhusvistelse för akut hjärtinfarkt eller hjärtsvikt). Men hos patienter med en hjärtfrekvens över 70 slag per minut reducerade ivabradine signifikant risken för inläggning på sjukhus för fatal och icke fatal hjärtinfarkt med 36% (p=0.001) och risken för koronar revaskularisering med 30% (p=0.016). Viktigt att notera är att flertalet av dessa patienter redan fick av guidelines rekommenderad medicinering: tromboshämmande läkemedel (94%), ACE-hämmare eller ARB (91%), β-blockerare (87%), samt även lipidsänkare (76%).

Resultaten från BEAUTIFUL med ivabradine kan förklaras av att substansens dokumenterade förmåga att minska myokard ischemi på patienter med stabil angina[1]. Ny forskning har visat att ivabradine förbättrar nedsatt endotelfunktion[2] och förhindrar utvecklingen av ateroskleros. Produkten är ej subventionerad från Läkemedelsförmånsnämnden och saknar också indikation för behandling enligt ovan nämnda studie.

Jean Lycke
*Emerentia Gruppen*
*Medical Adviser*

**Referenser:**

1. Tardif J-C, Ford I, Tendera M, et al. *Eur Heart J.* 2005;26:2529-2536.
2. Florian Custodis, MD*; Magnus Baumhäkel, et al *Circulation* 2008;117:2377-2387.
3. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030 PLoS Med 3(11): e442. doi:10.1371/journal.pmed.0030442.
4. www.TLV.se
5. www.fass.se

SVM

**Medlemskap i SVM**

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin

Anmälan göres till Ingar Timberg, kassör.
Ingar.timberg@skane.se

Årsavgift är 100 kr/år och inbetalas till PG: 268531-1.
Obs! Viktigt! Ange namn och mailadress på inbetalningsavin.

(De som har varit medlemmar i SHT, Svenska Hypertonisällskapet, går automatiskt över i den nya föreningen och årsvgiften kommer inte att behöva betalas förrän 2010.)

## Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin ger kurs för sjuksköterskor om hypertoni och hypertonibehandling

Svenska Hypertonisällskapet anordnar två dagars internatkurs för sjuksköterskor 9–10/3 2009 på Sigtunastiftelsen. Sigtuna är Sveriges äldsta stad, belägen mellan Uppsala och Stockholm, 20 min från Arlanda. Mer information finns på hemsidan: www.sigtunastiftelsen.se

Kursen kommer att fokusera på ämnen som farmakologisk och icke-farmakologisk behandling, stress och stresshantering, sexuell dysfunktion och även innehålla workshops. Detaljerat schema kommer i nästa nummer av Blodtrycket.

Kursavgift (helpension exkl. moms) 6000 kr, (tillkommer moms 1500 kr). Deltagarantalet är begränsat till 30 pers.
Anmälan till Inger Norrvinsdotter-Borg på mailadress inger@blodtrycksutbildning.se
eller tel: 031-137674 eller 0762-308108

Anmälan är bindande. Då antalet platser är begränsat kommer kursplatser att tilldelas i den ordning anmälningar inkommer.

# Rapport från kursen i hypertoni och hypertonibehandling för sjuksköterskor

Så kom äntligen vintern!
Ett lätt snöfall svepte in landskapet i ett gnistrande snötäcke i samma stund som vi anlände till Krägga Herrgård för årets kurs i Hypertoni och Hypertonibehandling för sjuksköterskor som ägde rum 31/1–1/2. Ett glatt gäng om 27 kursdeltagare från hela landet hade samlats för att ta del av ett program som förutom hypertoni och hypertonibehandling även berörde det metabola syndromet, praktiska aspekter på blodtrycksmätning, kvinnohjärtan och det motiverande samtalet. Det var premiär för Lisa Kurland och undertecknad som kursarrangörer, med god hjälp av Inger Norrvinsdotter Borg.

**Thomas Kahan, ordförande** i Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin (SVM) och tillika kardiolog på Danderyds sjukhus, Stockholm, inledde på torsdagsmorgonen med en utmärkt genomgång av vad som ingår i en basal hypertoniutredning. Vi får inte glömma att mäta mikroalbuminuri – bl.a. den stora LIFE-studien har visat att risken för hjärtkärlsjukdom ökar redan vid små ökningar i albuminutsöndring i urinen hos icke-diabetiker. Vilken blodtryckssänkande medicin ska vi då välja? Thomas betonade att det viktiga inte är vilket preparat vi väljer, utan hur mycket blodtrycket går ner. Dock har det ju visat sig att behandling med diuretika och betablockerare medför en viss ökad risk att få diabetes, medan risken är lägre med ACE-hämmare och ARB (angiotensin II-receptorblockerare). Eftersom betablockad dessutom inte sänker det centrala trycket lika bra, är det på väg att bli klassat som andrahandspreparat vid behandling av hypertoni.

**Efter en god lunch** gav oss Arvo Hänni, överläkare vid metabolenheten, Akademiska sjukhuset i Uppsala, en historisk tillbakablick, där vi fick höra om föregångare som Maranon och Eskil Kyhlin, som tidigt omnämnde riskerna med det tillstånd som Gerald Reaven senare kallade metabola syndromet. Det är även nyttigt att bli påmind om att hypertonibehandling i början av förra seklet inskränkte sig till Kempners risdiet – en inte alltför uppiggande kosthållning…

På sitt alltid lika humoristiska sätt lotsade Arvo oss vidare i den alltmer oroande vällevnadsproblematiken med ökande förekomst av fetma och kopplingen till hypertoni. Visste vi t.ex. att en 20-procentig övervikt innebär en så mycket som åttafaldig risk att utveckla högt blodtryck? Arvo uppmuntrade oss att i högre grad ta fram måttbandet och mäta våra patienter – det viscerala, eller intra-abdominella fettet är det farliga! Och lyckas man lägga om sin livsstil finns vinster att göra: En tioprocentig viktminskning ger 30 procents minskning av visceralt fett inne i bukhålan.

**Efter denna intressanta** genomgång friskade vi upp oss med en tipspromenad i Kräggas vintervackra omgivningar, innan eftermiddagskaffet. Nästa, och avslutande punkt på torsdagens kursagenda var Lena Insulander, från Överviktscentrum, Stockholm, som tog vid med en ”crash course” i MI, motivational interviewing. Alla vi som arbetat med livsstilsförändring, vet att det inte är lätt att ändra beteende, vare sig det gäller rökstopp eller viktminskning. Man måste vara mottaglig för budskapet, och själva syftet med MI är att förbereda patienten för förändring.

Lena förklarade tanken bakom ”ambivalenskorset”, och instruerade oss i hur man kan använda ett motstånd till förändring för att just få igång förändringsprat.

Efter en stunds egen tid, där en del njöt av bubbelbad under bar stjärnhimmel, fortsatte kvällen med en fantastisk middag. Trots att vi var ganska trötta efter en intensiv och lärorik dag, var det flera som sedan dröjde sig kvar för en pratstund med en kopp te framför brasan i den mysiga salongen.

**Fredag morgon drog igång** med workshop i mindre grupper. Inger Norrvinsdotter Borg gav praktiska råd om blodtrycksmätning, och hade förtjänstfullt tagit med en stor resväska full med blodtrycksmätare för att man närmare skulle kunna bekanta sig med apparaterna. Riskbedömning vid hypertoni diskuterades utifrån fall under ledning av Lisa Kurland, och vid den tredje stationen med undertecknad diskuterades värdet av 24-timmars blodtrycksmätning.

Ett omdebatterat ämne som uppmärksammats i media under våren, fick avsluta årets kurs, nämligen kvinnor och hjärtsjukdom. Nina Johnston från Centrum för Genusmedicin, Karolinska Institutet, beskrev hur symtomen vid exempelvis en hjärtinfarkt kan te sig olika mellan könen, och berättade även om ”brustet hjärta”, eller Takotsubo-kardiomyopati, där bröstsmärta, ekg-förändringar och hjärtenzymstegring imiterar den kliniska bilden vid en hjärtinfarkt, men där man finner normala kranskärl vid coronarangiografi. Detta tillstånd förekommer nästan uteslutande hos kvinnor, och även om det är relativt ovanligt, är det givetvis önskvärt att man skaffar sig mer kunskap om etiologin.

**Vi vill tacka** föreläsare och kursdeltagare för denna gång, och ser fram emot en ny spännande kurs nästa år.

Kristina Björklund Bodegård

# Nya rön om aliskiren

Parving H-H, Persson F, Lewis JB, et al, 9 June 2008

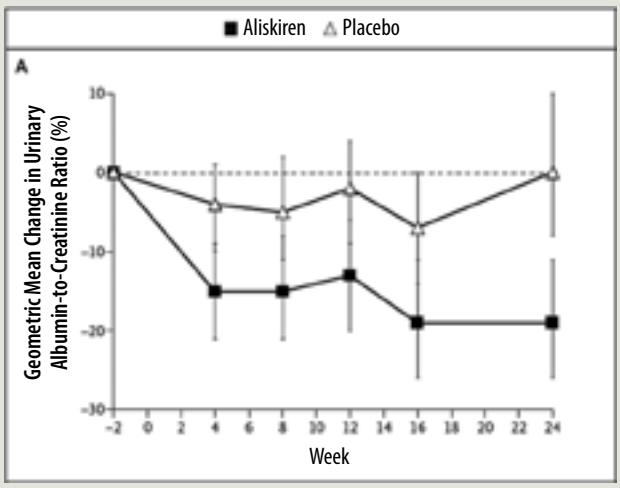
I ovan nämnda artikel redovisas studie SPP100 C2201[1] där **599 patienter med hypertoni, typ 2-diabetes och nefropati randomiserades till aliskiren eller placebo i 6 månader.** Studien var dubbel-blind, multicenter (150 sites, 15 länder). Under en initial öppen tremånadersperiod utsattes patienternas RAAS-blockerade behandling frånsett betablockerare och samtliga insattes på maximal rekommenderad dos Losartan 100 mg. Ytterligare blodtryckssänkande behandling var tillåten (frånsett RAAS-läkemedel) för att uppnå blodtryck mmHg vid <130/80.

De patienter som därefter uppfyllde kriterierna med bestående albuminuri (makro) randomiserades till 150 mg aliskiren i tre månader vilket dubblerades till 300 mg i ytterligare tre månader.

**Primär effektvariabel var reduktion av albumin-kreatinin-kvot (UACR)**, vilket är ett tjänligt mått på proteinutsöndring. Andra effekter som mättes var andel patienter som reducerade UACR >50%, blodtrycksförändring och säkerhet. Medelåldern var 60 år i aliskirengruppen och 62 år i placebogruppen. BMI var 33 och 32 kg/m$^2$, UACR var 513 och 553 mg/g samt blodtryck 135/78 och 134/77 mmHg i respektive grupp.

**Vid slutet av behandlingsperioden var medelsänkningen UACR 20% större i aliskirengruppen jämfört med i placebogruppen. Dubbelt så många patienter hade mer än halverat UACR med aliskiren jämfört med placebo. Beräknat GFR sjönk mindre i aliskirengruppen.**

| Behandling | Patienter med UACR-reduktion 50% eller mer | eGFR-minskning från baseline (mL/min/1.73 m$^2$) |
|---|---|---|
| Aliskiren 300 mg | 24.7% (p<0.001 vs pbo) | -2.4 (p=0.007 vs pbo) |
| Placebo | 12.5% | -3,8 |




Efter tre månader (150 mg aliskiren) hade UACR sjunkit signifikant med aliskiren i förhållande till placebo, - 11% (p=0,02). Blodtrycksskillnaden mellan grupperna efter sex månader var 2/1 mmHg (p=ns) till aliskirens fördel. Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i förekomsten icke-allvarliga/allvarliga biverkningar/oförutsedda händelser (AEs/SAEs). Hyperkalemi rapporterades hos 5% av patienterna med aliskiren och hos 5,7% med placebo. Produkten är godkänd av Läkemedelsverket[2] för behandling av essentiell hypertoni, men saknar subvention från Läkemedelsförmånsnämnden (LFN)[3].

Jean Lycke
*Emerentia Gruppen*
*Medical Adviser*

1. Parving H-H et al. NEJM 2008; 358; 23:2433-46.
2. Läkemedelsverket
3. Läkemedelsförmånsnämnden

# Gräv där du står – gräv i Gränna

**Som liten färdades jag ofta genom Småland med bil och redan då minns jag hur vackert jag tyckte området kring Gränna vid Vättern var. Det stora trätrollet i Jönköping var något man alltid var tvungen att titta på, då vaknade man till i baksätet på den gröna Volvo 144:an som dånade på i ca 130 km/timmen med mamma vid ratten, vilket vara bra nära toppfart.**

**Er redaktör, Carl Johan och Amalia** Foton: Viktor Nyström

## Uppväxt

Min 60-talsgeneration upplevde slutet av hippie-eran samt växte upp med disco och senare ett gladpoppigt 80-tal, som såhär i backspegeln känns lika oskyldigt i sin attityd till livet i allmänhet som gamla filmer från 50-talets framtidstro-era också gjorde. Som tonårsförälder bekymras jag såsom många andra över hur mina barn kommer att formas av sin uppväxt. Mina två tonårspojkar håller sig i och för sig smala, men de rör inte mycket på sig under lediga dagar, de sitter hellre framför sina dator- och TV-spelsmonitorer.

Dofter bringar ofta fram gamla minnen på ett kraftfullt sätt. Själv älskar jag dofterna av skog med kärrväxter som skvattram. Vilka dofter kommer data- och TV-spel att lämna efter sig? Kanske mina söner kommer att känna igen vissa spelkonsoler på doften? Det tvivlar jag egentligen på. Vad jag däremot känner mig rätt säker på är att klimatfrågan kommer att vara något som genomsyrar deras uppväxt. Oron för ändrat klimat och stegrade vattenytor.

Så hur hanterar man då lämpligen klimatfrågan när man nu änteligen har semester och därmed kan tänka efter lite mer än vad man hinner under den stressiga vardagen? Jo, lämpligen försöker man finna allt man behöver under en semester på nära håll, och så fördjupar man sig där – man gräver där man står.

## Gränna

Vi tog således bilen till Gränna och bodde en natt på Sveriges första motorhotell – Gyllene Uttern. Utsikten över den vackra Vättern med solen som speglar sig och lyser över Visingsö är slående vacker. Vi åt en förträfflig middag hos kollega Carl Johan Östgren, med vilken jag samarbetar i ett, som vi båda är övertygade om, mycket viktigt projekt – CARDIPP, som avhandlar betydelsen av blodtryck och andra kardiovaskulära riskfaktorer för prognosen hos patienter med Typ 2-diabetes. Naturligtvis kom vi att prata en hel del om hur vi tycker oss vara på rätt spår, nu när ACCORD-studien avbrutits i förtid på grund av ökad (!) mortalitet i den behandlingsarm där man sökte helt normalisera HbA1c[1]. Ytterligare ett tecken på att det är blodtryck och lipider man skall fokusera på om man verkligen vill hålla sina Typ 2-diabetiker friska. Ett alltför lågt socker är alltså farligt – vad skall vi då ha för marginal i realiteten för att inte skada våra patienter? Ökad mortalitet bör ju förses med marginaler…

Nåväl, detta kommer naturligtvis att diskuteras under många år och i blodtryckssammanhang hade vi den debatten för över ett decennium sedan när HOT-studien blev klar och visserligen inte visade att det var farligt att ha högre ambition vid hypertonibehandling än gängse <90 mmHg diastoliskt, men ändå att detta inte medförde nytta hos den allmänne hypertonikern[2]. Hos diabetiker däremot såg man ingen nedre gräns, utan här lönade sig en högre ambition i att sänka blodtrycket[2]!

## Promenad

Carl Johan kan mycket historia och visade oss som en riktig proffsguide Gränna medan vi också diskuterade en hel del diabetesvård. Upphovskvinnan till polkagrisen, Amalia Eriksson förevisades, i bronsform (se bild). Vi fick se äkta polkagristillverkning av ingen mindre än Carl Johans son. Vi bjöds efter färdigt bakande på färsk och seg polkagris som var bland det sötaste jag tror mig haft i munnen. Speciellt efter att ha sett hur grunden till polkagris nästan enbart är halvvarmt socker, kunde jag inte låta bli att undra om Carl Johan inte tycker det är en aning ironiskt att hans son tillbringar hela sommaren med att tillverka sockerstänger alltmedan hans pappa forskar på sockersjuka?

Nåväl, man får väl se det hela som så kallad undantagsmat, och vi kom ju båda nyss överens om att sockret inte är det viktigaste med diabetesen… Men lite ironiskt är det ju allt att Carl Johan bor i ett sådant sockernäste. Fast å andra sidan, kanske det kan inspirera, såsom kontraster ofta gör. Vad Gränna numer börjar bli allt mer känt för, långt ute i världen, är också knäckebröd. Och detta är ju mer långverkande kolhydrater vilka våra myndigheter envist menar är så nyttigt för oss, trots att alltfler ▶

# SVENSKT KARDIOVASKULÄRT VÅRMÖTE 2009
# HÅLLS 22–24 APRIL, I UPPSALA

Åkrar i Gränna vid Vättern

Moln över Vättern och Visingsö

Smultronstället

studier visar att det effektivaste sättet att gå ned i vikt är att undvika kolhydrater överhuvudtaget. Just nu under sommaren publicerades en tvåårig jämförelse av traditionell kolhydrat och fiberbaserad lågkalorikost jämfört med såväl medelhavsdiet (också med lågt kaloriinnehåll) som med fri tillgång på Atkinsinspirerad kost där inga kalorirestriktioner rådde[3]. Viktnedgången blev betydligt större med Atkinskosten och detta publicerade just i vår mest prestigefyllda tidskrift, New England Journal of Medicine (se sammanfattning på annan plats i detta nummer av BT)![3]

Om något i den medicinska historien enligt min gissning kommer att anses ironiskt och märkligt i vår aktuella samtid, så kan det komma att bli den tidsperiod när vi till dem som inte kan hantera kolhydrater på grund av bristande insulineffekt rekommenderade en kost som till särskilt stor del bestod av kolhydrater, och helst också av särskilt långverkande typ…

**Fårö och Bergman**

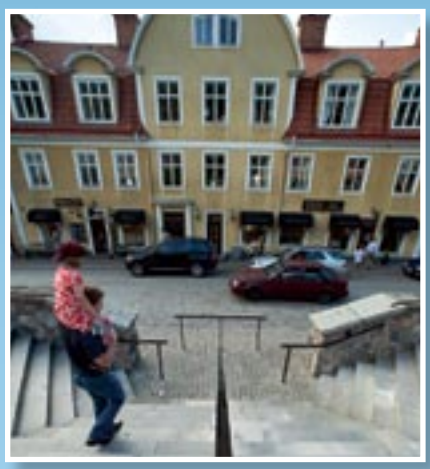
Carl Johan har tillbringat många somrar på Fårö där hans föräldrar har sommarställe. Den mest kände personen på Fårö var sannolikt Ingmar Bergman. Min favorit-Bergman är filmen Smultronstället som handlar om en gammal och med åren ganska cynisk medicinprofessor som tar bilen från Stockholm till en jubileumstillställning i Lund. På sin resa stannar han till i trakterna av Gränna där han har starka barndomsminnen och där han tidigare verkat som läkare. På en bensinmack vid Vättern kommer föreståndaren, spelad av Max von Sydow, utrusande och vill absolut bjuda på bensinen som tack för allt gott doktorn gjort för bygden. Den gamle professorn, som spelas av Viktor Sjöström, blir riktigt överraskad när han bemöts med sådan välbevarad värme och undrar senare om han kanske borde ha stannat kvar som läkare i Gränna.

Min, som jag ibland tycker egendomliga, koppling till detta stycke filmhistoria är att min farfar vid ungefär denna tid hade motsvarande arbete som professorn i Smultronstället hade. Han var stadsläkare i Jönköping och min pappa som också blev läkare växte alltså upp här i trakterna och lekte tillsammans med dottern till en annan gigant inom diabeteshistorien i Sverige, Eskil Kylin, som redan på 20-talet beskrev det metabola syndromet, och som verkade i Jönköping.

I Smultronstället stannar resesällskapet till och äter mat på Gyllene Uttern och än idag går det att sitta på samma plats som man ser i en mycket vacker scen i filmen – se bild härintill. Utsikten är densamma, men man har numer ett mer skyddande och högre staket förstås…

Nog kan man hitta mycket som är intressant och som ger söta sommarminnen utan att resa särskilt långt!

Fredrik Nyström,
*i ett försök att framstå som klimatsmart.*



Promenad i Gränna

Visingsö med färja

Samma plats som i Smultronstället

**Referenser:**


1. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
2. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, 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. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
3. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41.

# KONGRESSKALENDER

## 2008

**Oktober 10-12**
13th Annual Meeting of the European Council for Cardiovascular Research
La Colle sur Loup, Nice, France
www.eccr.org

**Oktober 16-18**
2008 Cardiometabolic Health Congress
Sheraton Boston Hotel. Boston, MA, USA
http://www.cardiometabolichealth.org/

**Oktober 22–25**
Multiple risk factors in cardiovascular diseases prevention and intervention – health policy. Venedig, Italien
www.lorenzinifoundation.org/mrf2008.html

**Oktober 30–November 2**
The 2nd World Congress on Controversies in Diabetes, Obesity & Hypertension (CODHy-2)
Barcelona, Spanien, www.codhy.com

**November 8–12**
American Heart Association
New Orleans, USA
http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3002973

**November 15–19**
Society for Neuroscience
38th Annual Meeting
Washington, DC, USA
www.sfn.org/am2006/index.cfm?pagename=exhibitprospectus_futuremeetings

**December 18–19**
28èmes Journées Internationales d'Hypertension Artérielle
2nd International Meeting of the French Society of Hypertension
Paris, Palais des Congrés
www sfhta.org

## 2009

**Januari 21–25**
International Conference on early disease detetection and prevention
Bangkok, Tailand
www.paragon-conventions.com/EDDP2009

**Februari 17–20**
State-of-the-Art Stroke Nursing Symposium and International Stroke Conference
San Diego Convention Center, San Diego, Kalifornien, USA.
http://strokeconference.americanheart.org/portal/strokeconference/sc/

**Februari 25–28**
The 2nd international conference on advanced technologies and treatments for diabetes. Aten, Grekland
www.kenes.com/attd

**Mars 20–14**
Joint Conference – 49th Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention -and- Nutrition, Physical Activity and Metabolism
Innisbrook Resort and Golf Club
Palm Harbor, USA
http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3056462

**April 1–4**
3rd international congress on prediabetes and the metabolic syndrome
Nice, Frankrike
www.kenes.com/prediabetes

**April 22–24**
Quality of Care and Outcomes Research in Cardiovascular Disease and Stroke Conference
Wardman Park Marriott Hotel,
Washington DC, USA
http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3057695

**April 29–Maj 1**
Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Annual Conference 2009
Omni Shoreham Hotel – Washington, DC, USA
http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3057022

**Maj 6–9**
American Society of Hypertension
San Francisco, Kalifornien, USA
http://www.ash-us.org/annual_meeting/future_dates.htm

**Maj 17**
World Hypertension Day
http://www.worldhypertensionleague.org/Pages/Home.aspx

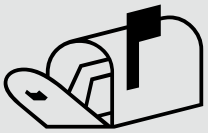
**Juni 11–14**
Vascular Annual Meeting
The Colorado Convention Center Denver, Colorado, USA
http://www.vascularweb.org/Annual_Meeting/index.html

**Juni 12–16**
19th Eurpean Society of Hypertension
Milano, Italien
http://www.aimgroup.it/2009/esh/

SVENSKT KARDIOVASKULÄRT VÅRMÖTE

**Kardiovaskulärt Vårmöte 2009**
**22–24 april**
**i Uppsala**
www.malmokongressbyra.se/skv/

**Besök vår hemsida**
**www.hypertoni.org**



**Anmäl adressändring:**
Mediahuset i Göteborg AB
blodtrycket@mediahuset.se
Fax 031–84 86 82
och
Ingar Timberg
ingar.timberg@skane.se

## Författaranvisningar

Blodtrycket publicerar information inom hypertoniområdet för medlemmar i Svenska Hypertonisällskapet. I första hand publiceras material som insänts till redaktionen för publicering. Redovisning av vetenskapliga data, översiktsartiklar, kongressrapporter, fallbeskrivningar liksom debattinlägg, notiser och allmän information välkomnas.

Blodtrycket sätts med hjälp av layoutprogrammet InDesign® på Windows®-dator. För att kunna redigera Blodtrycket önskas därför manuskript på diskett eller via e-mail. Eventuella figurer och tabeller bör läggas i separata dokument och noga namnges.

Ange författarnamn, titel, adress, telefonnummer och gärna faxnummer, så att redaktionen kan kontakta författaren vid eventuella oklarheter.

Insändare, notiser och meddelanden accepteras i form av utskrift enbart. Sänd diskett tillsammans med en utskrift till:
Professor Fredrik Nyström
EM-kliniken
Universitetssjukhuset i Linköping
581 85 Linköping
Tel. 013-22 77 49, Fax. 013-22 35 06
e-mail: fredrik.nystrom@lio.se