VASKULÄR MEDICIN

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin • 2010 • Volym 26 • Nr 1

Klassisk åderförkalkning: claudicatio intermittens

Åderförkalkning vid rubbad kalciumhomeostas: nedsatt njurfunktion

VASKULÄR MEDICIN
Tidskrift för 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
Specialistläkare Isak Lindstedt
Hjortens vårdcentral, Trollhättan
isak.lindstedt@achima.se

ST-läkare Magnus Wijkman
Medicinkliniken, Vrinnevisjukhuset i Norrköping, 601 82 Norrköping
magnus.wijkman@lio.se

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 Björklund-Bodegård
Anna-Clara Collén
Fredrik Nyström
Per Svensson
Per Wester

Adressändringar
Via vår hemsida www.hypertoni.org eller posta till Charlotte Löwenhielm, Karlsrovägen 18, 182 53 Danderyd, eller sänd uppgifterna till charlotte.lowenhielm@gmail.com

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

VASKULÄR MEDICIN trycks på miljögodkänt papper

© Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin 2009

ISSN 2000-3188

OMSLAGSFOTO: Fredrik Nyström

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

Innehåll

Nr 1 2010 Volym 26

5 Ledare
6 Från redaktionen
9 Diabetesseminarium i Stockholm
13 Benartärsjukdom
19 Åderförkalkning vid rubbad kalciumhomeostas: Nedsatt njurfunktion
21 Inbjudan till kurs om hypertonibehandling
23 Resultat av läsvärdesundersökningen
25 Insulinbehandling vid typ 2-diabetes – finns det en optimal behandlingsregim?
27 www.formaksflimmer.com
29 Levernära venösa tromboser
34 Nytt om antikoagulantia
35 ASH-mötet 2009 i New Orleans
37 Akut aortadissektion under graviditet
38 Rapport från ESH Summer School 2009
41 Skyndsam handläggning av patienter med symtomgivande karotisstenoser
42 Internationell intresse för salt och hjärt-kärlsjukdom – Sverige på efterkälken
45 Kardiella effekter av långdistanslöpning
49 Aktuell avhandling – Gunilla Journath
53 Välkommen till Svensk Vaskulär Medicin!
54 Aktuell avhandling – David Sahli
56 Aktuell avhandling – Axel C Carlsson
58 Kongresskalender

www.hypertoni.org

ANNONS

En sanning är sällan evig

Ålder är, inte oväntat, en mycket stark riskfaktor för sjukdom och död. En aktuell intressant analys av Law och medarbetare visar att blodtryckssänkande behandling med läkemedel ger likartad proportionell riskreduktion för alla, oberoende av initialt blodtryck och av samtidig annan hjärt-kärlsjukdom [1]. De vill hävda att detta ger stöd för att den totala risken ska avgöra behovet av blodtryckssänkande behandling. Vidare menar de att man kan förenkla detta till att alla över en viss ålder bör få sådan behandling, snarare är att man ska mäta blodtrycket hos alla och behandla hos vissa. Rätt eller fel?

Det var inte länge sedan vi hade betänkligheter att sänka blodtrycket vid eller efter ett slaganfall. Idag finns studier som starkt talar för att alla med genomgånget slaganfall ska ges blodtryckssänkande läkemedel, oberoende av blotrycksnivå [2]. Gör Du så? Patienter med diabetes har förhöjda blodsockernivåer. Naturligtvis är ett mål med behandlingen att bringa ner blodsockerhalterna. Men aktuella resultat talar för att det kan vara farligt att sänka blodsockervärden alltför radikalt [3]. Vilken nivå är då rätt? Ska alla diabetespatienter, som ju har en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom, få acetylsalicylsyra som primär prevention? Ja, sa tidigare internationella rekommendationer. Nej, säger de svenska riktlinjerna från 2006 som då stack ut hakan mot internationella riktlinjer [4]. Och nu har också internationella rekommendationer ändrat ståndpunkt till att det inte finns stöd för sådan behandling [5]. Sant eller falskt?

Med dessa exempel vill jag illustrera det faktum att sanning sällan är evig. Ny kunskap leder utvecklingen framåt. För mig är detta en viktig källa till inspiration och ger mig stor arbetsglädje. Tänk så tråkigt om allt vore hugget i sten. Jag hoppas att vår förening och vår tidskrift kan bidra till att sprida inspiration och kunskap, för våra patienters bästa.

Sällan har det väl bjudit sig så många möjligheter att (nästan) inom rikets gränser få möjlighet att delta i möten med anknytning till vaskulär medicin. Det Kardiovaskulära Vårmötet i Göteborg den 21–23 april kommer att bjuda på ett fantastiskt program. Vi har redan rekordmånga anmälda. Anmäl Dig om Du inte redan har gjort det! Det europeiska hypertonimötet (ESH) den 18–21 juni är i Oslo. Mötet föregås av den nordiska forskarutbildningskursen som vår förening medverkar i att arrangera. Det är särkilt roligt att vi har ett stort antal duktiga forskande kollegor anmälda till denna kurs. Den europeiska kardiologkongressen (ESC), som numer är större än sina amerikanska motsvarigheter, kommer till Stockholm den 28 augusti–1 september. Sedan hålls det europeiska diabetesmötet (EASD) den 20–24 september i Stockholm. Och nästan samtidigt (den 21–24 september) är Stockholm värd för det internmedicinska europeiska mötet (EFIM). Även den strokeintresserade är väl tillgodosedd med StrokeTeam i Uppsala den 27–28 oktober.

För Dig som är medlem i vår förening vill jag vädja om att Du betalar årets avgift. Och för Dig som läser detta men ännu inte är medlem vill jag uppmana Dig att bli medlem! I en tid när information sprids allt fortare på elektronisk väg är det en angelägen uppgift för föreningen att kunna förmedla viktig information om möten, kurser och kongresser snabbt och effektivt. Därför vill vi att Du rapporterar Din aktuella elektroniska adress till vårt medlemsregister, om Du inte redan gjort det.

Thomas Kahan
Ordförande

1. Law MR, Morris,JK, Wald NJ, Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:1245-52.
2. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001;358(:1033-41.
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes (ACCORD). N Engl J Med 2008; 358:2545-59.
4. Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Information från Läkemedelsverket 2006;3:16-97.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2009. Diabetes Care 2009; 32 Suppl 1:13-61.

Tro och bevis

Egentligen så har vi ju inte forskat så särskilt länge inom medicinen på modernt vis, med aktuella krav på bevisgrad och vetenskaplig kvalitet. Under min egen period från att vara läkarstudent på det i backspegeln glada 80-talet i Uppsala, till att sedermera bli läkare i kombination med forskning, har det hänt en hel del. Kanske jag selekterat bort sådant, men jag kan inte minnas att man en enda gång under min utbildning nämnde att det är fundamental skillnad mellan att studera risker utifrån statistiska analyser i observationella studier och att styra sin utredning eller behandling utifrån resultat från randomiserade prospektiva studier.

Jag är absolut ingen historiker, än mindre en idéhistoriker, men jag har ofta funderat på hur det kan komma sig att vi så sent vaknat upp inom medicinen och under så lång tid låtit så mycket av vardagens råd och behandlingar fortsätta att bygga på teorier man fångat upp inom observationella och framförallt epidemiologiska undersökningar.

Jag kan förstå att det för hundra år sedan inte fanns så mycket mer än erfarenheten att gå på, vilket ju är en slags begränsad epidemiologi med klar tendens till bias, men det teoretiska förståendet, det mer matematiska kunnandet om att man inte kan dra säkra slutsatser om orsak och verkan från observationer, har väl funnits sedan urminnes tider? Även om man i hundratals år sett att solen går upp varje morgon så finns det ju många kulturer som ändå varit oroliga för att den inte gör det en vacker morgon? Som doktor är det ganska uppenbart att gula fingrar plus röklukt hos någon med systolisk hypertoni är förenat med mycket dålig prognos. Men de flesta inser också direkt att den kardiovaskulära och ”pulmonära” prognosen inte blir bättre av att man röker med handskar på samt duschar oftare. Den åtgärd som har störst sannolikhet att förbättra prognosen ligger i att sluta röka de cigaretter som färgar fingrarna. Men ändå är det så ofta som vi fortsatt möter råd i vardagen som bygger på liknande iakttagelser, där kopplingarna kan vara nog så starka statistiskt, men där kausaliteten inte därmed är lika säker.

Även när vi vet mycket om mekanismer kan vi ta miste på hur man bäst behandlar utifrån riskfaktorer. Klassiskt är exemplet med doxazosin jämfört med det tiazidliknande diuretikat klortalidon i ALLHAT-hypertonistudien. Trots att alfablockad snarast förbättrar ett metabolt syndroms lipidprofil, och då jämförelsesubstansens diuretika istället ökar risken för diabetes, så fick doxazosinarmen i ALLHAT-studien avbrytas i förtid p.g.a. ökad förekomst av stroke och hjärtsvikt jämfört med diuretika (1).

Ett annat exempel är att risken för stroke ökar kontinuerligt redan från ett lägsta blodtryck på 90/60, men när vi har ambitiösa mål att sänka blodtrycket lägre än det vanligaste målvärdet <140/90 mmHg, så minskar inte riskerna för den vanliga patienten på motsvarande vis.

Idag har vi hamnat i en situation där en uppsjö av effektiva och i hög grad biverkningsfria läkemedel blivit så billiga att patienten själv får betala mer eller mindre hela kostnaden. Numer går det att ta full dos av 2–3 läkemedel mot högt blodtryck och samtidigt få råd med en statin och ändå knappt nå upp i ett pris som ger rabatt på apoteket. Läkemedelsbehandling för kardiovaskulär risk som bygger på klokt val av i första hand generiska preparat är alltså ofta helt gratis för landstingen!

Är anledningen till att vi har så kolossalt många bra randomiserade kliniska läkemedelsprövningar inom det kardiovaskulära området att det varit lätt att avkräva ”de rika” läkemedelsföretagen dessa ofta mycket kostsamma studier? I så fall har man inte tänkt så långt – kostnaden måste ändå alltid bäras av patienten till slut ändå, i form av högre pris som också måste inkludera studiekostnaden.

Mitt idéhistoriskt kanske begränsade intryck är att det var inom kardiologin som man först ställt de högsta kraven på studier med hårda endpoints, och oftast designat studier där totalmortalitet varit den viktigaste utfallsvariabeln. Inom hypertoni och diabetesområdet har man ofta ”nöjt” sig med att i motsvarande studier undersöka andra hårda endpoints av typen kardiovaskulär sjukdom eller komplikationer, vilket ju räcker långt om de patienter man rekryterar kanske inte har så stora absoluta risker att man inom rimlig tid kunnat få fram data på total mortalitet.

Vi har idag fått allt finare möjligheter att lindra och ibland bota olika sjukdomar och att till och med förlänga livet även efter riktigt otäcka händelser såsom hjärtinfarkt, stroke och cancer. Vi kan behandla allt äldre patienter vilket dramatiskt ökar efterfrågan på vård som just kopplar till hög ålder, men som ändå ibland verkligen kan fungera som kostnadsbesparande såväl som lindrande för patienten. En framgångsrikt behandlad patient som drabbats av nedsatt perifer cirkulation kan ofta klara sig bra hemma ett tag till utan dyra samhälleliga hjälpinsatser.

Tyvärr har inte dagens i många avseenden rimliga krav på evidens genomsyrat tänkandet inom alla områden som bekos-

tas av skattemedel. Men även inom kriminalvård och inom kommunernas olika dyra vårdliknande verksamhet börjar ett uppvaknande ske och man frågar efter bevis för effekt av olika åtgärder, vilket är glädjande och betydligt bättre för våra resursers utnyttjande än att helt låta sig fångas av aktuella rådande vård- och behandlings-”ideologier”.

Det är i många avseenden personalen som är det riktigt dyra i offentlig verksamhet, därför är det viktigt att vi använder vår tid på det för patienten mest effektiva viset. Hur kan vi då anse oss ha resurser nog för att ge råd om t.ex. ändrad livsstil i primärpreventivt syfte, när vi egentligen bara har epidemiologiska data att tillgå?

Alla vi som jobbar i vården vet att det är svårt att få effekt av livsstilsråd såsom att träna mer och att minska i vikt på lång sikt. Därför är också denna verksamhet dyr i förhållande till den effekt den får även på mjuka endpoints såsom blodfetter eller blodsocker. Ibland framförs argumentet att det är biverkningsfritt med livsstilsförändringar – men det är ju ett helt absurt påstående – varför fungerar det i så fall så dåligt?? Uppenbart är ju tvärtom att det fungerar dåligt kanske framförallt för att råden, om de följs, ger biverkningar. Det är inte kontroversiellt att påpeka att minskat kaloriintag hos många, kanske de flesta, ger svåra biverkningar i form av närmast intolerabla magkramper (hungerkänslor) och humörpåverkan (”lågt blodsocker”) eller nedstämdhet (avsaknad av tillräckliga mängder god mat).

Jag känner många människor man direkt bör undvika att umgås med när de är riktigt hungriga! Och ökad fysisk aktivitet, bortsett från direkta skaderisker, kan ge smärtsam träningsvärk. Man tar också risken att bli professionell idrottsutövare, om man tidigt fastnar för någon särskild typ av sport, om man följer dessa allmänna råd. Är det bara jag som slås av hur stor del av sportsidorna som handlar om olika skador snarare än om prestationer?

Om man hade samma krav på de ofta dyra livsstilsråd som ges idag som vi har på farmakologisk behandling, så skulle man vid en mer korrekt vetenskaplig syn ofta begära att man enbart gav råden ”som led i en klinisk prövning”. Ta t.ex. de hopande bevisen för att extraintag av vitaminer kan ge upphov till ökad morbiditet och mortalitet. Detta konstaterades redan för några år sedan i en metaanalys som publicerades i JAMA (2). Extraintag, jämfört med placebo, av såväl betakaroten, vitamin A samt E-vitamin ökar risken för sjuklighet eller död (2). Nu kom också en rapport om en liknande risk för tillskott av folat vitamin B12. Det var inte länge sedan man hyllade homocystein som en markör för kardiovaskulär sjukdom som man skulle behandla med vitaminer, vilka ju sänkte homocystein – se nu hur det gick när epidemiologi används till att styra behandlingen, man fick en ökning av totalmortalitet och lungcancer av denna regim (3).

Samma sak har vi sett som slutresultat när man utifrån alla positiva observationer som kopplats till östrogen (bra blodfetter, lägre blodtryck, mindre osteoporos m.m.) undersöker huruvida den omfattande östrogensubstitutionen infriade förväntningarna av minskad sjuklighet. Svaret blev att man istället ökade sjuklighet med östrogensubstitution (4, 5).

Det är en annan sak man som presumtiv patient får välja själv. Vill man av egen vilja träna, och därmed gör det regelbundet, så tillhör man en kategori med god prognos – även om inte detta bevisar att det är träningen i sig som ger denna effekt. Då går epidemiologiska resultat att använda för prognosticering – men mekanismerna bakom detta kan inte säkert identifieras med epidemiologi. Är det så att min goda prognos som kopplas till att jag tränar beror på träningen eller är det tvärtom? Är det faktum att jag tränar ett bevis på att jag från början hade god fysik (som ger bra prognos) som i sin tur gör det kul att träna?

Som den vane läsaren av denna tidning redan känner till så har er redaktör en fäbless för röda viner, och epidemiologin

styrker att man dricker sådana drycker jämfört med att vara absolutist. Jag skall nu strax välja ut en lämplig vinflaska att kalasa på inför helgen… Någon fysisk aktivitet blir det dock knappast för min del, jag har just nu en förkylning. Mitt val av rött vin gör att jag fortsätter att tillhöra kategorin som inte är absolutister och särskilt om jag också häller mycket olivolja på middagsmaten så hamnar jag i kategorin som lever ett medelhavsdiets-liv och har då låg risk för kardiovaskulär död. Men tänk om det egentligen är Retsina man måste dricka för att få lika bra prognos som man hade på Kreta på 70-talet? Hemska tanke…

Fredrik Nyström
Från redaktionen

Referenser:

1. 2000 Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 283:1967-75
2. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C 2007 Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA 297:842-57
3. Ebbing M, Bonaa KH, Nygard O, et al. 2009 Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. JAMA 302:2119-26
4. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. 2003 Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. JAMA 289:2673-84
5. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. 2003 Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 349:523-34

ANNONS

Diabetesseminarium i Stockholm med inkretiner i fokus

Den 27 januari bjöd NovoNordisk och Karolinska Institutet in till vetenskapligt möte om typ 2-diabetes på anrika Hotel Rival vid Mariatorget i Stockholm. Rival öppnade som biograf och nöjesetablissemang på 30-talet, men inhyser idag hotell, restaurang och konferensanläggning. Både åhörarskaran och föreläsarantalet decimerades något av de ovanligt kalla januarivindar som blåste in över landet, men vi som tog oss fram till Mariatorget fick njuta av flera fina presentationer från diabetesforskningens framkant.

Mariatorget i vinterskrud.

Vem får typ 2-diabetes?

Claes-Göran Östenson

Professor Claes-Göran Östenson från Karolinska Institutet inledde dagen med att presentera data från Stockholm Diabetes Prevention Program, där nära 8 000 stockholmare i åldrarna 35–55 år undersökts med antropometriska mått och livsstilsenkäter, samt omfattande provtagning av biomarkörer och oralt glukostoleranstest. Nästan 6 000 av försökspersonerna återundersöktes 10 år senare. Bland de parametrar från baslinjeundersökningen som predikterade utveckling av typ 2-diabetes fanns föga förvånande högt BMI, stillasittande livsstil samt förekomst av antingen försämrat fasteplasmaglukos eller försämrad glukostolerans, men även fasteplasmaglukosvärden i övre delen av det normala referensintervallet medförde ökad risk att utveckla typ 2-diabetes.

Tobaksrökning ökade också risken att utveckla typ 2-diabetes. Sannolikt medierades denna effekt av påverkan på beta-cellerna, eftersom tobaksrökning var associerad med minskad glukosstimulerad insulinfrisättning. Däremot såg man inget samband mellan tobaksrökning och graden av insulinresistens uppmätt med så kallat HOMA-index. Ett intressant fynd var att även snusning (mer än 5 dosor/vecka) kunde kopplas till ökad risk att utveckla typ 2-diabetes. Hög kaffekonsumtion visade sig däremot skydda mot insjuknande i typ 2-diabetes.

För kvinnor, men inte för män, såg man att arbetsrelaterad stress och skiftarbete ökade risken för att utveckla typ 2-diabetes. Man noterade även att ett starkt socialt nätverk hade en diabetesprotektiv effekt för kvinnor, men inte för män. Bland de biomarkörer som predikterade risken att utveckla typ 2-diabetes kan nämnas höga halter av triglycerider, pro-insulin samt den lever-syntetiserade tillväxtfaktorn fibroblast growth factor 21 (FGF-21), samt låga halter av adiponektin och av IGF-hormonernas bärarproteiner IGFBP-1 och -2.

Inkretinsystemets fysiologi

Professor Jens Juul Holst från Köpenhamn försenades av snöovädret men anlände turligt nog precis i tid för att hinna föreläsa om fysiologin bakom inkretin-systemet. Den så kallade inkretineffekten, dvs. att oral glukosbelastning ger ett starkare insulinsvar än intravenös glukosbelastning, har varit känd sedan länge, och vi vet idag att detta fenomen förklaras av inkretinhormonerna GLP-1 (glukagon-lik peptid) och GIP (glukosberoende insulinotrop polypeptid) som frisätts av enteroendokrina celler i mag-tarmkanalen som fysiologiskt svar på födointag. Bägge hormonerna potentierar den glukosinducerade insulinsekretionen. GLP-1, som hos människor står för merparten av inkretineffekten, hämmar även de pancreatiska alfa-cellernas glukagonsekretion, vilket framför allt minskar leverns glukosfrisättning. GLP-1 förlångsammar även ventrikeltömningen ▶

Tabell 1. Aktuella inkretinbaserade läkemedel inklusive kombinationspreparat. DPP 4-hämmarna intas peroralt. GLP 1-analogerna injiceras subkutant.

Substans	Kommersiellt namn	Verkningsmekanism
Sitagliptin	Januvia	DPP 4-hämmare
Sitagliptin + metformin	Janumet	DPP 4-hämmare + metformin
Vildagliptin	Galvus	DPP 4-hämmare
Vildagliptin + metformin	Eucras	DPP 4-hämmare + metformin
Exenatid	Byetta	GLP 1-analog
Liraglutid	Victoza	GLP 1-analog

ANNONS

och minskar aptiten, och har i djurförsök visat sig kunna inducera proliferation av de pancretiska beta-cellerna, samt visat sig skydda humana isolerade ö-celler mot interleukininducerad apoptos.

Inkretinbaserad terapi

Typ 2-diabetes kännetecknas både av sänkt GLP-1-frisättning som svar på födointag, och av minskad betacellskänslighet för GLP-1-hormonets insulinotropa effekter. De insulinotropa effekterna av inkretinhormonerna beskrevs redan på 60-talet, men det är först under de senaste åren som inkretinbaserade läkemedel har utvecklats (Tabell 1).

Inkretinsystemet kan modifieras farmakologiskt antingen genom att tillföra GLP-1-analoger eller genom att hämma det kroppsegna enzym, dipeptidylpeptidas 4 (DPP4), som snabbt proteolyserar GLP-1.

Anders Dyhr Toft från NovoNordisk beskrev hur man utvecklat liraglutid, en GLP-1-analog som till sin struktur mycket liknar humant GLP-1. Genom att koppla en fettsyra till molekylen har en fördelaktig farmakokinetik erhållits.

LEAD-studierna

Professor David Russel-Jones från Royal Surrey County Hospital i Storbritannien presenterade det ambitiösa studieprogrammet LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) på ett webbseminarium, som sändes live via internet på flera kliniker runt om i landet. LEAD-programmet består av 6 kliniska prövningar, där liraglutid prövats som monoterapi till patienter tidigt i sjukdomsförloppet (LEAD-3), i kombination med SU-preparatet glimepirid (LEAD-1), i kombination med metformin (LEAD-2), eller som tillägg till kombinationsbehandling med metformin + rosiglitazon (LEAD-4). Som tillägg till kombinationsbehandling med metformin + SU har liraglutid jämförts med en långverkande insulin-analog (LEAD-5) samt med den konkurrerande GLP-1-analogen exenatid (LEAD-6). Sammanlagt har 4200 patienter från 40 länder deltagit i studierna. Den HbA1c-sänkande effekten av liraglutid har i dessa studier legat kring en procentenhet.

Man har även noterat en fördelaktig inverkan på vikten i flera studier, samt intressant nog även en måttlig, tidigt insättande blodtryckssänkande effekt som sågs i samtliga studier. Verkningsmekanismen bakom detta kvarstår att utforska. Den vanligaste biverkan av liraglutid var illamående. Hypoglykemier förekom vid kombination med SU-preparat. Resultaten från dessa prövningar är med andra ord lovande, och det blir intressant att framöver ta del av resultaten från LEADER, en 5-årsstudie där man planerar att utröna huruvida liraglutid även kan påverka hårda end-points.

Fettcellernas dynamik

Peter Arner, professor vid Karolinska Institutet, höll en föreläsning om betydelsen av fettvävnadens morfologi. Han kunde visa att fettcellernas volym kan skilja sig kraftigt mellan olika individer som har samma kroppsfettmassa, och att kroppsfettmassan således förklaras av såväl antalet fettceller som av dessas storlek. Hos obesa personer har man kunnat påvisa en tvåfaldigt ökad årlig omsättning av fettcellerna, och man hoppas nu förstå mer om de genetiska förutsättningar som avgör huruvida denna ökade fettcellsomsättning ger upphov till antingen hypertrof fettvävnad (få men stora fettceller) eller hyperplastisk fettvävnad (många små fettceller). Den förra har visat sig vara associerad med såväl ökad insulinresistens som med ofördelaktig lipidprofil, och är alltså sannolikt en mer prognostiskt ogynnsam fenotyp än den senare.

Fysisk aktivitet och jordnötssmör

Alexander Chibalin

Bland övriga talare märktes Alexander Chibalin, docent vid Karolinska Institutet, som talade om skelettmuskulaturens betydelse för glukos-homeostasen. Han påminde oss om att fysisk aktivitet, precis som metformin, påverkar AMP-kinas och inducerar en insulinoberoende ökning av det perifera glukosupptaget.

Professor Suzanne Dickson från Sahlgrenska Universitetssjukhuset presenterade nya rön om ghrelin, en signalsubstans som hittills mest varit känd som stimulerare av hypofysens tillväxthormonutsöndring. Nu har man emellertid även börjat kartlägga ghrelins roll i centrala nervsystemets belöningssystem och i aptitregleringen.

Djurexperimentella data visar att råttors aptit på kaloririk mat, som till exempel jordnötssmör, kan stimuleras av ghrelin, utan att deras sug efter vanligt torrfoder ökar. Omvänt kan ghrelin-antagonister förmå råttorna att avstå från kaloririk mat utan att påverka deras intag av torrfoder. Om torrfoder är nyttigare än jordnötssmör, kan ju detta verka lovande inför framtiden: kan suget efter onödiga kalorier kanske dämpas farmakologiskt av ghrelin-antagonister?

Suzanne Dickson

Professor Dickson framhöll att flera läkemedelsföretag idag utforskar denna möjlighet, men framhöll även att de tidigare negativa erfarenheterna av att farmakologiskt interferera med det mänskliga belöningssystemet lett till att förväntningarna skruvats ned något: minns bantningsmedlet rimonabant som ju fick dras tillbaka på grund av psykiatrisk biverkningsproblematik.

Magnus Wijkman

Referenser:

Drucker, D and Nauck, M. The incretin system: glucagon.like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006; 368: 1696-1705.

Marre M, Shaw J, Brändle M et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). Diabet Med. 2009; 26: 268-278.

Nauck M, Frid A, Hermansen K et al. Efficiacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. The LEAD-2 study. Diabetes Care 2009; 32: 84-90.

Garber A, Henry R, Ratner R et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 mono): a randomized, 52-week, phase III, double-blind parallel-treatment trial. Lancet 2009; 373: 473-481.

Zinman B, Gerich J, Buse J et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidendione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). Diabetes Care 2009; 32: 1224-1230.

Russel-Jones D, Vaag A, Scmitz o et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomized controlled trial. Diabetologia 2009; 52: 2046-55.

Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet 2009; 374: 39-47.

Spalding KL, Arner E, Westermark PO et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. Nature 453; 783-787.

ANNONS

Benartärsjukdom

Grundläggande definitioner

Termen perifer artärsjukdom (peripheral arterial disease, PAD) används ofta för att beskriva ocklusiv sjukdom i artärerna till nedre extremiteterna (1, 2). I denna artikel används istället begreppet benartärsjukdom (3). Benartärsjukdom kan vara asymptomatisk eller ge symptom i form av claudicatio intermittens med smärtor glutealt och/eller i lår eller ben vid ansträngning, eller i sin allvarligaste form ge kritisk extremitetsischemi med vilovärk, sår eller gangrän (1-3).

Epidemiologi

Förekomsten av benartärsjukdom ökar med åldern och är högre hos män än hos kvinnor. I USA anges prevalensen vara 3% i åldrarna 40–59 år, 8% i åldrarna 60–69 år, och 19% ≥70 år (4). Den relativa risken för kvinnor att drabbas i förhållande till män uppges till 0,7. Förekomsten av symptomgivande i förhållande till icke symptomgivande sjukdom varierar från 1:0,9 till 1:6,0 (1). Prevalensen claudicatio intermittens är i USA 1,3% i åldrarna 40–59 år, 4% i åldrarna 60–69 år respektive 10 procent ≥70 år (4). I Sverige har 4–7% av personer i åldrarna över 50–60 år symtomgivande benartärsjukdom (5, 6) och inkluderas även de asymptomatiska fallen förekommer benartärsjukdom i vårt land hos 18% av personer mellan 60 och 90 års ålder (6). Kritisk extremitetsischemi är betydligt ovanligare än claudicatio intermittens och incidensen varierar i Europa mellan 30 och 50/100 000 personer/år (7–9).

Etiologi

Den dominerande sjukdomsorsaken är ateroskleros, som orsakar mer än 90% av ischemiska symptom från benen (1-3). Aterosklerotiska plack i benartärer utvecklas på samma sätt som i andra kärlterritorier, och deras tillväxt orsakar nedsatt kärlcompliance, tilltagande kärlförträngning och i värsta fall ocklusion ledande till vävnadsischemi och nekros. De patogenetiska faktorerna är samma som vid aterosklerotisk sjukdom med annan lokalisation; diabetes mellitus, rökning, hypertoni och hyperlipidemi (1-3). Aterosklerosen vid benartärsjukdom är oftast generaliserad, vilket innebär att benartärpatienterna ofta har symptom på aterosklerotisk sjukdom även i andra artärer än extremiteternas. Till exempel har cirka 50–70% av patienter med benartärsjukdom symptom eller EKG-mässiga tecken på ischemisk hjärtsjukdom (10-12).

Patofysiologi

Symptombilden vid benartärssjukdom är beroende av graden av aterosklerosprogression och blodflödesreduktion till det drabbade benet. Akut försämring kan orsakas av plackruptur ledande till exponering av subendothelial vävnad och pålagrad trombosbildning vilken i sin tur kan leda till kärlocklusion.

Asymptomatisk benartärsjukdom

Asymptomatisk benartärsjukdom diagnosticeras genom fynd av nedsatt arteriell cirkulation i nedre extremiteten; ankelbrachialindex (ABI, se definition nedan) < 0,9 i ett eller båda benen (1-3). Hur symtomgivande benartärsjukdom blir hos en viss individ beror på dennes aktivitetsnivå och eventuella interkurrenta sjukdomar. Eftersom många patienter med benartärsjukdom är äldre relateras symptomen ibland till allmänt åldrande. Samtidig kardiopulmonell sjukdom, artrit eller ortopediska sjukdomar hindrar ibland patienten från fysisk aktivitet av den grad som skulle inducera ischemiska symptom från nedre extremiteterna.

Utredning vid symptomgivande benartärsjukdom

Symptomgivande benartärsjukdom diagnosticeras genom anamnes och klinisk undersökning för att skilja symptomen från extremitetssymptom med icke vaskulär etiologi (Tabell 1). Patienten utfrågas avseende symptomen från nedre extremiteterna. Förekommer smärta enbart vid ansträngning eller redan i vila? Var är smärtan lokaliserad och hur länge kvarstår den? Nedre extremiteterna inspekteras avseende hudfärg, temperatur, behåring och eventuell sårbildning. Blekhet, kyla, bortfall av behåring signalerar arteriell insufficiens, liksom bortfall av pulsar i arteria femoralis, poplitea, tibialis posterior och dorsalis pedis. Auskultation kan avslöja blåsljud över aorta, iliaca- och femoralartärer.

Blodtryck mäts i ankel och överarm. Ankel-brachialindex (ABI) definierat som förhållandet mellan systoliskt blodtryck (SBT) vid ankeln och SBT i armen är normalt 0,9–1,3. Hos patienter med utbredda kärlförkalkningar kan emellertid artärerna under blodtrycksmanschetten vara inkompressibla resulterande i falskt förhöjda ABI-värden och undervärdering av sjukdomens svårighetsgrad. Detta förekommer främst vid diabetes mellitus eller kronisk njursjukdom. Vid värden > 1,3 eller icke komprimerbara kärl bör därför tåtrycksmätning utföras. Vissa patienter med proximalt lokaliserad ateroskleros har normalt ABI i vila. Mätning av ABI efter gångprov ökar då metodens sensitivitet genom att avslöja ett fall i ankeltrycket på > 20 mmHg.

Tabell 1.
Basal utredning av benartärsjukdom:

Anamnes (lokalisation, frekvens och typ av besvär, gångsträcka i meter, eventuell vilovärk)
Kärlstatus (blåsljud över aorta eller arteria femoralis, pulsar i arteria femoralis, poplitea, dorsalis pedis och tibialis posterior)
Lokalstatus (missfärgning, temperaturstörning, bortfall av behåring, sår, gangrän)
Anamnes eller symptom på hjärt-kärlsjukdom (kärloperationer? hjärtoperationer? stroke? angina pectoris? myokardinfarkt?)
Ankel-brachialindex (ABI)

Utredningen kan i utvalda fall drivas vidare med bilddiagnostiska metoder. Duplexundersökning används om diagnosen är oklar, eller för att värdera utbredningen av ateroskleros i olika kärlsegment. Magnetisk resonans (MR-) angiografi och datortomografisk (DT-) angiografi reserveras för de patienter där man planerar invasiv revaskularisering (se nedan), medan invasiv arteriell angiografi numera nästan enbart används i samband med endovaskulär behandling.

Claudicatio intermittens

Claudicatio intermittens (intermittent hälta) innebär smärtor glutealt och/eller i lår eller ben vid ansträngning (1). Smärta ▶

är vanligast, men ibland rapporterar patienten istället tyngd-, domnings- eller trötthetskänsla i muskulaturen. Symptomen går tillbaka i vila, i typiska fall redan inom 2–5 minuter. Patienten kan härefter promenera ånyo innan smärtan återkommer. Sjukdomsprogress yttrar sig som successivt minskande smärtfri gångsträcka. Smärtlokalisationen beror på artärocklusionens läge; symptomen uppkommer i muskulatur distalt härom (figur 1). Aortoiliacal ateroskleros orsakar ofta blåsljud i ljumsken, bortfall eller försvagning av femoralpuls, samt claudicatio i skinkor, höfter, lår och vader. Patienter med ateroskleros i arteria femoralis superficialis har normal femoralpuls, men bortfall av pulsar distalt härom, samt symptom från i första hand vaderna. Några viktiga differentialdiagnoser till claudicatio intermittens framgår i tabell 2 (13).

Tabell 2. Några viktiga differentialdiagnoser till claudicatio intermittens
(Modifierat från Burns et al, ref 13).

	Claudicatio intermittens	Venös claudicatio	Nervkompression, spinal stenos
Typ av smärta	Krampaktig	Sprängande	"Elektrisk stöt"
Smärtdebut	Gradvis, ihållande	Gradvis	Omedelbar, ibland långvarig
Smärtlindring av	Stillastående	Elevation av benet	Sittande, framåtböjning
Smärtlokalisation	Muskelgrupper	Hela benet	Diffust lokaliserad
Drabbade ben	Oftast ett ben (bilateral vid aortaengagemang)	Oftast ett ben	Ofta båda benen

Tabell 3. Medicinsk behandling av symptomgivande benartärsjukdom:

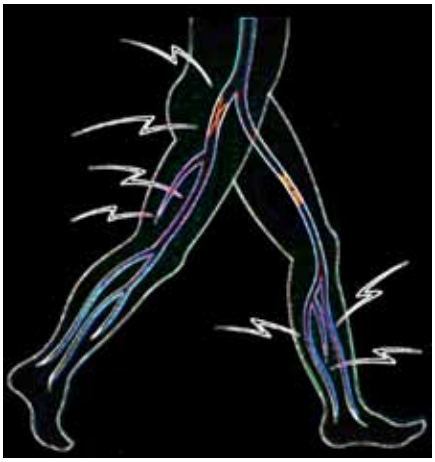
Råd om rökstopp, eventuellt kompletterat med farmakologisk rökavvänjning
Gångträning, minst 30–60 minuter 3 ggr/vecka så att patienten når smärtgränsen vid claudicatio
Trombocytaggregationshämmning, i första hand acetylsalicylsyra 75 mg x1
Kolesterolsänkning till <4,5 (4,0) respektive LDL-sänkning till <2,5 (2,0) mmol/l, i första hand med simvastatin
Blodtrycksbehandling till < 140/90 mmHg
Reglering av eventuell diabetes

Kritisk extremitetsischemi
Kritisk extremitetsischemi (figur 2) är den allvarligaste formen av benartärsjukdom och definieras kliniskt som kronisk (> 2 veckor) ischemisk vilovärk, sår eller gangrän på basen av objektivt verifierad arteriell ocklusiv sjukdom (1). Den vetenskapliga definitionen av tillståndet inkluderar dessutom ankeltryck <50–70 mmHg, tåtryck <30–50 mmHg, eller $TCPO_2$<30–50 mmHg (1). Ischemiska sår och vävnadsnekros uppkommer oftast distalt i framfot och tår, och åtföljs av svår smärta som ofta är värst nattetid och lindras när patienten ökar perfusionstrycket i extremiteten genom att stå eller har benet hängande utanför sängen.

Behandling

Medicinsk riskfaktorbehandling
Interventionsstudier som utvärderat effekterna av riskfaktorbehandling är färre vid benartärsjukdom än vid kardiell och precerebral ateroskleros. För att ge rekommendationer om riskfaktorbehandling vid benartärsjukdom krävs därför delvis extrapolationer från interventionsstudier i patientgrupper med andra manifestationer av ateroskleros. Patienter med symptomgivande benartärsjukdom omfattas av behandlingsrekommendationer för aterosklerotisk kärlsjukdom (14) och bör erbjudas medicinsk behandling enligt nedan (Tabell 3).

Behandling vid samtidig diabetes
Diabetes ökar risken för benartärsjukdom med en faktor 2–3 (15-17). Symtomen på benartärsjukdom är dock vid diabetes ofta lindrigare eller atypiska på grund av samtidig diabetisk neuropati (18). Aterosklerosen i extremitetsartärerna har dock diffusare och distalare utbredning vid diabetes och sjukdomsförloppet är aggressivare. Samband mellan glukosbehandling och symtom på benartärsjukdom har dock inte dokumenterats i interventionsstudier vid diabetes. God glykemisk kontroll vid typ 2-diabetes minskar däremot risken för mikroangiopati, kranskärlssjukdom och död (19) och bör därför naturligtvis rekommenderas.



Figur 1. Symptomen vid claudicatio intermittens är lokaliserade i muskulatur distalt om kärlförträngningen.

Figur 2. Kritisk extremitetsischemi.

Rökstopp
Rökning är en väsentlig riskfaktor för både förekomst av och sjukdomsprogression vid benartärsjukdom (20). Allvarlighetsgraden av benartärsjukdom ökar med antalet konsumerade cigaretter (20), och fortsatt rökning leder till ökad risk för progress, amputation, och ökat behov av invasiv behandling. Fortsatt rökning efter revaskularisering har negativa effekter både på öppetstående av kärl och överlevnad. Rökstopp leder vid benartärsjukdom redan efter enstaka år till förbättring av ankeltryck och prestationsförmåga, förbättrat öppetstående av kärlgrafter efter kirurgi och minskad risk för fatala vaskulära komplikationer (21, 22). Nikotinersättningsterapi (tuggummin, plåster, nasalspray, inhalatorer och sublinguala tabletter) har i meta-analys (23) visats öka oddsen för bestående rökstopp cirka 1,5–2 gånger. Det antidepressiva medlet bupropion i slow-release form kan dessutom lindra symptom på nikotinabstinens.

Trombocythämmande läkemedel
Ingen enskild randomiserad studie har visat att acetylsalicylsyra (ASA) reducerar förekomsten av kardiovaskulära händelser vid benartärsjukdom. I meta-analys av studier på hos patienter med symptomgivande

aterosklerotisk sjukdom (24) framkom dock att trombocythämmande behandling reducerar risken för vaskulär död, hjärtinfarkt och stroke med cirka 25%. ASA-behandling förbättrar dessutom signifikant öppetstående av grafter efter perifer bypasskirurgi eller angioplastik (25). Både svenska (2, 3) och internationella (1, 26) rekommendationer föreslår därför behandling med ASA eller annan trombocytaggregationshämmare till i stort sett alla patienter med symptomgivande kardiovaskulär sjukdom utan indikation för antikoagulantia. I en nylig metaanalys bestående av studier av till stor del asymptomatisk benartärsjukdom fann man däremot inget övertygande stöd för trombocythämmande behandling (27). Rekommendation om ASA-behandling kan därför ej ges till dessa patienter förutom om de tillhör den stora andel (10-12) som har symptomgivande ateroskleros i andra kärlbäddar och bör behandlas på denna indikation (24). I CAPRIE-studien (28) innebar clopidogrelbehandling ytterligare riskreduktion för stroke, myokardinfarkt eller vaskulär död jämfört med ASA hos patienter med benartärsjukdom. ASA anses dock av ekonomiska skäl fortfarande som förstahandsval i behandlingsrekommendationer (1-3, 26). Clopidogrel är ett alternativ när ASA är kontraindicerat eller ej tolereras, och kan också övervägas hos patienter med snabbt progredierande sjukdom eller multipla kardiovaskulära händelser under ASA-behandling. Då clopidogrel från 2010 finns tillgängligt i billig generisk form kommer dess användning sannolikt att öka.

Antihypertensiv behandling

Frekvensen av arteriell hypertension hos patienter med benartärsjukdom varierar mellan 50 och 90% (29-32), varav i sin tur > 80% är farmakologiskt behandlade (31). Hos en hypertensiv patient med benartärsjukdom bör samtidig njurartärstenos övervägas som orsak till hypertensionen. Vid benartärsjukdom bör hypertoni behandlas till målblodtryck enligt europeiska riktlinjer (33). Blodtrycksmålet har för denna grupp tidigare varit 130/80 mmHg (33), men det systoliska målblodtrycket reviderades nyligen (34) till 130–139 mm Hg. Behandlingsvinsterna i form av riskminskning för myokardinfarkt och stroke överskuggar den potentiella risken för lokala cirkulationsstörningar. Alla typer av antihypertensiva farmaka kan användas (3, 33). De protektiva effekter mot kardiovaskulära händelser som setts vid behandling med hämmare av angiotensin converting enzyme (ACE) (35) har dokumenterats även vid benartärsjukdom (36). ß-blockerare har däremot tidigare antagits ha ofördelaktiga effekter på symptombilden och är som följd av detta underförskrivna vid benartärsjukdom. Meta-analys (37) visar dock att ß-blockerare inte påverkar gångförmåga vid claudicatio negativt och att det inte finns några effektskillnader mellan olika ß-blockerare i detta avseende. Potentiella ofördelaktiga effekter av blodtryckssänkning och ß-blockerare på perifer cirkulation vid kritisk ischemi kan dock ej uteslutas eftersom frågeställningen är otillfredsställande studerad. Klinisk observation av perifer cirkulation rekommenderas därför vid blodtryckssänkning och ß-blockerarbehandling i denna patientgrupp (38).

Lipidsänkande läkemedel

Sambanden mellan hyperlipidemi och benartärsjukdom är svagare än mellan hyperlipidemi och ischemisk hjärtsjukdom. Specifika studier av lipidsänkning vid benartärsjukdom saknas, och analyser av behandlingseffekter grundar sig på subgruppsanalyser. I 4S-studien (39) gav statinbehandling en riskreduktion på 38 procent avseende försämring av benischemi respektive debut av claudicatio intermittens. Förutom effekter på mortalitet hos patienter med olika manifestationer av kärlsjukdom påverkar statinbehandling vid benartärsjukdom extremitetsfunktion och gångförmåga gynnsamt (40-42), samt är associerat med öppetstående av grafter, bevarande av extremitet och lägre komplikationsfrekvens efter kärlkirurgiska ingrepp på nedre extremiteterna (43-45). Alla patienter med etablerad aterosklerotisk sjukdom, inklusive de med benartärsjukdom, bör enligt europeiska rekommendationer (14) behandlas med statiner med sikte på målvärden för totalkolesterol på < 4,5 (omöjligt 4,0) mmol/l och för LDL-kolesterol på < 2,5 (om möjligt 2,0) mmol/l.

Gångträning

Regelbunden strukturerad gångträning har i metaanalys (46) visat sig kunna öka både gångsträcka och livskvalitet vid claudicatio intermittens. Patienten bör rekommenderas träning under 30–60 minuter tre gånger per vecka.

Cilostazol

Cilostazol hämmar enzym som bryter ner cAMP och ökar därmed cAMP i trombocyter och endotelceller, vilket ger vasodilatation och minskad trombocytaggregation. Preparatet kan användas för att förlänga gångsträckan för patienter med claudicatio intermittens (1, 47) där rökstopp och gångträning under minst 6 månader inte gett tillräcklig effekt, optimal behandling av övriga riskfaktorer genomförts, indikation för invasiv behandling ej föreligger och där en måttlig förbättring av gångsträckan är av betydelse för livskvalitén. Behandlingseffekt bör uppföljas och vara vägledande för behandlingstidens längd. De vanligaste biverkningarna är huvudvärk, diarré och avföringsrubbningar (48). Cilostazol är kontraindicerat vid hjärtsvikt, njur- och leverfunktionsnedsättning och interaktioner med andra läkemedel förekommer. Underlag saknas för att bedöma om samtidig behandling med ASA ökar blödningsrisken.

Invasiv behandling

Indikation för utredning med MR- eller DT-angiografi för att kartlägga förutsättningarna för invasiv rekanalisering anses generellt föreligga vid nattlig värk, vilosmärtor, ischemiska sår eller gangrän indikerande sjukdomsprogress till kritisk ischemi (1-3). Dessa patienter bör därför omgående remitteras för bedömning av kärlspecialist avseende möjligheterna till invasiv behandling.

Även vissa patienter med claudicatio intermittens bör remitteras till kärlspecialist för bedömning angående eventuell invasiv behandling. Detta bör övervägas om patienten har en mycket invalidiserande nedsättning av gångsträckan, speciellt vid utsläckt eller försvagad ljumskpuls på någondera sidan indikerande proximalt lokaliserad ateroskleros (1-3).

Revaskularisering sker idag allt oftare med endovaskulär metodik (figur 3, perkutan transluminal angioplastik, subintimal angioplastik, stentning, stentgraftning) istället för med öppen kärlkirurgi (embolektomi, trombendarterektomi, bypass).

SBU-gruppens omfattande genomgång av den vetenskapliga dokumentationen av behandling vid claudicatio (3) resulterade i bedömningen att två svenska studier (49, 50) dokumenterade värdet av öppen kirurgi för att förlänga gångsträckan, dock till priset av hög komplikationsfrekvens. Sedermera har effekt på gångsträckan dokumenterats även med endovaskulär behandling (51), vilken är förknippad med lägre kostnader, kortare sjukhusvård och rehabiliteringsperiod än öppen kirurgi (3), och därför förordas i de fall båda alternativ är möjliga. Ibland kombineras de olika teknikerna vid ett ingrepp. För mer utför- ▶

lig beskrivning av teknikerna vid invasiv behandling och dess resultat hänvisas till kärlkirurgisk litteratur, till exempel TASC-dokumentet (1). Ett flödesschema för det principiella handläggandet av benartärsjukdom presenteras i figur 4.

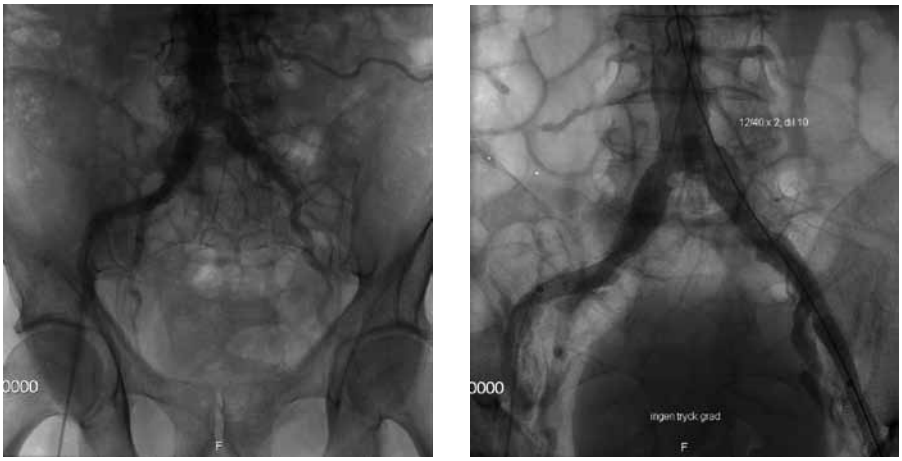
Prognos

Begreppet prognos bör hos patienter med benartärsjukdom uppdelas i prognos avseende symtomen från den drabbade extremiteten och prognos avseende kärlsjukdom i övrigt och överlevnad. Förbättring eller stabilisering av symptomen äger rum hos de flesta patienter med claudicatio intermittens. Risken för symptomförsämring från benet är 25%, varav 7–9% under första året och 2–3% årligen härefter (52, 53). Fem procent av claudicatiopatienter antas utveckla kritisk ischemi under en 5-årsperiod (52).

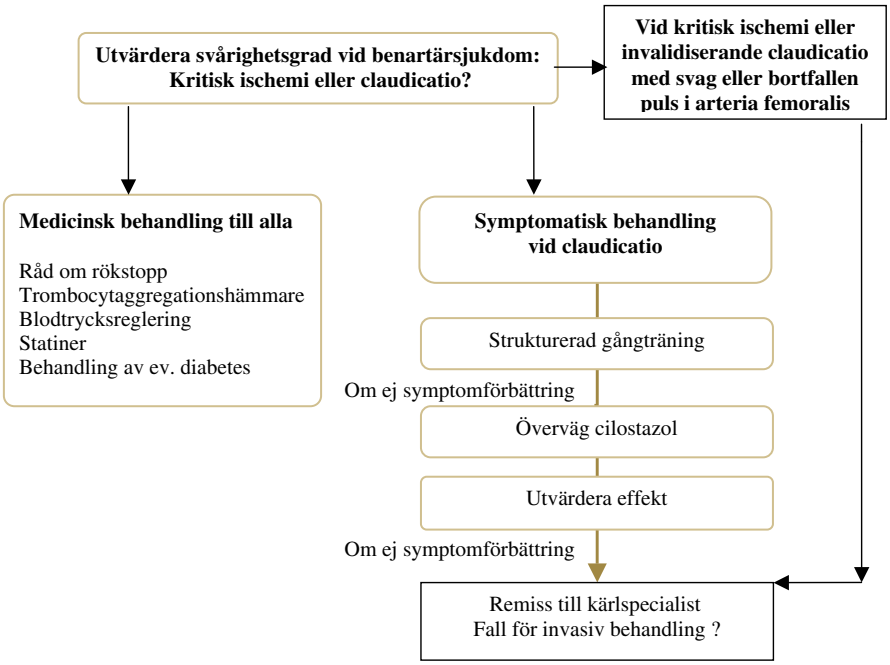
På grund av hög förekomst av samtidig kardiovaskulär sjukdom är dock även den kardiovaskulära mortaliteten förhöjd och kardiovaskulära händelser vanligt förekommande vid benartärsjukdom. Sänkt ABI är starkt kopplat till både kardiovaskulära händelser och totalmortalitet (36, 54). Total kardiovaskulär mortalitet är 3–5 gånger förhöjd vid benartärsjukdom jämfört med hos åldersmatchade kontrollpersoner (4, 55). Fem år efter diagnosen har 10–15% av patienter med benartärsjukdom avlidit, varav 75% av kardiovaskulär orsak. Ytterligare 20% har drabbats av någon kärlkomplikation.

Vid kritisk ischemi är prognosen ännu sämre, ettårsmortaliteten är cirka 20% och tioårsöverlevnaden 25% (55). Efter större kärlkirurgiska ingrepp har dessa patienter en 30-dagars mortalitet på 5–6% (56).
För att dessa höga mortalitets- och morbiditetssiffror vid benartärsjukdom skall kunna minskas behöver patienterna bedömas, behandlas och studeras vetenskapligt av läkare med kunskap om och intresse för behandling av riskfaktorer för ateroskleros. Ett ökande engagemang för dessa frågor hos våra svenska kärlkirurgiska kollegor har bland annat kommit till uttryck i riktlinjer för medicinsk behandling publicerade på den kärlkirurgiska specialistföreningens hemsida (57). Det är angeläget att också vi medicinskt orienterade läkare engagerar oss aktivt i behandlingen av denna patientgrupp!

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



Figur 3. Patient med claudicatio p.g.a. ocklusion av iliaca externa vänster och stenos av iliaca communis bilateralt (3a). Endovaskulär rekanalisering genom stentning av vänster iliaca externa samt inläggning av bilaterala iliaca communis kissingstentar. Gott angiografiskt och tryckmässigt resultat (3b).



Figur 4. Flödesschema för principiell handläggning av patienter med benartärsjukdom. Modifierat från (1, 2).

Fallbeskrivning claudicatio intermittens

En 69-årig rökande man utan medicinering söker vårdcentral på grund av smärtor i höger lår efter ca 80–100 meters gång. Smärtan avtar i vila och han har ej haft några vilosmärtor eller sår. Man finner blodtryck 170/95 mmHg i armen och 100 mmHg i höger ankel, samt försvagad femoralispuls och blåsljud över höger ljumske. Totalkolesterol är 5,7 mmol/l och LDL-kolesterol 4,1 mmol/l. Distriktsläkaren misstänker claudicatio intermittens, rekommenderar rökstopp och gångträning och insätter blodtrycks- och kolesterolsänkande läkemedel samt ASA. Efter 6 månaders uppföljning har patientens symptom dock bara måttligt förbättrats varför han remitteras till kärlklinik. Här utföres MR-angiografi som dokumenterar en aterosklerotisk stenos i arteria iliaca communis höger sida. Denna behandlas invasivt med endovaskulär rekanalisering och stentning varefter patienten får en symptomfri gångsträcka på flera km. Indikation för behandling med blodtrycks- och kolesterolsänkande läkemedel samt ASA kvarstår tills vidare.

Referenser:

1. Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg 2007;45 Suppl 1:S5-S67.
2. Mattiasson I, Mätzsch T, Thulesius H. Perifera artärsjukdomar i extremiteterna. I: Läkemedelsboken 2007/2008. Apoteket AB. Sid 311-9.
3. Benartärsjukdom – diagnostik och behandling. SBU-rapport 187, 2007.
4. Pasternak RC, Criqui MH, Benjamin EJ,et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group I: epidemiology. Circulation 2004;109:2605-12.
5. Skau T, Jönsson B. Prevalence of symptomatic leg ischaemia in a Swedish community-an epidemiological study. Eur J Vasc Surg 1993;7:432-7.
6. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. J Vasc Surg 2007 45:1185-91.
7. Catalano M. Epidemiology of critical limb ischaemia: north Italian data. Eur J Med 1993;2:11-4.
8. Verhaeghe R. Epidemiology and prognosis of peripheral obliterative arteriopathy. Drugs 1998;56 Suppl 3:1-10.
9. Barani J, Mattiasson I, Lindblad B, et al. Suboptimal treatment of risk factors for atherosclerosis in critical limb ischemia. Int Angiol 2005;24:59-63.
10. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women > or = 62 years of age. Am J Cardiol 1994;74:64-5.
11. Hertzer NR. Fatal myocardial infarction following lower extremity revascularization. Two hundred seventy-three patients followed six to eleven postoperative years. Ann Surg 1981;193:492-8.
12. Ness J, Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. J Am Geriatr Soc 1999;47:1255-6.
13. Burns P, Gough S, Bradbury AW. Management of peripheral arterial disease in primary care. BMJ 2003;326:584-8.
14. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. Atherosclerosis 2007;194:1-45.
15. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 2002;287:2570-81.
16. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. Diabetes 1974;23:105-11.
17. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. Circulation 1993;88:837-45.
18. Dolan NC, Liu K, Criqui MH, et al. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. Diabetes Care 2002;25:113-20.
19. Holman RR, Paul SK, Bethel Ma et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
20. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. J Vasc Surg 2004;40:1158-65.
21. Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. Acta Med Scand 1987;221:253-60.
22. McGrath MA, Graham AR, Hill DA, et al. The natural history of chronic leg ischemia. World J Surg 1983;7:314-8.
23. Silagy T, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. In: The Cochrane Library. John Wiley & Sons Ltd: Chichester; 2002.
24. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.
25. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. BMJ 1994;308:159-68.
26. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 suppl): 815S-843S.
27. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2009;301:1909-19.
28. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348:1329-39.
29. Makin A, Lip GY, Silverman S, et al. Peripheral vascular disease and hypertension: a forgotten association? J Hum Hypertens 2001;15:447-54.
30. Violi F, Criqui M, Longoni A, et al. Relation between risk factors and cardiovascular complications in patients with peripheral vascular disease. Results from the A.D.E.P. study. Atherosclerosis 1996;120:25-35.
31. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA 2001;286:1317-24.
32. Ness J, Aronow WS, Newkirk E, et al. Prevalence of symptomatic peripheral arterial disease, modifiable risk factors, and appropriate use of drugs in the treatment of peripheral arterial disease in older persons seen in a university general medicine clinic. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005;60:255-7.
33. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007;25:1751-62.
34. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: A European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens.. 2009;27:2121-58.
35. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 2000;342:145-53.
36. Östergren J, Sleight P, Dagenais G, et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. Eur Heart J 2004;25:17-24.
37. Paravastu SC, Mendonca D, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD005508.
38. Gottsäter A. Risk factors for atherosclerosis in critical limb ischaemia. Review. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006;32:478-83.
39. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.
40. Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. Am J Cardiol 2003;92:711-2.
41. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. Am J Med 2003;114:359-64.
42. Mohler ER, 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. Circulation 2003;108:1481-6.
43. O'Neil-Callahan K, Katsimaglis G, Tepper MR, et al. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study. J Am Coll Cardiol 2005;45:336-42.
44. Henke PK, Blackburn S, Proctor MC, et al. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medications: effect on graft patency, limb salvage, and mortality. J Vasc Surg 2004;39:357-65.
45. Ward RP, Leeper NJ, Kirkpatrick JN, et al. The effect of preoperative statin therapy on cardiovascular outcomes in patients undergoing infrainguinal vascular surgery. Int J Cardiol 2005;104:264-8.
46. Leng GC, Fowler BM, Ernst E. Exercise for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000990.
47. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD003748.
48. Hiatt W, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: The CASTLE Study (Cilostazol: a study in long-term effects). J Vasc Surg 2008; 47:330-6.
49. Gelin J, Livegard L, Taft C et al. Treatment efficacy of intermittent claudication by surgical intervention, supervised physical exercise training compared to no rteatment in unselected randomised patients I: one year results of functional and physiological improvements. Eur J Vasc Endovasc Surg 2001;22;107-13.
50. Lundgren F, Dahllöf AG, Lundholm K, et al. Intermittent claudication – surgical reconstruction or physical training? A prospective randomized trial of treatment efficacy. Ann Surg 1989;209;346-55.
51. Greenhalgh RM, Belch JJ, Brown LC et al. Mimic Trial Participants. The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC) managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease. Eur J Vasc Endovas Surg 2008;36;680-8.
52. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Concensus (TASC). J Vasc Surg 2000;31:S1-S296.
53. Jelnes R, Gaardsting O, Hougaard Jensen K, et al. Fate in intermittent claudication: outcome and risk factors. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;293:1137-40.
54. Jonsson B, Skau T. Ankle-brachial index and mortality in a cohort of questionnaire recorded leg pain on walking. Eur J Vasc Endovasc Surg 2002;24:405-10.
55. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med 1992;326:381-6.
56. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. Anesthesiology 1990;72:153-84.
57. Bergqvist D, Norgren L, Persson H. Sekundärprevention vid perifer artärsjukdom (benartärsjukdom).http://www.karlkirurgi.com

ANNONS

Åderförkalkning vid rubbad kalciumhomeostas: **Nedsatt njurfunktion**

Bakgrund

Sedan många år tillbaka har nefrologer vetat att störningar i kalk-fosfatbalansen i sig innebär att man får störningar i skelettmetabolismen och detta samband går under förkortningen CKD-MBD (chronic kidney disease – mineral bone disorder). Med denna term beskrivs en rad olika förändringar som uppträder hos patienter med successivt sjunkande njurfunktion och inkluderar dels störningar i själva benomsättningen och benets mineralmetabolism, men inkluderar även ektopiska förkalkningar.

Att dialyspatienter har en kraftigt ökad kardiovaskulär sjuklighet beskrevs redan i dialysens barndom. Under sista decenniet har studier av bl.a. Block och medarbetare visat att kardiovaskulär mortalitet ökar med stigande fosfatnivåer i serum. Nya undersökningsmetoder som elektronstråletomografi har också visat att den kraftigt ökade inlagringen av kalk i blodkärl och hjärtklaffar har samband med dessa mineralrubbningar vid sjunkande njurfunktion.

Mekanism

Enkelt beskrivet uppkommer sekundär hyperparathyreoidism, när njurfunktionen avtar, p.g.a. att njurarnas utsöndring av fosfat minskar samtidigt som 1-alfa hydroxylas-aktiviteten i njuren minskar (ger lägre nivåer av 1,25 OH vitamin D3) båda ledande till lägre serum kalcium. Detta ger i sin tur en positiv feedback till parathyreoidea som utsöndrar parathyreoideahormon (PTH). Slutresultatet i serum blir stigande fosfat och PTH-nivåer samt sjunkande kalcium.

Arterioskleros jämfört med atheroskleros

Med sjunkande njurfunktion utvecklar patienten allt mer en mediaförkalkning i sina kärl jämfört med den intimaförkalkning som vi normalt ser vid atheroskleros. Denna mediaförkalkning brukar kallas arterioskleros och kan kliniskt avläsas i form av ökat pulstryck. Den leder också till en kärlstyvhet med ökad pulsvågshastighet. Man har visat att uppkomsten av mediaförkalkning har samband med ökade fosfatnivåer och även intaget av kalk under dialystiden.

Denna vaskulära förkalkning kan mätas kliniskt, och i forskningsprojekt, med elektronstråletomografi vilket har varit vanligt i USA. I Europa har man i den så kallade CORD-studien tittat på ländryggsröntgen och uppskattat graden av förkalkning i fram- respektive bakvägg i aorta från L1 till L4. Denna metod har visat god samstämmighet med elektonstråletomografi. Med ökande mediaförkalkning ökar dödligheten i kardiovaskulär sjukdom. Det finns en rad studier som visar att mortaliteten ökar med ökad mediaförkalkning med dessa metoder och även vid ökad pulsvågshastighet.

Till skillnad från vad som är fallet vid atheroskleros har statiner ingen påverkan på kardiovaskulär sjukdom hos dialyspatienter. Två placebokontrollerade studier med atorvastatin respektive rosuvastatin har gjorts och båda (4D och AURORA) finns publicerade i New England Journal of Medicine och har misslyckats med att visa effekt. Kronisk njursvikt delas in i 5 olika CKD (chronic kidney disease) stadier där dessa statinstudier är utförda i CKD stadium 5 (clearance <15 ml/min). I höst kommer placebokontrollerade studier som även tittat på patienter i CKD stadium 4 (clearance 15 - <30 ml/min) och stadium 3 (clearance 30-<60 ml/min). I den så kallade SHARP-studien jämförs också kombinationen simvastatin och ezetimib mot placebo.

Betydelsen av god fosfatkontroll hos njurpatienter

Redan vid relativt måttlig njurfunktionsnedsättning börjar fosfatnivåerna öka och den första behandlingen är då fosfatrestriktion i dieten. Efterhand tillkommer behandling med fosfatbindare där vi f.n. har kalciuminnehållande fosfatbindare samt icke kalciuminnehållande fosfatbindare som Sevelamer och Lantankarbonat. Kalciuminnehållande fosfatbindare har varit de absolut vanligaste, men i en rad studier jämförande kalciuminnehållande fosfatbindare med nya fosfatbindare som Sevelamerhydroklorid, har man sett att man kan bromsa eller stanna upp mediaförkalkningen om man undviker att ge extra kalk i form av fosfatbindare till njurpatienter. Dock finns ännu ingen stor randomiserad end point-studie där man visat att man genom att bromsa dessa inlagringar kan påverka mortalitet eller morbiditet.

PTH, vitamin-D och kalciumkontroll

Förutom fosfatbindare har man också använt vitamin-D-analoger och kalcimimetika för att påverka kontrollen av kalk-fosfatbalans. Bägge dessa metoder har huvudsakligen använts för att sänka PTH-nivåer. En klar skillnad finns mellan preparaten då kalcimimetika sänker kalk- och fosfatnivåer medan vitamin-D-analoger ökar dessa. Detta innebär att man ofta använder dessa preparat i olika situationer hos den njursjuke patienten.

Vitamin-D-behandling hos dialyspatienter har i stora registerstudier visat sig ge överlevnadsfördelar men det finns ingen randomiserad kontrollerad studie som bekräftat detta. Beträffande kalcimimetika så pågår en stor kardiovaskulär end point-studie på dialyspatienter där man jämför cinacalcet mot placebo hos patienter med förhöjda PTH-nivåer (EVOLVE-studien).

Framtiden

Det som i första hand behövs när det gäller hjärt- kärlsjukligheten hos dialyspatienter och patienter med nedsatt njurfunktion är randomiserade kontrollerade studier som kollar upp hypoteser angående sänkt mortalitet och morbiditet. Hittills finns ingen studie som visat minskad kardiovaskulär mortalitet i denna patientkategori (CKD stadium 3–5) och då har man bl.a. tittat på behandling med erytropoetinstimulerande läkemedel för renal anemi, intensifierad dialys, statinbehandling hos dialyspatienter. Speciellt angeläget är att få studier som tittar på predialyspatienter med clearance under 30 då patienter när de väl hamnar i dialys har en så utvecklad hjärt- kärlsjukdom att 20–25% av dialyspopulationen dör årligen och 5-årsöverlevnaden hos en ▶

ANNONS

40–60-åring som startar dialys ligger under 50%, vilket kan jämföras med prognosen för coloncancer.

Förutom studier så finns också nya spännande områden där man tittar på exempelvis FGF23 (fibroblast growth factor 23) som är ett hormon som frisätts från osteocyter och som utsöndras vid stigande fosfatnivåer och höga 1,25(OH)D3 nivåer. FGF 23 ökar utsöndringen av fosfat i njuren, och en hypotes är att man genom att följa FGF 23 nivåer skulle kunna börja fosfatreducerad diet och behandling med fosfatbindare redan innan fosfatnivåerna i sig ökar i serum.

Vilka data finns då hos icke njursjuka patienter?

I Circulation 2009 har en uppsalagrupp (Hagström et al.) visat att förhöjda plasma-PTH var associerat med en högre risk för kardiovaskulär mortalitet i en kohort av 958 äldre män med en medianuppföljning på 9,7 år. Associationen kvarstod hos män utan tidigare kardiovaskulär sjukdom, hos män med normalt PTH utan att några tecken på rubbad mineralmetabolism och normalt GFR (>50 ml/min/1,73 m² kroppsyta) och utan brist på vitamin D.

Nyligen har också Foley och medarbetare i Journal of American Society of Nephrology publicerat en studie där man följt 3 015 unga vuxna mellan 18–30 år varav 54% var kvinnor. S-fosfat mättes vid studiens start och förekomst av förkalkningar i coronarkärl studerades vid start och 15 år senare med elektronstråletomografi. Medelvärdet för S-fosfat var 1,16 mmol/l och för S-kalcium 2,38 mmol/l dvs. normala värden. Endast 0,2% av individerna hade estimerat GFR under 60 ml/min/1,73 m² kroppsyta. Knappt 10% av patienterna hade efter 15 år påvisbara förkalkningar i coronarkärlen med elektronstråletomografi. Det fanns ett samband mellan risken och S-fosfat där S-fosfat över 1,33 mmol/l medförde en signifikant ökad risk och lägst risk hade man vid S-fosfat 1,06–1,2. I registerdata från USA har man också visat att mortalitet ökar med stigande fosfatnivåer hos hjärtsviktspatienter, även efter korrektion för skillnad i njurfunktion.

Konklusion

Kärlförändringar hos patienter med nedsatt njursjukdom skiljer sig från de med normal njursjukdom, arterioscleros vs. atherosclerosis. I två stora placebokontrollerade studier har visats att patienter i hemodialys ej dör eller insjuknar mindre i hjärtkärlsjukdom när man ger statin. Andra mekanismer som framförallt rubbningar i kalk, fosfat och PTH tilldrar sig allt större intresse som förklarings- och interventionsmodell för denna arteriosclerosutveckling. Behandling med fosfatbindare har härvid visat sig effektivt. Om fosfatbindare som är kalciumfria ger bättre överlevnad är ännu inte övertygande visat i kontrollerade studier. Om behandling med kalcimimetika vid höga PTH-värden minskar risken för kardiovaskulär sjukdom och död undersöks i placebokontrollerad studie (EVOLVE). För D-vitaminbehandling finns ännu inga data gällande kardiovaskulär prevention i kontrollerade studier. Data börjar komma som visar att högre fosfatnivåer påverkar kardiovaskulär mortaliet och morbiditet även hos patienter med normal njurfunktion.

Lars Weiss
Verksamhetschef och överläkare i Karlstad

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

Svenska Hypertonisällskapet anordnar två dagars internatkurs för sjuksköterskor 21–22 oktober 2010 på Sigtunastiftelsen.
Sigtuna är Sveriges äldsta stad, belägen mellan Uppsala och Stockholm, 20 min från Arlanda. Mer information finns på hemsidan **www.sigtunastiftelsen.se**

Kursen kommer att fokusera på den kardiovaskulära riskpatienten och innehålla föreläsningar samt workshops/grupparbeten med inriktning på hypertoni, stroke, diabetes, lipidrubbningar och sömnapné.
Vi diskuterar hur vi med hjälp av livsstilsförändring respektive på farmakologisk väg kan behandla dessa patienter. Kursen kommer även att beröra patofysiologiska mekanismer bakom hypertoni.
Detaljerat schema kommer i nästa nummer av Vaskulär medicin, och info kommer även att finnas uppdaterad på SVM:s hemsida www.hypertoni.org

Kursavgift (helpension exkl. moms) 6 000 kr, (tillkommer moms 1500 kr).
Deltagarantalet är begränsat till 30 pers. Anmälan till Charlotte Löwenhjelm på mailadress **lottielow@yahoo.com**

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

24 tim blodtrycksmätning

ABP från Spacelabs
För användning i nätverk eller lokalt

SPACELABS Healthcare

MEDICAL MARKET AB
Försäljning – utbildning – service
www.medicalmarket.se
08 – 767 70 00

ANNONS

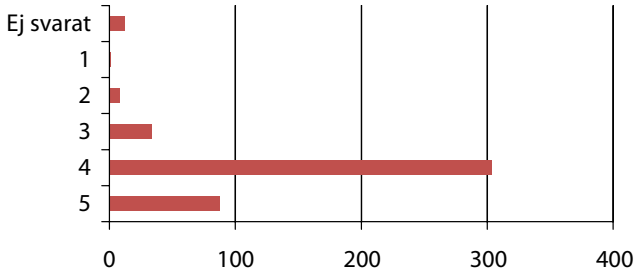
Ny Läsvärdesundersökningen visar att Vaskulär Medicin är mycket uppskattad!

Ett stort tack till Er samtliga som svarat på enkäten. Undersökningen, som genomfördes under hösten 2009 och avslutades i december samma år, lyckades få in hela 447 utvärderingsbara enkätsvar.
Resultatet visar att Vaskulär Medicin är en mycket uppskattad tidning som når en väldigt bred målgrupp av olika specialister, vilket är oerhört glädjande.
Målsättningen med tidningen har hela tiden varit att den skall vara en unik plattform med information och nyheter inom vaskulär medicin och att den skall vara tillgänglig för alla intresserade.

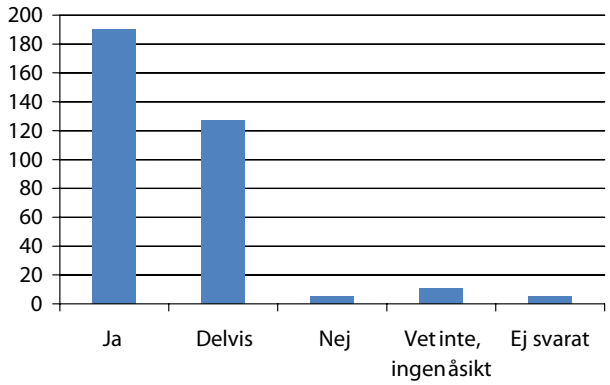
Medelbetyg för tidningen är 4,1 på en vas-skala från 1 till 5 (1 lägst, 5 högst). I stort sett anser samtliga som svarade att tidningen helt eller delvis har ett mervärde för läsaren.
Totala lästiden under en typisk vecka var hög för målgruppen. Över hälften av läsarna spenderar mer än en timme i veckan med att förkovra sig om medicinska nyheter och fakta.

Varma hälsningar
Redaktionen

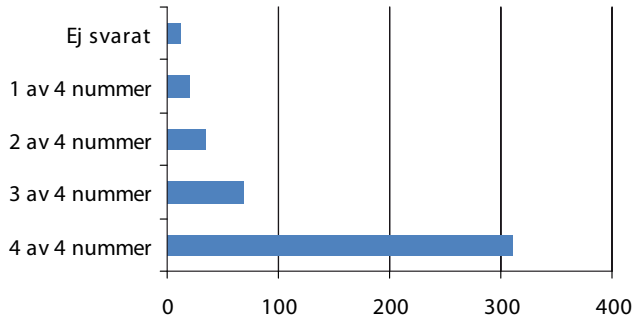
Vad tycker du om tidningen på en skala 1–5?



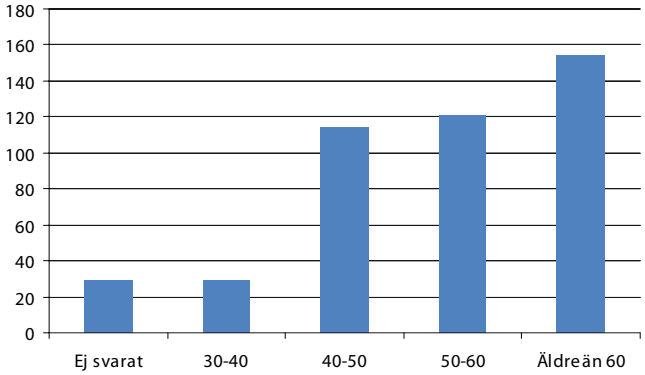
Tycker du att tidningen har ett nervärde för dig?



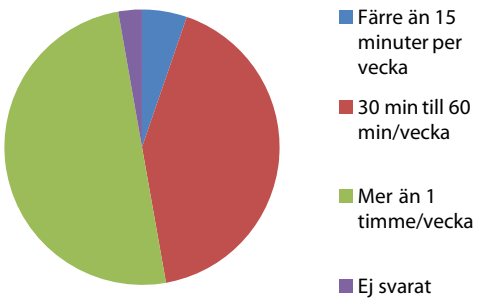
Hur ofta läser du Vaskulär Medicin?



Läsarnas ålder



Hur lång tid ägnar du åt Vaskulär Medicin?



ANNONS

Insulinbehandling vid typ 2-diabetes
– finns det en optimal behandlingsregim?

Typ 2-diabetes är en progressiv sjukdom, vars naturalförlopp innebär en successivt försämrad beta-cellsfunktion. Detta innebär att även om man tidigt i förloppet ofta kan behandla hyperglykemi vid typ 2-diabetes med livsstilsförändringar i kombination med perorala läkemedel, så kommer majoriteten av patienterna förr eller senare att vara beroende av insulinbehandling för att uppnå god glukometabol kontroll. Men hur skall denna insulinbehandling läggas upp – skall vi ge enbart basinsulin, enbart måltidsinsulin, prova med mixinsuliner eller som vid typ 1-diabetes behandla med både bas- och måltidsinsuliner i 4-dosregim? Och finns det egentligen några belägg för att en viss typ av insulinbehandling är bättre än någon annan vid typ 2-diabetes?

I en aktuell meta-analys inkluderades 22 kliniska prövningar där behandlingsstrategier baserade på basinsulin, måltidsinsulin eller mix-insulin jämförts på sammanlagt 4 379 patienter med typ 2-diabetes (1). Uppföljningstiden var minst 3 månader och om peroral diabetesbehandling förekom parallellt med insulinbehandling, krävdes att denna skulle vara jämnt balanserad mellan studiegrupperna inom varje studie. Vid jämförelse mellan basinsulin och mixinsulin var mixinsulin associerat med större HbA1c-sänkning (5 studier, 1 022 patienter) men med sämre effekt på fasteglukos (4 studier, 876 patienter). Vid jämförelse mellan basinsulin och måltidsinsulin var måltidsinsulin associerat med större HbA1c-sänkande effekt (7 studier, 1 156 patienter) men med sämre effekt på fasteglukos (6 studier, 1 135 patienter). Definitionen av hypoglykemier var alltför olika mellan studierna för att en strukturerad jämförelse skulle kunna göras i meta-analysen. Medianuppföljningstiden var kort, och ingen av de studier som användes för analyserna ovan var längre än 12 månader. Så vilken behandling är då mest effektiv på lång sikt? Och HbA1c i all ära, men hur är det med hårda endpoints? Sedan meta-analysen publicerats har faktiskt 2 insulinstudier tillkommit som försöker svara på just dessa frågor, och de sammanfattas här: det rör sig om 3-årsuppföljningen av 4-T-studien, som ger oss långtidsdata beträffande effektiviteten av flera insulinregimer (2), och HEART2D-studien, som försökt påvisa en skillnad i kardiovaskulär sjuklighet och död mellan insulinbehandling som syftar till att antingen reducera de post-prandiella glukosstegringarna eller till att nå bra fasteglukosvärdena (3).

4-T-studien: basinsulin, mixinsulin eller måltidsinsulin?

Det hittills mest övertygande försöket att besvara frågan om vilken insulinregim som är bäst vid typ 2-diabetes kommer från Storbritannien, där studien 4-T (Treating To Target in Type 2 Diabetes) bedrivs. Studien sponsrades av Novo Nordisk. 708 patienter från 58 centra inkluderades. Studiepatienterna var i genomsnitt 62 år gamla och hade haft känd typ 2-diabetes i minst 12 månader (genomsnittlig känd diabetesduration: 9 år). För att inkluderas förutsattes att HbA1c var mellan 7–10 % (vilket ungefärligen motsvarar HbA1c 6–9 % med svenska laboratoriemetoder) trots minst 4 månaders behandling med metformin + sulfonylurea i maximalt tolerabla doser (några få procent av patienterna använde endast ett av preparaten pga. att det andra preparatet inte tolererats alls). Genomsnittligt HbA1c var vid studiestarten 8,5 % (motsvarande 7,5 % med svensk metodik). Tidigare insulinbehandling, tidigare glitazonbehandling eller tidigare trippelbehandling med perorala antidiabetika utgjorde exklusionskriterier, liksom bland annat BMI över 40, okontrollerad hypertoni, kreatininvärde över 130 umol/L, hjärtsvikt i NYHA klass III eller IV eller akut koronart syndrom under de senaste 6 månaderna. En tredjedel av patienterna randomiserades till behandling med den långverkande insulin-analogen insulin detemir (Levemir), en tredjedel randomiserades till behandling med den direktverkande insulin-analogen insulin aspart (NovoRapid), och en tredjedel randomiserades till behandling med mixinsulin (NovoMix30) givet enligt Tabell 1. Patienter som behandlades med mixinsulin eller med basinsulin uppmanades att kontrollera plasmaglukos före frukost och före kvällsmaten, medan de som behandlades med måltidsinsulin uppmanades att kontrollera plasmaglukos före och efter dagens 3 huvudmål samt före sänggåendet. Alla patienter ombads rapportera förekomst av hypoglykemier (de data som presenteras här nedan gäller hypoglykemiska symptom + glukos <3.1 mmol/L, eller assistanskrävande hypoglykemi). Man hade ett ambitiöst titreringsprogram där man siktade på pre-prandiella glukosvärden mellan 4,0–5,5 mmol/L och postprandiella värden mellan 5,0–7,0 mmol/L. Vid terapisvikt intensifierades insulinbehandlingen enligt Tabell 1. Primärt effektmått i studien var uppnått HbA1c (som nedan anges enligt brittisk metodik, vilket ger värden som är ungefär en procentenhet högre än den svenska metodiken).

1-årsdata fanns tillgängliga för 668 patienter, jämnt fördelade mellan de 3 behandlingsgrupperna (4). HbA1c hade då sänkts till i genomsnitt 7,6 % i gruppen som behandlats med basinsulin, 7,2 % i gruppen som behandlats med måltidsinsulin och 7,3 % i gruppen som behandlats med mixinsulin. Behandling med basinsulin var alltså efter ett års behandling associerat med signifikant högre HbA1c jämfört med antingen behandling med måltidsinsulin eller med mixinsulin, men behandling med basinsulin var å andra sidan associerat med lägre förekomst av hypoglykemier och med mindre viktuppgång jämfört med antingen behandling med måltidsinsulin eller med mixinsulin. Efter 3 års uppföljning fanns data för 578 patienter (2). Det visade sig nu att i samtliga grupper hade en majoritet av patienterna, i enlighet med studiens titreringsalgoritm, behövt tillägg av ytterligare ett insulin (Tabell 1). Detta innebär att många av patienterna i basinsulingruppen och måltidsinsulingruppen nu hade likadana 4-dos-insulinregimer, och egentligen skiljde de sig åt endast avseende om man initierat behandling med basalinsulin och sedan intensifierat behandlingen genom att lägga till måltidsoser, eller om man börjat med måltidsinsulin och sedan ▶

	Insulin detemir (Levemir)	Insulin aspart (NovoRapid)	Mixinsulin (NovoMix30)
Administration	Till sänggåendet*	Till dagens 3 huvudmål	Morgon och kväll
Åtgärd vid terapisvikt (Terapisvikt = HbA1c > 8 % vid två tillfällen eller >10 % vid ett tillfälle efter studievecka 24, eller HbA1c > 6.5 % efter studievecka 52.)	Lägg till insulin aspart till dagens 3 huvudmål Seponera SU	Lägg till insulin detemir till sänggåendet Seponera SU	Lägg till insulin aspart till lunchmålet Seponera SU
Andel patienter med terapisvikt vid 1år vid 3 år	 17,9 % 81,6 %	 4,2 % 73,6 %	 8,9 % 67,7 %

Tabell 1. Insulinbehandling i 4-T-studien. * Insulin detemir gavs initialt i engångsdos vid sänggåendet, men man kunde gå över till två-dosbehandling (basinsulin morgon + kväll) om fasteglukosvärdena var tillfredsställande men värdena före kvällsmaten låg för högt, eller om fasteglukosvärdena var otillfredsställande men nattliga hypoglykemier omöjliggjorde doshöjning av kvällsdosen. Efter 1 år gavs 2-dosbehandling till 33,8 % av patienterna som randomiserats till insulin detemir. SU=Sulfonylurea. Observera att HbA1c precis som i artikeln anges enligt brittisk metod, dvs värdena ligger ca 1 procentenhet högre än motsvarande svenska värden.

intensifierat behandlingen genom att lägga till ett basinsulin. Den tidigare observerade skillnaden avseende uppnått HbA1c hade nu försvunnit: median-HbA1c skiljde sig inte signifikant mellan basinsulingruppen (6,9 %), måltidsinsulingruppen (6,8 %) och mixinsulingruppen (7,1 %). Andelen patienter som uppnådde HbA1c ≤ 7,0 % (vilket alltså ganska nära motsvarar det gällande svenska HbA1c-målet < 6,0 %) var signifikant lägre i mixinsulingruppen (49,4 %) än i antingen basinsulingruppen (63,2 %) eller i måltidsinsulingruppen (67,4 %). Behandling som initierats med basalinsulin var fortfarande associerat med mindre viktuppgång och med färre hypoglykemier jämfört med behandling som initierats med antingen måltidsinsulin eller med mix-insulin.

4-T-studien är informativ så tillvida att de patienter som inkluderats behandlats enligt gällande svensk praxis: insulinbehandling aktualiseras när man trots maximalt tolerabla doser av metformin + sulfonylurea inte längre förmår att upprätthålla god glukometabol kontroll. Ännu mer informativ hade studien dock varit om man istället för insulin-analogen insulin detemir valt att använda ett långverkande humaninsulin, vilket ju anses vara ett förstahandsval när det gäller val av basinsulin vid behandling av typ 2-diabetes. Studien visar att en majoritet av de patienter med typ 2-diabetes som påbörjar insulinbehandling (som tillägg till metformin och sulfonylurea) inom 3 år kommer att behöva insulinbehandling med flerdosbehandling (3–4 injektioner/dag). Vidare visas att mixinsuliner på lite längre sikt inte förmår sänka lika många patienters HbA1c till målvärdet som behandling med antingen bas- eller måltidsinsulin. Sannolikt förklaras detta av att behandlingen blir svårare att skräddarsy utifrån de individuella behoven när kvoten mellan direktverkande och långverkande insulin inte kan ändras.

HEART2D
– insulinbehandling efter hjärtinfarkt

Randomiserade studier där olika insulinbehandlingar ställs mot varandra och utvärderas med hårda kardiovaskulära end-points är inte vanliga, men den nyligen publicerade studien HEART2D (Hyperglycemia and its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) är faktiskt en sådan. Just därför är det extra tråkigt att studien avbröts i förtid pga. ”statistical futility” (statistisk meningslöshet): man lyckades inte inkludera de 1 355 patienter som krävdes enligt power-beräkningen och man uppnådde inte heller så stor skillnad avseende post-prandiell glukosstegring som man hoppats på. Icke desto mindre kan vi dra en del slutsatser av de resultat som framkom. 1 115 patienter från 105 centra i 17 länder inkluderades men endast 684 av dessa fullföljde studien innan den avbröts, efter att ha följts i genomsnittligen 2,7 år. Samtliga patienter hade känd typ 2-diabetes sedan minst 3 månader tillbaka, och bedömdes ha otillräcklig effekt av sin nuvarande diabetesbehandling som kunde bestå av endast kostbehandling eller av antingen tablettbehandling, insulinbehandling eller kombinationen tabletter + insulin. Patienterna var vid studiestarten i genomsnitt 61 år gamla, hade haft diabetes i genomsnittligen 9 år och medel-HbA1c låg strax över 8 % (motsvarande 7 % med svensk metodik) så likheterna med studiepopulationen från 4-T-studien är slående, dock med ett viktigt undantag: samtliga patienter i HEART2D hade sjukhusvårdats för hjärtinfarkt senast 21 dagar före inklusionen. Studien sponsrades av Lilly och patienterna randomiserades till behandling med antingen basinsulin (som kunde vara humant NPH-insulin (Humulin) eller den långverkande insulin-analogen insulin glargin (Lantus)) eller till behandling med den direktverkande insulin-analogen insulin lispro (Humalog) givet enligt Tabell 2. Behandlingsmålet var för bägge grupperna HbA1c < 7 % (vilket alltså ganska nära motsvarar det gällande svenska HbA1c-målet < 6,0 %). I måltidsinsulingruppen siktade man dessutom på att hålla glukosvärdena efter måltid < 7,5 mmol/L och i basalinsulingruppen siktade man på att hålla fasteglukosvärdena < 6,7 mmol/L.

Man lyckades betydligt sämre med att sänka HbA1c än i 4-T-studien: vid studiens avslutande var genomsnittligt HbA1c 7,8 % i basinsulingruppen och 7,7 % i måltidsinsulingruppen, och andelen patienter som uppnådde behandlingsmålet var 31 % respektive 28 % i de bägge grupperna. Hypoglykemi-förekomsten skiljde sig inte signifikant åt mellan grupperna, men de patienter som behandlats med måltidsinsulin gick upp signifikant mer i vikt än de patienter som behandlats med basinsulin. När studien avbröts förelåg ingen signifikant skillnad avseende det primära effektmåttet (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke, revaskularisering av kranskärlen eller sjukhusinläggning för akut koronart syndrom) som inträffat hos 32,4 % av patienterna i basinsulingruppen och hos 31,2 % av patienterna i måltidsinsulingruppen. Många av dessa händelser inträffade tidigt under studien,

	Basalgruppen	Måltidsgruppen
Behandling	NPH-insulin (Humulin) 2 ggr/dag eller Insulin glargin (Lantus) 1 gg/dag	Insulin lispro (Humalog) till dagens 3 huvudmål
Åtgärd vid terapisvikt (Terapisvikt = HbA1c > 8% vid två tillfällen.)	Byt till mixinxulin (HumulinMix30/70) 2 ggr/dag	Lägg till NPH-insulin till sänggåendet
Andel patienter med terapisvikt	21%	28%

Tabell 2. Insulinbehandling i HEART2D-studien. Vid studieinklusionen seponerades samtliga tidigare använda diabetesläkemedel (tabletter och/eller insulin). NPH=Neutral Protamin Hagedorn. Observera att HbA1c precis som i artikeln anges enligt brittisk metod, dvs värdena ligger ca 1 procentenhet högre än motsvarande svenska värden.

vilket ju tydligt visar hur dålig prognosen är efter en genomgången hjärtinfarkt bland patienter med typ 2-diabetes.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis kan vi dra följande slutsatser av de studier som här kommenterats: Lassersons meta-analys säger oss att de regimer som inbegriper ett försök att kontrollera post-prandiella glukosstegringar (måltidsinsulin eller mixinsulin) är bättre än basinsulin på att sänka HbA1c på kort sikt (3–12 månader). 1-årsuppföljningen av 4-T-studien bekräftar detta fynd, men visar att det sker till priset av fler hypoglykemier och större viktuppgång. Den ofördelaktigt större viktuppgången och det större antalet hypoglykemier kvarstod efter 3 år, trots att en majoritet av patienterna då behövt intensifierad insulinbehandling, vilket gjort att skillnaderna mellan gruppernas insulinregimer blivit allt mindre, och trots att HbA1c efter 3 år var lika mellan grupperna. Intressant nog framkom vid 3-årsuppföljningen även att när insulinbehandling påbörjats med antingen basinsulin (med efterföljande tillägg av måltidsdoser för många patienter) eller med måltidsinsulin (med efterföljande tillägg av basinsulin för många patienter) innebar detta att fler patienter nådde det glykemiska mål som för närvarande rekommenderas i Sverige, jämfört med om insulinbehandlingen påbörjats med mixinsulin. För att nå god effekt på lång sikt behövs alltså för många patienter 4-dosregim, och ur säkerhets- och biverkningssynpunkt kan det vara klokt att börja med basinsulin och sedan successivt trappa upp genom tillägg av måltidsoser. Fynden stödjer alltså den ofta använda modellen att påbörja insulinbehandling med basinsulin till natten, när patienter med typ 2-diabetes trots maximalt tolerabla doser av metformin + sulfonylurea inte når de uppställda glykemiska målen. De många tidiga återinsjuknandena i HEART2D-studien visar oss slutligen indirekt att det sannolikt är svårt att reversera en redan etablerad ateroskleros bland patienter med typ 2-diabetes, vilket styrker antagandet som framförts efter ACCORD-, ADVANCE- och VADT-studierna (5) att det är viktigt att etablera god glukometabol kontroll redan innan makrovaskulära diabeteskomplikationer hinner uppstå.

Gemensamt för de studier som här refererats är att de ställt olika insulinregimer, snarare än olika sinsemellan sannolikt likartade insuliner från samma grupp, mot varandra. Detta är en glädjande utveckling, som ger kliniskt mycket användbar information till alla som arbetar med insulinbehandling i praktiken.

Magnus Wijkman

Referenser:

1. Lasserson D, Glasziou P, Perera R, Holman R, Farmer A. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2009; 52:1990-2000.
2. Holman R, Farmer A, Davies M, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361:1736-47.
3. Raz I, Wilson P, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 381-6.
4. Holman R, Thorne K, Farmer A, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007; 357:1716-30.
5. Skyler J, Bergenstal R, Bonow R, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials. *Diabetes Care* 2009; 32:187-92.

www.formaksflimmer.com

Under 2008 öppnade en ny webbsajt riktad speciellt till personer med behov av information om förmaksflimmer. Här finner man obunden information kring olika aspekter på förmaksflimmer: Vad det är, symtom, utredning och givetvis behandling. I bakgrunden finns en expertpanel bestående av kardiologerna Håkan Walfridsson och Jonas Schwieler. Dessa svarar för faktainnehållet men svarar också på frågor från allmänheten. Frågor som bedöms ha allmänt intresse presenteras anonymiserade på hemsidan. Sajten har startats på privat initiativ och har ekonomiskt stöd från flera företag inom deviceindustrin och i den mån det är möjligt också från läkemedelsföretag.

Håkan Walfridsson
Kardiolog, docent, Linköping

ANNONS

Levernära venösa tromboser

Bakgrund

Levernära venösa tromboser är ett samlingsbegrepp för sjukdomstillstånd som karakteriseras av trombotisering i levervener och vena cava (s.k. Budd-Chiaris syndrom), portavenen, mjältvener eller mesenterialvener. Tillstånden har på senare år uppmärksammats mer tack vare förbättrad bilddiagnostik och tilltagande kunskap om förekomsten av olika biokemiska, delvis ärftliga rubbningar, vilka medför en ökad risk för blodproppsbildning. Såväl nationellt som internationellt har det funnits begränsad information om dessa ovanliga tromboser i splanknikusbädden, ofta med dålig prognos. Data har främst rapporterats från ett fåtal högspecialiserade utländska centra. Tillförlitliga incidens- och prevalensdata liksom prospektiva studier har saknats.

I Svensk Intermedicinsk Leverklubbs (SILK) regi genomförs nu studier i Sverige för att kartlägga epidemiologi, klinisk presentation, protrombotiska faktorer, behandling och prognos vid levernära tromboser.

Tabell 1.
I litteraturen beskrivna riskfaktorer hos patienter med primärt Budd-Chiaris syndrom (BCS) och portavenstrombos (PVT) utan bakomliggande cirros och malignitet.

Riskfaktor	BCS (%)	PVT (%)
Myeloproliferativ sjukdom	40-50	30-40
Atypisk	25-35	14
Klassisk	10-25	17
Antifosfolipidsyndrom	4-25	6-19
Paroxysmal nocturn hemoglobinuri	0-4	0-2
Mb Bechet	0-33	0-31
Faktor V Leiden mutation	6-32	6-32
Faktor II mutation	5-7	14-40
Protein C brist	10-30	0-26
Protein S brist	7-20	2-30
Antitrombin brist	0-23	0-26
Plasminogen brist	0-4	0-6
Graviditet	6-12	6-40
P-piller	6-60	12
Hyperhomocysteinemi	37	12-22
TT677 MTHFR genotyp	12-22	11-50

BUDD-CHIARIS SYNDROM

Definition

Oavsett orsak definieras BCS som ett avflödeshinder i vena hepatica och/eller på någon nivå i vena cava inferior längs sitt förlopp genom levern till höger förmak. Tilltäppning av leversinusoider, s.k. sinusoidalt obstruktionssyndrom, liksom ett avflödeshinder till följd av hjärtsjukdom definieras inte som BCS.

Primär BCS – Ocklusion eller stenosering av blodkärlen pga. en intravasal lesion, tex trombotisering eller endoflebit.

Sekundär BCS – Avflödeshinder som orsakas av en process utanför venen vilken komprimerar kärlen, t.ex. tumör, abscess eller cysta.

Patofysiologi

Avflödeshindret ökar det sinusoidala trycket med portal hypertension som följd. Den venösa stasen åstadkommer vävnadshypoxi med centrilobär nekros följt av progressiv fibrotisering vilken över tid kan medföra levercirros. I sena stadier bildas regenerativa noduli till följd av hyperplasi av leverparenkymet. Hypertrofi av lobus caudatus är vanligt pga att denna del mera direkt dräneras av vena cava inferior vilket kan ge kompression av kärlet.

Orsaker

Myeloproliferativa sjukdomar (polycytemia vera, essentiell trombocytemi, myelofibros samt kronisk myeloisk leukemi), samt ärftliga eller förvärvade koagulopatier förekommer hos upp till 75% av patienterna (tabell 1). Minst en fjärdedel av patienterna har två eller fler predisponerande faktorer (multifaktoriell genes).

Klinik

Heterogen presentation från asymtomatiska patienter till akut leversvikt. Drygt hälften har ett subakut, ibland smygande insjuknande i 30–40-årsåldern. Den klassiska symtomtriaden – buksmärta, ascites och hepatomegali – förekommer hos majoriteten.

Utredning

Utredningen ska säkerställa omfattning och utbredning av kärlocklusionen, kartlägga eventuella komplikationer och predisponerande faktorer som kan vägleda fortsatt handläggning. I första hand används ultraljud med intravenös kontrast (CEUS) eller flödesmätning. Datortomografi (DT) med intravenös kontrast ger en bättre överblick när det gäller att påvisa parenkymförändringar i bukorgan, kollateraler och varicer jämfört med konventionell ultraljudsundersökning, även om känsligheten för fokala förändringar ofta är högre med ultraljud. DT har dock sämre sensitivitet för att visualisera trombos i levervener samt kan vara nefrotoxisk. I praktiken vanligt att man utreder med en kombination av ultraljud och DT. Magnetisk resonansundersökning har hög sensitivitet och specificitet och ger värdefull information om kärlanatomin inför invasiva behandlingar samt om det förekommer gallgångspåverkan. Gastroskopi ska utföras på samtliga patienter då esofagusvaricer är ett vanligt fynd.

Koagulationsutredningsprover bör tas före start av antikoagulationsbehandling. JAK-2-mutation är en känslig markör för primär myeloproliferativ sjukdom (MPD) och kompletteras med benmärgsprov ifall misstanke kvarstår trots normala blodprover samt för att bekräfta diagnosen. Flödescytometri görs vid misstanke om paroxysmal nocturn hemoglobinuri. Vidare tas prov för att fastställa eventuell förekomst av systemisk eller gastrointestinal inflammation och infektion.I oklara fall och hos svårt sjuka patienter måste diskussion föras tidigt i förloppet med centra med särskild kunskap och erfarenhet.

Behandling

Randomiserade kontrollerade studier saknas varför rekommendationerna huvudsakligen ▶

baseras på retrospektiva data från ett franskt referenscenter. Följande behandlingstrappa kan tillämpas där varje nästföljande steg tillämpas vid utebliven respons/regress av symptom:

Steg 1. Behandla ev predisponerande faktorer och sätt tidigt in antikoagulantia på alla patienter (dvs. även de asymptomatiska).

Behandlingen kan initialt ges som lågmolekylärt heparin. När tillståndet stabiliserats och den diagnostiska utredningen färdigställts (vanligen inom 2–3 veckor) kan perorala antikoagulantia sättas in. Behandling med antikoagulantia bör i de flesta fall ges tillsvidare, dels pga. tillståndets allvarliga natur men också mot bakgrund av att majoriteten av patienterna har en eller flera underliggande trombofilifaktorer.

Steg 2. Perkutan angioplastik med rekanaliseringsförsök/stentinläggning om kort stenos i levervener eller i vena cava inferior.

Steg 3. Transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) om tekniskt möjligt, med samtidigt ställningstagande till levertransplantation.

Steg 4. Levertransplantation vid terapisvikt eller försämring. Fortsatt antikoagulationsbehandling från dag 1 efter transplantation.

Med denna strategi är 1- och 5-årsöverlevnaden 96% respektive 89%.

Prognos

Tidig diagnos och behandling har förbättrat prognosen de senaste decennierna. Mortaliteten är förhöjd framförallt under de två första åren 1-, 5- och 10-års överlevnad rapporterad från flera högspecialiserade centra är god, 82%, 69% respektive 62%. Efter levertransplantation är 5-årsöverlevnaden i nivå med den för andra kroniska leversjukdomar, 76–95%.

Prognostisk gynnsamma faktorer vid diagnos är:

- Låg ålder
- Lite/lättbehandlad ascites
- Låg Child-Pugh poäng
- Lågt kreatinin
- Ingen encefalopati

PORTAVENSTROMBOS

Definition

PVT *definieras* som en partiell eller fullständig trombotisering av hela eller delar av portavensträdet. Såväl intra- som extrahepatiska portavenen kan vara trombotiserad, liksom v. lienalis och/eller v. mesenterica superior i retrograd riktning.

Akut form – tydliga symtom samt påvisande av aktuell trombos vid avbildande undersökning.

Kronisk form – oftast få eller inga symtom samt påvisande av porto-portala kollateraler, s.k. kavernös transformation. Första symtomet kan vara GI-blödning. Ganska många PVT är asymtomatiska, t.ex. vid cirros och hittas då ”en passant”.

Patofysiologi

Blodförsörjningen till levern upprätthålls normalt till 75% av vena porta och resterande 25% av leverartären. Portaflödet kan hindras av tre mekanismer:

1. Trombosbildning till följd av (en eller flera orsaker):
   - Nedsatt portavensflöde vid leversjukdom,
   - Hyperkoagulabilitet,
   - Infektion/inflammation lokalt eller systemiskt,
   - Abdominell kirurgi eller yttre trauma.
2. Tumörinväxt.
3. Kärlkompression av omkringliggande tumörvävnad.

Leverfunktion och leverprover förblir väsentligen oförändrade ifall det inte finns en bakomliggande leversjukdom. Detta tack vare välutvecklade kompensatoriska mekanismer som reglerar blodflödet till levern varav en är den s.k. arteriella bufferten vilket innebär att det vid minskat portaflöde momentant sker en vasodilatation av leverartären. Den andra mekanismen är kollateralbildning förbi ocklusionen vilket kan ses redan efter några dagar. Om hindret kvarstår blir området med kollateraler så småningom kavernöst omvandlat.

Ifall trombosen är begränsad till själva portavenen uppstår i princip inte någon påverkan på tarmcirkulationen. Risken för tarmnekros är då en sällsynt (< 2%), men fruktad komplikation pga. hög mortalitet (20–50%). Om mesenterialvenerna är engagerade ökar risken för tarmnekros till 20% eller mer.

Orsaker

Hos vuxna påträffas två eller fler utlösande faktorer hos 40–50% av patienterna. Vid sammanställning av olika patientserier med akut PVT finner man en lokal faktor hos 30% och en systemisk faktor hos 70% av patienterna med identifierbar etiologi (tabell 1 och 2).

Klinik

Heterogen presentation från asymtomatiska patienter till de med tarminfarkt pga. ischemi (tabell 3).

Utredning

Utredningen inriktas på att säkerställa omfattning (total eller partiell) och utbredning av kärlocklusionen, att upptäcka vanliga komplikationer samt att finna predisponerande faktorer som kan vägleda den fortsatta handläggningen (beskrivs ovan under BCS).

Behandling

Prospektiva randomiserade behandlingsstudier saknas. Aktuella rekommendationer (Baveno IV, AASLD) baseras på retrospektiva studier gjorda på vuxna med huvudsakligen extrahepatisk PVT utan samtidig malignitet och cirros. Vid såväl akut som kronisk PVT bör predisponerande faktorer åtgärdas (t.ex. MPD, p-piller, hormonsubstitution).

Samtliga patienter ska värderas avseende förekomst av portal hypertension (esofagusvaricer, mjältförstoring) samt kontraindikation mot antikoagulantiabehandling. Antikoagulantia anses inte kontraindicerat vid förekomst av varicer ≤ grad II utan blödningsstigma (streaks, red spots). För större varicer gäller att man före start av behandling åtgärdar dessa enligt gällande riktlinjer.

Akut PVT

Om kontraindikationer inte föreligger ges antikoagulantiabehandling i minst 3 månader. Utan antikoagulantiabehandling är risken för att få en ny trombos i mesenterialbädden generellt ökad tre gånger och upp till sex gånger ifall en bestående trombofilifaktor finns.

I retrospektiva studier sågs rekanalisering hos upp till 90% av patienterna vid tidigt insatt antikoagulantiabehandling som gavs under 6 månader. Det kan vara en fördel att hålla sig till lågmolekylärt heparin så länge som den primära utredningen pågår (veckor) för att sedan övergå till perorala antikoagulantia. Trombolys kan övervägas vid utbredd färsk trombotisering, fr.a. hos yngre patienter utan samtidig leversjukdom eller malignitet. Patienter med övergående lokala bukfaktorer och utan bestående koagulopati värderas med ultraljudsundersökning efter 3–6 månader. Ifall portavenen rekanaliserats eller oförändrad trombosutbredning föreligger, kan antikoagulantiabehandlingen avslutas. Tillsvidarebehandling bör ges vid förekomst av bestående protrombotiska faktorer, ifall extensiv trombosutbredning påvisats samt vid kirurgisk shuntning.

Vid infektionsrelaterad PVT kombineras antibiotika med antikoagulantia. Vid tarmischemi kan akut laparotomi eventu-

ellt med samtidig trombektomi behövas. Det är viktigt att tidigt starta antikoagulation även vid dessa sällsynta fall.

Det råder delade meningar om nyttan av antikoagulantiabehandling till cirrotiker. Vid symtomatisk trombotisering, engagemang av mesenterialvenerna, förekomst av bestående trombolfilifaktorer och/eller ifall patienten är aktuell för levertransplantation, är det oftast försvarligt att behandla.

Kronisk PVT

Behandlingen vid kronisk PVT syftar till att förebygga och behandla komplikationer och ytterligare trombotisering. Esofagusvaricer behandlas primär/sekundärpreventivt med betablockad eller endoskopisk åtgärd. TIPS är oftast inte tekniskt möjlig att utföra. Antikoagulantiabehandling initieras vid förekomst av protrombotiska faktorer. Eventuella varicer skall vara behandlade. I en studie vid utbredd PVT förbättrades överlevnaden av antikoagulatiabehandling .

Kolangiopati kan uppkomma till följd av kompression av den kavernöst omvandlade portavenen. Förstahandsvalet är ERCP med eventuell stenextraktion och/eller stentinläggning, vilken kan avlägsnas efter 3–6 månader. Vid bestående svår portal hypertension vilket är ovanligt kan kirurgisk portosystemisk shunt bli aktuell och då i första hand s.k. splenorenal shunt.

Prognos

I oselekterade patientmaterial är 1-, 5- och 10-årsöverlevnaden 70%, 61% och 54%. Vid avsaknad av cirros, malignitet och trombos i mesenterialvenerna är prognosen mycket god med motsvarande överlevnader på 95%, 89% och 81%.

Prognostisk gynnsamma faktorer är:

- Låg ålder
- Ingen cirros
- Ingen malignitet
- Ingen mesenterialventrombos
- Ingen ascites

Mortaliteten vid PVT är framförallt kopplad till underliggande sjukdomar och sällan till följd av komplikationer relaterade till den portala hypertensionen. Risken för retrombos efter levertransplantation är cirka 5% om man inte ger antikoagulantia.

Tabell 2. Lokala och systemiska riskfaktorer hos 173 svenska patietner med portalvenstrombos. Patienter kan ha flera riskfaktorer.

Riskfaktor	%
Lokal	
Leversjukdom^	40
Abdominell malignitet	21
GI-inflammation	14
Bukkirurgi	5
Abscess	3
Systemisk	
Trombofilifaktor	22
Tidigare trombos	19
Hormonsubstitution	12
Myeloproliferativ sjukdom (MPD)	11
Extra-abdominell malignitet	7
Reumatoid sjukdom	5
Blodmalignitet	4
P-piller	4
Graviditet	4

^av vilka 54 (76%) patienter hade cirros.

Tabell 3. Kliniska karakteristiska vid diagnos hos 173 svenska patienter grupperade efter etiologi.

Demografi	N-PVT (%) n=89	C-PVT (%) n=38	M-PVT (%) n=46
Män/kvinnor	47/53	53/47	67/33
Ålder (år)	54[a]	60[a]	67[a]
Vikt (kg)	76[a]	71[a]	75[a]
Rökare/icke-rökare	19/81	21/79	33/67
Alkoholöverkonsumtion	21	29	44
Symptom och fynd			
Buksmärta	78	46	70
Esofagusvaricer	44	76	78
Splenomegali	26	71	50
Ascites	17	67	55
Feber	48	19	26
Hypertensiv gastropati	21	52	37
GI-blödning	21	37	36
Ikterus	12	35	26
Varixblödning	13	24	30
Encefalopati	2	25	10
Ileus	5	5	0
Asymptomatisk	7	3	2
Child-Pugh klass			
A	-	14	0
B	-	61	87
C	-	25	13

N-PVT, portavenstrombos utan bakomliggande malignitet och cirros.
C-PVT, portavenstrombos och samtidig cirros.
M-PVT, portavenstrombos och samtidig malignitet med eller utan cirros.
[a]Median

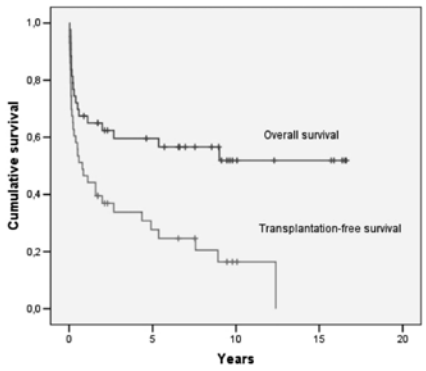
STUDIER INOM SVENSK INTERMEDICISK LEVERKLUBB

I SILKs regi har vi genomfört en retrospektiv multicenterstudie med syfte att undersöka epidemiologi, klinisk presentation och prognos vid BCS och PVT. I sluten- och öppenvårdsregistret på 11 sjukhus sökte vi efter patienter med diagnos BCS (1986–2003) och PVT (1995–2003). Medianuppföljningstiden var cirka 3 år.

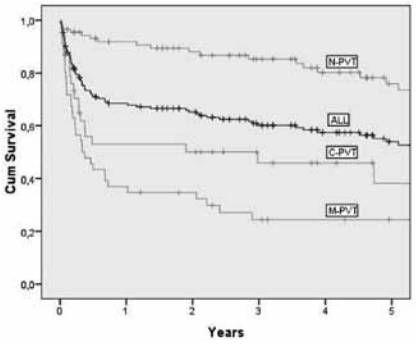
Resultat BCS

43 BCS patienter (medianålder 40 år) identifierades av vilka 21% samtidigt hade PVT. Den åldersstandardiserade incidensen och prevalensen var 0,8 per million per år respektive 1,4 per million invånare. MPD (38%), koagulopatier (31%) och P-piller var de vanligaste riskfaktorerna. Två eller fler riskfaktorer påträffades hos 44%. Hos 23% av patienterna kunde en bakomliggande riskfaktor inte hittas. 72% ▶

Figur 1. Överlevnadsgrafer för 43 svenska patienter med Budd-Chiaris syndrom diagnosticerade år 1986–2003.



Figur 2. Överlevnadsgrafer för 173 svenska patienter med portavenstrombos diagnosticerade år 1995–2003.



Patients at risk:			
All	173	110	44
N-PVT	89	75	33
C-PVT	38	18	5
M-PVT	46	17	9

N-PVT, portavenstrombos utan bakomliggande malignitet och cirros.
C-PVT, portavenstrombos och samtidig cirros.
M-PVT, portavenstrombos och samtidig malignitet med eller utan cirros.

hade behandlats med antikoagulantia. TIPS, kirurgisk shunt operation och levertransplantation utfördes på 4, 6 respektive 18 patienter. Nitton patienter dog. 1, 5 och 10-årsöverlevnaden var 47%, 28% respektive 17% (figur 1).

Resultat PVT

173 PVT-patienter (medianålder 57 år) kunde identifieras och i 31% av fallen var mesenterialvenen engagerad. Den åldersstandardiserade incidensen och prevalensen var 0,7 per 100 000 per år respektive 3,7 per 100 000 invånare. Riskfaktorer presenteras i tabell 2 och kliniska fynd i tabell 3. Två eller fler riskfaktorer påträffades hos 46%. I 10% av fallen kunde en bakomliggande riskfaktor inte hittas. 72% behandlades med antikoagulantia någon gång under uppföljningstiden. Trombolys, TIPS, kirurgisk shuntning och levertransplantation utfördes på 6, 3, 2 respektive 8 patienter. 74 patienter avled. Den totala 1- och 5-årsöverlevnaden var 69% respektive 54%. Utan underliggande cirros eller cancer var överlevnaden 92% respektive 76%.

Diskussion

En nationell genomgång av dessa tillstånd har inte genomförts tidigare. Nyhetsvärdet av studierna är att vi första gången kunnat ta fram tillförlitliga incidens- och prevalensdata i en oselekterad västerländsk population. Dessvärre var den kumulativa överlevnaden för BCS lägre än en jämförbar internationell kohort (n=238). Orsaken är inte klarlagd men skulle bl.a. kunna bero på att våra patienter hade högre förekomst av samtidig PVT och att färre var asymptomatiska och alltså mer ”sjuka” vid diagnos. TIPS användes i lägre omfattning men fler levertransplanterades. Möjligen kan avsaknaden av ett nationell centra för utredning och behandling av BCS ha påverkat utfallet.

För PVT var överlevnadsdata jämförbara med litteraturen. Mortaliteten p.g.a. tarmgangrän var låg (1%) och prognosen god i avsaknad av bakomliggande cirros eller malignitet. Andelen med MPD och koagulopati var relativ hög jämfört med litteraturen trots att alla patienter var inte var konsekvent utredda för protrombotiska faktorer. Multifaktoriell genes var vanligt.

FRAMTIDA STUDIER

För närvarande pågår studier som innefattar såväl fall-kontroll-upplägg som en prospektiv del med syfte att undersöka förekomst och prognostisk betydelse av protrombotiska faktorer vid dessa ovanliga tillstånd. En detaljerad analys av både etablerade förvärvade och ärftliga samt ”nya” presumtiva koagulationsfaktorer utförs på patienter med eller utan levercirros. Vidare kommer t.ex. polymorfism i JAK 2, trombocytaktivering och fibrinolysfaktorer att undersökas.

Preliminära resultat

Vi har identifierat 18 fall (50% kvinnor) med BCS och 91 (58% män) med PVT. Medianåldern vid diagnos var 30 år (spridning 22–57) år för BCS respektive 53 (21–84) år för PVT. Andelen JAK2V617F-positiva patienter var i BCS-gruppen 11/18 (61%) och i PVT-gruppen 14/90 (15%). Förekomst av myeloproliferativa sjukdomar var känd bland 44% av patienterna med BCS och bland 13% av dem med PVT. Ärftlig faktor V Leiden-mutation (APC-resistens) förelåg hos 1/10 (10%) av hittills undersökta BCS-patienter och hos 7/63 (11%) med PVT. Ingen BCS-patient hade faktor II-mutation (protrombingenmutation) vilken förekom hos 3/57 (5%) undersökta med PVT.

Medelvärdet för faktor VIII-aktiviteten i plasma var 1,89 kIE/L för PVT och 1,67 kIE/L för LVT ($p < 0,001$ jämfört med friska kontroller). Av patienterna med PVT hade 54% (45/84) förhöjda faktor VIII-värden (dvs. >1,80 kIE/L) varav 33% (15/45) hade cirros. Vid LVT uppmättes höga faktor VIII-värden hos 22% (4/18) (p=0,019 jämfört med PVT). Mediantiden från diagnos till analys av faktoraktiviteten i plasma var 48 (1–246) månader.

Diskussion

Förekomsten av JAK2V617F-mutation i en svensk kohort var hög, 61% vid BCS respektive 15% vid PVT utan bakomliggande malignitet. Analysen kan vara till hjälp att hitta atypiska, tidiga fall av myeloproliferativ sjukdom, vara ett stöd för beslut om utökad utredning och bör ingå i den diagnostiska upparbetningen av dessa ovanliga patienter.

Bestående förhöjda plasmanivåer av faktor VIII förelåg vid PVT och BCS. Prospektiva studier behövs för att undersöka ifall nivån av faktor VIII kan predicera trombosuppkomst, framförallt vid levercirros, samt ifall koncentrationsmätning kan vara av värde för behandlingen.

Rupesh Rajani
Specialistläkare, Medicinkliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping

Sven Almer
Docent, Överläkare, Sektionen för Gastroenterologi och Hepatologi, Universitetssjukhuset i Linköping

Referenser:

1. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. Hepatology 2009;49:1729-64.
2. De Franchis R, Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol:2005:43:167-176.
3. Murad SD, Plessier A, Hernandez-Guerra M, et al. Etiology, management and outcome of the Budd-Chiari syndrome. Ann Intern Med 2009;151:167-175.
5. Plessier A, Murad SD, Hernandez-Guerra M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. Hepatology. 2010 Jan;51(1):210-8.
6. Rajani R, Melin T, Björnsson E, et al., Budd-Chiari syndrome in Sweden: epidemiology, clinical characteristics and survival - an 18-year experience. Liver Int 2009;29:253-9.
7. Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, et al., Incidence, prevalence and prognosis of Portal vein thrombosis - a multicenter study of 173 patients. Submitted.
8. Rajani R, Almer S. Budd-Chiaris Syndrom. 2009 http://www.internetmedicin.se/dyn_main.asp?page=2124
9. Rajani R, Almer S. Portavenstrombos. 2008 http://www.internetmedicin.se/dyn_main.asp?page=2222

ANNONS

Nytt om nya antikoagulantia

Sammanfattning av SSTH:s fortbildningsdag

Den 11 december 2009 anordnade SSTH en heldag på Läkarsällskapet om de nya antikoagulantia. Moderatorer var Andreas Hillarp och Tomas Lindahl.

Mötet inleddes med en genomgång av Tomas Lindahl om verkningsmekanismer för de nya antikoagulantia. Det finns i nuläget två registrerade perorala nya antikoagulantia, dabigatran (Pradaxa®) och rivaroxaban (Xarelto®). Båda är godkända för profylaktisk behandling av VTE.

Dabigatran (Pradaxa®)

Trombinhämmare med låg biotillgänglighet, T½ 15 timmar, metaboliseras främst i njuren. Interaktioner: Amiodarone, möjligen protonpumpshämmare (PPI).

RELY – Flimmerstudie, warfarin vs dabigatran

Förmaksflimmerstudie med 18 113 patienter. FF plus ytterligare riskfaktor, 1/3 i vardera CHADS 0-1, 2, >3. Randomiserad i tre armar, till blindat dabigatran 150 mg x 2 eller dabigatran 110 mg x 2 samt öppen warfarinarm. Exklusionskriterier var bl.a., GFR < 30, hög blödningsrisk. **Primärt utfall:** stroke eller systemisk emboli. **Safety:** Blödningar och andra biverkningar.
Resultat: dabigatran 150 mg bättre på att förebygga events med samma blödningsrisk som för warfarin. Dabigatran 110 mg lika bra på att förebygga events som warfarin men mindre blödningar. Framförallt minskning av intracerebrala blödningar men något fler GI-blödningar. Biverkningar främst i form av dyspepsi.

En viktig aspekt på RELY är dock att TIR (Time In Range) för warfarinbehandling i studien var 67% för de som tidigare haft warfarin och 61% för de som var inte förut haft warfarin. I Sverige ligger TIR på 77% (bäst i världen!). Det pågår subgruppsanalyser för att titta på olika grupper av warfarinbehandlade.

Recover I – dabigatran vs warfarin vid venös trombos

Primärt utfall: Symtomatisk VTE + död i VTE.
Safety: Blödning, biverkningar.
Resultat: Ingen skillnad i primär outcome. Minskning av total blödning med dabigatran jämfört med warfarin och minskning i major bleeding. HR 0,82 (warfarin 1,9%, dabigatran 1,6%). Liksom i RELY gav dabigatran något mer magblödningar. Slutsatsen är att dabigatran är lika bra som warfarin men något mindre biverkningar. TIR i Recover 60%.

Magbiverkningar med dabigatran:

Den troliga förklaringen bakom magbiverkningar och ökad förekomst av GI-blödningar är att det i tabletten är tillsatt syra för att befrämja upptaget. Det är visat att PPI minskar upptaget av dabigatran men det är inte klart vad det har för betydelse.

Rivaroxaban (Xarelto)

Direkt reversibel Xa-hämmare (dvs. läkemedlet behöver inte antitrombin för sin verkan).

T½ 5–9 timmar hos friska, T½ 9–13 timmar hos äldre. Doseras vid behanding av VTE två gånger dagligen första tre veckorna, därefter och vid övriga indikationer en gång dagligen.

Metabolism: Urinutsöndring, 66% varav 30% oförändrat, resten i lever.

Njurfunktion: Behöver ej dosreduktion vid GFR > 30 ml/min, försiktighet vid GFR 15–30 och är ej lämpligt när GFR < 15.

Leverfunktion: Kontraindikation vid leverskada med koagulopati, försiktighet vid cirrhos, Child Pugh B utan koagulopati. Inga kontraindikationer i övrigt.

Studier

Publicerat är en rad ortopedstudier där rivaroxaban jämförs mot enoxaparin. På gång är VTE-studier (**Einstein**) jämförande warfarin mot rivaroxaban som primärbehandling liksom rivaroxaban mot placebo för förlängd behandlingstid. Under nästa år kommer sannolikt även flimmerstudien (**Rocket**) som jämför warfarin mot rivaroxaban 15 mg x 1 resp 20 mg x 1.

Apixaban

Ännu en direkt Xa-hämmare som inte är registrerad. T½ 12 timmar, få interaktioner, 25% utsöndras via njuren. Det pågår studier, på ortopedisk indikation, akut koronart syndrom och FF.

Monitorering

Det finns naturligtvis önskemål om att kunna mäta effekten av dessa nya antikoagulantia. Det är ej möjligt nu men åtminstone pågår det från företagens sida försök till att hitta möjlighet att hitta kliniskt användbara sätta att både mäta effekten på koagulationen men även mäta plasmakoncentration av rivaroxaban.

Hur påverkas de koagulationsanalyser vi har idag?

Den nationella kvalitetssäkringsorganisationen Equalis expertgrupp för koagulation gör studier som ska publiceras.

Tabell. Reversering.

	Elimination njurar (%)	T½ vid normal njurfunktion (timmar)	Försvunnit ur kroppen, normalt (dgr)	Försvunnit ur kroppen, nedsatt njurfunktion
Pradaxa	80	14–17	Ca 3	Ökar
Xarelto	66	9–12	Ca 2	Ökar
Apixaban	25	9–14	Ca 2	Oförändrat
Arixtra	100	17–21	Ca 4	Kraftigt ökad

Dabigatran:
- APTT bör bli förlängt efter intag av tablett men bör normaliseras före nästa dos.
- PK/INR påverkas inte alls eller bara lite vid korrekt dosering.
- Fibrinogen liksom antitrombin är reagensberoende och kan för vissa reagens ge felaktiga resultat under pågående behandling.

Rivaroxaban:
- APTT troligen förlängt under pågående behandling.
- PK/INR bör ej påverkas.
- Antitrombin felaktigt vid åtminstone ett reagens. Fibrinogen ännu ej analyserat.

Båda ger förlängd APTT liksom förhöjt PK/INR vid överdos/ackumulering.

Reversering

Finns inga antidoter. Finns ej heller studier om hur blödning vid dessa läkemedel ska behandlas. I samråd mellan koagulationsjourer har ett underlag för reversering av Pradaxa tagits fram. Det presenterades vid mötet även ett förslag på behandling vid blödning med Xarelto som liknar det för Pradaxa.

Sammanfattningsvis en mycket bra dag där presenterade och planerade studier redovisades för de nya p.o. antikoagulantia. En givande diskussion på slutet där alla var överens om dessa nya antikoagulantia måste införas strukturerat med dokumentation, kanske via Auricula eller i annat register. En annan viktig sak som inte togs upp så mycket blir naturligtvis priset.

Maria Ljungqvist, *ST-läkare*
VO Internmedicin Södersjukhuset

ASH-mötet dec 2009 i New Orleans

American Society of Hematology ordnar årligen möten i början av december. Året 2009 hölls mötet för första gången på flera år i New Orleans. År 2005 ställdes mötet in p.g.a. den ödesdigra orkanen Katrina. Årets mötet samlade hela 28 000 deltagare från många olika länder. Den vetenskapliga kvaliteten var genomgående mycket hög. Framförallt låg fokus på malign hematologi, men även koagulationsintresserade hade stort utbyte av mötet som under senare år har haft ett större koagulationsprogram än tidigare.

Mötets höjdpunkt för en koagulationsintresserad var utan tvekan svenskfödde Sam Schulmans presentation av Re-Cover 1-studien. Re-Cover-1 var en multicenterstudie som inkluderade patienter med akut venös trombos i framförallt Nordamerika, Kanada och Europa. Medelålderna hos patienterna var ca 55 år och 5% hade underliggande cancer och 25% hade tidigare haft venös trombos. Studien visade att dabigatran var lika effektivt som Waran och med färre blödningar jämfört med dabigatran i en dubbelbind design. Detta abstract var utvalt som nr 1 och presenterades på den så kallade plenary sessionen på söndagen. Mötet följde ett schema med så kallade corporate friday med olika företagssponsrade symposier bl.a. om trombos och cancer. Hela lördagen och halva söndagen gavs ”educational sessions” med bra översiktsföreläsningar om t.ex. behandling vid antifosfolipidsyndrom, stroke och heparininducerad trombocytopeni. För den intresserade finns dessa föreläsningar tillgängliga på American Society of Hematologys hemsida. Jan Astermark från Malmö presenterade data kring inhibitor-utveckling hos patienter med hemofili inom HIGS-projektet. Flera andra muntliga presentationer och postrar redovisade forskning inom detta mycket komplicerade och kliniskt viktiga område för hemofiliintresserade.

New Orleans bjöd på ett mycket omväxlande väder med några dagars iskyla och bitande vindar omväxlande med åska och intensiv blåst och regn. Hemresan kantades för undertecknad av motgångar då den traditionella snöstormen för årstiden infann sig i Chicago. Cajun kitchen i French Quarter var dessförinnan den kulinariska avslutningen efter intensiva kongressdagar!

Margareta Holmström
Koagulationsmottagningen
Karolinska sjukhuset, Solna

ANNONS

Akut aortadissektion under graviditet

På hjärtmötet i Valencia presenterade Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset i Solna tillsammans med Thoraxkliniken tre fallrapporter som belyser akut aortadissektion under graviditet.

Aortadissektion under graviditet är ett livshotande tillstånd. Aortadissektion indelas i typ A och typ B: Typ A involverar ascending aorta medan typ B startar i descending aorta distalt om den vänstra subclaviaartären. Flera faktorer ökar risken för dissektion under graviditet.

1. Patienter med bindvävssjukdom såsom Marfans syndrom.
2. Ehlers Danlos syndrom.
3. Turners syndrom.
4. Bicuspid aortaklaff.
5. Ökande ålder.
6. Högt blodtryck.
7. Hormonella faktorer under graviditet.

Hos en kvinna med stor risk för aortadissektion görs årliga ultraljudsundersökningar. Om aortaroten ökar (> 40 mm) före graviditet avrådes graviditet alternativt rekommenderas aortaoperation med hjälp av graft för att minska risken för kvinnan. Strikt blodtryckskontroll är vital även under graviditeten och förlossning före fullgången tid skall övervägas.

Vid akut dissektion

Vid akut dissektion efter graviditetsvecka 28 kan sectioförlossning bli aktuell före lagning av aorta med hjälp av ett graft, ett slags innerslang som täcker det spruckna området, ett ingrepp som görs under hypotermi och hjärtstillestånd. Efter förlossning med kejsarsnitt föreligger stor risk för uterusatoni med stor blödning som följd och med efterföljande koagulationsrubbning. Man diskuterar därför möjligheten att ta bort livmodern efter kejsarsnittet precis före aortaoperationen vilket skulle kunna reducera blödningen och därmed komplikationerna i samband med ingreppet.

Från 2006 till 2009 har tre gravida kvinnor opererats pga. aortadissektion typ A på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna.

Fall 1:

40-årig II-para med tidigare normala graviditeter och förlossningar inkommer med uttalade andningsbesvär i graviditetsvecka 38 + 0. Lungemboli var den preliminära diagnosen enligt medicinjouren. Symptomen var sedan några timmar svåra smärtor och hugg bakom bröstbenet. I status fann man lugn andning, ingen feber och pulm auskulterades liksom cor u a och EKG visar sinusrytm. Blodtrycket var dock förhöjt 190/90 och tablett Trandate 100 mg ordinerades. Under observationstiden, i väntan på perfusionsscint, svimmar patienten på avdelningen och är cyanotisk. Perfusionsscint visar suspekt central vänstersidig lungemboli men symptombilden är oklar varför en CT thorax ordineras som visar dissektion i aortaascendens från arcus ner till klaffplanet. Omedelbar förlossning med kejsarsnitt – hysterektomi och aortaoperation utfördes. Barnet vägde 4 555 gram och hade Apgar 3-9-9 och mådde bra. Sammanlagd blödning 1 000 ml. Postoperativ vård en vecka. Uppföljning okomplicerad. Genetisk undersökning negativ.

Fall 2:

30-årig 0-para med känt Marfans syndrom, diagnostiserad initialt hos syster men nu även konstaterad hos patientens mor som dessutom är opererad. Patienten hade ett gränsvärde på dilatationen i aortaroten som stod oförändrad under graviditeten och patienten behandlades fortsättningsvis med Seloken ZOC även under graviditeten. Inkommer i graviditetsvecka 31 + 4 med bröstsmärtor. Genast utfördes en CT thorax som visar dissektion i aorta ascendens och patienten förlöstes med akut kejsarsnitt, peripartalt görs total hysterektomi och patienten blöder sammanlagt 800 ml. Barnet vägde 1 835 gram och hade Apgar 4-9-10 och stannade en månad på neonatalavdelning pga sin prematuritet. Barnet kommer att följas upp hos barnkardiolog vid två års ålder. Genetisk undersökning ej möjlig.

Fall 3:

40-årig 0-para inkommer till förlossningen i graviditetsvecka 42 efter en IVF-graviditet, kallsvettig med cyanos och lufthunger och behandlas omgående med syrgas och föres till operation för urakut kejsarsnitt. Barnet vägde 3 615 gram och vistades för observation i tre dagar på neonatalavd. Sammanlagd blödning i samband med kejsarsnittet 1 700 ml. På IVA fick patienten hjärtstillestånd och man konstaterade hjärttamponad och dessutom en stor atonisk blödning med koagulationsproblem och patienten flyttades omedelbart till operationssal för hysterektomi och samtidig lagning av en aortadissektion orsakad av aortaanerysm. Postoperativ vård c:a en månad. Patienten fick en kvarstående aortainsufficiens grad II.

Konklusion

Kejsarsnitt omedelbart följt av postpartal hysterektomi före aortaoperation kan minska risken för blödningskomplikationer i samband med ingreppet.

Katarina Bremme
Kvinnokliniken
Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Referenser:

Nasiell J, Norman M, Lindqvist PG,Malmstedt J, Bottinga R, Blennow M. Aortadissektion in pregnancy: A life-threatening disease and a diagnosis of worth considering.
Acta Obstetrica et Gynecologica 2009,1-4

Pacini L, Digne F, Boumendil A, Muti C, Detaint D, Boileau C, Jondeau G. Maternal complication of pregnancy in Marfan syndrome
International Journal of Cardiology 136(2009) 156-161

Zeebregts CJ, Schepens MA, Hameeteman TM, Morshuis Wj, Brutel de la Riviere A.
Ann Thorac Surg 1997;64 1345-8.

Rapport från ESH Summer School 2009

19–25 september, Smolenice, Slovakien

Strålande väder, deltagarrekord (67deltagare från 31 länder!) och ett späckat schema var vad undertecknade bjöds på i Smolenice, Slovakien under årets Summer School i ESH:s regi.

Fångna på slottet, som återuppbyggts i slutet av 1800-talet efter att ha stått ruin sedan Napoleonkrigen, insöp vi rikligt med kunskap, god mat och en nypa frisk luft däremellan.

Hängivna och framstående talare (bland dem både ESH:s nytillträdde ordförande, Krysztof Narkiewicz, Gdansk, Polen och sekreterare, Peter M Nilsson, Malmö, Sverige) avlöste varandra under överinseende av kursansvariga Renata Cifkóva, Prag, Tjeckien och Slavomira Filipová, Bratislava, Slovakien.

Giuseppe Mancia, Milano, Italien (f.d. ESH-ordförande) inledde med en ”State of the art”-föreläsning; en sammanfattande översyn av hypertonidefinitioner, beskrivning av större kliniska prövningar i då- nu- och framtid.

Hans förhoppning inför framtiden var; mer dokumentation om effekter av livsstilsförändringar på morbiditet och mortalitet, effektivare metoder att sänka systoliskt blodtryck, större världsomspännande insatser för kontroll av blodtryck samt klarhet i den ännu odokumenterade ”botten på J-kurvan” – kunskap om vid vilken nivå ytterligare blodtryckssänkning inte förbättrar prognosen. Vad gäller prehypertoni hos patient med hög kardiovaskulär risk finns evidens som stödjer initiering av farmakologisk behandling (vid förekomst av diabetes mellitus, njursvikt, hypertoni i kombination med perifer kärlsjukdom). Tidig intervention är bra men kanske inte på alla patienter. Men när är det tidigt nog?

Några retrospektiva analyser (t.ex. INVEST, VALUE, TNT) har visat att kardiovaskulära insjuknanden ökar vid blodtryck <120/80. Men orsaken kan också vara faktorer som inte är relaterade till blodtryck och prospektiva studier måsta göras för att belysa frågan.

En metaanalys med sammantagen patientpopulation >160 000 har visat att det som är viktigast av allt är att sänka blodtrycket, oavsett hur och på vilken/vilka mediciner.

Det finns inte lika starka belägg för att behandla prehypertoni hos patient med koronar hjärtsjukdom.

Prognosmarkörer för ökad kardiovaskulär risk (såsom vänsterkammarhypertrofi, mikroalbuminuri, oralt sömnapnésyndrom, carotid intima media tjocklek (IMT), pulsvåghastighet, högkänsligt CRP, vänster förmaksstorlek m.fl.) bör uppmärksammas och kanske användas för att optimera/modifiera behandlingen så att kardiovaskulära händelser kan förhindras.

Renata Cifkóva, som gjort ett fantastiskt arbete i organisation av kursen, föreläste kring epidemiologi och hypertension. Prevalensen av hypertoni skattas till 20–50% av den adulta populationen i utvecklingsländerna, med kraftigt stigande prevalens vid ålder över 50 år. Prevalens av mild hypertoni är vanligast förekommande. Hypertoni har visats utgöra riskfaktor för kronisk ischemisk hjärtsjukdom, stroke, perifer artärsjukdom, hjärtsvikt, njursvikt samt kognitiv funktionsnedsättning hos både män och kvinnor i flertalet studier. Både systoliskt och diastoliskt blodtryck relaterar till risk för stroke och koronara händelser. Data från observationsstudier har visat linjära samband mellan systoliskt blodtryck från 115 mmHg, samt diastoliskt blodtryck från 75 mmHg i alla åldersgrupper 40–89 år. För varje ökning 20 mmHg systoliskt/10 mmHg diastoliskt dubbleras mortaliteten i kronisk ischemisk hjärtsjukdom och stroke. Ca 35% av alla arteriosklerotiskt orsakade händelser relaterar till hypertoni.

Obstruktivt sömnapnésyndrom (OSAS) relaterar till ökad förekomst av hypertoni. Orsakerna tros vara bland annat effekter på autonoma nervsystemet, baro-och chemoreceptorer, högre nivåer av vasoaktiva substanser samt störd endotelfunktion. Behandling med CPAP (continous positive airway pressure) har visats förbättra blodtryckskontrollen och minskar hypertonirelaterad organskada. Cifkóva uppmanade deltagarna att inte glömma OSAS som möjlig orsak till hypertoni.

Frågan gällande vilken blodtrycksnivå som var optimal togs upp av flera föreläsare, bl.a. Alberto Zanchetti, Milano, Italien. Med glimten i ögat ställde han oss också frågan huruvida målet var att blodtrycket eller den kardiovaskulära risken skulle nå botten först?

I november kommer reviderade ”***ESH-guidelines 2009***” att finnas tillgängliga på nätet. En rad studier (ABCD, ADVANCE, MIROHOPE, FEVER, PROGRESS) nämndes som underlag för dessa. Ett blodtryck på 140/90 ses som riktlinje, men hellre 135/85 – och för diabetiker rekommenderas om möjligt ett blodtryck på 130/80 för att undvika målorganskada.

Dessvärre påtalades att få studier verkligen nått de målblodtryck som satts upp inför studien.

Anna Dominiczak, Glasgow, UK gav oss möjligen en delförklaring när hon tog oss med på en guidad tur i ”omics”-världen. Med krav på aldrig tidigare skådade p-värden (10^{-7}) sållas markörer för genetiska sjukdomar fram ur DNA-massorna i den svensk-brittiska Ingenious/BRIGHT-studien och HyperCare-projektet. Lovande resultat för användning av ”single nucleotide polymorphisms” (SNP:ar) presenterades. Exempelvis finns idag SNP:ar av klinisk användning för detektion av genotyper predisponerande för högre warfarineffekt, av värde för att detektera individer som kräver lägre dosering och därmed minska risken för waranblödning vid behandlingsstart. Även patienter benägna att få myopati av statinbehandling kan med hjälp av SNP:ar identifieras. Ingen enstaka gen verkar dock förklara uppkomst av essentiell hypertoni, endast en ovanlig hypertoniform har visats ha monogen orsak.

Peter M Nilsson, Malmö, spann vidare på temat ”epigenetics” med den fina metaforen att generna är som tangenter på ett piano – de finns där, tysta tills spelade på och melodin, uttrycket, varierar beroende på vem som spelar – och de yttre faktorer denne påverkas av. Vidare berördes de ännu ofullständigt utforskade telomerernas roll i ateroskleros och hypertension. Stress

angavs som en faktor för påskyndande telomerernas förkortning och därmed orsaka för tidigt åldrande av kärlen – vidare undersökt i ”EVA” (early vascular ageing) -projektet.

Stress, dålig kosthållning, sömnbrist, och alltför lite fysisk aktivitet var ett genomgående tema, speglande en alltmer utbredd livsstil i vår del av världen. Lavinartat ökande problem med övervikt, inte minst bland barn och ungdomar belystes. Hittills är alltför lite känt om utvecklingen av hypertension på ett tidigt stadium. Mycket talar för att hypertoniprocessen och tidig målorganskada startar i betydligt lägre åldrar än vi idag undersöker. Normalvärden för blodtryck hos barn och ungdomar är ofullständigt kända och större studier svåra att genomföra p.g.a. ett flertal etiska, praktiska och ekonomiska hinder.

Josep Redon undervisade kring samband mellan det metabola syndromet (MS), som karakteriseras av ökad förekomst av bukfetma och insulinresistens, och förekomst av hypertoni. I PAMELA-studien, befanns 80% av individer som uppfyllde kriterierna för MS ha prehypertoni eller hypertoni. Behandling av de andra komponenterna i det metabola syndromet utöver blodtryckbehandling har visats reducera kardiovaskulär risk och risk att utveckla diabetes mellitus typ 2.

Professor Eva Kellerova, Bratislava, Slovakien, presenterade data utgörande underlag för utformningen av ***blodtryckskontroll i yngre åldrar*** vilket i år för första gången ingår i de reviderade ”ESH guidelines”. Prematuritet och genetisk disposition presenterades som de största riskfaktorerna för framtida hypertoniutveckling. En ökad sympatikusaktivitet (kraftigare och snabbare) framlades som orsak i bägge fallen. Ökad benägenhet att också bli överviktig, utveckla vänsterkammarhypertrofi har också visats i nämnda grupper. Biologisk moders blodtryck har större betydelse än biologisk faders. Buller i skol- och hemmiljö har visats ge upphov till kraftig, men reversibel blodtrycksökning hos barn. En under graviditeten rökande moder orsakar ett förhöjt blodtryck hos sitt barn i upp till två år innan det normaliseras.

Livsstilsförändringar samt stöd och råd till föräldrar och barn utgör således basen för behandling av patienter upp till 21 års ålder. Farmakologisk behandling skall endast i undantagsfall användas.

Flertalet alternativa antihypertensiva substanser, utöver de traditionella, belystes, såsom reninhämmare, statins, melatonin, compound 21 (selektiv AT2 agonist, ett lovande läkemedel som utvecklas i Uppsala) m.fl. Melatonin verkar som ”scavanger” av oxidanter och har visat genom effekt på det parasympatomimetiska nervsystemet leda till blodtryckssänkning i djurstudier, där effekten sågs vara minst jämförbar med effekten av spironolakton och simvastatin, men något svagare än blodtryckssänkande effekt av captopril. Melatonin har också gynnsam effekt på vänsterkammarfibros samt endotelfunktion. (via dess effekt som antioxidant, som leder till ökning av kväveoxid, samt minskning av angiotensin II-nivåer).

Melatonin föreslogs som ett möjligt alternativ för behandling av mild hypertoni i framtiden.

Vid behandling av koronarsjukdom och hjärtsvikt är betablockad (BB) fördelaktigt jämfört med andra klasser av antihypertensiva läkemedel men sämre jämfört med kalciumantagonist (CCB) att förebygga stroke (ASCOT, LIFE, UKPDS, BPLTTC). Vaskulär remodelling kan reverseras (media/lumen-kvoten) med antihypertensiv behandling men betablockad är troligen inte lika effektiv som ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare (ARB)och CCB. Huruvida denna reversering har prognostisk signifikans är oklart.

CCB minskar carotid IMT. Det är kanske därför de förebygger stroke i högre utsträckning jämfört med BB. ACEI, ARBS, och CCBs har mer gynnsam effekt på CIMT än BB.

Hypertensiv hjärtsjukdom är en vanlig orsak till arytmi. Hos patienter med hypertensiv hjärtsjukdom kan ett spektrum av arytmier från sinustakykardi till plötslig död förekomma. Hypertoni kan leda till arytmiorsakad hjärtsvikt samt diastolisk hjärtsvikt. Förmaksflimmer är och kommer att vara en kardiovaskulär epidemi. Vid år 2050 förutspås FF drabba 2% av den generella populationen och ca 10% av befolkningen > 65 år. Beräkningar uppskattar att runt 1% av den totala hälsokostnaden kommer att orsakas av förmaksflimmerrelaterade sjukdomstillstånd. Ungefär 70% av patienter med FF har hypertoni. Det finns direkt korrelation med graden av systoliskt och diastoliskt blodtryck till förekomst av förmaksflimmer. Även ökat pulstryck är associerat med ökad incidens av FF. Att förebygga och behandla hypertoni effektivt gör stor skillnad i dessa sammanhang.

Kända livsstilsförändringar av värde för blodtryckssänkning och svårigheten att driva igenom sådana framlades med glimten i ögat av Professor Sverre Kjeldsen, Oslo, Norge. Kaliumtillskott, minskning av vikt och saltintag liksom måttligt (men inte heller för lågt) alkoholintag visades i bl.a DASH-studien samt ett ”otal” studier om alkohol och hypertoni kunna ha betydande minskande effekt på blodtrycket. Fiskolja, vitaminer, grönsaker, choklad och blåbär är exempel på andra eventuella blodtryckssänkande faktorer på vilka forskning pågår – av varierande vetenskapligt – men av desto högre ekonomiskt intresse. Som grupp behöver doktorer och forskare inom hypertoni bli bättre på att driva igenom icke-farmakologiska behandlingar för blodtryckssänkning!

Han delade också med sig av sin mångåriga erfarenhet av att planera och slutföra stora kliniska prövningar. Förhoppningsvis kan vi (som trots denna avskräckande föreläsning väljer att fortsätta inom detta område) efter denna fantastiska Summer School-vecka i Smolenice undvika några av de missöden som avslöjades kunna inträffa oförutsett trots att man förberett sig för alla eventualiteter.

Varmaste tack till arrangörer och ESH/Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin för denna minnesvärda upplevelse!

Hur det blir med våra insatser och framsteg på hypertonifronten efter denna vecka får vi förhoppningsvis tillfälle att visa i framtiden – närmast då just bl.a. sistnämnde talare inbjuder till ESH:s årsmöte år 2010 i sin hemstad Oslo. Väl mött där!

Susann J Järhult & Jessika Andersson
Institutionen för Medicinska Vetenskaper, Uppsala Universitet
Liyew Awoke Desta
ST-läk hjärtkliniken, Danderyds sjukhus.

ANNONS

Skyndsam handläggning av patienter med symtomgivande karotisstenoser

Inom en halv månad. De stora randomiserade studierna NASCET och ECST har tydligt påvisat god riskreduktion för strokeinsjuknande och död genom att låta patienter med symtomgivande karotisstenos genomgå trombendartärektomi[1]. Riskreduktionen är som störst om man opererar tidigt efter senaste symtom[1]. Vår teori kring detta, som förmodligen många delar, är att man hinner få bort stenosen innan den ger ny stroke. I studierna var den tidsgruppen med kortast fördröjning de som randomiserades inom 2 veckor från senaste symtom och opererades ett par dagar senare[1]. I en av de subgruppsanalyser som presenteras verkar det som att kvinnor har en mycket stor vinst om de randomiserades tidigt, inom 2 ibland inom 4 veckor efter senaste symtom, men att de därefter inte har någon vinst alls med ingreppet[2]. Detta i kontrast till männen som hade en stor vinst, dock mindre än kvinnorna, men som var relativt konstant oavsett om de randomiserades inom 2 eller efter 12 veckor[2]. Orsaken till detta är oklar men det är mycket möjligt att den ökade vinst som tidig operation innebär enbart finns hos kvinnor. Eftersom det inte finns en teoretisk bakgrund till detta bör man vara försiktig i tolkningen av dessa data[3], men en pågående kohortstudie i Umeå (se nedan) ska försöka verifiera detta fynd.

Inom 48 timmar? Det finns inga randomiserade studier som påvisat att vinsten med karotiskirurgi skulle vara större om man opererar ännu tidigare än inom 2 veckor, såsom inom 2 dygn efter insjuknandet. Det finns god anledning att anta att vinsten skulle öka vid mycket tidig operation eftersom återinsjuknande i stroke efter TIA eller minor stroke är som störst första två dagarna efter händelsen[4]. En nyligt publicerad systematisk översikt har påvisat att risken för perioperativ stroke eller död är kraftigt ökad vid akut operation[5]. Den perioperativa risken vid icke akut kirurgi var 4,4%[5]. Då patienten har instabila neurologiska symtom såsom ”crescendo-TIA” var risken 11,5% och vid ”stroke in evolution” var risken 20,2%[5]. Den relativa risken vid akut jämfört med icke-akut kirurgi för perioperativ stroke eller död var 4,6[5]. Däremot hos patienter med stabila symtom sågs enbart en trend till ökad risk vid operation inom 1 dag och ingen ökad risk alls för operation inom 1 vecka, säkerheten ökade ytterligare om man opererade patienter med stabil stroke jämfört med patienter med stabil stroke och stabil TIA[5]. Det finns således anledning att vara återhållsam med akuta operationer, framförallt hos neurologiskt instabila patienter, innan detta har studerats ytterligare. Det är dock mycket möjligt att framtida studier kommer att kunna påvisa att kirurgi inom 1–2 dygn är den bästa handläggningen i de flesta fallen.

Screening. Patienter som insjuknat i ischemisk stroke eller TIA med fokalneurologi från främre cerebrala cirkulationsområdet ska screenas för att hitta en eventuell karotisstenos om operation kommer att bli aktuell. Denna screening måste ske tidigt efter insjuknandet om en tidig karotisoperation skall vara möjlig. Under senare år har detta skett med ultraljud men med de nya framstegen inom DT-angiografin som skett de senaste åren kan man utföra screeningen i samband med inkomst-DT hjärnaundersökningen. Sensitiviteten och specificiteten av ultraljud är starkt beroende av vilket kriteriesystem för att översätta flödeshastigheter som används, men det bästa av dessa system har en sensitivitet och specificitet på cirka 90%[6-7]. I en meta-analys från 2006 framkom det att DT-angiografier inte har fullgod sensitivitet (77% för 70–99% stenoser)[8]. Teknikutvecklingen har dock varit betydande sedan de studier som låg till grund för meta-analysen genomfördes, så läget kan vara ett annat idag.

Behovet av förbättring. 5/6 av alla patienter som opereras i Umeå remitteras in från något av de 11 norrländska sjukhusen från Sundsvall till Kiruna. Vi har i en tidigare studie påvisat att tiden från symtom till operation förkortades mellan 2004 till 2006, men var fortfarande för lång, nästan 7 veckor i mediantid 2006[9]. Genom att analysera vilka delar av utredningskedjan som tog lång tid, utarbetades ett vårdprogram för karotiskirurgi som lanserades i början av 2009.

Åtgärder i vårdprogram för karotisstenoser. Avseende screening för att hitta symtomgivande karotisstenoser rekommenderades den metod som man snabbast får svar på, oavsett om det var ultraljud eller någon form av angiografi. DT-angiografi i samband med inkomsten borde övervägas eftersom möjligheten att få svar inom första dygnet finns. Förutom snar screening på hemortssjukhuset förespråkades tidig telefonkontakt med regionsjukhuset då man upptäckt en karotisstenos. Helst ska patienten var screenad och överflyttad inom någon enstaka dag. Väl på opererande sjukhus har man i de flesta fall tillräckligt med information för att kunna ta ett operationsbeslut inom någon dag. Med enbart mindre skillnader i handläggning kan tiden från att patienten söker vård till ett operationsbeslut inte vara längre än ett par dagar, vilket tidigare tagit fler veckor[9]. Andra viktiga delar av vårdprogrammet var att introducera KVIST, som är en beslutsguide för bedömning av subgrupper (insänt för publikation). Att presentera utarbetade kriterier för när kontakten mellan utredande och opererande enhet ska tas beroende på den kliniska presentationen. Vårdprogrammet har också fungerat som en faktabank för yngre kollegor vid svårare bedömningslägen, såsom symtomatisk restenosering efter karotiskirurgi samt vid preoperativ handläggning inför akuta operationer då patienten inte överflyttas till kirurgiska kliniken förrän efter operationen.

Kvalitetskontroll och forskning. Tiden mellan symtom och operation i Umeå studeras i den pågående prospektiva studien ANSYSCAP (Additional Neurological SYmptoms before Surgery of the Carotid Arteries – a Prospective study), *www.clinicaltrials.gov* NCT00514592.

Förutom att se på förändringar i tiden mellan symtomdebut och karotiskirurgi, noteras även bl.a. huruvida patienterna drabbads av en re-stroke dvs. de strokeinsjuknanden som uppstår efter patienten sökt vård men innan karotiskirugi. De primära frågeställningarna är om tiden mellan symtom och operation kortas – minskar då mängden re-stroke? Ses skillnader mellan ▶

könen? Kan man på akutrummet avgöra om screening och vidare handläggning av en eventuell karotisstenos måste ske extra skyndsamt eller i normal snabb takt utifrån enklare kriterier såsom ABCD2-poäng? Studieresultat beräknas vara klara för publikation under sommaren 2010.

Referenser:

1. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet 2004; 363:915-24.
2. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. Stroke 2004;35:2855-61.
3. Rothwell PM. Subgroup analysis in randomized controlled trials: importance, indications and interpretation. Lancet 2005; 365:176-86
4. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term Prognosis After Emergency Department Diagnosis of TIA JAMA. 2000;284:2901-2906.
5. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic Review of the operative Risks of Carotid Endarterectomy for Recently Symptomatic Stenosis in Relation to the timing of Surgery. Stroke 2009;40:e295-7.
6. Mofidi R, Powell TI, Brabazon A, Mehigan D, Sheehan SJ, MacErlaine DP, Keaveny TV. Prediction of the exact degree of internal carotid artery stenosis using an artificial neural network based on duplex velocity measurements. Ann Vasc Surg. 2005 Nov;19(6):829-37.
7. Leonardo G, Crescenzi B, Cotrufo R, Tecame S, De Santo LS, Della Corte A, Fratta M, Cotrufo M. Improvement in accuracy of diagnosis of carotid artery stenosis with duplex ultrasound scanning with combined use of linear array 7.5 MHz and convex array 3.5 MHz probes: validation versus 489 arteriographic procedures. J Vasc Surg. 2003 Jun;37(6):1240-7.
8. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJK, Wartolowska K, Berry E. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiograpy in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. Lancet 2006;367:1503-12.
9. E.P. Johansson, P Wester Delay from symptoms to Carotid Endarterectomy. J Intern Med 2008;263: 404–411.

E.P. Johansson
Institutionen för Folkhälsa och Klinisk medicin, Umeå Universitet

Internationellt intresse för salt och hjärt-kärlsjukdom – Sverige på efterkälken!

Referat utifrån artikel i New England Journal of Medicine, 2010, 362, 590-599, av Kirsten Bibbins-Domingo och medarbetare:
Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease.

Något om artikelns bakgrund

Sambanden mellan salt i kosten, högt blodtryck och hjärt-kärlsjukdom tilldrar sig just nu mycket stort intresse internationellt. Det beror självfallet på att vår industrialiserade mathållning medför ett högt saltintag, att högt blodtryck är mycket vanligt i befolkningen och att vård och behandling av hjärt-kärlsjukdom och stroke är mycket dyrt för samhället.

Under 2000-talet har ett antal viktiga studier belyst salt i kosten och blodtryck från olika synpunkter. Först ut var den berömda DASH-studien från 2001 (1). I den kontrollerades saltintaget för de 412 deltagarna som fick all mat från ett kontrollkök i bästa ”metabolic ward” stil. De fick i randomiserad ordning inta menyer med olika salthalter – 3, 6 och 9 gram per dag – under vardera en månads tid. Resultaten visade att alla deltagares blodtryck sjönk med minskat saltintag men olika mycket. De med högre tryck initialt sjönk mest, kvinnor sjönk mer än män och färgade mer än vita.

Olle Melander och medarb. i Malmö (2) genomförde 2007 en liknande studie med kontrollerad salttillförsel med 46 deltagare och erhöll i stort sett samma resultat. DASH-studien konfirmerades således för svenska förhållanden. En lustig iakttagelse gjordes när deltagarna sattes på studiens högsaltkost – 9 gram per dag. Då sjönk nämligen såväl systoliskt som diastoliskt tryck med någon mmHg. Det visade sig bero på att det habituella saltintaget var högre än högsaltkostens, nämligen 10 gram per dag. Med lågsaltkosten 3 gram per dag sjönk blodtrycket ytterligare några mmHg.

Med bara några månaders mellanrum publicerades 2002 två stora metaanalyser över sambandet mellan salt och blodtryck. Hooper och medarb. (3) fann att sambandet var svagt medan He och MacGregor (4) visade motsatsen. En avgörande skillnad mellan dessa ofta åberopade metaanalyser är att Hoopers analys av 11 studier fokuserade på blodtryckseffekten av rådgivning om saltreduktion medan He och MacGregor i 28 studier fokuserade på tryckeffekten av dokumenterad saltreduktion. Eftersom Hooper fann att rådgivning om saltreduktion hade liten effekt på saltintaget var det inte överraskande att han inte heller såg en effekt på blodtrycket. He och MacGregor som relaterade blodtrycket till uppnådd saltreduktion – i snitt 3 gram per dag – fann en markerad tryckeffekt med upp till 10% blodtryckssänkning. Det motsvarar vad som brukar kunna uppnås med ett hypertoniläkemedel. Båda metaanalyserna ingår i Cochranebiblioteket.

När SBU publicerade sin rapport ”Måttligt förhöjt blodtryck” 2004 (5) behandlades saltfrågan synnerligen summariskt och bedömdes ha liten relevans för kontroll av högt blodtryck. Den åsikten underbyggdes av Hoopers metaanalys som ju visade att om rådgivning om minskat salt i kosten misslyckades sjunker inte heller blodtrycket – tablå!

Nästa stora bidrag var Cook och medarb. från 2007 (6) som följde upp de två välkända hypertonistudierna TOHP I och II. De visade att saltrestriktion av måttlig grad – 3 gram per dag – reducerade kardiovaskulär risk med 25% i ett 10–15-årsperspektiv. Till samma resultat kom Strazzullo och medarb. 2009 (7) i en metaanalys av 13 studier med sammanlagt 177 025 deltagare och en observationstid av 3,5–19 år. En saltreduktion på 5 gram per dag medförde 25% mindre stroke och 17% mindre kardiovaskulär sjukdom.

Cooks och Strazzullos studier är de enda som rapporterat om långtidseffekter av minskat saltintag på kardiovaskulär sjukdom och stroke som är det uppenbara målet för blodtryckssänkning. Studierna visade samstämmigt att måttlig saltrestriktion kan innebära stora medicinska vinster.

Den aktuella studien

Nu 2010 har en stort upplagd artikel i New England Journal of Medicine av Bibbins-Domingo och medarb. publicerats (8)

åtföljd av en ledare i samma nummer signerad av Appel och Anderson (9). Titlarna på dessa två bidrag förmedlar budskapet att det är hög tid att vidta åtgärder för att minska på saltet i kosten nämligen ”Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease” för artikeln och ”Compelling evidence for public health action to reduce salt intake” för ledaren.

Studien är en analys av det enorma materialet som finns lagrat i de amerikanska databaserna som Framingham Heart Study, National Health Interview Survey och National Health and Nutrition Examination Survey, men också flera andra. Tillvägagångssättet beskrivs utförligt i ett appendix på 20 sidor med 46 referenser till källorna.

Studien är upplagd så att minsta och högsta effekt av ett reducerat saltintag på 3 respektive 1 gram per dag (1,2 resp 0,4 gram natrium) kan registreras. Det är en mycket måttlig sänkning av ett saltintaget som i snitt ligger runt 11–12 gram per dag i Sverige (10) mot rekommenderat 4–5 gram per dag. Dagligt intag bör som bekant inte överskrida 6 gram per dag enligt WHO, myndigheter och vetenskapliga samfund.

Resultaten i studien är entydiga – 10 000-tals hjärtinfarkter och stroke kan förebyggas liksom ”deaths from any cause”. Alla i befolkningen har glädje av ett reducerat saltintag men färgade i USA har som väntat mer utbyte än vita. När det gäller stroke visar kvinnor större nedgång än män, koronarsjukdom minskar mer hos äldre medan mortaliteten sjunker mest hos yngre.

Resultaten jämförs med de vid andra folkhälsoinsatser. Reducerat salt visar sig likvärdigt med åtgärder mot rökning, övervikt och högt kolesterol. I USA skulle minskat salt spara mellan 194 000 och 392 000 ”quality adjusted life years”, QUALYs, ett begrepp som används i dessa sammanhang med innebörden ”lev bättre längre”.

Beräknad besparing för samhället anges till mellan 10 och 24 miljarder US dollar. Omräknat till svenska förhållanden, med hänsyn till att USAs befolkning är 30 gånger större än vår, är detta mellan 2 och 4,2 miljarder kronor per år. Författarna konkluderar också att även om saltreduktionen gradvis mellan 2010 och 2019 bara uppgår till 1 gram per dag så är det ekonomiska utfallet mer kostnadseffektivt än läkemedelsbehandling av alla hypertonipatienter.

Avslutande kommentarer

Den refererade artikeln är en i raden av flera – referenser finns i artikeln – som förordar folkhälsoåtgärder mot överskottssalt i kosten. Det är livsmedelsindustrin, restauranger och snabbmat som svarar för 75–80 % av vårt höga saltintag. Salt i maten är därmed i första hand en myndighetsfråga. Allmänheten har mycket begränsade möjligheter att påverka sitt saltintag så länge man förlitar sig på hel- och halvfabrikat i sin mathållning.

Tyvärr intar den ansvariga myndigheten i Sverige – Livsmedelsverket – en passiv attityd. Deras frivilliga nyckelhålsmärkning undantar kött och fiskprodukter och blir därmed mest ett slag i luften. De mäter salt i lunchmat i Jönköpings län men följer inte upp de chockerande resultaten som redovisas med åtgärder. De lanserar en ny policy ”halverat saltintag i Sverige inom 5 år” men tycks inte ansträngа sig över hövan att nå detta mål som satts till 2011–12. De samhällsekonomiska besparingarna som kunde uppnås diskuteras inte ens. Socialstyrelsen har inte hört av sig trots saltfrågans medicinska laddning.

De medicinska företrädarna intresserar sig inte heller för saltet i kosten med undantag för grupperna kring Fredrik Nyström i Linköping och Olle Melander i Malmö. En kollega buntade nyligen ihop salt med alkohol på några få rader i en artikel om livsstilsfrågor i denna tidning (11). Hjärt-lungfonden avslog förra året en ansökan som rörde saltintaget i befolkningen med orden ”bra projekt men utanför fondens område”. En ansökan till Vinnova bemöttes lika kallsinnigt.

När det gäller sambanden mellan salt, blodtryck och hjärt-kärlsjukdom tycks många beslutsfattare och opinionsbildare ha en sorts ”beröringsångest” – det är ett laddat område som man helst inte vill befatta sig med. Bibbins-Domingos artikel ger nu nytt bränsle åt brasan och jag tror det blir svårt att komma runt de uppenbarligen mycket välgrundade slutsatserna om nödvändigheten av att reducera saltintaget i befolkningen ur såväl ett medicinskt som ett samhällsekonomiskt perspektiv.

Referenser:

1. Sachs FM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. NEJM 2001; 344: 3-10.
2. Melander O. Moderate salt restriction effectively lowers blood pressure and degree of salt sensitivity is related tobaseline concentration of rennin and N-terminal atrial natriuretic peptide. J Hypertens 2007; 25: 619-627.
3. Hooper L et al. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. BMJ 2002; 325: 628-632.
4 He FJ, MacGregor GA. Effect of moderate salt reduction on blood pressure: a metaanalysis of randomized trials. Implications for public health. J Hum Hypertens 2002; 16: 761-770.
5. SBU-rapport 2004 no 170. Måttligt förhöjt blodtryck, en systematisk litteratuöversikt, sid 248-249.
6. Cook NR et al. Longterm effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up on the trials of hypertension prevention (TOHP). BMJ 2007; 334: 885-893.
7. Strazzullo P et al. Salt intake, stroke and cardiovascular disease: metaanalysis of prospective studies. BMJ 2009; 339: 4567- 4576.
8. Bibbins-Domingo K et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. NEJM 2010;362:590-599.
9. Appel LJ, Anderson CAM. Compelling evidence for public health action to reduce salt intake. NEJM 2010; 362: 650-652.
10. Hulthén L et al. Salt intake in young Swedish men. Public Health Nutrition 2009; Dec 8: 1-5 (E-pub ahead of print).
11. Nilsson PM. Råd om livsstil för kardiovaskulär prevention. Vaskulär medicin 2009; 25: 93-99.

Mattias Aurell
Professor emeritus, Göteborg

Mattias Aurell pekar på en rad kraftfulla argument och nya studier för att ett reducerat saltintag kan få positiva effekter på den kardiovaskulära folkhälsan, fr.a. om saltinnehållet i industriproducerad mat kan minskas. Detta äger säkert sin riktigthet när fokus ligger på folkhälsoåtgärder. Dessa är överlag viktigare än vad enskilda personer gör med sitt individuella saltande på maten. Just detta har betydelse när man läser min översikt om individuell rådgivning för kardiovaskulär prevention i *Vaskulär Medicin* där ett reducerad saltintag inte får samma framträdande plats som om jag hade skrivit om folkhälsoåtgärder på samhällsnivå. På individnivå vet vi även att den individuella saltkänsligheten kan variera påtagligt, något som Olle Melander kunnat bekräfta i sina experimentella studier.

Professor Peter M Nilsson

ANNONS

Kardiella effekter av långdistanslöpning:
fatigue i hjärtmuskeln och frisättning av markörer för hjärtskada

Introduktion

Allmänheten uppmanas att dagligen utföra motion av måttlig intensitet,[1] en rekommendation som anses leda till stora hälsovinster. Trots dessa gynnsamma effekter är det även välkänt att personer som deltar i fysisk ansträngning inklusive idrott löper en ökad risk för att utveckla en hjärt-kärlhändelse under det att belastningen pågår, ett fenomen som kallats för *the Exercise Paradox*.[2]

Man vet att den övergående riskökning som motion medför med god marginal uppvägs av risksänkningen som motionärer har på längre sikt. Det är emellertid rimligt att anta att förhållandet mellan risk och nytta inte är exakt lika stort för alla individer som ingår i en population. Exempelvis har epidemiologiska studier visat att den övergående riskökningen är mindre hos dem som regelbundet motionerar.[3] Man vet även att en stor majoritet av dem som drabbas av plötslig hjärtdöd i samband med idrott har underliggande kranskärlssjukdom,[4] vilket talar för att kranskärlssjuka individer har större riskökning av idrott än kranskärlsfriska.

Hos yngre idrottare är balansen mellan risk och nytta mer tydligt förskjuten hos individer med ärftliga hjärtsjukdomar såsom hypertrof kardiomyopati och arytmogen högerkammar-kardiomyopati då sjukdomsförloppet kan direkt påverkas negativt av fysisk belastning och öka risken för sämre (eventuellt dödlig) utgång.[5] Tidigare jämförande data mellan äldre (> 40 år) och yngre idrottare har emellertid tydligt visat att den relativa risken för hjärt-kärlhändelser är större hos de äldre[6] och det är möjligt att skillnaderna idag är ännu större med hänsyn till att äldre deltagare är den snabbast växande gruppen just nu i många långdistanslopp.[7] Vi har även visat att expansionen av antalet deltagare förefaller ske parallellt med en trend till sämre träning före loppet vilket manifesterar sig som långsammare löptider för varje år.[8]

För att identifiera individer med ökad risk rekommenderar Socialstyrelsen och Riksidrottsförbundet i Sverige att idrottare på elitnivå genomgår hjärtscreening.[9,10] Detta följer Europeiska Kardiologföreningens riktlinjer[11] men anses av många vila på relativt svag vetenskaplig grund och baserar sig främst på en observationell studie från Italien.[12] Vi har i en serie studier försökt kartlägga hjärtats svar på fysisk ansträngning och särskilt intresserat oss för betydelsen av blodprovet N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP), ett hormon som frisätts främst från hjärtats kammare i situationer med ökade fyllnadstryck. Detta blodprov är värdefullt för att diagnostisera hjärtsvikt, men har även mycket stark prognostisk innebörd då förhöjda nivåer medför ökad risk för hjärt-kärlhändelser och plötslig död.[13] Man har därför föreslagit att NT-proBNP skulle kunna användas för att screena hela befolkningen för hjärt-kärlsjukdom men detta har inte fått större genomslag ännu.[14]

Vi har även undersökt betydelsen av stegrade nivåer av troponin T (TnT) efter långdistanslöpning, en hjärtskademarkör som används regelmässigt i klinisk praxis för diagnostik av hjärtinfarkt. I likhet med NT-proBNP har man visat att TnT är prediktivt för hjärt-kärlhändelser redan vid låga koncentrationer hos frivilliga försökspersoner.[15]

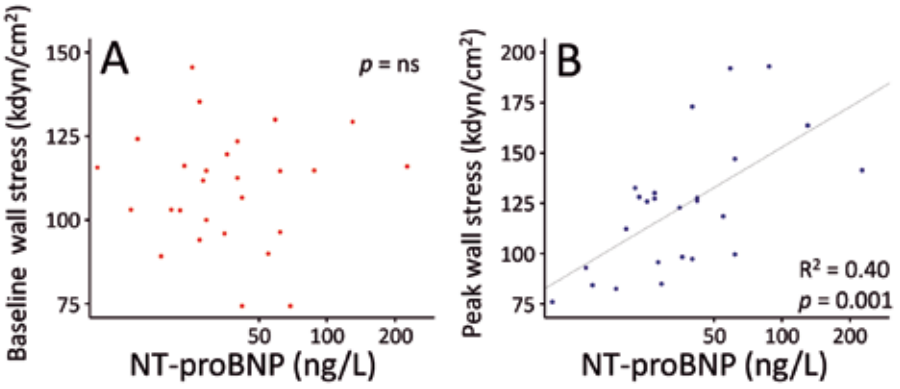
Biomarkörer hos idrottare

Vi såg i en inledande studie på friska seniora långdistanslöpare (> 55 år) att fysisk ansträngning i samband med det 30 km långa Lidingöloppet leder till kraftig ökning av NT-proBNP hos samtliga deltagare, och nästan hälften av försökspersonerna uppvisade förhöjda nivåer av TnT. Löpare som deltog i Lidingöloppet vid två olika år (2003 och 2006) uppvisade mycket likartad ökning av båda markörerna vid de två loppen.[16] Trots att tidigare forskning visat att långdistanslöpning kan leda till frisättning av hjärtskademarkörer[17] hade vi möjlighet att visa att sådan frisätt- ▶

ning inte sker slumpvist utan hos vissa individer.

I en större studie av 185 deltagare i Lidingöloppet i ålder > 55 år fann vi att den enskilt viktigaste oberoende prediktorn för stor frisättning av NT-proBNP under löpning är just nivån som föreligger i vila, följt av faktorer såsom kön och ålder. Detta förhållande sågs ej för andra prover såsom kreatinin eller C-reaktivt protein. En tolkning av detta var att löpares vilo-nivå av NT-proBNP reflekterade subtila skillnader i hjärtfunktion, vilka efter 30 km löpning ledde till betydande skillnader i hjärtats svar på belastningen och därför olika stor frisättning av NT-proBNP. Beträffande TnT fann vi att frisättning i högre grad inträffade hos löpare som saknade tidigare erfarenhet av långdistanslöpning. Dock föreföll ej motion mätt i timmar per vecka skilja sig emot dem som ej frisatte TnT.

Det är värt att notera att frisättning av TnT kan betraktas som ett parallellt fenomen till *Exercise Paradox*: främst löpare med liten tidigare vana utvecklar frisättning av TnT och det är dessa som har störst riskökning i samband med fysisk ansträngning. Associationen mellan dessa båda är intressant men dess exakta betydelse är okänd. Det är viktigt att notera att huruvida träning verkligen ger minskad TnT-frisättning över tiden tack vare konditionering (d.v.s. ett underliggande kausalsamband) kräver en longitudinell studiedesign över längre tid och sådana data existerar inte idag.



Figur 1. I vila ses ingen korrelation mellan friska idrottares NT-proBNP och deras slutsystoliska väggstress i vänsterkammaren (panel A) men ett starkt samband ses på maximal belastning under liggande cykling (panel B). Copyright tillhör författarna.

Cardiac fatigue

Fysiologiska studier på skelettmuskelceller främst *in vitro*, men även *in vivo*, har visat att cellens förmåga till snabb, stark kontraktion och relaxation sjunker under upprepade kontraktioner.[18] Även hjärtat förefaller uppvisa ett svar på uthållighetsansträngning som karaktäriseras av uttröttning, *fatigue*, som förefaller vara åtminstone delvis proportionell mot belastningens intensitet och duration.[19] Hjärtmuskelns uttröttning har studerats både i laboriatoriemiljö[20] och *'track-side'* i samband med extrem-uthållighetsansträngning såsom exempelvis Ironman.[21] För att kringgå de effekter som akuta volymförändringar har på hjärtats funktion har senare studier sökt använda icke-invasiva metoder som är mindre load-känsliga såsom ultraljud med vävnads-Dopplerteknik[22] och mätning av strain dvs. deformationen av vävnaden i systole och diastole.[23]

I en mekanistisk studie av 15 män (genomsnittsålder 61 år) undersökte vi hjärtats funktion före och under dagarna efter Lidingöloppet 30 km. Vi analyserade kammarnas systoliska och tidig-diastoliska funktion med longitudinella vävnadshastigheter och mätte vänsterkammarväggens deformation med analys av strain. Vi fann att löparna omedelbart efter loppet hade hög hjärtfrekvens, liten slagvolym och intakta vävnadshastigheter. Dagen efter loppet fann vi emellertid nedsättningar av både vävnadshastigheter och strain, vilka kvarstod i nästan en vecka efter loppet.

Vi utförde även ett 3-dimensionellt EKG, så kallad vektorkardiografi. Vi fann flera förändringar i kammarnas repolarisation: förlängd korrigerad QT-tid (QTc), förlängt intervall mellan T-vågens topp och dess slut, förstorad T-vågsarea och förhöjd ST-sträcka. Särskilt QTc, som ökade till i genomsnitt 445 ms vilket är över normalintervallet för män (440 ms), är en väl känd riskfaktor för maligna arytmier. Den individ med längst QTc steg till ca. 500 ms efter loppet och hade kraftig vänsterkammarhypertrofi på ekokardiografi. Vid uppföljning noterades han ha mycket högt blodtryck (175/110 mm Hg) och insattes på antihypertensiv behandling.

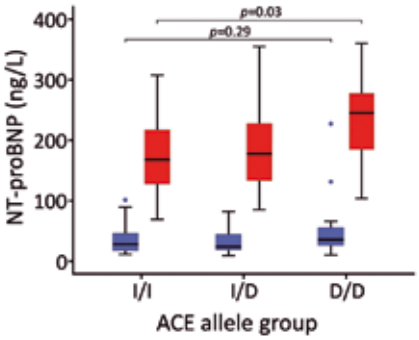
Studien visade således att cardiac fatigue innefattar inte bara nedsättning av longitudinell funktion utan även förändring i ventrikulär repolarisation på ett sätt som kan tolkas som potentiellt proarytmiskt. Dessutom fann vi att nivåerna av NT-proBNP hos individer i vila korrelerade till både ökningen i T-vågsarea efter loppet och nedsättningen av longitudinella vävnadshastigheter. Det är intressant att NT-proBNP vid baseline förefaller kunna predicera vilka individer som kommer utveckla högre grad av cardiac fatigue efter 30 km. Detta bekräftar tolkningen ovan: små skillnader i hjärtats funktion vid baseline kan troligtvis detekteras som variationer i NT-proBNP, vilket i sin tur bestämmer hur stor effekt långdistanslöpning har på hjärtats funktion mätt dels som frisättning av NT-proBNP under löpningen men även som nedsättning av hjärtats funktion på ekokardiografi och förändring av dess repolarisation.

Detta stöds även av ett experiment vi senare genomförde i en mindre studie av 27 friska individer som genomgick liggande cykling i laboratoriemiljö. Ett starkt samband förelåg mellan baselinenivåerna av NT-proBNP och hjärtats väggstress under fysisk ansträngning (R^2 =0.40, p<0.001). Dock sågs detta samband ej i vila. (Fig 1) Fynden är delvis analoga med resultaten från en känd serie experiment på slutet av 1980-talet av Professor Stephen Vatner på Harvard Medical School i USA. Hans grupp definierade och utvecklade begreppet *stunning* i en serie djurförsök. Man fann att mer hypertrofa hjärtan utvecklade större stunning efter fysisk ansträngning, orsakat av relativ subendokardiell hypoperfusion.[24] Vi har visat att NT-proBNP hos idrottare är associerat med vänsterkammarmassa[16] och det är fysiologiskt rimligt att variationer i vänsterkammarens arkitektur avgör enskilda löpares väggstress under fysisk ansträngning, vilket är förknippat med varierande grad av uttryck av natriuretiska peptider i hjärtmuskelcellen. Huruvida subendokardiell perfusion kan skilja sig på ett betydelsefullt sätt mellan olika långdistanslöpare är inte känt. Trots att epikardiell coronarsjukdom är mindre vanligt i denna grupp bör man således inte avfärda möjligheten att relativ subendokardiell ischemi eller *supply-demand mismatch* kan förekomma hos vissa löpare som kan bli betydelsefullt i den extrema belastningssituation som långdistanslöpning innebär.[17]

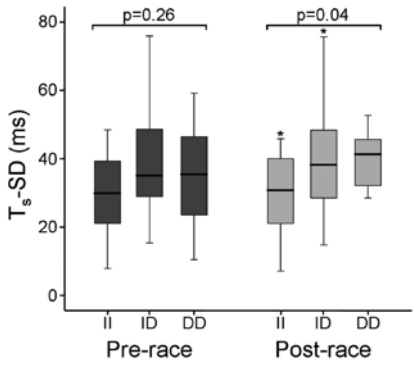
Angiotensin-converting enzyme I/D-polymorfism

Betydelsen av genetiska faktorer för NT-proBNP belyste vi i ett arbete där vi undersökte en känd polymorfism hos angiotensin-converting enzyme-genen (insertion [I] vs. deletion [D]-allel). Bärarskap av D-allelen leder till ett mer aktivt ACE, högre nivåer av angiotensin II och lägre nivåer av bradykinin. Bärare av D-allelen är benägna att utveckla remodellering av vänsterkammaren vid tillstånd som karaktäriseras av aktivering av neurohormonella system och renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Detta leder till sämre prognos vid exempelvis hjärtinfarkt,[25,26] hypertoni, ischemisk och dilaterad kardiomyopati.[27] Vi undersökte ACE I/D status hos deltagare i Lidingöloppet i en senare studie och fann att långdistanslöpare som bär ACE D-allelen uppvisar högre koncentrationer av NT-proBNP än bärare av I-allelen. (Fig 2) Orsaken till detta är inte känd men det är intressant att notera att andra grupper har pekat på att vissa löpare förefaller ha inslag av fibros i hjärtmuskeln.[28,29]

Fysisk ansträngning är en mycket potent aktiverare av renin-angiotensin–systemet, och angiotensin II och aldosteron är viktiga reglerare av hypertrofi och fibros i hjärtat. Vi undersökte non-invasivt förekomst av interstitiell matrix med hjälp av ultrasonografisk analys av *backscatter* i septum hos löpare med högt vs. lågt NT-proBNP. De med högt NT-proBNP hade signifikant mer matrix vilket visar att genetisk aktivering av natriuretiska peptider sker parallellt med bildning av interstitiell matrix hos vissa löpare. Framtida forskning får utvisa vilken roll ACE I/D spelar i dessa processer.



Figur 2. NT-proBNP varierar beroende på antal kopior av angiotensin-converting enzyme D-allelen. Nivåer före långdistanslöpning visas i blått, frisättning av NT-proBNP i samband med löpning i Lidingöloppet 30 km visas i rött. Copyright tillhör författarna.



Figur 3. Före långdistanslöpning ses ingen signifikant association mellan antalet kopior av angiotensin-converting enzyme D-allelen och intraventrikulär mekanisk dyssynkroni. Efter Lidingöloppet 30 km ses signifikant mer dyssynkroni hos bärare av D-allelen. Copyright tillhör författarna.

Vi följde upp fyndet ovan att ovana löpare förefaller frisätta mer troponin och undersökte i en matchad design en grupp vana löpare (median 31 tidigare långdistanslopp) mot en grupp som sprang Lidingöloppet för första gången (median 3 tidigare långdistanslopp). Grupperna skilde sig inte åt beträffande träning före loppet mätt som timmar per vecka. Vi kunde bekräfta att större frisättning av TnT inträffade i den ovana gruppen (median 0.03 vs. 0.01 µg/L, $p<0.05$). Vi undersökte hos dessa löpare även förekomst av ekokardiografiska tecken på mekanisk dyssynkroni vilket innebär ett kontraktionsmönster i systole där hjärtats segment ej kontraherar samtidigt. Detta förekommer i låg grad under normala fysiologiska förhållanden men ökar vid många olika typer av myocardiella patologier.[30] I studien fann vi att ovana löpare uppvisade större dyssynkroni efter loppet, särskilt de som frisatte TnT. Multivariabel analys visade att de oberoende prediktorerna för större dyssynkroni efter loppet var: bärarskap av en eller två kopior av ACE D-allelen (i ett dos-respons-förhållande; Fig 3, $p<0.05$), liten erfarenhet ($p<0.01$) och lägre longitudinella vävnadshastigheter vid baseline ($p=0.01$).

Allvarlig sjukdom hos löpare med högt NT-proBNP

I den ovan nämnda studien av 185 deltagare i ålder > 55 upptäckte vi 15 personer med stegrat NT-proBNP redan före loppet. Av dessa hade fyra personer mycket grav hjärtkärlsjukdom och en person avled i plötslig hjärtdöd under motion ett antal månader efter deltagande i studien. Det är värt att notera att dessa fyra personer (2,2% av hela studiepopulationen) beskrev sig själva som helst friska i en skriftlig enkät inför loppet. Deras blodprover och undersökningsresultat visas i Tabell 1. Vi konkluderar att en minoritet av till synes friska, vältränade långdistanslöpare bär på mycket grav kardiovaskulär sjukdom vilket rimligtvis gör att de exponeras för ökad risk för plötslig död i samband med fysisk ansträngning.

Sammanfattning och framtida frågeställningar

Centrala fynd baserade på NT-proBNP i detta projekt inkluderar (1) associationer till förmaksstorlek d.v.s. sannolikt fyllnadstryck, (2) vänsterkammarmassa, interstitiell matrix och kammarens wall stress under fysisk ansträngning d.v.s. större belastning på hjärtat under motion, (3) sämre hjärtfunktion efter löpning och (4) större repolarisationsförändringar som går i en negativ riktning vilket antyder ökad risk för proarytmi, (5) association med bärarskap av ACE D-allelen som tidigare förknippats med negativ kammar-remodel- ▶

	NT-proBNP (ng/L)	CRP (mg/L)	Fynd
Man 57 år	219	0.2	Svår hypertension, aorta ascendens-aneurysm 45 mm
Man 74 år	2250	2.6	Grav LVH, LVEF 30%, förmaksflimmer, LBBB
Man 65 år	339	2.4	Grav CAD, genomgick sedemera CABG
Man 68 år	363	2.0	Plötslig hjärtdöd under fysisk träning några månader efter deltagande i studien. Baserat på grav CAD och ärr från tidigare AMI påträffade vid obduktion betraktat som plötslig hjärtdöd.

Tabell 1. Resultat av klinisk utredning motiverad av stegrat baseline NT-proBNP. Fynd ges från 4 av de totalt 15 deltagare vars NT-proBNP var stegrat. Samtliga deltagare angav på hälsoenkät att de var fullt friska utan någon känd kardiopulmonell sjukdom.

lering och (6) fynd hos en undergrupp till synes friska löpare av grav kardiovaskulär sjukdom. Dessa faktorer indikerar att NT-proBNP kan användas både för att identifiera idrottare med ökad risk vid baseline men även för att hitta de personer vars hjärtan kommer påverkas kraftigast i samband med fysisk ansträngning. Den centrala frågeställningen för framtida studier är huruvida det går att använda NT-proBNP i screening-syfte. Den grupp som löper störst risk är seniora motionärer[6] och en större screening-studie i denna population bedöms vara rimlig att genomföra baserat på den kunskap vi inhämtat från projektet hittills.

Anders Sahlén,
leg läk, med dr;

Philip Aagaard,
med stud, doktorand;

Frieder Braunschweig,
docent, leg läk, med dr

Karolinska Institutet, Hjärtkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, 171 76 Stockholm. Tel. 08 517 716 29.

Referenser:

1. http://www.fhi.se/sv/Vart-uppdrag/Fysisk-aktivitet/Rekommendationer/.
2. Maron BJ. The paradox of exercise. *N Engl J Med* 2000;343:1409-11.
3. Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Hennekens CH, Manson JE. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med* 2000;343:1355-61.
4. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA, 3rd, Fulton JE, Gordon NF, Haskell WL, Link MS, Maron BJ, Mittleman MA, Pelliccia A, Wenger NK, Willich SN, Costa F. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007;115:2358-68.
5. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1959-63.
6. Epstein SE, Maron BJ. Sudden death and the competitive athlete: perspectives on preparticipation screening studies. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:220-30.
7. Jokl P, Sethi PM, Cooper AJ. Master's performance in the New York City Marathon 1983-1999. *Br J Sports Med* 2004;38:408-12.
8. Aagaard P, Sahlén A, Braunschweig F. Trends in participation and performance of male and female athletes in the *Lidingöloppet* cross-country race 1993 - 2007. *Submitted*.
9. Socialstyrelsen. Plötslig hjärtdöd bland barn, ungdomar och unga vuxna vid idrott och fysisk ansträngning. Komplettering av Socialstyrelsens riktlinjer för hjärtsjukvård 2004. Stockholm: Socialstyrelsen; 2006.
10. Riksidrottsförbundet. Plötsliga dödsfall i samband med idrottsutövning. Bakgrund och rekommendationer. Stockholm: Riksidrottsförbundet; sept 2005.
11. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M, Panhuyzen-Goedkoop N, Deligiannis A, Solberg E, Dugmore D, Mellwig KP, Assanelli D, Delise P, van-Buuren F, Anastasakis A, Heidbuchel H, Hoffmann E, Fagard R, Priori SG, Basso C, Arbustini E, Blomstrom-Lundqvist C, McKenna WJ, Thiene G. Cardiovascular preparticipation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:516-24.
12. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *Jama* 2006;296:1593-601.
13. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350:655-63.
14. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-53.
15. Zethelius B, Johnston N, Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study. *Circulation* 2006;113:1071-8.
16. Sahlén A, Winter R, Lind B, Jacobsen PH, Stahlberg M, Marklund T, Fux T, Svensson J, Braunschweig F. Magnitude, reproducibility, and association with baseline cardiac function of cardiac biomarker release in long-distance runners aged > or =55 years. *Am J Cardiol* 2008;102:218-22.
17. Siegel AJ, Sholar M, Yang J, Dhanak E, Lewandrowski KB. Elevated serum cardiac markers in asymptomatic marathon runners after competition: is the myocardium stunned? *Cardiology* 1997;88:487-91.
18. Maher JT, Goodman AL, Francesconi R, Bowers WD, Hartley LH, Angelakos ET. Responses of rat myocardium to exhaustive exercise. *Am J Physiol* 1972;222:207-12.
19. Upton MT, Rerych SK, Roeback JR, Jr., Newman GE, Douglas JM, Jr., Wallace AG, Jones RH. Effect of brief and prolonged exercise on left ventricular function. *Am J Cardiol* 1980;45:1154-60.
20. Saltin B, Stenberg J. Circulatory Response to Prolonged Severe Exercise. *J Appl Physiol* 1964;19:833-8.
21. Douglas PS, O'Toole ML, Hiller WD, Hackney K, Reichek N. Cardiac fatigue after prolonged exercise. *Circulation* 1987;76:1206-13.
22. George K, Oxborough D, Forster J, Whyte G, Shave R, Dawson E, Stephenson C, Dugdill L, Edwards B, Gaze D. Mitral annular myocardial velocity assessment of segmental left ventricular diastolic function after prolonged exercise in humans. *J Physiol* 2005;569:305-13.
23. George K, Shave R, Oxborough D, Cable T, Dawson E, Artis N, Gaze D, Hew-Butler T, Sharwood K, Noakes T. Left ventricular wall segment motion after ultra-endurance exercise in humans assessed by myocardial speckle tracking. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:238-43.
24. Hittinger L, Shannon RP, Kohin S, Manders WT, Kelly P, Vatner SF. Exercise-induced subendocardial dysfunction in dogs with left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1990;66:329-43.
25. Pinto YM, van Gilst WH, Kingma JH, Schunkert H. Deletion-type allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with progressive ventricular dilation after anterior myocardial infarction. Captopril and Thrombolysis Study Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1622-6.
26. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992;359:641-4.
27. Raynolds MV, Bristow MR, Bush EW, Abraham WT, Lowes BD, Zisman LS, Taft CS, Perryman MB. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1073-5.
28. Lindsay MM, Dunn FG. Biochemical evidence of myocardial fibrosis in veteran endurance athletes. *Br J Sports Med* 2007;41:447-52.
29. Rowe WJ. A world record marathon runner with silent ischemia without coronary atherosclerosis. *Chest* 1991;99:1306-8.
30. Kass DA. An epidemic of dyssynchrony: but what does it mean? *J Am Coll Cardiol* 2008;51:12-7.

Kontroll av blodtryck och blodfetter i Sverige

Sammanfattning av akademisk avhandling ”Risk-factor control in treated hypertensive patients – epidemiological, gender-related, and quality-control aspects”.

Anledningen till att jag ville skriva denna avhandling var att jag i mitt arbete på MSD i flera år arbetat med kvalitetsutvecklingsprojekt både i sluten- och öppenvården och ville lära mig hur man presenterar resultaten på ett vetenskapligt sätt för en bredare publik.

I samband med att två kvalitetsutvecklingsprojekt, Hypertension Quality project (HyperQ) och EffeKtivt Omhändertagande av lipidpatienter (EKO) utvecklade tillsammans med mina handledare professor Peter Nilsson och professor Mai-Lis Hellénius, föddes tanken på att skriva en avhandling.

Syftet med projekten var att förbättra omhändertagandet av patienter med hypertoni och hyperlipidemi. För att veta vad man skall förbättra måste man ju ta reda på hur dessa patienter omhändertas i klinisk praxis. Trots att hypertoni är en av de vanligaste diagnoserna i svensk primärvård (1) fanns och finns fortfarande inte ett nationellt kvalitetsregister att tillgå. Det fanns alltså ett behov i vården av att medverka i dessa projekt både för att få ta del av egna resultat men också för att jämföra sig med andras.

Bakgrund

Hypertoni är en av de vanligaste och viktigaste riskfaktorerna för hjärtkärlsjukdom och död (2). Cirka en miljard människor beräknas ha hypertoni i världen (3) (4) och ca 1,8 miljoner i Sverige (5). År 2025 beräknas mer än 1,5 miljarder människor ha denna riskfaktor (3). Trots behandlingsrekommendationer (6-8), tillgång till effektiva läkemedel och mer fokus på livsstilsförändringar är behandlingen inte särskilt effektiv och av dem som behandlas med antihypertensiva läkemedel når långt ifrån alla de rekommenderade behandlingsmålen (9-13). I vissa länder har man dock sett en trend mot en förbättrad blodtryckskontroll under de senaste åren (4, 14-16).

De flesta behandlingsrekommendationer är eniga om att definitionen på hypertoni är systoliskt blodtryck (SBT) 140 mmHg eller högre och/eller diastoliskt blodtryck (DBT) 90 mmHg eller högre (5, 6, 8). Hypertoni är en av de vanligaste diagnoserna i svensk primärvård. Ungefär var fjärde vuxen svensk man och kvinna har ett förhöjt blodtryck (5). Både män och kvinnor drabbas lika ofta och ju äldre man blir desto högre blodtryck får man (5). Varannan man och kvinna i sextioårsåldern har hypertoni (5,17). Män har högre absolut risk för hjärtkärlsjukdom än kvinnor i samma ålder. Kvinnor har samma relativa riskminskning av insatt blodtrycksbehandling som män (18).

I Sverige saknas svenska screeningundersökningar, där man vid upprepade tillfällen har registrerat blodtrycket (5). Det finns relativt få studier där resultaten från män och kvinnor analyserats separat och även i nutid presenteras inte alltid dessa analyser. Vid en litteratursökning fann vi inte någon studie där man undersökt om läkarens kön påverkade kontrollen av riskfaktorer för hjärtkärlssjukdom hos manliga jämfört med kvinnliga hypertoniker.

Den övergripande målsättningen med avhandlingen var att studera riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom hos patienter som behandlas i primärvården för hypertoni samt patienter som behandlas med både blodtrycks- och lipidsänkare, och utvärdera riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom i relation till livsstil (rökning), patientens kön och den behandlande läkarens kön. Följande riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom utvärderades: SBT ≥140 mmHg och/eller DBT ≥90 mmHg eller ≥130 mmHg och/eller DBT ≥80 mmHg hos diabetiker, LDL-kolesterol ≥3,0 mmol/l eller LDL-kolesterol ≥2,5 mmol/l hos diabetiker, rökning, diabetes, och i studie I–III även vänsterkammarhypertrofi (VKH) och mikroalbuminuri samt bruket av olika klasser av blodtrycks- och lipidsänkande läkemedel.

Mål (Studie I–IV)

Studie I: Att jämföra riskfaktorer för hjärtkärlssjukdom hos rökare jämfört med icke-rökare i en svensk population av behandlade hypertoniker.

Studie II: Att studera könsskillnader hos behandlade hypertoniker avseende blodtryck- och lipidkontroll samt riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom.

Studie III: Att studera blodtrycks- och lipidkontroll, riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom samt förekommande könsskillnader hos kvinnliga och manliga läkares behandlade hypertoniker.

Studie IV: Att studera blodtrycks- och lipidkontroll, riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom samt förekommande könsskillnader hos kvinnliga och manliga läkares patienter, som behandlades med både blodtrycks- och lipidsänkande läkemedel.

Metod och material

Alla fyra undersökningarna var retrospektiva tvärsnittsstudier. I studie I–III kom materialet från kvalitetsutvecklingsprojektet HyperQ, och i studie IV kom materialet både från HyperQ och EKO-projektet. Projekten genomfördes av läkare i svensk primärvård mellan 2002–2006 (HyperQ 2002–2005 och EKO 2003–2006). I HyperQ inkluderades patienter med diagnosen hypertoni (hos 98% var läkemedelsbehandlingen registrerad) och i EKO-projektet patienter som behandlades med lipidsänkande läkemedel. Mätdata hämtades från journalerna och patienterna inkluderades i båda projekten retrospektivt och i den följd som de hade besökt mottagningen (konsekutivt). Mätdatan registrerades därefter i ett webbformulär som sparade ned mätdatan direkt i en central databas. Saknades mätdata i journalen registrerades det som ”ej noterat” i webbformuläret. I genomsnitt var patienterna 66 år gamla i alla fyra studierna.

I studie I, inkluderade 182 primärvårdsläkare 4 424 behandlade hypertoniker (48% män) i HyperQ mellan september 2002 och december 2003 (figur 1).

I studie II och III, inkluderade 264 primärvårdsläkare (71% män) 6 537 behandlade hypertoniker (48% män) i HyperQ mellan september 2002 och september 2005 (figur 2,3).

I studie IV, inkluderade 356 primärvårdsläkare 4 319 patienter behandlade med både blodtrycks- och lipidsänkare(53% män) i HyperQ- och EKO-projekten mellan september 2002 och december 2006 (figur 4). ▶

Patienterna delades in i tre olika grupper: Välkontrollerade patienter hade SBT ≤140 mmHg och totalkolesterol ≤4,9 mmol/l.

Mellangruppen hade SBT > 140 mmHg **eller** totalkolesterol >4,9 mmol/l.

Den sämst kontrollerade gruppen hade SBT >140 mmHg **och** totalkolesterol >4,9 mmol/l.

Definition på behandlingsmål för blodtryck var SBT/DBT <140/90 mmHg och för totalkolesterol <5,0 mmol/l. För patienter med diabetes (DM) var definitionen på behandlingsmål för SBT/DBT <130/80 mmHg och för totalkolesterol <4,5 mmol/l (6, 8).

De deltagande läkarna kom från olika delar av landet.

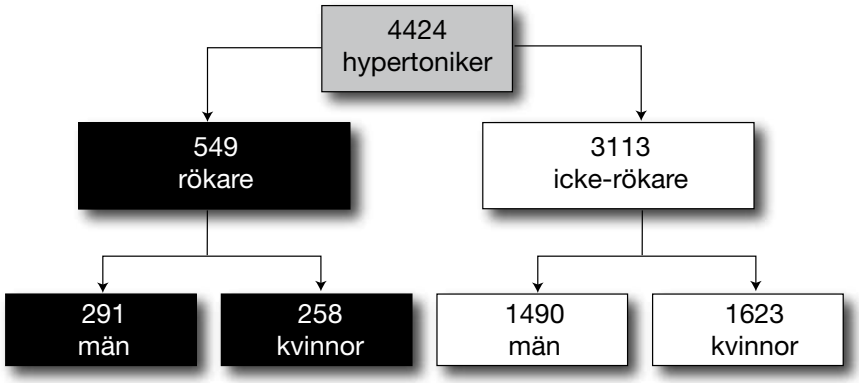
Resultat

Studie I visade att behandlade hypertoniker (bHT), som rökte hade en högre frekvens av vänsterkammarhypertrofi (män) och mikroalbuminuri. Måluppfyllelsen för DBT (<90 mmHg) var sämre hos rökare än icke-rökare (67%, 75%; p<0,01) (19).

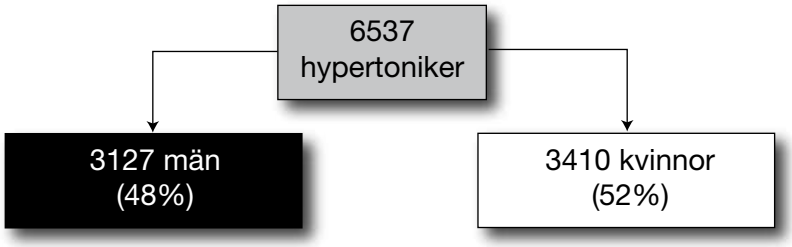
Studie II visade att en större andel manliga bHT oftare nådde blodtrycksmålet (SBT/DBT <140/90 mmHg) än de kvinnliga bHT gjorde (30%, 26%; p<0,01) (figur 5). Ju äldre patienterna var desto fler hade ett isolerat systoliskt blodtryck (SBT ≥140 mmHg och DBT <90 mmHg). Kvinnorna hade oftare ett isolerat systoliskt blodtryck än männen (51%, 42%; p<0,001). Dessutom hade kvinnliga bHT oftare förhöjt totalkolesterol ≥5,0 mmol/l jämfört med manliga bHT (75%, 64%; p<0,001). Manliga bHT hade däremot oftare diabetes(25%, 20%; p<0,001), VKH (20%, 16%; p<0,001) och mikroalbuminuri (24%, 16%; p<0,001) än kvinnliga bHT. Kvinnorna behandlades oftare än männen med diuretika (64%, 48%; p<0,001) och β-blockerare (54%, 51%; p<0,001) och männen behandlades oftare med ACE-hämmare (27%, 18%; p<0,001), kalciumantagonister (34%, 26%; p<0,001) och lipidsänkare (34%, 29%; p<0,001). I genomsnitt hade både män och kvinnor fått 1,9 blodtryckssänkare förskrivna var. Cirka var tredje man och kvinna behandlades med ett blodtryckssänkande läkemedel. Cirka en tredjedel fick två läkemedel och de övriga fick tre eller flera läkemedel (20).

Studie III visade att kvinnliga bHT oftare nådde behandlingsmålet för blodtryck (SBT/DBT <140/90mmHg) när de behandlades av kvinnliga jämfört med manliga läkare (32, 24%; p<0,001) (figur 5). Kvinn-

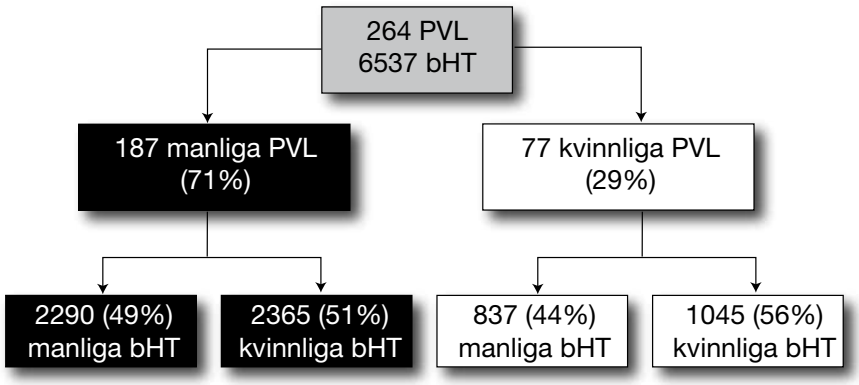
Figur 1. Population studie I



Figur 2. Population studie II

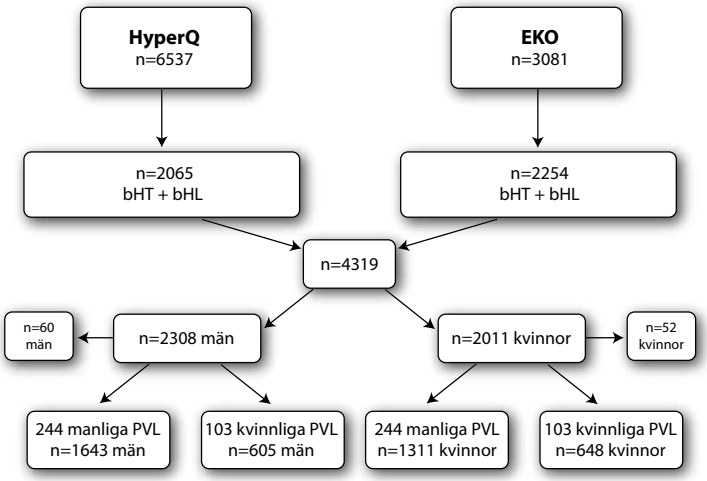


Figur 3. Population studie III



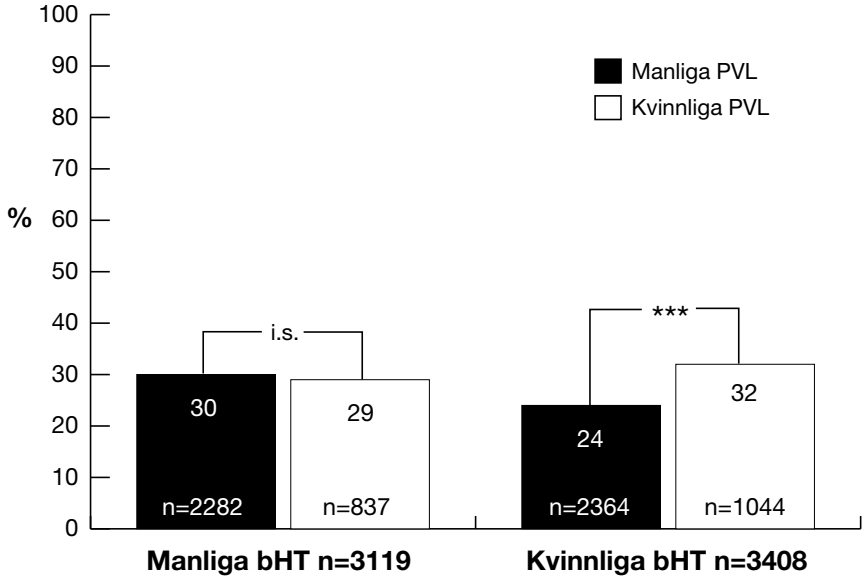
bHT: behandlade hypertoniker; PVL: primärvårdsläkare

Figur 4. Population studie IV



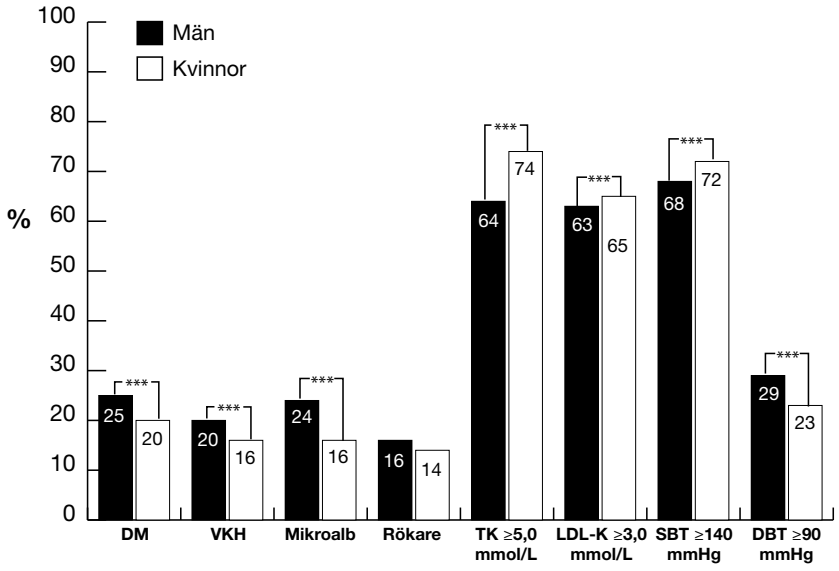
bHT: behandlad hypertoni; bHL: behandlad hyperlipidemi; PVL: primärvårdsläkare

Figur 5. Manliga och kvinnliga läkares hypertonikers måluppfyllelse av blodtryck (SBT/DBT <140/90 mmHg)



bHT: behandlade hypertoniker; i.s: icke signifikant; PLV: primärvårdsläkare; åldersjusterade p-värden ***p<0,001

Figur 6. Jämförelse av riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom mellan manliga och kvinnliga hypertoniker



DBT: diastoliskt blodtryck; DM: diabetes mellitus; mikroalb: mikroalbuminuri; LDL-K: LDL-kolesterol; SBT: systoliskt blodtryck; TK: totalkolesterol; VKH: vänsterkammarhypertrofi; Åldersjusterat p-värde ***p<0,001

liga läkares både kvinnliga och manliga bHT hade oftare ett mera välkontrollerat kolesterolvärde än när de behandlades av manliga läkare (total kolesterol <5 mmol/l: kvinnor 30%, 24%; p<0,001; män 42%, 34%; p<0,001; LDL-kolesterol <3 mmol/l: kvinnor 39%, 33%; p<0,01; män 41%, 35%; p<0,05). Kvinnliga läkares patienter hade oftare diabetes och manliga läkares patienter hade oftare mikroalbuminuri (figur 6).

Kvinnliga läkare förskrev oftare ACE-hämmare och lipidsänkare till både manliga och kvinnliga bHT än vad manliga läkare gjorde. Manliga läkare behandlade däremot oftare manliga bHT med angiotensin II receptor blockerare (ARB) än vad kvinnliga läkare gjorde. Kvinnliga bHT fick oftare β-receptor blockerare förskrivna av manliga jämfört med kvinnliga läkare. I genomsnitt förskrev manliga läkare 2,0 läkemedel och kvinnliga läkare 1,9 läkemedel till sina patienter (21).

Studie IV visade att manliga patienter som behandlades med både blodtrycks- och lipidsänkare oftare nådde behandlingsmålet för blodtryck (<14090 mm Hg, 38%, 31%; p<0,01) och totalkolesterol (49%, 37%; p<0,01) än kvinnliga patienter gjorde. De kvinnliga läkarna hade en större andel patienter med diabetes jämfört med de manliga läkarnas.

Kvinnliga diabetiker som behandlades av kvinnliga läkare nådde oftare blodtrycksmålet (SBT/DBT <130/80 mmHg) (16%, 9%; p<0,01) än de som behandlades av manliga läkarna. Både manliga och kvinnliga patienter tillhörde oftare den välkontrollerade gruppen (SBT ≤140 mmHg och totalkolesterol ≤4,9 mmol/l) och mellangruppen (mellangruppen SBT > 140 mmHg eller totalkolesterol >4,9 mmol/l) när de behandlades av en läkare av samma kön som de själva. Manliga diabetiker som behandlades av kvinnliga jämfört manliga läkare, tillhörde oftare den välbehandlade gruppen (60%, 44%; p<0,001).

Slutsatser

En stor andel av de behandlade hypertonikerna, särskilt kvinnor, nådde inte målen enligt behandlingsrekommendationer för vare sig blodtryck eller kolesterol. Det finns därför ett stort behov att analysera skälen till detta och vilka insatser som krävs för att en mera optimerad behandling av riskfaktorer hos både manliga och kvinnliga hypertoniker kan komma till stånd.

Hypertoniker som rökte hade oftare vänsterkammarhypertrofi (män), mikroalbuminuri och sämre kontroll av det diastoliska blodtrycket än de patienter som inte rökte. En optimal behandling av riskfaktorer och rökstopp är särskilt önskvärt hos hypertoniker som röker för att minska risken för hjärtkärlsjukdom.

Kvinnliga hypertoniker nådde oftare behandlingsmålet för blodtryck när de behandlades av kvinnliga jämfört med manliga läkare. Kolesterolet hos både manliga och kvinnliga hypertoniker var mera välbehandlat av kvinnliga läkare än av manliga läkare.

Patienter som hade fått både blodtrycks- och lipidsänkare förskrivna, hade ett mera välkontrollerat blodtryck och kolesterol när de behandlades av läkare med samma kön som de själva. Kvinnliga läkares manliga patienter, var oftare mera ▶

välkontrollerade avseende systoliskt blodtryck och kolesterol än när de behandlades av manliga läkare. Även kvinnliga diabetiker, hade oftare ett mera välkontrollerat blodtryck när de behandlades av kvinnliga jämfört med manliga läkare. Kvinnor och män med hypertoni som har samma risk för hjärtkärlsjukdom bör behandlas lika vare sig de omhändertas av en manlig eller kvinnlig läkare.

Förslag på vad som kan göras för att förbättra omhändertagandet av hypertoniker

- Hälso- och sjukvårdspersonal (läkare, sjuksköterskor och farmacevter) bör uppmuntra hypertoniker att ta ett eget ansvar för behandlingen av sin sjukdom och lära sig mera om hur blodtrycket kan kontrolleras med läkemedel och/eller livsstilsförändringar.
- Hälso- och sjukvårdspersonal bör uppmuntras att på ett strukturerat sätt följa upp behandlingen av hypertonikernas samtliga riskfaktorer för att minska risken för hjärtkärlsjukdom.
- Pedagogiska patientutbildningar och utbildningsmaterial bör utvecklas.
- Vårdprocesser bör ses över och effektiviseras.
- Åtgärder för att öka följsamheten till både läkemedelsbehandling och livsstilsåtgärder bör stimuleras.
- Kommunikationen mellan patienter och vårdgivare behöver utvecklas och förbättras.
- Män och kvinnor med hypertoni skall behandlas lika när de har samma risk att utveckla hjärtkärlssjukdom.
- Ett kvalitetsregister för hypertoni bör sättas upp. Data skall automatiskt överföras till detta via patientjournalen och resultaten visas i realtid på ett pedagogiskt sätt.
- Beslutstöd bör integreras i journalen och vara enkelt att använda i samband med konsultation.
- Stat, kommun och landsting bör inta en aktiv roll och utbilda hela befolkningen om hur man kan minska risken för hjärtkärlssjukdom.
- Regeringen bör arbeta mera aktivt tillsammans med hälso- och sjukvårdspersonal och lärare och avsätta tillräckligt med resurser för att förhindra/minska ”hypertoniepidemin”.

Gunilla Journath, *Med dr*
Institutionen för medicin
Enheten för klinisk epidemiologi
Karolinska Institutet

Referenser:

1. Uppsala university (2006). Diagnose report for physician visits in 2006 at the primary care centre of Tierp. http://www.pubcare.uu.se/epidemiologi/diagnosvc/dx2006.htm.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;4:360:1903-13.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005;365:217-23.
4. Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA. Hypertension: trends in prevalence, incidence, and control. Annu Rev Public Health 2006;27:465-90.
5. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Moderately elevated blood pressure. Report Volumes 1-3. Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care; 2004.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano 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;25:1105-87.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42:1206-52.
8. Medical Products Agency (2006). Prevention of atherosclerotic disease. http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/RecommendationsPage____4385.aspx
9. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. JAMA 2003;9:199-206.
10. Persson M, Carlberg B, Mjorndal T, Asplund K, Bohlin J, Lindholm L. 1999 WHO/ISH Guidelines applied to a 1999 MONICA sample from northern Sweden. J Hypertens 2002;20: 29-35.
11. Primatesta P, Poulter NR. Improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2003. J Hypertens 2006;24:1187-92.
12. Pavlik VN, Hyman DJ. How well are we managing and monitoring high blood pressure? Curr Opin Nephrol Hypertens 2003;12:299-304.
13. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. Clin Exp Hypertens 1999;21:973-85.
14. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the health survey for England 2006. Hypertension 2009; 53:480-6.
15. Kastarinen MJ, Antikainen RL, Laatikainen TK, Salomaa VV, Tuomilehto JO, Nissinen AM, et al. Trends in hypertension care in eastern and south-western Finland during 1982-2002. J Hypertens 2006;24:829-36.
16. Jackson JH, Sobolski J, Krienke R, Wong KS, Frech-Tamas F, Nightengale B. Blood pressure control and pharmacotherapy patterns in the United States before and after the release of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) guidelines. J Am Board Fam Med 2008;21:512-21.
17. Carlsson AC, Wandell PE, de Faire U, Hellenius ML. Prevalence of hypertension in immigrants and Swedish-born individuals, a cross-sectional study of 60-year-old men and women in Sweden. J Hypertens 2008;26:2295-302.
18. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2008;17:1121-3.
19. Journath G, Nilsson PM, Petersson U, Paradis BA, Theobald H, Erhardt L. Hypertensive smokers have a worse cardiovascular risk profile than non-smokers in spite of treatment--a national study in Sweden. Blood Press2005;14(3):144-50.
20. Journath G, Hellenius ML, Petersson U, Theobald H, Nilsson PM. Sex differences in risk factor control of treated hypertensives: a national primary healthcare-based study in Sweden. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil2008 Jun;15(3):258-62.
21. Journath G, Hellenius ML, Manhem K, Kjellgren KI, Nilsson PM. Association of physician's sex with risk factor control in treated hypertensive patients from Swedish primary healthcare. J Hypertens2008 Oct;26(10):2050-6.

Välkommen till Svensk Vaskulär Medicin!

Så har vi då gått in i 2010. Det innebär ju att årsavgiften till Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin ska betalas. Årsavgiften för 2010 är oförändrad, 100 kronor.

Som en följd av samgåendet mellan Svenska hypertonisällskapet och Svensk förening för medicinsk angiologi 2007 hade medlemmar i Svenska hypertonisällskapet en tids avgiftsbefrielse. Detta har från och med 2010 upphört och vi välkomnar nu alla att betala in årsavgiften.

Som medlem i Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin har Du många förmåner:

- Du är med i den största svenska medicinska föreningen med särskilt intresse för kärlsjukdomar och deras prevention.
- Genom föreningens vidsträckta kontakter har Du goda möjligheter att påverka nationella och internationella organ rörande vaskulär medicin.
- Du får varje år fyra nummer av vår tidskrift *Vaskulär Medicin* till Din adress.
- Vi ger Dig information om kommande konferenser, möten, fortbildningskurser och andra viktiga aktiviteter.
- Du erbjuds delta i European Society of Hypertension Summer School, forskarutbildningskurser, utbildningar för sjuksköterskor och mycket annat.
- Föreningen är en av arrangörerna för det årliga Kardiovaskulära Vårmötet, landets största årliga möte för hjärt-kärlsjukdomar.

Alla medlemmar måste betala sin årsavgift på 100 kr för 2010.
Betalningen sker genom följande sätt: **Bankgiro 383-0114 eller Postgiro 268531-1**
Glöm inte att ange namn, adress och e-mailadress.

De som är anslutna till Sveriges Läkarförbund kommer att per automatik betala via avin från Sveriges Läkarförbund.
De medlemmar som *inte är anslutna* till Sveriges Läkarförbund *måste själv*a betala in avgiften via bankgiro eller postgiro.

Om Du ännu inte är medlem hoppas vi att Du nu bestämmer Dig för att bli det!
Anmäl Ditt nya medlemskap direkt på vår hemsida. www.hypertoni.org, samt betala in Din medlemsavgift.

Välkommen till Svensk Vaskulär Medicin!

Thomas Kahan
Ordförande

Ingar Timberg
kassör

Tidig benartärsjukdom hos patienter med diabetes

Diagnostik och riskmarkörer

Den 13 november försvarade David Sahli sin avhandling om tidig benartärsjukdom hos patienter med diabetes. Fakultetsopponent var professor Eric Wahlberg, Linköpings Universitet.

Patienter med diabetes utgör en stor andel, ca 30–40%, av det totala antalet patienter med benartärsjukdom (BAS). Den sammantagna risken för att utveckla BAS anses vara ökad 2–4 gånger vid diabetes. Cirka hälften av alla amputationer på nedre extremiteten i Sverige görs på patienter med diabetes. Vid diabetes förekommer ofta perifer neuropati samtidigt som BAS och klassiska claudicatio- och vilosmärtor därför ofta saknas. Ett fotsår kan då vara första symptomet på avancerad BAS med ”tyst” ischemi. Det är därför angeläget att ta fram enkla mätmetoder för att identifiera dessa patienter tidigt, så att behandling och förebyggande åtgärder kan påbörjas.

Vid diabetes förekommer ofta s.k. mediaskleros, ett tillstånd som oftast engagerar benens större artärer medan kärlträdet distalt om fotleden mer sällan drabbas. Mediaskleros innebär att kärlväggen blir förstyvad och inte kan komprimeras på normalt sätt vid t.ex. blodtrycksmätning. Detta leder till att patienter med diabetes ofta uppvisar ett uppmätt ankelblodtryck som är högre än det sanna. En patient med diabetes och normal perifer cirkulation kan alltså uppvisa ett falskt förhöjt ankelblodtryck, men en sann nedsättning av den perifera cirkulationen kan också maskeras eftersom man får ett skenbart normalt blodtryck vid ankeltrycksmätningen. Mätning av tåblodtryck påverkas inte av mediaskleros i samma utsträckning som mätning av ankelblodtryck (se bild 1). Förekomst av mediaskleros är också kopplat till klassisk ateroskleros, ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

Syftet med avhandlingsarbetet var att värdera två enkla mätmetoder för att tidigt hitta patienter med nedsatt cirkulation i benen samt att undersöka olika riskmarkörer för utveckling av nedsatt cirkulation i benen. I första delarbetet, en tvärsnittsstudie av personer utan känd BAS i åldrarna 20–70 år, undersökte vi icke-diabetiker (n=134), patienter med typ 1- (n=166) och patienter med typ 2-diabetes (n=137) med både ankel- och tåtryck. Hos 1/3 av patienterna med diabetes fann vi nedsatt perifer cirkulation. Användning av tåtryck i stället för (eller i kombination med) ankeltryck identifierade 2–3 ggr fler individer med nedsatt perifer cirkulation. Genom att använda blodtrycksindex (ankel- och tå-armindex, dvs. ankel- resp. tåblodtryck dividerat med armblodtryck) i stället för enbart absoluta tryck, identifierades ca 4 ggr fler individer med nedsatt perifer cirkulation bland patienter med diabetes, som ofta har ett förhöjt systemblodtryck (se figur 1). Vi jämförde en kombination av ankel-, tåtryck och index med att enbart mäta ankel-brachial index (ABI) och vi fann då en större andel patienter med nedsatt cirkulation i benen (24 och 31% vs. 9 och 11% vid typ 1- resp. typ 2-diabetes). Dessutom visade det sig att onormalt låga tåblodtryck och tå-brachial index (TBI) var vanligare hos patienter med diabetes än låga ankelblodtryck och ankel-brachial index (se figur 2). Dessa resultat sammantagna talar för att tåblodtryck ensamt eller i kombination med ankelblodtryck ökar möjligheten att hitta patienter med tidig BAS.

Blodtrycket varierar mellan olika mättillfällen och att använda blodtrycksindex i stället för absoluta blodtryck anses kunna minska denna variation. I delarbete II, där vi gjorde upprepade blodtrycksmätningar med 1 veckas mellanrum, fann vi ingen skillnad i reproducerbarhet mellan blodtrycksindex och absoluta blodtryck, trots att vi fann ett samband mellan förändringen i system- och tåblodtryck under samma tid. I samma studie fann vi även en god överensstämmelse mellan mätning av tåtryck på stortån och dig II som är ett alternativ hos personer med en tjock eller kort tåbas, sår eller amputation av stortån. En annan metod att mäta blodtryck som inte påverkas nämnvärt av mediaskleros är hydrostatisk blodtrycksmätning, s.k. poletestmetod, där patientens ben lyfts till dess fotpulsen inte längre kan registreras med en doppler-penna eller pulsoximeter. När vi jämförde denna metod med ankel- och tåblodtryck uppmätta med blodtrycksmanschett hos patienter med diabetes och tidigare känd BAS fann vi att dessa metoder överensstämde väl och att pole-testmetoden därför kan användas hos patienter med diabetes och känd BAS som där man annars riskerar att uppmäta falskt förhöja ankelblodtryck pga. mediaskleros.

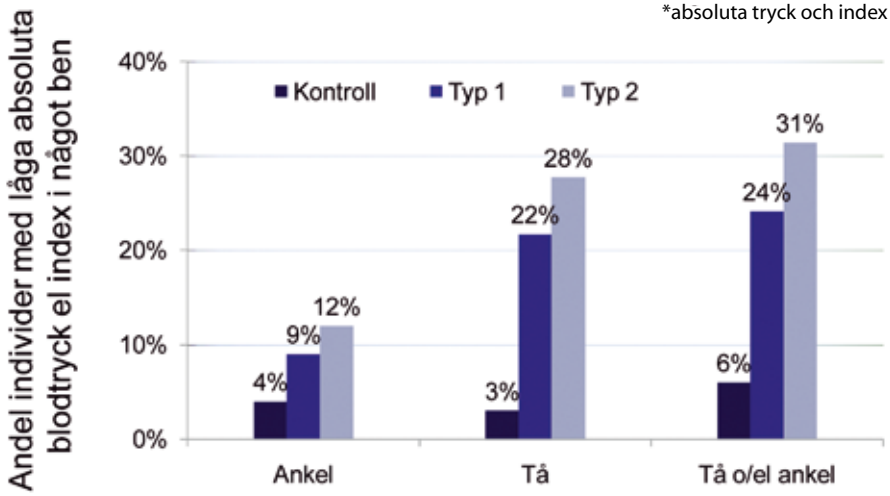
Hög ålder, rökning, diabetes, dyslipidemi och hypertoni är välkända riskfaktorer för att utveckling av BAS . Även störningar i fibrinolytiska systemet och ökad inflammation innebär en ökad risk att utveckla BAS. I det tredje delarbetet undersökte vi icke-diabetiker (n=80), patienter med typ 1- (n=74) och typ 2-diabetes (n=69) och vi fann då att fibrinolysaktiviteten (tPA-aktivitet) var ökad hos patienter med typ 2-diabetes och nedsatt perifer cirkulation jämfört med dem som inte hade nedsatt perifer cirkulation. Detta trots att patienter med typ 2-diabetes generellt hade en nedsatt fibrinolytisk aktivitet.

I det fjärde delarbetet återundersökte vi icke-diabetiker (n=67), patienter med typ 1- (n= 57) och typ 2-diabetes (n=55) efter 6 år för att studera vilka faktorer som har betydelse för en försämring av den perifera cirkulationen. Under uppföljningen ökade studiedeltagarna i vikt, andelen individer med blodtrycks- eller lipidsänkande medicinering ökade samtidigt som blodfetter och absoluta blodtryck (men inte blodtrycksindex) sjönk och andelen rökare var oförändrad. I likhet med tidigare studier fann vi att ålder och blodsockerkontroll (HbA1c%) var de viktigaste oberoende riskfaktorerna för utveckling eller försämring av tidig, symptomfri BAS bland patienter med typ 2-diabetes.

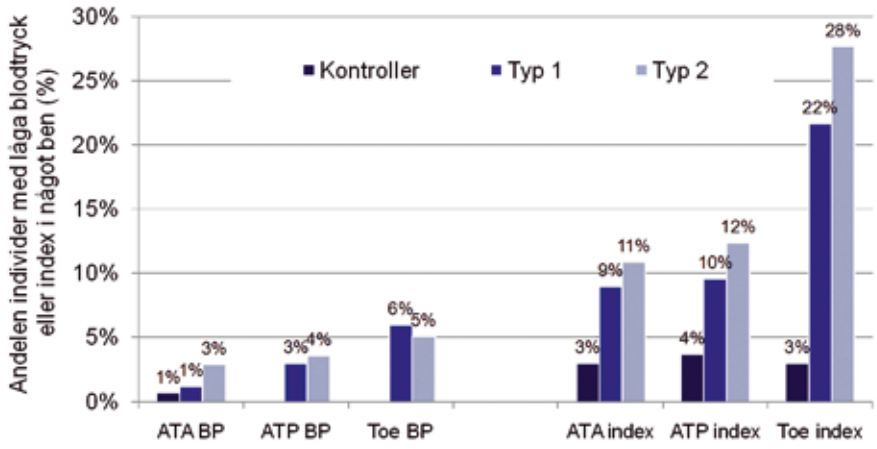
Bild 1. Exempel på mätning av tåblodtryck.

Tabell 1. **Jämfört med ankeltryck* identifierar tåblodtryck* fler individer med nedsatt cirkulation i benen**

*absoluta tryck och index



Tabell 2. **Jämfört med absoluta blodtryck identifierar blodtrycksindex fler individer med nedsatt cirkulation i benen**



ATA=arteria tibialis anterior, ATP=arteria tibialis posterior

Sammanfattningsvis talar denna avhandling för att tåblodtryck ensamt eller i kombination med ankelblodtryck ökar möjligheten att hitta patienter med tidig BAS, framförallt vid diabetes. Hos de patienter där stortån inte kan användas för att mäta tåblodtryck kan man istället använda dig II. Trots att blodtrycksindex teoretiskt borde minska variationen i mätningar mellan olika mättillfällen fann vi ingen skillnad i reproducerbarhet mellan blodtrycksindex och absoluta blodtryck. Den s.k. pole-testmetoden är en alternativ metod att undersöka perifer cirkulation hos patienter med diabetes och känd BAS. En ökad fibrinolytisk aktivitet kan vara ett tidigt tecken på nedsatt cirkulation i benen men ålder och blodsockerkontroll är fortfarande de viktigaste riskfaktorerna för utveckling eller försämring av tidig, symptomfri BAS hos patienter med typ 2-diabetes.

Referenser:

I. Sahli D, Eliasson B, Svensson M, Blohmé G, Eliasson M, Samuelsson P, Ojbrandt K, Eriksson JW. Assessment of toe blood pressure is an effective screening method to identify diabetes patients with lower extremity arterial disease. Angiology. 2004;55:641-51.

II. Sahli D, Svensson M, Lidgren J, Ojbrandt K, Eriksson JW. Evaluation of simple non-invasive techniques for assessment of lower extremity arterial disease. Clin Physiol Funct Imaging. 2005;25:129-34. Erratum in: Clin Physiol Funct Imaging. 2005;25:311.

III. Sahli D, Eriksson JW, Boman K, Svensson MK. Tissue plasminogen activator (tPA) activity is a novel and early marker of asymptomatic LEAD in type 2 diabetes. Thromb Res. 2009;123:701-6.

IV. Sahli D, Eriksson JW, Svensson MK. Age and hyperglycemia, and not inflammatory markers, are the most important risk factors for development or progression of subclinical lower extremity arterial disease in type 2 diabetic subjects - a prospective study. Submitted

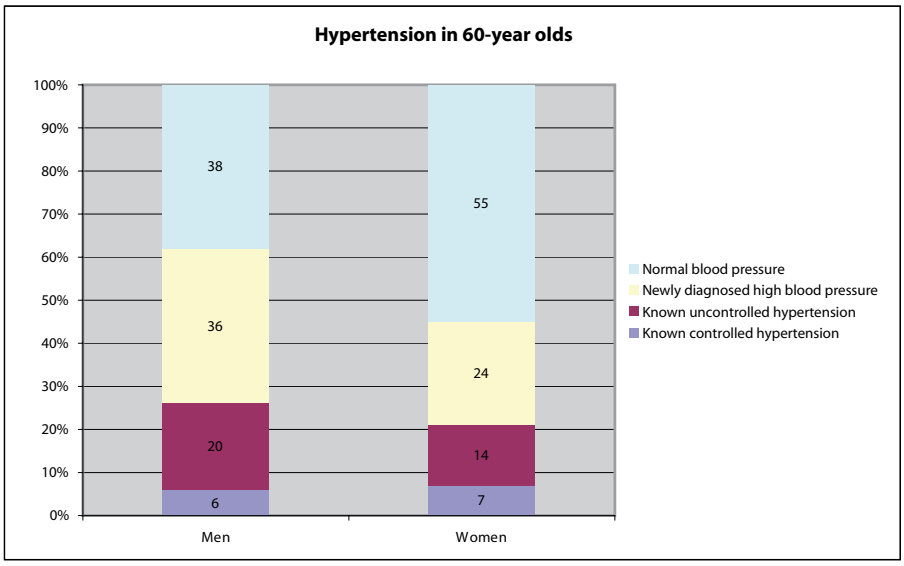
David Sahli
Inst. för klinisk vetenskap, Pediatrik, Umeå universitet

Maria Svensson, *doc/öl,*
Inst för medicin, Avd för molekylär och klinisk medicin, Njurmedicin, Göteborgs Universitet
maria.svensson@wlab.gu.se

Hypertension – Epidemiological studies of prevalence, prevention, treatment and prognoses in men and women

Introduktion

Högt blodtryck, höga blodfetter, diabetes och rökning räknas som de klassiska riskfaktorerna för kranskärlsjukdom [1, 2]. Högt blodtryck är även den ledande riskfaktorn för stroke [3]. Det har uppskattats att närmare en miljard människor i världen har högt blodtryck varav de flesta drabbade finns i utvecklingsländer [4]. Det systoliska blodtrycket ökar med stigande ålder [5] vilket tillsammans med ett stort mörkertal försvårar prevalensbestämningar i befolkningen. Trots en massiv mängd forskning kring högt blodtryck finns det områden som är mindre utredda.



Frågeställningar

Hur vanligt är diagnostiserat högt blodtryck och hur många har förhöjt blodtryck utan att veta om det [6, 7]? Hur ser förekomsten ut i de stora invandrargrupperna och har någon invandrargrupp högre eller lägre förekomst än svenskfödda [7]? Vilka förklaringsvariabler ligger bakom en eventuellt högre hypertoniförekomst i enskilda invandrargrupper [7]? Hur många med diagnostiserat högt blodtryck har ett tryck under målblodtrycket (140/90) [8]? Vilka faktorer påverkar om man kommer att nå sitt målblodtryck [8]? Vilka andra riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom har personer med högt blodtryck [8]? Vilka faktorer kan kopplas till personer som har förhöjt blodtryck utan att veta om det (referensgrupp personer med normalt blodtryck) [6]? Hur förhåller sig kliniskt relevanta uppmätta blodtrycksnivåer vid ett tillfälle till framtida död [9]?

Metod

Till studierna användes två populationsbaserade undersökningar från Stockholms län.

Den ena omfattade 4232 män och kvinnor som alla var sextio år vid undersökningstillfället (1997). Deltagarna blev utförligt undersökta och besvarade en 40-sidig enkät med frågor om kost, fysisk aktivitet, sjukdomar, läkemedel, alkoholkonsumtion, arbetsmiljö och socioekonomiska faktorer. Blodprov togs och lipider och metabola faktorer har analyserats. Fokus för undersökningen var hjärtkärlhälsa och materialet nyttjades för tvärsnittsstudier [6-8].

I den andra nyttjades en vårdbehovsundersökning från 1970 med 2578 män och kvinnor som baslinje. Undersökningen omfattar allt från somatiska till psykiatriska och sociala formulär. Individerna följdes som kohort i dödsorsaksregistret i 26 år [9]. Kliniskt relevanta blodtrycksnivåers samband med totaldöd och kardiovaskulär död studerades med Cox regression. Blodtrycksnivåerna justerades även för flera förklaringsvariabler såsom ålder, BMI, blodsockernivåer och skattat vårdbehov.

Resultat

Prevalensen av högt blodtryck (nyupptäckt och diagnostiserad) var 62% hos män och 45% hos kvinnor. Bland finskfödda hade hela 77% av männen och 62% av kvinnorna högt blodtryck och bland icke-européer hade bara 51% av männen och 36% av kvinnorna högt blodtryck. Bara 22% av männen och 33% av kvinnorna med diagnostiserat högt blodtryck hade ett blodtryck under 140/90 mm Hg (uppnått målblodtryck). Samtliga som hade uppnått målblodtryck rapporterade regelbundet intag av antihypertensiva läkemedel. Både män och kvinnor med högt blodtryck hade samtidigt ofta flera kardiovaskulära riskfaktorer såsom höga blodfetter, rökte, hade metabolt syndrom och/eller diabetes [8, 10, 11]. I studien om faktorer som var vanligare bland personer med nyupptäckt högt blodtryck visade sig midjemåttet vara viktigt. Midjemått över 95 cm kunde kopplas till nyupptäckt högt blodtryck hos män, motsvarande midjemått för kvinnor var över 88,5 cm. Hos män var det vanligare med normalt blodtryck bland personer med både gymnasieutbildning (oddsratie 0,73) och högskoleutbildning (oddsratie 0,66) medan det hos kvinnor endast var vanligare med normalt blodtryck bland högskoleutbildade (oddsratie 0,45). Fysiskt aktiva kvinnor hade ofta normalt blodtryck (oddsratie 0,77), medan män som hade en hög alkoholkonsumtion ofta hade nyupptäckt högt blodtryck (oddsratie 1,60).

I uppföljningsstudien visade det sig att uppmätta blodtryck över 160/95 ledde till en klar överrisk för totaldöd bland såväl män (hazardratie 1,93) som kvinnor (hazardsratie 2,29). Hos kvinnor sågs en stegvis ökande risk för framtida död med ökande blodtryck. Sambanden var trots högre total mortalitet hos män inte lika lättolkade. Blodtrycksbehandling justerat för uppmätt blodtrycksnivå visade sig inte leda till ökad risk för att dö. Det vid baslinjeundersökningen skattade vårdbehovet visade sig inte påverka sambandet mellan blodtrycksnivå och framtida död.

Slutsatser

Högt blodtryck är mycket vanligt bland sextioåringar och behandlingen är långt ifrån framgångsrik. Dessutom har många av individerna med högt blodtryck också flera andra riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom. Detta trots att Sverige borde ha bra förutsättningar att behandla högt blodtryck och andra riskfaktorer jämfört med många andra länder. Prevention av högt blodtryck borde vara könsspecifik och fokusera på fysisk aktivitet för att minska midjemåttet hos både kvinnor och män. Höga blodtrycksnivåer predicerar framtida död oberoende av skattat vårdbehov/samsjuklighet. Blodtrycksbehandling förefaller vara lika viktigt hos personer med annan allvarlig sjukdom.

Även om fler med högt blodtryck skulle vara upptäckta och bättre behandlade idag jämfört med när 60-åringarna undersöktes, så kommer många av dem som hade högt tryck då att drabbas av stroke och infarkter, onödigt lidande och stora kostnader för samhället. Ett bättre arbete med prevention och livsstilsfaktorer skulle kunna förbättra livskvalitet, minska vårdbehovet och spara indirekta kostnader. Livstilspreventionen bör vara livslång då det är svårare att nå resultat och förändra livsstil när följdsjukdomarna av en ohälsosam livsstil uppkommit. Samhället bör därför underlätta för folket att upprätthålla en sund livsstil.

Författare och respondent
Axel C Carlsson
Karolinska institutet Stockholm
(Huvudhandledare: Docent Per E Wändell, Bihandledare: Professor Mai-Lis Hellénius)

Referenser:

1. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. (2003) Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. Jama 290: 891-897
2. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. (2003) Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. Jama 290: 898-904
3. Bronner LL, Kanter DS, Manson JE (1995) Primary prevention of stroke. N Engl J Med 333: 1392-1400
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J (2005) Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 365: 217-223
5. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. (2002) Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA 287: 1003-1010
6. Carlsson AC, Wandell PE, de Faire U, Hellenius ML (2008) Risk factors associated with newly diagnosed high blood pressure in men and women. Am J Hypertens 21: 771-777
7. Carlsson AC, Wandell PE, de Faire U, Hellenius ML (2008) Prevalence of hypertension in immigrants and Swedish-born individuals, a cross-sectional study of 60-year-old men and women in Sweden. J Hypertens 26: 2295-2302
8. Carlsson AC, Wandell PE, Journath G, de Faire U, Hellenius ML (2009) Factors associated with uncontrolled hypertension and cardiovascular risk in hypertensive 60-year-old men and women-a population-based study. Hypertens Res
9. Carlsson AC, Theobald H, Hellenius ML, Wandell PE (2009) Cardiovascular and total mortality in men and women with different blood pressure levels - A 26-year follow-up. Blood Press: 1-6
10. Carlsson AC, Wandell PE, Halldin M, de Faire U, Hellenius ML (2009) Is a unified definition of metabolic syndrome needed? Comparison of three definitions of metabolic syndrome in 60-year-old men and women. Metab Syndr Relat Disord 7: 231-241
11. Wandell PE, de Faire U, Hellenius ML (2007) High intake of alcohol is associated with newly diagnosed diabetes in 60 years old men and women. Nutr Metab Cardiovasc Dis 17: 598-608

SVENSKT KARDIOVASKULÄRT VÅRMÖTE

SVENSKT KARDIOVASKULÄRT VÅRMÖTE 2010
HÅLLS 21–23 APRIL, I GÖTEBORG

2010

Mars 29–April 2
Neurology Updates for Primary Care
Sarasota, Florida, USA
http://www.ams4cme.com/www/LiveSeminars/SEMLA-2420100329.aspx

April 8–10
Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 2010 Scientific Sessions
Hilton Union Square, San Francisco, USA
http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3057022

April 10–13
32nd Charing Cross International Symposium: Vascular & Endovascular Challenges Update (CX32-2010). London, England
http://www.cxsymposium.com/

April 14–18
7th Mediterranean Meeting on Hypertension and Atherosclerosis. Nevsehir, Turkey
http://www.medhyp.org/en_Default.aspx

April 15–17
6th International Symposium on Arterial Stiffness. Pecs, Ungern
http://www.isas2010.hu/

April 21–23
Kardiovaskulärt Vårmöte 2010
Göteborg, www.malmokongressbyra.se/skv

April 22–24
IV Baltic Hypertension Congress and Annual Meeting of Estonian Society of Hypertension, 2010, Tallin, Estland, www.bhc2010.com

Maj 1–4
American society of Hypertension (ASH) 25th Anniversairy 2010 Scentific Meeting and Exposition, New York (NY), USA
www.ash-us.org/

Maj 5–8
33rd Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Annual Scientific Sessions (SCAI 2010)
San Diego, USA
http://www.scai.org/Education/Sessions.aspx

Maj 12–16
7th Metabolic Syndrome, Type II Diabetes and Atherosclerosis Congress (MSDA)
Marrakesh, Morocco
Mail: msda2010@agence-plb.com

Juni 18–21
20th European Meeting on Hypertension
Oslo, Norway, www.esh2010.com

Juni 20–23
78th European Atherosclerosis Society Congress (EAS 2010). Hamburg, Tyskland
http://www.kenes.com/eas/

Juli 6–9
21st International Thrombosis Congress
Milano, Italien
http://www.thrombosis2010.org/

Juli 24–27
International Academy of Cardiology – 15th World Congress On Heart Disease
Vancouver, Canada
http://www.cardiologyonline.com/

Augusti 28–September 1
ESC Congress 2010
Stockholm, Sweden
http://www.escardio.org/congresses/esc-2010/Pages/welcome.aspx

September 11–15
XVIIth International Congress of Neuropathology
Salzburg, Österrike, http://www.icn2010.org/

September 26–30
23rd Scientific Meeting of International Society of Hypertension (ISH)
Vancouver, Kanada
www.vancouverhypertension2010.com/

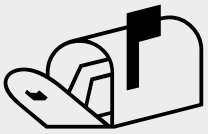
September 21–24
9th Congress of the European Federation of Internal Medicine (EFIM)
Stockholm, Sweden
http://www.efim2010.org/WELCOME.ASP

Oktober 10–13
The 33rd World Congress of the International Society of Hematology (ISH 2010)
Jerusalem, Israel
http://www2.kenes.com/hematology/Pages/Home.aspx

November 18–20
The 3rd International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus
Brisbane, Australien
http://www.fixedcombination.com/

Kardiovaskulärt Vårmöte 2010
21–23 april
i Göteborg
www.malmokongressbyra.se/skv/

Besök vår hemsida
www.hypertoni.org



Anmäl adressändring:
Via vår hemsida www.hypertoni.org eller posta till Charlotte Löwenhielm, Karlsrovägen 18, 182 53 Danderyd, eller sänd uppgifterna till charlotte.lowenhielm@gmail.com

Författaranvisningar

Vaskulär Medicin publicerar information för medlemmar i SVM och åt andra som är intresserade av området vaskulär medicin. Redovisning av vetenskapliga data, översiktsartiklar, kongressrapporter, fallbeskrivningar liksom debattinlägg, notiser och allmän information välkomnas.
Vaskulär Medicin sätts med hjälp av layoutprogrammet InDesign® för Windows®. För att kunna redigera effektivt önskas därför elektroniska filer via t.ex. e-mail.
Eventuella figurer och tabeller bör läggas i separata dokument och namnges.
Ange författarnamn, titel, adress, telefonnummer så att redaktionen kan kontakta författaren vid eventuella oklarheter.

Sänd manus till:
Professor Fredrik Nyström
EM-kliniken
Universitetssjukhuset i Linköping
581 85 Linköping
e-mail: fredrik.nystrom@lio.se
Tel. 013-22 77 49, Fax. 013-22 35 06