BLODTRYCKET

SVENSKA HYPERTONISÄLLSKAPETS TIDSKRIFT • 2006 • VOLYM 22 • NR 3

BLODTRYCKET

SVENSKA HYPERTONISÄLLSKAPETS TIDSKRIFT

Redaktörer
Anders Himmelmann
Avd för klinisk farmakologi,
SU/Sahlgrenska, 413 45 Göteborg
Tel. 031-342 1000 vx.
Fax. 031-82 67 23

Fredrik Nyström
Sektionen för Endokrinologi
Universitetssjukhuset i Linköping
581 85 Linköping
Tel. 013-22 77 49
Fax. 013-22 35 06

Redaktionsråd
Olle Melander
Inger Norvinsdotter Borg
Peter Nilsson
Ulf Rosenqvist
Maud Umaerus

Ansvarig utgivare
Thomas Hedner
Avd. för klinisk farmakologi,
SU/Sahlgrenska, 413 45 Göteborg

Styrelse 2006
Thomas Kahan (ordförande)
Fredrik Nyström (sekreterare)
Inger Norvinsdotter Borg (kassör)
Kristina Björklund
Lisa Kurland
Karin Manhem
Per Svensson
Anders Himmelmann (adjungerad)

Enligt stadgarna §1 och §3 är Svenska Hypertonisällskapet öppet för personer med intressen inom hypertoniområdet. Nytt medlemskap kan erhållas genom att medlemsavgiften 50 kr (2006) inbetalas på Svenska Hypertonisällskapets postgirokonto 591990–7. Ange adress och befattning på inbetalningskortet.

Adressändringar
Svenska Hypertonisällskapet
Avd. för klinisk farmakologi,
SU/Sahlgrenska, 413 45 Göteborg
Fax 031-82 67 23

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

Layout: Gunnar Brink

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

BLODTRYCKET trycks på miljögodkänt papper

© Svenska Hypertonisällskapet 2006

ISSN 1400–0814

OMSLAGSBILD: Anders Himmelmann

Innehåll

Nr 3 2006 Volym 22

77 Ledare

79 Från redaktionen

81 Lars Weiss – njurspecialist och värmlänning

85 Hypertonikongress i Madrid – blodtrycket är det centrala!
Rapport från XIV European Meeting on Hypertension
Madrid, June 12–16 2006

89 Bristfälligt omhändertagande i fokus
Rapport från XIV European Meeting on Hypertension
Madrid, June 12–16 2006

93 Mörk choklad kan förbättra den kardiovaskulära riskprofilen hos glukosintoleranta hypertoniker
Rapport från XIV European Meeting on Hypertension
Madrid, June 12–16 2006

95 ONTARGET – de stora preventionsstudiernas tid är inte förbi

101 Simvasatin och grapefrukt

102 Lennart Hanssons Minnesfonds forsknings- och utvecklingsstipendier

104 Svenskt Kardiovaskulärt Vårmöte 2007

105 Kallelse till årsmöte

106 Kongresskalender

www.hypertoni.org

Du kan bidra till att forma vår framtid!

Sverige har en lång tradition av framgångsrik forskning inom cirkulationsfysiologi och dess patofysiologi, där hypertonisjukdomen och dess konsekvenser måste vara en av de viktigaste kliniska följderna. Här kan vi finna många exempel på banbrytande forskare. Robert Tigerstedt som beskrev effekterna av renin, Ulf von Euler som visade noradrenalinets roll för cirkulationsreglering, Björn Folkow som beskrev funktionella och morfologiska kärlförändringar vid hypertoni, och som så kunnigt åskådliggjorde den integrativa cirkulationsfysiologin, Lennart Hansson med epokgörande stora kliniska studier av hypertonibehandling är bara några få exempel som kan tjäna att spegla olika aspekter av detta. Det är viktigt att uppmuntra till fortsatt forskning inom den kardiovaskulära medicinen. Därför är ett viktigt mål för föreningen att stödja bra svensk forskning. Detta görs genom att hjälpa våra unga lovande forskare med forskarutbildningskurser och att få delta i internationella sammanhang, där *European Society of Hypertension Summer School* är ett sådant exempel. Lennart Hanssons Minnesfonds forsknings- och utvecklingsstipendium är ett annat exempel på stöd för lovande forskning. Mer information finner Du på annan plats i detta nummer.

Sverige är dock ett litet land. Vi går mot en tydligare globalisering. Utbildning, utveckling och forskning utvecklas mot internationella samarbeten. Det är därför viktigt att vi lägger oss vinn att utveckla detta. Det är därför särskilt glädjande att Lars Hjalmar Lindholm blir ordförande i den internationella hypertoniorganisationen, *International Society of Hypertension*, från oktober 2006. Du kan läsa mer om honom i ett reportage i nästa nummer av *Blodtrycket*. Vi behöver dock alla tydligt göra vår stämma hörd och bäst gör Du det genom att bli medlem i *International Society of Hypertension* nu! Du behöver fylla i en enkel anmälningsblankett med Dina kvalifikationer och få rekommendation av två medlemmar. Blanketten hittar Du enklast på organisationens hemsida *(www.ish-world.com)*. Behöver Du rekommendationsbrev och är osäker på vem som kan hjälpa Dig med det, så kan Du vända Dig till någon av oss i styrelsen så hjälper vi Dig gärna med det. Kostnaden för att vara medlem är blygsam och då ingår en prenumeration på *Journal of Hypertension*, som är en av de ledande tidskrifterna inom området, och en betydande reduktion av kostnaderna för att delta i organisationens möten vartannat år.

Vi har också med glädje sett att den europeiska hypertoniorganisationen, *European Society of Hypertension*, tidigare under året valde in Peter Nilsson i sin styrelse. Han skriver nedan om den satsning man gör för att identifiera och utnämna enheter i Europa med särskild expertis inom hypertoniområdet. Är det kanske något aktuellt för Din enhet? Läs mer på den europeiska föreningens hemsida *(www.eshonline.org)*.

Och hur vill Du att vi ska arbeta i Din nationella förening? Hör gärna av Dig till någon i styrelsen med synpunkter om hur vi bäst bör utveckla verksamheten. Det är också en viktig fråga att diskutera vid årsmötet i samband med Svenska Läkaresällskapets Riksstämma, som i år är i Göteborg. Jag ser fram mot att se dig där!

Thomas Kahan
Ordförande

Ansökan om att utnämnas till ”Centre of Excellence” för hypertoni

Genom ett initiativ av European Society of Hypertension (ESH) så finns det nu en möjlighet för svenska sjukhuscentra att få ansöka om utnämning till ”Centre of Excellence” för diagnostik, utredning och behandling av hypertoni. Det finns ett utarbetat protokoll för en genomgång av vilka utredningsmässiga och tekniska metoder som krävs vid ett sådant centrum. I Sverige kan det sannolikt finnas cirka ett 10-tal möjliga centra som uppfyller dessa kriterier och ansökningar välkomnas därför gärna.

Mer information kan få vid kontakt med undertecknad.

Peter M Nilsson, docent, universitetslektor (styrelsemedlem i ESH)
Institutionen för kliniska vetenskaper, UMAS, Malmö
Mail: Peter.Nilsson@med.lu.se

Pablo Picasso
Moderna måleriets mästare

I Madrid genomfördes i år *XVI European Meeting on Hypertension*. Med anledning av det har jag valt en bild på *Museo Nacional del Prado* som omslag på Blodtrycket. Museet är med sina konstsamlingar unikt i världen. Här finns spanska konstskatter från 1100-talet och framåt bevarade. Här finns de stora europeiska mästarna representerade. Här var Pablo Picasso (1881–1973) föreståndare under mellan åren 1936 och 1939.

Picasso har haft stor betydelse för konstutvecklingen. Redan innan han kunde tala bad han sin mor om kritor. Vid 13 års ålder hade han sin allra första utställning. 19 år gammal kom han till Världsutställningen i Paris för att se en av sina egna tavlor. I Paris formgav han några av sina viktigaste verk.

Den blå perioden (1901–1904) sägs vara resultatet av att Picasso målade i nattdunklet i den delade Parislägenheten. Under den rosa perioden (1905–1906) installerade sig Picasso i Montmartreateljén *Bateau-Lavoir*. I Paris skapade han också sitt enskilt viktigaste verk, Guernica (1937). En mastodontmålning inspirerad av tragiska bilder publicerade i den franska tidningen *L'Humanité,* om tyska flygattacker mot den baskiska staden Guernica till stöd för Francos trupper under det spanska inbördeskriget.

Det är i år 125 år sedan Picasso föddes och 25 år sedan Guernica kom hem till Spanien. Enligt Picassos egen önskan skulle tavlan komma till Madrid först när politiska klimatet i Spanien tillät att historien bakom tavlans tillkomst berättades. I väntan på den spanska diktaturens fall fanns tavlan på *Museum of Modern Art* i New York.

Med anledning av Picassos födelsedag och Guernicas flytt till Madrid arrangerade de båda konstmuseerna *Museo Nacional del Prado* och *Museo Nacional Centro de Arte Reina Sofia* gemensamt utställningen *Picasso: Tradicion y vanguardia*. En utställning väl värd att bese. En utställning som sammanfattade Picassos storhet som konstnär. En utställning som gav en inblick i hur Guernica kom att utformas under perioden från 1 maj till 4 juni 1937.

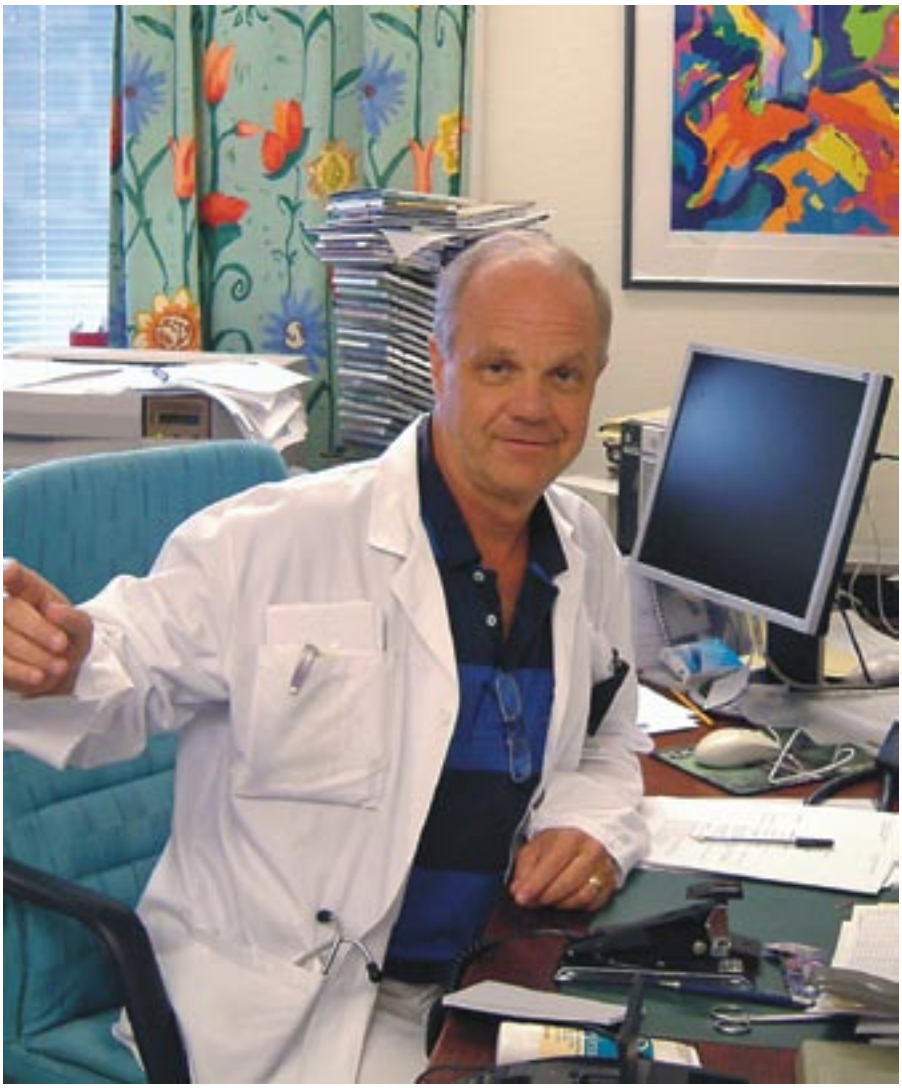
Från det årliga europeiska hypertonimötet finns i detta nummer av *Blodtrycket* flera rapporter. Mer om Pablo Picasso, det moderna måleriets mästare, kan upplevas på *Picasso: Akrobater och harlekiner, familj och kvinnor*, en utställning på *Göteborgs konstmuseum*. Utställningen pågår från 7 augusti till 3 december 2006.

Anders Himmelmann
Redaktör

LARS WEISS

Njurspecialist och värmlänning

Medan sommaren fortfarande hade sitt grepp om Sverige och Värmland återvände en lagom solbränd Lars Weiss, njurspecialist och verksamhetschef på regionsjukhuset i Karlstad, från några veckors välbehövlig semester i norra Bohuslän.
Denna tisdag i början av augusti dallrar värmen utanför fönstren i eftermiddagshettan när Lars Weiss slår sig ner i konferensrummet på njurkliniken där fläktarna surrar och temperaturen är behaglig.



Efter en lång dag med väntrummet fyllt av patienter och med dagens sista patient hemskickad är det dags att varva ner. Så här i semestertider är bemanningen lägre och det är kliniskt arbete som gäller. Två överläkare och en av två utbildningsläkare njuter fortfarande av sommaren på annan ort. Men Lars Weiss gillar att ha kontroll på verksamheten. Det har han haft i snart 15 år; först gällde det hela medicinkliniken men sedan år 2000 ”bara” njurkliniken. Lars Weiss gillar också att arbeta på ett lagom stort sjukhus i en lagom stor stad. Från Göteborg, där han utbildades, kom han via Uppsala, där hans intresse för njurmedicin grundades, hem till Karlstad. Visserligen skulle han haft mer tid över för egen forskning på ett universitetssjukhus, men han ligger ingalunda på latsidan vad gäller forskning, även om det i första hand handlar om samarbetsprojekt med andra centra i Sverige och världen.

– Detta är en njurmedicinklinik och majoriteten av de patienter som kommer hit är njurmedicinpatienter, poängterar Lars Weiss. Men jag får också remisspatienter från öppenvården med svårbehandlad hypertoni eller malign hypertoni som jag försöker ställa in respektive utreda.

Många läkemedel

– I dag har jag träffat patienter hela dagen och ingen av dem har normalt blodtryck utan läkemedel, konstaterar Lars Weiss. Många av dem har sex-sju olika läkemedel. Jag arbetar hårt för att de ska komma ner till 130 mm Hg systoliskt och under 125 mm Hg om de läcker mycket äggvita. En del lyckas, men långt ifrån alla. Många har gått för lång tid med för höga blodtryck, blodkärlen har blivit för stela och det är oerhört svårt att sänka deras blodtryck.

Dialyspatienterna ökar

Lars Weiss berättar att njurmedicinkliniken i Karlstad är stor räknat i antalet patienter. Nittio patienter går i bloddialys och dessutom sköts dialyserna i Torsby (ny sedan maj 2006) med 8 patienter av läkarna från Karlstad. Antalet dialyspatienter har ökat både i Karlstad och i hela landet. Ökningstakten är ca 5 procent per år. När Lars Weiss kom till Karlstad 1987 fick 20 patienter dialys. I dag får 98 patienter bloddialys och 27 påsdialys. Ökningen har flera orsaker. Dels är hälften av patienterna som startar dialys över 65 år, eftersom medelåldern generellt har höjts, har antalet äldre som påbörjar dialysbehandling ökat, och dels är omhändertagandet av patienter med diabetes, både typ 1- och typ 2-diabetes mycket bättre än förr. Diabetes är numera den vanligaste orsaken till att man påbörjar dialys. Varje år startar mellan 250 och 300 patienter med diabetes som grundsjukdom dialysbehandling. Detta var ganska ovanligt på 1970-talet, men började komma igång på 1980-talet. ▶

– Att antalet dialyspatienter ökat kraftigt är inte bra, men orsaken är klar menar Lars Weiss. Det beror dels på alltfler patienter men också på att vi bättre tar hand om de patienter som redan får dialys så att de inte avlider i lika hög grad som förr. Eftersom många patienter är över 65 år är de inte aktuella för njurtransplantation över huvud taget på grund av organbrist. Den relativa åldersgränsen är 65 år, men det förekommer att äldre och friska transplanteras i synnerhet om de har en levande givare.

– Naturligtvis skulle vi vilja att det såg annorlunda ut, att vi kunde transplantera även äldre, men vi vet att en 65–70-årig patient som ställs på väntelista får vänta alltför många år (upp till 3 år) på transplantation, och under tiden påverkas kärlen för mycket för att transplantationen ska lyckas. Nettoeffekten av allt detta blir fler dialyspatienter och det gäller alltså att inte hamna i den situationen över huvud taget. Viktigast av allt är då att hålla blodtrycket i schack.

Vikten av blodtryckskontroll

Varför är då detta så svårt? Lars Weiss drar djupt efter andan och berättar att han började med njurmedicin på 1970-talet och ännu på 1980-talet var vikten av blodtryckskontroll oklar.

– Vi lät gladeligen våra diabetespatienter ligga på systoliska tryck på 160–170 mm Hg, fortsätter han. Det var till och med tillåtet att göra studier där man hade placebokontroll med systoliska tryck på 160–170 mm Hg! Då såg man att man hade en *enorm* effekt på diabetiker när de sänkte sitt blodtryck. Jag kommer ihåg patienter som hade förberetts för dialys med s.k. dialysfistel. När vi började behandla högt blodtryck efter de nya rönen, kunde patienterna gå med sin fistel i 10 år utan att behöva använda den. Den effektiva blodtryckskontrollen bromsade nedsättningen i njurfunktion.

– Sedan början av 1990-talet, då vårt nationella register SRAU, Svenskt register för Aktiv Uremivård, startade, har ca 100 patienter med typ 1-diabetes påbörjat dialys årligen. Medelåldern har blivit något högre genom åren, vilket talar för att vi med effektivare blodtryckskontroll med RAAS-blockad, ACE-hämmare och AT1-receptorblockerare, har lyckats förskjuta insjuknandet till dialys något.

Typ 2-diabetikerna i dialys har däremot nästan fördubblats från 90 patienter per år i början på 1990-talet till 170–180 per år i dag. Där finns ökningen. I Värmland påbörjar mellan 35 och 40 patienter årligen dialys. Av dem är ca 25 procent diabetiker. Var femte patient med typ 2-diabetes har en insulinberoende diabetes, en specialtyp av typ 2-diabetes som vi kallar för LADA.

Många läkemedel

– Jag behandlar patienter med högt blodtryck med allt som finns att tillgå plus några licenspreparat. Jag tror på kombinationsbehandling, dvs. både ACE-hämmare och AT1-receptorblockerare + diuretika på dem som läcker mycket (några gram eller mer) äggvita. Sedan kommer kalciumblockerarna, alfablockerarna, betablockerarna samt några licenspreparat, t.ex. vasodilaterare som minoxidil. För patienter som läcker mycket äggvita finns data som visar att det är ännu viktigare att sänka äggvitan än att sänka blodtrycket för att vinna njurfunktion, dvs. att blockera renin-angiotensinsystemet. Därom råder stor samsyn bland njurmedicinare.

– Om betablockerarna är meningarna däremot delade. Det är svårt att förklara för patienter som tagit betablockerare i många år varför de fortfarande bör ta sin medicin, när de läser i tidningen att den är värdelös. Patienterna ifrågasätter självklart vad vi läkare håller på med. Det finns alldeles utmärkta studier, när det gäller diabetespatienter, t.ex. UKPDS, som jämförde ACE-hämmare och Tenormin (som sägs vara dåligt). Det fanns ingen skillnad i någon parameter och tendensen var hela tiden till Tenormins fördel jämfört med ACE-hämmaren i den studien. I Värmland tog vi bort betablockerare från förstahandsmedlen i våra rekommendationer redan för ett och ett halvt år sedan till förmån för ACE-hämmare och/eller tiaziddiuretika.

– Nyligen har vi fått en möjlig förklaring till resultatet att betablockerare ger sämre skyddseffekt för stroke än andra blodtryckslakemedel. Detta genom studier som visar att det kanske är så att betablockerare sänker blodtrycket ute i armen lika bra som andra läkemedel, medan centrala blodtryck möjligen sänks något sämre med betablockerare. Det skulle då kunna förklara varför man får sämre skyddseffekt för stroke med betablockerare. Denna kunskap har vi fått sista året genom CAFE-studien. Men sista ordet i denna debatt är säkert inte sagt.

> Min situation är dock sådan att jag sällan kan välja ett enda läkemedel för att sänka blodtrycket på mina patienter. Det är ytterst få patienter som klarar sig med ett enda läkemedel.

ESH

– Jag lyssnade på Ove Anderssons föredrag vid ESH i Madrid i juni där han beskrev det ökade insjuknandet i diabetes i studien 1913-års män efter långtidsbehandling (över 20 år) med betablockerare. Vi är några som alltid hävdat att det inte är skillnad på diabetes utlöst av läkemedel jämfört med annan diabetes. Diabetes är diabetes och det ger komplikationer på lång sikt. Studerar man komplikationer i studier som sträcker sig över tre till fem år hinner man inte se komplikationerna och då kan man säga att den läkemedelsutlösta diabetesen är ofarlig. De data som kom från Göteborg visar att så inte var fallet.

– Min situation är dock sådan att jag sällan kan välja ett enda läkemedel för att sänka blodtrycket på mina patienter, konstaterar Lars Weiss. Det är ytterst få patienter som klarar sig med ett enda läkemedel. Mitt problem är hur jag ska få ner blodtrycket till ett målblodtryck hos mina patienter. Då är det fortfarande så att betablockerare är ett av alla läkemedel som hjälper till med det.

Stor motivation – mycken ork

– Det krävs motivation av patienterna för att klara av – och orka – ta alla dessa läkemedel. Patienter som tar många mediciner måste veta varför det är viktigt att nå ett målblodtryck och måste själva få vara med och bestämma runt sin behandling. Då är det lättare att lyckas. Jag börjar med att komma överens med patienten om ett målblodtryck. Nästa gång vi träffas, ägnar vi oss bara åt blodtrycket. Är det bra så är det bra, men när det är för högt brukar vi diskutera vad som bör göras. En del patienter kanske inte tagit ett visst läkemedel på grund av biverkningar, medan andra säger att de tagit alla läkemedlen men kanske behöver ytterligare något. Chansen att de verkligen tar ytterligare ett läkemedel är större om initiativet kommer från dem själva. Compliance är betydligt svårare om det är jag som föreslår ytterligare ett läkemedel.

– När patienten kommer till mig första gången på remiss, visar jag hur mycket sämre njurfunktion han/hon har jämfört med en frisk person. När blodtrycket sjunkit till 120 mm Hg systoliskt kan vi se hur kurvan böjer av. Jag förklarar då för patienten att med den här blodtryckskontrollen med två extrapiller, skjuter vi upp dialysbehandling tre år. De flesta tycker då att det är värt att ta de där två extra pillerna. Men det går inte att lyckas med alla patienter. En del tål inte alla dessa blodtryckslläkemedel. De vill inte ta för många läkemedel. Då får man acceptera detta. Jag säger vad jag tycker, de säger vad de tycker och sedan måste vi enas på något sätt. Jag fortsätter mäta njurfunktionen med jämna intervall och patienterna ser på kurvan hur deras njurfunktion avtar.

Nya läkemedel – nya rön

– Visst skulle vi behöva nya biverkningsfria läkemedel som sänker blodtrycket bra och det kommer nya så småningom, funderar Lars Weiss. I en multicenterstudie där jag är ordförande för den svenska delen, undersöker vi vilken effekt endotelinreceptorantagonister har på att minska progressen av njurfunktionsnedsättning för patienter med diabetes. Ytterligare reninhämmare är också på väg.

– Vi måste också försöka att bättre förstå varför våra njursjuka patienter blir så hjärt-kärlsjuka som de är, fortsätter han. Fram till för några år sedan trodde man att samma riskfaktorer som gäller njurfriska, dvs. rökning, högt blodtryck, högt kolesterol osv, även gäller njursjuka. Ett av de hetaste forskningsområdena inom njurmedicinen i dag är att undersöka kalk-fosfatbalansen kontra hjärt-kärlsjukdom. När njurarna börjar fungera sämre kan inte kroppen utsöndra fosfat. Höga fosfatvärden under lång tid har visat sig ha samband med ökad åderförkalkning i blodkärl och ökad risk att dö i hjärt-kärlsjukdom. Det har också samband med det hormon som bildas i bisköldkörtlarna, parat-hormon. En multicenterstudie är på gång där man ska undersöka om man kan öka överlevnaden vad gäller hjärt-kärlsjukdomar om man hämmar parat-hormonet. Vid en clearance på ca 30 (procent kvar av sin njurfunktion) ser man rubbningarna i kalk-fosfatbalansen och de bör åtgärdas. Patienterna ska t.ex. undvika att äta mycket fosfat och man kan också ge läkemedel som binder fosfatet i tarmen.

– Något som överraskat mig på senare tid är att det inte lönar sig att ge stattiner till dialyspatienter som har diabetes, påpekar Lars Weiss. Man motverkar uppenbarligen inte hjärt-kärlsjukdom. En stor tysk studie (4D-studien) undersökte de sjukaste patienterna med typ 2-diabetes i bloddialys. De lottades till placebo eller 20 mg Lipitor. Efter fem år var det ingen skillnad mellan grupperna i någon parameter (död, hjärtinfarkt, stroke m.m.). Antagligen har den här patientgruppen en annan typ av åderförkalkning, en mediaåderförkalk- ▶

> Patienter som tar många mediciner måste veta varför det är viktigt att nå ett målblodtryck och måste själva få vara med och bestämma runt sin behandling. Då är det lättare att lyckas.

ning och inte intimaåderförkalkning som blodfettsänkande läkemedel fungerar bra på. Det är möjligt att det snarare är kalk-fosfatbalansen man ska påverka än lipiderna för att förhindra hjärt-kärlsjukdom hos patienter i terminal njusvikt. Det är också möjligt att vi påverkar fel lipider eftersom dessa patienter inte har så jättehöga kolesterolvärden utan mycket av triglyceridrika lipidfraktioner. Det är möjligt att effekten blivit bättre om man i stället gett läkemedel som påverkat APO-lipoprotein B.

Gammal frågeställning

På den gamla frågeställningen om det är njursjukdomen som orsakar hjärt-kärlproblem eller hjärt-kärlproblemen som orsakar njursjukdom svarar Lars Weiss att det är både och. Han berättar om nyligen publicerade holländska data från en populations-screening efter små mängder äggvita. När man följt upp patienter med normalt blodtryck och små mängder äggvita, såg man att många av dem utvecklar högt blodtryck. Detta skulle kunna innebära att, i alla fall hos vissa, det kan börja med en endotelskada med lite, lite äggviteläckage för att på sikt bli en blodtrycksförhöjning.

– Den viktigaste kunskapen under min tid som doktor är att blodtrycket ska sänkas så mycket som det faktiskt skall, resonerar Lars Weiss. När jag gick min utbildning i Göteborg (mellan 1970 och 1977) var det farligt att sänka högt blodtryck hos äldre. I dagsläget vet vi att det är precis tvärtom. Det allra viktigaste är blodtrycksbehandlingen i sig, men man kan vinna lite extra genom att välja speciella typer av läkemedel. Jag tillhör dem som tror på att man ska använda de läkemedel som blockerar renin-angiotensinsystemet. Man vinner även livskvalitet och compliance när man slipper biverkningarna. En patient som är svår i compliance är mycket enklare att ge ett läkemedel med så lite biverkningar som möjligt.

– Jag är helt övertygad om att år 2009, när patentet på den första AT1-receptorblockeraren går ut och kostnaden blir lägre, kommer det läkemedlet att användas i mycket större utsträckning än i dag, summerar Lars Weiss. Då kan jag tänka mig att börja behandla patienter med dem tillsammans med lågdosdiuretika för att sedan eventuellt sätta in ytterligare läkemedel.

Maud Umaerus

Njursjukdom är ovanligt. Det är ingen stor andel av patienterna som har det. Bara 5% av befolkningen har clearance under 60 procent. Man ska vara rädd om sina njurar och se till att blodtrycket är lågt och inte röka.

Inom njurmedicin håller man på att skapa ett nationellt register för patienter med nedsatt njurfunktion men som ännu inte har behov av dialys. Detta register kommer att vara tillgängligt någon gång nästa år och drivas av Svensk Njurmedicinsk Förening. Det viktigaste är att bromsa progressen av njurfunktionsnedsättning och därmed förhindra alternativt uppskjuta att patienterna hamnar i dialys.

Hypertonikongress i Madrid – blodtrycket är det centrala!

Rapport från XVI European Meeting on Hypertension Madrid, June 12–16, 2006

European Society of Hypertension (ESH) höll i år sitt årsmöte på konferensanläggningen Feria de Madrid i Spanien. Nytt för i år var att sällskapets tio arbetsgrupper arrangerade seminarier med inbjudna föreläsare som gav breda "state-of-the-art"-liknande föreläsningar inom sina respektive områden. Man hade också för första gången inkluderat föreläsningar riktade till hypertonisjuksköterskor i programmet.

Stort intresse rönte de sessioner som berörde användandet av pulsvågshastighet samt non-invasivt beräknat centralt blodtryck för riskbedömning. Bägge metoderna bygger på att en liten pennliknande tonometer appliceras mot en palpabel artär och registrerar tryckförändringarna vid varje pulsation, som illustreras grafiskt på en datorskärm. Utifrån den perifera pulsvågens form kan sedan den centrala pulsvågens form approximeras, och utifrån denna kan blodtrycket i aorta beräknas. Beräkningen utförs av en dator, och metoden har visat sig korrelera väl med invasiva centrala blodtrycksmätningar. Om pulsvågor från två olika artärer registreras samtidigt, t.ex. carotis- och femoralisartärerna, kan även pulsvågens hastighet beräknas. Pulsvågshastigheten är lägre i unga friska kärl med bibehållen elasticitet än i gamla aterosklerotiskt belastade kärl med ökad stelhet. När pulsvågen når de mer perifera kärlen reflekteras den och färdas tillbaka i proximal riktning, vilket kan ses på den centrala pulsvågens form som en amplifiering. Om blodkärlen är elastiska blir pulsvågshastigheten låg och amplifieringen kommer att infalla under diastole. I ett styvt blodkärl kommer pulsvågen att färdas snabbare och amplifieringen infaller redan under systole. Detta belastar hjärtmuskeln mekaniskt genom att after-load ökas, och försämrar även koronarcirkulationen genom utebliven tryckamplifiering under diastole. Kliniskt motsvarar detta alltså isolerad systolisk hypertoni med åtföljande högt pulstryck.

Ian Wilkinson betonade inledningsvis att metoderna är långt ifrån nya: Bramwell & Hill publicerade redan 1922 ett arbete i The Lancet, där åldrande visades korrelera med ökad pulsvågshastighet. Att metoderna nu fått något av en renässans beror till viss del på resultaten från CAFE-studien[1], som publicerades tidigare i år och kommenterades flitigt på ESH-mötet. CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) är en i förväg planerad substudie inom ASCOT, där kombinationsbehandling med atenolol + bendroflumethiazid med kaliumtillägg jämfördes med amlodipin + perindopril. Patienterna var mellan 40 och 79 år gamla och hade antingen obehandlad hypertoni (systoliskt tryck ≥ 160 mm Hg eller diastoliskt tryck ≥ 100 mm Hg) eller otillräckligt behandlad tidigare känd hypertoni (systoliskt blodtryck ≥ 140 mm Hg eller diastoliskt blodtryck ≥ 90 mm Hg). Dessutom hade de minst tre av följande risk- ▶

faktorer: manligt kön, rökare, ålder över 55 år, vänsterkammarhypertrofi, ischemiska EKG-förändringar, typ 2-diabetes, perifer kärlsjukdom, cerebrovaskulär sjukdom, mikroalbuminuri, proteinuri, kolesterol: HDL-kvot ≥ 6, hereditet för tidig koronarsjukdom. Patienter med tidigare hjärtinfarkt, behandlad angina eller hjärtsvikt ingick inte i studien. 2 199 av de drygt 19 000 patienterna i ASCOT rekryterades till CAFE och av dessa undersöktes 2 073 med tonometri. 1 042 av dessa hade randomiserats till amlodipin-baserad behandling och 1 031 till atenolol-baserad behandling. Genomsnittlig uppföljningstid var 3 år efter första tonometriundersökningen.

Huvudfyndet i CAFE var att trots att de konventionellt uppmätta blodtrycken skiljde sig ytterst lite (0,7 mm Hg, p = 0,2) mellan de två behandlingsgrupperna, skiljde sig de centrala blodtrycken signifikant: systoliskt blodtryck i aorta var 4,3 mm Hg lägre och pulstrycket i aorta var 3,0 mm Hg lägre med amlodipin-baserad behandling (p < 0,0001 för bägge jämförelserna). Fyndet är intressant eftersom det är ett försök att förklara hur olika läkemedel kan ge olika kliniska utfall trots likartad sänkning av det konventionellt mätta blodtrycket. Den kliniska relevansen av dessa fynd blir tyvärr svårbedömbar eftersom studien inte var dimensionerad för att besvara om skillnaden i centrala blodtryck påverkade skillnader i end-points. Blodtrycksskillnaden mellan de två behandlingsgrupperna var dessutom mindre i CAFE än i hela ASCOT. Man kunde dock påvisa ett svagt men statistiskt signifikant samband mellan stigande centralt pulstryck och risken att drabbas av en kombinerad post-hoc-definierad end-point bestående av kardiella händelser och procedurer och utvecklande av njursvikt. Bryan Williams visade nya ännu opublicerade data som visade att skillnaden mellan perifert och centralt blodtryck var störst hos de patienter som hade de högsta perifera blodtrycken.

Men kan vi med behandling påverka dessa mätvariabler? Än så länge finns inga läkemedel tillgängliga som specifikt påverkar kärlstyvheten. Stéphane Laurent påpekade att det centrala blodtrycket är lättare att påverka farmakologiskt än pulsvågshastigheten, sannolikt därför att det förra även påverkas av t.ex. blodkärlens muskeltonus och hjärtats slagvolym. Detta innebär att pulsvågshastighet är en bättre metod för att värdera artärernas stelhet. Det centrala blodtrycket däremot, framhöll John Cockcroft, kan vara ett bättre sätt att jämföra olika läkemedelsklassers blodtryckssänkande effekt än det konventionellt mätta blodtrycket. Kanske kommer vi i framtiden att kunna individualisera blodtrycksbehandlingen genom att även ta hänsyn till det centrala blodtrycket?

En brist i CAFE är att pulsvåghastigheten beräknades för endast 144 av patienterna. Tyvärr saknas ännu prospektiva studier där såväl pulsvågshastighet som centralt blodtryck beräknas på samma studiepopulation, vilket gör att vi ännu ej med säkerhet vet vilket av de två måtten som bäst predikterar framtida kardiovaskulär sjuklighet. Flera sådana direkt jämförande studier kommer dock att genomföras inom en snar framtid, bland annat den svenska CARDIPP-studien där primärvårdsbehandlade typ 2-diabetiker med eller utan hypertoni undersöks med bägge metoderna.

Det var dock inte bara blodtrycket som stod i centrum under kongressen. Spanien skördade ju som bekant stora framgångar under gruppspelet i fotbolls-VM. När den inbjudne kardiologen Soler från Barcelona fick frågan om det inte var otacksamt att föreläsa om hur förmaksflimmer bäst behandlas hos hypertoniker parallellt med matchen Spanien–Ukraina, svarade han att det inte störde honom nämnvärt, eftersom han var mer intresserad av kardiologi än av fotboll. Jublet utifrån föreläsningssalen skvallrade dock om att alla kongressdeltagare inte resonerade likadant, i alla fall inte våra spanska värdar (slutresultat 4–0 till Spanien).

Magnus Wijkman
AT-läkare/doktorand

1. The CAFE Investigators, for the ASCOT Investigators: Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation. *Circulation 2006*; 113:1213-1225.

Sancho Panza

Rapport från XVI European Meeting on Hypertension Madrid, June 12–16, 2006

Bristfälligt omhändertagande i fokus

Madrid är en verkligt trevlig stad konstaterade organsiationskommitténs ordförande L.M. Ruilope när han hälsade de drygt 6 000 delegaterna välkomna till XVI European Meeting on Hypertension den 12 till 16 juni 2006. Han poängterade samtidigt att Spanien är ett land som satsar mycket på att öka kunskapen om hypertoni och kardiovaskulär risk. I avsaknad av rapport från en stor interventionsstudie kom svårigheter att implementera ny kunskap och bristfälligt omhändertagande i fokus.

Ordförande i organisationskommittén för det 16:e europeiska hypertonimötet, L.M. Ruilope, hälsade delegaterna välkomna till ett soligt och varmt Madrid. Mötet genomfördes i den spanska huvudstaden i de nya kongresslokalerna vid IFEMA – *Feria de Madrid Centro de Convenciones Norte & Hall 10*. Drygt 6 000 delegater från samtliga fem kontinenter deltog vid mötet.

Ett huvudtema, som L.M. Ruilope tog upp redan i inledningen, var det bristfälliga omhändertagandet av hypertoniker i Europa. Bara en bråkdel av Europas hypertoniker når uppställda blodtrycksmål. I dessa tider när begreppet total kardiovaskulär risk kommit allt mer i fokus får man inte glömma att hypertoni är den viktigaste riskfaktorn som bidrager till flest antal dödsfall, framhöll L.M. Ruilope. Bland de många positiva synpunkterna poängterades de framsteg som gjorts bland behandlingsmöjligheter mot kardiovaskulära riskfaktorer, inte minst inom läkemedelsområdet.

Vetenskap och utbildning

Vice ordförande i organisationskommittén A. de la Sierra beskrev mötets uppbyggnad i två huvuddelar – det vetenskapliga programmet samt utbildningsutbudet. Det vetenskapliga programmet omfattade tre parallella muntliga sessioner vid vilka drygt 150 vetenskapliga rapporter presenteras samt posterutställning med mer än 1500 rapporter. Kanske var det lite av en besvikelse att någon stor klinisk studie inte presenterades vid detta möte. Av stort intresse var istället resultat från subgruppsanalyser och *post-hoc*-analyser från stora studier såsom LIFE *(Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension),* VALUE *(Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation)* och ASCOT *(Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial).* ▶

Det medicinska utbildningsutbudet vid mötet var stort med översiktsföreläsningar, seminarier och symposier. *Topical workshops* och *how-to do-sessions* var välbesökta och uppskattade inslag i fortbildningsutbudet. Uppskattade var också de symposier som *European Society of Hypertension* (ESH) samarrangerade med andra vetenskapliga organisationer som *American Society of Hypertension* (ASH) och *Renin Academy*.

Miljarder hypertoniker

Vid en presskonferens i anslutning till mötet konstaterade ordföranden för det europeiska hypertonisällskapet S. Kjeldsen att det för närvarande finns 1,5 miljarder hypertoniker i världen. Drygt 25% av den vuxna befolkningen har högt blodtryck. Hypertoni har av Världshälsoorganisationen (World Healt Organization, WHO) utnämts till *number-one-killer* i världen.

I en rapport från WHO framhålls att 12% av alla dödsfall kan tillskrivas ett förhöjt blodtryck. Det är fler dödsfall än vad som orsakas av exempelvis rökning eller hyperkolesterolemi. S. Kjeldsen framhöll dock att det inte är ovanligt att flera riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom, såsom lipidrubbning, nedsatt glukostolerans och övervikt, samtidigt föreligger hos en enskild patient. Det är då väsentligt att försöka påverka alla riskfaktorer. Livsstilsförändringar är av central betydelse, men inte sällan krävs dessutom läkemedelsbehandling.

Det vetenskapliga underlaget för ett korrekt omhändertagande av patienter med hypertoni är mycket stort. Vi vet hur patienterna bör behandlas. Det stora misslyckandet är att vi i Europa, eller övriga världen, inte lyckas implementera vår kunskap. Vetenskapen når inte klinisk praxis. Målnivåer för blodtryck och andra riskfaktorer uppnås inte. Vårt viktigaste mål för närvarande är att nå ner till blodtrycksmål för dem med svår eller måttlig hypertoni.

Den nyligen presenterade studien TROPHY *(Trial of Preventing Hypertension)* ökar intresset också för behandling av patienter med lätt blodtrycksförhöjning, som även benämnts *pre-hypertension*. Studien omfattade individer med *pre-hypertension*. De hade vid upprepade tillfällen ett systoliskt blodtryck mellan 130 och 139 mmHg och ett diastoliskt blodtryck på högst 89 mmHg, eller systoliskt blodtryck på högst 139 mmHg och ett diastoliskt blodtryck mellan 85 och 89 mmHg. De randomiserades till behandling med candesartan eller placebo under två år, följt av två års placebobehandling av samtliga.

Totalt omfattade TROPHY 391 individer i candesartangruppen och 381 i placebogruppen. Under de första två åren utvecklade154 deltagare i placebogruppen hypertoni, jämfört med 53 i candesartangruppen. Detta motsvarar en relativ riskreduktion på 66%. Efter fyra år hade 240 deltagare i placebogruppen och 208 candesartangruppen utvecklat hypertoni. Den relativa minskningen av hypertoniutveckling var 16% efter fyra år. Behandlingen tolererades väl och talar således för att det går att förebygga hypertoni med läkemedelsbehandling. Det är för närvarande oklart om detta säkert leder till minskning av hypertonirelaterade komplikationer. Detta får istället avgöras i en stor prospektiv randomiserad interventionsstudie.

Blodtryckskontroll i Spanien och Tyskland

Vittnesbörd om bristfällig behandling av patienter med hypertoni kom från bland annat Spanien och Tyskland. Nationella register i olika befolkningar, baserade på olika mätmetoder och beräkningsgrunder gav samstämmiga resultat. Blott en bråkdel av behandlade hypertoniker når uppställda blodtrycksmål.

J.R. Banegas redovisade prospektiva data från ambulatoriska blodtrycksmätningar som genomförts på 40 000 hypertoniker

behandlade av 1 000 olika läkare över hela Spanien. Blodtrycket har mätts på liknande sätt på samtliga patienter. Apparaturen har varit inställd på att mäta blodtrycket två gånger varje timma under ett dygn.

I denna första rapport från detta intressanta nationella projekt kunde fastslås att bara 24% av hypertoniker behandlade i primärvård når uppställda blodtrycksmål. Föredragshållaren uttryckte viss besvikelse, men poängterade samtidigt att kunskapen om dålig behandling är ett viktigt incitament till ett förbättringsarbete. Genom mätning i hemmet och utbildning av patienter kan förbättrad blodtryckskontroll åstadkommas.

Från Tyskland rapporterade J.C. Geller retrospektiva data hämtade från patientjournaler under tidsperioden från januari 1998 till och med juni 2005. Rapporten fokuserar på patienter med hög risk till följd av etablerad kardiovaskulär sjukdom eller diabetes.

Av totalt 155 187 högriskpatienter hade 64% högt blodtryck. Av 100 055 diabetiker med hypertoni hade 27% kranskärlssjukdom respektive 54% hyperlipidemi.

Blodtryck under 140/90 mmHg redovisades hos 31%. Bland patienter med flera riskfaktorer (diabetes, hyperlipidemi, rökning, hög ålder) var även kontrollen av lipidvärden dålig. 85% hade LDL-kolesterol under 2,6 mmol/l, medan 54% inte ens nådde under 3,4 mmol/l.

Statiner sänker blodtryck

Lipidrubbningar är vanligt hos patienter med högt blodtryck. Flera observationer har tidigare antytt att behandling med statiner inte bara påverkar risken att insjukna i hjärt- och kärlsjukdomar utan även verkar direkt blodtryckssänkande. Detta har dock varit svårt att påvisa i genomförda interventionsstudier.

P. Strazzullo redovisade de sammanställda resultaten av en metaanalys avseende blodtryckseffekter av statiner. Totalt omfattade analysen 20 studier som tillsammans inkluderat 889 patienter. 18 av studierna var randomiserade och placebokontrollerade, medan två studier var jämförelser med probuchol respektive orlistat.

Av de 18 studierna hade 8 genomförts med pravastatin, 6 med simvastatin, 3 med fluvastatin, 2 med cerivastatin, 2 med atorvastatin och 1 med lovastatin. Uppföljningstiden varierade mellan 1 vecka och 1 år.

I 14 av de 20 studierna sänktes systoliskt blodtryck mer i statingruppen än i jämförelsegruppen. Det förelåg en statistiskt säkerställd blodtryckssänkning på 1,9 mmHg med statin. Även diastoliskt blodtryck var lägre i statingruppen i 14 av de 20 studierna. I medeltal sänktes det diastoliska blodtrycket 0,9 mmHg.

Det förelåg en signifikant heterogenitet mellan studierna. Blodtryckssänkningen var beroende av blodtrycksnivån vid studiestart. I studier med inklusionsblodtryck som i medeltal var högre än 130 mmHg sänktes det systoliska blodtrycket 4 mmHg, utan påvisbar heterogenitet mellan studierna. För diastoliskt blodtryck förelåg en statistiskt säkerställd sänkning på 1,2 mmHg i de studier i vilka blodtrycksnivån vid studiestart var över 80 mmHg.

Blodtryckssänknigen är med andra ord liten till måttlig och betydligt lägre än den som kan förväntas av konventionella blodtryckssänkande läkemedel. Någon indikation för att ordinera en statin i blodtryckssänkande syfte kan därmed inte anses föreligga. Däremot kan en liten blodtryckssänkning vara en värdefull bieffekt hos patienter med okontrollerad hypertoni och behandlingskrävande hyperlipidemi.

Bland patienter med diabetes och hyperkolesterolemi var blodtryckssänkningen särskilt uttalad och sannolikt av stort kliniskt värde. Bland dessa patienter sjönk blodtrycket i medeltal 6/3 mmHg, drygt hälften av vad som kan förväntas av ett blodtryckssänkande läkemedel.

Den bakomliggande mekanismen med vilken statiner kan sänka blodtrycket är inte klarlagd, men det kan spekuleras i om det är en direkt effekt på endotelceller. Den gynnsamma effekten av statinbehandling avseende minskat insjuknande i hjärt-kärlsjukdom som demonstrerats bland hypertoniker med hög risk, är i sig tillräckligt bevis för att välja en samtidig strategi riktad mot blodtrycks- och lipidnivå. Fler patienter får därmed en chans att nå uppställda målnivåer avseende såväl blodtryck som LDL-kolesterol.

Europeiska och amerikanska riktlinjer

I ett gemensamt symposium arrangerat av det europeiska hypertonisällskapet och dess amerikanska motsvarighet presenterades aktuella riktlinjer för omhändertagande av patienter med hypertoni från respektive kontinent.

ESH gav, tillsammans med *European Society of Cardiology* (ESC), ut riktlinjer 2003. Dessa kommer att revideras och planeras att publiceras under 2007. Vikten av att nå uppställda blodtrycksmål kommer att tydliggöras i de nya riktlinjerna, sa ordförande i ESH *Guidelines Committee*

G. Mancia. För närvarande är det bara 10–25% av hypertonikerna som når blodtrycksmålen. Denna andel måste dubbleras inom 5 år.

I det uppdaterade riktlinjerna kommer därför vikten av att nå blodtrycksmål att framhållas. Detta innebär blodtryck <140/90 mmHg för flertalet hypertoniker respektive <130/80 mmHg hos patienter med diabetes. Efter en beräkning av patientens totala kardiovaskulära risk avgörs lämplig behandlingsstrategi. Förutom hypertoniläkemedel, ofta flera i kombination, kan det i vissa fall bli aktuellt att ordinera en statin och en låg dos acetylsalicylsyra.

När det gäller val av blodtryckssänkande läkemedel kommer detta att noga värderas inför uppdateringen. Den effektivaste och bäst lämpade behandling för den enskilda patienten kommer att rekommenderas. Avgörande för läkemedelsvalet blir patientens hälsoprofil, omfattande bland annat andra sjukdomar och total risk. De traditionella läkemedlen, tiazider och betablockerare, kanske inte är de mest lämpliga beroende på deras tendens att utveckla diabetes hos användaren.

En ny definition av hypertoni har utarbetats av en arbetsgrupp inom ASH. Avsikten med den nya definitionen är att minska andelen patienter med obehandlad hypertoni och öka andelen hypertoniker som uppnått blodtrycksmålen, framhöll T. Giles vid det gemensamma ESH/ASH-symposiet om riktlinjer.

Hypertoni skall betraktas som en komplex kardiovaskulärrubbning, inte bara ett numeriskt blodtrycksvärde. Bakgrunden till detta betraktelsesätt kommer från det faktum att den kardiovaskulära risken ökar redan bland de blodtrycksnivåer som allmänt betraktas som fysiologiskt normala, 115/70 mmHg. Förekomst eller avsaknad av andra riskfaktorer, tidiga sjukdomsmarkörer eller organskada beskriver tydligare en fysiologisk avvikelse orsakad av högt blodtryck och skall därför vara beslutsavgörande vid behandling.

Den nya definitionen är framförallt av värde för att identifiera vilka individer inom den stora kategorin pre-hypertension som kan bli aktuella för intervention. Det är intressant att notera att den i studien TROPHY använda candesartandosen sänkte blodtrycket under målnivån medan behandlingen pågick. Minst lika intressant är det att en blodtrycksskillnad kvarstod mellan grupperna även två år efter aktiv behandling avslutats. I en närmare analys av de studerade i TROPHY, framkommer att 96% hade minst en kardiovaskulär riskfaktor, 81% hade två eller fler och 33% hade fler än tre riskfaktorer. Med ASH-definitionen av hypertoni skulle dessa kunna vara aktuella för behandling. Enligt T. Giles är det arbetsgruppens uppfattning att bättre diagnostik av riskindivider och tidigt insatt behandling kan öka chanserna att nå blodtrycksmål. Därmed skulle också riskerna för stroke, hjärtinfarkt och andra hypertonirelaterade komplikationer minska.

Sjuksköterskan i hypertonivården

En session ägnades åt sjuksköteskans roll i omhändertagande av patienter med hypertoni. Det var första gången ESH så påtagligt lyft fram sköterskegruppen. Deltagare i sessionen var representanter för *Hypertension and Cardiovascular Risk Nurses' Group.*

Det framhölls att sköterskan har en nyckelroll i det multidisciplinära hälsoteam som arbetar för att förebygga, behandla och kontrollera högt blodtryck. Sköterska deltager i informationskampanjer för att spåra riskfaktorer i befolkningen samt utbildning för att förbättra behandling, uppföljning och kontroll av hypertoniker. J. Gutierrez gav exempel på att sköterskan kan stödja patienten i strävan mot livsstilsförändringar och rekommendera egenvårdande aktiviteter. Detta leder till minskad total kardiovaskulär risk och förbättrad livskvalitet.

En särskilt viktig roll har sköterskan i kommunikationen inom hälsoteamet. Om patienten inte följer givna råd måste detta diskuteras med behandlande läkare och patienten. Sköterskan kan vara en viktig katalysator för att bristande samsyn rörande behandlingen kan klarläggas.

Ökad kommunikation kan därmed vara ett medel för att minska det bristande omhändertagande av hypertoniker som för närvarande är ett av de största medicinska problemen i världen.

Anders Himmelmann

MÖRK CHOKLAD

kan förbättra den kardiovaskulära riskprofilen hos glukosintoleranta hypertoniker

Referat från muntlig presentation på XVI European Meeting on Hypertension Madrid, June 12–16, 2006

Frukt och grönsaker såväl som te, rött vin och choklad innehåller flavonoider. Observationsstudier har förmedlat ett samband mellan intag av dessa och nedsatt risk att dö av kranskärlssjukdom [1], cancer [1] och stroke [2]. Särskilt flavanolerna har lyfts fram som möjliga förmedlare av kardiovaskulära fördelar.

Bakgrund

I Läkartidningen tidigare under året rapporterade Prof. Å. Sjöholm om en studie som hade visat att mörk choklad gav bättre endotelfunktion [3]. Grassi et al har tidigare visat att intag av flavanolrik mörk choklad sänkte blodtrycket, förbättrade insulinkänsligheten och den flödesmedierade vasodilatationen – FMD (mått på endotelfunktion) hos friska [4] och hypertensiva patienter [5].

Studiedesign

Nu har forskargruppen utvidgat sin forskning genom att även undersöka glukosintoleranta patienter med essentiell hypertoni. Studiedesignen var väsentligen den samma jämfört med de tidigare studierna. Efter en 7 dagar lång chokladfri period randomiserades 8 män och 7 kvinnor (medelålder 44 år) till att antingen få 100g/dag av mörk choklad eller flavanolfri vit choklad i 15 dagar kvarhållande isokaloriskt intag. Efter en 7 dagars ”washout”-period gjordes en ”crossover” till den andra behandlingen. Systoliskt och diastoliskt blodtryck, ABPM (24-h blodtrycksmätning), FMD och OGTT (oralt glukostoleranstest) utfördes vid början och slut av varje behandlingsfas.

Resultat

Mörk choklad, men inte vit choklad, sänkte blodtrycket, förbättrade insulinkänsligheten och FMD [6]. Dessa resultat kan vara nära interrelaterade eftersom dysfunktion av NO-beroende vasodilatation ser ut att bidra till essentiell hypertoni, en sjukdom som är associerad med insulinresistens och det metabola syndromet.

Diskussion

Det kan dock vara svårt att ge dietära rekommendationer till patienter på basen av dessa resultat. Studien är liten. Merparten av kakao- och chokladprodukter i handeln innehåller mindre mängder flavanoler. Dessutom får man utöva varsamhet vid rekommendation av produkter med ett högt innehåll av kalorier. Resultaten är dock intressanta och om större studier kunde bekräfta dessa effekter även på längre sikt, kanske vi i framtiden får en behandlingsmöjlighet som leder till bättre patientföljsamhet.

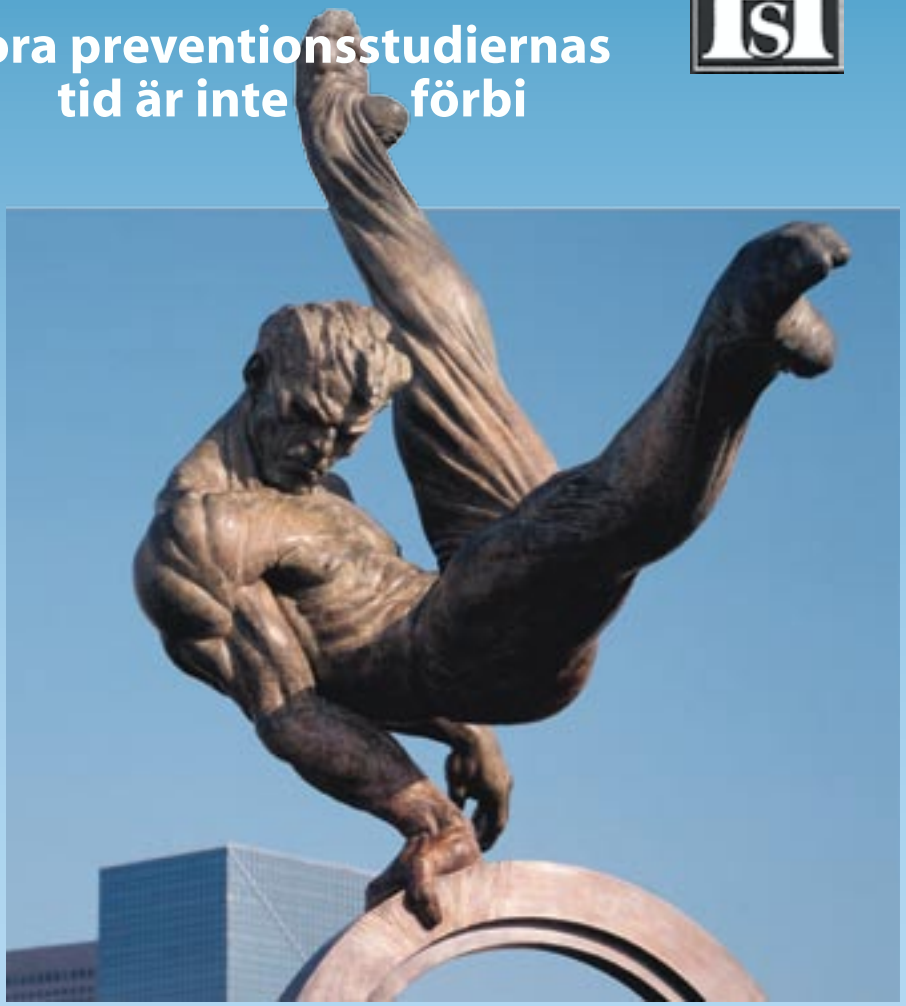
Isak Lindstedt

Referenser

1. Hertog MG, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries Study. Arch Intern Med 1995; 155: 381-386.
2. Sirving OK, et al. Dietary flavonoids, antioxidants, vitamins and incidence of stroke. Arch Intern Med 1996; 154: 637-642.
3. Hermann F, et al. Dark chocolate improves endothelial and platelet function. Heart 2006; 92: 119-20.
4. Grassi D, et al. Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. Am J Clin Nutr 2005; 8: 611-14.
5. Grassi D, et al. Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives. Hypertension 2005; 46: 398-405.
6. Grassi D, et al. Dark chocolate decreases blood pressure, increases endothelium-dependent vasorelaxation and ameliorates insulin sensitivity in glucose-intolerant hypertensive patients. J Hypertens 2006; 24 Suppl 4: s297-298.

ONTARGET

– de stora preventionsstudiernas tid är inte förbi



I samband med American College of Cardiology's (ACC) 55:e årliga vetenskapliga möte i Atlanta 11–14 mars 2006, arrangerade American Society of Hypertension (ASH) ett symposium under rubriken "Convergence of Disease States: Emergence of the ARBs". Översatt till svenska skulle titeln lite tillspetsat kunna vara "Koppling mellan sjukdomstillstånd motiverar AII-receptorblockerare". Detta innehållsrika satellitmöte belyste både epidemiologi och patofysiologiska samband samt resultaten i en lång rad välkända undersökningar, men kom även att bli en tydlig påminnelse om att det fortfarande finns frågeställningar som är angelägna att besvara och att de stora preventionsstudiernas tid ännu inte är förbi.

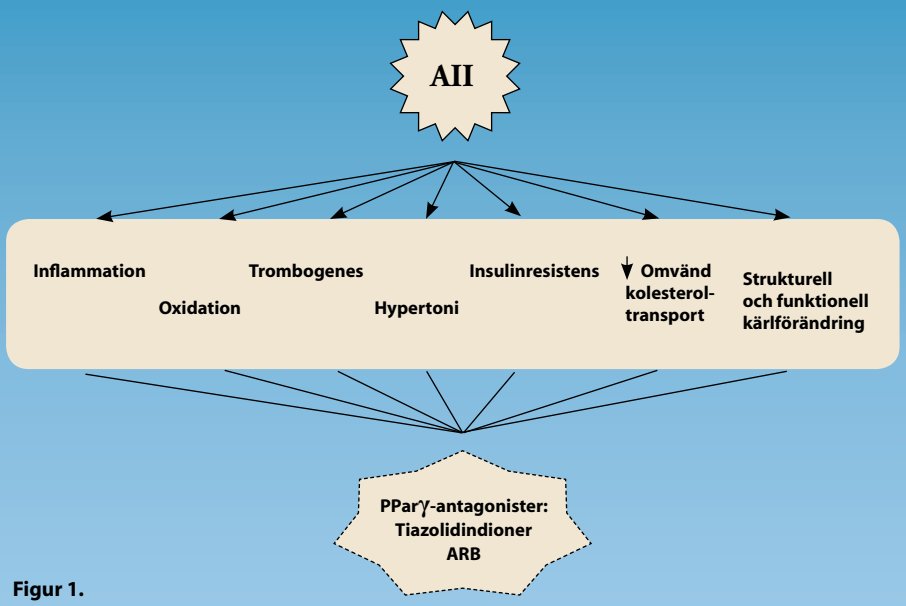
Symposiets huvudsyfte var att belysa den roll renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) spelar för individens totala kardiovaskulära risk och de kliniska evidens som kan åberopas för detta. Här följer en kort sammanfattning fokuserad på framförallt ett par av mötets höjdpunkter. Willa Hsueh, från Los Angeles, redogjorde för aktuell kunskap om interaktioner mellan RAAS och fettcell, kolhydratmetabolism samt peroxisom proliferator aktiverad receptor gamma (PPARγ). Den välkände Peter Sleight, från Oxford, talade om kardiovaskulär protektion bland högriskpatienter och berättade om den pågående "Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial" (ONTARGET), som är den största interventionsstudie som startats med en AII-receptor-blockerare och som bland annat belyser den viktiga frågan om en kombination av AII-receptorblockerare (ARB) och ACE-hämmmare ger större behandlingsvinst än medlen var för sig.

Symposiets moderator **Sidney Smith**, Nord-Karolina, poängterade inledningsvis att samtidigt som kunskapen om olika sjukdomsmekanismer har ökat, har det framstått allt tydligare att många sjukdomstillstånd är kopplade till varandra. Aterosklerotisk sjukdom, diabetes typ 2, hypertoni, kronisk njursjukdom, vaskulär dysfunktion och kopplingen till det metabola syndromet, är inte längre isolerade tillstånd utan representerar ett spektrum av samverkande patofysiologi som bidrar till patientens totala riskprofil. Värdering av totalrisk kräver att en rad olika riskfaktorer beaktas. Den risk som är förenad med en given blodtrycksnivå varierar från patient till patient med hänsyn till förekomst eller frånvaro av andra riskfaktorer. Intervention fokuseras inte längre på en enskild riskfaktor som hypertoni, utan har expanderat från "behandling för att nå siffror" till att bromsa sjukdomsprogress och utveckling av organskada samt förhindra förtidig död.

RAAS – viktigt reglersystem

En lång rad komplexa reglersystem interagerar med varandra och är involverade i hypertonins patofysiologi. RAAS är ett av dessa system och är aktiverat vid en lång rad sjukdomstillstånd. En av systemets viktigaste komponenter är angiotensin II (AII), som kan utöva skadliga effekter i alla organsystem. RAAS kan hämmas med såväl ACE-hämmare som ARB. ACE-hämmare minskar mängden AII som bildas vid omvandling av angiotensin I (AI), men påverkar inte det AII som bildas via andra mekanismer som är oberoende av ACE. Medlen hämmar även nedbrytningen av bradykinin, vilket åtminstone delvis förklarar varför ARB generellt tolereras i större utsträckning än ACE-hämmare. RAAS är aktivt i bland annat hjärnan via en rad mekanismer, varav blodtryckskontroll, vasopressinsekretion, sympatikusaktivering, ACTH-sekretion, törst, oxidativ stress, endoteldysfunktion och patologisk remodeling visats vara medierade via AT_1- ▶

receptorer. Det är mera osäkert vilka effekter som medieras via AT_2-receptorer och vilken roll förhållandet AT_1/AT_2 spelar för t.ex. förebyggande av stroke eller skydd mot nya händelser efter stroke. Det är väl dokumenterat att reduktion av blodtrycket minskar kardiovaskulär risk och att även en liten sänkning av systoliskt blodtryck ger en betydande riskreduktion. En välkänd metaanalys omfattande ett stort antal prospektiva studier med sammanlagt en miljon vuxna och 12,7 miljoner patientår refererades. En reduktion av systoliskt blodtryck med endast 2 mm Hg, gav 7% lägre mortalitet i koronar hjärtsjukdom och 10% lägre risk för fatala stroke. Sidney Smith betonade att målet skall vara behandling av den totala riskprofilen vid hypertoni, för att bromsa sjukdomsprogress i målorganen och för att nå optimal riskreduktion när det gäller kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Med hänvisning till gällande riktlinjer framhölls att ARB är särskilt lämpliga för behandling av hypertoni vid samtidig diabetes typ 2 med mikroalbuminuri, proteinuri, eller nefropati, vid vänsterkammarhypertrofi och vid intolerans mot ACE-hämmare.



Figur 1.

Fettväven – komplext endokrint organ

Willa Hsueh är endokrinolog med forskningsintresse fokuserat till kopplingar mellan kolhydratmetabolismen, RAAS, diabetes och kardiovaskulär sjukdom. Hon beskrev först hur överdrivet kaloriintag, stillasittande livsstil och genetiska faktorer via en ökning av fria fettsyror, glukos och lipider, oxidativ stress och inflammation, kan leda till insulinresistens. Med denna följer glukotoxicitet, lipotoxicitet och låga adiponektinnivåer. Följden blir med tiden utveckling av ett metabolt syndrom med hypertoni, dyslipidemi, endoteldysfunktion, diabetes typ 2, inflammation, försämrad trombolys och störningar i det fibrinolytiska systemet, vilket leder till ateroskleros. Enligt den välkända ”Third National Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES III), ökar prevalensen av det metabola syndromet (definition enligt ATP III) med åldern bland både kvinnor och män från strax över 20% vid 40–50 år till drygt 40% vid 60–70 år. Ett starkt samband föreligger mellan det metabola syndromet och utvecklingen av diabetes typ 2. Välkända svenska studier visar att ca 70% av de patienter som drabbas av sin första hjärtinfarkt har en försämrad glukostolerans eller odiagnostiserad diabetes typ 2. Således föreligger en koppling mellan störd kolhydratmetabolism och koronar hjärtsjukdom. Erfarenheter från bland annat Finland visar vidare att samband föreligger mellan det metabola syndromet och mortalitet, både totalt och i kardiosvaskulär sjukdom.

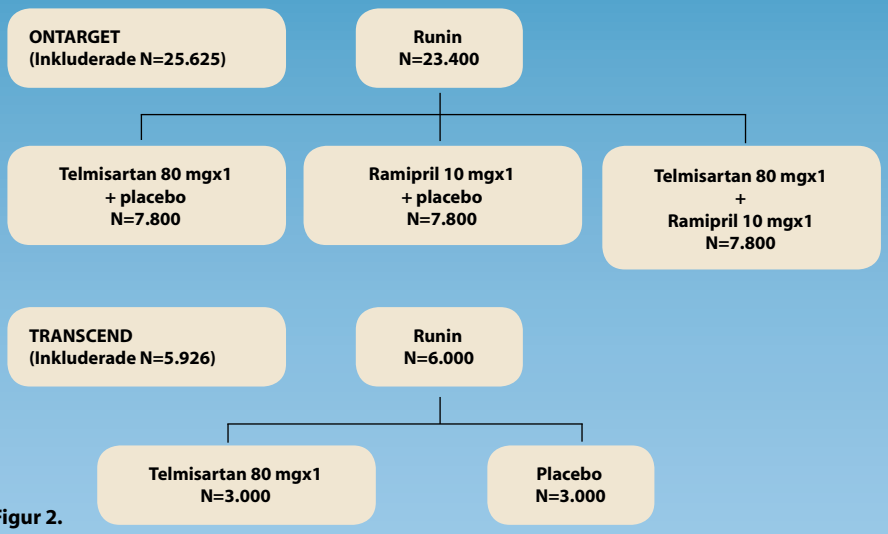
Från att tidigare ha betraktats som en passiv energidepå står det idag klart att fettväven är kroppens största endokrina organ. Aktivering av adipocyter resulterar i produktion av en lång rad hormoner och andra cytokiner som verkar för sig eller interagerar med varandra och har betydelse för födointag, mättnadskänsla, termogenes, lipid- och kolhydratmetabolism samt kardiovaskulär funktion. Från fettceller frisätts leptin, fria fettsyror (FFA) och plasminogen aktivator inhibitor (PAI). Detsamma gäller tumor nekrosis faktor α (TNFα) och interleukin 6 (IL-6), vilket kan ha samband med att en inflammatorisk markör som C-reaktivt protein (CRP) visats vara förhöjd vid fetma. Samspelet mellan olika cytokiner som utgår från fettceller kan leda till både insulinresistens och vaskulär inflammation med endoteldysfunktion. Endast fettväven anses bilda adiponektin.

Trots detta har feta och diabetiker signifikant lägre adiponektinnivåer, vilket åtminstone delvis kan vara genetiskt bestämt. Produktionen av adiponektin uppregleras av substanser som binds till kärnreceptorer PPARγ (t.ex. tiazolidindioner). Adiponektin bidrar i slutändan till minskade triglyceriddepåer, ökad insulinkänslighet och förbättrad endotelfunktion. Även leptin ger liknande effekter. Adiponektin har även visats ha antiinflammatoriska effekter, genom att motverka TNFα-inducerad adhesion av olika molekyler i kärlväggen. I adipocyter produceras även komponenter i RAAS som angiotensinogen, ACE, AII och AT_1-receptorer. Med stöd av experimentella data från försök på både djur och människa med och utan insulinresistens, visades att fettcellen kan ”kommunicera” med kärlväggen via en rad substanser med endoteldysfunktion och nedsatt flöde som följd. Endoteldysfunktion vid insulinresistens kan motverkas via olika mekanismer. I botten ligger korrektion av olika livsstilsfaktorer som kostens sammansättning, fysisk aktivitet och rökning, likaså behandling av riskfaktorer som hypertoni, dyslipidemi och hyperglukemi. Farmakologiska substanser av särskilt intresse är sådana med förmåga att stimulera produktionen av adiponektin, vilket hämmar bildandet av inflammatoriska cytokiner och därigenom ökar insulinkänsligheten samt sådana som minskar oxidativ stress.

PPARγ – metabol nyckelroll

Willa Hsueh har verkat i den grupp som först lyckades visa att substanser som kan binda sig till och aktivera PPAR, kan spela en protektiv roll mot kärlskada och senare diabeteskomplikationer. Flera typer av PPAR har identifierats. Aktivering av dessa nukleära hormonreceptorer inverkar på olika transkriptionsfaktorer i cellkärnan som i sin tur påverkar gener. PPARγ finns företrädesvis i fettväv, pankreas samt

ARB eller ACE-hämmare? Eller båda?



Figur 2.

kärlendotel och anses spela en nyckelroll i kroppens lipid- och kolhydratmetabolism. Det betonades dock att mycket är okänt om endogena PPAR-agonister och om de mekanismer som verkar i PPAR-systemet. Aktivering av PPARγ leder till förbättrad insulinkänslighet och motverkar dessutom en rad patogena mekanismer i den aterosklerotiska processen. PPARγ-agonister (t.ex. tiazolidindioner) har kommit att utgöra ett allt betydelsefullare hjälpmedel för att motverka insulinresistens och det metabola syndromet samt diabetes typ 2. Senare tids forskning talar för att ARB, utöver att påverka RAAS, även kan ha en antidiabetisk effekt som är kopplad till aktivering av PPARγ.

Den kemiska strukturen hos telmisartan har likheter med tiazolidindionen pioglitazon. Detta kan förklara varför telmisartan förutom att hämma RAAS även är en partiell PPARγ-agonist. Inte desto mindre intressant är den experimentella observationen att den PPARγ-aktiverande effekten är avsevärt mer uttalad med telmisartan än med andra ARB. De möjligheter som finns att farmakologiskt påverka PPAR är långt ifrån klarlagda och mycket spännande både basal och klinisk forskning pågår inom detta område.

AII stimulerar flera mekanismer som är involverade i utvecklingen av både diabetes och dess komplikationer. ACE-hämmare har visats minska incidensen av nydiagnostiserad diabetes typ 2 bland högriskpatienter. Utöver att motverka ogynnsamma effekter av AII på glukosmetabolismen, kan den antidiabetiska effekten möjligen vara medierad via ökade bradykininnivåer, kväveoxid och/eller inverkan på mekanismer för glukostransport. I den mån den antidiabetiska effekten av ACE-hämmare kan tillskrivas påverkan på AII-beroende mekanismer som orsakar insulinresistens, kan ARB förväntas vara lika effektiva eller effektivare än ACE-hämmare när det gäller att förbättra insulinkänsligheten och förebygga diabetes typ 2. Konklusiva direkta jämförelser mellan ACE-hämmare och ARB härvidlag saknas. Positiva resultat från interventionsstudier visar att incidensen av nyutvecklad diabetes är lägre bland patienter som behandlats med ARB, än med andra medel. Dock är inte dessa studier konklusiva, då de saknar placebobehandlade kontrollgrupper som LIFE med losartan och VALUE med valsartan, eller visar varierande resultat som CHARM, SCOPE och ALPINE med kandesartan. Frågan om ARB förebygger utvecklingen av diabetes vid behandling av patienter med kardiovaskulär sjukdom eller riskprofil för sådan sjukdom, förväntas få sitt definitiva svar i pågående undersökningar som är specifikt designade för att belysa denna frågeställning.

ACE-hämmare, ARB eller båda?

Peter Sleight höll som alltid en uppskattad presentation, denna gång fokuserad på kardiovaskulär protektion bland högriskpatienter. Efter en inledande historisk tillbakablick på utvecklingen av olika möjligheter att sänka högt blodtryck, framhölls med stöd av kända metaanalyser att blodtrycket spelar en större roll för risken att drabbas av koronarsjukdom och stroke än vad som tidigare var känt. Särskilt gäller detta det systoliska blodtrycket. Epidemiologiska studier visar övertygande att risken att avlida i t.ex. koronar hjärtsjukdom ökar kraftigt med ökande ålder, men också med stigande systoliskt blodtryck inom varje åldersdekad. En reduktion om 20 mm Hg motsvarar nästan 50% färre vaskulära händelser. För systoliskt blodtryck tycks gälla ”The lower, the better”. För att tillämpa evidensbaserad medicin och därmed nå optimal riskreduktion, har på senare år valts en ny taktik både när kliniska undersökningar genomförs och vid kardiovaskulär prevention. Istället för att göra kliniska studier isolerat på patienter med hypertoni eller diabetes eller efter hjärtinfarkt, fokuseras resurserna nu alltmer på patienter med hög risk. Ett exempel är den välkända ”Heart Outcomes Prevention Evaluation” (HOPE), där behandling av högriskpatienter med en ACE-hämmare gav uttalad riskreduktion. Erfarenheterna med ACE-hämmare är goda, men en grupp patienter tolererar inte medlen t.ex. på grund av besvärande hosta. Det förefaller som om ARB tolereras i större utsträckning och således är att föredra vid hämning av RAAS. Detta är en del av bakgrunden till den pågående ”Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant subjects with cardiovascular Disease” (TRANSCEND), där ett stort antal patienter som är intoleranta mot ACE-hämmare behandlas med en ARB (se figur 2).

En fråga som ännu inte har fått sin fullständiga belysning är om ACE-hämmare och ARB har likvärdig effekt på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Inte heller är det klarlagt om en kombination av de båda medlen ger ett fullständigare skydd mot AIIs skadliga effekter och därmed en mer uttalad preventionseffekt. Svaren på dessa och andra frågor förväntas av resultatet från två stora pågående multinationella interventionsstudier, **ONTARGET** och **TRANSCEND**.

De hypoteser som testas i dessa undersökningar är att telmisartan (Micardis®) är lika effektiv som en ACE-hämmare, men tolereras bättre av patienterna, att kombinationen av de båda medlen ger en fullständigare hämning av RAAS och därmed en mer uttalad preventiv effekt än när medlen används var för sig och sist men inte minst, att telmisartan minskar ▶

kardiovaskulär morbiditet och mortalitet även bland patienter som inte tolererar behandling med ACE-hämmare. I ONTARGET har fler än 25 600 patienter randomiserats till dubbelblind behandling med telmisartan 80 mgx1 plus placebo, ramipril 10 mgx1 plus placebo eller kombinationen telmisartan 80 mgx1 plus ramipril 10 mgx1. Inklusionskriterier har varit ålder 55 år eller äldre och hög risk för kardiovaskulär sjukdom på grund av redan etablerad koronarsjukdom, perifer kärlsjukdom, stroke eller nyligen TIA eller diabetes med organskada. Patienter med hjärtsvikt eller blodtryck >160/100 mm Hg initialt inkluderades inte. Primärt effektmått är sammanlagt antalet hjärtinfarkter, stroke, kardiovaskulär död och hospitalisering på grund av hjärtsvikt. Sekundära effektmått är nydiagnostiserad diabetes samt utveckling av hjärtsvikt, nefropati, demens, respektive förmaksflimmer.

Samtidigt med ONTARGET startades parallellstudien TRANSCEND, där syftet är att värdera effekten av telmisartan, i jämförelse med placebo som tillägg till standardterapi, bland patienter som inte tolererar behandling med ACE-hämmare. Fler än 5 900 patienter har här randomiserats till dubbelblind behandling med telmisartan 80 mgx1 eller placebo. Av etiska skäl är inte patienter med diabetes och njursjukdom

inkluderade i TRANSCEND. För övrigt är effektmått, inklusions- och exklusionskriterier desamma som för ONTARGET. Patienter från över 700 centra i 40 länder ingår i detta jättelika projekt. Rekryteringen av patienter startade i november 2001. Denna gick snabbare än beräknat och avbröts i maj 2003. Den planerade uppföljningstiden är 5,5 år och resultatet beräknas bli tillgängligt någon gång i slutet av 2007 eller början av 2008. ONTARGET och TRANSCEND erbjuder ett unikt tillfälle att även göra en rad substudier med syftet att belysa och besvara angelägna medicinska frågeställningar. Blodprov för tillgång till serum, plasma och genetiskt material tas på ett stort antal patienter för identifiering av riskmarkörer för utveckling av specifika kardiovaskulära och andra sjukdomstillstånd. Glukostoleransen undersöks upprepat på ett stort antal icke-diabetiker för att undersöka om behandlingen senarelägger utvecklingen av diabetes bland patienter med hög kardiovaskulär risk. I den uppmärksammade HOPE-studien gav behandling av högriskpatienter med ACE-hämmaren ramipril drygt 30% mindre relativ risk för utveckling av diabetes, jämfört med placebo. Mot denna bakgrund är TRANSCEND särskilt intressant, då nydiagnostiserad diabetes är ett av de sekundära effektmåtten. Mätning av pulsvågshastighet görs för bestämning av kärlväggens stelhet initialt, efter 6 månader och upprepat årligen under 3 år, för att undersöka om behandlingens effekt på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet kan relateras till denna faktor. Vidare görs 24-timmars ambulatoriska blodtrycksmätningar, organstudier med magnetkamera (MRI), förekomsten av erektil dysfunktion undersöks och hälsoekonomiska beräkningar baserade på ONTARGET och TRANSCEND utförs.

Peter Sleight påpekade att den farmakologiska profilen skiljer sig mellan olika ARB och framhöll särskilt två egenskaper hos telmisartan som gör att ONTARGET och TRANSCEND utöver sina respektive studieupplägg är av särskilt intresse. Först fyndet att telmisartan har en PPARγ-aktiverande effekt som är kraftigare än andra ARB. Vad detta betyder kliniskt, särskilt för patienter med det metabola syndromet och diabetes, eller för risken att utveckla dessa tillstånd, är inte klarlagt. Den andra egenskapen är preparatets långa halveringstid och effektduration. Telmisartan har den längsta halveringstiden av tillgängliga ARB. Med referens till klassiska studier påminde Peter Sleight om blodtryckets dygnsvariation och den stegring av blodtrycket som följer med det ökade sympatikuspåslaget under de tidiga morgontimmarna och förmiddagen. Det är väl dokumenterat att detta sammanfaller med risken att drabbas av hjärtinfarkt och plötslig död. Data från dygnsmätning ger stöd för att kraftig blodtrycksökning under morgontimmarna är en oberoende prediktor för kardiovaskulära händelser. Data från undersökningar där den blodtryckssänkande effekten av telmisartan och ramipril har jämförts under ambulatorisk blodtrycksmätning visar uttalade skillnader i de båda medlens effekt på blodtrycket under de sista 6 timmarna före nästa dosering. Om denna skillnad mellan medlen har klinisk betydelse, bör det framkomma vid resultatanalysen. ONTARGET och TRANSCEND är landmarkstudier som tillsammans omfattar över 31 500 patienter med hög risk för kardiovaskulära händelser. Patientpopulationen har stor likhet med den som ingick i HOPE och den ACE-hämmare man valt att jämföra med är densamma som användes i HOPE. Ger telmisartan och ramipril samma skydd mot kardiovaskulär morbiditet och mortalitet? Ger kombinationen av de båda medlen bättre effekt? Har telmisartan preventiv effekt bland patienter som inte tolererar ACE-hämmare? Skyddar telmisartan mot utveckling av nydiagnostiserad diabetes? Frågeställningarna är viktiga och Peter Sleight menade att resultaten från ONTARGET och TRANSCEND kommer att ge svaren och kan därför komma att få konsekvenser för framtida riktlinjer för kardiovaskulär prevention bland högriskpatienter.

Kent Forsén
Göteborg
kent.forsen.mma@telia.com

Simvasatin och grapefrukt

Frågan om man kan ta simvastatin och dricka grapefruktjuice under samma dygn har besvarats av Läkemedelsinformationscentralen vid Sahlgrenska universitetssjukhuset. Bakgrunden till frågan är att en kvinnlig patient som behandlas med simvastatin önskar att fortsätta dricka grapefrukt. Av svaret framgår att pravastatin eller fluvastatin i första hand bör väljas för att undvika läkemedelsinteraktion i denna situation.

Grapefrukt innehåller ett kumarinderivat som binder till det metaboliserande iso-enzymet CYP3A4 i tarmväggen (1,2). Detta leder till ökad biotillgänglighet för läkemedel som metaboliseras via detta iso-ennzym inom cytokrom P-450-systemet.

Det finns fem statiner eller HMG-CoA reduktashämmare i Sverige (4). Simvastatin och atorvastatin metaboliseras via CYP3A4 medan pravastatin, fluvastatin och rosuvastatin påverkas i liten utsträckning av potenta hämmare av CYP3A4, som grapefruktjuice (1,4).

Simvastatin är ett CYP3A4-substrat och en potent hämmare av CYP3A4 som grapefrukt- juice, innebär att värdet av simvastatin ökar i blodet. Detta ökar risken för myopati och rabdomyolys, genom att öka HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet i plasma (3,4). Studier visar att biotillgängligheten ökar signifikant av simvastatin vid intag av grapefruktjuice (5,6,7). I en placebokontrollerad cross-over studie mättes maximal läkemedelskoncentration (Cmax) och mängd läkemedel över tid (AUC) för simvastatin. Vid intag av grapefruktjuice 24 timmar före simvastatin och tre dagar före simvastatin sågs förhöjda värden (6).

Däremot sågs ingen förhöjning av Cmax eller AUC när intervallet var sju dagar mellan intag av grapefrukt och intag av simvastatin (6).

Atorvastatin metaboliseras också via CYP3A4 (4). Samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare kan därmed leda till ökad plasmakoncentration av atorvastatin (4). Grapefruktjuice bör därför inte administreras samtidigt med atorvastatin (1,4).

Pravastatin metaboliseras inte av cytokrom P450-systemet i kliniskt signifikant utsträckning (1,4). Avsaknad av signifikant farmakokinetisk interaktion med pravastatin har visats specifikt för flera läkemedel, i synnerhet de som är substrat för/hämmare av CYP3A4, exempelvis diltiazem, verapamil, itrakonazol, ketokonazol, proteashämmare och grapefruktjuice (4).

Samtidig administrering av fluvastatin med potenta CYP3A4-hämmare som itrakonazol och erytromycin har en minimal effekt på fluvastatins biotillgänglighet (4). Eftersom detta enzym har ringa påverkan på metabolismen av fluvastatin, antas andra CYP3A4-hämmare, såsom grapefruktjuice sannolikt inte påverka biotillgängligheten fluvastatin (1,4).

Rosuvastatin metaboliseras endast till en liten del (ca 10%) (4). Samtidig administrering av en hämmare av CYP 3A4, itrakonazol, och rosuvastatin resulterade i en 28% ökning av AUC för rosuvastatin (4). Interaktion med grapefruktjuice kan därmed inte uteslutas.

Sammanfattningsvis innehåller grapefruktjuice ett kumarinderivat, som hämmar CYP 3A4. Detta leder till signifikant ökad biotillgänglighet av simvastatin, även om intaget sker vid olika tidpunkter under dagen. Vid önskemål att fortsätta dricka grapefruktjuice rekommenderas därför istället pravastatin eller fluvasatin.

Carina Tukukino
Läkemedelsinformationscentralen
Sahlgrenska universitetssjukhuset

Referenser

1. Micromedex Healthcare series: Thomson Micomedex, Greenwood Village,Colorado (2006-03-08)
2. Läkemedelsverket www.mpa.se (2006-03-09)
3. Braunwald, Faci, Kasper. Harrison´s Principle of Internal Medicine, On Line (2006-03-09)
4. FASS.se (2006-03-08)
5. Lilja JJ, Kivisto KT,Neuvonen PJ. Grapefruitjuice-simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid and HMG-CoA reductase inhibitors. Clin Pharmacol. Ther. 1998; 64:477-83
6. Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Duration of effect of grapefruit on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. Clin Pharmacol. Ther. 2000; 68: 384-90
7. Lilja JJ, Kivisto KT, Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmcokinetics of simvastatin. Br. J Clin. Pharmacol. 2004; 58: 56-60

Lennart Hanssons Minnesfonds forsknings- och utvecklingsstipendier

Lennart Hanssons minnesfond har som ändamål att ekonomiskt stödja kliniska forskningsprojekt av långsiktig karaktär. Såväl enskilda forskare som forskargrupper kan stödjas huvudsakligen inom området ny forskning relaterad till riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom, speciellt hypertoni, diabetes och hyperlipidemi men även nya riskfaktorer relaterade till det s.k. metabola syndromet. Medel skall tilldelas i Sverige verksamma forskare eller grupper.

Skriftlig ansökan ska göras på engelska. För ändamålet avsedd blankett ska åtföljas av curriculum vitae, publikationslista, kortfattat forskningsprogram omfattande rubrikerna sammanfattning, bakgrund, målsättning, metoder och betydelse. Vidare ska bifogas en rekommendation av institutions- eller klinikchef vid institution eller klinik där verksamheten kommer att bedrivas. Komplett ansökan insändes i 10 exemplar till:

Professor Thomas Hedner
Avdelningen för klinisk farmakologi
Sahlgrenska universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

Sista ansökningsdag 31 december 2006

Stadgar för Stadgar för Lennart Hanssons Minnesfonds forsknings- och utvecklingsstipendier finns tillgängliga på Svenska hypertonisällskapets hemsida *www.hypertoni.org*

APPLICATION

Lennart Hansson Memorial Fund for Research and Development

Must be accompanied with curriculum vitae, publications list, a short description of the research program comprising of the main headings, background, goals, methods and the significance of the program. A recommendation from the institute or clinical head of the institute or clinic where the research is based should also be provided. Ten (10) complete copies of all documentation should be provided.

Deadline for application is December 31, 2006

Name	Title
Address	E-mail
Project title	
Summary (aims, methods, project significance)	

City and date

City and date

Applicant signature

Institute or clinical head signature

SVENSKT KARDIOVASKULÄRT VÅRMÖTE

SVENSKT KARDIOVASKULÄRT VÅRMÖTE 2007
HÅLLS 25–27 APRIL, I GÖTEBORG

Vårmötet har fått en egen länk till hemsida.
Adressen är: www.malmo-congress.com

Svenska Hypertonisällskapet (The Swedish Society of Hypertension)

Föreningens stadgar reviderade 2005-10-27

§ 1. Svenska Hypertonisällskapet är en förening för personer intresserade av högt blodtryck.

§ 2. Svenska Hypertonisällskapets ändamål är att verka för ökade kunskaper om högt blodtryck och dess följder samt att stödja aktiviteter som syftar till att förebygga, uppspåra och behandla högt blodtryck, att medverka till att klarlägga dess orsaker och att sprida upplysning om högt blodtryck bland allmänheten med särskild tonvikt på alla som arbetar inom hälso- och sjukvård.

§ 3. Medlemskap i Svenska Hypertonisällskapet erhålles genom att erlägga medlemsavgift.

§ 4. Till hedersledamot i Svenska Hypertonisällskapet kan, på förslag av styrelsen, årsmötet kalla person, som på ett framstående sätt befrämjats föreningens syften.

§ 5. Hedersledamot och medlem, som uppnått pensionsålder, är befriad från erläggande av årsavgift.

§ 6. Medlem, som önskar utträde ur föreningen skall skriftligen anmäla detta till styrelsen.

§ 7. Svenska Hypertonisällskapets angelägenheter handhas av en vid årsmötet vald styrelse bestående av sju ledamöter, en ordförande, en sekreterare tillika vice ordförande, en kassör och 4 andra ledamöter. Styrelsen är icke beslutsmässig om icke minst 4 ledamöter är närvarande. Ledamot kan tillfälligtvis ersättas av personlig representant.

§ 8. Ordföranden åligger att leda sällskapets sammanträden och att i samråd med sekreteraren göra upp föredragningslistor till sammanträden. Sekreteraren åligger att minst två veckor före varje sammanträde och minst en månad före årsmöte tillställa föreningens medlemmar kallelse och föredragningslista, att föra protokoll och ombesörja brevväxlingen. Kassören åligger att uppta och redovisa medlemsavgifter, förvalta tillgångar, föra föreningens räkenskaper och ombesörja utbetalningar i enlighet med föreningens eller styrelsens beslut. Svenska Hypertonisällskapets räkenskapsår omfattar tiden 1 september till 31 augusti. Räkenskaperna skall i så god tid för granskning överlämnas till revisorerna, att dessa till årsmötet kan lämna skriftlig berättelse.

§ 9. I Svenska Hypertonisällskapets namn upprättade handlingar och skrivelser undertecknas av ordföranden och sekreteraren. Svenska Hypertonisällskapets firma tecknas av ordförande och kassören var för sig.

§ 10. Förslag till val upprättas av en valberedning, som består av Svenska Hypertonisällskapets ordförande och tre ledamöter, valda från olika delar av landet. Valberedningen utser inom sig en ordförande. Val ska förrättas vid årsmötet. Omröstning sker öppet, då ej annat begäres. Vid lika röstetal avgöres val genom lottning.

§ 11. Andra frågor än styrelseval i föreningen avgöres, därest omröstning begäres, genom öppen sådan. Vid lika röstetal gäller då den mening, som biträdes av ordföranden vid sammanträdet. Bordläggning av ärende må ej nekas om minst fem medlemmar förenar sig i begäran om detta. Då en fråga varit bordlagd en gång kan ytterligare en bordläggning endast ske om föreningen beslutar så. När frågan tredje gången förekommer skall den avgöras.

§ 12. Svenska Hypertonisällskapet håller ordinarie sammanträde minst en gång årligen. Vid årsmöte föredrages följande ärenden:

a) val av justeringsmän
b) styrelseberättelse
c) revisorernas berättelse och fråga om ansvarsfrihet
d) val av styrelse i överensstämmelse med stadgarnas §7 samt två revisorer
e) årsavgift för det kommande året
f) övriga ärenden

I samband med årsmötet kan vetenskapliga förhandlingar hållas.

§ 13. Förslag till ändring av dessa stadgar kan icke avgöras vid det sammanträde eller årsmöte då det framförts. För att föreslagen ändring skall anses antagen, fordras beslut på nästa årsmöte med minst två tredjedelar av de avgivna rösterna. Förslaget om stadgeändring skall tillställas medlemmarna samtidigt med kallelse till årsmötet, och vara åtföljt styrelsens yttrande.

1987-12-02
Lennart Hansson
Mats Danielsson
P-O Wester
Anders Svensson

Reviderat av styrelsen 2005-10-27
Anders Himmelman
Thomas Kahan
Thomas Hedner
Inger Norvinsdotter Borg
Karin Manhem
Kristina Björklund
Peter Nilsson

Kallelse till ÅRSMÖTE med Svenska Hypertonisällskapet

Torsdagen den 30 november 2006
kl. 13.15–14.15
Lokal: Rum R26,
Svenska Mässan, Göteborg

§ 1 Mötets öppnande

§ 2 Val av ordförande och sekreterare

§ 3 Fastställande av dagordningen

§ 4 Val av två justeringsmän

§ 5 Styrelseberättelse

§ 6 Revisionsberättelse (fråga om ansvarsfrihet för styrelsen)

§ 7 Information om Stiftelsen Svenska Hypertonisällskapet

§ 8 Val av styrelse, stipendiekommitté, revisorer och valberedning

§ 9 Framtida mötesaktiviteter

§ 10 Redovisning av 2006 års stipendier

§ 11 Information om tidskriften Blodtrycket

§ 12 Information om Svenska Hypertonisällskapets hemsida på Internet

§ 13 Fastställande av medlemsavgift för 2007

§ 14 Förslag till nya stadgar (reviderade av styrelsen 2005-10-27 och godkända första gången på årsmötet 2005-12-01). Det reviderade förslaget kan läsas i sin helhet på föreningens hemsida *www.hypertoni.org*

§ 15 Övriga frågor

§ 16 Mötets avslutande

KONGRESSKALENDER

2006

Oktober 4–10
US Council for High Blood Pressure Research
San Antonio,USA
For more information:
http://www.heart.org/

Oktober 5–7
4th Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome
Las Vegas, Nevada, USA
http://www.insulinresistance.us/

Oktober 15–19
21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension
Fukuoka, Japan,
http://www.congre.co.jp/ish2006/

Oktober 19–21
2006 Cardiometabolic Health Congress
Boston, Massachusetts, USA
http://www.cardiometabolichealth.org/

Oktober 26–29
1st World Congress on Controversies in Obesity, Diabetes and Hypertension (CODHy)
Estrel Hotel, Berlin, Tyskland
http://www.codhy.com/

November 4–5
10th Annual Symposium of the Pakistan Hypertension League
Peshawar, Pakistan
E-post: ofm@psh.paknet.com.pk

November 11–15
American Heart Association
Chicago, USA
http://scientificsessions.americanheart.org/portal/scientificsessions/ss/

December 1-7
19th International Diabetes Federation
Kapstaden, Sydafrika
http://www.idf.org/home/

2007

Februari 22–24
6th Genova Meeting on Hypertension, Diabetes and Renal Diseases
Genova, Italien
E-post: rossi@aristea.com

Mars 24–27
56th American College of Cardiology
New Orleans, USA
http://acc07.acc.org/

Maj 19–23
American Society of Hypertension
Chicago, USA
http://www.ash-us.org/

Juni 14–19
European Society of Hypertension
Milano, Italien
http://www.eshonline.org/

Juni 21–25
22nd Annual International Interdisciplinary Conference on Hypertension and Related Risk Factors in the Ethnic Minority Populations
Orlando, USA
http://www.ishib.org/ISHIB2007/

September 24–26
Annual Scientific Meeting of the British Hypertension Society
St. John's College, Cambridge
www.bhsoc.org/courses_conferences.htm#2007

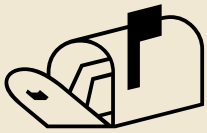
2008

Juni 14–19
ISH 2008 – The 22nd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension
Berlin, Tyskland
http://www.ish-world.com/

SVENSKT KARDIOVASKULÄRT VÅRMÖTE

Kardiovaskulärt Vårmöte 2007
25–27 april
i Göteborg
www.malmo-congress.com/skv/

Besök vår hemsida
www.hypertoni.org



Anmäl adressändring:

Avd. klinisk farmakologi
SU/Sahlgrenska
413 45 Göteborg
Fax 031–82 67 23

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:

Redaktör Fredrik Nyström
Sektionen för Endokrinologi
Universitetssjukhuset i Linköping
581 85 Linköping
Tel. 013-22 77 49, Fax. 013-22 35 06
e-mail: fredrik.nystrom@lio.se