BLODTRYCKET

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin • 2008 • Volym 24 • Nr 4

Utredning och behandling av njurartärstenos

Pulmonell Arteriell Hypertension – Var står vi idag?

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 4 2008 Volym 24

116 **Ledare**

119 **Från redaktionen**

123 **Betablockad och lungfunktion**

125 **Två föreningspresentationer**
Det nationella nätverket för antikoagulation
Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas

127 **Scandinavian Hypertension Update**

133 **Pulmonell Arteriell Hypertension – Var står vi idag?**

139 **Utredning och behandling vid njurartärstenos**

145 **TRANSCEND – belyser en viktig frågeställning**
Rapport från satellitsymposium, European Society of Cardiology München, 30 augusti–3 september 2008

149 **Lägre HbA1c minskar risken att utveckla hypertoni vid typ 1-diabetes**

151 **Mekanismer och behandling vid diabeteskomplikationer**

157 **Alteplas vid akut stroke**

158 **Kongresskalender**

www.hypertoni.org

Kunskap är en nyckel till framgång

En viktig funktion för vår förening är att öka kunskapen om vaskulär medicin hos våra medlemmar, den medicinska professionen och hos allmänheten. På det nationella och internationella planet planeras och genomförs många aktiviteter av hög kvalitet. Föreningen har en viktig roll i att förmedla detta till Dig och andra medlemmar. När vi nu står nu inför ett nytt år tänkte jag att det kunde vara passande att presentera några av dessa aktiviteter.

Sjuksköterskebaserade mottagningar för att omhänderta patienter med hög kardiovaskulär risk är väl etablerat för patienter med hjärtsvikt, efter hjärtinfarkt och för diabetespatienter. Motsvarande sjuksköterskebaserad verksamhet för personer med hög hjärt-kärlrisk, hypertoni och kärlsjukdom är en önskvärd utveckling. Vår omtyckta kurs för sjuksköterskor om blodtryck och kardiovaskulära riskfaktorer kommer att genomföras i Sigtuna i den 9–10 mars 2009. I föregående nummer av Blodtrycket kan Du läsa om den senaste kursen. På annan plats i detta nummer finns mer information om program och hur Du anmäler Dig. Föreningen planerar också en längre påbyggnadskurs i vaskulär medicin för sjuksköterskor på högskolenivå.

Det Svenska kardiovaskulära vårmötet har nu efter tio år blivit den etablerade mötesplatsen för alla med intresse inom hjärt-kärlsjukdomar. Vår förening deltar i att organisera detta möte, som brukar få ungefär 1200 deltagare. Kommande möte hålls i Uppsala den 22–24 april 2009. Detta är ett utmärkt tillfälle för utbildning och uppdatering för alla kategorier. Flera spännande symposier med anknytning till vaskulär medicin är beslutade. Dessutom har Du goda möjligen att presentera egna resultat med en poster eller ett föredrag! Senast den 14 februari ska Du då skicka in ett bidrag för bedömning. Du finner mer information om mötet på *www.malmokongressbyra.se/svk*.

European Society of Hypertension ordnar varje år en utbildning under en vecka i september inom blodtryck och relaterade ämnen riktad till unga läkare, European Society of Hypertension Summer School. Se *www.eshonline.org*. Programmet är av mycket hög klass. Varje land kan representeras av två eller tre deltagare som får alla kostnader täckta av den europeiska och den nationella föreningen. I år var tre unga svenska kollegor i Annecy, Frankrike och Du kan läsa en rapport i nästa nummer av Blodtrycket. Nästa års kurs kommer att hållas i Smolenice, Slovakien. De är en fantastisk miljö i en gammal borg (jag var där 1983, ett möte om sympatisk neurotransmission i en helt annan politisk tid). Anmäl Ditt intresse till mig eller någon annan i styrelsen senast under februari 2009 om Du skulle vilja delta i nästa kurs. Vår förening nominerar de svenska deltagarna.

För Dig med god klinisk erfarenhet inom hypertoniområdet arrangerar European Society of Hypertension varje år en avancerad kurs i hypertoni. Ett utmärkt program med hög klass på föreläsare och mycket tid för diskussion och umgänge med utländska kollegor. En rapport från kusen 2008 kunde Du läsa i förra numret av Blodtrycket. Kommande kurs hålls den 7–14 mars i Courmayeur i Italien. För Dig som önskar delta skriver föreningen med glädje ett brev som stöd för Ditt deltagande. Kontakta mig eller någon annan i styrelsen. Anmäl snarast (december månad), detaljer hittar Du på *www.eshonline.org*.

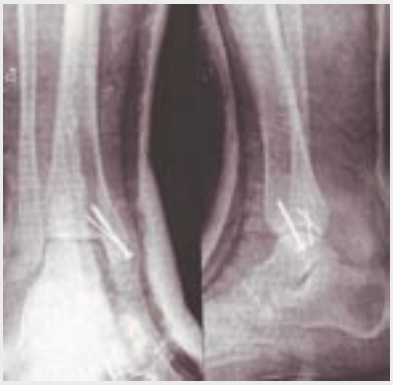
Yngre forskare inom vaskulär medicin bör absolut anmäla sitt intresse till en nordisk forskarutbildningskurs i Köpenhamn den 13–15 maj 2009! Temat är translationell forskning om blodtryck och vaskulärt åldrande. Anmäl senast den 1 februari! Mer information om kursen finner Du på annan plats i detta nummer av Blodtrycket. För den litet längre komna forskaren finns det möjlighet att söka medel från European Society of Hypertension (upp till 50 000 Euro per år i två år) för att vistas på ett främmande forskningslaboratorium i Europa. Sök senast den 30 januari 2009. För detaljer hänvisas Du till *www.eshonline.org*.

Utnyttja Ditt medlemskap i Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin. Delta i någon av alla aktiviteter vi stöder. Använd vår tidskrift förr att delge Din kunskap till andra. Kunskap är en nyckel till framgång.

Thomas Kahan
Ordförande

Kolera, flegma och en promenad

Vi lever i en medicinsk värld där man bör ha så bra evidens som möjligt. Helst skall man ha randomiserade dubbelblinda prospektiva undersökningar som bevis för de behandlingar man rekommenderar. Det finns alltför många exempel på att vi läkare haft välgrundade teorier om hur ett tillstånd bäst skall behandlas eller undvikas. Tambocor (flekainid) gavs länge som arytmi profylax då man kunnat visa att förekomsten av ventrikulära extraslag (VES) minskades. Eftersom VES i sin tur kopplar till mer allvarliga arytmier så antogs att detta var ett bevis på att även dessa minskades av tambocor. När så slutligen CAST-studien visade att behandling med flekainid gav ökad dödlighet fick många kollegor sig en nyttig tankeställare om skillnaden mellan soft- (VES i detta fall) och hard- (mortalitet) endpoints (1). Ett mer närliggande exempel kan utgöras av att vi under många år antagit att barn som ligger på rygg kan kvävas av mat som kräks upp, men nu när riktiga undersökningar gjorts i ämnet ser vi en radikal sänkning av plötslig spädbarnsdöd av att låta barnen sova just på rygg istället för på mage.



Er redaktörs nyspikade och nyskruvade flegmatiserande fotfraktur.

Hur gör vi då med den livsviktiga undervisningen av våra blivande kollegor? Vilka evidens har modern pedagogik? I Linköping arbetar vi i mycket hög utsträckning med så kallad PBL – problem based learning – där studenterna på egen hand får ta reda på det mesta utifrån olika inspirerande så kallade fall eller scenarier. Föreläsningar förekommer i första hand för att diskutera ämnen som är svåra att inhämta på egen hand eller som komplement till så kallade EDIT-fall, som just är webbaserade fallbeskrivningar med olika så kallade ”triggers”. Genomgående har vi i Linköping fått bra utvärderingar av vår pedagogik jämfört med andra lärosäten, men ur strikt vetenskapligt synvinkel bevisar detta inte ett kausalsamband mellan PBL-undervisning och framgång i detta avseende. Det kan ju vara så att just vi i Linköping har fått studenter som tycker om PBL och som därför trivs med detta, vilket ju är ett långt ifrån långsökt antagande.

Jag håller själv många föreläsningar för studenter på läkarlinjen och slås ofta av hur annorlunda detta auditorium är jämfört med kollegor. I princip är säkerligen en av de viktigaste orsakerna till dessa skillnader det faktum att läkarstudenter selekterats till att vara mycket målmedvetna och högpresterande, annars kommer man helt enkelt svårligen in på läkarlinjen. Detta ger upphov till en högst pragmatisk inställning till föreläsningar, att dessa skall bidra till att öka chansen att klara tentan. När undertecknad då, som det är pedagogiskt tänkt i Linköping, fokuserar på att ta fram oklarheter ur kursböckerna som rekommenderas, eller om jag lyfter fram att epidemiologi inte kan påvisa kausalitet, så är inte detta så populärt. Vi föreläsare bedöms idag ofta utifrån eventuell uppskattning av studenterna, men är detta ett bevis på kvalitet? Kanske en föreläsning under termin 4 kan vara svårtillgänglig för studenterna just då, men under AT:n börjar man förstå saker som legat och mognat i takt med att man mognar i sitt förhållande till våra ibland så irriga vägar i evidensbaserad medicin.

I boken ”The discovery of insulin” som Magnus Wijkman recenserade i nummer 2/2008 berättas om hur läkarprofessionen i början av 1900-talet egentligen aldrig kritiserade varandras uppfattningar eller behandlingar offentligt. Under sommaren 2008 har det dock pågått en diskussion i Läkartidningen mellan olika läger i frågan om huruvida mättat fett är farligt eller ej, t.o.m. korvsmet har blandats in i argumenten. Vetenskapliga argument har varvats med beskyllningar om jäv i en tämligen kolerisk ton. Min egen blygsamma insats i diskussionen om kost har bl.a. bestått av en artikel om effekterna av överkonsumtion av stora mängder snabbmat på levern (2), som jag skrev tillsammans med Stergios Kechagias, som är en betydligt mindre kolerisk kollega än jag själv, och som dessutom är mycket beläst. Stergios är gastroenterolog, och som man kan höra på hans namn, av grekisk härkomst. Han lärde mig häromdagen att kolera betyder vattnigt flöde och därav drar jag slutsatsen att kolerisk, vilket jag själv kan vara som debattör och föreläsare, inte bara innebär att man har lätt att jaga upp sig utan också att man då kanske låter lite väl många ord rinna likt vatten ur munnen. Flegma, dvs. segt slem, å andra sidan, kan i böjningsformen flegmatisk beteckna en lugn, sansad och svårstressad personlighet. Kanske vi skulle låta oss inspireras av det mer trögflytande, flegmatiska fettet än lättflytande koleriska kolhydrater (såsom i läskedrycker) och acceptera att vi inte kan lära ut något bestämt om vilken kost man bör ändra till vid t.ex. fetma och diabetes, för att minska risker för komplikationer, eftersom vi i detta fall faktiskt mest har epidemiologiska data att tillgå?

Äldre kollegor jag mött och lärt mig mycket av har ofta haft en mer flegmatisk inställning till moderna behandlingar och vetenskap. Ofta har de fått rätt i att det kan vara klokt att avvakta och se vad ny terapi verkligen betyder i långa loppet, ▶

innan man hakar på behandlingståget. Vad gäller just bevisen för att ökad fysisk aktivitet skulle minska förekomsten av kardiovaskulär sjukdom, så har jag med ålderns rätt försökt inta en mer flegmatisk inställning numera. Jag har bekymmer med bl.a. hjärtförstoringen man ser vid hård fysisk aktivitet, som tyvärr inte alltid går i regress vid träningsminskning (3; 4). Styrketräning avråder man också från i senaste ESH guidelines, eftersom detta leder till koncentrisk hjärthypertrofi (5). För studenterna brukar jag sammanfatta med att ”promenader är säkert bra i alla fall”. Så vad hände då er försöksflegmatiska redaktör som, istället för att jogga som han brukar, valde att motionera med en lugn kvällspromenad nu i helgen? Jo, han halkade på en hal klippa och bröt foten. Se bild ovan efter operation innefattande en skruv och två spikar. Nu har jag så sex veckor av kryckhoppande och gips att se fram emot! Jag har framförallt tvingats till en betydligt mer okolerisk levnad i soffan under de första dagarna, för att kunna ha den gipsade foten i högläge över ryggstödet. Jag har drabbats av en flegmatiserande fotfraktur!

Från redaktionen
Fredrik Nyström

1. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. N Engl J Med 1989; 321: 406-412
2. Kechagias S, Ernersson A, Dahlqvist O, Lundberg P, Lindstrom T, Nystrom FH. Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. Gut 2008; 57: 649-654
3. Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, Di Paolo FM, Spataro A, Culasso F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. Circulation 2002; 105: 944-949
4. Bjornstad HH, Bjornstad TH, Urheim S, Hoff PI, Smith G, Maron BJ. Long-Term Assessment of Electrocardiographic and Echocardiographic Findings in Norwegian Elite Endurance Athletes. Cardiology 2008; 112: 234-241
5. Mancia G et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105-1187

Hypertension and cardiovascular ageing – Bridging basic research and clinical science

A Nordic interactive research course to promote translational research and to develop research networks.

Aim

1) Based on the hypothesis that cardiovascular disease is related to early vascular ageing we aim to bridge basic research and clinical science connecting new research in ageing with development of subclinical cardiovascular damage and clinical cardiovascular disease primarily in hypertension.

2) To help Nordic PhD student to develop research networks among other Nordic PhD students as well as among different senior Nordic researchers within the area of cardiovascular disease.

Content

The content of the course can be divided in following six parts:

I) Genetics for ageing and cardiovascular disease
II) The pathogenesis of hypertension
III) Subclinical CV damage and risk calculation
IV) Secondary hypertension
V) Clinical trials, guidelines and daily practice
VI) Conclusions

Participants

PhD students

Language

English

Form

Short "State of the art" lectures followed by lively discussions supplemented with two sessions during which the participants shall present their work followed by short expert comments and discussions.

Sponsor

The joint Committee of the Nordic Medical Research Councils (NOS-M). This course has applied to become an official PhD student course within the University of Copenhagen.

Course director

Associated professor Michael Hecht Olsen

Teachers

Hans Ibsen, Michael H. Olsen, Boye L. Jensen, Kent L.Christensen, Peter Nilsson, Thomas Kahan, Karin Manhem, Lars H. Lindholm, Sverre E. Kjeldsen, Ingrid Toft, Eva Gerdts, Ingrid Os, Rune Mo, Frej Fyhrquist, Ilkka Kantola, Antti Jula, Olle Melander, Majid Kalani, Børge Nordestgaard, Christian Aalkjær, Lia Bang, Tine Hansen, Torben Jørgensen, Jørgen Jeppesen, Kristian Wachtell, Jacob Møller, Jens Berning, Michael Larsen, Carl Erik Mogensen, Tine W. Hansen, Marie Frimodt-Møller, Troels Thomsen, Ulrik Andersen, Per Løgstrup

Dates

May 13–15 2009

Place

Hotel Frederiksdal, Frederiksdalsvej 360, 2800 Kgs. Lyngby, Denmark

Fee

Euro 200

Course secretary

Anne-Grethe Thorn
Department of Internal Medicine
Glostrup University Hospital
Ringvejen, 2600 Glostrup, Denmark

Registration

Interested PhD students have to apply by sending an application in which the PhD students have to give the reason for application, describe their PhD project and enclose their CV before February 1st 2009 to the course director:

Associated professor Michael Hecht Olsen
Department of Internal Medicine
Glostrup University Hospital
Ringvejen, 2600 Glostrup, Denmark

Based on curriculum vitae and application the organizing committee will select the participants and give them notification by March 1st 2009 enable them to forward by email a portrait picture and 10-20 lines summarizing their background and research interest to Michael Hecht Olsen (mho@dadlnet.dk) within April 1st 2009.

Furthermore, participants are asked to prepare a 7 min talk about their research, which has to be forwarded to Michael Hecht Olsen by email mho@dadlnet.dk by April 1st 2009 enable the organizers to prepare a 3 min evaluation.

Betablockad och lungfunktion

Under många år har man ansett att β-blockad, speciellt icke-selektiv (β1 + β2) är olämpligt vid obstruktiv lungsjukdom. Vad finns det för klinisk täckning för detta? Är det någon skillnad på astma och KOL? Är det någon skillnad mellan selektiv och oselektiv β-blockad? Även selektiva β1-blockerare har i olika hög grad β2-blockad-effekt. Är det någon skillnad kliniskt mellan olika selektiva β1-blockerare? Vad vet vi egentligen? Svaret är som vanligt; "Inte speciellt mycket". Jag har gjort en mindre genomgång av litteratur och studier för att se vad som är gjort och framför allt om det gjorts några studier där man har mätt lungfunktionen specifikt och objektivt (bild 1).

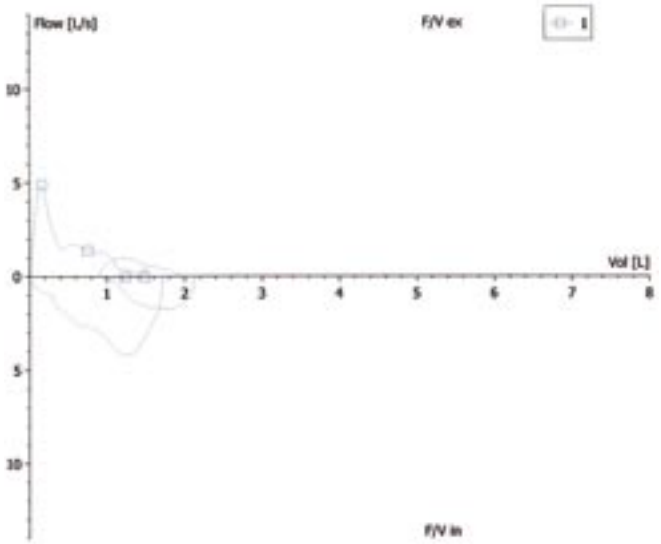


Bild 1. Spirometri
Obstruktiv flöde/volym kurva.

KOL och astma kontraindikation?

I flera guidelines står det att β-blockad är kontraindicerat vid astma, bland annat i senaste hypertoni- och hjärtsviktsriktlinjerna från European Society of Cardiology (1,2). Det står däremot tydligt i hjärtsviktsriktlinjerna att β-blockad inte är kontraindicerat vid KOL.

Vi vet sedan länge att β-blockad är en bra och "evidence-based" medicinering vid flera tillstånd t.ex. hjärtsvikt, angina pectoris, akut hjärtinfarkt och arytmier, se rapport från kardiovaskulära vårmötet i föregående nummer av *Blodtrycket* (3).

Farmakologi

Farmakologiskt påverkas β-receptorerna som finns i flera organsystem, t.ex. i hjärta, lungor och uterus. Avseende lungorna finns huvudsakligen β2-receptorer, 90% av dessa finns i alveolerna. I luftvägarna regleras tonus/bronkokonstriktion och i alveolerna regleras vätskereabsorption från alveolarytan. β2-stimulerare (t.ex. salbutamol, terbutalin och formoterol) har en glattmuskelrelaxerande effekt i luftvägarna. Om dessa receptorer blockerades skulle man teoretiskt kunna förvänta sig en sämre effekt av luftvägsdilaterare.

Spirometristudier

Vad finns publicerat där objektiva mätningar har gjorts? I en studie publicerad 1986 jämförs selektiv (atenolol) med oselektiv (propranolol) β-blockad och placebo (4). Studien var en dubbelblind crossover studie på 12 friska frivilliga. Det sågs en signifikant femprocentig minskning av FEV1 (forcerad exspiratorisk volym under 1 sekund) och FVC (forcerad vitalkapacitet) med de båda aktiva preparaten.

I en studie från 1994 på 52 glaukompatienter bytte man ögondroppar timolol (oselektiv β-blockad) mot preparat med annan verkningsmekanism (5). Det sågs då en signifikant förbättring av PEF (Peak Expiratory Flow), FEV1 och FVC.

Metaanalys

Den mest omfattande genomgången publicerades 2002 (6a) och var en metaanalys av randomiserade, blindade och placebokontrollerade studier där engångs- eller långtidsbehandling med β1-selektiv blockad använts. Patienterna hade KOL eller blandbild KOL/astma. Lungfunktion mättes före och efter administration av β2-stimulerare. Man hittade 29 studier som uppfyllde kraven. Engångsdos β-blockad minskade FEV1 med 7%, men dessa patienter svarade bättre (5%) efter β2-stimulerare jämfört med placebo. Behandling 3–28 dagar visade ingen förändring av FEV1 men det sågs nio procents förbättring efter β-stimulerare. Vid KOL sågs ingen signifikant skillnad på FEV1. Man drog slutsatsen att β1-selektiv blockad inte gav oönskade pulmonella effekter hos patienter med KOL eller patienter med mild-måttlig obstruktiv lungsjukdom med reversibilitet. Man lämnade dock en brasklapp för effekter vid akuta exacerbationer. Den senaste revisionen publicerades så sent som 8 oktober 2008 med mindre ändringar sedan näst senaste revisionen från 2005 (6b). Då ansåg man att endast 20 studier uppfyllde kriterierna. Man såg ingen signifikant skillnad kontra placebo avseende FEV1 eller svar på β2-stimulerare. Subgruppsanalyser på svår KOL och patienter med reversibilitet visade samma resultat. Konklusionen denna gång var att KOL-patienter kunde behandlas med β1-selektiv blockad.

Intravenös β-blockad

En studie (7) har utförts med esmolol (β1 selektiv med mycket kort halveringstid) givet iv till 50 patienter med KOL, där ▶

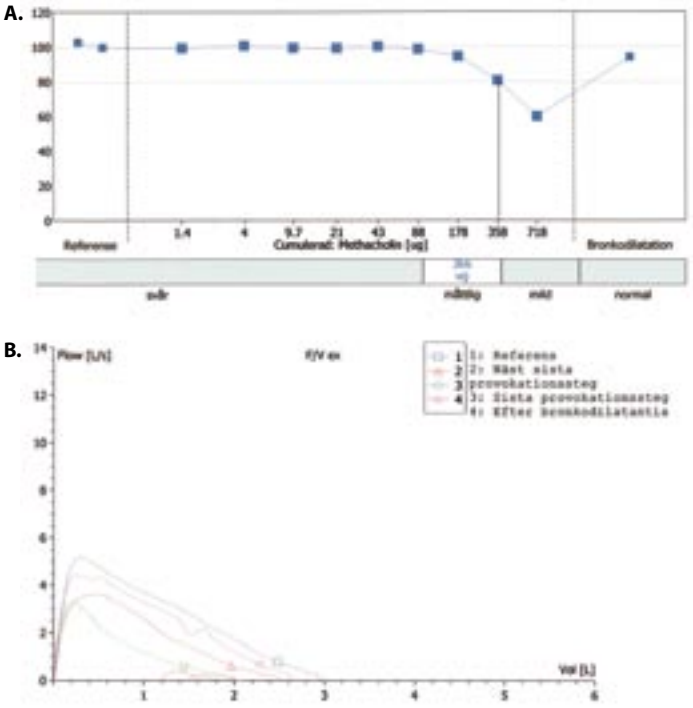


Bild 2. Metakolintest

A. Patienten får inhalera stigande koncentrationer av metakolin tills FEV1 sjunker till <80% av ursprungsvärdet. Sedan extrapolerar man till 80% och avläser den beräknade kumulativa dosen.

B. Sjunkande FEV1 vid stigande koncentrationer av metakolin (flöde/volym-kurva)

huvuddelen(58%)hade en reversibel komponent i sin obstruktivitet. Patienterna fick inga subjektiva besvär, men tre patienter fick en signifikant försämring av FEV1.

Provokationsstudie med metakolin

Man kan även provocera fram obstruktivitet med ett så kallat metakolintest (bild 2). Patienter med obstruktiv lungsjukdom och de med bronkiell hyperreaktivitet sjunker i FEV1 på lägre doser metakolin än lungfriska. Det gjordes en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad crossover studie på 15 patienter med KOL och bronkiell hyperreaktivitet (8). Propranolol 80 mg, metoprolol 100 mg, celiprolol 200 mg och placebo användes. Celiprolol är en β1-selektiv blockerare, men har även β2-stimulareffekter. FEV1, dosen där metakolintestet blev signifikant (< 80% av utgångsvärdet på FEV1) och responsen på formoterol mättes. FEV1 försämrades endast efter propranolol. Förbättringen efter formoterol var också sämre efter propranolol. Metakolintestet föll ut på lägre dos av metakolin på propranolol och metoprolol.

Diffusionskapacitet

För lungfunktionen spelar också diffusionsförmågan roll. Graden av vätskereabsorption från alveolarytan påverkar diffusionen. Teoretiskt bör då graden av selektivitet påverka diffusionsförmågan eftersom vätskereabsorptionen styrs av β2-receptorerna.

I en studie på 53 hjärtsviktspatienter har carvedilol (oselektiv β-blockad) jämförts med bisoprolol (hög β1-selektivitet) dubbelblint och med crossover-metodik (9). Det utfördes lungfunktionstester inklusive diffusionskapacitetsmätning före och efter två månaders behandling med respektive preparat. FEV1 och FVC påverkades inte, men FEV1 blev högre efter salbutamol (β2-stimulerare) med bisoprolol än med carvedilol. Diffusionskapaciteten var signifikant bättre med bisoprolol.

Grad av selektivitet

Det finns äldre mindre studier som talar för att graden av β1-selektivitet påverkar graden av nersättning av lungfunktionen hos astma och KOL-patienter (10,11).

Konklusion

Oselektiv β-blockad skall undvikas vid obstruktiv lungsjukdom. Selektiv β-blockad skall undvikas vid svår astma, men kan användas med försiktighet hos mild-måttlig astma (som är under behandling med astmaläkemedel). Det kan finnas ett värde i att använda ”superselektiv” β-blockad. Vid KOL kan selektiv β-blockad användas, viss försiktighet vid svår KOL. Preparatval kan ha betydelse avseende lungfunktion hos patienter med hjärtsvikt.

Magnus Simonsson
Klinisk fysiolog och Kardiolog,
CSK, Kristianstad

Referenser:

1. Acute and Chronic Heart Failure (Diagnosis and Treatment) 2008 Eur Heart J 29:2388-2442.
2. Arterial Hypertension (Management of) 2007 Eur Heart J 28:1462-1536
3. Forsén K, Betablockerare vid kardiovaskulär sjukdom. 2008 Blodtrycket 24:89-93
4. Pavia D, Bateman JRM, Lennard-Jones AM et al. Effect of selective and non-selective beta blockade on pulmonary function and tracheobronchial mucociliary clearance in healthy subjects. 1986 Thorax 41:301-305
5. Diggory P, Heyworth P; Chau G. et al. Improved lung function tests on changing from topical timolol: non-selective beta-blockade impairs lung function tests in elderly patients. 1994 Eye 8:717-718

6a. Salpeter SS, Ormiston T, Salpeter E et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002(2): CD003566

6b. Salpeter SS, Ormiston T, Salpeter E et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008(4): CD003566

7. Gold MR, Dec GW, Cocca-S D et al. Esmolol and ventilatory function in cardiac patients with COPD 1991 Chest100:1215-1218
8. van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS et al. Detrimental Effects of ß-Blockers in COPD. A Concern for Nonselective ß-Blockers 2005 Chest 127:818-824
9. Piergiuseppe A, Conyini M, Cattadori G et al. Lung function with carvedilol and bisoprolol in chronic heart failure: Is β selectivity relevant? Eur J of Heart Failure 2007 9:827-833
10. Chatterjee SS. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. J Cardiovasc Pharmacol. 1986;8 Suppl 11: S74-7
11. Dorow P, Bethge H, Tönnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. Eur J Clin Pharmacol. 1986;31(2):143-7

Det nationella nätverket för antikoagulation

Det nationella nätverket för antikoagulation startades 2005 på initiativ av Camilla Nilsson, sjuksköterska i Malmö och Birgitta Söderström, biomedicinsk analytiker i Karlskoga. Båda är aktiva medarbetare på sina respektive AK-mottagningar.

Syftet med nätverket är:

- Att utveckla vårdprogram och rutiner som i så stor utsträckning som möjligt har en gemensam grund
- Utveckla checklistor och informationsmaterial för AK-verksamheten
- Se över behandlingsdiagnoser. Strukturera och minimera dessa för att kunna göra jämförande uppföljningar
- Inventera utbildningsbehov så att kompetensutvecklingen får rätt nivå
- Att vara ett diskussionsforum för ”knepiga fall”
- Förbereda för en systematisk uppföljning när nya läkemedel för antikoagulation kommer på marknaden

Sverige är uppdelat i fem olika regioner, Södra Sverige, Mellan Sverige Södra, Mellan Sverige Norra, Väst Sverige och Norra Sverige. Genom tidigare kontakter från de olika regionindelningarna letades mail-adresser fram och en förfrågan om intresse att ingå i ett nätverk för antikoagulation kunde skickas ut. En styrgrupp bildades med två kontaktpersoner från varje region ingår i styrgruppen. I oktober 2005 hade nätverket 110 medlemmar.

Nätverkets representanter började skicka ut nyhetsbrev till alla medlemmar i oktober 2005. Dessa nyhetsbrev innehåller information om vad som händer inom området som t.ex. aktuella kurser, information från styrgruppsmötena, rapportering från olika föredrag och kurser och att sprida nyheter inom vårt område.

Vid SSTH:s möte 2008-03-13-14 togs frågan upp om att bilda en arbetsgrupp för att skapa nationella riktlinjer. Det fattades beslut att en sådan arbetsgrupp skulle tillsättas och detta arbete har nu påbörjats. Vi inom nätverket hoppas kunna bidra med våra kunskaper genom att delta i arbetsgruppen.

Checklistor är framtagna som berör höga PK(INR)-värden och vilken information patienterna ska ha vid nyinsättning av Waran. Dessa checklistor finns på *www.ssth.se* och checklistorna används även i kvalitetsregistret Auricula. En informationsbroschyr ”Värt att veta om Waranbehandling” har skapats av nätverket och är klar för användning. Nätverket kan använda SSTH:s hemsida (*www.ssth.se*) för att nå ut med information och exponera material till medlemmarna.

Vi har skickat ut 21 nyhetsbrev sedan starten 2005. Medlemsantalet är idag 323 stycken med spridning över alla personalkategorier och över hela landet, dessutom är även Åland representerade.

Vill du bli medlem i nätverket kontakta *camilla.e.nilsson@skane.se*

Camilla Nilsson

Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas

Efter många års diskussion så bildades 2006 ett svenskt trombos- och hemostassällskap. Sedan dess har vi inom SSTH arbetat på med fortbildningsfrågor inom koagulationsområdet. Vi har haft två fortbildningsmöten, ett i Nynäshamn (2007) och ett i Västerås (2008), som glädjande nog har varit välbesökt.

Vår målsättning med föreningen är att den ska vara en sammanslutning för trombos- och hemostasintresserade, kliniskt verksamma och vetenskapsmän, i hela Sverige. Den är godkänd av och associerad till Svensk Internmedicinsk förening inom Svenska Läkarsällskapet. Målsättningen för föreningen är att befordra utveckling och praktisk tillämpning av nuvarande kunskap inom koagulationsområdet i Sverige genom anordnande av föredrag, diskussioner, kongresser och främjande av forskning inom området.

Medlemmar i styrelsen är undertecknad Gerd Lärfars (ordförande), Anders Själander (sekreterare), Margareta Holmström (kassör), Jonas Wallvik (ledamot), Tomas Lindahl (ledamot), Katarina Bremme (ledamot). Som adjungerade har vi Vladimir Radulovic, Hans Johnsson och Lennart Stigendahl som fortbildningsansvariga, Camilla Nilsson och Birgitta Söderström som representanter från koagulationssjuksköterskornas nätverk och Kerstin Arbring som ansvarig för vår hemsida (*www.ssth.se*).

Vi har nu fått möjligheten att få egna sidor i *Blodtrycket*, vilket vi tycker är väldigt glädjande. Vi hoppas att detta blir en början på ett utökat samarbete mellan SSTH och Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin. Vi ser att det finns många gemensamma kliniska och vetenskapliga intresseområden och ett gemensamt forum som en tidskrift innebär är en väldigt bra startpunkt för det.

Vårt nästa fortbildningsmöte och årsmöte kommer att hållas den 2–4 april 2009 i Jönköping. Jag hoppas att vi kan locka många koagulations- och trombosintresserade läkare, sjuksköterskor och BMA till vår nystartade förening och till våra fortbildningsdagar i april!

Varma hälsningar och väl mött!
Gerd Lärfars
Ordförande
SSTH
www.ssth.se

Scandinavian Hypertension Update

Stockholm, 9 maj 2008

Från Nybrovikens försommarsol kliver jag in i Vinterträdgården på Grand Hotel, till elva av världens ledande forskare om hypertoni och kardiovaskulär risk, som den 9 maj samlats just i Stockholm på Scandinavian Hypertension Update 2008.

Bengt Jävholm, professor och dekanus för medicinska fakulteten vid Umeå Universitet, öppnar mötet och lämnar över till **Lars Hjalmar Lindholm**, som har tagit initiativet till Scandinavian Hypertension Update. Detta heldagsmöte arrangeras av Enheten för Allmänmedicin, Umeå Universitet, och Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin, med stöd av Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB. Lindholm sammanfattar hur man ordnar ett möte med elva internationella talare med ”we simply choose the best”.

Lars H Lindholm har tagit initiativet till Scandinavian Hypertension Update. Lindholm har varit ordförande i International Society of Hypertension, och är professor, sällföreträdande prefekt vid institutionen för folkhälsa och klinisk medicin och enhetschef vid Enheten för allmänmedicin, Umeå Universitet. Lars har deltagit i styrkommittéer i en rad stora hypertonistudier, bl.a. STOP, STOP-2, CAPPP, NORDIL, HOT, ALPINE, LIFE och ACCOMPLISH.

Richard Horton, Lancets något kontroversielle chefredaktör, berättar för oss, 46 år ”ung” om sin egen medelålderskris. Inte om gråanande hår och åldrande, utan om vad en vetenskaplig tidskrift egentligen har för syfte. Horton lyckas förmedla sin frustration över hur dagens vetenskapliga tidskrifter publicerar rader av studier som beskriver in i minsta detalj hur vi bäst skall behandla patienter med hypertoni och hög kardiovaskulär risk, samtidigt som vi är usla på att implementera denna kunskap. Horton beskriver hur hans medelålderskris lett till att han på ett mycket medvetet sätt nu använder sin egen ”publication bias” vid selektionen av artiklar. Samtidigt som de förstås måste hålla hög vetenskaplig kvalitet skall de även främja hans övergripande mål och syften. Hortons mål och syften är dock för närvarande inte så kontroversiella, men likväl en utmaning – nämligen förbättring av global hälsa.

Richard Horton. Lancets chefredaktör. Efter en kort klinisk karriär som hepatolog vid the Royal Free Hospital i London, började han på Lancet, och blev redan vid 33 års ålder 1995 chefredaktör. Han är hedersdoktor vid Umeå Universitet sedan 2006. Horton har blivit välkänd för sina ofta kontroversiella initiativ, bl.a. en internationell uppmaning 2003 att förbjuda tobak, samt ett starkt motstånd mot Irak-kriget.

Lancet och Horton har på ett sätt som saknar motstycke även inom politiken lyckats få en rad kritiska organisationer att samarbeta för att bl.a. minska barndödligheten i tredje världen, vilket flera andra organisationer, bl.a. WHO hittills misslyckats med, trots att de egentligen har just detta uppdrag. Ett nytt initiativ av Lancet, som lanserats under våren 2008, gäller kroniska sjukdomar. Kardiovaskulära sjukdomar, cancer, kroniska respiratoriska sjukdomar och diabetes är väldens ledande orsaker till sjukdom och död, men är gravt underdiagnosticerade och underbehandlade. Uppskattningsvis står blodtrycksrelaterade sjukdomar för hälften av sjukdomsbördan, och dödar 8 miljoner människor varje år. Endast en privilegierad minoritet erhåller behandling, och än färre når de målblodtryck vi vet minskar sjukdom och död.

Horton avslutar med att citera MacMahons och Lars H Lindholms nyss utkomna ledare i Lancet (9):

”This failure of primary-care systems combined with a myopic view of disease targets among those who set international health priorities has contributed to the staggering inequality in access to blood-pressure lowering treatments.”

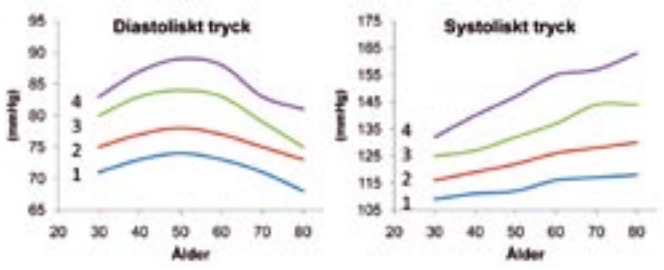
Daniel Levy inleder sin presentation med en målande beskrivning hur Franklin D Roosevelts blodtryck utvecklades under andra världskriget (Tabell 1), och ledde till att han avled den 12 april 1945, bara några månader före Nazitysklands kapitulation. Ingen obduktion utfördes, men han beskrev en mycket svår huvudvärk innan han förlorade medvetandet. Roosevelts död ledde till en nationell aktionsplan för att klarlägga orsaker till kardiovaskulär sjukdom och död.

Daniel Levy, professor i medicin vid Bostons Universitet. Han är den fjärde ordföranden för Framingham Heart Study, där han efterträdde Dr William P Castelli år 1994. Han har fortsatt studera hypertoni, ischemisk hjärtsjukdom och hjärtsvikt ur ett epidemiologiskt perspektiv.

År	Blodtryck, mm Hg
1931	140/100
1937	169/88
1941	188/105
1944 vår	186/108
1944 höst	210/110
1945, februari	260/150
1945, sist mätt	300/190

Tabell 1.
Roosevelts blodtryck – ett naturalförlopp över hur hypertoni utvecklas utan behandling till malign hypertoni och död.

Paul Dudley White (samma White som beskrev Wolff-Parkinson-White-syndromet) fick uppdraget, och initierade 1948 Framingham Heart Study. Initialt inkluderades 5 209 kvinnor och män i åldrarna 30–62 år från staden Framingham i Massachusets, och de har därefter återvänt vartannat år för utförliga undersökningar. Man hör ibland att Framingham gett fler publikationer än det fanns invånare, vilket inte är långt från sanningen, då en färsk Medline-sökning på originalpublikationer ger över 3 000 träffar! Framinghamstudiens första publikationer kom under 1950-talet (5), och fortsatte under 1960-talet beskriva kopplingen mellan hypertoni, hyperkolesterolemi och kardiovaskulär död. Studien har också lärt oss hur blodtrycket förändras med stigande ålder, ▶



För västvärlden typiska åldersförändringar i diastoliskt och systoliskt blodtryck, uppdelat på fyra grupper beroende på blodtrycksnivån när man inkluderades i uppföljningen. Om man har tendens till högt tryck som ung, så fortsätter man ligga än högre i systoliskt tryck med stigande ålder. Notera också att det diastoliska trycket avtar efter 50-årsåldern, vilket leder till ökat pulstryck. Det kan också leda till felaktiga konklusioner om man mäter effekt på diastoliskt blodtryck i läkemedelsstudier istället för systoliskt (vilket ofta gjordes tidigare). Figuren baseras på Framingham-data (6).

med stigande systoliskt och sjunkande diastoliskt tryck, och hur ett stigande (systoliskt) blodtryck är kopplat till en exponentiellt ökad kardiovaskulär risk. Levy passar här på att påpeka hur många äldre kardiovaskulära prövningar felaktigt använt diastoliskt tryck som primärvariabel, vilket ju är mycket lättare att behandla eftersom det sjunker av sig självt med åldern! Ett annat, kanske mindre uppmärksammat nyckelfynd är att om man ligger högt i blodtryck som ung, så kommer man ligga än högre som gammal (6). Därför är resonemanget när man hittar ett gränsvärde, och tänker, ”vi ses om ett år och tar ett nytt” vanligen felaktigt. Vi vet att trycket kommer att stiga, så tveka inte att sätta in behandling tidigt!

Anthony Rodgers är professor i Epidemiologi vid University of Auckland. Rodgers var bl.a. huvudförfattare för WHO:s ”World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life”. Han är huvudansvarig för den omdiskuterade IMPACT-studien, där man studerar ettett kombinationspiller (polypill), med lisinopril (10 mg), simvastatin (40 mg), ASA (75 mg) och atenolol (50 mg) eller hydroklorthiazid (12,5 mg). Rodgers hävdar att om alla i befolkningen mellan 55 och 64 år skulle få detta piller, skulle man minska risken för hjärtinfarkt och stroke med mer än 80%.

Anthony Rodgers fortsätter med att diskutera om alla dessa kardiovaskulära prövningar är värda sina pengar? Bara i EU spenderas c:a 22 miljarder Euro årligen på kardiovaskulär forskning, och c:a 100 000 personer är inkluderade i fas III-studier. Kostnaderna för forskning och utveckling fortsätter stiga närmast exponentiellt, samtidigt som godkännandet av nya läkemedel ökar endast marginellt. Dessa ökade kostnader får läkemedelsföretagen att satsa på så säkra investeringar som möjligt, med maximal utdelning, det vill säga stora sjukdomsgrupper, långa behandlingstider och vidareutveckling av redan befintliga läkemedel snarare än nya substanser. Här kommer Rodgers in på samma linje som föregående talare. Dagens kardiovaskulära behandlingar kan minska den relativa risken för kardiovaskulär sjukdom och död med uppemot 80%, men endast en minoritet av får ta del av dessa, och än färre tar sina läkemedel som ordinerat. Är det då rimligt att satsa så stora summor på marginella förbättringar, eller borde man fokusera på implementering?

”The most common dose of statin after myocardial infarction is today 0 mg.”
A Rodgers

Hans Henrik Parving är överläkare på Medicinsk endokrinologisk klinik, Rigshospitalet i Köpenhamn, professor i diabetisk njursjukdom vid Aarhus universitet samt initiativtagare till Steno Diabetes Center, i Köpenhamn. Han har erhållit flera internationella utmärkelser, bl.a. Castelli Pedroli-priset 1997 för sina studier om patogenes, tidig detektion och tidig behandling av hjärt-kärlrelaterade komplikationer vid diabetes.

Hans Henrik Parving tar sedan befälet och marscherar oss igenom STENO-2-studien. Patienter med typ 2-diabetes randomiserades här till konventionell behandling eller till intensivbehandling. Trots att endast 160 patienter randomiserades, har studien fått ett enastående genomslag tack vare sin stringens och den långa uppföljningstiden. En av studiens styrkor var att armen med konventionell behandling (n=80) fick all behandling som deras vanliga danska familjeläkare förskrev. Uppföljningen efter 4 år, och efter 8 år har tidigare publicerats i Lancet och i New Engl J Med. Man visade där på en 50% relativ riskreduktion av neuropati, retinopati, autonom neuropati (mätt med hjärtfrekvensvariabilitet) och en 20-procentig riskreduktion för perifer neuropati. HbA1C i intensivgruppen var 7,9 jämfört med 9,0 i den konventionella, och blodtrycket var 132/73 mmHg jämfört med 146/78 mmHg, vilket man kanske (helt felaktigt) inte tycker är så oroande högt. Resultaten efter 8 år var så bra, att alla i den konventionella armen erbjöds intensivbehandling, vilket de flesta accepterade. Resultaten nu efter 13 år har nyligen redovisats i New Engl J Med (7). Den stora nyheten här var att intensivbehandling som startades efter 8 år (det vill säga till de i den konventionella gruppen som korsade över) förbättrade HbA1C och blodtryck, men *inte* neuropati, retinopati eller autonom neuropati. Så budskapet står klart – börja behandla i tid!

”Today we need only two new pills: one for patient compliance, to take what we prescribe, and one for the physician to adhere to what we know.”
HH Parving

Stéphane Laurent, kardiolog och farmakolog, samt professor och verksamhetschef i klinisk farmakologi vid Hôpital Européen Georges Pompidou i Paris. Laurent är nu ordförande för European Society of Hypertension. Han har en omfattade forskning om kärlfunktion och har publicerat rikligt och om hypertoni.

Stéphane Laurent beskriver hur en i västvärlden med åldern ökad arteriell styvhet leder till ökad pulsvågshastighet, hastigare pulsvågsreflektion vid resistanskärlen och en summation av ingående och reflekterad pulsvåg vilket leder till ett ökat pulstryck. Nyligen har man också uppmärksammat att betablockerare visserligen sänker blodtrycket, men är sämre än både ACE-hämmare, kalcimblockerare och tiazider på att sänka pulstrycket. Detta är en möjlig förklaring till att betablockerarbaserad antihypertensiv behandling (oftast med diuretiks som tillägg) inte reducerade risken för stroke lika mycket som kalciumblockerarbaserad behandling (oftast med tillägg av ACE-hämmare) i ASCOT-studien (4).

Pulstryck är dock en relativt dålig markör för arteriell stelhet, då pulstrycket påverkas av en rad andra faktorer som bland annat hjärtfunktion, blodtryck, sympatikuspåslag, aktivering av RAAS

m.m. Därför har en rad tekniker utvecklats för att mäta arteriell stelhet/styvhet, som pulsvågsanalys och pulsvågshastighet. Flera företag säljer här produkter som är bra, snygga och lättanvända. SphygmoCOR är kanske den mest spridda utrustningen. Pulsvågsanalys bygger dock också på en rad generaliseringar, och företagen har här sina egna algoritmer för att utifrån pulsvågens form beräkna olika styvhetsindex (t.ex. augmentation-index). Det mest direkta måttet på arteriell styvhet idag är pulsvågshastighet, där man vanligen jämför tiden mellan pulsvågen i a carotis och a femoralis, och då kan man enkelt räkna ut pulsvågens hastighet. Ju högre och snabbare, desto stelare kärl. Om man korrigerar för hjärtfrekvens är detta ett utmärkt mått för kardiovaskulär risk.

Tony Heagerty för våra blickar till Manchester, där man redan 1922 beskrev begreppet pulsvågshastighet (3). Heagerty påpekar här också att riskerna med högt blodtryck var kända en bra bit före Framingham inom vissa kretsar. Åtminstone sedan 1925, då en grupp försäkringsbolag i USA publicerade en redovisning över sina försäkringstagare, där de som hade blodtryck ”under medelvärdet” hade 94-procentig risk, och de med ”över medelvärdet” en 114-procentig mortalitetsrisk (1). Tyvärr stannade denna kunskap inom försäkringsindustrin. Heagerty sysslar vanligen med betydligt mindre artärer, i perifer cirkulation, men har här blivit bedd att på ett lite mer opartiskt sätt granska begreppet centralt blodtryck. Måttet är ju intuitivt tilltalande, då trycket i den centrala cirkulationen sannolikt påverkar risken för hjärthändelser mer än ett periferare mått, samtidigt är ju avståndet från aorta till a brachialis ungefär detsamma som avståndet från aorta till hjärnans stora kärl, när man avser risken för stroke. Idag saknas direkta metoder att mäta centralt blodtryck, och flera företag som tillverkar produkter som mäter arteriell styvhet har också lagt till funktioner för att utifrån pulsvågskontur (med applanationstonometri) uppskatta centralt blodtryck.

Tony Heagerty, professor vid University of Manchester, är specialist vid Central Manchester och Manchester Children’s University Hospitals, och föreståndare deras Cardiovascular Research Group som är ett European Society of Hypertension Centre of Excellence. Heagerty var tidigare ordförande i European Society of Hypertension, och är nu ordförande i International Society of Hypertension. Han har fokuserat sin forskning på mikrovaskulära komplikationer av hypertoni.

Bryan Williams, professor och verksamhetschef för Medicinkliniken vid Leicesters Universitetssjukhus och Leicesters European Society of Hypertension Centre of Excellence. Han har verkat starkt för att öka medvetenheten om hur vanligt hypertoni är. Williams är annars forskningsmässigt intresserad av nya metoder/tekniker för kardiovaskulär risk, som centralt pulstryck och pulsatilitet.

Bryan Williams sticker ut hakan och frågar om inte vanligt armblodtryck egentligen är en surrogatvariabel för centralt pulstryck?

”Brachial pressure does, amazingly, correlate well with clinical outcome.”
B. Williams

Nyligen publicerades en studie där man mätt invasiva blodtryck på 1109 patienter med hjärtinfarkt, och sedan följt dem under 4,5 år. Där visades “central pulsatilitet”, (centralt pulstryck/medelartärtryck) vara en överlägsen riskprediktor jämfört med vanliga armblodtryck (8). Williams är själv mycket involverad i utvecklingen av medicinsk teknik, och förevisar en prototyp på en portabel pulsvågsmätare som man fäster på handleden och då får kontinuerligt 24-timmars centralt blodtryck. Mycket spännande ur ett forskningsperspektiv, men Daniel Levy kommenterar här på ett sansat sätt, att vi använder läkemedel för att reducera kardiovaskulära händelser, inte centralt blodtryck.

Sammanfattningsvis är centralt pulstryck sannolikt en mycket bra riskmarkör, men ännu ej helt färdig för kliniskt bruk. Pulsvågshastighet är här ett mer robust mått.

Roland E Schmieder berättar att aldosteron är tillbaks på scenen. Vi ser idag bara toppen på ett isberg. Kan kanske uppemot 20% av patienter med essentiell hypertoni kan botas med kirurgi? Om man studerar en oselekterad population med essentiell hypertoni finner man primär aldosteronism hos 2% inom gruppen med systoliskt blodtryck 140–159 mmHg, hos 8% vid blodtryck 160–179 mmHg, och hos hela 13% hos dem med tryck över 180 mmHg. Aldosteronism verkar också vara förenat med ökad kardiovaskulär risk genom andra mekanismer än dess blodtryckshöjande effekt, och bidrar till inflammation, fibros och glomeruloskleros. I en studie där 5 500 patienter remitterats för utförlig hypertoniutredning, diagnosticerades primär aldosteronism hos 124 stycken (vilket i sig en förvånansvärt låg siffra). Dessa matchades randomiserat för ålder, kön, systoliskt och diastoliskt blodtryck med 465 patienter med essentiell hypertoni. Båda grupperna hade blodtryck kring 175/107 mmHg. När man retrospektivt tittade på vilka kardiovaskulära sjukdomar de tidigare drabbats av fann man en klart ökad sjuklighet hos gruppen med aldosteronism (Tabell 2) (10).

Roland E Schmieder, professor i internmedicin, nefrologi och hypertoni vid Erlangens universitetssjukhus, också ett European Society of Hypertension Centre of Excellence, samt chef för dess kliniska forskningscentrum. Schmieder är kliniskt verksam som nefrolog, och forskar inom nefrologi, hypertoni och kardiologi.

Budskapet är klart. Screening-undersökning av flera, och alltid vid terapiresistent hypertoni och vid hypokalemi. Många primära hyperaldosteronismer har dock inte sänkt serumkalium. När man screening-undersöker med aldosteron/renin-kvot i plasma, skall man 1) ta alla prov på samma tid på dygnet 2) se till att patienten minskar sin saltkonsumtion till <100 mmol/d, 3) sätta ut spironolakton, eplerenon och amilorid. Däremot behöver inte annan antihypertensiv behandling alltid sättas ut, då ACE-hämmare och tiazider påverkar kvoten mindre än 10%. Schmieder fortsätter med att påminna oss om den kraftigt additiva effekt spironolakton hade på blodtryckssänkningen i ASCOT, och på vänsterkammarhypertrofi i 4E-studien. Fenomenet med ”aldosterone breakthrough/escape” hos patienter som behandlas med ACE-hämmare eller angiotensin-receptorblockerare har hittills bara studerats i mindre patientgrupper. Hos 30–40% av patienter som sätts in på dessa preparat, sjunker aldosteron initialt, för att efter några månader sakta stiga. Samtidigt verkar även angiotensin II och ACE i cirkulationen stiga. Fenomenet verkar förenat med ökad kardiovaskulär risk, men det saknas studier av tillräcklig storlek för att kunna säga detta. Allmän screening av patienter ▶

Tabell 2. Kardiovaskulära händelser och risk hos patienter med primär aldosteronism jämfört med essentiell hypertoni (10)

	Primär aldosteronism (n = 124)	Essentiell hypertoni (n = 465)	Odds ratio (95% CI)	P-värde
Stroke (%)	12.9	3.4	4.2 (2.0–8.6)	<0.001
Hjärtinfarkt (%)	4.0	0.6	6.5 (1.5–27.4)	<0.01
Förmaksflimmer (%)	7.3	0.6	12.1 (3.2–45.2)	<0.0001
LVH med ekokardiografi (%)	34	24	1.6 (1.1–2.5)	<0.01
LVH med EKG (%)	32	14	2.9 (1.8–4.6)	<0.001

CI = konfidensintervall; LVH = vänsterkammarhypertrofi.

behandlade med RAAS-blockad rekommenderas inte, men kan övervägas vid terapisvikt. I praktiken läggs nog spironolakton eller epleronon till ändå.

Thomas Kahan pratar sedan om hjärtsvikt, bortglömt i hypertonisammanhang? Man talar gärna om att hypertonibehandling reducerar risken för stroke, med omkring 30%. Risken för hjärtsvikt minskas dock med hela 50–65%!

Thomas Kahan, professor i internmedicin vid Karolinska Institutet och verksam som kardiolog vid Hjärtkliniken, Danderyds sjukhus. Ansvarar för Enheten för hypertoni och hyperlipidemi, som är ett European Society of Hypertension Centre of Excellence. Kahan är ordförande för Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin, och har deltagit i arbetet på SBU med rapporter om hypertoni. Kahan forskar om neurohormonella reglermekanismer för hjärta och kärl, med tonvikt på renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Hjärtsvikt är en diagnos som ökar markant med stigande ålder, och en bidragande orsak kan vara att man hos äldre av tradition idag gärna låter blodtrycket ligga lite högre. Den nyss publicerade HYVET-studien undersökte effekterna av hypertonibehandling för första gången hos patienter över 80 år (2). Studien syftade i första hand till att undersöka om man kunder reducera incidensen av stroke, vilket tenderade minska från 18% till 12% (HR 0,70; P=0,055). Dessutom, vilket kanske överraskar många, minskades drastiskt risken för akut och kronisk hjärtsvikt, från 15% till 5% (HR 0,36; P<0,001). Också mortalitet oavsett orsak minskade signifikant.

Kahan har också under flera år drivit ”Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol” (SILVHIA), en studie som bekräftade hypotesen att hämning av RAAS (med irbesartan) ger kraftigare regress av vänsterkammarmassan än hämning av sympatiska nervsystemet (med atenolol). Studien ledde fram till Karin Malmqvists avhandling 2002 och Richard Müller-Brunottes avhandling 2007, och har fortsatt ge upphov till många publikationer. Vänsterkammarhypertrofi kan vara adaptativ (t.ex. som svar på tung fysisk träning), men den hypertrofi vi ser vid hypertonisjukdom är oftare maladaptativ, med fibrosomvandling och diastolisk dysfunktion. Intressant här är att vid maladaptativ vänsterkammarhypertrofi ökar cirkulerande fibrosmarkörer som karboxyterminal-propeptid av prokollagen typ I (PICP) redan före en detekterbar ökning av vänsterkammarmassan, vilket tyder på att hypertensiv hjärtsjukdom redan

Tabell 3. Olika fördelning av orsaker till hjärtsvikt beroende på kön, i tvärsnittstudier i populationen.

Etiologi	Män	Kvinnor
Ischemisk hjärtsjukdom	21%	12%
Hypertoni	60%	60%
Annan orsak	19%	28%

från början är del i en maladaptativ process. Kahan ber oss sedan notera resultaten från diabetespatienterna i LIFE-studien, där risken för plötslig hjärtdöd vid vänsterkammarhypertrofi minskas betydligt med agiotensin-receptorblockerare än med betablockerare. Hypertensiv hjärtsjukdom ökar risken för allvarliga arytmier och RAAS spelar sannolikt en viktig roll. Det är ju tilltalande att använda behandlingsstrategier som ingriper i sjukdomsprocessen.

Ele Ferrannini har fått i uppgift att reda ut om hypertoni orsakar typ 2-diabetes, eller om diabetes orsakar hypertoni? Han skrider till verket med stor försiktighet och vältalighet, vilket han skämtsamt hävdar är nödvändigt när man inte kan ge ett rakt svar. Klart är dock att båda diagnoserna överlappar, och följs åt. Han illustrerar med ett typfall, där en patient med normal-högt blodtryck under många år, plötsligt sticker iväg och debuterar med en overt hypertoni, för att något år senare utveckla typ 2-diabetes. Vi vet idag att typ 2-diabetes egentligen är slutstadiet i en mångårig långsamt progredierande nedgång i betacellsfunktion, där tidpunkten för diagnos inte beror på någon enskild fysiologisk händelse, utan på ett överenskommet gränsvärde. Ferranninis patientfall med en relativt hastig hypertonidebut gäller inte för alla, men en hypotes är att en viss försämring i glukoskontroll och/eller njurfunktion ökar sympatikusaktiviteten, som försämrar kontrollen ytterligare, och så är den onda spiralen igång.

Ele Ferrannini, Professor i internmedicin, University of Pisa School of Medicine samt Clinical Professor of Medicine, Diabetes Division, University of Texas, San Antonio. Under tiden 1977–1978 var han också gästforskare vid Karolinska Institutet. Tidigare chefredaktör för Diabetologia, och är nu ordförande för European Association for the Study of Diabetes. Har ett stort antal publikationer inom diabetologi, metabolism, hypertoni, obesitas samt kardiovaskulära riskfaktorer.

Michael Alderman som siste talare, skall redogöra för om det finns ett J-format samband mellan saltintag och kardiovaskulär sjukdom, vilket Richard Horton flitigt hävdat. Alderman börjar med att visa de övertygande data vi idag har vilka visar på ett säkerställt samband mellan sänkt saltintag och sänkt blodtryck. En minskning av det dagliga intaget av natriumklorid med 75–100 mmol (ca 4,5–6 g) sänker blodtrycket med 2–5 mmHg. I Sverige har vi ett saltintag i storleksordningen 100–150 mmol/d (6–9 g). Men sänker det kardiovaskulär risk? Det är en mycket svårare fråga. Alderman menar att ett högt saltintag nästan alltid är associerat med ett högt kaloriintag, vilket försvårar tolkningen. En reduktion av saltintaget borde minska risken för vänsterkammarhypertrofi, vilket är bra, men leder också till aktivering av RAAS och ökad sympatisk nervaktivitet, vilket kan verka ofördelaktigt. Likaså verkar insulinkänslighet påverkas i negativ riktning. Det verkar också finnas en relativt stor individuell spridning i saltkänslighet. Alderman redovisar data som idag finns. Majoriteten är observationsdata, men omkring 80 000 personer har observerats i upp till 20 år. Aldermans egen sammanfattning är att ja – det finns ett J-format samband, men riskreduktionen ses främst hos dem som hade relativt höga saltintag.

Michael Alderman, professor i Epidemiology and Population Health vid Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY. Chefredaktör för American Journal of Hypertension, och tidigare ordförande för International Society of Hypertension och American Society of Hypertension. Alderman har fokuserat på att försöka besvara underliggande patofysiologiska mekanismer med hjälp av epidemiologiska studier, och var bl.a. först med att visa att förhöjda plasmarenin-nivåer är associerat med ökad risk för hjärtinfarkt. Detta fynd har lett till att han ifrågasatt folkhälsoinitiativ och rekommendationer att generellt minska saltintag, då detta naturligtvis ger förhöjda reninnivåer.

Aldermans kanske avsiktligt polemiska framställning bör dock ställas mot aktuella svenska rekommendationer. Livsmedelsverket har efter en hearing med svenska experter beslutat att arbeta för att halvera saltintaget eftersom bl.a. saltintag på populationsnivå starkt hänger samman med hur mycket det systoliska blodtrycket stiger med åldern. Det finns också helt aktuella studier som visar att ett minskat saltintag tycks minska kardiovaskulär risk (4). Oavsett vilket, med alltmer restaurantätande och färdigmat, befinner vi oss i Sverige i riskzonen med högt saltintag!

Vid pennan,
Jonas Spaak

Jonas Spaak, arbetar nu som klinisk assistent och ST-läkare i ardiologi vid Hjärtkliniken, Danderyds Sjukhus. Spaak disputerade 2001 på Fysiologiska institutionen, Karolinska Institutet, på kardiovaskulära effekter av rymdflygning och långvarigt sängläge, med professor Dag Linnarsson som handledare. Efter disputationen åkte han med sin kanadensiska fru till Toronto där han stannade i 3½ år för ett Canadian Heart and Stroke Foundation Clinical Research Fellowship. Handledare där var professor John Floras, Head of Research in Cardiology, vid Mount Sinai Hospital och University of Toronto. Under vistelsen gjorde han dels forskning om reglering av sympatisk nervfunktion vid hjärtsvikt av ischemisk och. icke-ischemisk genes (11). Han studerade också hjärtsvikt och samtidig sömnapné(12), och gjorde studier om hur låga doser av alkohol och rött vin påverkar hjärtkärlfunktion samt sympatisk nervaktivering.(13).

Referenser:

1. Blood Pressure 1925. Association of Life Insurance Medical Directors of America (ALIMDA) and Actuarial Society of America (ASA). New York, 1925, p. 33.
2. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, and Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 358: 1887-1898, 2008.
3. Bramwell JC, and Hill AV. Velocity of transmission of the pulse-wave: and elasticity of arteries. The Lancet 199: 891-892, 1922.
4. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, Appel LJ, and Whelton PK. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). BMJ 334: 885, 2007.
5. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, and Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 366: 895-906, 2005.
6. Dawber TR, Moore FE, and Mann GV. II. Coronary Heart Disease in the Framingham Study. Am J Public Health Nations Health 47: 4-24, 1957.
7. Franklin SS, Gustin WIV, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, and Levy D. Hemodynamic Patterns of Age-Related Changes in Blood Pressure : The Framingham Heart Study. Circulation 96: 308-315, 1997.
8. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, and Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 358: 580-591, 2008.
9. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Loster M, Kloch-Badelek M, Wilinski J, Curylo AM, Dudek D, and on behalf of the Aortic Blood Pressure and Survival Study G. Pulsatile but Not Steady Component of Blood Pressure Predicts Cardiovascular Events in Coronary Patients. Hypertension 51: 848-855, 2008.
10. Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, Blacher J, Safar ME, and Mourad J-J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol 45: 1243-1248, 2005.
11. Notarius CF, Spaak J, Morris BL, and Floras JS. Comparison of muscle sympathetic activity in ischemic and nonischemic heart failure. J Card Fail 13: 470-475, 2007.
12. Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, Yu E, Ando S, Kaneko Y, Usui K, Bradley TD, and Floras JS. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. Hypertension 46: 1327-1332, 2005.
13. Spaak J, Merlocco AC, Soleas GJ, Tomlinson G, Morris BL, Picton P, Notarius CF, Chan CT, and Floras JS. Dose-related effects of red wine and alcohol on hemodynamics, sympathetic nerve activity, and arterial diameter. Am J Physiol Heart Circ Physiol 294: H605-612, 2008.

Pulmonell Arteriell Hypertension
– Var står vi idag?

För ett par år sedan överflyttades en ung man från ett mindre sjukhus i södra regionen till Hjärt- och Lungdivisionen i Lund. Mannen hade inkommit pga. andfåddhet. Ur anamnesen noterades; Icke rökare. Ingen anmärkningsvärd heriditet. Tidigare väsentligen frisk. Vid inläggningen angavs tilltagande andningsbesvär sedan cirka sex(?) månader. Initialt endast besvär vid tyngre ansträngning men sedan successivt ökande svårigheter.

Ett besök på vårdcentral ledde till misstanke om astma och ett behandlingsförsök med Bricanyl®. Ingen effekt! I samband med nytt besök på vårdcentral några veckor senare noterades tecken på högerbelastning på EKG, varvid patienten remitterades till medicinklinik.

Initial utredning på medicinkliniken visade;

Ekokardiografi: Dilaterat högerhjärta och ett beräknat systoliskt högerkammartryck på 130 mmHg!

Lungscintigram: Viss misstanke om lungembolier med områden med nedsatt perfusion, dock ingen helt typisk bild.

CT/HRCT: Multipla små diffusa förtätningar. Slingriga lungkärl. Oklar bild.

Överremitterades till Lund för utredning av pulmonell hypertension.

Aktuell funktionsnivå: Dyspnoe vid lindrig ansträngning som av- och påklädning. Maximal gångsträcka på 100–200 m. Lång återhämtningstid. Besvär med torrhosta.

Fortsatt utredning:

UL lever/gallvägar: Inget anmärkningsvärt. Inga tecken på portal hypertension.

Ekokardiografi/TEE: Uttalat dilaterad hypertrof högerkammare med uttalat sänkt systolisk funktion. Avplanat kammarseptum. HK/HF-gradient cirka 110 mmHg. Litet PFO men ingen signifikant shunt.

Högerkatetrisering visade (normala värden inom parentes): A Pulmonalis: Medeltryck på 83 mmHg (< 18). PCW: 5 mmHg (5–12). Höger förmak: 5 mmHg (<5). Hjärtminutvolym: 3,1 L/min (Cardiac index 1,8 L/min/m2). **Pulm vask res: 25,2 WU (<2).** Ingen förbättring vid inhalation med 40 ppm NO. Blodgasprover utan hållpunkter för signifikant vä-hö shunt. Förnyad lungscint utan tecken på lungemboli.

Bilden bedömdes överensstämma med avancerad idiopatisk pulmonell arteriell hypertension (IPAH). Vid fördjupad anamnes framkom att patienten slutade med fotboll för fem år sedan eftersom han inte hängde med sina jämnåriga. Efter detta blev han allt mer inriktad på mindre fysiskt krävande aktiviteter som dataspel. Förändringar på EKG vid mönstring som dock ej (!) ledde till åtgärd eller utredning. Följaktligen tecken på flerårig sjukdom.

Hur kan vi förbättra omhändertagandet av dessa patienter? Inte minst – Hur kan vi hitta patienterna tidigare?

Fram till mitten av 90-talet fanns i princip ingen effektiv behandling mot Pulmonell Arteriell Hypertension (PAH). Långt mindre fanns det några riktlinjer för utredning, omhändertagande och behandling. Sedan dess har kunskapsmassan inom området ökat på ett lavinartat sätt. Idag finns etablerade riktlinjer på området och vi ser ett ständigt ökande antal behandlingsmöjligheter. Det senare är givetvis mycket glädjande men innebär också ökande krav på vårdens kompetens inom detta speciella område. Det ser också ut som om denna utveckling kommer att fortsätta. Samtidigt tycks den kliniska användningen här, liksom inom många andra områden, ibland springa ifrån evidensen. Inte minst gäller detta användningen av kombinationsbehandlingar, som redan används i betydande utsträckning trots att bevisen för effekt och säkerhet än så länge inte är så solida.

Trots betydande terapeutiska framsteg, och belägg för förbättrad prognos för flera patientgrupper, finns ett klart behov av ytterligare behandlingsalternativ om vi på ett definitivt sätt ska kunna stoppa den progressiva försämring som ses hos många av våra patienter.

Bild 1

Reviderad klinisk klassifikation av Pulmonell Hypertension enligt ESC Guidelines:

- **Pulmonell arteriell hypertension (PAH)**
- **PH associerad med vänstersidig hjärtsjukdom**
- **PH associerad med lungsjukdom och/eller hypoxemi**
- **PH pga. kronisk tromboembolisk sjukdom**
- **Övriga**

Klassifikation

Avgörande för vidare diskussioner kring dessa tillstånd är givetvis att vi tillämpar en gemensam terminologi. Den nu gällande klassifikationen för pulmonell hypertension, med fem kategorier, antogs vid världssymposiet i Evian 1998, med revision i Venedig 2003 (se Bild 1). Vi ser här att PAH endast representerar en mindre andel av alla patienter med pulmonell hypertension. Den helt dominerande orsaken till pulmonell hypertension är istället vänstersidig hjärtsjukdom. Nästa stora grupp utgörs av pulmonell hypertension vid lungsjukdom och/eller hypoxemi. Dessa grupper kommer inte att diskuteras närmare i denna artikel. Dock är det viktigt att ha ovanstående som utgångspunkt vid bedömning av de symptom som karakteriserar PAH.

Inom gruppen 1 i Evianklassifikationen finns ett flertal undergrupper (Bild 2). Idiopatisk PAH representerar tillsammans med familjär PAH det som tidigare kallades Primär Pulmonell Hypertension, en beteckning som idag inte används. Nästa grupp utgörs av PAH associerad med reumatologiska systemsjukdom, HIV, narkotika, vissa bantningsmedel, portal hyper- ▶

Bild 2

Reviderad klinisk klassifikation av Pulmonell Arteriell Hypertension (grupp 1) enligt ESC Guidelines:

1 Pulmonell arteriell hypertension

- Idiopatisk (IPAH)
- Familjär (FPAH)
- Associerad med (APAH):
  - Kongenital hjärtsjukdom (CHD) med systemisk-till-pulmonell shunt
  - Reumatologisk systemsjukdom
  - Portal hypertension
  - HIV-infektion
  - Läkemedel, droger och toxiner
  - Övrigt
- Associerad med signifikant venöst eller kapillärt engagemang
  - Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom (PVOD)
  - Pulmonell kapillär hemangiomatos (PCH)
- Persisterande pulmonell hypertension hos nyfödda

tension och kongenital hjärtsjukdom med shunt. Sannolikt kommer denna klassifikation att lätt modifieras efter revidering vid det senaste världssymposiet i Dana Point tidigare i år. Dock kommer detta förmodligen inte innebära några betydande förändringar.

Denna artikel behandlar i första hand grupp 1 inom klassifikationen av pulmonell hypertension.

Epidemiologi

Den verkliga incidensen och prevalensen av PAH är knappast fullständigt kartlagd. Baserat på registerstudier har en total incidens på 2–10 fall/miljon rapporterats, dock är dessa siffror mycket osäkra. Likaså saknas säkra data för att bedöma prevalensen, även om vi har vissa uppgifter för enskilda subgrupper. Från det nationella franska PAH-registret rapporteras en lägsta prevalens på ca 15 fall/miljon med betydande regionala variationer (Humbert et al., 2006). Motsvarande siffra för idiopatisk PAH var knappt 6 fall/miljon. PAH associerat med systemisk scleros utgör en betydande grupp och inom denna patientgrupp brukar PAH-prevalensen anges till 10–15% (Mukerjee et al., 2003), även om såväl lägre som högre siffror finns rapporterade.

Definition och patofysiologi

Idag definieras pulmonell hypertension som ett *medeltryck* i arteria pulmonalis på över 25 mmHg i vila eller över 30 mmHg vid arbete. Det är värt att notera att det här just gäller medeltryck, till skillnad från det skattade *systoliska* pulmonalistryck som oftast redovisas vid ekokardiografiska undersökningar. Detta har stor betydelse för de rekommendationer som idag ligger till grund för utredning, diagnostik och behandling där stor vikt läggs vid hemodynamisk kartläggning via högerkatetrisering.

Sedan början av 90-talet har vår kännedom om de patofysiologiska förändringarna vid PAH successivt förbättrats. Tre basala mekanismer tycks bidra till de förändringar som leder till förhöjd vaskulär resistens i lungkärlbädden vilket i sin tur leder till belastning och svikt av högerhjärtat. Dessa utgörs av vasokonstriktion, proliferation av kärlväggen i små pulmonalisartärer samt in-situ trombotisering (se t.ex. intressant översikt av Farber & Loscalzo, 2004). Endoteldysfunktion tycks ha en central roll i denna utveckling (Budhiraja et al., 2004) med fundamentala förändringar i lokala NO-, prostacyklin- och endothelinsystem. Förändringar som utgör basen för de behandlingar vi idag använder. Dessa mekanismer tycks emellertid endast delvis förklara de kärlförändringar som uppstår och ytterligare cellulära dysfunktioner har beskrivits. Redan idag pågår studier av nya behandlingsprinciper baserade på forskningsrön kring ytterligare cellulära avvikelser.

För den familjära formen av PAH är mutationer i den gen som kodar för BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor II) vanligast (Lane et al., 2000, Deng et al., 2000). Andra mutationer har dock beskrivits. Även för andra former av PAH har man postulerat en genetisk bakgrund ledande till ökad ”sårbarhet” vid exponering för olika, kända och okända, utlösande mekanismer.

Klinik

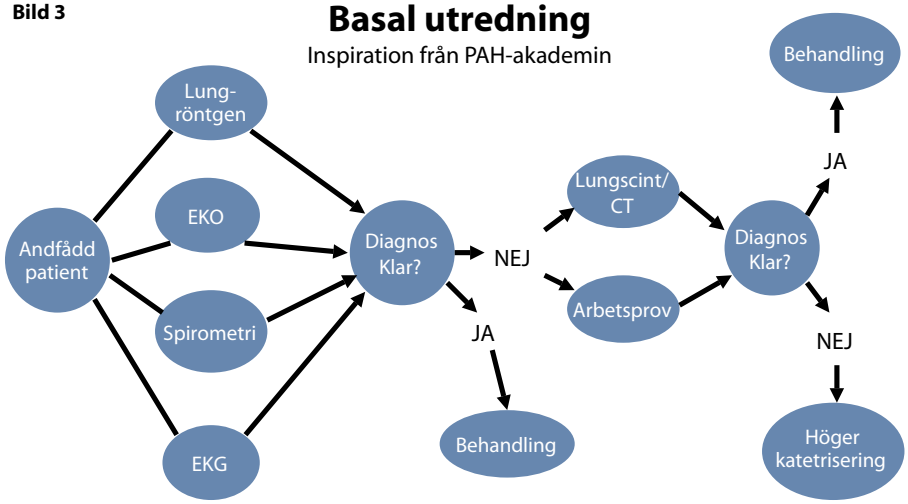
Som framgår av den inledande patientpresentationen är det inte ovanligt med kraftigt försenad diagnos vid PAH. Tyvärr har situationen i detta avseende inte märkbart förbättrats de senaste 20 åren (Rich et al., 1987, Humbert et al., 2006). Till detta bidrar givetvis att den kliniska bilden inte på något sätt är specifik för PAH. Andfåddhet, trötthet och nedsatt fysisk prestationsförmåga är vanligt och kan vid noggrann anamnesupptagning ofta beläggas ganska långt tillbaka i tiden. Det samma kan ju dock ofta sägas om patienter med exempelvis dilaterad cardiomyopati. Svimning är i regel ett sent fenomen och ett tecken på långt gången sjukdom. Sannolikt förekommer oftast en betydande subklinisk period och/eller en period med besvär endast vid ansträngning. Patienternas symptom har inte sällan misstolkats och i många fall har obstruktiva besvär misstänkts och behandling provats. Det faktum att sjukdomen ofta drabbar yngre personer har sannolikt också betydelse för svårigheterna att hitta rätt diagnos. Tidigare har den ”typiska patienten” med idiopatisk PAH varit en kvinna i 20–40 års ålder, men nyare registerdata talar för att medelåldern vid diagnos idag snarare ligger närmare 50 år, fortfarande dock med en klar övervikt för kvinnor (ca 2:1).

Kunskapen om PAH måste nog fortfarande sägas vara bristfällig, trots relativt omfattande utbildningsinsatser de senaste åren och också en betydande uppmärksamhet vid de senaste årens vetenskapliga möten, åtminstone inom kardiologin. Samtidigt måste man givetvis inse att detta är en mycket ovanlig diagnos och att utredningsgången vid exempelvis oklar dyspnoe i första hand ska inriktas på att utesluta vanligare tillstånd. Det väsentliga är att inte acceptera en oklar symptombild och att ha möjligheten av PAH med bland differentialdiagnoserna. Självklart blir detta lättare vid tillstånd med relativt hög PAH-prevalens som systemisk scleros, där årlig screening nu rekommenderas (ex. Hachula et al., 2005).

Ett förslag till utredningsgång vid oklar dyspnoe eller nedsatt fysisk prestationsförmåga ges i Bild 3. Ekokardiografi har en central roll och det bör därvid uppmärksammas att ”högerhjärtat” ofta behandlas lite styvmoderligt vid rutin-ekokardiografi, ett förhållande som i vissa fall förmodligen kan bidra till att försena diagnosen av tillstånd som framför allt påverkar högersidan.

Skulle ovanstående utredning inte leda till någon klar diagnos bör patienten remitteras till ett PAH-centrum med kunskap och erfarenhet av utredning, omhändertagande och behandling av PAH. Det måste understrykas att högerkatetrisering har en central roll i diagnostik och uppföljning vid dessa tillstånd. Utredningen inriktas i övrigt på att utesluta bakomliggande tillstånd inom grupp 1 ovan. Anamnes är avgörande för att utesluta droger och bantningsmedel, en rutinmässig screening för reumatologisk systemsjukdom är ofta tillfyllest i avsaknad av specifika symptom, ultraljud/Doppler av levern göres med tanke på portal hypertension. I många fall kan vanligt transthoracalt ekokardiografi utesluta shunt. Vi har dock flera exempel på motsatsen där shuntprover vid högerkatetrisering visat på shunt som senare verifierats av transoesophagalt ekokardiografi

Bild 3



eller vid MR. Om inte lungemboli redan uteslutits med säkerhet måste lungscint eller CT göras, eventuellt även pulmonalisangio. Funktionsnivån kartläggs via 6-minuters gångtest och/eller arbetsprov. Vid högerkatetrisering göres vasodilatationstest med NO, epoprostenol eller adenosin för att bedöma om patienten är akut vasoreaktiv ("acute responder"). Det senare ses initialt hos cirka 10% av patienter med idiopatisk PAH, varav ungefär hälften behåller denna reaktivitet vid senare testning.

Behandling

Som redan nämnts har den terapeutiska utvecklingen på PAH-området varit mycket positiv de senaste 10–15 åren. Utvecklingen tycks också accelerera allt mer med ett växande antal läkemedel med bevisad effekt vid ett eller flera av tillstånden inom grupp 1. Det ska genast sägas att bilden inte är enhetlig. Som förväntat har olika studier använt olika inklusionskriterier såväl då det gäller diagnos som då det gäller funktionsnivå. Bilden är också lite varierande i olika delar av världen. Detta försvårar jämförelser. Utrymmet tillåter knappast en fullständig redogörelse för dessa faktorer. Jag begränsar mig därför till en mycket översiktlig genomgång av befintliga behandlingsalternativ och rådande behandlingspolicy i Sverige.

Bas: För idiopatisk PAH finns data som stödjer användning av antikoagulation (Rich et al., 1992). Det patofysiologiska substratet för behandlingen anses därvid vara den in-situ trombotisering som ses i lungkärlbädden. Givetvis ingår diuretika vid högersvikt med ödem och ascites. Graviditet måste undvikas hos en drabbad kvinna pga. stor risk för maternell mortalitet.

Vid vasoreaktivitet kan calciumblockare provas och ha god effekt (Rich et al., 1992). Det ska dock kraftigt understrykas att calciumblockare **aldrig** får ges "ex juvantibus" pga. risken för allvarlig cirkulationspåverkan hos icke-responders, dödsfall finns rapporterade. För den lilla andel som är bestående responders kan effekten emellertid vara mycket god och för denna grupp är prognosen också mycket gynnsam.

För majoriteten av patienter har de senaste årens utveckling medfört att vi nu har verktyg som ofta kan bromsa sjukdomens utveckling och inte sällan också ge en påtaglig förbättring av funktionsnivå. 2004 publicerades flera varianter av internationella riktlinjer, bland annat via ESC (Eur Heart J., 2004). Utvecklingen har emellertid fortsatt efter detta och reviderade riktlinjer kommer sannolikt att publiceras under den kommande vintern. Nu godkända behandlingsmodaliteter påverkar en de tre etablerade patofysiologiska vägarna, nämligen NO-, prostacyklin- eller endothelinvägen. Hittills gjorda studier har ofta haft 6-minuters gångtest, funktionsnivå och hemodynamiska parametrar som endpoints. Idag läggs allt större vikt vid endpoints som "time to clinical worsening". Ett problem i sammanhanget är att patientgruppen totalt sett är begränsad i förhållande till antalet föreslagna studier.

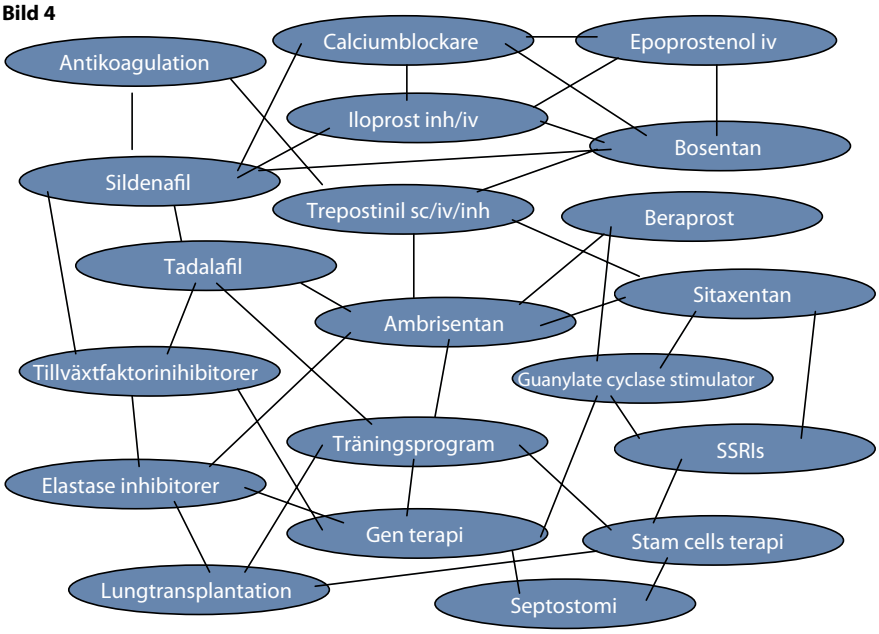
Endothelin; Endothelin-1 är en starkt vasokonstringerande substans som också stimulerar proliferation. Effekten utövas via ETA och ETB receptorer på endotelceller och glatta muskelceller. Vid PAH ses ökade plasmanivåer av endothelin. Vi har idag tre läkemedel i form av endothelinreceptor-antagonister med studiemässiga stöd för positiv effekt vid PAH. Ett av dessa (bosentan) blockerar såväl ETA som ETB receptorer medan de två övriga (sitaxsentan och ambrisentan) är mer selektiva ETA-blockerare. Det förs en relativt livlig teoretisk debatt om vilken princip som är att föredra men än så länge finns knappast några säkra belägg för skillnader i behandlingseffekt (Opitz et al., 2008). Ett problem med endothelinreceptorblockare är en benägenhet att ge leverpåverkan vilket nödvändiggör månatliga kontrollprover. Det finns vissa data som kan tala för att biverkningsprofilen i bland annat detta avseende kan skilja mellan de olika preparaten. Längst erfarenhet finns för bosentan som studerats vid såväl idiopatisk PAH som vid PAH associerat med bindvävssjukdom och kongenital hjärtsjukdom (ex Rubin et al., 2002, Galiè et al., 2006). Studier har bland annat också genomförts på patienter med kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (BENEFIT, Jais et al., 2007) och separat på funktionsklass II-patienter (Galiè et al., 2008). Annars har tyngdpunkten i hittills genomförda studier ofta legat i funktionsklass III, delvis beroende på att det fortfarande är svårt att hitta patienter tidigare i sjukdomsförloppet. Nyare på marknaden är sitaxsentan som i STRIDE-programmet (ex. Barst et al,. 2006) visats ha effekt vid PAH och godkänts i Europa vid funktionsklass III. Den tredje endothelinreceptorblockaren är ambrisentan (ARIES programmet, ex Galiè et al., 2008) som nyligen godkändes av EMEA för PAH patienter i funktionsklass II och III.

Phosphodiesteras typ 5 hämmare; En grupp av läkemedel som sannolikt är mer känd för sin användning på annan indikation. Hämning av phosphodiesteras typ 5 griper in i NO-vägen genom att minska nedbrytningen av cGMP och därigenom förstärka vasodilatation. Sannolikt har behandlingen också antiproliferativa effekter. I SUPER-studien (Galiè et al., 2005) studerades sildenafils effekter på bland annat 6-minuters gångsträcka, funktionsklass och hemodynamik. Studien visade på signifikanta förbättringar för dessa end-points. Idag har endast ett läkemedel (sildenafil) inom denna grupp godkänts för användning vid PAH. Vid ESC i München nyligen presenterades dock data som skulle kunna tala för att ytterligare ett av läkemedlen med denna verkningsmekanism snart finns på marknaden.

Prostacyklinanaloger; En relativ brist på prostacyklin tros involverad i de förändringar som ses i lungkärlbädden vid PAH. Pro- ▶

stacyklin har vasodilaterande och trombocythämmande egenskaper. Det finns också belägg för viktiga antiproliferativa egenskaper. Det första läkemedlet i denna grupp var epoprostenol som fortfarande har en viktig terapeutisk roll vid PAH, speciellt för de svårast sjuka (funktionsklass IV). Flera studier har visat på positiva effekter vid idiopatisk PAH och PAH associerad med systemisk scleros (Rubin et al, 1990, Barst et al., 1996, Badesch et al., 2000). Epoprostenol är ofta ett effektivt läkemedel. Det finns dock uppenbara praktiska svårigheter pga. kort halveringstid, behov av kylning och kort hållbarhet. Läkemedlet måste ges som kontinuerlig infusion via en central venös ingång med de risker för exempelvis infektioner som detta innebär. Risken för allvarliga reboundsymptom vid oavsiktlig utsättning måste uppmärksammas. De praktiska svårigheterna med epoprostenol har stimulerat sökandet efter mer stabila prostacyklinanaloger. Iloprost är i Europa godkänt som inhalationsbehandling vid idiopatisk PAH i klass III (Olschewski et al., 2002). Även för detta preparat finns inslag av praktiska svårigheter då behandlingen ska ges 6–9 gånger per dygn. Inhalationsutrustningen har dock successivt förbättrats genom åren. På vissa håll används också iloprost för intravenös infusion som ett alternativ till epoprostenol. Beraprost är en oralt aktiv prostacyklinanalog som dock endast är godkänd i Japan. Randomiserade studier har inte varit helt övertygande och det förefaller osannolikt att preparatet kommer att godkännas i Europa. Det senaste tillskottet på prostacyklinfronten är treprostinil som på grund av förbättrad stabilitet kan ges subcutant vid rumstemperatur via en mikropump. Treprostinil har studerats på patienter med idiopatisk PAH samt PAH vid bindvävssjukdom och kongenital hjärtsjukdom (Simonneau et al., 2002) med signifikanta effekter på 6-minuters gångsträcka och hemodynamik. Det största problemet vid treprostinilbehandling är oftast lokal smärta vid infusionsstället, en smärta som kan vara svårhanterlig och ibland tvinga fram avbruten behandling. Intravenös behandling har studerats och kan vara ett alternativ då subcutan behandling inte fungerar, möjligen också som ett alternativ till epoprostenol pga. enklare handläggning. En spännande utveckling är de försök med inhalerat liksom peroralt treprostinil som nu pågår.

Bild 4



Långtidseffekter: Mycket av kunskapen kring naturalförloppet vid PAH baseras på data från NIH:s register där patienter följdes upp mellan 1981 och 1988 (D´Alonzo et al., 1991). Registret bekräftade bilden av en snabbt progredierande sjukdom med median-överlevnad på 2,8 år, fullt jämförbart med maligna sjukdomar. För patienter i funktionsklass IV var median-överlevnaden endast 6 månader. För vissa patientgrupper, exempelvis patienter med PAH associerad med systemisk scleros, tycks den genomsnittliga prognosen vara ännu dystrare. Denna mycket allvarliga bild gör att placebokontrollerade långtidsstudier inte är etiskt försvarbara. Följaktligen baseras mycket av våra kunskaper kring långtidseffekter vid modern behandling på jämförelser med historiska data eller överlevnad beräknad via en ekvation framtagen genom NIH-registret. Med denna uppenbara begränsning tycks det ändå som om modern behandling har inneburit en avgörande prognostisk förbättring. Detta förefaller gälla för samtliga behandlingsgrupper även om data nog än så länge tycks mest solida för epoprostenol (ex McLaughlin et al., 2002, Sitbon et al., 2002) och bosentan (ex McLaughlin et al., 2005). Långtidsdata från övriga preparat talar dock i samma riktning (ex Hoeper et al., 2000, Langleben et al., 2004, Lang et al, 2006)

Praktik: Vår kunskap om behandling baseras till stor del på relativt korta studier av olika preparat i singelterapi. Samtidigt är det uppenbart för alla som är engagerade i dessa patienter att singelbehandling ofta inte är tillräcklig. Redan finns data från mindre studier som visar på positiva effekter av olika kombinationsbehandlingar (Humbert et al., 2004, Ghofrani et al., 2002, Stiebellehner et al., 2003, Hoeper et al., 2004, McLaughlin et al., 2006). Flera studier pågår. I klinisk praxis är dock kombinationsbehandling, trots bristande evidens, ofta redan en realitet. Vanligast är sannolikt kombination av de två perorala preparatgrupperna, dvs. sildenafil och en endothelinreceptorblockare.

Inom PAH-kretsar diskuteras också det lämpligaste behandlingsupplägget. Bör man genast gå in kraftfullt med flera preparatgrupper eller är en mer gradvis upptrappning lämpligare? Vi har idag inga säkra svar. En mer målstyrd behandlingsstrategi har föreslagits av bland annat Hoeper et al. (2005).

Man ska inte heller glömma de kirurgiska behandlingsmetoder som fortfarande är avgörande när medikamentell behandling inte är tillräcklig. PAH är en etablerad indikation för lungtransplantation (ibland hjärt-lungtransplantation). Internationellt finns också viss erfarenhet av förmaksseptostomi vid sviktande högerhjärta, för symptomlindring och ibland som ”bridge” till transplantation.

Framtiden: Det finns inga tecken på att den snabba utvecklingen inom detta område kommer att stanna av. Redan idag provas ett flertal andra behandlingsprinciper. En svårighet blir att hitta patienter till adekvata studier, inte minst med tanke på att kombinationsbehandlingar över längre tid sannolikt kommer att vara nödvändiga för att adekvat bedöma effekten av nya preparat. En bidragande lösning kan möjligen vara register. Bild 4 visar en mycket sche-

Bild 5

matisk bild av nuvarande och föreslagna behandlingsprinciper. Bilden avser också att illustrera kombinationsproblematiken (ej reella kombinationer) när vi i framtiden vill genomföra studier.

Läkare och representanter för andra yrkesgrupper med intresse för pulmonell hypertension har samlats i Svensk Förening för Pulmonell Hypertension. Föreningen har tillsammans med UCR i Uppsala utvecklat ett nationellt register (SPAHR, Bild 5). Vi hoppas att därigenom kunna bidra till ett bättre omhändertagande och en långsiktigt bättre utveckling för patienter med pulmonell hypertension.

Utredning, behandling och uppföljning av dessa patienter är komplex och kräver specialkunskaper. För oss som är engagerade i dessa patienter förefaller det ytterst angeläget att patienterna omhändertas vid ett center med gedigen erfarenhet av dessa sjukdomar, ett PAH-center.

Hur gick det för patienten som presenterades i ingressen då?

På grund av den mycket allvarliga bilden insattes patienten snabbt på trippelbehandling med endothelinreceptorblockare, phosphodiesteras typ 5-hämmare och prostacyklinpreparat. Detta gav viss stabilisering och lite andrum. Dock ledde behandlingen i detta fall inte till någon definitiv förbättring. Patenten genomgick därför redan efter några månader en bilateral lungtransplantation, med mycket gott resultat.

Vi har kommit en bra bit på vägen men ännu är vi inte i mål!!

Björn Ekmehag
Verksamhetschef
VO Hjärtsvikt och klaffsjukdom
Hjärt- och Lungdivisionen
Universitetssjukhuset i Lund
Ordförande i Svensk Förening för Pulmonell Hypertension

Referenser:

Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France. Results from a National Registry. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1023-1030.

Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. Ann Rheum Dis 2003;62:1088-1093.

Farber HW, Loscalzo J. Mechanism of Disease: Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2004;351(16)1655-1665.

Budhiraja R, Tuder R, Hassoun P. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension. Circulation 2004;109(2):159-165.

Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. Nat Genetics 2000;26:81-84.

Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, et al. Familial Primary Pulmonary Hypertension (Gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. Am J Hum Genet 2000;67:737-744.

Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med 1987;107(2):216-223.

Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, et al. Early Detection of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis. A French Nationwide Prospective Multicenter Study. Arthritis Rheum 2005;52(12):3792-3800.

Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992;327:76-81.

ESC Guidelines. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2004;25:2243-2278.

Opitz CF, Ewert R, Kirch W, Pittrow D. Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter? Eur Heart J 2008;29:1936-1948.

Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002;346:896-903.

Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Circulation 2006;114:48-54.

Jais X, Ghofrani A, Hoeper MM, Lang I, et al. Bosentan for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): A randomized, placebo-controlled trial- BENEFIT. American Thoracic Society 2007. Abstract A896.

Galiè N, Rubin LJ, Hoeper MM, Jansa P, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008;371:2093-2100.

Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, et al. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension with the selective Endothelin-A receptor antagonist Sitaxsentan. J Am Coll Cardiol 2006;47:2049-2056.

Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, et al. Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. Circulation 2008;117:3010-3019.

Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2005;353:2148-2157.

Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. Ann Intern Med 1990;112(7):485-491.

Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, et al. A comparison of continu ous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996;334:296-301.

Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, et al. Continuous Intravenous Epoprostenol for Pulmonary Hypertension Due to the Scleroderma Spectrum of Disease. A Randomized, Controlled Trial. Ann Intern Med 2000;132:425-434.

Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, et al. Inhaled Iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002;347:322-329.

Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, et al. Continuous subcutaneous infusion of Treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with Pulmonary Arterial Hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:800-804.

D`Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, et al. Survival in patients with Primary Pulmonary Hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991;115:343-349.

McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in Primary Pulmonary Hypertension. The impact of Epoprostenol therapy. Circulation 2002;106:1477-1482.

Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in Primary Pulmonary Hypertension. Prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol 2002;40:780-788.

McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 2005;25:244-249.

Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeyer A, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. N Engl J Med 2000;342:1866-1870.

Langleben D, Hirsch AM, Shalit E, Lesenko L, et al. Sustained symptomatic, functional, and hemodynamic benefit with the selective Endothelin-A receptor antagonist, Sitaxsentan, in patients with Pulmonary Arterial Hypertension. A 1-year follow-up study. CHEST 2004;126:1377-1381.

Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, et al. Efficacy of long-term subcuaneous Treprostinil Sodium therapy in Pulmonary Hypertension. CHEST 2006;129:1636-1643.

Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. Eur Respir J 2004;24:353-359.

Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, et al. Combination therapy with oral Sildenafil and inhaled Iloprost for severe Pulmonary Hypertension. Ann Intern Med 2002;136:515-522.

Stiebellehner L, Petkov V, Vonbank K, Funk G, et al. Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous iv Epoprostenol in patients with Pulmonary Arterial Hypertension. CHEST 2003;123:1293-1295.

Hoeper, MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. Eur Respir J 2004;24:1007-1010.

McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, et al. Randomized study of adding inhaled Iloprost to existing Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1257-1263.

Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. Eur Respir J 2005;26:858-863.

Njurartärstenos

Historik, etiologi och epidemiologi

Historik

Redan 1898 beskrevs av Tigerstedt och Bergmann (1) förekomsten av renin, en blodtryckshöjande substans i njurcortex hos kaniner. Njurartärernas roll för uppkomsten av renovaskulär hypertension klargjordes 1934 av Goldblatt (2), som i en klassisk experimentell studie visade att partiell njurartärobstruktion ledde till förhöjt blodtryck (BT). Fibromuskulär dysplasi (FMD) som orsak till renovaskulär hypertension beskrevs först av Leadbetter 1938 (3). Kirurgisk revaskularisering av njurartärstenos (NAS) introducerades 1954 (4) och var den dominerande behandlingsformen fram till introduktionen av perkutan transluminal renal angioplastik (PTRA) på 1970-talet (5). PTRA har härefter successivt blivit den dominerande behandlingsformen vid NAS.

Etiologi

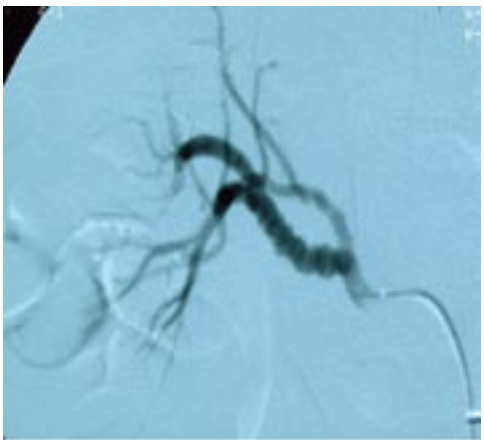
NAS kan ha olika orsaker, varav den viktigaste är ateroskleros, som förekommer främst hos patienter över 50 års ålder och orsakar ca 90% av fallen (figur 1). FMD är den vanligaste orsaken bland de övriga 10% av fallen. Ateroskerotiska lesioner är ofta ojämnt avgränsade, belägna proximalt i njurartären och förenade med ateroskleros i andra kärl. FMD är vanligare hos yngre patienter, främst kvinnor, och drabbar oftast mer distala delar av njurartären eller grenartärer. Lesionerna har ofta utseende av kaliberväxlingar (”string and beads”) vid angiografi (figur 2) (6).

Andra ovanliga orsaker till NAS är arteriter; Takayasu's sjukdom respektive jättecellsarterit vilka båda innebär akut kärlinflammation ledande till fibros som kan ge stenoser i bland annat njurartärerna. NAS kan även förekomma hos patienter med antifosfolipidsyndrom eller autoimmuna sjukdomar, polyarteritis nodosa, embolism eller dissektion i njurartären. Artären kan också utsättas för yttre kompression av tumörer, retroperitoneal fibros eller iatrogent i samband med t.ex. aneurysmkirurgi.

Epidemiologi

Renovaskulär hypertension beräknas föreligga hos cirka 1–5% av vuxna hypertonipatienter, och är vanligare vid terapiresistent eller svår hypertension (7). Prevalensen ökar med ökande ålder och är förhöjd hos patienter med andra aterosklerotiska manifestationer (8,9,10). Ultraljudsscreening av njurartärer hos individer över 65 år indikerar en prevalens på 7% (8), medan angiografiska studier hos patienter med känd ateroskleros i nedre extremiteterna ger incidenssiffror mellan 26 och 37% (8,11,12). Prevalensdata härstammar dock till stor del från äldre obduktionsstudier vilket sannolikt ger falskt förhöjda siffror eftersom de inte ger uppfattning om stenosens fysiologiska relevans. NAS beräknas svara för 5–16% av fall av ”end stage renal disease” (13,14,15,16).

Figur 1. Aterosklerotisk njurartärstenos.



Figur 2. Njurartärstenos orsakad av fibromuskulär dysplasi.

Naturalförlopp och fysiologi

Naturalförloppet

Naturalförloppet vid NAS är svårförutsägbart och har studerats på olika sätt. Ett flertal studier har givit data från selekterade populationer eller från tiden innan kärlprotektion med adekvat blodtryckskontroll och statinbehandling användes och är därför svårtolkade. Det finns begränsad information om tillfälligt upptäckt NAS i anslutning till hjärtkateterisering (17), och det har varit svårt att yttra sig om naturalförloppet vid NAS, eftersom många studier saknar ett primärt utfall. Man har fått förlita sig till surrogatmarkörer som minskning av njurartärdiameter, minskning i GFR och utveckling av njuratrofi (18,19,20). Flera sådana studier antyder att risken för utveckling av total ocklusion är liten.

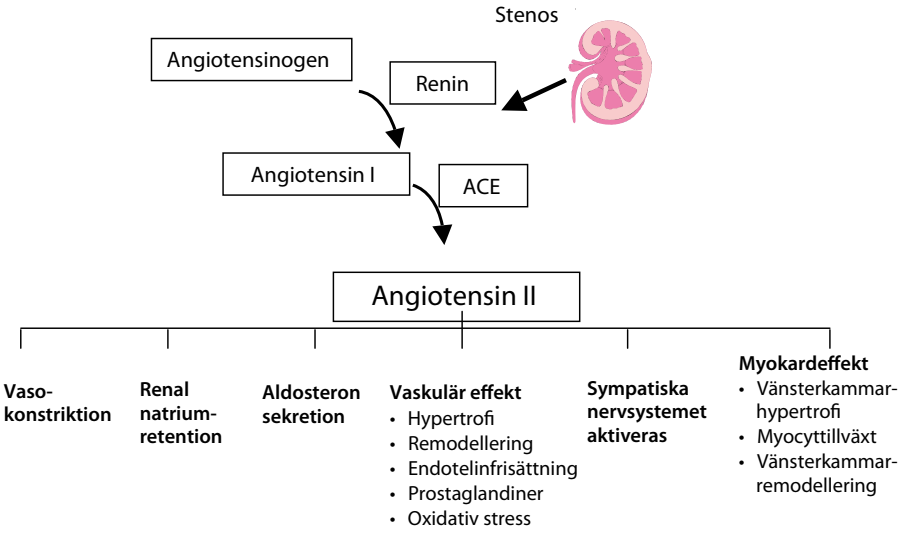
De absolut bästa prediktorerna för progress till terminal njursvikt är sannolikt GFR vid presentation och biopsiverifierad njurfibros (19,21). Det är uppenbart att progressiv njurfunktionsförlust inte enbart kan vara relaterad till NAS. Funktionella mått på skleros är bestämning av resistivt index vid njurdopplerundersökning och svårighetsgrad av proteinuri.

Patofysiologi vid renovaskulär hypertoni

Reduktionen av perfusionstrycket till en stenoserad njure kan ge en bestående förhöjning av blodtrycket via en aktivering av renin-angiotensinsystemet (22,23). Klassiska studier på experimentell unilateral NAS har visat att den kontralaterala ickestenotiska njuren utsöndrar natrium som svar på ökande blodtryck, vilket underhåller reninsekretionen från stenosnjuren. Vid NAS i singelnjure å andra sidan, är renin lågt och svaret på angiotensin II receptorblockad upphävt. Natriumretention via den stenoserade njuren ligger bakom den volymberoende hypertoni som utvecklas. Natriumutarmning via minskat intag och/eller diuretikatillförsel kan överföra en natriumberoende renovaskulär hypertoni till en angiotensinberoende (24). Studier på NAS hos människa kan bekräfta dessa observationer vid tidig experimentell renovaskulär hypertoni. ▶

Aktiveringen av renin-angiotensinsystemet som svar på minskat njurblodflöde vid stenosering av njurartär(er) är emellertid ett övergående fenomen. Framför allt i experimentella modeller har man funnit att andra vasokonstriktiva mekanismer inklusive oxidativ stress, som inte längre är direkt beroende av angiotensin II, tar över (25) (Fig 3). Det finns humana studier som visat att endoteldysfunktion mätt som försämrad vasodilatation på acetylkolin föreligger vid renovaskulär hypertoni, och förbättras vid angioplastik (26,27).

Andra system inkluderande frisättning av endotelin aktiveras under utveckling av renovaskulär hypertoni speciellt i närvaro av ateroskleros (28). Hos 61 patienter med njurartärstenos gav angioplastik en snabb övergående ökning i inflammationsmarkörer, men reducerad endotelinivå en månad efter intervention (29). Ökad aktivitet i sympatiska nervsystemet ses ofta möjligen medierat av rubbade afferenta signaler från den underperfunderade njuren och/eller förstärkning av nervstimuli i närvaro av angiotensin II (30).



Figur 3. Konsekvenser av njurartärstenos. Nedsatt blodflöde distalt om en stenos i njurartären leder till aktivering av renin-angiotentinsystemet åtminstone initialt. Ökad nivå av angiotensin II aktiverar flera ytterligare system och leder till bl.a blodtrycksstegring.

Misstänk NAS hos hypertensiva patienter med något eller några av följande karaktäristika:
• Behov av > 3 antihypertensiva droger för att kontrollera blodtrycket
• Hypertension med snabbt ökande s-kreatinin
• Kraftig s-kreatininstegring efter ACE-hämmare eller AII-blockerare
• Låg ålder (<30 år)
• Försämring av tidigare välkontrollerad hypertension
• Spontan hypokalemi
• Blåsljud över aorta eller njurartärer
• Oförklarade lungödem (”Flash pulmonary edema”)

Tabell 1.

Diagnostik

Screening för NAS göres med utgångspunkt från patientens anamnes och status enligt tabell 1. Hos patienter som blir aktuella för diagnosik kan sedan följande undersökningsmetoder användas.

Ultraljudsundersökning av njurar och njurartärer

Ultraljudsundersökning möjliggör mätning av njurarnas longitudinella diameter och kan användas som screening för NAS. En differens på mer än 1,5 cm mellan njurarna anses diagnostisk, och ses hos 60–70% av patienter med NAS (31). Dopplerundersökning visualiserar ibland stenoser direkt, speciellt de som är lokaliserade nära en njurartäravgång (32). Bestämmning av resistensindex anses prediktivt för effekten av PTRA och stentning vid aterosklerotisk NAS (33). Förhöjt resistensindex indikerar strukturella förändringar i njurens små blodkärl, och patienter med utsikt att ha nytta av PTRA identifieras av resistensindex <80, beräknat som [(1 – (slutdiastolisk flödeshastighet cm/s) / maximal systolisk flödeshastighet cm/s)]) X 100 (33). Nackdelar med ultraljudsundersökning är att tekniken är undersökarberoende och inte alltid visualiserar grenartärer eller accessoriska njurartärer, samt svårigheterna att undersöka patienter med obesitas eller störande tarmgas (34).

Captoprilrenografi (njurscintigrafi)

Genom captoprilrenografi värderas njurfunktionens beroende av angiotensin II. Vid positivt utfall försenar och reducerar pre-administration av 25–50 mg captopril upptaget av radioaktiv tracer, samt förlänger dess transit- och utsöndringstid. Undersökningen möjliggör bestämmning av separatfunktion vid unilateral NAS (35). Sensitivitet och specificitet minskar dock vid njursvikt, bilateral NAS, grenartärengagemang, samt hos patienter med enbart en fungerande njure. Med anledning av lägre sensitivitet och specificitet än nedan nämnda metoder rekommenderas inte längre captoprilrenografi som förstahandsundersökning (36, 37).

MR-angiografi

Kontrastförstärkt MR-angiografi (MRA) är en icke-invasiv teknik som med god säkerhet utesluter signifikant NAS. Falskt positiva fynd är däremot vanliga och graden av NAS överskattas ofta (38). Metoden identifierar kärl med diameter ned till 2–2,5 mm och medger därför inte visualisering av distala och intrarenala artärer (6). Specificitet och sensitivitet för gadoliniumförstärkt MRA är bättre än för ultraljud och renografi, och likvärdig med CT-angiografi (36,37). Gadoliniumtoxicitet gör dock att metoden inte bör användas hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning.

CT-angiografi

En annan teknik med jämförbar sensitivitet är datortomografisk angiografi (CTA), som dock innebär större stråldos och tillförsel av potentiellt nefrotoxiskt kontrastmedel. Med CTA avbildas både lumen och kärlväggen, men upplösningsförmågan är otillräcklig för att visa distala och intrarenala artärer (6). Specificiteten och sensitiviteten för CTA är bättre än för ultraljud och renografi, och likvärdig med gadoliniumförstärkt MRA (37). Vid

många centra används därför MRA eller CTA som andra undersökning efter ett positivt screeningtest med ultraljud eller captoprilrenografi.

Renal angiografi
När någon av ovan nämnda undersökningar talat för förekomsten av NAS och det föreligger klinisk indikation för att gå vidare till revaskularisering, utförs renal angiografi för konfirmering av diagnosen och invasiv behandling enligt nedan. Denna invasiva undersökning är fortfarande "gold standard" för diagnostik av NAS. Intraarterielll mätning av tryckgradient över stenosen rekommenderas i internationella guidelines (39) i samband med angiografi för att detektera patienter lämpade för invasiv behandling. Konsensus saknas dock avseende vilken medel- eller systolisk tryckgradient som indikerar hemodynamiskt signifikant NAS. En medeltrycksgradient över stenosen ≥ 10 mmHg predikterar dock gott kliniskt resultat efter dilatation (40).

Njurvenskateterisering med reninbestämmning kräver multipla invasiva kateteriseringar och används därför inte längre i praktiken.

Behandling
Medicinsk behandling
Vid aterosklerotisk NAS är lågdos acetylsalicylsyra och statinbehandling indicerade för att minska progressionen av ateroskleros. Hos patienter med FMD och ingen eller varierande grad av samtidig ateroskleros bör indikationen för sådan behandling värderas individuellt.

Kontrollerade studier har visat att blodtrycksreduktion sänker kardiovaskulär morbiditet och mortalitet (41). Alla patienter med renovaskulär hypertension bör därför behandlas till ett blodtryck på <140/90 mmHg i överenstämmelse med aktuella guidelines (42). Dessa anger 5 grupper av förstahandsmedel: ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare (ARB), beta-blockerare, Ca-antagonister och diuretika. Alla dessa läkemedelsklasser kan användas i behandlingen av renovaskulär hypertension. Hos patienter med bilateral NAS eller NAS i singelnjure bör dock renin-angiotensin systemet blockeras med försiktighet då njurfunktionen kan försämras på grund av läkemedlens dilaterande effekter på efferenta arterioli ledande till reduktion av perfusionstrycket efter stenosen. Detta kan reducera kapillärtrycket i glomeruli till under perfusionstryck (43). Måttliga ökningar av s-kreatinin är vanligt, men dessa återgår ofta när behandlingen avslutas. Akut njursvikt har dock beskrivits 1–14 dagar efter inledande av behandling (44).

Invasiv behandling
Kärlkirurgi var den enda behandlingsformen fram till början av 1980-talet då angioplastikmetoden (perkutan transluminal renal angioplastik, PTRA) utvecklades. Som aktiv behandlingsmetod har denna nästan helt ersatt njurkärlskirurgi. Kärlkirurgisk behandling används nu endast vid mycket komplicerade fall med aneurysmbildningar, multipla svåråtkomliga stenoser eller vid kombinerad aorta- och njurkärlssjukdom. Detta är stora ingrepp med åtminstone 1–2 veckors sjukhusvistelse, medan angioplastik är ett förhållandevis litet ingrepp, som bara kräver några dagars vårdtid. Angioplastik av njurartärerna har visat sig vara en möjlig behandlingsmetod vid såväl aterosklerotisk som fibromuskulär njurkärlssjukdom. Restenoser är ofta ett stort problem vid angioplastik i mindre kärl, men i njurkärlen som tillhör ett högflödesområde uppgår frekvensen restenos inte till mer än 15–20%. Angioplastiken kompletteras nu i många fall med stentning av njurartären. Ett endoluminalt stent är en armerad nätcylinder, som placeras i stenosområdet med radiologisk teknik, och håller kärllumen öppet. Denna metod är speciellt lämplig vid stenoser i avgången av njurartären från aorta, där angioplastik har svårt att trycka undan de aterosklerotiska placken och ge ett bestående resultat.
Man förväntar sig att patienter med ockluderande njurkärlssjukdom alltid vinner på att njurcirkulationen återställs, vilket också är fallet med den mindre grupp patienter som har fibromuskulär dysplasi i njurartären, där behandling med angioplastik/stent får tekniskt lyckat resultat i 90% av fallen. Patienter med aterosklerotisk njurartärstenos har däremot utbredd kärlsjukdom och ökad kardiovaskulär risk. De bör i första hand få optimal medicinsk behandling innefattande intensifierad blodtryckssänkning, lipidsänkande terapi, acetylsalicylsyra samt rökavvänjning. De flesta patienter av denna typ verkar ha nytta av blockad av RAS med antingen ACEI eller ARB. Man måste dock vara medveten om att kombinationen av njurartärstenos och RAS-hämning predisponerar för en funktionell nedgång i GFR beroende på ett sänkt filtrationstryck. Denna nedgång i njurfunktionen kan förstärkas genom elimination av angiotensininducerad vasokonstriktion av den efferenta arteriolen.

Det är svårt att förutsäga en individuell patients blodtryckssvar på angioplastik, men nyligen debuterad och/eller snabb progress av hypertoni (inom månader) är en stark prediktor för en gynnsam effekt av angioplastik. Dessutom förefaller sjunkande njurfunktion på basen av storkärlssjukdom samt återkommande hjärtsvikt med lungödematacker vara starka skäl för behandling med angioplastik/stent. Däremot förbättras knappast njurfunktionen efter angioplastik av en njurartärstenos i en njure som visat tecken på skrumpning (< 8 cm i längd) och i regel har småkärlssjukdom perifert om stenosen.

PTRA, tidigare och aktuella studier
Det finns 4 prospektiva randomiserade studier, som publicerats och/eller presenterats där medicinsk behandling har jämförts med angioplastik. De tre första har sammanslagits i en metaanalys och innefattar totalt 210 patienter (45,46,47,48). Jämfört med data från retrospektiva observationsstudier är angioplastikresultaten från dessa studier blygsamma även om en signifikant effekt på både systoliskt och diastoliskt blodtryck föreligger (-7 / -3 mm Hg). Vad gäller njurfunktionsutveckling leder inte behandling med angioplastik/stent vid aterosklerotisk njurkärssjukdom och försämrad njurfunktion till förbättring av densamma mätt som serumkreatinin eller skattat GFR (48). Det hindrar inte att vissa patienter erfar en klart förbättrad njurfunktion efter angioplastik av njurartärstenos. En metaanalys av 10 studier, där stent applicerats, visade att njurfunktionen förbättrades hos 26%, stabiliserades hos 48% och försämrades hos 26% av de patienter, som hade reducerad njurfunktion initialt (serumkreatinin > 133 mikromol/l (49). Tänkbara orsaker till försämring av njurfunktionen är ateroembolisk sjukdom, kärldissektion eller kontrastnefropati.

Den fjärde är en ännu inte publicerad studie, ASTRAL där 403 patienter med njurartärstenos och optimal medicinsk behandling har jämförts med lika många patienter, som genomgått angioplastik. Någon skillnad i serumkreatinin eller systoliskt blodtryck vid uppföljning (medel 27 månader) fanns inte. Denna studie, som är den största som hittills genomförts, är således negativ, och indikationerna för angioplastik måste därför vara mycket tydliga. De enda klara indikationerna för ▶

angioplastik hos en njurartärstenospatient idag är instabilitet i blodtrycksregleringen (≥ 3) antihypertensiva läkemedel), i njurfunktionen (stigande serumkreatinin) eller i hjärtfunktionen (hjärtsvikt eller lungödematacker).

Anders Gottsäter,
docent, överläkare,
Kärlcentrum, Universitetssjukhuset MAS,
205 02 Malmö, tel 040-338076,
anders.gottsater@med.lu.se

Hans Herlitz,
professor, överläkare,
Njurmedicinska Kliniken,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset,
413 45 Göteborg, tel 031-3428477,
hans.herlitz@medic.gu.se

Referenser:

1. Tigerstedt R, Bergmann PG. Niere und kreislauf. Scand Arch Physiol 1898; 8:223-71.
2. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RJ, et al. Studies on experimental hypertension . The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J Exp Med 1934; 59:347-79.
3. Leadbetter WF, Burkland CE. Hypertension in unilateral renal disease. J Urol 1938:39:611-6.
4. Freeman NE, Leeds FH, Elliott WG et al. Thromboendarterectomy for hypertension due to renal artery occlusion. J Am Med Assoc 1954; 156: 1077-9.
5. Gruntzig A, Hopff H. Perkutane rekanalisation chronischer arterieller verschlusse mit einem neuer dilatationskatheter: Modification der Dotter-technik. Dtsch Med Wochenschr 1974; 99:2502-10.
6. Jyoti Das C, Neyaz Z, Thapa P, Sharma S, Vashist S. Fibromuscular dysplasia of the renal arteries: a radiological review. Int Urol Nephrol 2007; 39:233-8.
7. Davis BA, Crook JE, Vestal RE et al. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. N Engl J Med 1979; 301:1273-6.
8. Hansen, KJ Edward MS, Craven TE et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. J Vasc Surg 2002; 36: 443-5.
9. Schwartz CJ, White TA. Stenosis of renal artery: an unselected necropsy study. BMJ 1964; 2:1415-21.
10. Holley KE, Hunt JC, Brown AL Jr et al. Renal artery stenosis; a clinical-pathologic study in normotensive and hypertensive patients. Am J Med 1964; 37:14-22.
11. Olin JW, Melia M, Young JR et al. Prevalence of atherosclerotic RAS in patients with atherosclerosis elsewhere. Am J Med 1990; 88: 46N–51N.
12. Iglesias JI, Hamburger RJ, Feldman L et al. The natural history of incidental renal artery stenosis in patients with aortoiliac vascular disease. Am J Med 2000; 109:642-7.
13. Rimmer JM, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. Ann intern Med 1993; 118:712-9.
14. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG et al. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes; a 20 year clinical experience. Am J Kidney Dis 1994; 24:622-9.
15. Scoble JE, Maher ER, Hamilton G et al. Atherosclerotic renovascular disease causing renal impairment; a case for treatment. Clin Nephrol 1989; 31:119-22.
16. van Ampting JM, Penne EL, Beek FJ et al. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis. Nephrol Dial Transplant 2004; 19:260-1.
17. Crowley JJ, Santos RM, Peter RH et al. Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. Am Heart J 1998;136:913-8
18. Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE et al. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. Circulation 1998;98:2866-72
19. Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? JASN 2004;15:1974-82
20. Caps MT, Zierler RE, Polissar NL et al. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. Kidney Int 1998;53:735-42
21. Wright JR, Duggal A, Thomas R, et al. Clinicopathological correlation in biopsy-proven atherosclerotic nephropathy: implications for renal functional outcome in atherosclerotic renovascular disease. Nephrol Dial Transplant 2001;16:765-70
22. DeForrest JM, Knappenberger RC, Antonaccio MJ et al. Angiotensin II is a necessary component for the development of hypertension in the two-kidney, one clip rat. Am J Cardiol 1982;49:1515-7
23. Basso N, Terragno NA. History about the discovery of the renin-angiotensin system. Hypertension 2001;38:1246-9
24. Gavras H, Brunner HR, Vaughan ED et al. Angiotensin-sodium interaction in blood pressure maintenance of renal hypertensive and normotensive rats. Science 1973;180:1369-70
25. Lerman LO, Nath KA, Rodriguez-Porcel M et al. Increased oxidative stress in experimental endovascular hypertension. Hypertension 2001;37:541-6
26. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K et al. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. N Engl J Med 2002;346:1954-62
27. Parildar M, Parildar Z, Oran I et al. Nitric oxide and oxidative stress in atherosclerotic renovascular hypertension: Effect of endovascular treatment. J Vasc Interv Radiol 2004;14:887-92
28. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. N Engl J Med 1991;325:997-1001
29. Alhadad A, Guron G, Fortuna-Nowakowska E, et al. Renal angioplasty causes a rapid transient increase in inflammatory biomarkers, but reduced levels of interleukin-6 and endothelin-1 one month after intervention. J Hypertens 2007;25:1907-14.
30. Grisk O, Rettig R. Interactions between the sympathetic nervous system and the kidneys in arterial hypertension. Cardiovasc Res 2004;61:238-46
31. Safian RD, Textor SC. Renal artery stenosis. N Engl J Med 2001; 344:431-42.
32. Krumme W, Blum U, Schwertfeger E, et al. Diagnosis of renovascular disease by intra-extrarenal Doppler scanning. Kidney Int 1996; 50:1288–92.
33. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal artery stenosis. N Engl J Med 2001; 344:410-7.
34. Hansen KJ, Tribble RW, Reavis SW, et al. Renal duplex sonography: evaluation of clinical utility. J Vasc Surg 1990; 12:227-36.
35. Woolfson RG, Neild GH. The true clinical significance of renography in nephrourology. Eur J Nuc Med 1997; 24: 557-70.
36. Eklöf H, Ahlström H, Magnusson A, et al. A Prospective Comparison of Duplex Ultrasonography, Captopril Renography, MRA, and CTA in Assessing Renal Artery Stenosis. Acta Radiol. 2006; 47:764-74.
37. Vasbinder BGC, Nelemans PJ, Kessels AGH, et al. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. Ann Intern Med 2001; 135:401–11.
38. Leung DA, Hoffmann U, Pfammatter T, et al. Magnetic resonance angiography versus duplex sonography for diagnosing renovascular disease. Hypertension 1999; 33:726 –31.
39. Martin LG, Rundback JH, Sacks D, et al. Quality improvement guidelines for angiography, angioplasty and stent placement in the diagnosis and treatment of renal artery stenosis in adults. J Vasc Interv Radiol 2002; 13: 1069–83.
40. Alhadad A, Mattiasson I, Ivancev K, et al. Mean pressure gradient in renal artery stenosis (RAS) before and after percutaneous transluminal renal angioplasty (PTRA) regarding initial effect and long-term outcome. Useful or not ? J Renovasc Dis 2006; 4:7-13.
41. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362:1527–35.
42. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 2007; 28:1462-1536.
43. Ramos F, Kotliar C, Alvarez D el al. Renal function and outcome of PTRA and stenting for atherosclerotic renal artery stenosis. Kidney Int 2003; 63:276-82.
44. Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, et al. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal artery stenosis or renal artery stenosis in a solitary kidney. N Engl J Med 1983; 308:373-6.
45. Webster J, Marshall F, Abdallah M, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal arter stenosis. J Hum Hypertens 1998;12:329-35
46. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al, for the Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal artery stenosis. N Engl J Med 2000;342:1007-14
47. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, et al. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Hypertension 1998;31:822-9
48. Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. Nephrol Dial Transplant 2003;18:298-304
49. Isles CG, Robertson S, Hill D. Management of renovascular disease: a review of renal artery stenting in ten studies. Q J Med 1999;92:159-67

TRANSCEND
– belyser en viktig frågeställning

Rapport från satellitsymposium, European Society of Cardiology, München
30 Augusti – 3 September 2008

Det europeiska kardiologsällskapets årliga kongress är i samma storleksordning som de amerikanska hjärtkongresserna. Fler än 27 500 delegater från främst hela Europa, men även andra delar av världen mötte upp i München. Programmet höll en mycket hög klass och under drygt 360 vetenskapliga sessioner redovisades en stor mängd data inom alla delar av kardiologin. Bland översiktsföreläsningar, utbildningssessioner, specialsymposier och enskilda presentationer, ett stort antal posters inte att förglömma, hölls även en rad intressanta "Hot Line"- och "Clinical Trial Update"-sessioner, som belyste resultat från kliniska studier med specifika frågeställningar. Här följer en kort rapport av resultatet i en undersökning som presenterades under en Hot Line-session och som med all rätt tilldrog sig stor uppmärksamhet – *"Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease" (TRANSCEND)*. Moderatorer var ESCs nuvarande ordförande Roberto Ferrari, Ferrara och Jeroen Bax Leiden. Den välkände Salim Yusuf, Hamilton, hade annonserats som presentatör men kunde på grund av sjukdom inte närvara. Presentationen hölls istället av kollegan Koon Teo och "discussant" efter framförandet var Karl Swedberg, Göteborg.

ACE-hämmare har i en rad undersökningar övertygande visats reducera kardiovaskulär morbiditet och mortalitet bland patienter med kardiovaskulär sjukdom eller diabetes med hög risk och utgör idag en av grundpelarna i terapiarsenalen vid hjärt- och kärlsjukdom. Medlen blockerar dock inte all produktion av angiotensin II (AII), varför direkt blockad av AII-receptorerna och därigenom hämning av AIIs ogynnsamma effekter åtminstone teoretiskt borde vara effektivare. Vidare minskar ACE-hämmare nedbrytningen av bradykinin, vilket visserligen ger ökad vasodilatation, men anses samtidigt öka risken för oönskade effekter som hosta och i sällsynta fall angioödem. Besvärande hosta har rapporterats förekomma hos upp till 20% av särskilt kvinnor, som behandlas med ACE-hämmare.

ONTARGET och HOPE

Ända sedan den första **angiotensinreceptorblockeraren (ARB)** losartan introducerades för kliniskt bruk, har frågor om vilken typ av RAAS-hämmande medel som är effektivast och om ytterligare behandlingsvinst kan erhållas om ACE-hämmare och ARB används i kombination varit aktuella. Dessa frågor belystes uttömmande under American College of Cardiology's (ACC) årliga kongress i Chicago i våras. Då redovisades resultatet från den största interventionsstudie som startats med en ARB – **"Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial" (ONTARGET)**.

Syftet med ONTARGET var att värdera om telmisartan och ACE-hämmaren ramipril har likvärdig effekt på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet och vidare om kombinationen av de båda medlen ger ▶

ett fullständigare skydd mot AIIs skadliga effekter och därmed en större preventionseffekt än när medlen används var för sig. Man ville även veta om telmisartan och ramipril tolereras i samma utsträckning. ONTARGET är den första stora undersökning där en ARB och en ACE-hämmare har jämförts och kombinerats i den aktuella patientgruppen för att belysa dessa frågeställningar. I studien inkluderades drygt 26600 patienter med kärlsjukdom eller diabetes med organpåverkan, med eller utan hypertoni. De inklusionskriterier som tillämpades i ONTARGET hade stora likheter med de som användes i den uppmärksammade ”landmarkstudien” **”Heart Outcomes Prevention Evaluation” (HOPE)**, där effekten av ramipril och placebo jämfördes. Det primära effektmåttet var nästan detsamma i båda studierna, i HOPE sammanlagt kardiovaskulär mortalitet, hjärtinfarkt samt stroke och i ONTARGET även hospitalisering på grund av hjärtsvikt. Resultatet i ONTARGET visade att telmisartan och ramipril hade likvärdig effekt på antalet primära händelser (RR 16,7 vs 16,5%, 95% CI 1.01 (0.94–1.09), medan telmisartan tolererades bättre av patienterna. Kombination av de båda medlen gav inte någon ytterligare behandlingsvinst (RR 16,3%), men tolererades sämre. ONTARGET har tidigare beskrivits utförligt i denna tidning (nr 3, 2006) och resultatet redovisades i nr 2, 2008.

Patientkaraktäristik initialt (%)

	ONTARGET	TRANSCEND	HOPE
Randomiserade (n)	**25.620**	**5.926**	**9.541**
Ålder (år)	**66,4**	**66,9**	**65,9**
Kvinnor	**26,7**	**43,0**	**26,7**
Koronarsjukdom	**74,6**	**74,6**	**78,2**
Perifer kärlsjukdom	**13,5**	**11,3**	**13,9**
Stroke/TIA	**20,8**	**22,0**	**6,4**
Hypertoni	**68,7**	**76,4**	**46,6**
Diabetes	**37,5**	**35,7**	**38,3**

TRANSCEND – resultat

	Telmisartan	Placebo		
(n)	**2.954**	**2.972**	**HR (95% CI)**	**p**
Primära händelser **Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, hospitalisering pga. hjärtsvikt**	**465 (15,7%)**	**504 (17%)**	**0.92 (0.81–1.05)**	**0.2158**
Sekundärt effektmått **Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke**	**384 (13%)**	**440 (14,8%)**	**0.87 (0.76–1.00)**	**0.0475**

TRANSCEND

Samtidigt med ONTARGET startades **TRANSCEND**, där syftet primärt var att undersöka om långtidsbehandling med telmisartan jämfört med placebo, som tillägg till standardterapi, minskar risken för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke och behovet av sjukhusvård på grund av hjärtsvikt, bland patienter som inte tolererat behandling med ACE-hämmare. Den främsta orsaken till denna intolerans var hosta hos 82% av patienterna. Sekundärt värderades även behandlingens effekt på risken för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke, som var det primära effektmåttet i HOPE. I TRANSCEND rekryterades patienter från 630 centra i 40 länder. Efter tre veckors runinperiod, varav en vecka med placebo följt av två veckor med telmisartan 80 mg/dag, randomiserades 5926 patienter till dubbelblind tilläggsbehandling med telmisartan 80 mg/dag (2954) eller placebo (2972). Uppföljningen var median 56 månader. Jämfört med ONTARGET och HOPE, omfattade TRANSCEND initialt proportionellt fler kvinnor samt fler patienter med hypertoni och sådana som hade drabbats av stroke/TIA.

Patienterna i TRANSCEND var initialt välbehandlade. Ungefär lika många i telmisartan- och placebogruppen fick trombocytaktiva läkemedel (79,8 vs 79,0%), betablockerare (59,3 vs 57,2%), diuretika (33,2 vs 32,8%), kalciumantagonister (39,9 vs 40,4%) och statiner (55,7 vs 54,7%). När studien avslutades behandlades dock signifikant fler patienter i placebogruppen med diuretika (40,0 vs 33,7%) och kalciumantagonister (45,9 vs 38,0%), jämfört med dem som behandlades med telmisartan (p<0.0001 i båda fallen).

Resultat

Bland patienter som randomiserades till behandling med telmisartan eller placebo, var systoliskt blodtryck i sittande initialt 140,7 vs 141,3 mm Hg. Under studiens gång var blodtrycket i medel 4 mm Hg lägre med telmisartan än med placebo. Antalet patienter som **avbröt** permanent var färre med telmisartan än med placebo (21,6 vs 23,7%, p=0.055) och i de flesta fall var orsakerna till behandlingsavbrott ospecifika. Specifika orsaker var hypotension (29 vs 16), hosta (15 vs 18), njursjukdom (24 vs 13), diarré (7 vs 2), angioödem (2 vs 3) och synkope (1 vs 0). Totalt fullföljde 5 908 patienter och resultatanalysen redovisades enligt ”intention to treat”.

Färre patienter drabbades av **primära händelser** (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, eller hospitalisering på grund av hjärtsvikt) med telmisartan än med placebo, men skillnaden mellan grupperna nådde inte statistisk signifikans (465 (15,7%) vs 504 (17%), HR 0.92, 95% CI 0.81–1.05, p=0.2158). Antalet sekundära händelser (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke) var signifikant färre med telmisartan än med placebo (384 (13%) vs 440 (14,8%), HR 0.87, 95% CI 0.76–1.00, p=0.0475. Hänsyn till systoliskt blodtryck förändrade inte resultatet nämnvärt. Inte heller vid en omfattande subgruppsanalys av studiens primära händelser framkom det någon grupp som avvek signifikant.

Bland komponenterna i studiens primära effektmått reducerades risken för hjärtinfarkt med telmisartan, jämfört med placebo (116 (3,9%) vs 147 (5%), HR 0.79, 95% CI 0.62–1.01), likaså risken för stroke (112 (3,8%) vs 136 (4,6%), HR 0.83, 95% CI 0.64–1.06). Skillnaderna mellan grupperna var dock inte statistiskt signifikanta. Inte heller antalet kardiovaskulära dödsfall eller antalet hospitaliseringar på grund av hjärtsvikt skiljde sig signifikant mellan grupperna (227 (7,7%) vs 223 (7,5%), HR 1.03, 95% CI 0.85–1.24 respektive

134 (4,5%) vs 129 (4,3%), HR 1.05, 95% CI 0.82–1.34). Total mortalitet var lika i båda grupperna. Det kombinerade antalet makrovaskulära komplikationer (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) och mikrovaskulär sjukdom (laserbehandling för retinopati, fördubblat s-kreatinin, ny makroalbuminuri eller dialys) var signifikant mindre uttalat med telmisartan än med placebo (523 (17,7%) vs 587 (19,8%), HR 0.89, 95% CI 0.79–1.00, p=0.049). **Konklusionen** var att telmisartan gav en minskning av antalet primära händelser som inte var signifikant, jämfört med placebo, medan risken för sekundära händelser (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) reducerades signifikant (13%, p=0.048). Risken för utveckling av hjärtsvikt påverkades inte av telmisartan och preparatet tolererades väl bland patienterna, som tidigare inte tolererat ACE-hämmare.

Ingen effekt på hjärtsvikt

Under presentationen refererades även sammanlagda data från en prespecificerad analys av resultaten i dels TRANSCEND och dels **PRoFESS**. I den senare studien jämfördes effekten av telmisartan och placebo under 2,5 år, på drygt 20000 patienter som nyligen drabbats av ischemisk stroke. Det visades då att kombinerat kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke och hospitalisering på grund av hjärtsvikt inte påverkades signifikant i studierna var för sig. Om resultaten från de båda studierna slogs samman, erhölls dock en reduktion av antalet händelser med telmisartan, jämfört med placebo, som var signifikant (1832 av 13 100 (14%) vs 1967 av 13 158 (14,9%), OR 0.93, 95% CI 0.86–0.99, p=0.026). Ytterligare analys visade att skillnaden i antalet händelser under de första 6 månaderna efter randomisering inte var signifikant (p=0.075), medan så var fallet efter 6 månaders behandling (p<0.001). Denna observation talar för att en fördröjning skedde innan den preventiva effekten av ARB erhölls.

Att telmisartan inte påverkade behovet av hospitalisering på grund av hjärtsvikt i varken TRANSCEND eller PRoFESS var överraskande, särskilt mot bakgrund av att ACE-hämmaren ramipril minskade risken för hjärtsvikt signifikant i HOPE. En möjlig förklaring kan vara att populationen i TRANSCEND hade en lägre risktillhörighet än patienterna i HOPE. Samtidigt förtjänar att nämnas att inte heller i ONTARGET minskade risken för hjärtsvikt med telmisartan, jämfört med ramipril. En metaanalys av tre studier med ACE-hämmare – HOPE samt **PEACE** med trandolapril och **EUROPA** med perindopril, visade övertygande att behovet av sjukhusvård på grund av hjärtsvikt minskade signifikant under behandling med ACE-hämmare. Att telmisartan förebygger hjärtsvikt mindre effektivt än ACE-hämmare kan därför inte uteslutas. Resultatet i TRANSCEND när det gäller hjärtsvikt skulle även kunna vara ett utslag av slumpen.

ACE-hämmare i första hand

Karl Swedberg, Göteborg, kommenterade resultatet i TRANSCEND och inledde med att påminna om erfarenheter med ACE-hämmare på kardiovaskulära händelser i studierna HOPE, PEACE, EUROPA och **QUIET** (quinapril). Vidare visades resultat från den uppmärksammade **CHARM**, där drygt 2 000 patienter med kronisk hjärtsvikt och nedsatt vänsterkammarfunktion, som inte tolererat tidigare terapi med ACE-hämmare, behandlades med ARB kandesartan eller placebo under drygt 3,5 år. Under uppföljningen reducerades antalet primära händelser som var sammanlagt kardiovaskulär död och hospitalisering på grund av försämrad hjärtsvikt signifikant med kandesartan, jämfört med placebo (334 (33%) vs 406 (40%, HR 0.77, 95% CI 0.67–0.89, p=0.0004). Både antalet patienter som behövde sjukhusvård på grund av hjärtsvikt och antalet hospitaliseringar var signifikant färre med kandesartan, jämfört med placebo (RRR 32% respektive 27%, p=0.0001). I ONTARGET erhölls ingen effekt av telmisartan, jämfört med ramipril, på behovet av hospitalisering på grund av hjärtsvikt (4,6 vs 4,1%) och så inte heller i TRANSCEND (4,5% vs 4,3%). Vid jämförelse av resultaten i de olika studierna måste dock beaktas att patientpopulationerna och därmed risktillhörigheten skiljer sig dem emellan. Jämförelse mellan ONTARGET och HOPE visade att telmisartan och ramipril gav likvärdig reduktion av antalet primära händelser. I TRANSCEND var telmisartan dock inte klart effektivare än placebo.

Som jämförelse användes incidenserna kardiovaskulära händelser i behandlingsgrupperna i HOPE och PEACE. Placebogrupperna i dessa studier tillhörde olika risknivåer, vilket även återspeglades i studiernas utfall. Ett budskap var att om tidigare neurohormonell aktivering var otillräcklig i ONTARGET och TRANSCEND, så kunde detta vara förklaringen till att inte utvecklingen av hjärtsvikt påverkades av telmisartan. Jämförelse med andra studier där ARB givits till patienter med hjärtsvikt (CHARM och ValHeFT) gav stöd åt denna teori.

Sammanfattningen var att primärpreventiva vaskulära effekter av att hämma renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) med ARB som mest är modesta och erhålls först efter ett halvt till ett års terapi. Rekommendationen var därför att ACE-hämmare bör användas i första hand vid vaskulär prevention. Då ARB inte har dokumenterats vara överlägsna ACE-hämmare utan i bästa fall likvärda, kan medlen då användas som alternativ till patienter som inte tolererar ACE-hämmare? Ja, om HOPE-kriteria tillämpas förefaller det rimligt att använda telmisartan som alternativ vid ACE-hämmarintolerans. Mekanismerna bakom avsaknad av preventiv effekt mot hjärtsvikt av telmisartan är inte kända. Till patienter som har hjärtsvikt rekommenderades de ARB som är dokumenterade vid detta sjukdomssyndrom (kandesartan, valsartan).

Kliniska slutsatser

- **Primärpreventiva effekter av ARB är som bäst måttliga.**
- **Effekten erhålls efter 0,5–1 års behandling.**
- **ACE-hämmare rekommenderas som förstahandsmedel vid vaskulär prevention.**
- **Om HOPE-kriteria tillämpas är det rimligt att använda telmisartan som ett alternativ till patienter som inte tolererar ACE-hämmare.**
- **Mekanismerna bakom avsaknad av preventiv effekt på hjärtsvikt av ARB är inte kända. Vid redan utvecklad hjärtsvikt rekommenderas de ARB som är dokumenterade (kandesartan, valsartan).**

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

Lägre HbA1c minskar risken att utveckla hypertoni vid typ 1-diabetes

Det är i år 15 år sedan den epokgörande amerikanska studien Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) publicerades (1). Patienterna i DCCT, som alla hade typ 1-diabetes, hade randomiserats till antingen intensiv eller konventionell diabetesbehandling, som pågick under genomsnittligen 6,5 års tid. Genomsnittligen över tid nådde man knappt två procentenheter lägre i HbA1c-värde i den intensivbehandlade gruppen än i den konventionellt behandlade gruppen. Huvudfyndet i DCCT var att sådan intensifierad glukometabol kontroll vid typ 1-diabetes dramatiskt fördröjde debuten och progressen av kliniskt relevanta mikrovaskulära diabeteskomplikationer, såsom retinopati, nefropati och neuropati. Även risken för makrovaskulära komplikationer minskade, men inte statistiskt signifikant. Nu kommer nya data om hur denna skillnad i glukometabol kontroll kan påverka långtidsrisken att utveckla hypertoni.

I DCCT inkluderades relativt unga patienter (13–39 år) med typ 1-diabetes, som vid studiestarten inte hade hypertoni, lipidrubbning eller tidigare kända allvarliga diabeteskomplikationer. I den konventionellt behandlade gruppen siktade man framför allt på att undvika symptom på hyper- och hypoglykemi, och insulinbehandlingen utgjordes av en till två dagliga injektioner. Doserna korrigerades sällan utifrån patienternas egna blodsockermätningar. I den intensivbehandlade gruppen användes istället antingen insulinpump eller minst tre dagliga insulininjektioner, med föreskrivna målvärden för blodsockernivå före och efter måltid enligt patienternas egna mätningar, vilka utfördes minst fyra gånger dagligen. Mycket goda resultat erhölls vad gäller risken att utveckla mikrovaskulära diabeteskomplikationer, men vad gäller de makrovaskulära diabeteskomplikationerna kunde en signifikant riskminskning inte visas när studien avslutades. Genom att fortsätta att följa majoriteten av patienterna från DCCT i den uppföljande observationsstudien Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), har man kunnat studera långtidseffekter av den intensifierade behandlingen långt efter det att interventionsstudien avslutats. De patienter som fullföljt DCCT erbjöds att efter studiens avslutande återkomma på årliga kontroller inom ramen för EDIC, där blodtrycket mättes och HbA1c kontrollerades, och där de även fyllde i en läkemedelsenkät rörande bland annat blodtryckssänkande läkemedelsbehandling. Observera dock att några interventioner inte förekom längre: det rörde sig nu om en ren observationsstudie, med syftet att värdera hur länge de positiva effekter som uppnåtts under DCCT kvarstod. Behandlingsansvar och läkemedelstitrering sköttes nu av patienternas ordinarie diabetesläkare utan rekommendationer kring målvärden eller behandlingsstrategier från studieledarna. Man kunde 2005, alltså 12 år efter att DCCT avbrutits, visa att den förbättrade glukoskontroll som uppnåddes i den intensivbehandlade gruppen var associerad med 57% statistiskt signifikant lägre risk att drabbas av det sammanlagda effektmåttet icke-dödlig stroke, icke-dödlig hjärtinfarkt och död i hjärtkärlsjukdom (2).

God metabol kontroll skyddar mot hypertoni

Man har nu även undersökt sambandet mellan metabol kontroll under DCCT-studien och risken att sedermera utveckla hypertoni (3). Nyinsjuknande i hypertoni definierades som två blodtrycksmätningar ≥ 140/90 mmHg eller blodtryckssänkande läkemedelsbehandling som påbörjats med hypertoni som indikation, vid två konsekutiva årsbesök. De patienter som randomiserats till intensivbehandling under DCCT hade lägre risk att utveckla hypertoni under EDIC-uppföljningen (hazard ratio 0.76; 95% konfidensintervall 0.64–0.92) jämfört med de patienter som behandlats konventionellt. En tidigare fyraårsuppföljning inom ramen för EDIC har visat att nyupptäckt mikroalbuminuri och progress till albuminuri förekom mindre ofta i den grupp som tidigare intensivbehandlats (4), och man skulle utifrån dessa fynd kunna tänka sig att det är denna njurskyddande effekt av intensivbehandlingen som på längre sikt förebygger utveckling av hypertoni. Så verkar dock inte vara fallet: den minskade risken att utveckla hypertoni efter intensivbehandling kvarstod statistiskt signifikant efter justering för genomsnittlig grad av albuminuri. Det visade sig däremot att om man justerade för det genomsnittliga HbA1c-värdet som uppnåtts under DCCT, så försvann den hypertoni-protektiva effekten av intensivbehandling. Det verkar med andra ord som om suboptimala blodsockernivåer bidrar till utvecklingen av hypertoni vid typ 1-diabetes, oberoende av diabetesnefropati.

Långtidsperspektiv

Det är inte oväntat att dålig glukometabol kontroll kan bidra till utveckling av hypertoni, om man betänker de många strukturella och funktionella förändringar som kan induceras av kronisk hyperglykemi: minskad produktion av intracellulära antioxidanter leder till försämrat skydd mot oxidativ stress, så kallade advanced glycation end products (AGE) anrikas i såväl plasma som i extracellulär matrix, och ökad aktivering av enzymet PKC leder till minskad produktion av kärldilaterande NO (5). En intressant aspekt på fynden från DCCT och EDIC är dock att det vid typ 1-diabetes uppenbarligen kan dröja flera år innan den makrovaskulära nyttan av optimerad glukometabol kontroll kan synliggöras. Efter den genomsnittliga behandlingstiden i DCCT syntes ingen skillnad avseende nyupptäckt hypertoni, men nu när data från långtidsuppföljningen blivit tillgängliga, blir skillnaden tydlig. På samma sätt förhåller det sig med den subgrupp av patienter som inom ramen för EDIC genomgått ultraljudsmätning av intima-media-tjockleken i carotis-kärlen (6). Vid det första mättillfället, ca ett till två år efter det att DCCT avslutats, skiljde sig inte intima-media-tjockleken för dessa patienter från den som uppmättes i en åldersmatchad kontrollpopulation utan diabetes. När mätningarna upprepades cirka sex år senare, hade patienterna med typ 1-diabetes dock högre värden än försökspersonerna utan diabetes i kontrollgruppen. Det visade sig nu att bland de patienter som hade typ 1-diabetes och som tidigare intensivbehandlats, hade intima-media-tjockleken inte progredierat lika snabbt som i den grupp av patienter med typ 1-diabetes som tidigare behandlats konventionellt. Denna fördröjda skyddseffekt har förklarats i termer av förekomst av ett ”metabolt minne”. De hyperglykemi-inducerade förändringar ▶

som bidrar till utveckling av hypertoni och makrovaskulära komplikationer är uppenbarligen långsamma biologiska processer som tar flera år i anspråk. Till detta bidrar sannolikt även att intensifierad insulinbehandling ofta är associerad med viktuppgång och ogynnsamma förändringar i lipidprofilen, som kan tänkas initialt maskera den makrovaskulära nyttan av en förbättrad glukometabol kontroll. Man kan i detta sammanhang också dra en parallell till den nyligen publicerade observationella långtidsuppföljningen av DCCT-studiens motsvarighet inom typ 2-diabetesvården, The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), där patienter med nyupptäckt typ 2-diabetes randomiserades till intensiv blodsockersänkande behandling med antingen sulfonylurea eller insulin, eller till kostbehandling. Vid en observationell långtidsuppföljning har man nu, tio år efter studiens avbrytande, kunnat visa nytta av intensifierad glukometabol kontroll även på makrovaskulära effektmått (7), vilket inte övertygande lät sig göras omedelbart efter studiens avslutande (8).

Välkomna data om patienter med typ 1-diabetes

Mycket av vad vi idag vet om sambanden mellan diabetes och kardiovaskulära strukturella och funktionella förändringar kommer från studier av patienter med typ 2-diabetes, där det i epidemiologiska material kan vara svårt att särskilja effekten av kronisk hyperglykemi från den av kronisk hyperinsulinemi. De data som här refererats från DCCT och EDIC lyfter fram betydelsen av att uppnå god blodsockerkontroll för patienter med typ 1-diabetes, och visar även vikten av att ha en långsiktig behandlingsstrategi vid prevention av makrovaskulära diabeteskomplikationer. De behandlingsinsatser vi gör idag, kan mycket väl komma våra patienter till godo många år framöver.

Magnus Wijkman

Referenser:

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.
2. The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353: 2643-2653.
3. The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Insulin therapy, hyperglycemia, and hypertension in type 1 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2008; 168: 1867-1873.
4. The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med 2000; 342: 381-389.
5. Brownlee, M. The pathobiology of diabetic complications – a unifying mechanism. Diabetes 2005; 54: 1615-1625.
6. The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med 2003; 348: 2294-2303.
7. Holman R, Paul S, Bethel M, Matthews D, Neil H. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359:1577-89.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;L 354: 837-853.

Monogenetic cardiovascular disease

Umeå Center for Cardiovascular Genetics Symposium
January 28–29, 2009

Anmälan till symposiet görs på www.umea-congress.se.
Date: January 28–29, 2009, **Time:** 1200–1200 next day
Venue: Umeå University Hospital, Betula hall
Chairmen: Anders Waldenström & Ulf Näslund

Wednesday January 28		
12.00-13.00	Lunch & Welcome address,	Rector Magnificus
13.00-14.00	Amyloid cardiac disease	Eloisa Arbustini
14.00-14.30	Monogenic cardiac disease	Anders Waldenström
14.30-15.15	Hypertrophic Cardiomyopathy	Stellan Mörner
15.15-16.00	Pathophysiology behind the ARVD disease	Ali Marian
16.00-16.30	Coffee break	
16.30-17.15	Arrhythmogenic channelopathies	Arthur Wilde
17.15-18.00	Why does the heart grow in HCM.	Hugh Watkins
	Social activity followed by dinner	
Thursday January 29		
08.30-09.00	Center for Cardiovascular Genetics	Ulf Näslund
09.00-09.30	What can be achieved by a Center for Cardivascular Genetics	Yigal Pinto
09.30-10.00	Coffee break	
10.00-10.30	Importance and difficulties of European collaboration	Michel Komajda
10.30-11.00	Epigenetic influence on monogenetic disease	Paul Franks
11.00-11.30	Umeå as a source and biobank for genetic studies	Dan Holmberg
11.30-12.00	Inherited dyslipidemias	Knut Erik Berge
12.00-12.30	Familial aortic aneurysms	Helena Kivaniemi
12.30-13.00	Closing remarks	Anders Waldenström
	Lunch	

Mekanismer och behandling vid diabeteskomplikationer

I Linköping hölls 7–9 oktober en kurs om komplikationer vid diabetes som anordnades av undertecknad samt av Johnny Ludvigsson, professor i pediatrik. Flera av föreläsningarna berörde områden som är av intresse för både hypertoni, stroke och vaskulärt intresserade läsare. Ett sammandrag av valda delar följer här.

Hälsouniversitetet i Linköping

Historisk vy över diabeteskomplikationer

Johnny Ludvigsson inledde med en historisk tillbakablick och berättade att K Lundbaek ”upptäckte” diabeteskomplikationerna kring slutet av 1940-talet. De första och bästa bevisen på att specifika komplikationer hörde till högt blodsocker kom senare i och med Diabetes Complication Trial (DCCT [1]). I DCCT satsades enorma resurser på förbättrad kontroll i intensivarmen. I stort sett gick det åt lika många försökspersoner som prövare – 1400 st. – för att kunna erbjuda kontakt var fjortonde dag och besök varje månad. Detta resulterade emellertid i en skillnad i Hba1C på två procentenheter mellan grupperna, vilket gav upphov till en halvering av behov av laserbehandling och vilket minskade nefropati med 35%. Innan DCCT:s tydliga resultat ansåg många att det var genetiska orsaker som låg bakom komplikationer och att sockerkontrollen därmed inte spelade någon roll.

Johnny Ludvigsson

Det fanns också data som talade för hormonella orsaker – så hade man t.ex. visat i djurförsök att hypofysektomi minskade förekomsten av långtidskomplikationer. Man kände förstås redan till att det fanns akuta komplikationer i form av ketoacidos, hyperosmolärt coma samt att hypoglykemier innebar en akut risk för t.ex. arytmier. Johnny påminde om att man ända in på 60-talet inte såg det som anmärkningsvärt att tidigt debuterande Typ 1-diabetes helt ”naturligt” också gav upphov till retarderad tillväxt, och många diabetiker på den tiden var verkligen påtagligt kortväxta. Typiska siffror för risker med typ 1-diabetes på 60-talet var att 97% hade komplikationer efter 20 års duration, och att 20% då till och med hade avlidit av sin diabetes. En sen komplikation som vi ännu idag inte riktigt kan förebygga, eller vet den exakta mekanismen bakom, är led- och bindvävsproblem. Många patienter som haft diabetes en lång tid, och till och med om de varit välkontrollerade, visar en stelhet som t.ex. kan upptäckas genom att man inte kan sätta ihop handflatorna och fingrarna mot varandra.

Nationella Diabetesregistret

Soffia Gudbjörnsdottir från Göteborg rapporterade från Nationella diabetesregistret (NDR). Som läget är nu är nästan alla sjukhus (95%) med i registret. Sammanlagt är det nu uppbyggt av data från 900 enheter, men detta innebär inte att alla patienter är med på varje enskild enhet. Hursomhelst är nu 180 000 patienter registrerade, vilket ju innebär en enorm databas.

Vi ser enligt NDR-data ingen sjunkande trend för ålder vid diabetesinsjuknande i Sverige. Däremot är de som debuterar mer överviktiga nu än förut, vilket något oväntat kan tolkas som att vi ”tål” fetma bättre nuförtiden innan detta ger diabetes. Enligt Soffia ser man inget ökat insjuknande i diabetes i den välundersökta referensorten Laxå heller. NDR är i första hand till för att för att följa upp riktlinjer och behandlingsmål. Snitt-HbA1c har minskat en procentenhet på tio år oavsett insulin- eller tablettbehandling, enligt NDR-data, vilket förstås är glädjande. I NDR har nu 70% av typ 2-diabetiker antihypertensiv behandling, och 60% har behandling med lipidsänkare. Bland typ 1-diabetiker har nu drygt 30% antihypertensiv behandling ▶

jämfört med ca 20% i slutet av 90-talet. Hela 61% av typ 1-diabetiker når nu ett blodtryck under 130/80 mmHg.

NDR är inte (ännu?) öppet mot allmänheten, men frågan är om det på sikt skall bli det, för att möjliggöra val av vårdenhet för patienten utifrån de behandlingsresultat man når.

Njurkomplikationer vid diabetes

Maria Svensson från Göteborg, belyste situationen avseende njurkomplikationer och diabetes. I USA ser man en ökande trend till att fler yngre får njursvikt, men (ännu?) ser vi ingen sådan trend i Sverige. Ungefär en tredjedel av de som har njursvikt i Sverige har typ 2-diabetes. Fortsättningsvis är tyvärr prognosen dyster för njursviktspatienter. Patienter med typ 2-diabetes som är över 65 och som drabbas av njursvikt har bara 15% femårsöverlevnad.

Maria presenterade de klassiska stadierna i utvecklingen av njursvikt, från en tidig period med hög njurfiltration, GFR, via stressmikroalbuminuri/albuminuri till makroalbuminuri som kopplas till minskat GFR och njursvikt. Idag består behandlingen framförallt av god glykemisk kontroll samt förstås adekvat blodtryckbehandling. Kliniska prövningar med lovande resultat har tidigare också gjorts med preparat som återställer den negativa laddningen i basalmembranet i glomerulus, som försvinner tidigt i den skadade njuren och som därmed låter negativt laddat albumin läcka igenom. Men såvitt Maria visste så hade vidareutprovningen av dessa läkemedel lagts på is, då de inte hade effekt vid mer uttalad nefropati.

Betydelsen av glykemisk kontroll

Hans Arnqvist, professor i cellbiologi i Linköping, belyste i sin presentation under den andra kursdagen betydelsen av metabol kontroll för uppkomst av komplikationer. Även Hans inledde med historik utifrån 70-talet då idéer frodades om att basalmembranförtjockningen i njurarna vid diabetesnefropati var genetiskt betingad, och därmed ej var möjlig att behandla. Glykemisk kontroll blev sedermera betydligt lättare att uppnå i och med att Hba1c ca 1980 blev allmänt tillgängligt som kontrollprov. Detta innebar att man nu kunde mäta blodsockret ”på längden”.

Vilka bevis finns då för att komplikationer är relaterade till glukoskontroll? Jo, dessa kommer efter diabetesdebuten, är relaterade till durationen och de motverkas av god glukoskontroll. Däremot känner man ej till de exakta mekanismerna. De

Anna Kernell och Hans Arnqvist

aktuella teorier som finns inkluderar att den så kallade ”polyol pathway:en” är involverad, där fritt socker ger en ökning av intracellulärt sorbitol som sedan kan ge skador. Råttor har hög halt av aldosreduktas som ger mycket sorbitol, men detta är egentligen mycket annorlunda på människor varför man kan undra om råttförsök är relevanta för oss människor när det gäller djurförsök på detta område.

Advanced Glycation End products, AGE, bildas av kemiska reaktioner med socker och t.ex. olika proteiner. AGE-ökning i vävnaderna anses vara en stark kandidat som en av huvudmekanismerna bakom komplikationer vid diabetes. Läkemedel som hindrar bildandet av AGE har dock testats utan att man funnit övertygande positiva effekter. AGE bildas faktiskt också vid viss matlagning, särskilt vid stekning av viss föda. Hämmare av enzymet proteinkinas C, PKC, som visar ökad aktivitet vid komplikationer enligt prekliniska studier, har också testats kliniskt men ej heller det har visat övertygande effekter.

Hans påpekade att mikroangiopati ses först vid manifest diabetes – gränserna är helt enkelt satta så. Det föreligger en mycket stark korrelation mellan glukoskontroll och ögonkomplikationer, ”inga som ligger lågt får retinopati”. Däremot ser man många som kan ligga dåligt i glukoskontroll men som ändå inte utvecklar den kanske mest allvarliga komplikationen – njurskadan. Enligt ett datamaterial som Hans nu bearbetar ser man emellertid att patienter som ligger högt i socker men som inte får njurskada, ändå tyvärr ofta uppvisar hög dödlighet i hjärtsjukdom.

Ett intressant fynd utifrån långtidsuppföljning av DCCT-studien talar för att man har ett så kallat ”glykemiskt minne” (eng.: legacy effect). Man såg nämligen mindre förekomst av retinopati vid långtidsuppföljningen i den grupp som under studieperioden hade bäst glukoskontroll, trots att skillnaden mellan grupperna i HbA1c hade försvunnit många år tidigare när studien avslutades. Samma sak sågs för kardiovaskulär sjukdom. Ett observandum var dock en trend till något lägre Hba1c i upp till 7 år efter avslut av DCCT. Långtidsuppföljning av intensiv glukoskontroll i UKPDS, som var en studie av typ 2-diabetiker, talar också för ”glykemiskt minne” på hjärtinfarkt [2], men man såg inget sådant bra minne avseende blodtrycksbehandling i intensivgruppen jämfört med de som fick ordinär blodtryckskontroll.

Rökning och komplikationer vid typ 1-diabetes

Maria Nordwall, pediatriker från Norrköping, talade framförallt om rökning men också om betydelsen av lipider vid typ 1-diabetes. Hon inledde med att presentera olika svårigheter att definiera rökning och konsumtionen av cigarretter, relativt eventuella uppehåll. Skall man t.ex. räkna askar eller räkna om till rökår? I Sverige idag är 15–16% av populationen rökare. Detta kan jämföras med situationen i Danmark på 60-talet då hela 69% var rökare. Dessa skillnader gör det vanskligt att jämföra rökare mot icke-rökare, idag är ju alltså rökare en mycket mer selekterad grupp än vad den var tidigare.

Maria påpekade att det är sällsynt att börja röka om man inte redan gjort det när man är i 20-årsåldern. Rökare verkar idag ha sämre HbA1c än icke-rökare, vilket gör det svårt att bedöma om det är rök-

ningen eller markören rökning som står för en sämre prognos. Fasteinsulinnivåer är också högre hos rökare. Vid validering av rökning finner man dessutom ofta cotinin i urin hos dem som säger sig vara icke-rökare bland barn, vilket alltså visar att de faktiskt varit rökare, och därmed inte lämnat korrekta uppgifter. Vad som är tydligt visat är att rökare har ökad risk att få nefropati och att rökning ökar albuminutsöndringen. Retinopati och rökning har mer oklara samband, vissa studier visar risk, andra inte. Neuropati och rökning är inte så välstuderat, men i mindre fallkontrollstudier har visats ökad risk för neuropati med ett odds ratio på ca 3 för rökare jämfört med icke-rökare. I egna Linköpingsdata, där man korrigerat för duration och glykemisk kontroll, ser man ingen koppling mellan rökning och vare sig retinopati eller nefropati, enligt Maria. Retinopati och neuropati kopplar å andra sidan i vissa studier till höga nivåer av lipider, i andra inte.

Torbjörn Lindström

Ulf Rosenqvist

Tillförsel av C-peptid till diabetiker

Anna Kernell från Stockholm föreläste om den eventuella nyttan med att tillföra C-peptid. I samband med bildningen av insulin ur proinsulin spjälkas en aminosyrakedja bort som kallas C-peptid. Detta innebär att vid endogen produktion av insulin kommer C-peptid och insulin att bildas i ekvimolära mängder. Ur ett evolutionärt perspektiv är insulin väldigt konserverat ända från de primitiva rundmunnarna, medan enbart vissa regioner i C-peptid är konserverade genom evolutionen på motsvarande vis. Hela 50% av insulin ”clearas” i levern redan vid första passagen, en relativt sett mindre andel av C-peptid tas om hand på detta sätt. Därför kan C-peptid vara ett bättre mått på insulinproduktionen enligt Anna.

Halveringstiden för C-peptid är 30 minuter jämfört med ca fem minuter för insulin. Pancreastransplantat vid diabetes, som ju ger tillbaks C-peptidproduktion, ger bra effekt på komplikationer. Men detta kan ju bero på att detta ger bra glukoskontroll i sig. Kvarvarande C-peptidproduktion vid typ 1-diabetes är ett mycket gott prognostiskt tecken och innebär ofta förekomst av färre hypoglykemier.

Finns det då en särskild C-peptidreceptor? Ja, man har funnit en receptor som kan blockeras med pertussistoxin och som kan inducera frisättning av kväveoxid, NO, från endotelceller och dessutom aktivera Na/K ATP:as-pumpen (som generellt sett har sänkt aktivitet vid diabeteskomplikationer). Inbindningen av C-peptid mättas i njurceller på människa redan vid så låg nivå som 2nM. Man ser ingen effekt på denna inbindning av insulin eller IGF-1, vilket talar för att C-peptid binder en annan receptor. Intressant nog ser man att deformabilitetsdefekter hos röda blodkroppar, som förekommer vid diabetes, normaliseras av fysiologiska nivåer av C-peptid. Flödet i muskler och hud ökar också vid C-peptidbehandling hos typ 1-diabetes på människa. I en tre månader lång dubbelblindad randomiserad studie av tillförsel av C-peptid sågs faktiskt positiv effekt på nervledningshastighet och perception [3-5].

– Kanske kan det faktum att man ibland ser komplikationer även vid riktigt bra HbA1c kan bero på brist på C-peptid? avslutade Anna.

Betydelsen av blodsockerkontroll och insulinnivåer vid typ 2-diabetes

Torbjörn Lindström påminde om att patienter med typ 2-diabetes har insulinresistens, vilket avspeglar sig som höga insulinkoncentrationer exempelvis i fastande, men att en bristande insulinsekretion också föreligger och detta visar sig bland annat som en oförmåga att tillräckligt öka insulinsekretionen i samband med måltider.

Vid insulinbehandling av typ 2-diabetes ökas insulinkoncentrationerna ytterligare, ibland dubbleras de, och detta medför att flera kardiovaskulära riskfaktorer förbättras. Exempelvis sänks HbA1c och lipidmönstret förbättras genom sänkning av triglycerider, ökning av HDL-kolesterol och minskning av det aterogena ”small dense LDL”, men kroppsvikten ökar också.

I den ovan refererade långtidsuppföljningen av UKPDS-studien ser man att god glykemisk kontroll genom behandling med sulfonylurea/insulin eller med metformin, minskar risken för både mikro- och makrovaskulära diabeteskomplikationer och även av total död jämfört med den konventionellt behandlade gruppen. Medan den gynnsamma effekten av god sockerkontroll på mikrovaskulära komplikationer är välkänd, har man beträffande makrovaskulära komplikationer tidigare främst fått stödja sig på epidemiologiska data. Data från både DCCT-studien vid typ 1-diabetes och UKPDS-uppföljningsstudien vid typ 2-diabetes talar för att det tar flera år innan effekten av förbättrad glukoskontroll kommer beträffande makrovaskulär sjukdom. Detta skulle kunna vara en förklaring till varför inga eller till och med negativa resultat av intensiv glukossänkning har setts vid två nyligen publicerade studier med mycket intensiv sockersänkande behandling vid typ 2-diabetes (ADVANCE- och ACCORD-studierna [6; 7]). Andra hypoteser är att de kombinationer av läkemedel som har använts kan ge negativa effekter eller att risker kan ha med hypoglykemier att göra. Detta kommer att ge upphov till en fortsatt diskussion om hur typ 2-diabetes bör behandlas, men många förordar nu att mycket god glykemisk kontroll bör åstadkommas redan i ett tidigt skede av sjukdomen för att ge vinster i ett senare skede genom ett ”metabolt minne”.

Betydelsen av blodfetter vid typ 2-diabetes

Ulf Rosenqvist, från Motala, inledde sin presentation med att påminna om att det är samma risk att få hjärtinfarkt om man har typ 2-diabetes som att återinsjukna i hjärtinfarkt om man redan haft en sådan [8]. Man har 50% femårsmortalitet efter en hjärtinfarkt om man har diabetes. ▶

I studien INTERHEART visades att apoB/apA-1-kvoten var den starkaste riskfaktorn av alla, även när denna korrigerades för traditionella lipider. I den studien togs dock de traditionella lipiderna ickefastande och en del behandlades med statiner, vilka ju doseras utifrån framförallt LDL-kolesterolnivåer. Ulf framhöll att det är typiskt för patienter med typ 2-diabetes att ha låga halter av HDL-kolesterol och höga halter av triglycerider, medan däremot ”small dense” LDL-molekyler, som syns såsom höga halter av apoB också är vanligt hos patienter med typ 2-diabetes. Å andra sidan brukar inte LDL-kolesterolhalten vara högre än hos patienter i allmänhet.

Ulf menade att praktiskt taget alla patienter med typ 2-diabetes borde erbjudas lipidsänkande behandling med i första hand ”statiner”. Idag finns cirka 19 000 patienter med diabetes i de olika statinstudier som utförts. Fibraterna har inte övertygat lika mycket i sin effekt på kardiovaskulär sjukdom, men fenofibrat visade i FIELD-studien en minskning av albuminuri och retinopati, vilket inte visats för statiner [9; 10]. Ulf påminde om att man i IDEAL-studien såg att det var ännu bättre med lägre LDL-kolesterol med atorvastatin utan att detta gav mer biverkningar [11]. I studien CARDS sågs också mycket god effekt av atorvastatin på patienter med diabetes. Man fann en relativ riskreduktion av behandling med 10 mg atorvastatin hos diabetiker på hela 37% i den studien [12]. I en färsk metaanalys publicerad i Lancet i år [13] visades att man verkar få samma relativa vinst vid både typ 1- och typ 2-diabetes av lipidsänkande behandling, men att total risk är högre vid typ 2-diabetes. Ulf påpekade att efter hjärtinfarkt når många fler patienter lipidmålen än vid diabetes, vilket talar för att det finns en klar förbättringspotential.

Ulf menade avslutningsvis att man bör erbjuda typ 1-diabetiker statin efter 20–25 års duration eller vid en ålder av 40–45 år.

Hybridreceptorer

Hans Arnqvist återkom med ett spännande föredrag om sin favoritreceptor IGF-1. Det finns studier som talar för att lågt IG-1 är en riskfaktor för hjärtkärlsjukdom. IGF-1-hormonet korskopplar till insulinreceptorn med 1/100 av potensen jämfört med effekten på sin egen receptor. IGF-1-receptorer finns i glatta muskelceller, och är faktiskt 8 ggr fler än insulinreceptorer. Glatta muskelceller är således relativt okänsliga för insulin jämfört med IGF-1. Huvudsakligen uttrycker de viktiga endotelcellerna också 5–10 ggr fler IGF-1-receptorer än insulinreceptorer. Insulinresistens kan uppkomma via hybridreceptorbildning av kombinerade IGF-1- och insulinreceptorer i dessa celler, då de efter hybridicering framförallt reagerar på stimulering av IGF-1. En stor del IGF-1 jämfört med insulinreceptorer kommer alltså att ”sluka” insulinreceptorer genom bildande av hybridreceptorer [14].

Blodtryckets betydelse för nefropati och neuropati

Undertecknad talade om betydelsen av blodtrycksbehandling för minskning av komplikationer vid diabetes. I tidiga studier av typ 1-diabetes har man ofta framhållit hur effektiva ACE-hämmare är för att minska albuminuri, och många anser att man redan vid normotension skall sätta in ACE-hämmare om albuminuri förekommer utifrån resonemanget att effekterna inte kan förklaras av blodtryckssänkning.

Er redaktör har emellertid visat att man vid behandling av patienter med typ 1-diabetes med ramipril 5 mg som kraftigt sänkte ACE-aktivitet och höjde renin som farmakologiska kvitton på en ACE-hämmande effekt, inte påverkade albuminuri vid typ 1-diabetes på patienter som var normotona enligt ambulatorisk blodtrycksmätning.

Hursomhelst så är naturligtvis ACE-hämmare utmärkta mediciner med låg frekvensbiverkningar, och i regel uppkommer albuminuri ganska parallellt med en blodtrycksstegring. Vid typ 2-diabetes visades redan i UKPDS en mycket god effekt av blodtrycksbehandling, med såväl ACE-hämmare som betablockerare, på både mikro- och makrovaskulära komplikationer. På det hela taget var detta mer effektivt än att satsa på den glykemiska kontrollen (om man nu kan jämföra HbA1c med mmHg). Detta har nyligen tagits ett steg längre med blodtrycksstudien ADVANCE, där ytterligare sänkning av blodtrycket än de nivåer man nådde i UKPDS, med tillägg av perindopril/indapamid (ACE-hämmare/diuretika) minskade komplikationer när man i och med detta nådde ned till ett blodtryck på 135/75 mmHg.

Annars är nog många överens om att framförallt angiotensin II receptorblockerare (ARB) är de antihypertensiva läkemedel som visat särskilt goda effekter på nefropati vid typ 2-diabetes. I studierna IRMA 2 och IDNT [15] dokumenterades redan för flera år sedan en effekt mot nefropati av irbesartan som sannolikt åtminstone delvis är oberoende av blodtrycksänkningen. Motsvarande har visats med losartan i RENAAL [16], och slutligen har man med telmisartan visat lika god effekt som hos ACE-hämmare i DETAIL-studien [17].

Kärlelasticitet vid diabetes

Toste Länne, proprefekt, professor i fysiologi och kärlkirurg i Linköping, beskrev kärlfysiologi och patofysiologi vid diabetes. Han framhöll att redan vid ett blodtryck på 90–100 mmHg har elastinkomponenten i mänsklig aorta tänjts ut och compliance/stelheten styrs då istället av kollagenet i kärlväggen. Det diastoliska flödet i kapillärerna ökas i normalfallet av ”buffringen” av den systoliska pulsvågen i friska elastiska stora kärl, i ett elastiskt och friskt blodkärlssystem studsar pulsvågorna i periferin så att de möter den utgående pulsvågen i diastole, vilket håller uppe det diastoliska blodflödet. Vid förekomst av stelhet i blodkärlen möter den studsande pulsvågen redan i systole, eftersom pulsvågshastigheten är snabbare, och ger därmed ett högre pulstryck.

Andra intressanta påpekanden av Toste innefattade att man normalt har förekomst av mycket elastin relativt kollagen i framförallt thoraxregionen. Inflammation och åderförkalkning är ju moderna teman och Toste påpekade att man har kunnat visa att inducerad systemisk inflammation i form av vaccination ger en temporär stelhet i blodkärlen.

Vidare i sitt föredrag beskrev Toste den circumferentiella stressen i blodkärlen som styrs av Laplace lag och som därmed är positivt relaterad till kärldiametern. Detta åskådliggjordes av Toste via påpekandet att en liten ballong låter ”plong” om man slår på den, medan en mer uppblåst ballong får ett ”plingigare” ljud. Diabetiker har faktiskt mindre ofta bukaortaaneurysm än andra, och vid diabetes visas också sänkt circumferentiell stress relativt icke diabetiker [18] – äntligen något bra med diabetes som avslutning på denna kurs!

Fredrik Nyström

Referenser:

1. Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. Endocr Pract 2006; 12 Suppl 1: 34-41
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008:
3. Sima AA, Kamiya H. Is C-peptide replacement the missing link for successful treatment of neurological complications in type 1 diabetes? Curr Drug Targets 2008; 9: 37-46 ▶

4. Sima AA. C-peptide and diabetic neuropathy. Expert Opin Investig Drugs 2003; 12: 1471-1488
5. Ekberg K, Johansson BL. Effect of C-peptide on diabetic neuropathy in patients with type 1 diabetes. Exp Diabetes Res 2008; 2008: 457912
6. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-2572
7. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545-2559
8. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229-234
9. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1849-1861
10. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Connell RL, Colman PG. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 1687-1697
11. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. Jama 2005; 294: 2437-2445
12. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 685-696
13. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008; 371: 117-125
14. Arnqvist HJ. The Role of IGF-system in Vascular Insulin Resistance. Horm Metab Res 2008; 40: 588-592
15. Ruilope LM. What is the impact of PRIME on real-life diabetic nephropathy? Int J Clin Pract 2004; 58: 268-276
16. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861-869
17. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004; 351: 1952-1961
18. Astrand H, Ryden-Ahlgren A, Sundkvist G, Sandgren T, Lanne T. Reduced aortic wall stress in diabetes mellitus. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 33: 592-598

Ny studie visar fördelar med alteplas vid akut stroke upp till 4,5 tim efter symtomdebut

6:e medicinska Världskongressen om stroke i Wien, Österrike

De första resultaten från ECASS 3 (European Cooperative Acute Stroke Study III) presenterades nyligen vid den 6:e medicinska Världskongressen om stroke i Wien, Österrike. Resultaten, som också publicerats i the New England Journal of Medicine, visar att behandling med alteplas givet 3 till 4,5 timmar efter insjuknande i stroke kan förbättra det kliniska resultatet.[1] Alteplas är en rekombinant vävnadsplasminogenaktivator (rt-PA), ett blodproppslösande läkemedel.

ECASS 3 är en randomiserad, dubbelblind, multi-center, placebokontrollerad studie med alteplas efter akut ischemisk stroke, där trombolys sattes in 3 till 4,5 timmar efter strokeinsjuknandet. Studien, som sponsrades av Boehringer Ingelheim, genomfördes på begäran av europeiska myndigheter för att bevilja godkännande för alteplas. Totalt inkluderades 821 patienter (418 behandlades med alteplas vs. 403 placebobehandlade patienter) från 15 länder i Europa. Studien var utformad för att undersöka om effektivitet och säkerhet med alteplas bibehölls i upp till 1,5 timmar efter standardtidsfönstret på tre timmar. Studien genomfördes från juli 2003 till februari 2008. Inklusionskriterierna för patienterna i studien motsvarade indikationerna för alteplas enligt den europeiska produktresumén[6], med undantag för tidsfönstret.

Säkerhetsprofilen för alteplas, inklusive förekomsten av symtomgivande blödningar, i det bredare tidsfönstret 3 till 4,5 timmar inte skiljer sig från säkerhetsprofilen där behandlingen har givits inom det hittills godkända tidsfönstret 0–3 timmar.[2-6]

Studien visade att patienter som behandlats med alteplas i det vidgade tidsfönstret förbättrade sina möjligheter för ett gynnsamt utfall med 34% jämfört med placebo (absoluta tal, 7,2% p=0,04), med avseende på *modified Rankin Scale* (mRS 0-1). Detta fynd är intressant då det visar att alteplas kan öka möjligheten till endast marginell eller ingen funktionsnedsättning efter en stroke, vilket nu för första gången har visats för behandling efter tre timmar och upp till 4,5 timmar efter en stroke.

Resultaten i ECASS 3 förstärks av liknande fynd från en oberoende internationellt observationsstudie för trombolysbehandling vid ischemisk stroke, SITS-ISTR (Säkert Införande av Trombolys vid Stroke — Internationella Stroke Trombolys Registret), som publicerades i *The Lancet*[7]. Dessa resultat visar att en patient som behandlas inom ett vidgat tidsfönster mellan symtomdebut och behandlingsstart på 3–4,5 timmar*, kan nå samma behandlingsresultat som patienter med tidigare insatt behandling.

*) Alteplas är nu godkänt för behandling inom tidsfönstret 3 timmar.

Jean Lycke

1. Hacke W, et al for the ECASS investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 h after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* September 2008: 359; 1317-29
2. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–7
3. Albers GW, et al. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke* 2002; 33: 493–5
4. Hacke W et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768–74
5. Wahlgren N, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275–82
6. Actilyse® Summary of Product Characteristics 2007. Available at: http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=308
7. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al, for the SITS investigators. Thrombolysis with alteplase 3–4·5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet* 2008; published online Sept 15. DOI:10.1016/

2008

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

Januari 29–31
Controversies and Updates in Vascular Surgery (CACVS)
Paris, Frankrike, www.cacvs.org/

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/

September 12–15
13th Congress of the European Federation of Neurological Societies – EFNS 2009
Florens, Italien,
www.kenes.com/efns2009/

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. Mer information finns på hemsidan: www.sigtunastiftelsen.se

Preliminärt schema: Måndagen den 9:e mars

09.00	Ankomst, kaffe	
09:30	Introduktion	
10.00–12.00	Icke-farmakologisk behandling	Stefan Brandt
12.00–13.00	Lunch	
13.00–14.30	Farmakologisk behandling	Karin Manhem
14.30–15.00	Kaffe	
15.00–17.00	Workshops, behandling	Lisa Kurland/Kristina Bodegård/ Inger Norrvinsdotter Borg
19.30	Middag	

Tisdagen den 10:e mars

8:30–9:00	Sammanfattning från torsdagen	
9:00–10:30	Workshops, behandling	Lisa Kurland/Kristina Bodegård/ Inger Norrvinsdotter Borg
10.30–10:45	Kaffe	
10:45–12:00	Sexuell dysfunktion	Föreläsare ej klar
12.00–13.00	Lunch	
13.00–14.30	Stress och stresshantering	Föreläsare ej klar
14.30	Sammanfattning, kursutvärdering och avslutning	
15.30	Kaffe, avfärd.	

Kursavgift (helpension exkl. moms) 6 000 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.

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