VASKULÄR MEDICIN

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin • 2009 • Volym 25 • Nr 2

Stroke 2

Råd om livsstil för kardiovaskulär prevention

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
Isak Lindstedt
Magnus Wijkman

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicins styrelse
Thomas Kahan (ordförande)
Lars Lind (vice ordförande)
Lisa Kurland (sekreterare)
Ingar Timberg (kassör)
Stefan Agewall
Kristina 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

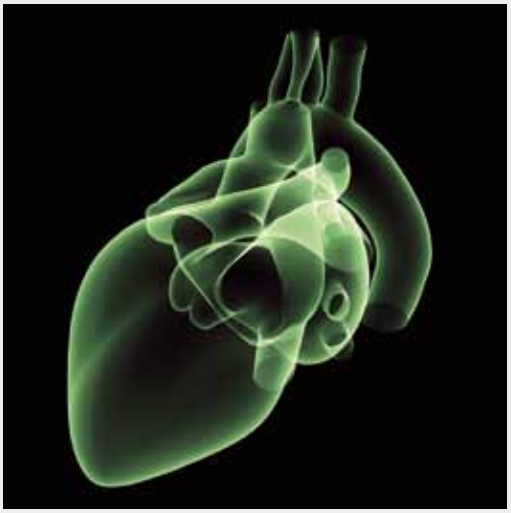
Miljömärkt trycksak Lic.nr. 341 093
Åkessons Tryckeri, Emmaboda

Innehåll

Nr 2 2009 Volym 25

56 Ledare
59 Från redaktionen
63 Strokeenheten – en ofta ifrågasatt vårdform som dock utgör basen för väl fungerande strokesjukvård (del 2 av 2)
69 Moderna insuliners effekter i klinisk praktik
71 Reviderad upplaga av lärobok med ny titel
73 Familjär hyperkolesterolemi
74 Glykemisk kontroll vid typ 2-diabetes
77 Viktigt för nya och gamla medlemmar
79 Förvärvad hemofili
81 Nya trombocythämmare
83 Kvinnor, östrogen och trombossjukdom
85 Nya antikoagulantia
86 Förmaksflimmer och antikoagulation
89 Patientinstruktioner på webben
91 Kateterburen renal sympatikus-denervering
93 Råd om livsstil för kardiovaskulär prevention
101 Aktuella avhandlingar
108 "Hypertension 2006"
110 Kongresskalender

www.hypertoni.org



Vaskulär medicin

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin strävar vidare för att samla alla personer med intresse för de olika aspekterna av kärlsjukdomar och dess prevention i en sammanslutning. Som ett uttryck för detta byter vår tidskrift med detta nummer namn till *Vaskulär medicin*. Detta har Du säkert redan noterat. Vi hoppas att förändringen tydligare ska spegla föreningens ändamål och ambitioner. En förening för alla med intresse för vaskulär medicin.

Hörsammade Du uppmaningen i förra numret att uppdatera Dina uppgifter i vårt adressregister och lämna uppgift till föreningen om din elektroniska adress? I annat fall vädjar jag till Dig att göra detta nu. Vi uppdaterar vårt medlemsregister och vill gärna ha elektroniska adresser för att enkelt och utan dröjsmål kunna distribuera viktig information till Dig. Mer information finns på annan plats i tidskriften.

Nyligen kom jag hem från det årliga vetenskapliga amerikanska mötet arrangerat av *American Society of Hypertension*, denna gång i San Francisco, CA. Presentationer som jag särkilt fastnade för redovisade lovande resultat vid behandling av terapiresistent hypertoni, men kanske framförallt genombrottet för den genetiska forskningen för att identifiera mekanismer för blodtrycksreglering, utveckling av hypertoni och möjligheten att finna nya läkemedel (se *Nature Genetics* May 10, 2009: Newton-Cheh et al, *Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure*; Levy et al, *Genome-wide association study of blood pressure and hypertension*).

Under det senaste året har flera stora studier publicerats och bidragit med ny kunskap om behandling av hypertoni. De europeiska riktlinjerna för utredning och behandling av förhöjt blodtryck från 2007 kommer därför med en uppdaterad version denna sommar. Under året kommer också för första gången ett konsensusdokument om behandling av svarta från *International Society for hypertension in Blacks.* Med viss besvikelse noterade jag dock på mötet att de redan förra året utlovade reviderade amerikanska riktlinjerna rörande hypertoni (JNC-8) inte är färdiga att offentliggöras. Vi får snällt vänta åtminstone till slutet av året på detta. De senaste amerikanska riktlinjerna är från 2003 (JNC-7) och de mottogs aldrig särskilt väl. De svenska riktlinjerna för primär prevention av kardiovaskulär sjukdom är från 2006. Det vore enligt mitt förmenande lämpligt att dessa uppdateras under 2010. För övrigt har vår förening under våren haft möjlighet att lämna synpunkter på Socialstyrelsens revision av de nationella riktlinjerna för strokesjukvård, som alltså kan väntas inom kort.

Hade Du möjlighet att delta på Kardiovaskulära vårmötet i Uppsala den 22–24 april 2009? Detta möte samlar sedan flera år omkring 1200 deltagare och årets möte var mycket bra, kanske det mest lyckade hittills? Föreningen deltog i genomförandet av flera uppskattade presentationer. Vi har också gemensamt med de danska, norska och finska organisationerna just genomfört en nordisk forskarutbildningskurs (*Hypertension and cardiovascular ageing: bridging basic research and clinical science*) i Köpenhamn. Detta föll mycket väl ut och vi planerar att åter genomföra något liknande inom hjärt-kärlområdet i Norge nästa år. Det finns plats för flera Svenska deltagare! Har Du önskemål om vilket ämnesområde en sådan forskarutbildningskurs skulle belysa så är jag tacksam för sådana synpunkter.

Utnyttja Ditt medlemskap i Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin! Vi är till för Dig!

Thomas Kahan
Ordförande

ANNONS

ANNONS

En kung som suger på en klubba medan han rider på en T Rex. Lovisa Nyström 7 år.

Myndigheter och vems sida man står på

Jag har just varit avdelningsansvarig en vecka och träffat på fler och sjukare patienter än vanligt. Nu senast fick vi in en 30-årig man som väger 140 kg och som arbetar på Karamellkungen och som inte oväntat fått diabetes. Men mitt såhär i lågkonjunkturen så går tydligen försäljningen av godis riktigt bra! Kanske det kan hjälpa till att vända konjunkturen?

Som läkare eller sköterska är det så självklart att man företräder den enskilde patienten. I olika ärenden där kostnader ställs mot nytta för en specifik patient är det en självklar reflex att kämpa för att varje enskild patient skall få bästa möjliga vård, nästan oavsett kostnad. Detta är tuffare än vanligt nu när de ekonomiska problemen hopar sig och slutet på det deprimerande läget är svår att skönja. I början av utbildningen till specialist är det enligt min erfarenhet vanligt att man ser mycket optimistiskt på ny, och därmed ofta dyr, terapi. Med tiden får man erfarenhet som skapar en lite mer balanserad syn på vad man i slutänden kan åstadkomma och framförallt de risker som drastiska terapier vid svår sjukdom också kan medföra. Ett bra exempel är hur man inom hypertonibehandling tidigare ganska okritiskt dilaterat de flesta patienter med njurartärstenos som upptäckts vid hypertoniutredning. Vid genomgång retrospektivt av vilken nytta detta verkligen gör fann vi i Linköping emellertid en mycket blygsam effekt på blodtrycket och njurfunktionen av njurartärdilatation. I en del fall har också svåra komplikationer uppstått vilket givetvis förmörkar bilden när blodtrycket i genomsnitt endast sjönk ca 15/7 mmHg vid lyckad dilatation, vilket ju motsvarar effekten av ungefär ett blodtrycksmedel (1). Numera behandlar vi många fler njurartärstenoser konservativt, det vill säga med ACE-hämmare eller angiotensinblockerare, vilket är säkert och billigt.

Under min AT-tid gick jag hos en kirurg som var utomordentligt skicklig, så flyhänt och dessutom extremt minnesgod avseende alla tidigare operationers effekter och eventuella komplikationer att jag kände att jag inte ville bli kirurg. Min eventuella kirurggärning skulle ändå helt blekna jämfört med hans. Denne kirurg sade vid ett tillfälle att det ”viktigaste som kirurg är att veta när man inte skall operera”, vilket byggde på lång erfarenhet från långa arbetsdagar.

Alltmedan vi läkare och andra som arbetar inom sjukvården har patientens bästa för ögonen, så är trenden annorlunda, upplever jag det som, bland en del myndigheter. Exempel finns nu på att man närmast motverkar att nå bra resultat till rimliga kostnader. Är inte myndigheter och deras verksamhet något som skall vara till för att hjälpa oss i vårt värv? Skall inte de som arbetar där genomsyras av samma principer som vi i sjukvården – att särskilt värna dem som är svårt sjuka och att bygga sin verksamhet på vetenskap och beprövad erfarenhet (om de har någon eller kan ordna detta via experter)? Det första ärende som kommit mig att undra är TLVs hantering av blodtryckssläkemedel, särskilt då det faktum att ett av de viktigaste preparat vi har vid riktigt svår hypertoni, labetalol, numera inte är rabattberättigat. Detta har flera av oss i SVM påpekat i Läkartidningen (2; 3) och jag kan fortfarande inte förstå hur det kan vara motiverat att ta bort ett preparat ur ▶

ANNONS

vår läkemedelsarsenal som ändå förskrivs i så liten utsträckning (liten kostnad), men som ändå är så viktigt vid malign hypertoni – man kan utan att frångå FASS-texten ge upp till 3200 mg/dag av detta potenta preparat som har både alfa- och betablockerande effekt. Visst kan många patienter slussas över till höga doser karvedilol, eller betablockad + alfablockad separat, men följsamhet är mycket viktigt och ju högre doser och fler tabletter det blir fråga om för patienten ju större problem blir detta. Därför minskade i och för sig min användning av labetalol när 800 mg tabletterna försvann. Nu är TLVs önskan att ta bort lercanidipin från läkemedelsförmånen ett större problem. Detta preparat har unika egenskaper jämfört med andra kalciumhämmare som innebär att det mindre ofta ger benödem och dessutom kanske bättre njurskydd. Detta har visats i flera publicerade vetenskapliga artiklar (4; 5), men framförallt så har vi läkare som arbetar med svår hypertoni egen erfarenhet att många som inte tolererat konventionella kalciumhämmare kunnat ta lercanidipin utan att få intolerabla benödem. Vi har alltså vetenskap och beprövad erfarenhet som styrker användandet av lercanidipin, men ändå menar TLV att de vet bättre. I en skriftligen förd konversation i tingsrätten i Stockholm i detta ärende får vi läsa att experterna i SBU-utredningen inte lyft fram lercanidipin, men det är ju inte så konstigt – SBU utredde mild till måttlig hypertoni. Om nu TLV anser att vi som verkligen arbetar med patienter som har svår hypertoni har fel i uppfattningen att lercanidipin och labetalol är viktiga preparat för att nå ett bra blodtryck, vilket vi bygger både på vetenskap och beprövad erfarenhet, så måste vi ju få möjlighet att skicka våra patienter, som vi enligt TLV inte kan behandla korrekt, till TLV eller till någon annan expert som man hänvisar till så att patienter inte far illa av vår okunskap! Så länge detta inte sker kan jag inte se att man arbetat med patientens bästa för ögonen på TLV, utan att man på för mig oklara grunder låst fast sig i ett resonemang som drabbar den enskilde patienten utan att detta leder till någon tydlig besparing för sjukvården.

Nästa fråga rör förstås Livsmedelsverkets rekommendationer om att mängden fett i kosten skall vara låg och att istället företrädesvis kolhydrater skall utgöra basen i födan. Det är knappast kontroversiellt att framhäva att den kliniska erfarenheten av effekterna av denna kost inte är särskilt imponerande, vare sig vad gäller viktnedgång, effekter på sockernivåer eller blodfetter. Aktuella vetenskapliga undersökningar har inte heller styrkt teorin att vare sig mättat fett eller fett i allmänhet i den svenska populationen är kopplat till ökad kardiovaskulär risk. Detta var tydligt i Malmö kostcancerstudien (6). I den enda tillräckligt stora studien, Womens Health Initiative (50 000 personer i 8 år!), som utförts randomiserat prospektivt med sjuklighet som endpoint, och som gick ut på att minska fettintag och öka mängden fibrer och intag av grönsaker, såg man ingen effekt av interventionen på vare sig cancer eller kardiovaskulär sjukdom (7). Normalt i vetenskapliga sammanhang utgör en randomiserad prospektiv studie något av finalen vid testandet av en teori som kan ha byggt på epidemiologi eller kanske korta experimentella studier, men av oklar anledning har inte utfallet av WHI gjort att man omprövat tidigare rekommendationer av denna sorts kolhydratrika och fettfattiga diet. I en israelisk välgjord studie av fettfattig diet, medelhavsdiet eller en Atkinsliknande diet under hela två år, var det tydligt att just den fettfattiga dieten ledde till minst effektiv viktnedgång och att de övriga dieterna hade mer fördelaktiga effekter på blodfetter (8).

Eftersom jag så sent som i förra veckan debatterat detta ämne med Stephan Rössner på Kardiovaskulära Vårmötet i Uppsala, är jag extra uppjagad avseende detta ämne. Stephan Rössner är expert för Livsmedelsverket och även han sade vid ett tillfälle under debatten att man visst kan prova olika dieter vid fetma ”…låt tusen blommor blomma”. Så varför tar inte Livsmedelsverket bort sina uppenbart ineffektiva och dåligt underbyggda råd om fettfattig kost? På deras hemsida står till och med att man gärna skall äta bröd till varje måltid – trots att just kolhydrater är den energiform som inte per automatik ger upphov till mättnadskänsla. Och vad är poängen med att det är kolhydrater i brödform egentligen? Så snart det passerat tarmväggen har det brutits ned till socker – till blodet kommer det som socker. Därför vet de som har diabetes att det är mängden kolhydrater i kosten som till stor del avgör hur mycket insulin man skall ta. Så om man inte äter så mycket kolhydrater kanske man inte ens behöver börja med insulin om man har typ 2-diabetes, inte sant? Och avseende resonemanget att det är eftersträvansvärt att genom kosten åstadkomma ett jämnt blodsocker så säger jag bara: – Men sug på en klubba hela dagen då! Det blir jämnt och fint och kanske ännu bättre än att äta de så kallade långa kolhydraterna som ändå hamnar som glukos i blodet. ”GI-klubbor” – jag bjuder Karamellkungen på den affärsidén! Men se upp så inte Paulun hinner först.

Fredrik Nyström

1. Anfelter P, Granerus G, Stenstrom H, et al. The effect of percutaneous dilatation of renal arterial stenosis on captopril renography in hypertension. Blood Press 2005; 14: 359-365
2. Willenheimer R, Nystrom F, Berggren B, et al. [A reply on subsidizing of antihypertensive agents: the problem is exceptional undertreatment of hypertension]. Lakartidningen 2008; 105: 3055-3056
3. Berggren B, Lindstrom T, Nystrom F, et al. [Discontinuation of subsidizing of certain antihypertensive agents is not well thought-out]. Lakartidningen 2008; 105: 2345-2346
4. Ram CV. Hypertension, possible vascular protection and lercanidipine. Expert Rev Cardiovasc Ther 2006; 4: 783-788
5. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Nuti M, et al. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. J Hypertens 2003; 21: 1969-1973
6. Leosdottir M, Nilsson PM, Nilsson JA, et al. Dietary fat intake and early mortality patterns--data from The Malmo Diet and Cancer Study. J Intern Med 2005; 258: 153-165
7. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. Jama 2006; 295: 655-666
8. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med 2008; 359: 229-241

ANNONS

Strokeenheten – en ofta ifrågasatt vårdform som dock utgör basen för väl fungerande strokesjukvård, del 2 (av 2)

Följande artikel är en fortsättning på artikel publicerad i Blodtrycket 2008 volym 24, nr 2 och är ett extrakt av en rapport som finns att beställas eller laddas ner i sin helhet från http://www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2007/9594/2007-123-17.htm. Inom vissa delar har gjorts en komplettering med uppdaterad kunskap.

Tabell: Trombolysbehandling vid ischemisk stroke

- Patienter med ischemisk stroke inom såväl främre som bakre cirkulationen orsakad av såväl kardiell emboli, storkärlssjukdom eller lakunär infarkt är lämpliga.
- Behandling ges inom 4,5 timmar* från symtomdebut hos patienter ≤ 80 år (om avsaknad av kontraindikationer enligt FASS)
  - tPA 0.9mg/kg intravenöst givet som bolus 10% under 1–2 min och resterande dos under 60 min.
  - ASA undviks och sätts in först efter 24–48 timmar. Om patienter redan står på ASA/annan trombocythämmare utgör detta dock ej kontraindikation.
- Vanliga orsaker till att ej patienter erbjuds trombolysbehandling är
  - trombolysbehandling är ej tillgänglig på sjukhuset.
  - >4,5 timmar från symtomdebut eller patient över 80 år.
  - milda symtom eller snabb symtomförbättring. Noteras bör dock att patient som börjat förbättras efter insjuknandet och som har klara kvarvarande symtom sannolikt har nytta av insatt behandling.

* I avvaktan på beslut från Läkemedelsverket om utvidgad indikation för trombolys från 0–3 till 0–4,5 timmar fordras särskilt omsorgsfull individuell bedömning, inklusive beaktande av andra kontraindikationer, om man väljer att behandla i intervallet 3–4,5 timmar. Det fordras noggrann dokumentation i patientjournal respektive registrering i kvalitetsregister så att andel med komplikationer kan följas upp.

Syfte

Att kartlägga svenska strokeenheters dimensionering, praxis och vårdinnehåll.

Metod

En riktad enkätundersökning gjordes till samtliga 84 svenska strokeenheter, dvs. de kliniker som vid tiden för undersökningen rapporterade in data till det nationella kvalitetsregistret Riks-Stroke. Efter påminnelse erhölls en hundraprocentig svarsfrekvens. Enkäterna scannades in och bearbetades i SPSS version 12. 105 personer (1–5 personer per strokeenhet) på 84 kliniker besvarade enkätundersökningen. Av dessa var 73 sköterskor (20 strokesköterskor, 14 avdelningssköterskor, 6 vårdenhetschefer, 3 vårdföreståndare, 2 strokekoordinatorer, 1 områdeschef och 1 processledare), 25 läkare (varav 4 verksamhets-/sektionschefer), 3 undersköterskor, 1 sjukgymnast, 1 arbetsterapeut, 1 sekreterare och 1 klinikassistent.

Trombolysbehandling vid svenska strokeenheter

Behandling med intravenös trombolys enligt gällande kriterier för patienter med hotande hjärninfarkt har en mycket god nettoeffekt trots en måttligt ökad men viktig risk för allvarliga hjärnblödningar. Trombolysbehandling fordrar översyn av såväl prehospitalt omhändertagande samt vård inne på sjukhuset för att säkerställa ultrasnabb och adekvat handläggning. Stroketrombolys blev godkänt i Sverige år 2003 och resultaten kvalitetssäkras i exempelvis Riks-Stroke. Trombolysbehandling vid ischemisk stroke är att betrakta som en ur-akut behandling där det är avgörande att hos aktuell patient minimera varje minuts tidsfördröjning till behandlingsstart såväl utanför som inom sjukhuset. Trombolysbehandling intravenöst med tissue plaminogen activator (tPA) ges vid ischemisk stroke inom såväl bakre som främre cirkulationen oavsett om genesen är kardiell emboli, storkärlssjukdom eller lakunär infarkt (se tabell). Stroketrombolys finns tillgänglig på majoriteten av landets sjukhus, men ett antal sjukhus ger fortfarande inte denna behandling. På vissa sjukhus hänvisas patienter till annat närliggande sjukhus och ibland ges trombolysbehandling bara under viss del av dygnet. Andelen tPA-behandlade skiljer sig avsevärt mellan olika sjukhus; på vissa sjukhus får 8–10% av ischemiska strokepatienter ≤ 80 år trombolysbehandling medan man vid många sjukhus endast behandlar några enstaka. En huvudorsak till att få patienter blir trombolysbehandlade är att patienterna söker för sent.

Behandlingen med tPA inom 3 timmar från symtomdebut medför minskad risk för bestående aktivitetsnedsättning. Drygt hälften av behandlade patienter uppvisar en klar förbättring närmaste timmarna efter insatt behandling. Stroketrombolys påverkar dock inte dödligheten efter stroke. En allvarlig blödning efter insatt tPA-behandling ses hos några procent av behandlade. Trots blödningsrisken blir nettoresultatet av trombolysbehandling klart positiv.

Utvidgat tidsintervall till 4,5 timmar:

Resultat från den nyligen presenterade studien European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS-III) visade att intravenös trombolys med utvidgat tidsfönster, dvs. från 3 upp till 4,5 timmar efter symtomdebut men för övrigt med samma kriterier som vid nu gällande stroketrombolys, med bl.a. en övre åldersgräns på 80 år, har en klart gynnsam effekt. Det finns en ökad risk för allvarlig symtomgivande hjärnblödning i detta tidsintervall; denna risk är dock relativt liten och inte större än vid trombolys givet inom 0–3 timmar. Den gynnsamma effekten av intravenöst givet trombolys med tPA vid 3–4,5 timmar efter symtomdebut är dock klart mindre jämfört med tidigare insatt behandling. En förlängning av tidsintervallet till 3–4,5 timmar innebär därför att det inte finns något fog för att dröja med insatt behandling även om ”tid finns kvar upp till 4,5 timmar”. Tidsfördröjningen från att patient ankommer till akutmottagning till insatt tPA-behandling ligger i genomsnitt idag på ca 60 min vid de svenska strokeenheterna. ▶

En rimlig målsättning är att halvera denna tid, dvs. att door-to-needle tid inte överskrider 30 minuter.

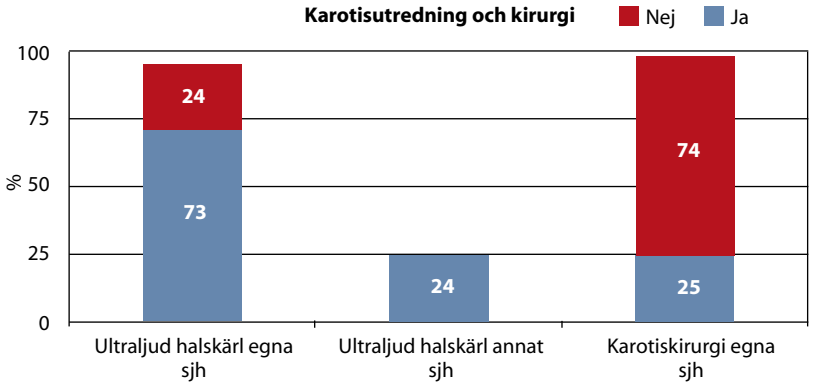
Det är mycket viktigt att stroketrombolys ges vid rätt indikation, vilket innebär att man vare sig undanhåller eller behandlar patienter utanför givna indikationer efter genomgång av indikation/kontraindikation. Väsentligt är därför att såväl behandlande strokeläkare och röntgenläkare har kompetens för denna nya behandlingsindikation. Eftersom stroketrombolysbehandlingen i Sverige håller på att införas på bred front, även på ställen utan tidigare erfarenhet av denna, är det mycket angeläget att varje sjukhus följer upp sina resultat genom registrering i kvalitetsregister (ex.vis Riks-Stroke och i SITS-ISTR).

Vid ***basilaristrombos*** saknas data från randomiserade studier; observationsstudier tyder dock på att intravenös tPA-behandling upp till 6 timmar från symtomdebut har liknande effekt som vid lokal intraarteriell trombolysbehandling och kan därmed utgöra ett alternativ i selekterade fall.
Vid svårt ischemiskt stroke eller då intravenös trombolys ej ger någon positiv effekt prövas på vissa svenska strokeenheter i selekterade fall kateterburen **mekanisk trombolys**. Start av intravenös trombolys som följs av kateterburen mekanisk trombolys (s.k. bridging) kan förväntas få ett ordentligt genomslag inom framtida akut strokebehandling. Det saknas dock resultat från randomiserade studier att använda denna teknik. Det bör också noteras att denna metod fordrar mycket kvalificerad kompetens; det finns en uppenbar risk för livshotande och ofta letala biverkningar, exempelvis om införd kateter accidentellt penetrerar ett intracerebralt kärl.

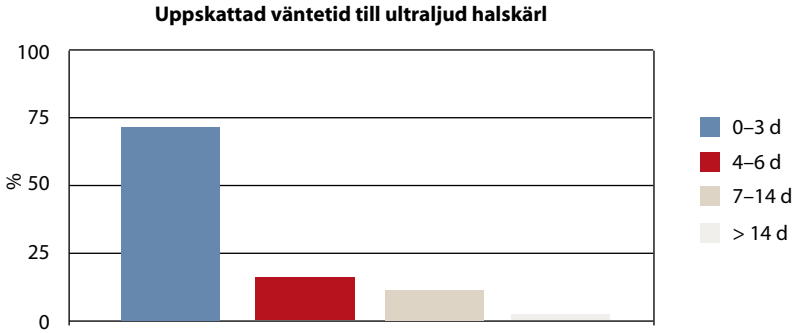
I strokeriktlinjer från Socialstyrelsen från 2005 ges intravenös trombolys inom 3 timmar högsta prioritet (prio 1), trombolys 3–4,5 timmar föreslås i kommande uppdaterade riktlinjer 2009 ha prio 2 medan mekanisk trombolys återfinns på FoU-listan, dvs. ska endast utföras inom ramen för kontrollerade kliniska studier.

Hur såg praxis ut vad gäller intravenös stroketrombolys år 2005? Drygt hälften av svenska sjukhus kunde år 2005 erbjuda trombolys vid hjärninfarkt medan 13% hänvisade patienter till närliggande sjukhus. De flesta av dessa sjukhus hade trombolysprogram och utbildning för neuroradiologer i tolkning av datortomografi bilder. Ytterligare 18 sjukhus (21%) planerade att ge trombolys vid stroke inom 1 år från att enkäten skickades ut.

Figur 1. Tillgång till ultraljudsundersökning halskärl respektive om karotiskirurgi bedrevs vid det egna sjukhuset.



Figur 2. Beräknad väntetid till ultraljud.



Karotisutredningar på svenska strokeenheter

Skyndsam kirurgisk behandling av symtomgivande höggradig förträngning av karotiskärlet ges i strokeriktlinjerna från 2005 mycket hög prioritet (prio 2), vid måttlig förträngning hög prioritet (prio 4) och vid halskärlsförträngningar utan att några symtom (asymtomatisk karotisstenos) medelhög prioritet 6. Kirurgin vid symtomgivande karotisstenoser har allra bäst effekt om detta görs inom 2 veckor från symtomen. Om kirurgin fördröjs till efter 2–4 veckor halveras den positiva effekten med en ytterligare halvering av positiv effekt vid fördröjning mer än 4 veckor. Halskärlsförträngningar diagnostiseras i dagens läge nästan uteslutande med ultraljudsundersökning av halskärl. I enkätundersökningen önskade vi att få vetskap om tillgång till ultraljudsmetodik av halskärlen samt uppskattad väntetid till denna undersökning.

Vad visar data? Var fjärde sjukhus saknar ultraljudsundersökning på egna sjukhuset (figur 1) och får därför skicka remiss till annat sjukhus. Karotiskirurgi bedrivs på 25% av landets sjukhus.

Den beräknade väntetiden till ultraljud är ofta kort och anges ofta vara utförd inom 1–3 dagar efter ankomst till sjukhuset (figur 2). Vissa sjukhus har dock väntetid på mer än en vecka vilket försvårar tidig karotiskirurgi.

Kommentar: Ultraljudsremiss till annat sjukhus medför en till synes onödig tidsfördröjning vid karotisutredning eftersom kirurgin måste ske mycket tidigt, dvs. inom 14 dagar från symtomdebut, för att ha bästa effekt. Ett alternativ till ultraljud är att utföra datortomografi hjärna med angiografi av hjärnans och halsens kärl där förekomst av karotisstenos lätt kan visualiseras. Denna teknik är på väg att etableras på bred front i svensk rutinsjukvård av stroke-/TIA-patienter. Tekniken lämpar sig mycket väl för riktad karotis-screening hos patienter med TIA/minor ischemisk stroke med symtom från hjärnans främre kärlterritorirum (aa cerebri media eller anterior), dvs. för att få en uppfattning om det finns en stenos. För ca 10–15 år sedan användes konventionell angiografi för att visualisera karotiskärlen och bedöma grad av förträngning. De stora randomiserade karotiskirurgi-studierna NASCET och ECST använde konventionell angiografi för att selektera lämpliga patienter. Ultraljud halskärlstekniken har validerats mot konventionell angiografi med tillfredsställande resultat. De flesta karotisoperande centra nyttjar idag ultraljud halskärl inför karotiskirurgi.

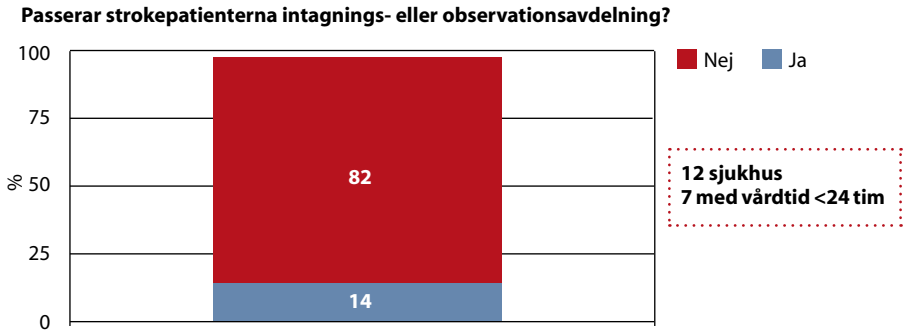
Vårdkedja för strokepatienter

I riktlinjerna förordas en sammanhållen (obruten) vårdkedja för strokepatienter inom sjukhusvården för att tillförsäkra de positiva effekterna från strokeenheterna, med förebyggande åtgärder, tidig upptäckt och behandling av vanligt förekommande komplikationer.

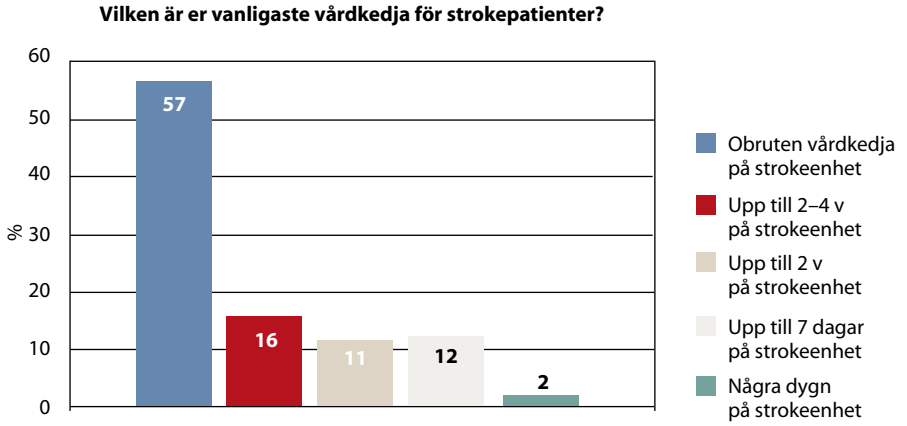
I strokeenhetsenkäten ställdes frågorna/påståendena:
Vilken är er vanligaste vårdkedja för strokepatienter? (alternativ A–E)

A. Patienten vårdas på strokeenheten till han/hon skrivs ut från sjukhuset. ”Obruten vårdkedja” oavsett vårdtidens längd.
B. Patienten vårdas upp till 3–4 veckor på strokeenheten. Om vårdtiden beräknas bli längre överflyttas patienten till fortsatt vård/rehabilitering inom sjukhuset, annat icke akutsjukhus, inom kommunen (inneliggande).
C. Patienten vårdas upp till 2 veckor på strokeenheten. Om vårdtiden beräknas bli längre överflyttas patienten till fortsatt vård/rehabilitering inom sjukhuset, annat icke akutsjukhus, inom kommunen (inneliggande).
D. Patienten vårdas upp till 7 dagar på strokeenheten. Om vårdtiden beräknas bli längre överflyttas patienten till fortsatt vård/rehabilitering inom sjukhuset, annat icke akutsjukhus, inom kommunen (inneliggande).
E. Patienten vårdas upp till något/några dygn på strokeenheten. Om vårdtiden beräknas bli längre överflyttas patienten till fortsatt vård/rehabilitering inom sjukhuset, annat icke akutsjukhus, inom kommunen (inneliggande).

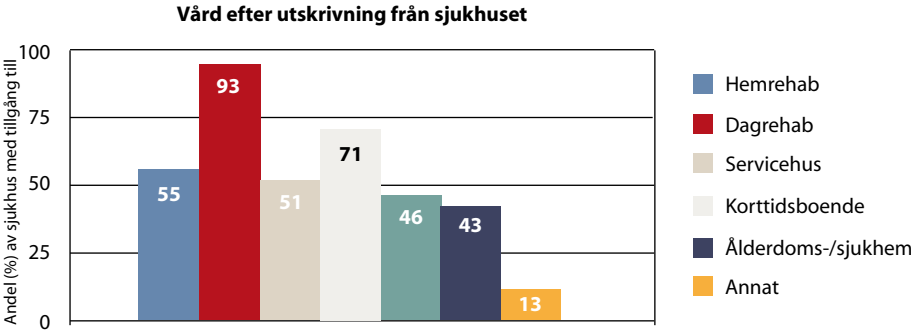
Figur 3. Förekomst av intagnings- eller observationsavdelning för initial handläggning av bl.a. strokepatienter.



Figur 4. Vanligaste vårdkedja vid landets strokeenheter.



Figur 5. Efterföljande enheter, med strokeinriktad rehabilitering, som finns att tillgå efter utskrivning från sjukhuset.



Vad visar data? På vart sjunde sjukhus som handhar strokepatienter under akutfasen vårdas patienterna initialt på intagnings- eller observationsavdelning (figur 3). En obruten vårdkedja oavsett vårdtidens längd rapporteras från majoriteten (55%) av strokeenheterna (figur 4). Var sjunde sjukhus har vårdtid något/några dygn eller upp till sju dagar på strokeenhet. Bland dessa sjukhus återfinns flera stora sjukhus från storstadsregionerna.

Tidig utskrivning från sjukhus till hemmet med multidisciplinärt strokehemrehabiliteringsteam

Strokepatienter har traditionellt sett erhållit det mesta av sin rehabilitering på sjukhus men ett alternativ som utvecklats på många håll innebär att patienter erbjuds tidigare hemgång från sjukhus med fortsatt rehabilitering i hemmet. Rehabilitering ges då av ett specialutbildat multidisciplinärt team. Denna vårdform medför förutom förkortad medelvårdtid på sjukhus även minskat funktionsberoende och minskat behov av institutionsvård. De multidisciplinära strokehemrehabiliteringsteamen består av specialutbildade sjukgymnaster och arbetsterapeuter med tillgång till läkare som alla är knutna till strokeenheten på sjukhuset. Ibland finns också sjuksköterska, kurator och logoped med i hemrehabteamet. De patienter som främst blir aktuella för denna vårdform är strokepatienter i stabilt medicinskt tillstånd med milda till måttliga kvarstående symtom som bor i någorlunda närhet till strokeenhetens hemrehab-team. Man har beräknat att knappt hälften av strokepatienter på sjukhus kan bli aktuella för denna vårdform. Ett antal frågor finns att besvara i fortsatta studier kring denna relativt nya vårdform: Kan strokehemrehabilitering av strokepatienter också vara lämpligt för något mer allvarligt strokedrabbade patienter? Kan hemrehabilitering vara möjlig och fungera inom glesbygdsområden med längre avstånd till det specialiserade hemrehabiliteringsteamet? Det bör noga poängteras att strokehemrehabilitering fordras mycket god strokekompetens av det specialutbil- ▶

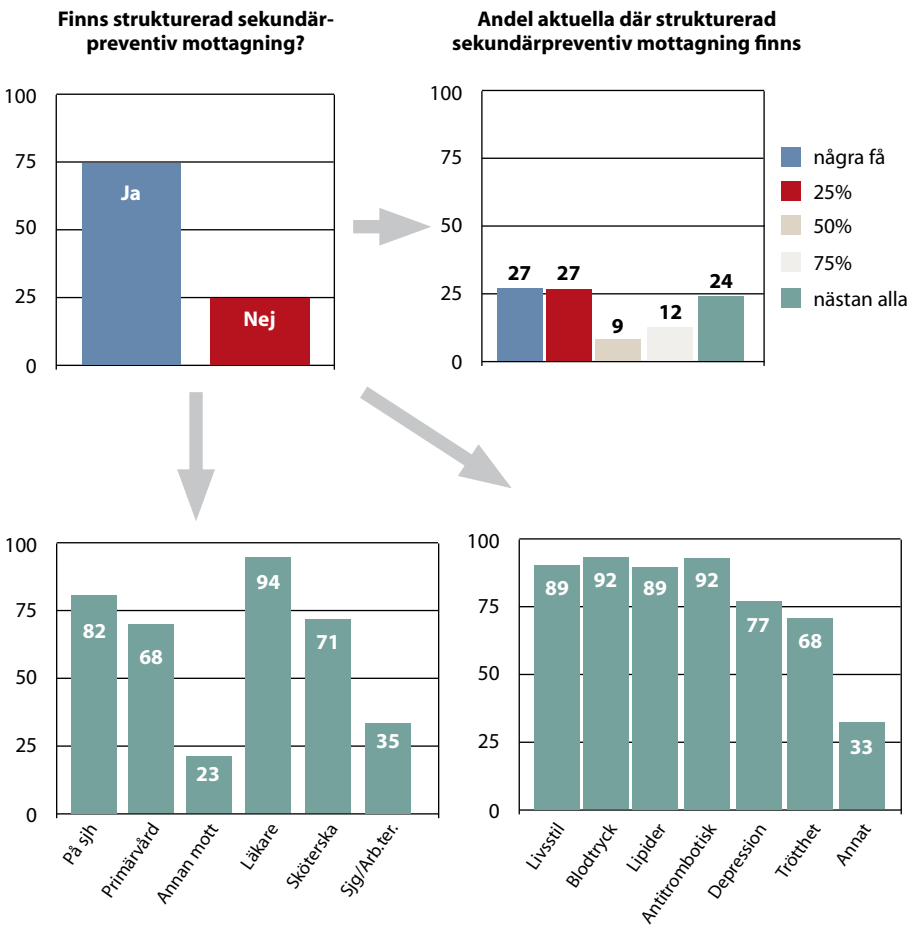
ANNONS

dade multidisciplinära teamet knutet till strokeenheten. Hemrehabiliteringsteam med blandade diagnosgrupper eller utan specifik strokekompetens och utan tillgång till läkare har ej visat gynnsamma effekter för strokepatienter.

Vad visar data? Hemrehabilitering av strokepatienter är en vårdform som finns tillgänglig i anslutning till drygt hälften av landets strokeenheter. Andelen patienter som blir aktuella är dock ofta litet med endast några enskilda fall.

Vad visar data? Drygt tre fjärdedelar av strokeenheterna har en organiserad strukturerad sekundärpreventiv öppenvårdsmottagning som oftast ombesörjs på sjukhuset eller i primärvården och som i regel bemannas av sköterska. Mer än hälften av strokeenheterna där sekundärpreventiv uppföljning planeras kan dock endast erbjuda uppföljning för en minoritet av stroke och TIA-patienterna (nästan inga eller upp till 25%). Innehållet i sekundärpreventiva mottagningarna fokuserar på livsstil, blodtryck, lipider och antitrombotisk behandling men inrymmer ofta också kartläggning och handläggning av sena komplikationer såsom depression och trötthet.

Ett exempel är att samtliga stroke- och TIA-patienter kallas en månad efter utskrivningen och träffar specialutbildad sköterska och läkare (från strokeenhetsteamet) som följer upp livsstilsfaktorer och insatt sekundärpreventiv antitrombotisk, antihypertensiv och lipidsänkande behandling. Patienten kommer tillbaka efter ytterligare en månad tills måluppfyllelse nåtts. För detta behövs i genomsnitt två besök per patient enligt en nyligt startad modell vid Umeå Strokecenter. Därefter remitteras patienten, välinställd, till sin distriktsläkare för fortsatta långsiktiga kontroller.



Slutsatser

Majoriteten (dock inte samtliga) av svenska strokeenheter där stroke- och TIA-patienter vårdas under akutskedet, erbjuder trombolysbehandling. Vissa sjukhus saknar dygnet-runt-täckning för stroketrombolys och några få sjukhus har ännu inte kommit igång med denna behandling som i nationella strokeriktlinjer från Socialstyrelsen ges högsta prioritet (prio 1). Karotisutredning görs på samtliga svenska strokeenheter. För att effektivisera denna behandling maximalt ska aktuella patienter opereras halv-akut, dvs. inom 14 dagar från symtomdebut (prio 2 i strokeriktlinjerna). Här finns fortfarande mycket utvecklingsarbete kvar; för att diagnosticera förekomst och grad av halskärlsförträngning används oftast ultraljud halskärl. Denna undersökning fanns inte tillgänglig på vart fjärde svenskt sjukhus vilket medför onödig tidsfördröjning. Framöver kan datortomografi hjärna med angiografi av halsens och hjärnans kärl (DT-angio) på sikt (efter ordentlig validering) ersätta ultraljudet – DT-angio kan utföras i direkt anslutning till DT-hjärna vid den rutinmässiga initiala undersökningen vilket skulle medföra avsevärt förkortad utredningstid av karotiskärlen.

De allra flesta strokeenheter har antingen en helt sammanhållen (obruten) vårdkedja eller vårdar strokepatienterna inneliggande på strokeenheten upp till 2–4 veckor vid behov. Flera strokeenheter inom storstadsregionerna har dock mycket korta vårdtider, ibland endast några dagar, vilket medför att den goda effekten av strokeenheten inte möjliggörs. Tidig utskrift från strokeenheten av medicinskt stabil strokepatient med milda till måttliga strokesymtom boende i viss närhet till strokeenheten är ett relativt nytt och attraktivt komplement till strokeenhetens senare del av vårdtid. Denna vårdform fordrar dock god strokekompetens av samtliga ingående i stroketeamet som är knutet till strokeenheten. Den fortsatta medicinska uppföljningen bör ske via en strukturerad sekundärpreventiv mottagning. Många strokeenheter har i och för sig möjligheter till uppföljning av medicinsk sekundärprevention och livsstilsfaktorer via egen öppenvårdsmottagning alternativt i samarbete med primärvården. Problemet är att endast en mindre andel av stroke- och TIA-patienter blir kallade till en sådan. Det finns positiva exempel på strukturerad strokemottagning (av liknande karaktär som koronarmottagning efter myokardinfarkt/instabil kranskärlssjukdom som görs i strokeenhetens öppenvårdsregi av strokesköterska och strokeläkare på samtliga stroke-/TIA-patienter som vårdats på strokeenheten med genomgång av livsstilsfaktorer och medicinsk måluppfyllelse. Den välinställda patienten remitteras därefter ut till sin primärvårdsläkare för fortsatta långsiktiga kontroller.

Per Wester
Professor, medicinsk chef
Umeå Strokecenter, Medicinkliniken,
Norrlands Universitetssjukhus,
901 85 Umeå,
per.wester@medicin.umu.se

ANNONS

Moderna insuliners effekter i klinisk praktik

Det är nu snart 90 år sedan den första patienten behandlades lyckosamt med insulin på Toronto University Hospital (1). Året efter erhöll Macleod och Banting nobelpriset i medicin för upptäckten. Tre decennier senare, 1958, togs ett nytt nyckelsteg inom insulinutvecklingen, som senare också skulle bli centralt för moderna insuliners utveckling. Insulinmolekylens struktur fastställdes och Sanger fick nobelpriset i kemi. Ett avgörande steg för forskningen om att förbättra insuliner kom när DCCT-studien 1993 ställde det utom allt tvivel att sänkning av blodsockret minskar riskerna för följdsjukdomar men samtidigt ökar riskerna för hypoglykemier (2). En kapplöpning startade mellan de olika företagen för att ta fram insuliner som mer effektivt kan sänka blodsockret och undvika hypoglykemier.

Grunden för utvärdering av läkemedels effekter är randomiserade kliniska kontrollerade prövningar (RCT:s) vilka generellt har det högsta evidensvärdet (3). Inom insulinområdet finns det dock flera faktorer som gör att kompletterande studier från klinisk praktik är av extra stor betydelse: 1) RCT:s har generellt inte varit blindade, det vill säga patienter och vårdgivare har vetat vilken behandling som förelegat. 2) patienter är i högre grad interaktiva vid insulinbehandling än vid många andra behandlingar (4, 5). För t.ex. en blodfettstablett är det rimligt att förmoda att den kommer ha en liknande effekt i klinisk praktik, men för insulinbehandling har speciella titreringsalgoritmer i RCT:s använts, vilket inte är fallet i klinisk praktik. Användandet av strikta algoritmer och supportande team i RCT:s jämfört med en pressad klinisk vardag på många vårdenheter, gör att överföringar av resultat blir svåra. Det är också välkänt att oblindade studier kan medföra olika former av bias beroende på att förväntningar kan påverka behandlingsresultat.

Under de senaste tio åren har fem moderna insuliner tillkommit på marknaden, utöver tidigare traditionella insuliner. I studier från klinisk praktik har vi studerat drygt 4000 patientjournaler för de två vanligaste basalinsulinerna, nämligen det mer traditionella NPH-insulinet (Insulatard) och det moderna insulinet glargin (Lantus) (6). Vi har också studerat det moderna måltidsinsulinet lispro (Humalog) i jämförelse mot humaninsulin (Actrapid) för drygt 1000 patienter (7). Studierna har utförts på såväl typ 1- som typ 2-diabetes under samtidig flerdosbehandling, det vill säga patienter som behöver både basinsulin och måltidsinsulin.

Patienter som bytt till insulin glargin och lispro från NPH-insulin respektive humaninsulin har sjunkit med ca 0,2 procentenheter i HbA1c. En förändring på 0,2 procentenheter kan vid en första anblick verka blygsam. Ställer vi det dock i ljuset av att patienter med typ 1-diabetes idag har i genomsnitt HbA1c 7,1% och att målvärden är <6%, så är 0,2 procentenheter en betydande del. Om en population som motsvarar antalet patienter med diabetes i Sverige skulle ha HbA1c drygt 7% och sjunka med 0,2 procentenheter, så har tidigare skattats att ca 1000 patienter färre årligen skulle få nytillkomna ögonskador (7, 8). Det ska då också beaktas att riskgradienten för nefro-, neuropati och amputationer är av samma grad och att HbA1c sannolikt också är av betydelse för hjärtinfarkt och stroke (9). Vi har också nyligen visat att antalet skador som förhindras enligt tidigare analyser sannolikt är ännu fler än man tidigare förstått, då man inte kunnat ta hänsyn till variationer i effekt över tiden (10). Således har sannolikt förändringarna i HbA1c som glargin och lispro lett till i klinisk praktik en betydelse för att förhindra följdsjukdomar.

Det är viktigt att notera att det finns en risk att effekter som vi sett i klinisk praktik inte nödvändigtvis har med själva insulineffekten att göra. Till exempel skulle patienter som byter till ett annat insulin samtidigt eventuellt kunna erhålla en intensifierad vård och insulinoptimering. Det bör dock noteras att resultatet i vilket fall är viktigt. Det kunde till exempel ha varit så att HbA1c inte alls hade förändrats i klinisk praktik, och i så fall hade vi inte haft någon effekt på följdsjukdomar. Vi kan nu känna en trygghet och ett stöd att de moderna insulinerna ger en nytta för våra patienter för att reducera följdsjukdomar.

En förutsättning för att uppnå stora patientmaterial från flera olika centra har varit att journalsystem på vissa vårdenheter inom diabetesområdet gör det möjligt att söka uppgifter om medicinering, riskfaktorer och följdsjukdomar på elektronisk väg (11). Internationellt byggs liknande system upp för stora patientgrupper (12, 13) och jag tror detta kan vara en nyckel till att kunna ha en effektiv klinisk forskning. ▶

ANNONS

Det skulle för alla forskare vara en stor fördel om ett krav ställdes på samtliga journalsystem att uppgifter om medicineringar, laboratorievärden, riskfaktorer och sjukdomsfall kunde uppsökas på elektronisk väg. Forskningspengar skulle då i mycket mindre utsträckning gå till att gå igenom journaler manuellt efter olika patientdata. Vidare skulle insamlingar till kvalitetsregister inom olika områden kunna ske automatiskt för att i den kliniska vardagen slippa använda tid till registrering av data. För företag är det självklart att det som går in i datorn ska kunna hämtas ut och användas till något, vilket också borde vara en självklarhet inom det medicinska området. Det skulle kunna spara mycket skattepengar som istället skulle kunna användas till vård för den enskilde patienten.

Marcus Lind
Leg. läkare, Medicinklinik 1
NU-sjukvården, Uddevalla

Referenser:
1. Majumdar SK. Glimpses of the history of insulin. Bulletin of the Indian Institute of History of Medicine (Hyderabad). 2001;31:57-70.
2. DCCT Study Group. The Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The New England Journal of Medicine. 1993;329:977-986.
3. Rosén M, Axelsson S, Lindblom J. Släng inte ut observationsstudier med badvattnet. Bedöm deras kvalitet i stället. Läkartidningen 2008; 45:3191
4. Home PD. Rapid-acting insulin analogues: when randomised clinical trial results do not help. Diabetic Medicine. 2000;17:Suppl 2:1–15.
5. Herman WH. Evidence-based diabetes care. Clinical Diabetes. 2002;20:22–3.
6. Österbrand M, Fahlén M, Odén A, Eliasson B. A method to predict the metabolic effects of changes in insulin treatment in subgroups of a large population based patient cohort. European Journal of Epidemiology. 2007;22:151-15.
7. Lind M, Fahlén M, Happich M, Odén A, Eliasson B. The effect of insulin lispro on glycemic control in a large patient cohort. Diabetes Technology & Therapeutics. 2009;11:51-6.
8. DCCT Study Group. The relationship of glycaemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial Diabetes. 1995;44:968-983.
9. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. British Medical Journal. 2000;321:405-412.
10. Lind M, Odén A, Fahlén M, Eliasson B. The true value of HbA1c as a predictor of diabetic complications: simulations of HbA1c variables. PLoS ONE. 2009;4:e4412.
11. http://www.journalia.se/
12. Tannen RL, Weiner MG, Xie D. Use of primary care electronic medical record database in drug efficacy research on cardiovascular outcomes: comparison of database and randomised controlled trial findings. British Medical Journal. 2009;338:b81.
13. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes diagnosis. The American Journal of Medicine. 2008;121:519-24.

BOKANMÄLAN

Reviderad upplaga av lärobok med ny titel

Nu kan vi ge en förhandsinformation om den tredje upplagan av *Kärlsjukdomar – lärobok i medicinsk angiologi* från Studentlitteratur.

Redaktörer för boken är som tidigare Folke Lindgärde, Jan Östergren samt undertecknad.

Boken har genomgått en omfattande revidering för att kunna svara upp mot det aktuella kunskapsläget.

Den nya upplagan har utvidgats med fem nyskrivna kapitel som behandlar: Hjärt- och kärlsjukdomarnas epidemiologi; Blödningskomplikationer vid blodförtunnande behandling; Förmaksflimmer och stroke; Akut extremitetsischemi samt Behandling av kärlpatienter i Primärvården med tonvikt på primär prevention. Författare till det sistnämnda kapitlet är distriktsläkarna Jan Håkansson och Anders Hernborg.

Dessutom har boken fått en ny titel: *Kärlsjukdom – Vaskulär medicin.*

Sammanlagt medverkar 30 specialister från hela landet som författare till bokens 25 kapitel.

Kärlsjukdom – Vaskulär medicin kommer i sin tredje utgåva att bli en alltmer komplett lärobok som spänner över vida områden från epidemiologi, kärlväggens anatomi och normalfysiologi, sjukliga processer i kärlväggen, rubbningar av koagulation och metabolism till kliniska manifestationer. Praktiska råd och konkreta förslag till handläggning av olika sjukdomstillstånd liksom återkoppling till fallbeskrivningar finns i flertalet av bokens kapitel.

Kärlsjukdom – Vaskulär medicin bör ha goda förutsättningar att bli en viktig kunskapskälla i utbildningen av läkare och sjuksköterskor, men också senare under deras specialisering, liksom i samband med fördjupningsstudier. Även för den färdiga specialisten bör den reviderade boken var till god nytta och vägledning.

Boken kommer ut från förlaget under senare delen av augusti 2009.

Tomas Thulin

ANNONS

Familjär hyperkolesterolemi
– en farlig men botbar sjukdom

Familjär hyperkolesterolemi (FH) är kanske den vanligaste metabola sjukdomen i befolkningen. Den är lika vanlig som diabetes mellitus typ 1. FH är också en av de mest välkarakteriserade sjukdomarna hos människa.

Sammantaget torde uppemot 30 000 individer ha sjukdomen i Sverige. Sjukdomen finns i två former, dels den vanliga heterozygota formen med en frekvens i befolkningen på ca 1/350–500, dels i en sällsynt homozygot form med en frekvens i befolkningen på ca 1/1 000 000. Vid heterozygota formen har sjukdomen ärvts från den ena föräldern medan vid den homozygota kommer anlagen från båda föräldrarna. FH kännetecknas av att den ärvs autosomalt dominant, vilket innebär att sjukdomen är lika vanlig hos män som hos kvinnor. Antingen ärver man sjukdomen eller inte och den ”hoppar” inte över någon generation. Har man inte ärvt sjukdomen för man den inte vidare.

Sjukdomen har beskrivits av flera, men kanske mest känd är den Oslobaserade doktorn Karl Muller, som skrev om sjukdomen redan 1934. Den kan förekomma i ökad frekvens i isolerade landsdelar. I Sverige har den bland annat kallats för ”Värmlandsjukan”, eftersom många människor är drabbade där. Likaså finns FH i en betydligt högre frekvens i Sydafrika bland ”Boerna” som flyttade till Sydafrika på 1820-talet. Ett förhållandevis stort antal av de nederländska och tyska familjer (Boer) som flyttade till Sydafrika hade sjukdomen. Möjligen bidrog detta till att den kände thoraxkirurgen Christiaan Barnard där kunde genomföra den första hjärttransplantationen 1967.

I plasma transporteras kolesterol av lipoproteiner. Alla celler kan bilda kolesterol, men vi är också beroende av ett tillskott via födan. Det gör att dietärt och i levern bildat kolesterol transporteras till celler som behöver kolesterol, t.ex. celler i binjurarna för syntes av hormoner som kortison. Den lipoproteinfraktion som transporterar huvuddelen av plasmas kolesterol är LDL (Low Density Lipoprotein). Vid familjär hyperkolesterolemi saknar cellerna LDL-receptorer varvid LDL ej kan tas upp normalt i cellerna utan stannar i blodbanan. Nivån i plasma stiger och LDL penetrerar kärlväggarna där det tas om hand av makrofager som tar upp det LDL som oxiderats. Makrofagerna omvandlas härvid till s.k. skumceller, som när de blir tillräckligt många bildar den tidiga atherosklerosen, åderförfettningen.

Bakom sjukdomen finns idag över 1 000 kända mutationer i genen på kromosom nummer 19, som kodar för den fullständigt karakteriserade LDL-receptorn. Kanske är det så att skälet till att det finns så många mutationer är att det i tider av dålig tillgång på föda är en fördel att ha FH. ”Patienter” med sjukdomen kan då på ett effektivare sätt ”spara” på sitt kolesterol. FH-patienter med den heterozygota formen får obehandlade i genomsnitt hjärtinfarkt i 45-årsåldern (män), respektive i 55-årsåldern (kvinnor). Homozygoter uppnår sällan tjugoårsåldern utan dör tidigt i hjärtinfarkt ofta före tio års ålder. Alla patienter med FH behöver dietrekommendationer och därutöver alltid medikamentell behandling. De homozygota kräver behandling med plasmaferes eller levertransplantation som tillägg till medicinsk behandling.

Patienter med FH karakteriseras av relativt kraftigt förhöjt plasmakolesterol (>10 mmol/l) samt senxantom och en anamnes på förhöjt kolesterol och tidiga hjärtinfarkter i släkten. Senxantom är i stort sett patognomont med sjukdomen och består av en inlagring av kolesterol under sträcksenor och på händer, knän, hälar och armbågar.

De senaste årens forskning har påvisat att det bakom sjukdomen ligger minst tre olika mekanismer. En är mutationer i genen som kodar för LDL-receptorn, den andra mutationer i genen för apo B som utgör strukturellt protein i LDL-partikeln, samt den tredje mutationer i enzymet som reglerar omsättningen av LDL-receptorer i cellerna. Alla leder de till kraftigt förhöjt LDL-kolesterol och sålunda också plasmakolesterol.

Tack vare upptäckten av de s.k. ”statinerna”, som selektivt hämmar bildningen av kolesterol, har prognosen för patienterna drastiskt förbättrats. Om patienter med FH identifieras i tidig ålder och behandlas uppnår de flesta normal livslängd. Vid vår mottagning går flera patienter med FH som är över 80 år gamla. Många är dock kranskärlsopererade.

I Sverige har vi varit relativt dåliga på att finna fall av FH. Okunniga kollegor och ointresse har gjort att vi hamnat på efterkälken. I Norge och framförallt Nederländerna har en hög andel av FH-patienterna kunnat identifieras och behandlas. Det har skett genom att resurser tillförts och lipidkliniker etablerats med specialutbildade sjuksköterskor, s.k. ”genetic field workers”. Dessa har sökt i ” indexpatienternas” familjer och naturligtvis identifierat mängder med nya fall och speciellt barn som kunnat erbjudas behandling tidigt.

Det är nu synnerligen glädjande att vi i Sverige har etablerat en patientförening för familjär hyperkolesterolemi *(www.fhsverige.se)* som företräder denna patientgrupp och som förhoppningsvis kan utöva påtryckning på myndigheter och andra organisationer, så att flera fall av FH kan identifieras i befolkningen och erbjudas en adekvat behandling. Kostnadseffektiviteten i detta sökande och behandlande är mycket hög.

Den genetiska diagnostiken utvecklas med en rasande fart och idag finns tillgängligt s.k. ”chips” som med hög säkerhet kan identifiera de mutationer i olika länder som är vanligast. I Finland, som har en mycket homogen befolkning, ligger få mutationer bakom de flesta fall av FH. I Sverige är bilden mer komplicerad och blir ännu mer komplex på grund av vårt stora antal invandrare. Med ”chipsen” som diagnostiskt hjälpmedel torde de flesta kända mutationer gå att identifiera även i Sverige. Detta kan ha stor betydelse framförallt hos barnen med FH eftersom de i vissa situationer kan vara lite knepiga. Många, framförallt flickor, väger relativt lite och pojkar är mycket fysikt aktiva, varför de kan ha lite falskt för låga kolesterolvärden.

Framför oss ligger ett angeläget arbete. Flera positiva faktorer talar entydigt för att vi inom en snar framtid kan hitta de flesta med FH i befolkningen, så att dessa kan erbjudas behandling för att förhindra framtida hjärtkärlsjukdomar hos denna utsatta grupp. Behandlingen med kolesterolsänkande ”statiner” är säker och behäftad med förhållandevis få biverkningar. Den kan påbörjas tidigt – kanske redan från tio års ålder.

Mats Eriksson
Karolinska universitetssjukhuset Huddinge
Mats.Eriksson@ki.se

Glykemisk kontroll vid typ 2-diabetes – Hur lågt kan man sjunka?

Påverkas risken att drabbas av makrovaskulära diabeteskomplikationer av intensiv glukoskontroll vid typ 2-diabetes? Frågan har ställts på sin spets mot bakgrund av resultaten från tre stora randomiserade studier. Genom ambitiösa behandlingsstrategier kunde den glykemiska kontrollen hållas mycket god för majoriteten av studiedeltagarna, men någon övertygande nytta av intensivbehandling var svår att påvisa. Tvärtom sågs i en av studierna ökad dödlighet bland de intensivbehandlade patienterna. Experimentella data talar för att hypoglykemier kan vara associerade med plötslig hjärtdöd, vilket kan vara en del av förklaringen.

Nyttan av att tidigt etablera god metabol kontroll vid nyupptäckt typ 2-diabetes har övertygande visats i UKPDS-studien, där nydiagnostiserade patienter med typ 2-diabetes randomiserades till konventionell behandling eller till intensiv behandling (med antingen insulin eller sulfonylurea-preparat). Vid studiens slut 1998 kunde man konstatera att risken att drabbas av mikrovaskulära komplikationer reducerats kraftigt och statistiskt signifikant hos de intensivbehandlade patienterna. Däremot fick man endast en gränsvärdessignifikant minskning av risken att drabbas av hjärtinfarkt. Hos en mindre grupp patienter med övervikt, som istället för med sulfonylurea eller insulin behandlades med metformin, befanns den totala mortaliteten inom studiens uppföljningstid dock vara signifikant lägre bland de metforminbehandlade patienterna än bland de konventionellt behandlade patienterna, vilket bidragit till att preparatet ofta lyfts fram som förstahandsval bland de perorala diabetesläkemedlen. Intressant nog noterades dock vid en långtidsuppföljning långt efter att huvudstudien avslutats att de patienter som tidigare utgjort den intensivbehandlade gruppen hade signifikant bättre prognos avseende risken att drabbas av makrovaskulära komplikationer jämfört med de patienter som tidigare utgjort den konventionellt behandlade gruppen.

Utifrån dessa data har det spekulerats i om det går att ytterligare förbättra prognosen för patienter med typ 2-diabetes genom ännu mer rigorös glykemisk kontroll än vad som uppnåddes i UKPDS, i analogi med de goda erfarenheterna från intensifierad behandling av blodtryck och lipider hos patienter med hög kardiovaskulär risk. Tre stora randomiserade studier har, med delvis olika upplägg, närmat sig denna fråga. De inte helt lättolkade resultaten från dessa högintressanta studier har, som tidigare kommenterats för Blodtryckets läsare av Carl Johan Östgren i rapporten från förra årets EASD-möte, varit föremål för intensiv debatt bland diabetologer och andra som intresserar sig för kardiovaskulär prevention.

ACCORD

ACCORD-studien (Action to control cardiovascular risk in diabetes) är en NIH-finansierad studie där patienter inkluderats från 77 centra i USA och Kanada. Den del av studien som avsåg att studera huruvida intensifierad glykemisk kontroll påverkar förekomsten av makrovaskulära diabeteskomplikationer bröts i förtid i februari 2008 sedan man observerat ökad dödlighet i den intensivbehandlade gruppen. Övriga jämförelser som görs inom ramen för ACCORD-studien är effekten av fenofibratbehandling jämfört med placebo samt effekten av blodtrycksbehandling med olika systoliska målblodtryck (< 120 mmHg vs < 140 mmHg). Dessa delar av studien pågår alltså fortfarande, och berörs inte närmare här. Inklusionskriterier var, förutom typ 2-diabetes och HbA1c ≥ 6,5 % enligt den metod som används i Sverige, antingen ålder 40–79 år samt manifest kardiovaskulär sjukdom eller ålder 55–79 år samt organskada (definierad som ateroskleros, albuminuri eller vänsterkammarhypertrofi) eller minst två riskfaktorer (lipidrubbning, hypertoni, rökning, obesitas). Sammanlagt randomiserades 10251 patienter till intensivbehandling (målvärde: HbA1c mindre än 5,0%) eller standardbehandling (målvärde: HbA1c 6,0 till 6,9%). Den primära utfallsvariabeln utgjordes av ett sammansatt effektmått: en kombinerad makrovaskulär utfallsvariabel bestående av icke dödlig hjärtinfarkt, icke dödlig stroke eller kardiovaskulär död. Den viktigaste sekundära utfallsvariabeln var total mortalitet. Patienterna följdes genomsnittligen i 3,5 år.

Efter ett års behandling hade de intensivbehandlade patienterna sjunkit i HbA1c från 7,1% vid studiestart till 5,4% (medianvärden). De konventionellt behandlade patienterna hade under samma tidsperiod sjunkit i HbA1c från 7,1% till 6,5% (medianvärden). Dessa HbA1c-nivåer bibehölls ungefärligen oförändrade under studietiden. Intensivbehandling var förenad med en signifikant ökad risk för total dödlighet inom studiens uppföljningstid (intensivbehandlade: 5,0%, konventionellt behandlade: 4,0%; hazard ratio 1,22; 95% KI 1.01–1.46). Däremot var risken att drabbas av någon i den primära utfallsvariablen ingående händelserna inte signifikant skiljd mellan grupperna.

Dead in bed?

Hur kan det komma sig att en intensiv behandling av en i epidemiologiska material så väl definierad riskfaktor som hyperglykemi var associerad med ökad dödlighet i ACCORD-studien? Olika förklaringsmodeller har framhållits men ingen har övertygande kunnat beläggas formellt genom de subgrupps- och *post hoc*-analyser som hittills utförts. En del av den ökade mortaliteten kan kanske förklaras av farmakologiskt inducerade hypoglykemier – de intensivbehandlade patienterna hade tre gånger så hög risk att drabbas av assistanskrävande hypoglykemi jämfört med patienterna i den konventionellt behandlade gruppen.

Hypoglykemier är associerade med ökade koncentrationer av cirkulerande katekolaminer och även med sjunkande kaliumnivåer, vilket i sin tur kan öka risken för livshotande arytmier. Sambandet mellan nattliga hypoglykemier och kardiella arytmier visades nyligen mycket elegant i en liten brittisk studie, där 25 patienter med typ 1-diabetes genomgick samtidig 24-timmars-EKG-registrering och kontinuerlig glukosmonitorering (CGMS) vid två tillfällen. Sammanlagt registrerades 13 episoder av nattlig hypoglykemi (glukos <3,5 mmol/L). Den genomsnittliga durationen av dessa nattliga hypoglykemier var 68 minuter. Den genomsnittliga QT-tiden under pågående hypoglykemi var signifikant längre än vad som registrerats hos samma patient under en lika lång tidsperiod med normalt glukosvärde (glukos > 5,0 mmol/L). Man noterade även hos åtta patienter att under pågående hypoglykemi förekom rytmrubbningar som hos dessa patienter inte registrerades vid normala glukosvärden, såsom sinusbradykardi och ventrikulära extraslag. Studien ger stöd åt tanken att det vid diabetes finns en koppling mellan risken för hypoglykemier och plötslig hjärtdöd – så kallat ”dead in bed syndrome”. Om så är fallet, är det rimligt att anta att god metabol kontroll som kan uppnås med läkemedel som inte medför ökad risk för hypoglykemier, exempelvis metformin, är riskfritt även i de lägre intervallen av HbA1c.

ADVANCE

Resultaten av blodsockerarmen av ADVANCE-studien (Action in diabetes and vascular disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation) presenterades i samma nummer av tidskriften New England Journal of Medicine som ACCORD-studien. Patienterna i ADVANCE hade rekryterats från 215 centra i Asien, Australien, Europa och Nordamerika. Samtliga 11140 patienter som ingick i glukosarmen i ADVANCE-studien var över 55 år gamla och hade typ 2-diabetes samt antingen mikro- eller makrovaskulära komplikationer eller ytterligare minst en kardiovaskulär riskfaktor. Däremot fanns varken inklusions- eller exklusionkriterier som var kopplade till graden av metabol kontroll vid studiestarten. Även i ADVANCE testades flera frågeställningar samtidigt: resultaten från jämförelsen mellan placebobehandling och kombinationsbehandling med ACE-hämmaren perindopril + det i Sverige ej tillgängliga diuretikapreparatet indapamid har redan publicerats, och visade som bekant att den aktiva behandlingen medförde lägre mortalitet inom studiens uppföljningstid. Men hur förhöll det sig då med effekten av intensifierad blodsockerkontroll? Jo, patienterna randomiserades till antingen intensivbehandling med målsättningen att uppnå ett HbA1c-värde mindre än 5,5% enligt den metod som används i Sverige, med gliclazide (ett sulfonylurea-preparat i depå-beredning) som förstahandsval, eller till standardbehandling där HbA1c-mål sattes enligt lokala riktlinjer men där gliclazid ej fick ingå i behandlingsarsenalen (andra SU-preparat var dock tillåtna). Vid studiestart var medianvärdet för HbA1c i bägge grupperna 6,2% enligt den metod som används i Sverige. Den genomsnittliga uppföljningstiden var 5 år, och när studien avslutades var median-HbA1c i den intensivbehandlade gruppen 5,3% och i den konventionellt behandlade gruppen 6,0%. Den primära utfallsvariabeln utgjordes av ett kombinerat makro- och mikrovaskulärt effektmått. Risken att drabbas av antingen icke dödlig hjärtinfarkt, icke dödlig stroke eller kardiovaskulär död skiljde sig inte åt mellan grupperna, men risken att drabbas av ny eller förvärrad nefropati, framför allt proteinuri, var signifikant lägre i den intensivbehandlade gruppen. Detta fick till följd att intensivbehandling var associerad med signifikant lägre risk att drabbas av någon i den primära utfallsvariabeln (icke dödlig hjärtinfarkt, icke dödlig stroke, kardiovaskulär död, ny eller förvärrad nefropati eller retinopati) ingående händelserna men någon effekt på risken att drabbas av makrovaskulära komplikationer sågs alltså inte. Man kan emellertid inte utesluta att en längre uppföljningstid skulle ha avslöjat en mer övertygande nytta av intensivbehandlingen.

VADT

I den minsta av de tre stora nyligen publicerade diabetesstudierna, VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), deltog 20 centra i USA. Militärveteraner (majoriteten var således män) med typ 2-diabetes rekryterades. Ett inklusionskriterium var att HbA1c vid inklusionstillfället var ≥ 6,5% enligt den metod som används i Sverige trots maximal dos av ett peroralt antidiabetikum eller insulinbehandling. 1191 patienter randomiserades till antingen intensivbehandling eller till konventionell behandling. Målsättningen var att, med valfria läkemedel, erhålla ett HbA1c-värde i intensivgruppen som låg 1,5 procentenheter lägre än i den konventionellt behandlade gruppen. Medianuppföljningstiden var 5,6 år. Inga andra studiearmar ingick i denna studie, ▶

Studie	ACCORD	ADVANCE	VADT
n	10251	11140	1791
Ålder	62 år	66 år	60 år
Diabetesduration	10 år	8 år	12 år
HbA1c-mål för intensivbehandling	< 5,0 %	< 5,5 %	Sänkning med 1,5 %-enheter
Uppnått median-HbA1c	5,4 % vs 6,5 %	5,3 % vs 6,0 %	5,9 % vs 7,4 %
Total mortalitet	5,0 % vs 4,0 % *	8,9 % vs 9,6 %	11,8 % vs 10,5 %
Kardiovaskulär mortalitet	2.6 % vs 1.8 % *	4.5 % vs 5.2 %	4,5 % vs 3,7%

Vid alla jämförelser avses intensivbehandlade vs konventionellt behandlade.
Jämförelser markerade med *utföll statistiskt signifikant.
Observera att HbA1c-värdena här liksom i texten redovisas omräknade till svensk metodik, alltså 1 procentenhet lägre än vad som anges i originalpublikationerna.

> De nya studierna lär oss att om blodtryck och blodfetter behandlas noggrant, så är en aggressiv blodsockersänkande strategi med sikte på HbA1c-värden under 6% av tveksamt värde för prevention av makrovaskulära diabeteskomplikationer, och ett sådant förfarande kan till och med vara associerad med ökad dödlighet.

men blodtryck och blodfetter behandlades enligt riktlinjer, och alla patienter som inte hade kontraindikationer fick statinbehandling. Man lyckades separera HbA1c-värdena som planerat. Medianvärdet i den intensivbehandlade gruppen var 5,9% och i den konventionellt behandlade gruppen 7,4%. Risken att drabbas av antingen icke dödlig hjärtinfarkt, icke dödlig stroke eller kardiovaskulär död skiljde sig inte åt mellan grupperna. Man studerade även mikrovaskulära diabeteskomplikationer, men fann inte heller någon signifikant skillnad mellan grupperna avseende risken att utveckla retinopati eller försämras i njurfunktion, annat än en gränsvärdessignifikant trend mot minskad risk för progress av albuminuri.

Kliniska implikationer

Sanofi Aventis arrangerade i januari i år ett uppskattat symposium på Sheraton Hotel i Stockholm, där värdet av intensifierad glukosbehandling vid typ 2-diabetes diskuterades ingående och där tillfälle gavs för diskussion och tolkning av studieresultaten från framförallt ACCORD och ADVANCE. Viktiga skillnader mellan studierna belystes, bland annat framkom att i ACCORD arbetade man med ett väldigt ”aggressivt” titreringsschema vid dosjustering/tillägg av de blodsockersänkande läkemedlen: man titrerade utifrån såväl fastevärden, postprandiella glukosvärden som HbA1c-värden. I ADVANCE däremot, var man enligt studieprotokollet inte tvingad att intensifiera behandlingen utifrån postprandiella glukosvärden.

Patienterna i de konventionellt behandlade grupperna i ACCORD och ADVANCE kan inte anses haft en dålig metabol kontroll och resultaten skall inte tolkas som att de glykemiska målen vid behandling av typ 2-diabetes är oviktiga – men vad menar vi egentligen med god metabol kontroll och var går gränsen mellan ambitiösa HbA1c-mål och farligt låga värden? Rimligtvis ser den gränsen olika ut för olika patienter med olika behandling. Om HbA1c-värden under 6% kan uppnås med exempelvis metformin som monoterapi finns det enligt min uppfattning ingen anledning att misstänka att patienterna utsätts för fara, men hur gör vi när HbA1c ligger strax över 6% och vi överväger tillägg av exempelvis ett SU-preparat eller insulinbehandling, vilket rekommenderas i de nu aktuella internationella riktlinjerna?

Slutligen betonades att den intensifierade glykemiska kontrollen i ACCORD, ADVANCE och VADT skedde mot bakgrund av bättre kontroll av andra viktiga riskfaktorer, främst blodtryck och lipidnivåer än vad som var fallet i t.ex. UKPDS-studien, vilket kan ha bidragit till att det totala antalet kardiovaskulära händelser hölls lågt. Sammanfattningsvis kan sägas att de nya studierna lär oss att om blodtryck och blodfetter behandlas noggrant, så är en aggressiv blodsockersänkande strategi med sikte på HbA1c-värden under 6% av tveksamt värde för prevention av makrovaskulära diabeteskomplikationer, och ett sådant förfarande kan till och med vara associerat med ökad dödlighet.

Referenser

Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes (ACCORD). N Engl J Med 2008; 358:2545-59.

Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes (ADVANCE). N Engl J Med 2008; 358: 2560-72.

Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes (VADT). N Engl J Med 2009; 360: 129-139.

Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes – the “dead in bed” syndrome revisited. Diabetologia 2009; 52: 42-45.

Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetologia 2009; 52: 17-30.

Fotnot: I hela artikeln och i tabellen anges HbA1c-värden omräknade till svenska förhållanden, vilket motsvarar 1 procentenhet lägre värden än vad som anges i originalpublikationerna.

Magnus Wijkman

ANNONS

Viktigt för nya och gamla medlemmar!

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin (SVM) bildades 2007 genom att förena Svensk förening för medicinsk angiologi och Svenska hypertonisällskapet. Föreningen är associerad till Svenska läkaresällskapet, samt till European Society of Hypertension och International Society of Hypertension.

Genom sammanslagningen skapar vi en ny starkare förening med en bredare förankring inom kardiovaskulär medicin. Vi vill verka för att utveckla nationell forskning, utbildning och kunskapsspridning inom området kardiovaskulär medicin och prevention.

Föreningen behöver nu uppdatera sitt medlemsregister och vi vill också inkludera en elektronisk adress för att snabbare kunna distribuera viktig information.

Som medlem i föreningen får Du kontinuerlig information inom området vaskulär medicin, föreningens tidskrift fyra gånger om året och möjlighet att delta i föreningens aktiviteter. Årsavgiften är (2009) endast 100 kr.

För **tidigare medlemmar i Svensk förening för medicinsk angiologi** övergår medlemskapet i den nya föreningen. Årsavgiften betalas på samma sätt som tidigare. Var snäll **skicka nu in uppgift** om elektronisk adress till föreningen. Vid behov korrigerar Du adressuppgifterna. Gå in på föreningens hemsida *www.hypertoni.org* eller skicka in nedanstående talong eller sänd dessa uppgifter till *charlotte.lowenhielm@gmail.com*.

För **tidigare medlemmar i Svenska hypertonisällskapet** övergår medlemskapet i den nya föreningen. Under 2008 och 2009 är dessa medlemmar befriade från årsavgiften. Var snäll **skicka nu in uppgift** om elektronisk adress till föreningen. Vid behov korrigerar Du adressuppgifterna. Gå in på föreningens hemsida *www.hypertoni.org* eller skicka in nedanstående talong eller sänd dessa uppgifter till *charlotte.lowenhielm@gmail.com*.

Nya medlemmar är hjärtligt välkomna till Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin.
Anmäl genom att gå in på föreningens hemsida *www.hypertoni.org* eller skicka in nedanstående talong eller sänd uppgifterna tilll *charlotte.lowenhielm@gmail.com.*

Vänliga hälsningar
Thomas Kahan
Ordförande

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

För- och efternamn* _____

Befattning* _____

Arbetsplats* _____

Gatuadress*
(för utskick av tidskriften)_____

Postnummer och postadress*
(för utskick av tidskriften)_____

Gatuadress
(för betalning – om annan än för tidskriften) _____

Postnummer och postadress
(för betalning – om annan än för tidskriften) _____

E-post* _____

* = obligatorisk uppgift

ANNONS

SSTH Symposium 2009

Förvärvad hemofili

Vid SSTH:s möte i Jönköping presenterade jag en översiktsföreläsning om förvärvad hemofili. Föreläsningen inleddes med en presentation av dr Ann-Christin Olsson med ett fall av så kallad förvärvad hemofili A från Jönköping.

Hemofili förekommer inte bara i medfödd form utan det finns också patienter som utvecklar antikroppar mot koagulationsfaktorer utan att vara födda med blödarsjuka. Detta tillstånd är ovanligt. Om förvärvad hemofili A uppträder så riktas oftast antikropparna mot koagulationsfaktor VIII, men det förekommer även mot von Willebrandfaktorn, FV, FII, FIX, FX och FXIII.

I en brittisk kohortstudie med alla rapporterade fall av förvärvad hemofili A i England under två år publicerad av Collins och medarbetare fann man att medelåldern för drabbade patienter var 78 år. Incidensen av förvärvad hemofili A var i denna undersökning 1,48/ miljon invånare vilket stämmer med uppskattade svenska siffror. Diagnosen förekommer endast undantagsvis hos barn. Och flertalet patienter är gamla. Orsaken till utveckling av antikroppsbildning är inte känd men det finns en association med olika bakomliggande tillstånd såsom reumatoid artrit, SLE, olika cancersjukdomar. Förvärvad hemofili A kan även uppstå under graviditet eller i postpartumperioden.

Symtom

Till skillnad från den medfödda hemofilin där kardinalsymtomet är ledblödningar så har patienter med förvärvad blödarsjuka sällan ledblödningar, utan de typiska symtomen är stora mjukdels- och/eller hudblödningar, gastrointestinala blödningar, intracerebrala blödningar – men blödning på andra lokalisationer förekommer också.

Diagnostik

Vid misstanke om diagnosen har man stor hjälp av analys APTT som ofta är kraftigt förlängd vid förvärvad hemofili A. Därefter analyserar man vidare FVIII eller vid misstanke om annan faktorbrist ytterligare faktorer. Antikroppar analyseras med specifika test.

Behandling

Behandling av blödning

Vid förvärvad hemofili behöver man dels ta ställning till hur blödningarna, som i många fall är omfattande och stora, ska behandlas. På grund av förekomsten av antikroppar svarar patienten ofta inte på tillförsel av FVIII utan man behöver använda sig av s.k. bypassing agent antingen i form APCC (FEIBA®) eller aktiverad rekombinant FVII (Novoseven®) ofta med tillägg av tranexamsyra. Behandling med faktor-VIII-koncentrat kan vara möjlig vid låga titrar av antikroppar liksom DDAVP (Octostim®).

Immunsuppression

Eftersom sjukdomen är så ovanlig saknas data från randomiserade studier som underlag för behandlingsbeslut.

För att eradikera antikropparna vid förvärvad hemofili A används i första hand oftast steroider (1mg/kg) och/eller Sendoxan peroralt (1–2 mg/kg per dag). I andra hand eller vid kontraindikation för andra medel används rituximab. Andra cytostatikakombinationer finns beskrivna liksom plasmaferes och cyklosporinbehandling.

Prognos

Eftersom de drabbade patienterna oftast är äldre är det inte ovanligt med biverkningar relaterade till den immunosuppressiva behandlingen med infektioner och diabetes och i den brittiska översikten var mortaliteten hög. Det kan dock sägas att det ofta är en tacksam sjukdom att behandla med god möjlighet att få patienten i remission, däremot kan behandlingen av blödningarna ofta vara svårare. Risken att återinsjukna i förvärvad hemofili vid uppnådd remission är liten.

Slutligen presenterades kort två ovanligare fall från Karolinska med ett fall av förvärvad FXIII-brist och ett fall av antikroppar mot FII med blödningssymtom hos en ung flicka med senare SLE-diagnos.

Margareta Holmström
Överläkare, med dr
Koagulationsmottagningen
Hematologiskt Centrum
Karolinska universitetssjukhuset i Solna

SSTH – Sammanfattning från styrelsens timme och SSTH:s årsmöte 2009.

Under det gångna året har styrelsen haft kontakt med Socialstyrelsen med anledning av föreningens förslag att skapa nationella riktlinjer kring antikoagulantiabehandling. Socialstyrelsen uppfattar frågan som viktig, men inväntar en förstudie kring riktlinjer för utarbetande av riktlinjer vilket gör att man vill avvakta med att ta beslut i frågan. Vi i styrelsen är eniga om att det är väldigt viktigt att uppdraget ges ett tydligt mandat från Socialstyrelsen för att riktlinjerna ska få genomslagskraft, och vi har därför inte påbörjat något eget arbete med gemensamma riktlinjer.

Under tiden så arbetar styrelsen och till styrelsen adjungerade med olika utbildningsaktiviteter. I november planeras en SK-liknande kurs i tre dagar i ämnet trombos och blödning ur ett akutperspektiv. Kursen kommer att ges på Karolinska, Solna. I december kommer en fortbildningsdag om monitorering och reversering av nya och gamla antikoagulantia. Information och kallelser kommer att finnas på hemsidan i god tid innan respektive möte.

Under 2008 har föreningen även inlett ett samarbete med Svensk förening för Hypertoni, stroke och vaskulär medicin och tidningen Blodtrycket, numera Vaskulär Medicin, vilket ger föreningen en möjlighet att bättre sprida information om vår verksamhet. Dessutom får medlemmarna tillgång till andra intressanta möten och nyheter inom det kardiovaskulära ämnesområdet.

Styrelsens timme följdes av SSTH:s årsmöte. Margareta Holmström och Anders Själander omvaldes som skattmästare respektive sekreterare. Glädjande nog fick även övriga medlemmar i Styrelsen och ordförande fortsatt förtroende av medlemmarna. Föreningens ekonomi har förbättrats och vi gjorde ett visst överskott 2008 vilket är välbehövligt för att ge möjligheter för den fortsatta verksamheten.

Gerd Lärfars
Ordförande i SSTH

ANNONS

SSTH Symposium 2009

Nya trombocythämmare

Fackprogrammet inleddes på torsdag förmiddag av professor Paul Hjemdahl med föredraget *"Nya trombocythämmare – Farmakologens perspektiv".*

Den mest använda trombocythämmaren är acetylsalicylsyra (aspirin). Man har inte visat någon förbättrad skyddseffekt av att höja dosen över 75 mg, men med högre doser får man allt mer av systemeffekter och biverkningar. En möjlig ytterligare negativ effekt av högre dos är en hämning av bildningen av antitrombotiska prostaglandiner i kärlväggen. Ett mycket omskrivet ämne är aspirinresistens, som kan bero på: 1) en specifik defekt, det vill säga att enzymet COX-1 är förändrat och inte hämmas, sannolikt mycket sällsynt 2) en kvarstående (ospecifik) hög trombocytaktivitet 3) dålig följsamhet eller 4) att andra mekanismer än trombocyternas aktivitet kan vara orsaken till nya ischemiska händelser. I studier har man visat att anamnestiska uppgifter om följsamhet är opålitliga. För den som vill läsa mer rekommenderas två översiktsartiklar på engelska[1,2]. På svenska finns[3].

Clopidogrel (Plavix®) hämmar irreversibelt den viktigaste trombocytreceptorn för ADP, P2Y12. Läkemedlet är en pro-drug och måste först metaboliseras i levern. Både absorptionen av clopidogrel och den metabola bioaktiveringen varierar mellan individer. Den aktiva metaboliten har en halveringstid på några få minuter. Behandlingen inleds med en laddningsdos, förr 300 mg numera oftast 600 mg som är mer effektiv. Har man gjort uppehåll för exempelvis en operation bör man återuppta behandlingen med en ny laddningsdos. Det är en stor intra-individuell spridning i effekt på trombocyternas svar på ADP och i effekten av clopidogrelbehandling. I en managementstudie har man nyligen visat en god effekt av att styra dosen med hjälp av mätning av effekten på trombocyten (en flödescytometrisk metod, VASP-fosforylering)[4]. Även "clopidogrelresistens" och möjligheterna att styra behandlingen individuellt med hjälp av trombocytfunktionstestning tilldrar sig för närvarande mycket intresse. Olika tester ger emellertid olika resultat och strategier för att hantera "dåliga responders" har ännu inte dokumenterats. Detta befinner sig fortfarande på forskningsstadiet. Ett nytt läkemedel med samma verkningsmekanism, prasugrel, har lika stor spridning i effekt men i rekommenderad dos en högre medeleffekt och effekten kommer något snabbare efter laddning med 60 mg. TRITON-studien visade en gynnsam effekt i jämförelse med clopidogrel som främst betingades av skillnader under de första dagarna av behandlingen, men man jämförde med clopidogrel i laddningsdos 300mg[5]. AstraZeneca har utvecklat en oral revesibel hämmare av P2Y12 som har aktiv substans, ticagrelor (AZD6140). Halveringstiden är kort och effekten försvinner snabbt vid utsättning, till skillnad från clopidogrel och prasugrel. En fas 3-studie (PLATON) beräknas bli klar under senare i år. Likadan verkningsmekanism har cangrelor som måste ges intravenöst, halveringstiden är <10 minuter och full trombocytfunktion återfås efter 60–100 minuter. En fas 3-studie på PCI-patienter väntas bli klar 2010.

Sedan fortsatte professor David Erlinge med föredraget *"Nya antikoagulantia och nya trombocythämmare – Kardiologens perspektiv"*. Vad vill då en kardiolog ha av ett antitrombotiskt läkemedel? 1) Det ska förhindra alla hjärtinfarkter, stenttromboser och stroke 2) ha en förutsägbar effekt – inga "poor responders" 3) lång halveringstid – vilket är bra om patienten ibland glömmer ta sin tablett 4) en antidot så att effekten kan brytas vid behov 5) inga allvarliga blödningar 6) kostnadseffektivitet . Ökad blödningsbenägenhet är farligt, blödningar är kopplat till död för hjärtpatienter, se artikel av Eikelbom et al[6].

Som även påpekades av Paul Hjemdahl finns ännu inga studier som visar att någon tilläggsbehandling eller ändrad behandling hjälper patienter med s.k. aspirin- eller clopidogrelresistens. För att undersöka om patienternas svar på clopidogrel finns flera metoder/instrument, mest dokumentation finns för VerifyNow och VASP, för det nya patientnära instrumentet Multiplate, som mäter trombocytaggregation i helblod med impedansförändring finns än så länge få studier. I Lund använder man VerifyNow och VASP i kliniken i viss utsträckning. Vad gör man i Lund med patienter som är "poor responder" för clopidogrel? 1) Ger dubbeldos i tvådosförfarande 2) Ger Cilostazol (Pletal®) som hämmar nedbrytingen av c-AMP, kan få en synergieffekt med clopidogrel. Man har sett att diabetiker fått bättre effekt i VASP-analysen 3) Byter till ticlopedin (Ticlid®) som ofta har bättre effekt, kolla effekt efter byte. Än så länge är dessa behandlingsstrategier inte evidensbaserade. David tog också upp nya antikoagulantia i sitt föredrag.

1. Krasopoulos, G.; Brister, S. J.; Beattie, W. S.; Buchanan, M. R., Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008**,** 336, (7637), 195-8.
2. Hjemdahl, P., Should we monitor platelet function during antiplatelet therapy? *Heart* 2008**,** 94, (6), 685-7.
3. Hillarp, A., [Acetylsalicylic acid resistance--clinical diagnosis with unclear mechanism]. *Lakartidningen* 2004**,** 101, (45), 3504-6, 3508-9.
4. Bonello, L.; Camoin-Jau, L.; Armero, S.; Com, O.; Arques, S.; Burignat-Bonello, C.; Giacomoni, M. P.; Bonello, R.; Collet, F.; Rossi, P.; Barragan, P.; Dignat-George, F.; Paganelli, F., Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009**,** 103, (1), 5-10.
5. Montalescot, G.; Wiviott, S. D.; Braunwald, E.; Murphy, S. A.; Gibson, C. M.; McCabe, C. H.; Antman, E. M., Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009**,** 373, (9665), 723-31.
6. Eikelboom, J. W.; Mehta, S. R.; Anand, S. S.; Xie, C.; Fox, K. A.; Yusuf, S., Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006**,** 114, (8),

Tomas Lindahl
Adj. professor & överläkare,
Klinisk kemi
Universitetssjukhuset i Linköping

ANNONS

SSTH Symposium 2009

Kvinnor, östrogen och trombossjukdom

En dramatisk inledning av föreläsningen av Per Morten Sandset från Universitetssjukhuset Ullevål i Oslo beskrev den debatt som startat i Norge 2007 i samband med fem dödsfall. Debatten innehöll synpunkter på p-piller till unga friska kvinnor med de risker som kvarstår jämfört med möjligheten att effektivt förhindra abort. Föreläsningen var uppbyggd kring den redan kända kliniskt relevanta risken för arteriell och venös trombos vid användning av kombinerade orala preventivmedel och orala postmenopausala hormoner innehållande östrogen och progesteron. Den protrombotiska effekten är huvudsakligen beroende på dos östrogen och hur den administreras, medan progesteron tycks verka genom att förändra den effekten. Föreläsaren påpekar att riskökningen med hormonbehandlingen är liten, vilket stämmer med tidigare studier som visat de marginella förändringar som uppkommer hos flertal ingående komponenter i koagulation och fibrinolyssystemet. Per Morten Sandset påpekar att senare undersökningar understryker att koagulationen är och måste vara väl balanserad, annars kan små förändringar inducera trombinbildning och därigenom starta processen trombossjukdom. Det är därför möjligt att relativt små förändringar i hemostasens olika komponenter, till och med inom normalt referensområde, kan vara betydelsefulla för trombosrisk.

Foto: Tomas Lindahl

Per Morten Sandset

Föreläsaren påpekade att Rosendaal redan 1999 påpekade att VTE är en multifaktoriell sjukdom där ålder, tidigare trombos och övervikt ger en individuell risk som ytterligare något kan påverkas av trombofilifaktorer och inflammationsstatus till en högre risk och vid blödarsjuka till en lägre risk.

Genom att reducera östrogenkomponenten i orala preventivmedel (OC) från etinylöstradiol mer än 50 mikrogram i första generationens p-piller till mindre än lika med 30 mikrogram i andra och tredje generationens p-piller har tromboskomplikationer signifikant minskat. Ytterligare sänkning till 15–20 mikrogram har endast haft marginell effekt och därmed kan tröskelnivån beträffande administrering av östrogen anges. Att olika sorters progesteron har olika möjligheter att påverka trombosrisken visas med tredje generationens OC som ger 1,7 x högre risk för VTE än andra generationens med samma östrogen dos. Dock ingen påvisbar risksänkning för arteriell trombos. Data från de s.k. fjärde generationens p-piller ger minimum samma risksiffror som för tredje generationens.

Hormonterapi och risk för VTE i postmenopausal ålder undersöktes för c:a 10 år sedan i en riskgrupp kvinnor (med tidigare trombos) av Per Morten Sandset. Kvinnorna randomiserades till placebo eller konventionell dos östrogen (2 mg 17 β-estradiol) och progestin. Studien avbröts prematurt på grund av data som talade för klart ökad risk för ny VTE vid östrogenbehandling. Epidemiologiska studier påpekade länge den enbart positiva effekten av östrogen på kärlväggen. Man fortsatte dock studier med lägre (halva dosen av den konventionella) östrogeninnehåll och fann då en lägre påverkan på koagulationsfaktorer. Ännu saknas data innehållande progesteronets betydelse vid oral postmenopausal terapi. Senare år har även östrogenanaloger såsom tibolone och raloxifene studerats. Ingen aktivering av koagulationen vid transdermal behandling har noterats, vilket skulle stämma med kliniska studier. Detta till skillnad från transdermal hormonbehandling som preventivmedel!

Den aktivering Per Morten Sandset noterat i de postmenopausala studierna var förhöjda fragment 1+2 och D-dimer men främst en förändring i hämmare där antitrombin och protein C sjönk 10%, TFPI aktivitet 15% och fritt TFPI med 30%. PM Sandset har visat att fritt TFPI har stor betydelse för förvärvad APC-resistens och kanske den största betydelsen. Tidigare har andra visat att förvärvad APC-resistens beror på fritt protein S och SHBG. Ytterligare arbete för att hitta surrogatmarkörer eller scoresystem återstår.

Föreläsaren påpekade att Rosendaal redan 1999 påpekade att VTE är en multifaktoriell sjukdom där ålder, tidigare trombos och övervikt ger en individuell risk som ytterligare något kan påverkas av trombofilifaktorer och inflammationsstatus till en högre risk och vid blödarsjuka till en lägre risk. Det är viktigt att hitta surrogatmarkörer: 1) Eftersom den största risken för trombos inträffar första året vid behandling (första halvåret) även när hänsyn tagits till kända riskfaktorer och 2) eftersom känsligheten för östrogen varierar hos individer.

Høibraaten Else Increased risk of reccurent venous thromboembolism during Hormone replacement therapy TH 2000;84:961-7.

Kemmeren JM Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis BMJ 2001;323:1-9.

Rosendaal FR Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999;353:1167-73.

Katarina Bremme
Karolinska universitetssjukhuset Solna

ANNONS

SSTH Symposium 2009

Nya antikoagulantia

Dr Henry Eriksson från Östra sjukhuset i Göteborg pratade om nya antikoagulantia vid venös tromboembolism (VTE).

Gamla Waran har sina begränsningar som alla vet – effekten är långsam (kräver heparin), doseringen har stor inter- och intraindividuell variabilitet, interaktionerna är många (både med läkemedel och föda), effekten sitter i länge , akut reversering är kostsam och det behövs monitorering. Därutöver kommer risk för blödningar. Av 118 dödsfall på grund av läkemedelsbehandling i Sverige 2005 beror c:a hälften på Waranbehandling.

Hepariner å andra sidan är beroende av antitrombin, kan inte hämma koagulationsfaktorer bundna till fibrin; ges endast parenteralt, har animalisk ursprung och smalt nytta/riskområde samt innebär liten men befintlig risk för utveckling av heparininducerad trombocytopeni (HIT).

Forskningen kring nya medel har därför pågått länge. Lika länge har debatten om vilken faktor i koagulationskaskaden som skulle vara bäst att hämma varit igång. De flesta av nya antikoagulantia har aktiverad faktor X (FXa) eller trombin (FIIa) som target.

Sedan relativt nyligen har en direkt faktor Xa-hämmare (rivaroxaban – ”Xarelto”) och en trombinhämmare (dabigatran – ”Pradaxa”) godkänts i Sverige som trombosprofylax efter ortopedisk kirurgi.

Rivaroxaban har visat sig ej vara sämre än vanlig profylax med enoxaparin 40 mg x 1, med imponerade relativ risk reduktion (RRR) på 70% vad gäller total venös tromboembolism (VTE) i RECORD 1-studien (höftkirurgi). Nästan lika bra resultat blev i studien efter knäplastik (RECORD 3).

Dabigatran har i sitt studieprogram efter ortopedisk kirurgi (RE-MODEL och RE-NOVATE) visat profylaxeffekt som var minst lika bra som vid standardbehandling. Den har något längre halveringstid och sämre biotillgänglighet än rivaroxaban. Båda två är beroende av njurfunktion för sin utsöndring.

En annan direkt FXa-hämmare – apixaban, är fortfarande i studier.

Det finns ingen antidot för dabigatran, rivaroxaban och apixaban.

Även substanser besläktade med hepariner testas fortfarande.

Förutom sedan några år godkända fondaparinux (”Arixtra”), finns idraparinux – ett pentasaccarid i sprutform; idraparinux administreras subkutant och har lång halveringstid (80 timmar), vilket innebär att den kan ges en gång per vecka. Har visat bra resultat vid behandling av akut djupventrombos (DVT) i benet, men hade sämre effekt än standardbehandling vid behandling av primär lungemboli.

Idrobiotaparinux (SSR126517) är en vidare utveckling av Idraparinux där man har kopplat ett extra biotinmolekyl och på så sätt gjort substansen känslig för avidin som kan bindas till biotinmolekylen och agera som antidot. Idrobiotaparinux har inte varit sämre än standardbehandling med lågmolekulära hepariner/Waran i en studie på akut DVT hos 700 patienter (EQUINOX). Studier på akut lungemboli (CASSIOPEA, n=3200) och förmaksflimmer (BOREALIS, n=9600) pågår och avslutas 2010 respektive 2011.

Framtiden kommer att visa vilket eller vilka av alla dessa preparat som kommer att överleva tuff konkurrens och tas in i kliniskt bruk i större skala.

Waran kommer att finnas kvar i många år till, inte minst med tanke på att inget av de nya preparaten hittills är testat på mekaniska hjärtklaffar, pulmonell hypertension, elkonvertering och förmaksflimmer m.m. Ytterligare grupper där effekt av nya läkemedel är okänd är gravida och patienter med nedsatt njurfunktion t.ex.

Drömegenskaper av ett optimalt antikoagulationsmedel är i teorin hämning av centrala koagulationsfaktorer, direkt verkningsmekanism, reversibel bindning, effekt även på fibrinbundna faktorer, möjlig antidot och givetvis få interaktioner.

Vladimir Radulovic
Sektionen för hematologi och koagulation SU/Sahlgrenska

Bilder från SSTH Symposium 2009
Foto: Tomas Lindahl

Foto: Per Lundblad

State of the Heart 2009
Förmaksflimmer och antikoagulation

I februari i år anordnades i Uppsala, State of the Heart 2009. Det var för andra året i följd, som detta endagssymposium anordnades. Det var Uppsala kliniska forskningscentrum, UCR, som stod som värd. I år var det ca 150 deltagare som hade samlats denna vinterdag i Uppsala. Nedan följer ett utdrag av föredragen.

Folksjukdom

Professor Mårten Rosenqvist från Södersjukhuset inledde med att berätta om målsättningen för mötet. Förmaksflimmer är en folksjukdom som tidigare har varit förbisedd. I Sverige är förmaksflimmer den vanligaste förekommande arytmin. Den finns hos ca 1% av befolkningen som är under 70 år och hos ca 8–10 % hos dem som är över 70 år. Detta innebär för Sveriges del ca 150 000 personer. Intresset för förmaksflimmer har således vaknat och detta kan man också se i antalet publikationer som har ökat markant de senaste 30 åren. Om man sökte på PubMed 1978, fick man 191 träffar på förmaksflimmer (atrial fibrillation), 1988 fick man 365, 1998 fick man 1018 och 2008 hade antalet publikationer stigit till 2 526 träffar! Så från att ha varit en bortglömd folksjukdom, så är idag förmaksflimmer ett ”hett ämne”.

Ablation

Så var står vi i Sverige idag, 2009, när det gäller förmaksflimmer? Vi har det nationella registret Auricula, som påbörjades för något år sedan och som nu har sett en markant ökning i registreringen. Men det är ändå bara i begynnelsen. Mer om Auricula i slutet av denna artikel. Under 2008 kom det nya riktlinjer från SoS (Socialstyrelsen). Där har man bland annat lyft fram t.ex. ablationer, som har fått en högre prioritering jämfört med tidigare. Tidigare var detta mer på forskningsnivå, men nu anses det som en klar etablerad del i behandlingen av förmaksflimmer. Nya läkemedel är på gång. Dels gäller detta inom antikoagulationen men även gällande antiarytmika.

Överläkare Milos Kesek från Umeå berättade om vad förmaksablationer har för plats i Sverige idag. Alla ablationer som görs idag, registreras i ett svenskt ablationsregister och det är 100% anslutning (*www.ablationsregistret.se*).

Han förtydligade två saker. Dels är en flimmerablation inte lika med en fladderablation, den senare är mycket svårare att utföra. Sen är en flimmerablation inte lika med en His-ablation. En His-ablation är kanske ett bättre alternativ för äldre, där man isolerar förmaksflimret från kammaren, men där pacemaker sen krävs. Förmaksflimret kvarstår men patienten upplever symptomlindring.

En flimmerablation görs i vänster förmak. Man kan isolera lungvenerna, minska triggerpunkter i myokardcellerna. Man kan dela upp förmaken med linjer så att det blir mindre elektriska områden. Har man foci kan man abladera dessa, liksom vagala plexa.

Hur går man då tillväga?

Patienten skall stå på Waran föra att säkerställa att ingen kardiell tromb finnes.

Under proceduren görs uppehåll med Waran och man ger lågmolekylärt heparin som skydd. För att säkerställa så att inga tromber finnes, görs alltid CT/MR eller TEE (transesophagalt eko) innan ingreppet. Man tar sig till vänster förmak genom en transseptal punktion. Själva abladeringen görs via kylteknik. Det är smärtsamt, så patienten skall vara väl sederad under ingreppet. Efteråt fortsätter patienten med Waran och lågmolekylärt heparinskydd, tills PK-INR är terapeutiskt. En utvärdering görs först efter att tre månader har gått. Detta då patienten initialt ofta får värre symptom, men att detta lägger sig och vid tremånadersgränsen kan man ofta utvärdera det hela. Men ofta krävs ytterligare ett eller två ingrepp till för att patienten skall bli symptomfri.

Komplikationer kan uppstå

Kärlkomplikationer såsom blödning eller pseudoanerysm. Man kan få en tamponad samt perikardvätska. En stenos i själva ingången till lungvenerna, embolisering till hjärnan eller andra delar av kroppen. Risk finns att katetern fastnar i mitralisostiet. Nervpares avseende nerverna phrenicus och vagus, eller en fistel ut till oesophagus. En sådan här procedur tar ganska lång tid. Ca 224 min +/- 68 min redovisade Kesek. Genomlysningstiden är i snitt 43 min +/- 20 min.

Hur framgångsrika var då dessa ingrepp? Det är också en fråga om definitionen av vad som skall vara effekt av ingreppet. Skall det vara när man har reducerat flimmer till > 90%, eller när man inte har något symptomgivande flimmer kvar, eller då förmaksflimret är helt borta, eller skall det vara efter ett eller två ingrepp? Om man hade ett paroxysmalt flimmer så kunde effekten mätas till 38–78% efter ett ingrepp, men efter flera ingrepp till 54–80%. Om det var ett persisterande flimmer så var siffrorna 22–45% effekt efter ett ingrepp och 37–88% framgång efter flera ingrepp. Om man har stora förmak är chansen att lyckas betydligt mindre.

Indikationer

När skall man då göra en ablation? Primära indikationen är ju att symptomen skall reduceras. Men eftersom det är en mycket jobbig procedur, både med tanke på tidsaspekten och även med tanke på att sedering behövs på grund av smärtan, bör man ha provat minst två antiarytmika på patienten innan man tänker på ablation. Oftast är det nog patienten som är mer angelägen än operatören.

Om det sen är en lyckad ablation och patienten blir nöjd, hur länge skall man då fortsätta med antikoagulantia? Ja, minst 2–3 månader skall patienten stå kvar på Waran. Skulle patienten ha flera riskfaktorer, det vill säga >2 poäng på CHADS2, så bör patienten stå kvar på Waran tillsvidare.

CHADS2 som omnämns ovan är sammanställning av riskfaktorer. Risken för att få stroke vid flimmer ökar ju naturligtvis med antalet riskfaktorer. Man har därför tagit fram fem olika riskfaktorer. Alla får en poäng utom tidigare stroke som anses så markant som riskfaktor att det ges två poäng, därav tvåan i slutet av ordet CHADS2. C står för hjärtsvikt (congestive heart failure), H för hypertoni, A för ålder (age) > 75 år, D för diabetes samt S för tidigare stroke (även inkluderande tidigare TIA).

Läget i Sverige

Hur många ablationer görs i Sverige? Ja, de har ökat de senast åren från 22 stycken år 2001 till att det gjordes 608 föregående år, 2008. Man gör det här endast på sju centra i Sverige och naturligtvis är det också ett fåtal doktorer som kan tekniken. Detta speglar också väntelistan som var 359 patienter 2006, men som nu 2008 har stigit till 520 patienter. Komplikationerna var i Sverige 2,9% och detta skall jämföras med 1–4% för andra ablationer. Man hade en patient som dog i en cerebral embolus, en som dog i en lungemboli, en patient fick en tamponad men klarade sig, två patienter fick pericardvätska, nio patienter fick någon form av blödning samt en patient fick ett pseudoanerysm.

Vad händer i framtiden? Kanske kommer cirka 25% av förmaksflimren åtgärdas med ablation. En hög siffra kan tänkas, men i andra länder, t.ex. Tyskland, är det betydligt vanligare med dessa ingrepp. Där är det kanske upp till 65% som genomgår ablationer. Så man ser att i framtiden kommer det att göras betydligt fler ablationer. Det som bromsar är inte tekniken utan mer administrativa problem. Man måste utbilda fler som kan tekniken, så att inte väntetiden blir för lång.

Riksstroke

Professor Andreas Terent från Uppsala redovisade siffror från Rikstroke, det nationella kvalitetsregistert för strokepatienter i Sverige. Cirka 30 000 personer insjuknar i stroke varje år i Sverige. Man har kunnat se att cirka 25% av de patienter som insjuknar i stroke har ett förmaksflimmer. Detta skall jämföras med andra riskfaktorer såsom rökning cirka 15%, diabetes cirka 20% och hypertonibehandlade cirka 50%. Man ser också att flimmer är mycket vanligare ju äldre patienterna är. I gruppen 18–64 år är det cirka 7% som har flimmer, men i åldersgruppen 85+, ända upp till 37%.

Hur många av dessa hade då Waran? Ja, före den cerebrala infarkten så är det cirka 14% som står på Waran, men i åldersgruppen 85+ endast 6%. Efteråt ser man att cirka 60% av dem som är < 65 år får Waran, och där siffran är 10% för dem i gruppen 85+.

Waran vid stroke

Sen kom professor Arne Lindgren från Lund och fortsatte att prata antikoagulation vid stroke. Han menade att antikoagulationsbehandling är en stor kostnadsbesparande del vid stroke. Cirka 12% årlig risk att få stroke utan behandling, och detta skall jämföras med 10% vid ASA-behandling och 4% vid antikoagulansbehandling. Naturligtvis är blödningsrisken att beakta. Med antikoagulantia har man en 2,2 ggr ökad risk jämfört med 1,3 ggr för ASA-behandling, när det gäller allvarlig blödning. Kombinationen av Waran och ASA tillför ingen ytterligare effekt, men däremot en betydligare blödningsrisk.

När skall man då sätta in Waran efter en stroke? Ja, efter en TIA skall man sätta in det direkt. Men vid infarkter får man beakta den hemorragiska omvandlingen. Man har sett att under dag 2–4 är det så mycket som 20% (10–40%) av infarkterna som är hemorragiskt omvandlade. Därför skall man vänta 1–2 veckor, innan man sätter in Waran och ännu längre om det rör sig om en större infarcering.

Auricula som har nämnts ovan är således ett nationellt kvalitetsregister för patienter med förmaksflimmer (**A**trialt flimmer) och **A**ntikoagulation. Det är ett internetbaserat kvalitetssystem, som kombinerar ett register för patienter med förmaksflimmer och ett doseringssystem för läkemedel för trombosprofylax. Auricula har utvecklats via Uppsala Kliniska Forskningscentrum, UCR, sedan 2005. Under 2008 blev Auricula godkänt av Socialstyrelsen som ett ackrediterat nationellt register. 22 200 patienter hade under 2008 registrerats i någon av de två delarna i Auricula. Strax under 230 000 doseringar avseende medicinering hade gjorts.

Ingar Timberg
Medicinkliniken Hässleholm

Ägg och kolesterol

Många av de moderna bantningsdieterna (t.ex. Atkins- och GI-dieterna) bygger på ett minskat intag av kolhydrater och ett högt intag av protein och fett. Ägget innehåller i stort sett endast protein och fett och ingår därför ofta i den här typen av dieter.

Det gör att frågan ibland dyker upp om hur farligt det är att äta ägg, framförallt med tanke på kolesterolinnehållet. Sannolikt är risken mycket liten för de flesta svenskar. Ägg har ett mycket högt näringsvärde vilket gör att det är bra för äldre som äter dåligt. Det innehåller högkvalitativa proteiner som har ett aminosyramönster som väl matchar människans behov, lipider med essentiella fettsyror, mineraler som zink och järn, m.fl. samt intressanta nivåer av framförallt ett antal fettlösliga vitaminer.
Sedan mitten av förra århundradet har konsumtionen av ägg minskat. Detta har till stor del skett på grund av rädsla för äggets höga innehåll av kolesterol. 1972 publicerade American Heart Association en kostrekommendation som rekommenderade ett högsta intag på 3 ägg per vecka. Det är den enda kostrekommendationen av denna typ. Ett antal kliniska studier har dock visat att det inte finns någon korrelation mellan konsumtion av ägg och höga serum kolesterolvärden. Bland annat visade en metaanalys att personer som äter 4 ägg i veckan hade signifikant lägre kolesterol i blodet än de som åt mindre än 1 ägg i veckan (Howell et al., 1997). Intaget av mättat fett har betydligt större blodkolesterolhöjande effekter än intaget av kolesterol (Schonfeld et al., 1982). I en epidemiologisk studie utförd i USA där 37581 män och 80082 kvinnor ingick kunde inte påvisas någon koppling mellan den dagliga äggkonsumtionen och hjärt- och kärlsjukdom eller stroke (Hu et al., 1999). I en annan stor studie har data från 24 industrialiserade länder jämförts. Denna studie visade att de länder som hade högst konsumtion av ägg var de som hade lägst förekomst av hjärt- kärlsjukdomar (McNamara, D.J., 2000). Som kuriosa kan också nämnas en 88-årig man som ätit 25 ägg om dagen under de senaste 30 åren (NEJM, 1991). Trots ett regelbundet intag av drygt 6250 mg kolesterol per dag (drygt 20 gånger mer än högsta rekommenderade intaget) under en sådan lång tid, hade han helt normala kolesterolvärden i blodet och hade till och med en extremt smärt kropp för sin ålder.

Även om de flesta ägg ser lika ut på utsidan så kan insidan variera kraftigt. Under de senaste åren har äggindustrin arbetat med att utveckla ägg med en högre andel fleromättat fett och/eller antioxidanter. Ökningen av fleromättat fett åstadkoms genom att hönan får foder som innehåller höga nivåer av dessa fetter. Oftast innebär det att man använder sig av linfrö, linfröolja eller fiskmjöl i fodret. I dag kan man köpa olika typer av omega-3-berikade ägg i svenska livsmedelsbutiker. Andelen omega-3-ägg i Sverige är dock lägre än i många andra länder som t.ex. Sydeuropa och Kanada. Ägg berikade med selen eller E-vitamin kan också köpas i vissa länder.

Genom att inkludera linfrö eller linfröolja i hönans foder uppnås en fettsyrasammansättning i ägget som i stort motsvarar den sammansättning som människan åt som jägare/samlare. Dock ökar inte EPA- och DHA-nivåerna i äggen i någon större omfattning. I dessa ägg är halten av omega-3-fettsyran α-linolensyra kraftigt förhöjd. Förhållandet mellan omega-3 och omega-6-fettsyror ligger nära 1, även förhållandet mellan mättat och omättat fett ligger nära 1.

Vi utvärderade effekterna av omega-3-berikade ägg på 19 friska svenskar (Öhman et al., 2008). Studien gjordes i form av en cross-overstudie där man i tillägg till sin vanliga diet åt antingen ett vanligt ägg eller ett omega-3-berikat ägg om dagen. Varje studieperiod bestod av en månad, varefter man bytte till den andra typen av ägg. Före och i slutet av varje behandlingsperiod togs prover för analys av inflammationsmarkörer (CRP, SAA och IL-6) och blodfetter (Kolesterol, HDL, LDL, ApoA1, ApoB och triglycerider) samt glukos. Tillägg av ett vanligt ägg om dagen till kosten påverkade inte nivåerna av någon av analyserna, däremot medförde intag av omega-3-ägg ökade nivåer av ApoA1, en lägre ApoB/A1-kvot och något lägre plasmaglukos. Fynden är i linje med djurstudier som visar att råttor som får foder berikat med alfalinolensyra får ökad insulinkänslighet (Ghafoorunissa et al., 2005).

Sammanfattningsvis anser vi att rädslan för att äta ägg på grund av kolesterolrisken är överdriven hos individer utan kända blodfettsrubbningar. De äldre som vill äta ett ägg till frukost bör få göra så utan att de skall behöva vara rädda för sin hälsa. Vi kommer sannolikt få se en ökad konsumtion av omega-3-berikade ägg då det är ett förhållandevis enkelt sätt att öka andelen fleromättade fetter i dieten.

Torbjörn Åkerfeldt
Leg. läk, klinisk kemi och farmakologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala
Christer Rosen
Utvecklingschef Källbergs Industri AB
Anders Larsson
Prof. klinisk kemi och farmakologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Referenser:

Ghafoorunissa, Ibrahim A, Natarajan S. Substituting dietary linoleic acid with alpha-linolenic acid improves insulin sensitivity in sucrose fed rats.Biochim Biophys Acta. 2005;1733:67-75.

Howell WH, McNamara DJ, Tosca MA, Smith BT, Gaines JA. Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 1997;65:1747-1764.

Hu, FB, et al. A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women. JAMA 1999;281:1387.

McNamara, DJ. Dietary cholesterol and atherosclerosis. Biochim Biophys Acta 2000;1529:310.

No authors listed. Normal plasma cholesterol in a man who eats 25 eggs a day. N Engl J Med. 1991;325:548.

Schonfeld G, Patsch W, Rudel LL, Nelson C, Epstein M, Olson RE. Effects of dietary cholesterol and fatty acids on plasma lipoproteins. J Clin Invest. 1982;69:1072-1080.

Öhman M, Åkerfeldt T, Nilsson I, Rosen C, Hansson L-O, Larsson A. Biochemical effects of consumption of eggs containing omega-3 polyunsaturated fatty acids. Upsala J Med Sci. 2008;113:315-324.

Patientinstruktioner på webben – enklare för patienten!

medicininstruktioner.se är en helt ny portal på webben där patienter på ett enkelt och bekvämt sätt kan se instruktionsfilmer om hur de tar rätt dos av ordinerat läkemedel. Portalen har skapats av ett företag i Göteborg och är den första i sitt slag i Sverige.

Portalen är obunden och för att inte ta bort fokus från instruktionsfilmerna har beslut tagits om att portalen skall vara helt reklamfri. De företag som medverkar med filmer betalar en prenumerationsavgift för varje inlägg. Filmerna skall vara baserade på information som finns i bipacksedlarna och ingen reklam eller annan påverkan får förekomma.

Företaget som är ansvariga för hemsidan vill att man helt och hållet följer de regler som gäller för information till allmänheten om receptbelagda läkemedel. Samtidigt vill man också lägga tyngdpunkten på att renodla pedagogiken till förmån för säkerhet och tillförlitlighet i den instruktion som förmedlas.

För närvarande finns det tio instruktionsfilmer publicerade på portalen. Upplägget är rationellt och portalen är mycket lättmanövrerad. Intresset från allmänheten, sjukvårdspersonal liksom hos läkemedels- och medicintekniska företag växer eftersom behovet av bra instruktioner har ökat de sista åren, enligt Hans Lindh som ansvarar för portalen. Flera filmer är under produktion och kommer att läggas ut under året.

Portalen är enkel och lättnavigerad, även för ovana datoranvändare och informationen i filmerna upplevs som enkla och tydliga. Det märks att det har lagts stor vikt vid att göra portalen pedagogisk. Redan nu finns filmer som presenteras på mer än tio olika språk.

Enligt Hans Lindh så har målsättningen också varit att portalen skall vara ett stöd för läkare och sjuksköterskor som dagligen träffar patienter som behöver lära sig hantera hjälpmedel för läkemedel. Här kan de olika språkversionerna vara till mycket stor hjälp när man möter patienter som har svårt att förstå svenska. Efter det att patienten har fått information på mottagningen är det nu möjligt att kunna hänvisa till en språkanpassad instruktionsfilm som patienten kan ta del av i lugn och ro i hemmet – eller vid andra tillfällen som passar en patient eller anhörig.

För att ge hög tillgänglighet till medicininstruktioner.se är portalen placerad på en server med mycket hög kapacitet. Besökaren kan välja om han eller hon även vill se filmen ”streamad”, vilket innebär att nedladdning sker i realtid. Besökaren kan då spola filmen fram och tillbaka – ”streaming” är standardläget. I dagsläget tillåter inte alltid servrar på sjukhus, organisationer eller vissa företag att personalen kan se ”streamad” film. Filmen buffras då istället, vilket kan ta ett antal sekunder beroende på hur lång filmen är och hur stor kapaciteten på den interna servern är. Som besökare kan man i buffrat läge inte spola filmen fram och tillbaka.

Jean Lycke

För ytterligare information om medicininstruktioner.se kontakta Hans Lindh, 031 779 99 91 alt 070 728 98 00, hans@lopgbg.se

ANNONS

Kateterburen renal sympatikus-denervering

– ny metod för att behandla refraktär hypertoni?

Vi har idag en bred arsenal av blodtryckssänkande läkemedel att välja bland för att behandla hypertoni. Trots detta är det inte ovanligt att blodtrycksnivåerna fortsätter att ligga otillfredsställande högt trots behandling. Detta tillstånd, s.k. refraktär hypertoni, kan vara en källa till frustration hos både läkare och patient.

Det finns ett behov av att utveckla nya metoder för att effektivt kunna behandla blodtyck hos de patienter som inte har god behandlingseffekt av de läkemedel som vi idag har att erbjuda. I en nyligen publicerad studie har en gammal invasiv metod för hypertonibehandling återupplivats och modifierats: sympatektomi. Tidigare utfördes ingreppet genom kirurgisk intervention på thorakal eller abdominell nivå, men i den aktuella studien har istället den blodtryckssänkande effekten av kateterburen ablation av njurarnas sympatiska nerver, lokaliserade i njurartärerna, utvärderats.

Prövarna rekryterade 50 patienter med systoliskt blodtryck ≥ 160 mmHg trots behandling med minst tre olika antihypertensiva läkemedel (varav ett var ett diuretikum) eller färre läkemedel om biverkningar begränsat antalet läkemedelsklasser som kunnat användas. En kateter introducerades perkutant i femoralis-artären, och i varje njurartär användes radiofrekvensablation för att åstadkomma sympatisk denervering. Fem patienter exkluderades pga. anatomiska förhållanden (dubbla njurartärer). De övriga 45 patienterna behandlades bilateralt. De behandlade patienterna var i genomsnitt 58 år gamla och använde genomsnittligen 4,7 blodtryckssänkande läkemedel. Före ingreppet var mottagningsblodtrycket bland de behandlade patienterna genomsnittligen 177/101 mmHg. Vid uppföljning en månad efter ingreppet hade blodtrycket sjunkit med genomsnittligen 14/10 mmHg. Vid denna tidpunkt hade nio patienter ökat antalet eller dosen av sina blodtryckssänkande läkemedel, medan fyra kunnat dra ner på medicineringen. Man följde upp blodtrycksnivåerna även efter 3, 6, 9 och 12 månader, dessvärre med stort bortfall. Vid 12-månaderskontrollen hade man endast data för nio av patienterna. Dessa patienter hade svarat bra på behandlingen: deras blodtryck hade sjunkit med 27/17 mmHg i genomsnitt.

Ingreppet var associerat med diffus visceral smärta hos flertalet patienter under själva ablationen, vilket behandlades med morfin och midazolam intravenöst. Ingreppsrelaterade komplikationer inträffade hos två patienter. Införandet av kateterna orsakade ett fall av njurartärdissektion innan ablationen hann utföras. Patienten behandlades med stent och utvecklade inga senkomplikationer. En annan patient utvecklade ett pseudoaneurysm vid instickssstället och fick behandlas med antibiotika och analgetika. 18 patienter följdes upp med renal angiografi inom en månad efter ingreppet och 14 patienter undersöktes med MR-angiografi sex månader efter ingreppet utan att några avvikande fynd i de behandlade kärlen kunde påvisas.

Studien är principiellt intressant, eftersom den visar att refraktär hypertoni kan behandlas genom interventionell reducering av aktiviteten i njurarnas sympatiska innervation hos en del patienter, men att det även förekom patienter som inte alls svarade på behandlingen. Detta understryker att refraktär hypertoni inte kan förklaras med en enda patofysiologisk modell. Det belyser också en av studiens flera svagheter: man skriver att patienter med känd sekundär hypertoni inte inkluderades, men någon formell utredning av patienterna innan studiestarten gjordes inte. En del av patienterna hade kanske i själva verket hyperaldosteronism och hade istället kunnat behandlas medicinskt med spironolakton, eller hade kanske en uttalad vitrockeffekt som ju egentligen vid refraktär hypertoni ofta är associerad med god prognos. Om den patient som fick njurartärdissektion under ingreppet egentligen hörde till någon av dessa grupper är det ju ytterst beklagligt, eftersom annan eller ingen behandling i så fall varit att föredra. Det är också anmärkningsvärt att bortfallet vid 12-månaderskontrollen var så stort, och att medicineringen kunde ändras redan inom den första månaden efter ingreppet av patientens behandlande läkare, vilket ju gör att en rättvis tolkning av resultaten blir svår att göra.

En studie med noggrannare kartläggning av patienterna innan ingreppet, mer kontrollerad läkemedelsbehandling efter ingreppet samt mindre bortfall vid långtidsuppföljningen krävs innan vi vågar lita på den blodtryckssänkande effekten av kateterburen renal sympatikus-denervering. Till dess att en sådan studie publiceras får vi nog nöja oss med de rekommendationer för utredning och behandling av refraktär hypertoni som redan finns tillgängliga, t.ex. de läsvärda och mer vardagsnära riktlinjer som utgivits av American Heart Association.

Magnus Wijkman

Referenser:

Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009; 373:1275-81.

Resistant hypertension: Diagnosis, Evaluation and treatment. Hypertension 2008; 51: 1403-19.

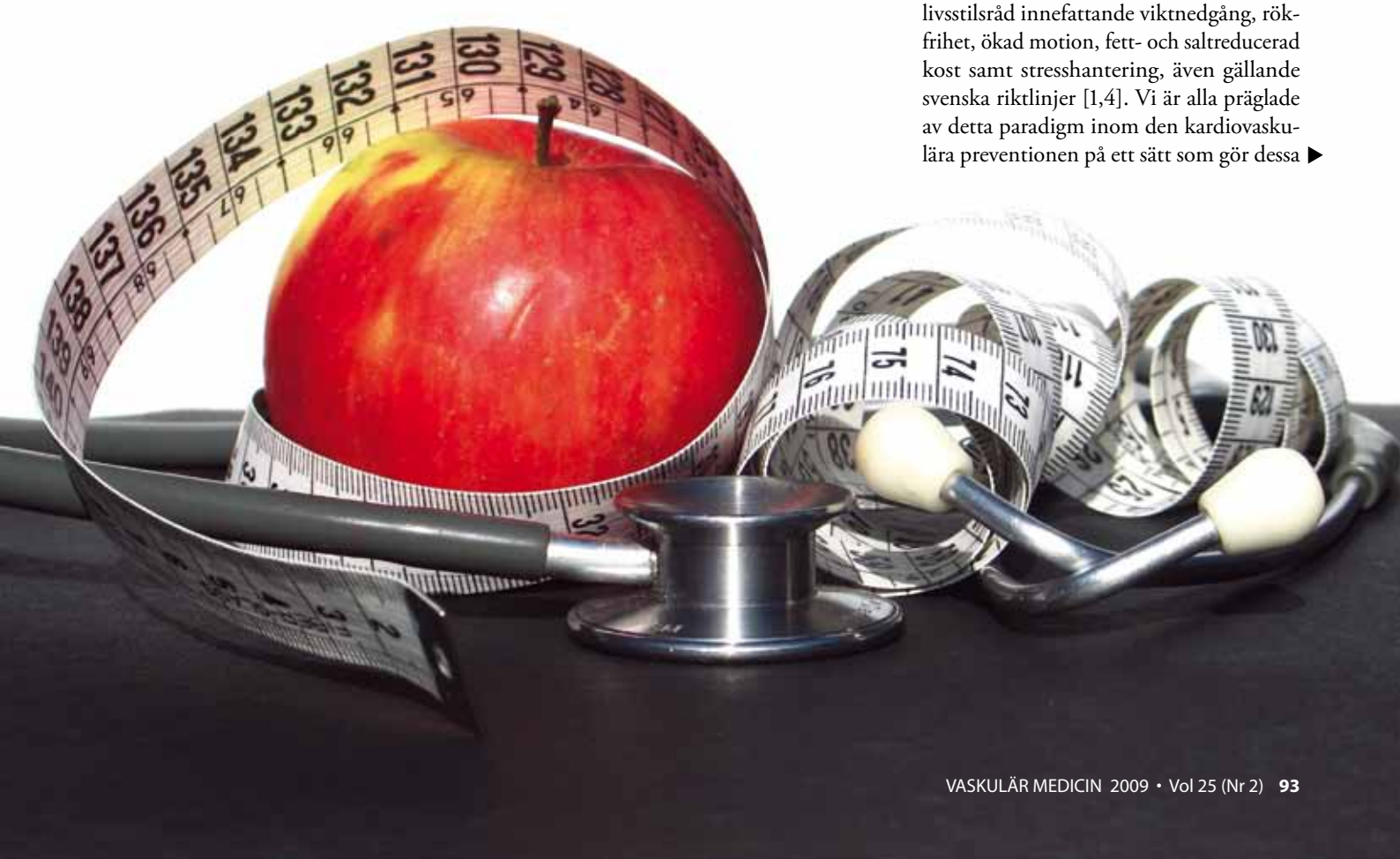
ANNONS

Råd om livsstil för kardiovaskulär prevention
– nya kritiska perspektiv innebär även nya möjligheter

Med all rätt hävdas att en förbättring av livsstilen i hälsosam riktning utgör den naturliga basen för den kardiovaskulära preventionen, oavsett om sedan annan behandling måste tillgripas (läkemedel, tekniska interventioner). Länge har ett allmänt hållet budskap om tobaksfrihet, ökad motion, viktminskning, fettreducerad kost, avslappningstekniker, etc. varit grundstenar i ett livsstilsbudskap som till sina väsentliga delar varit väsentligen oförändrat under de senaste 50 åren. Det är nu dags att genomlysa detta breda och viktiga område med en kritisk analys för att ta fasta på dels vad som är evidensbaserat och dels vad som är praktiskt genomförbart och med en rimlig kostnadseffektivitet. Gamla sanningar måste omprövas även om många av huvuddragen i livsstilsbudskapet kan kvarstå. På samma sätt som preventionsriktlinjer regelbundet uppdateras när nya fynd görs i läkemedelsstudier så måste även innehållet i livsstilsråden kontinuerligt utvecklas och förbättras.

Under antiken i Grekland myntades uttrycket *Panta Rei* med betydelse ”allt flyter” och byggt på iakttagelsen att man inte kan stiga ner i samma flod och se och uppleva samma sak två gånger eftersom allt förändras (efter den grekiske filosofen Herakleitos, 500-talet f.Kr.). Det betyder i överförd bemärkelse att inget i medicinen är riktigt fast och oföränderligt, möjligen med undantag för människans anatomi, vilken dock även på mycket lång sikt evolutionsmässigt kan komma att ändra sig. Av detta skäl bör man även inse att olika behandlingsformer och synsätt också genomgår förändringar i takt med ny evidens, vilket är mycket tydligt inom bl.a. den kardiovaskulära preventionen [1]. I takt med nya behandlingsstudier, både med läkemedel och tekniska insatser så ändras riktlinjerna. Dessa processer är ingalunda självklara och accepterade av alla, vilket kan leda till mer eller mindre heta debatter. Några exempel på detta är t.ex. synen på beta-receptor-blockerare inom hypertonivården eller valet mellan PCI eller koronarkirurgi vid vissa definierade tillstånd av ischemisk hjärtsjukdom. Det är av stor betydelse att resultat fortlöpande tillförs från randomiserade behandlingsstudier, eftersom behandlingsrekommendationer som mest baserar sig på observationsstudier kan leda till felaktiga slutsatser. De senare har ibland inneburit att man överskattat den kardioprotektiva betydelsen av viss terapi (hormonbehandling av kvinnor i klimakteriet) men ibland underskattat densamma (kalciumantagonister vid hypertoni), vilket har fått korrigeras när data från randomiserade studier blivit kända [2]. Observationsstudier har dock andra kvaliteter av kända skäl, inte minst för långtidsuppföljningar efter den relativt korta period som randomiserade studier varar [3].

Ett område där dessa resonemang blivit alltmer tydliga är livsstilsråden som ges som inledande och basal åtgärd till den överväldigande majoriteten av de kardiovaskulära riskindividerna, utom i de fall där mer akuta åtgärder är indicerade [1]. Under mycket lång tid, flera decennier, har samtliga riktlinjer baserats på ett mantra av livsstilsråd innefattande viktnedgång, rökfrihet, ökad motion, fett- och saltreducerad kost samt stresshantering, även gällande svenska riktlinjer [1,4]. Vi är alla präglade av detta paradigm inom den kardiovaskulära preventionen på ett sätt som gör dessa ▶



livsstilsråd så självklara i vårt medvetande att vi ibland haft svårigheter att på ett kritiskt sätt förhålla oss till dessa. Självklart har en förändrad livsstil i allmänhet, i takt med en förbättrad samhällsekonomi, haft mycket stor betydelse för den kardiovaskulära folkhälsan under de senaste 100 åren, oftast men inte alltid till det bättre. Det finns även på befolkningsnivå paradoxala observationer, t.ex. att hjärtkärlsjukdomarna tenderat att minska mest i de länder och de centra inom den globala MONICA-studien där kroppsmasseindex (BMI) ökat mest [5]. Samtidigt har det skett stora förändringar i hela befolkningar beträffande sjunkande medelblodtryck och kolesterolvärden [6,7] som bara delvis kan förklaras med en förbättrad livsstil och där andra faktorer kan spela roll, t.ex. födelsekohorteffekter [8,9].

På individnivå finns det således idag en rad mycket väl förankrade livsstilsråd som dock i takt med ny kunskap bör kunna ställas under debatt och utvecklas på samma sätt som riktlinjer för läkemedelsbehandling utvecklas i takt med ny kunskap. En grundläggande skillnad mellan dessa olika behandlingsformer är att det dels är svårt att göra randomiserade livsstilsstudier på individnivå under lång tid, p.g.a. svårigheten att hålla behandlingsgrupperna isär så att interventionen blir konstant (ingen placebobehandling möjlig som regel), och dels för att stora morbiditets- och mortalitetsstudier inom livsstilsområdet är sällsynta. De skulle kosta för mycket och ge tolkningsproblem, även om exempel finns [10,11].

Under senare år har det dock ackumulerats ny kunskap inom detta viktiga område som gör det möjligt att göra en kritisk genomgång som syftar till självreflektion och i förlängningen mer evidensbaserade råd och prioriteringar, inte minst inom primärvården där de flesta individer finns som blir föremål för primärpreventiva råd. Patienter som behöver sekundärpreventiva råd ökar i antal till följd av förbättrad överlevnad och finns såväl i primärvård som på sjukhusmottagningar. Dessa patienter följs bl.a. genom det nya SEPHIA-registret, en del av SWEDHEART och Riks-HIA strukturen [12]. I ett tidigare skede fanns det s.k. ”Hjärtboksprojektet” där man bl.a. kunde rapportera att män och kvinnor fick liknande läkemedelsbehandling ett år efter hjärtinfarkt, men att insatser för en bättre livsstil och deltagande i livsstilsaktiviteter skilde sig åt [13]. Nya analyser har också försökt undersöka prediktorer för positiva livsstilsförändringar, bl.a. från screeningprojekt i Sollentuna [14] och Söderåkra i södra Småland [15].

Här följer en genomgång av dagens livsstilsråd inom den kardiovaskulära preventionen med kommentarer byggda på resultat från nya studier, systematiska genomgångar, men även på alternativa synsätt som baserats på observationella data vilka ännu ej kunnat testas formellt i randomiserade interventionsstudier. För några läsare kan denna genomgång synas kontroversiell, men om inte nya fynd kan granskas och systematiseras så kan inte heller nya hypoteser formuleras för att testas i behandlingsstudier, dock väl medveten om att även nya synsätt ibland kan vissa sig ogrundade och inte hålla för en närmare prövning.

Tobak och kardiovaskulär risk – ett klassiskt samband

Den största enskilda sjukdomsgruppen på rökningens skadekonto i vårt land är hjärtkärlsjukdomarna, i princip i alla dess former. Allt bruk av tobaksprodukter är associerat med en ökad risk för framförallt hjärtinfarkt på ett dos-respons-liknande sätt enligt den globala INTERHEART-studien med framförallt cigarettrökning [16], baserad på en jämförelse mellan cirka 15.000 individer med icke-fatal hjärtinfarkt och lika många kontrollpersoner. Andelen som använde snus i studien var dock liten eftersom detta mest är en skandinavisk produkt, och inga säkra samband kunde därför utläsas för eventuella risker med snus. Den viktigaste lärdomen är dock det påvisade dos-respons-förhållandet vilket leder till slutsatsen att all minskning av tobaksprodukter, framförallt cigarettrökning i alla dess former, är gynnsam ur hjärtsynpunkt och bör understödjas. Detta har syftet av total frihet från tobak och dess skadeverkningar, men även en minskning kan säkert vara ett steg i rätt riktning [16]. Vissa anser att t.ex. en övergång från rökning till snus skulle kunna utgöra ett delmål i denna process (”harm reduction”), medan andra ser detta som en felaktig strategi. Mycket talar dock för att alla åtgärder som minskar den rena cigarettrökningen, med alla dess toxiska produkter i röken, är gynnsamma och det är vanskligt att blanda in andra argument, t.ex. att snusning är oestetiskt samt inte bryter det grundläggande nikotinberoendet. Som bekant finns det olika åsikter om snusets eventuella kardiovaskulära egenrisker, med argument både för och emot att så är fallet, även om de sistnämnda förefaller att idag överväga baserat på populationsstudier från norra Sverige där snusning är en utbredd (o)vana [17]. Snus kan antagligen vara farligare efter en hjärtinfarkt än före, enligt vissa observationer. För att uppnå ett viktigt klargörande i denna kontroversiella fråga så har nyligen en nationell epidemiologisk studie startat, under ledning av en forskargrupp på Karolinska Institutet (Cecilia Magnusson), där data från Malmö i söder till MONICA-studien i norra Sverige kommer att bidra till observationella analyser om eventuella risksamband.

Man har gjort beräkningar på simulerad befolkningsnivå då man kalkylerat dels riskminskning av övergång från rökning till snusning, men även om icke-tobaksanvändare börjar snusa genom ökad en tillgänglighet på snus [18]. Slutsatsen är att en övergång till mer omfattande snusning i befolkningen, framförallt bland idag aktiva rökare, skulle kunna få omfattande positiva hälsoeffekter och minska tobaksassocierad dödlighet. För att en nettoskadlig effekt av ökad snusning emellertid skulle inträffa så måste 14–25 ex-rökare börja snusa för att uppväga fördelarna med att en enda aktiv rökare istället övergår till snus. Detta kan i många fall förhoppningsvis även vara ett steg på vägen mot total tobaksfrihet, vilket är slutmålet.

Det bör dock framhållas att snusning kan ha egenrisker, inte minst för cancer. Överlag finns det signifikanta underrisker för cancer hos snusare i hela befolkningen i relation till rökning, mest för att många rökare övergår till snus och därmed minskar sin förhöjda risk. Därför har man speciellt studerat cancerrisk associerat med snusning hos tobaksanvändare som aldrig rökt. På så sätt anser man att snusets egeneffekter kan isoleras, bl.a. beroende på förekomst av en del cancerogena substanser i snus. Resultatet visar på en dubblerad överrisk för pankreascancer hos individer som någonsin använt snus regelbundet, relativ risk 2.0 (95%KI: 1.2-3.3), men ingen ökad risk för cancer i munhåla eller lungor [19]. Det finns heller ingen risk för snusare att skada sin omgivning med passiv rökning eller eldsvådor förorsakade av t.ex. sängrökning. Slutsatsen är att hälsovinsterna synes överväga om en stor grupp inbitna rökare kan förmås övergå till att snusa, och detta kan ha en betydelse för att bryta den globala riskepidemin associerad med utbredd rökning. På grund av detta bör, enligt författarna, lagar och skatteregler ändras för att kunna tillåta snusning i länder där detta

för närvarande ej är tillåtet. Fynden bör diskuteras brett ur ett folkhälsoperspektiv utan fördomar, eftersom svenska data legat till grund för det ökade intresset för dessa frågor. Kan ett större ont fördrivas med ett mindre ont? Är detta en riktig kompromiss med tobaksfrihetens ideal, eller en ny väg för ökad försäljning av rökfria tobaksprodukter? Från Socialstyrelsen och Folkhälsoinstitutet ställer man sig enbart negativa till snus som ett steg på vägen till tobaksfrihet. Detta synsätt tar dock inte fasta på att i takt med en minskad rökning i Sverige till idag nere i intervallet 10–15% av den vuxna befolkningen [20], så utgör de kvarvarande rökarna en selektion av mycket inbitna nikotinister som ofta har stora svårigheter att sluta. Det kan därför inte vara fel att rekommendera snus till dessa om andra vägar inte fungerat. En fördel i sammanhanget kan vara den relativt höga nikotintillförseln vid snusning men utan rökens skadliga effekter.

Slutsats: tobaksfrihet är det övergripande målet, men vägen dit bör kunna individualiseras och där rekommendation om övergång till snusning bör kunna vara en del av behandlingsarsenalen vid nikotinberoende när andra vägar inte lyckats.

Fysisk aktivitet
– god evidens för nytta finns

Självklart är bristen på daglig fysisk aktivitet en av de allra största riskfaktorerna för den kardiovaskulära hälsan och därför har olika insatser för att öka den fysiska aktiviteten en hög prioritet, inte minst stödd av aktiviteter som FYSS och Fysisk Aktivitet på Recept (FAR). I en SBU rapport (2006) har man nyligen undersökt potentiella hinder för en ökad fysisk aktivitet och vad som kan göras för att undanröja dessa hinder, under ledning av Mai-Lis Hellenius, landets främsta expert inom detta område [21]. Samtidigt kan man notera att en fokusering på regelmässig träning 3–4 gånger i veckan, minst en halvtimme till gräns för svettning, kanske har skymt sikten för den stora nyttan av vardagsmotion i form av enkla åtgärder som att ta trappan istället för hissen, att cykla till arbetet där det går, eller att gå ut med hunden eller på svampplockning i skogen. Det är sannolikt så att betydligt större och snabbare positiva effekter kan uppnås med en regelbunden motion i form av träning då man klär om till träningskläder, men denna ambition måste för folkhälsan ändå bygga på det enklare konceptet av vardagsmotion på ett för individen anpassat sätt. Nya fynd har även pekat på betydelsen av gen-miljö-interaktioner inom detta område, t.ex. gällande motionens modifierande inverkan på den genetiska risken att insjukna i typ 2-diabetes [22].

Slutsats: En ökad fysisk aktivitet utgör fortfarande en av de viktigaste hörnstenarna i livsstilsråd för framgångsrik kardiovaskulär prevention, men bör individualiseras och en större betoning läggas på vardagliga aktiviteter som kan byggas in i livsstilen än på mer omfattande träningspass som kanske inte med lätthet kan anammas av alla. Inget hindrar dock att den som börjar med ökad vardagsmotion sedan kan stödjas till att bli mera aktiv och delta i regelbunden träning efter vars och ens förutsättningar.

Maten och hälsan
– den stora kontroversen

Som bekant har debattens vågor länge gått höga om vilken mat (kost) som är den bästa för kardiovaskulär prevention – alltifrån speciella dieter (exempelvis Atkins, stenålderskost, medelhavskost) eller speciella kostkomponenter (exempelvis högt eller lågt intag av fett). Några besvikelser har noterats på vägen, t.ex. att inga fördelar kunnat rapporteras när diverse vitaminer och antioxidanter ordinerats i randomiserade interventionsstudier trots gynnsamma fynd i observationsstudier. Nu har det dock nyligen publicerats den största och sannolikt mest tillförlitliga systematiska genomgången hittills av samband mellan kostkomponenter och kostmönster å den ena sidan med risk för hjärtkärlsjukdom å den andra sidan [23]. En forskargrupp från McMaster-universitetet i Canada har gjort en ytterst noggrann genomgång där man även evidensbaserat slutsatserna samt applicerat Bradford-Hills klassiska kausalitetskriterier. Slutsatserna är i korthet att det finns en *hög grad av evidens* (samband) för nyttan med medelhavskost, grönsaker, nötter och en ”hög-kvalitativ” kost, samt för skadligheten med ett ökat intag av transfetter och föda med högt glykemiskt index. *Medelhög evidens* finns för samband med intag av fisk, omega-3, folater, vitaminer, frukt, kostfibrer och alkohol. *Svag evidens* finns för samband mellan hjärtkärlsjukdom och intag av vitaminsupplement, total fett, mättade fettsyror, fleromättade fettsyror, kött, mjölk och ägg. Detta stämmer med de analyser som under senare år gjorts i studiebasen Malmö Kost Cancer där vi inte funnit något samband mellan självrapporterat intag av totalt fett eller mättat fett med serumkolesterolnivåer eller prospektiv risk för fatala eller icke-fatala kardiovaskulär sjukdom efter justering för energiintag samt intag av kostfiber [24-26].

Slutsats: Baserat på denna synnerligen viktiga publikation [23] bör slutsatsen vara att en ökad satsning på medelhavskost står högst på rekommendationslistan och att man bör undvika transfetter samt produkter med högt glykemiskt index (t.ex. raffinerat socker). Det verkar som om en fettbalanserad kost (medelhavskost) är att föredra framför en fettsnål (och därmed kolhydratrik) kost. Evidensen för positiv nytta med grönsaker förefaller starkare än den för frukt och alkohol, men alla komponenterna ingår som bekant i den hjärtvänliga medelhavskosten. Det är viktigare med kostmönster än fokusering på enskilda kostkomponenter – ett nytt perspektiv för många! Kanske kan man därmed mycket förenklat sammanfatta kostbudskapet för kardiovaskulär prevention som så att man bör äta ordentligt av det nyttiga (se ovan), så tål man resten!

Övervikt och fetma – bör snarare förebyggas än behandlas

Det finns idag mycket övertygande dokumentation om att tilltagande fetmagrad är associerad med såväl kardiovaskulär risk, som risk för typ 2-diabetes och vissa cancerformer på individnivå [27,28]. Särskilt farlig anses ansamling av fettväv på buken vara, eftersom denna är mera metabolt aktiv och har samband med såväl insulinresistens som ökad kronisk inflammation. Problemet består i att rätt kunna värdera vad viktnedgång kan medföra för att förbättra denna prognos vad gäller morbiditet och mortalitet som effektmått och inte enbart effekter på surrogatvariabler som blodtryck, hyperglykemi och andra metabola rubbningar. Sorgligt nog finns inga data alls från randomiserade interventionsstudier för viktminskning som bygger på livsstilsintervention och inte heller avseende läkemedel, där dock en placebo-kontrollerad studie med bantningsmedlet sibutramin (SCOUT-studien) för kardiovaskulär prevention nyligen har avslutats och beräknas kunna rapporteras i samband med American Heart Association mötet i november 2009 [29]. I USA pågår för närvarande en stor randomiserad interventionsstudie för att minska fetma hos patienter med typ 2-diabetes, i den s.k. Look-AHEAD-studien med 5 000 patienter följda under 11 år för evaluering av effekter på kardiovaskulära utfallsmått ▶

liksom på totalmortalitet [30]. Den kända studien Swedish Obese Subjects (SOS) var en studie som inte formellt randomiserades av etikskäl på 1980-talet, men hade en mycket väl matchad kontrollgrupp för att utvärdera utfallet av viktminskande bariatrisk kirurgi [31]. Man har kunnat visa att hjärtkärlhändelser minskade liksom mortalitet och vissa cancerformer, men ej stroke. Blodtrycket sjönk initialt men steg sedan till samma nivåer som i kontrollgruppen, något som skulle kunna förklara avsaknad av strokeprevention [32]. Eftersom studiens inklusionskriterium framförallt var ett BMI på 35 kg/m^2 eller däröver, så är dessa lovande resultat tyvärr inte direkt applicerbara på personer med övervikt (BMI 25–30 kg/m^2) eller mildare grader av fetma (BMI 30–35 kg/m^2). Tyvärr finns det emellertid evidens från en rad väl justerade observationsstudier om att såväl viktuppgång som viktnedgång i medelåldern är associerat med en ökad dödlighet [28]. Detta gäller även observationellt vid intentionell viktnedgång (bantning) [33] samt kan ha flera tänkbara förklaringar, bl.a. biologisk involution i takt med åldrande alternativt negativa följdverkningar inom metabolismen på samma sätt som en drastisk och snabb viktnedgång kan utlösa gallstensanfall [34]. De individer som klarat sig bäst är ofta de som förblivit relativt viktstabila i medelåldern [34], och ej heller s.k. jojo-bantat. För fullständighetens skull bör också anges att observationsstudier dock styrker värdet av viktnedgång hos individer med etablerad sjukdom, t.ex. typ 2-diabetes, för att få en bättre prognos [35].

Slutsats: Viktstabilitet är för närvarande ett mer evidensbaserat mål för överviktiga och måttligt feta individer med riskfaktorer men utan manifest sjukdom än att rekommendera omfattande viktnedgång. Undantag kan utgöras för mycket feta individer som bör rekommenderas bariatrisk kirurgi, samt patienter med vissa etablerade sjukdomar (typ 2-diabetes) eller svåra medicinska symptom, t.ex. ledvärk, där viktnedgång kan lindra besvären och även underlätta kommande kirurgiska ingrepp. Jojo-bantning bör undvikas.

Alkohol och saltintag – vilka mängder är bäst?

Länge har röster höjts för nyttan och den kardiovaskulära preventionseffekten av ett regelbundet måttligt alkoholintag [36] liksom för värdet av saltrestriktion för bättre blodtryckskontroll [37]. Baksidan av dessa rekommendationer kan vara att en del personer tyvärr inte kan hantera alkohol utan utvecklar missbruk och att det är svårt för många att acceptera ett drastiskt minskat saltintag, vilket dessutom kan utlösa reflektorisk aktivering av renin-angiotensin-systemet (RAS) med potentiellt negativa effekter. Värdet av ett måttligt alkoholintag har stärkts av observationsdata från INTERHEART-studien [38] men man bör ha i åtanke att en del personer som svarar nekande på användandet av alkohol kan vara de som tidigare haft stora missbruksproblem. För dessa vore det direkt olämpligt med rådgivning om ett ökat alkoholintag. För värdet av saltrestriktion på minskad totalmortalitet talar en observationell uppföljningsstudie av den randomiserade saltminskningsstudien TOPHS [39]. Alla klarar dock inte en sådan drastisk saltrestriktion genom att smakprefenser formas av kultur och social miljö under lång tid.

Slutsats: Ett måttligt alkoholintag är sannolikt till nytta och ingår som bekant ofta i den rekommenderade medelhavskosten (se ovan), men eftersom alkohol är tillvänjande bör dessa råd ges med urskillning och medvetenhet om riskerna för negativa följder. En balanserad minskning av saltintaget kan vara till nytta för vissa saltkänsliga individer.

Psykisk stress – omöjligt att helt undvika

Det har samlats en omfattande dokumentation som talar för att långvarig psykisk stress kan vara av betydelse för risken att utveckla hjärtinfarkt och andra kardiovaskulära sjukdomsyttringar, vilket blivit belysts i såväl retrospektiva [40] som prospektiva studier [41] med svenska data. Man har ibland rekommenderat att denna stressbelastning skall kunna motverkas med mental träning, yoga och biofeedback. Tyvärr är det långt ifrån alla som kan lära sig dessa tekniker för avslappning, fastän de ofta nämns i samband med livsstilsåtgärder för att förebygga hjärtkärlsjukdom. Nyare forskning har visat att en annan väg kan vara att stärka individens motståndskraft mot vardagslivets stressfaktorer. Detta kan ske genom ökad fysisk uthållighet via ökad regelbunden motion, men även genom att förbättra sömntid och sömnkvalitet för att ge möjlighet för återhämtning [42]. En livsinställning präglad av meningsfullhet (känsla av sammanhang) och ett engagemang för att hjälpa sina medmänniskor kan vara metoder för att minska fokusering på egna stressreaktioner och grubblerier. Närhet, hudkontakt och ömhet är andra kända vägar för att minska stressreaktioner, som det naturligtvis finns många olika mänskliga erfarenheter av.

Slutsats: Ingen människa kan undvika vardagslivets stressfaktorer i det moderna samhället. Det finns sannolikt mera att vinna på att stärka människors motståndskraft mot dessa stressbelastningar än att allmänt rekommendera diverse avslappningstekniker, även om dessa säkert kan vara av värde för enskilda, starkt motiverade individer.

Nya komponenter i livsstilsbudskapet

Vid sidan av dessa klassiska komponenter i livsstilsrådgivningen kan det även finnas helt nya aspekter, baserat på modern forskning, som hittills inte har uppmärksammats. Ett flertal studier har pekat på betydelsen av D-vitamin för många av kroppens skyddssystem mot sjukdom, inte bara för skelettstabilitet utan även för kardiovaskulär hälsa [43], delvis sammanhängande med omsättning av kalcium och därmed indirekt också av magnesium. Detta betyder att en ökad solexponering (UV-ljus) kan vara av värde på våra nordliga breddgrader när möjlighet erbjuds, givetvis utan att bränna sig för hårt så andra risker för dermatologiska skador och sjukdomar kan uppstå.

En annat viktig aspekt är att faktorer tidigt i livet kan ha stor betydelse för känslighet att vid exposition för riskfaktorer i vuxenlivet kunna utveckla hjärtkärlsjukdom [44,45]. Detta kan hänga ihop med effekter av fetal tillväxthämning och framförallt om en sådan följs av en alltför snabb tillväxt under tidig barndom (s.k. mis-match) [46]. Eftersom livsstilen hos den gravida kvinnan kan påverka dessa tillväxtmönster och framtida risker för fostret, t.ex. medierat via maternell rökning, så bör livsstilspåverkan för kardiovaskulär prevention utsträckas även över generationerna, i detta fall för att förmå den gravida kvinnan att leva hälsosamt samt äta på ett rekommenderat sätt, bl.a. avseende intag av folat och spårämnen under rökfrihet för att skadliga effekter på fosterutvecklingen skall undvikas. På ett motsvarande sätt så är amning en form av kost som har många fördelar för det växande barnet, sannolikt även ur kardioprotektiv synvinkel.

Slutligen kan nämnas att ett flertal moderna observationsstudier har kunnat påvisa samband mellan kognitiva funktioner i skolåldern och senare risk för kardio-

Citat från Carl von Linné ”Diaeta Naturalis” 1733, om det naturliga levnadssättet:

»Iaktar man en god diaet bewarar man derigenom hälsan och blir långlivad.«

»Bästa medlet att bibehålla hälsan är måttlighet.«

»Så angeläget är det för menniskjan at äta och sowa, så angeläget ar det ock at hafwa motion. Den är, som gjör att menniskjan lefwer, och då den upphör, är hon död. Utan *circulatio sanguinis* putrescerar kroppen, hwilken hjelpes och bibehålles genom motion: är alltså högst angelägit, at icke slå sig till lättja: ty deraf blir en hop dynt i kroppen, som aldrig kan solveras, utan drager oss i grawen i förtid.«

vaskulär sjukdom, oberoende av justering för social bakgrund och andra störfaktorer (kognitiv kardiovaskulär epidemiologi) [47,48]. En god kognitiv funktion influeras av genetisk arv, men även av gynnsam fosterutveckling och adekvat stimulans under barndomen i form av såväl *kroppslig* stimulans (lek, spel och idrott) som *intellektuell* stimulans (anpassad och uppmuntrande pedagogik) samt *social* stimulans (positiva sociala interaktioner). Dessutom måste kosten vara fullvärdig samt exposition för neurokognitivt skadliga miljögifter minimeras, bl.a. i samband med blyexposition (intensiv biltrafik) som kan påverka hjärnans utveckling negativt.

Slutsatser: Nya forskningsrön måste kunna innebära ett nytänkande för livsstilsbudskapet inom ramen för kardiovaskulär prevention. Några exempel med visst vetenskapligt stöd fokuserar faktorer under fosterliv och tidig barndom, då även sunda mat- och motionsvanor grundläggs. Att exponera sig för solljus i lagom mängd, t.ex. i samband med friluftsliv, kan även det antas vara till nytta på goda grunder av ett flertal skäl, men även för fysiologiskt optimala nivåer av D-vitamin.

Nya former för livsstilsinterventionen behöver utvecklas

Det är emellertid inte enbart innehållet i livsstilsbudskapet som kritiskt måste genomlysas utan även de former som denna ges i, vanligtvis under det enskilda mötet (konsultationen) mellan en individ/patient och en behandlare (läkare/sjuksköterska/dietist etc.). När man jämfört effektiviteten för livsstilförbättring efter enskilda möten respektive gruppmöten, så har man funnit att dessa är i stort sett lika effektiva för långtidsresultat, t.ex. vad avser rökstopp, vilket rapporteras i en SBU-rapport om metoder för rökavvänjning [49]. Allt annat i övrigt lika så blir det givetvis mera rationellt och kostnadseffektivt att bedriva gruppverksamheter kring livsstilsfrågor än att ha enskilda patientkontakter. Av detta skäl bör metodutveckling ske för att finna än mer effektiva former för livsstilsintervention på gruppnivå för kardiovaskulära riskpatienter, något som på sin tid prövades vid forskningsvårdcentralen i Dalby under 1980- och 90-talen [50,51]. Störst erfarenhet av s.k. hälsosamtal har man antagligen samlat inom ramen för kardiovaskulära projekt i Habo [52], Sollentuna [53] och Norsjö [54], men det är betecknande att samtliga dessa projekt och andra liknande har haft sin glansperiod under ett antal år och sedan bleknat bort. Av detta skäl behövs det även utarbetas strategier för att bedriva mera hållbara primärvårdsbaserade modeller för evidensbaserad livsstilsrådgivning enligt vetenskap och beprövad erfarenhet. Detta skulle kunna innebära större satsningar på minskning av rökning och ökad vardagsmotion men mindre satsning på t.ex. bantarverksamhet. En inriktning på att erbjuda livsstilshjälp till släktingar till patienter med hjärtkärlsjukdom har visat sig fungera i ett stort sjuksköterskelett projekt, EUROACTION [55], som hade såväl en interventions- som en kontrollgrupp. Alla variabler förbättrades dock inte på ett förväntat sätt, vilket även var fallet i den klassiska randomiserade studien med psykosocialt stöd av sjuksköterskor gällande patienter som överlevt en hjärtinfarkt [56]. Där visade det sig att framförallt kvinnor i interventionsgruppen hade en ökad risk för dödlighet och nya kardiovaskulära händelser [56], något som ställer behovet av randomiserade studier i blixtbelysning även inom detta icke-farmakologiska område.

Sammanfattning

Nya vindar blåser inom den kardiovaskulära preventionen och för dess livsstilsrådgivning som mera än vad som nu är fallet bör vara evidensbaserad. Till detta kommer också behovet av en etisk reflektion kring hur vi inom hälso- och sjukvården påverkar individer och patienter, och inte minst varandra. Det finns, som alla vet, såväl mycket gynnsamma tillfällen för att erbjuda dessa välmenande råd, men även andra tillfällen då detta kan vara helt meningslöst, för att inte säga kontraindicerat. Man bör även kunna förstå och visa empati (sympati) med att alla människor behöver olika guldkanter på tillvaron emellanåt i sina (enda) liv på jorden. Ibland kan detta vara hälsovådligt men kanske ha andra innebörder som måste förstås inom ramen för en större helhet. Så landar vi då på ett i mitt tycke modernare men enklare och mera flexibelt livsstilsbudskap än tidigare, vars grundstenar bygger på små steg åt rätt håll för att kunna integreras i vardagslivet för vanliga människor snarare än alltför vidlyftiga och spektakulära förändringar som inte många förmår lyckas med. Detta kan innebära att minska på rökning (även via snusning för vissa) med målet att sluta helt, att öka vardagsmotionen hellre än att träna i konventionellt mening (dock inte förbjudet), att tycka om medelhavsmat och ett glas vin, ▶

Tabell
En schematisk jämförelse mellan några tidigare, nuvarande och framtida synsätt på livsstilsråd vid kardiovaskulär prevention.

Område	Tidigare	Nuvarande	Framtida
Tobak	Försiktighet	Sluta helt	Sluta helt, men snus kan underlätta rökminskning
Fysisk aktivitet	Promenader, cykling, hälsohem	Träning regelbundet	Vardagsmotion
Maten	Undvika överätning, fastekurer	Undvika fett, mera frukt och grönt	Medelhavskost, fettbalanserad mat
Alkohol	Försiktighet	Ett glas vin då och då är av värde	Regelbundet måttligt intag är bra för dem som tål detta
Salt	Minska	Minska	Balanserad minskning
Stress	Vila, hälsohem	Yoga, meditation	Stärka individens motståndskraft, bättre sömn

men inte vara överdrivet rädd för olika enskilda kostkomponenter eftersom det är *kostmönster* som förefaller viktigast [23,57]. Om man dessutom kan lyckas förbränna de kalorier som man sätter i sig (ledande till viktstabilitet) under friluftsliv i solskenet, så bidrar detta till preventionspotentialen, följt av samvaro med nära och kära på kvällen (sociala nätverk) och därefter en vederkvickande sömn. Hoppsan, detta har man visst hört förut! Carl von Linné, den store svenska naturforskaren och läkaren, gav ju liknande råd om livsstilen vid mitten av 1700-talet [58].

Därmed kanske man kan säga att cirkeln sluts och vi kan förhålla oss mera avspänt, nyfiket och positivt till det reformerade livsstilsbudskapet i den kardiovaskulära preventionen och inte som hälsotalibaner (ursäkta uttrycket) köra på med samma gamla informationsmässiga ”grammonfonskiva” i patientmötet utan att kritiskt reflektera över innehållet.

Livsstilsinterventionens effekter kan ha och bör ha en stor potential, samtidigt som vi vet att många människor egentligen vill leva mer hälsosamt än vad de gör. Målet med den kardiovaskulära preventionen är dock, enligt min mening, *inte* att förebygga hjärtkärlsjukdom (!), utan snarare att *uppskjuta* dessa sjukdomsyttringar till hög ålder p.g.a. inflytandet av konkurrerande mortalitet [59]. En hälsosam livsstil är i de flesta fall helt avgörande om detta skall kunna förverkligas, om man inte av en givmild natur har utrustats med en vinstlott i form av protektiv genetik, t.ex. hos individer med diabetes som klarat sig mer än 50 år utan större kardiovaskulära komplikationer [60].

Peter M Nilsson

Referenser:

1. Att förebygga aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom. Läkemedelsverket. Uppsala, 2006.
2. Nilsson P. Kalciumantagonisterna - hur ser Furberg på dem nu? (jämte) Replik: ACCOMPLISH nådde inte sitt mål av Curt Furberg. Läkartidningen 2009;106:607-8.
3. Rosén M, Axelsson S, Lindblom J. Släng inte ut observationsstudier med badvattnet. Bedöm deras kvalitet i stället. Läkartidningen 2008;105:3191-4.
4. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Socialstyrelsen. Stockholm, 2008.
5. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, Evans A, Ferrario M, Tuomilehto J. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. Lancet 2000;355:675-87.
6. Ribacke M, Tibblin G, Rosengren A, Eriksson H. Is hypertension changing? Blood pressure development in cohorts of 50-year-old men between 1963 and 1993. Blood Press. 1996;5:134-8.
7. Wilhelmsen L, Welin L, Svärdsudd K, Wedel H, Eriksson H, Hansson PO, Rosengren A. Secular changes in cardiovascular risk factors and attack rate of myocardial infarction among men aged 50 in Gothenburg, Sweden. Accurate prediction using risk models. J Intern Med 2008;263:636-43.
8. Nilsson P. Faktorer tidigt i livet kan påverka incidens av hjärt-kärlsjukdomar. Läkartidningen 2002;99:642-4.
9. Ulmer H, Kelleher CC, Fitz-Simon N, Diem G, Concin H. Secular trends in cardiovascular risk factors: an age-period cohort analysis of 698,954 health examinations in 181,350 Austrian men and women. J Intern Med 2007;261:566-76.
10. Holme I, Haaheim LL, Tonstad S, Hjermann I. Effect of dietary and antismoking advice on the incidence of myocardial infarction: a 16-year follow-up of the Oslo Diet and Antismoking Study after its close. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006;16:330-8.
11. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, *et al.* Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA 2006;295:655-66.
12. http://www.ucr.uu.se/sephia/
13. Nilsson PM, Brandström H, Lingfors H, Israelsson B, Hedbäck B, Sjöberg G, Erhardt L. Gender differences in secondary prevention of coronary heart disease: reasons to worry or not?. Scand J Prim Health Care 2003;21:37-42.
14. Hellénius ML, Nilsson PM, Elofsson S, Johansson J, Krakau I. Reduction of high cholesterol levels associated with younger age and longer education in a primary health care programme for cardiovascular prevention**.** Scand J Prim Health Care 2005; 23:75-81.
15. Petersson U, Östgren CJ, Brudin L, Ovhed I, Nilsson PM. Predictors for successful self-reported lifestyle changes in a defined middle aged population. The Söderåkra Cardiovascular Study. Scand J Public Health 2008;36:389-96.
16. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, Diaz R, Rashed W, Freeman R, Jiang L, Zhang X, Yusuf S; INTERHEART Study Investigators. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. Lancet 2006;368:647-58.
17. Haglund B, Eliasson M, Stenbeck M, Rosén M. Is moist snuff use associated with excess risk of IHD or stroke? A longitudinal follow-up of snuff users in Sweden. Scand J Public Health 2007;35:618-22.
18. Gartner CE, Hall WD, Vos T, Bertram MY, Wallace AL, Lim SS. Assessment of Swedish snus for tobacco harm reduction: an epidemiological modelling study. Lancet 2007;369:2010-4.
19. Luo J, Ye W, Zendehdel K, Adami J, Adami HO, Boffetta P, Nyrén O. Oral use of Swedish moist snuff (snus) and risk for cancer of the mouth, lung, and pancreas in male construction workers: a retrospective cohort study. Lancet 2007;369:2015-20.
20. Folkhälsorapport 2009. Socialstyrelsen. Stockholm, 2009.
21. Metoder för att främja fysisk aktivitet. En litteraturöversikt. SBU Rapport 181. Stockholm, 2006.
22. Brito EC, Lyssenko V, Renström F, Berglund G, Nilsson PM, Groop L, Franks PW. Previously associated type 2 diabetes variants may interact with physical activity to modify the risk of impaired glucose regulation and type 2 diabetes: a study of 16,003 Swedish adults. Diabetes 2009 April 7. [Epub ahead of print]

23. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Internal Med 2009; 167:659-669.

24. Leosdottir M, Nilsson P, Nilsson JA, Månsson H, Berglund G. The association between total energy intake and early mortality: data from the Malmö Diet and Cancer Study. J Internal Med 2004;256:499-509.

25. Leosdottir M, Nilsson PM, Nilsson J-Å, Månsson H, Berglund G. Dietary fat intake and early mortality patterns - data from The Malmö Diet and Cancer Study. J Internal Med 2005;258:153-65.

26. Leosdottir M, Nilsson PM, Nilsson JÅ, Berglund G. Cardiovascular event risk in relation to dietary fat intake in middle-aged individuals - data from The Malmö Diet and Cancer Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehab 2007;14:701-6.

27. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, *et al.* General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. N Engl J Med 2008;359:2105-20.

28. Nilsson P, Berglund G. Fetma är farligt - men vad händer vid viktnedgång? Läkartidningen 2002;99:3178-81.

29. Sharma AM, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Bacher HP, Shepherd GM, James WP; SCOUT Investigators. Blood pressure changes associated with sibutramine and weight management – an analysis from the 6-week lead-in period of the sibutramine cardiovascular outcomes trial (SCOUT). Diabetes Obes Metab 2009;11:239-50.

30. Wadden TA, West DS, Neiberg RH, Wing RR, Ryan DH, Johnson KC, Foreyt JP, Hill JO, Trence DL, Vitolins MZ; Look AHEAD Research Group. One-year Weight Losses in the Look AHEAD Study: Factors Associated With Success. Obesity (Silver Spring) 2009;17:713-22.

31. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, *et al*; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med. 2007 Aug 23;357(8):741-52.

32. Sjöström CD, Peltonen M, Wedel H, Sjöström L. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. Hypertension. 2000;36:20-5.

33. Sørensen TI, Rissanen A, Korkeila M, Kaprio J. Intention to lose weight, weight changes, and 18-y mortality in overweight individuals without comorbidities. PLoS Med. 2005 Jun;2(6):e171.

34. Nilsson PM, Nilsson J-Å, Hedblad B, Berglund G, Lindgärde F. The enigma of increased mortality associated with weight-loss in middle-aged men - the Malmö Prevention Project. J Internal Med 2002;252:70-8.

35. Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. Diabet Med 1990;7:228-33.

36. Fagrell B, De Faire U, Bondy S, Criqui M, Gaziano M, Gronbaek M, Jackson R, Klatsky A, Salonen J, Shaper AG. The effects of light to moderate drinking on cardiovascular diseases. J Intern Med 1999;246:331-40.

37. Aurell M. Salt, njurfunktion och högt blodtryck - reflektioner kring ett aktuellt tema. Läkartidningen 2002;99:4736-40.

38. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937-52.

39. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, Appel LJ, Whelton PK. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). BMJ 2007;334:885.

40. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthiamorn C, Sato H, Yusuf S; INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:953-62.

41. Öhlin B, Nilsson PM, Nilsson J-Å, Berglund G. Self-reported psychosocial stress predicts cardiovascular morbidity and mortality in middle-aged subjects – a long-term follow-up. Eur Heart J 2004;25:867-73.

42. Rööst M, Nilsson P. Sömnbesvär - ett folkhälsoproblem. Potentiell riskfaktor för typ 2-diabetes, insulinresistens, hypertoni, dyslipidemi och för tidigt åldrande. Läkartidningen 2002;99:154-7.
43. Humble M. D-vitaminbrist ökar kardiovaskulär risk. Länge diskuterad hypotes får starkt stöd i epidemiologisk studie. Läkartidningen 2007;104:2945.

44. Leon DA, Lithell HO, Vågerö D, Kuopilova E, Mohsen R, Berglund L, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. BMJ 1998;317:241-5.

45. Nilsson P, Fagerberg B. Fetal programmering av ohälsa i vuxen ålder - arv eller miljö? Läkartidningen 2004;101:2342-5.

46. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental plasticity and human disease: research directions. J Intern Med 2007;261:461-71.

47. Deary IJ, Batty GD. Cognitive epidemiology. J Epidemiol Community Health. 2007;61:378-84.

48. Silventoinen K, Modig-Wennerstad K, Tynelius P, Rasmussen F. Association between intelligence and coronary heart disease mortality: a population-based cohort study of 682 361 Swedish men. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14:555-60.

49. Metoder för rökavvänjning. SBU rapport 138. Stockholm, 1998.

50. Nilsson P, Lindholm L, Scherstén B. Lifestyle changes improves insulin resistance in hyperinsulinemic subjects. A one-year intervention study of hypertensives and normotensives in Dalby. J Hypertens 1992; 10:1071-8.

51. Nilsson P, Lundgren H, Söderström M, Fagerström K-O, Nilsson-Ehle P. Effects of smoking cessation on insulin and cardiovascular risk factors - a controlled study of 4 months duration. J Internal Med 1996; 240:189-94.

52. Lingfors H, Lindström K, Persson LG, Bengtsson C, Lissner L. Lifestyle changes after a health dialogue. Results from the Live for Life health promotion programme. Scand J Prim Health Care 2003;21:248-52.

53. Hellénius ML, Johansson J, de Faire U, Elofsson S, Krakau I. Four years experience of a cardiovascular opportunistic screening and prevention programme in the primary health care in Sollentuna, Sweden. Scand J Prim Health Care 1999;17:111-5.

54. Weinehall L, Hellsten G, Boman K, Hallmans G, Asplund K, Wall S. Can a sustainable community intervention reduce the health gap?--10-year

evaluation of a Swedish community intervention program for the prevention of cardiovascular disease. Scand J Public Health (Suppl) 2001;56:59-68.

55. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, *et al.*; EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. Lancet 2008;371:1999-2012.

56. Frasure-Smith N, Lespérance F, Prince RH, Verrier P, Garber RA, Juneau M, Wolfson C, Bourassa MG. Randomised trial of home-based psychosocial nursing intervention for patients recovering from myocardial infarction. Lancet 1997;350:473-9.

57. Iqbal R, Anand S, Ounpuu S, Islam S, Zhang X, Rangarajan S, Chifamba J, Al-Hinai A, Keltai M, Yusuf S; INTERHEART Study Investigators. Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study. Circulation. 2008;118:1929-37.

58. *Diaeta naturalis 1733*. Linnés tankar om ett naturenligt levnadssätt. Linné, Carl von (Caroli Linnaei). Almqvist & Wiksell förlag. Stockholm, 1958.

59. Driver JA, Djoussé L, Logroscino G, Gaziano JM, Kurth T. Incidence of cardiovascular disease and cancer in advanced age: prospective cohort study. BMJ 2008;337:a2467.

60. Gale EA. How to survive diabetes. Diabetologia 2009;52:559-67.

Om Linnés levnadsråd finns några värdefulla sammanställningar i form av studentuppsatser:

http://www.ebc.uu.se/undervisning/AlumnCvL/uppsatser/Vetenskap/MedzetaZahra.pdf

http://www.ebc.uu.se/undervisning/AlumnCvL/uppsatser/Vetenskap/SecherMaria.pdf

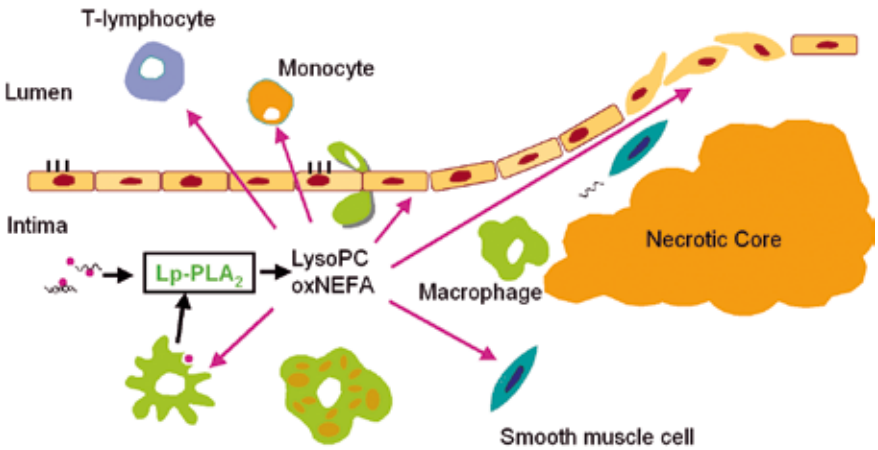
ANNONS

Aktuell avhandling

Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA_2) Impact and role as cardiovascular risk marker

Avhandling: **Margaretha Persson**
Universitet i Lund 2008:99
ISBN: 978-91-86059-52-1
Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA_2) Impact and role as cardiovascular risk marker
Datum: 2008-10-25
Handledare Professor Bo Hedblad
Opponent Professor Olov Wiklund

Figur 1. Lp-PLA2 påverkar celler involverade i åderförkalkningsprocessen (in vitro).



Zalewski and Macphee. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:923-931.

Bakgrund

Hjärtkärlsjukdom är fortfarande den vanligaste orsaken till för tidig död trots att insjuknandet under de senaste årtionden minskat och behandlingen blivit bättre. Befolkningen blir allt äldre, fler har övervikt/fetma, vilket medför att en ökande andel har metabola rubbningar. Metabola rubbningar och övervikt/fetma medför en ökad risk för hjärtinfarkt och stroke. Hjärtinfarkt är i västvärlden och Sverige den vanligaste, och stroke den tredje vanligaste, orsaken till för tidig död [1,2]. Många av riskfaktorerna för hjärtkärlsjukdom som rökning, övervikt/fetma, fysisk inaktivitet, höga blodfetter, högt blodtryck och diabetes är livstilsrelaterade och därmed förändringsbara. Under de senaste decennierna har vissa av dessa riskfaktorer behandlats framgångsrikt. Rökningen har minskat, samt det finns idag effektiva mediciner som sänker blodtrycket och blodfetterna. Dessutom har vi ett bättre omhändertagande av bland annat diabetiker. Trots en intensiv behandling kvarstår dock hjärtkärlsjukdom fortfarande som den vanligaste dödsorsaken[1,2]. I USA har populationsbaserade studier visat att mer än hälften av patienterna med etablerad kranskärlsjukdom har ingen eller endast en riskfaktor i termer av högt blodtryck, rökning, högt kolesterol eller diabetes [3]. Dessutom är hjärtinfarkt eller plötslig hjärtdöd den första manifestationen av kranskärlsjukdom hos 6 av 10 män och 4 av 10 kvinnor. Många har ansett det behövs nya biomarkörer för att bättre kunna hitta de individer med hög risk att insjukna i hjärtkärlsjukdom och dess komplikationer.

Hjärtkärlsjukdom är framför allt en aterosklerotisk åkomma med manifestationer, företrädesvis i stora kroppspulsådern, hals- ben- och hjärtats kranskärl, som utvecklas under lång tid utan några symtom. Viktiga komponenter i aterosklerosprocessen är åderförfettning och inflammation. Anrikningen av LDL-kolesterol som oxideras är grunden till det aterosklerotiska placket i kärlväggen[4,5,6]. Olika inflammatoriska processer gör att placket kan bli instabilt vilket medför ökad risk för ruptur och därmed komplikationer såsom akut hjärtinfarkt eller stroke[7]. Under de senaste decennierna har flertalet populationsbaserade studier genomförts med avsikt att beskriva de inflammatoriska markörer förenade med hjärtkärlsjukdom. Ett antal inflammationsmarkörer, som t.ex. CRP, har oberoende av traditionella riskfaktorer visats vara relaterade till ökat insjuknade i hjärtkärlsjukdom [8]. En annan biomarkör, dock mer specifikt kärlrelaterad, är Lp-PLA_2 (lipoprotein-associerat fosfolipas A2). Lp-PLA_2 är ett enzym som produceras framförallt av inflammatoriska celler (monocyter, makrofager, T-lymfocyter och leverceller). I blodbanan är det till största delen (ca 80%) bundet till LDL partikeln. När LDL oxideras klyver Lp-PLA_2 den oxiderade fosfolipiden på LDL-partikeln och det bildas oxiderade fria fettsyror och lysofosfatidylkolin (lysoPC). Experimentella studier har visat att Lp-PLA_2 är involverade i kärlväggens aterosklerostiska process och finns i hög koncentration i det instabila placket[9,10] (Figur 1).

Syfte

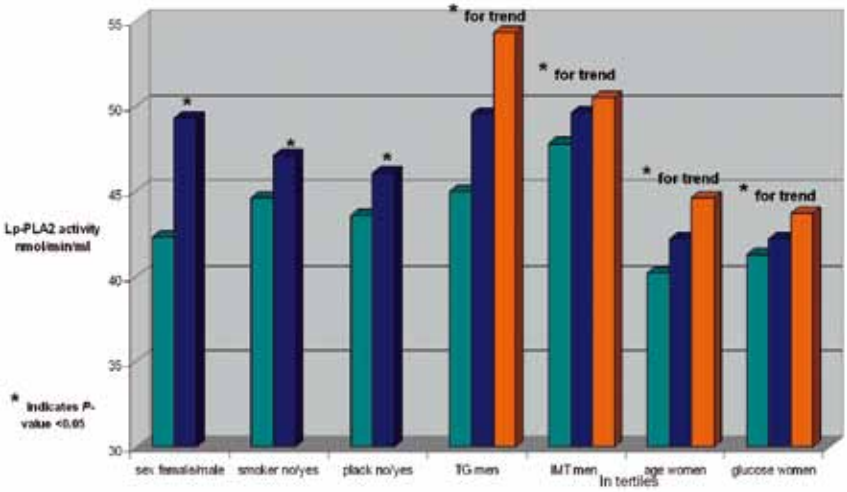
Syftet med detta avhandlingsarbete var att studera huruvida Lp-PLA_2, mätt som aktivitet respektive massa, är och till vilken grad förenat med omgivnings-, livsstils- och andra biologiska riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom (Delarbete 1)[11]. Dessutom utforska huruvida förhöjda nivåer av Lp-PLA_2 är förenat med en ökad risk för insjuknande i hjärtinfarkt och stroke (Delarbete 2)[12]. Vidare studera hur och om Lp-PLA_2 är associerat med faktorer som ingår i det metabola syndromet (anhopning av metabola riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom) samt utvärdera om förhöjda nivåer av Lp-PLA_2 kan modifiera risken för hjärtkärlsjukdomsinsjuknande hos individer med syndromet (Delarbete 3)[13]. Avslutningsvis vill vi utforska om det finns genetiska polymorfier (genetiska varianter) som påverkar blodkoncentrationen och produktionen av Lp-PLA_2 aktivitet och massa (Delarbete 4)[14].

Material

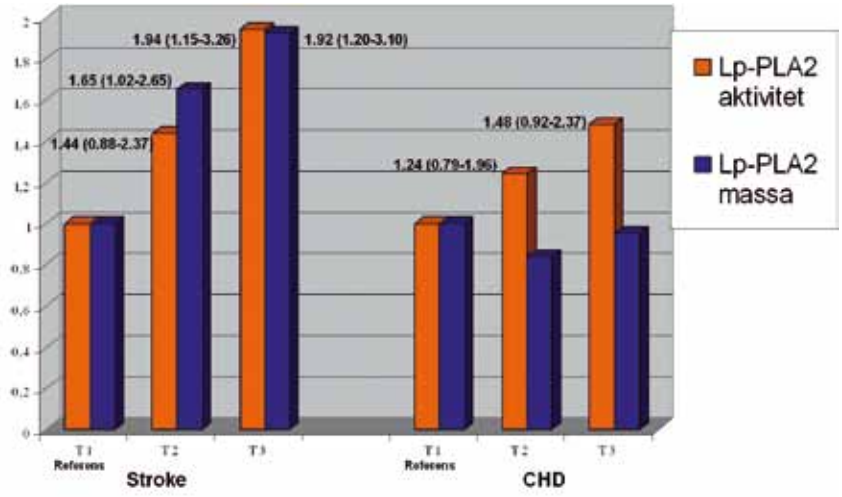
För samtliga delarbeten användes deltagare i ”Malmö Kost och Cancer” (MKC) studiens hjärtkärlkohort, vilken består av 6 103 män och kvinnor mellan 45–69 år[15]. Denna kohort är ett slumpmässigt urval från den populationsbaserade MKC studien (n= 28 449) som genomfördes på mitten av 1990-talet. Samtliga individer ▶

undersöktes med hjälp av ultraljud över halskärlen för förekomst och kvantifiering av ateroskleros [16]. Fastande blodprov togs för analys av bland annat blodfetter, blodsocker samt plasma och blodceller som lagrades. Lp-PLA$_2$ nivåer av aktivitet och massa i blodet analyserades på 5 393 individer, vilket utgör studiepopulationen i denna avhandling.

Figur 2. Distribution Lp-PLA$_2$-aktivitet.



Figur 3. RR för ischemisk stroke och CHD i relation till nivån av Lp-PLA$_2$-aktivitet och massa vid baslinjen. 10 års uppföljning (n=152 stroke, n=195 CHD)



Resultat

Delarbete I[11] visade att Lp-PLA$_2$ är högre hos män jämfört med kvinnor samt att kvinnor med substitutionsbehandling med östrogen har ännu lägre nivåer. Plasma nivån av Lp-PLA$_2$ är högre hos rökare, högre hos individer med förhöjda blodfetter samt högre hos individer med plackförekomst i halspulsådern (Figur 2). Både Lp-PLA$_2$ aktivitet och massa är starkt relaterat till blodnivån av totalkolesterol och framför allt LDL, samt inverst relaterat till HDL. Sambandet mellan Lp-PLA$_2$ nivån och ultraljudsdetekterad intima-media tjocklek är svagt. Inget samband fanns mellan Lp-PLA$_2$ och den systemiska inflammationsmarkören CRP vilket indikerar olika patofysiologiska vägar av den inflammatoriska kaskaden i kärlväggen. Blodnivån av Lp-PLA$_2$ aktivitet och massa förklarades endast till 34 respektive 19% av 12 studerade omgivnings-, livsstils- och biologiska variabler vilket antyder att Lp-PLA$_2$ har andra patofysiologiska mekanismer än traditionella riskfaktorer.

I delarbete II[12] fann vi att individer med förhöjda nivåer av Lp-PLA$_2$ aktivitet eller massa i blodet har en fördubblad risk att insjukna i stroke. Riskökningen kvarstår även efter att man tagit hänsyn till effekten av andra riskfaktorer, såsom ålder, kön, rökning, blodfetter och blodtryck. Ett liknande samband kunde inte påvisas mellan förhöjda nivåer av Lp-PLA$_2$ aktivitet och massa och insjuknande i hjärtinfarkt (Figur 3).

I samstämmighet med andra tidigare publikationer[17] visade vi i delarbete III[13] att individer med ett metabolt syndrom har en ökad risk för insjuknande i hjärtkärlsjukdom. Dessutom att Lp-PLA$_2$-nivån är starkt korrelerat till alla komponenter (högt blodtryck, lågt HDL-kolesterol, höga triglycerider, bukfetma och rubbad sockertolerans) som ingår i syndromet. Vidare fann vi att ju fler metabola komponenter individen har desto högre är Lp-PLA$_2$-nivån (Figur 4). Studien visade även att förhöjda nivåer av Lp-PLA$_2$-aktivitet, oberoende av förekomsten av metabolt syndrom, var associerat med ökad risk för insjuknande i hjärtkärlsjukdom. Samtidig närvaro av metabolt syndrom och stegrade Lp-PLA$_2$-nivåer ökar risken ytterligare, vilket kan identifiera individer med en högre risk (Figur 5).

Genetikens betydelse för blodnivån av Lp-PLA$_2$ studerades i delarbete IV. I genen som kodar för Lp-PLA$_2$ (*PLA2G7*) finns det ett antal genetiska varianter beskrivna. I vårt arbete studerade vi sex olika varianter och deras effekt på plasma nivåer av Lp-PLA$_2$-aktivitet och massa. Individer homozygota för 379VV (rs1051931) hade signifikant högre Lp-PLA$_2$-aktivitet nivåer och individer homozygota för 92HH (rs1805017) hade signifikant högre Lp-PLA$_2$ mass-nivåer (Figur 6). Det fanns en könsspecifik skillnad för Lp-PLA$_2$-massa och A379V (rs1051931).

Slutsatser

Då hjärtkärlsjukdom är den vanligaste dödsorsaken och de traditionella riskfaktorerna förklarar i olika populationer mellan 50–90% av orsaken, är det av största vikt att vi hittar andra biomarkörer som kan identifiera fler individer med hög risk att insjukna i hjärtkärlsjukdom och dess komplikationer. Lp-PLA$_2$ kan vara en ny viktig biomarkör som indikerar lokal inflammation i kärlen.

Slutsatsen i denna avhandling är att flera faktorer, såväl genetiska som livsstilsfaktorer påverkar nivån av Lp-PLA$_2$ i blodet. Förhöjda nivåer av Lp-PLA$_2$ är associerat med en ökad risk för insjuknande i hjärtkärlsjukdom speciellt i stroke. Lp-PLA$_2$ adderar information om risk för framtida hjärtkärlinsjuknande hos individer med ett metabolt syndrom.

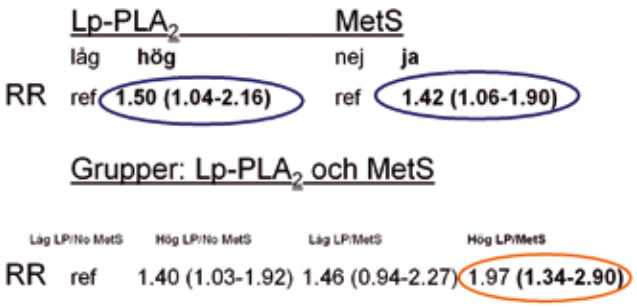
Idag finns ett stort antal studier som visat att Lp-PLA$_2$ mätt antingen som aktivitet eller massa är associerat med ökad risk för hjärtkärlsjukdom både i primärpreventiva och sekundärpreventiva studier[18] (Figur 7). Intressant är att det finns idag en substans (darapladib) som visats inhibera enzymaktiviteten av Lp-PLA$_2$. Resultat från mindre studier har visat att darapladib sänker enzymaktiviteten[19]. En nyligen publicerad

Figur 4. Mean Levels of LP-PLA$_2$ Activity and Lp-PLA$_2$ Mass in Relation to No. of Components Involved in the Metabolic Syndrome (MetS).

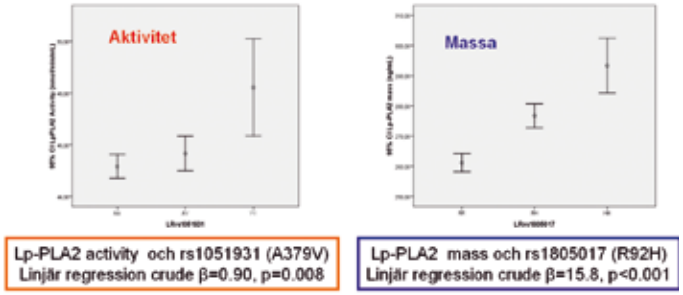
No. of MetS Components		No. of Subjects	Lp-PLA$_2$ Activity (mmol/min/ml)	Lp-PLA$_2$ Mass (ng/ml)
0		657	40.8±11.3	252.0±73.5
1		2082	43.5±11.8	266.3±77.6
2		1007	46.1±12.9	275.4±82.2
3	MetS=16%	531	50.0±13.6	281.3±84.5
4 or 5	MetS=16%	203	52.5±14.8 †‡	276.9±85.5 †‡

†*P* for trend <0.001, adjusted. ‡*P* for trend <0.001 for activity and 0.472 for mass, respectively, after adjustment for sex, age and LDL-cholesterol.

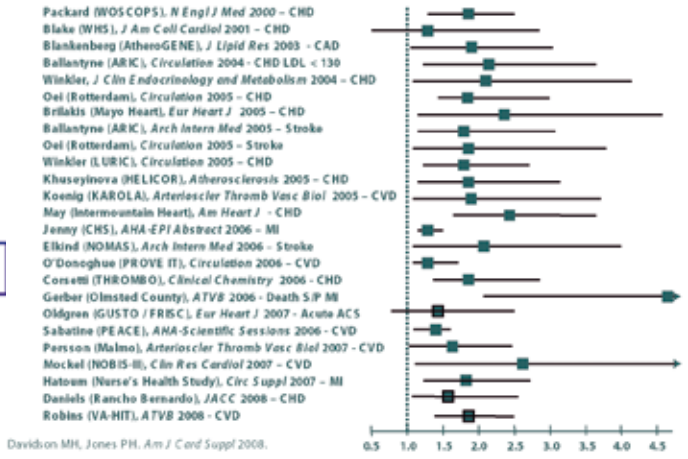
Figur 5. RR för CVD i förhållande till förekomst av MetS och höga nivåer av Lp-PLA$_2$ activity.



Figur 6. Plasmanivån av Lp-PLA2 i relation till olika polymorfier.



Figur 7.



studie som inkluderade patienter med hög risk för hjärtkärlsjukdom visade att behandling under ett år med darapladib gav en bibehållen sänkning av Lp-PLA$_2$-aktiviteten samt en minskad progression av den nekrotiska kärnan i det aterosklerotiska placket[20].

Margaretha Persson
Avd.chef, Klinisk forskningsavd., Medicin Ing 33, plan 2, UMAS, 20502 Malmö

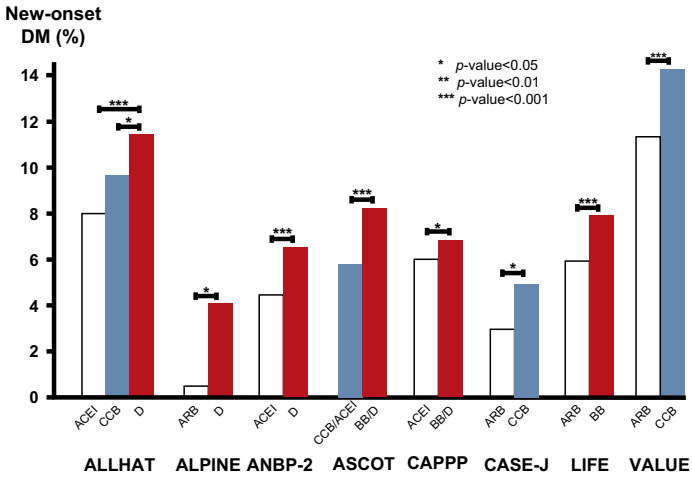
Referenser:

1. International cardiovascular disease statistics: American Hearth Association; 2005.
2. Statistics-Causes of Death, Causes of Death 2006. In: Welfare TNBoHa, ed.; 2008.
3. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, Ellis SG, Lincoff AM, Topol EJ. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *Jama.* 2003;290:898-904.
4. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126.
5. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105:1135-1143.
6. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:508-519.
7. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-1695.
8. Ridker PM, Morrow DA. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiol Clin.* 2003;21:315-325.
9. Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS, Ladich E, Kutys R, Makuria AT, Virmani R. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Protein Expression in the Natural Progression of Human Coronary Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006.
10. Lavi S, McConnell JP, Rihal CS, Prasad A, Mathew V, Lerman LO, Lerman A. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans. *Circulation.* 2007;115:2715-2721.
11. Persson M, Nilsson JA, Nelson JJ, Hedblad B, Berglund G. The epidemiology of Lp-PLA(2): distribution and correlation with cardiovascular risk factors in a population-based cohort. *Atherosclerosis.* 2007;190:388-396.
12. Persson M, Berglund G, Nelson JJ, Hedblad B. Lp-PLA(2) activity and mass are associated with increased incidence of ischemic stroke A population-based cohort study from Malmo, Sweden. *Atherosclerosis.* 2008.
13. Persson M, Hedblad B, Nelson JJ, Berglund G. Elevated Lp-PLA2 levels add prognostic information to the metabolic syndrome on incidence of cardiovascular events among middle-aged nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1411-1416.
14. Persson M SH, Carlson J, Melander O, Berglund G, Hedblad B. In a population-based cohort study; variations in the PLA2G7 gene are associated with Lp-PLA2 activity and mass. . *Submitted manuscript.* 2008.
15. Berglund G, Elmstahl S, Janzon L, Larsson SA. The Malmo Diet and Cancer Study. Design and feasibility. *J Intern Med.* 1993;233:45-51.
16. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med.* 2005;257:430-437.
17. Haffner SM. Risk constellations in patients with the metabolic syndrome: epidemiology, diagnosis, and treatment patterns. *Am J Med.* 2006;119:S3-9.
18. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:159-165.
19. Mohler ER, 3rd, Ballantyne CM, Davidson MH, Hanefeld M, Ruilope LM, Johnson JL, Zalewski A. The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1632-1641.
20. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, Erne P, Verheye S, Aschermann M, Duckers H, Bleie O, Dudek D, Botker HE, von Birgelen C, D'Amico D, Hutchinson T, Zambanini A, Mastik F, van Es GA, van der Steen AF, Vince DG, Ganz P, Hamm CW, Wijns W, Zalewski A. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation.* 2008;118:1172-1182.

ANNONS

Risiko for diabetesutvikling hos hypertonikere

I desember 2008 forsvarte Cand. Med. Tonje Amb Aksnes sitt doktorgradsarbeide *"The risk of developing diabetes in hypertension – Insulin sensitivity, AT-1 receptor blockade and sympathetic activity"* for graden PhD ved Universitet i Oslo. Arbeidet baserer seg på to studier; GOAAL (The Glucose Optimisation with the Angiotensin II Antagonist Losartan in patients with hypertension and other cardiovascular risk factors) og VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), og de følgende vil jeg gjøre rede for arbeidet og resultatene fra studiene.



Figur 1. Hypertensjon- og hjertesviktstudier har vist færre tilfeller av diabetes hos pasienter behandlet med blokkere av renin-angiotensin systemet (RAS).

Prediktorer for diabetesutvikling hos hypertonikere

Hypertensjon og diabetes mellitus oppstår ofte samtidig som ledd i det metabolske syndrom og begge tilstander øker sannsynligheten for kardiovaskulær sykdom og organskade. Diabetes mellitus er karakterisert av kronisk hyperglykemi som skyldes utilstrekkelig insulintilførsel for kroppens behov enten pga sviktende insulinsekresjon og/eller sviktende insulinfunksjon. Ved type 2 diabetes mellitus kan det stigende blodsukkeret skyldes en kombinasjon av genetisk disposisjon, ugunstig diett og fysisk inaktivitet med påfølgende vektøkning med sentral fedme.

Tidlig påvisning av risikofaktorer for diabetes og pasienter med høy risiko for diabetesutvikling er viktig for å kunne forebygge en videre ugunstig utvikling og seinere diabeteskomplikasjoner. Vi ønsket å undersøke prediktorer for diabetesutvikling hos 15245 høy-risiko hypertonikere inkludert i VALUE-studien[1]. Ved studiestart var det 5250 pasienter som hadde diabetes mellitus dvs. 9995 som ikke hadde diabetes mellitus. Vi definerte pasienter som utviklet diabetes eller "new-onset" diabetes ut fra tre ulike kriterier hentet fra tre uavhengige databaser:

- Ny diabetes mellitus diagnose rapportert av studieleger som "adverse event". (Studie-legene ble oppfordret til å bruke WHO 1999 kriteriene[2])
- Oppstart av anti-diabetika medikasjon eller insulin i studierapporter.
- Fastende blod-glukose ≥7.0 mmol/L i venøs prøve tatt ved studieavslutning og analysert i sentralt laboratorium.

Ut fra disse kriteriene var det 1298 pasienter som utviklet diabetes i løpet av VALUE-studien[3], og vi ønsket å undersøke hva som predikerer diabetesutvikling hos disse pasientene. 25 potensielle baseline prediktorer for utvikling av diabetes ble undersøkt. Dette var demografiske faktorer, tidligere sykehistorie, tidligere blodtrykksbehandling, svar på blodprøver og kliniske funn. Av disse 25 prediktorene var det 14 som var signifikante i univariat logistisk regresjonsanalyse[1]. Multivariat stepwise logistisk regresjonsanalyse ble så brukt for å finne uavhengige prediktorer. Vi valgte oss en sluttmodell som inkluderte alle pasientene, men ikke studiemedikasjon som variabel for lage en mer generell modell som er også kan brukes i andre "settinger". Det var i denne modellen seks signifikante baseline prediktorer for diabetesutvikling: høy glukose, økt kroppsmasseindeks (BMI), ikke-kaukasisk rase, lav alder, økt hjertefrekvens og tidligere koronar hjertesykdom.

Andre viktige risikofaktorer for diabetes slik som arv, diett og fysisk aktivitet er ikke inkludert i VALUE-databasen. På den annen side er de signifikante baseline prediktorene som ble funnet i vår studie lett tilgjenglig og kan brukes av helsearbeidere i daglig praksis. Tidlig påvisning, forebygging og behandling av risikofaktorer er viktig for å forebygge diabetesutvikling og diabetes komplikasjoner.

Behandling av hypertensjon

Ikke-farmakologisk behandling som redusert salt- og alkoholinntak, vektreduksjon og fysisk aktivitet kan bidra til redusere blodtrykket, men ofte er det også behov for blodtrykksenkende medikasjon for å nå et mål-blodtrykk under 140/90 mmHg (eller lavere hos høy-risiko pasienter). Fem hovedklasser av blodtrykksenkende medikasjon er inntil videre anbefalt av den europeiske hypertensjon- og hjerteforeningen enten i monoterapi eller i gunstige kombinasjoner: thiazid diuretika, kalsiumblokkere (CCB), angiotensin-converting enzyme inhibitorer (ACEI), angiotensin II-reseptorblokkere (ARB) and beta-blokkere[4]. Alle blodtrykksmedikamentene er effektive til å senke blodtrykket og på den måten reduseres også kardiovaskulær risiko, men det er i hypertensjon- og hjertesviktstudier vist store forskjeller i utvikling av diabetes mellitus mellom medikamentgruppene som vist i Figur 1. I en nettverks meta-analyse publisert i Lancet i 2007 kalkulerte man odds ratio for ny diabetes til å være 0.62 (0.51-0.77) for ARB, 0.67 (0.57-0.79) for ACEI, 0.75 (0.63-0.89) for placebo, 0.79 (0.67-0.92) for CCB, and 0.93 (0.78-1.11) for beta-blokkere sammenlignet med behandling med diuretikabehandling (referansemedikament=1)[5].

RAS-blokkere og diabetesutvikling

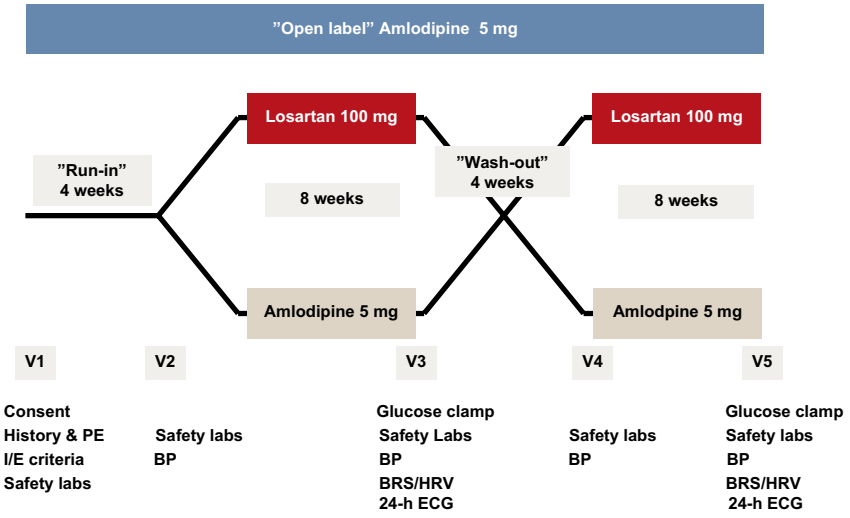
Vi ønsket å undersøke insulinresistens ved behandling med blokkere av RAS og bakgrunnen for en eventuell slik effekt. I en dobbelt-blind, randomisert enkeltsenter cross-over studie kalt GOAAL (Glucose Optimisation with the Angiotensin II Antagonist Losartan in patients with ▶

hypertension and other cardiovascular risk factors) ønsket vi å sammenligne metabolske effekter av 10 mg amlodipin (CCB) og 100 mg losartan (ARB) + 5 mg amlodipine[6]. Etter 4-uker åpen behandling med amlodipine 5 mg ble pasientene randomisert til enten et tillegg av amlodipine 5 mg eller losartan 100 mg i 8 uker (Figur 2). Etter 8 uker ble det tatt en rekke blodprøver og utført blodtrykksmåling, hyperinsulinemisk isoglykemisk glukose clamp og måling av barorefleksensitivitet og hjertefrekvensvariabilitet. Etter dette var det en 4-ukers "utvaskingsfase" før ny 8 ukers behandlingsperiode med motsatt behandlingsregime av første periode og nye undersøkelser.

Tjuefem pasienter med mild til moderat essensiell hypertensjon ble rekruttert fra hovedsakelig allmennpraktikere i Oslo. Pasienten skulle ha nedsatt glukosetoleranse eller et fastende blodsukker mellom 6.1-7.0 mmol/L, og i tillegg ha enten mikroalbuminuri, dyslipidemi, BMI >28 kg/m² eller økt livvidde-hofte ratio som er kriterier som ofte er gjenfinnes i kriterier for det metabolsk syndrom. Pasientene i GOAAL-studien ble rekruttert ut fra disse kriteriene for å være i en særlig risikosone for diabetesutvikling og insulinresistente. På grunn av bl.a. bivirkninger av studiemedikasjon var det kun 21 pasienter som fullførte studien, og i tillegg var det fire av disse som hadde to tilfredsstillende utførte glukose clamp prosedyrer slik at for dette endepunktet har vi 17 pasienter.

En rekke metoder har blitt utviklet for kvantitativt måle insulinsensitivitet, men hyperinsulinemisk glukose clamp regnes som "gullstandard"[7]. Vi gjennomførte 120 minutters hyperinsulinemisk isoglykemisk glukose clamp modifisert etter metoden beskrevet av DeFronzo et al.[7], men pga. tids- og ressurskrevende metode ønsket vi også å vurdere enklere parametre slik som HOMA-IR score, C-peptid, fastende insulin og glukose.

Vi fant at tilleggsbehandling med AT-1 reseptorblokade med losartan bedret insulinsensitivitet signifikant vurdert ved hyperinsulinemisk isoglykemisk glukose clamp sammenlignet med behandling med CCB amlodipine alene (GDR 4.9 ± 0.4 vs. 4.2 ± 0.5 mg/kg/min, p-verdi=0.039), til tross for at blodtrykket ble redusert like mye i begge behandlingsgrupper[6]. Det var også en trend med laver HOMA-IR score, fastende blodsukker og insulinnivå etter behandling med losartan-regimet, men disse forskjellene var ikke signifikante. Ut fra disse dataene kan det virke som behandling med AT-1 reseptorblokade med losartan har gunstig effekter på glukose-metabolismen via andre ikke-hemodynamiske mekanismer enn det som er forventet via vasodilatasjon og blodtrykksenkning alene.

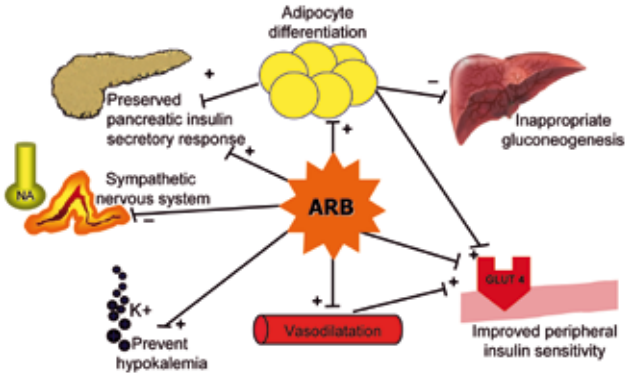


Figur 2. Studiedesign for GOAAL-studien[6].

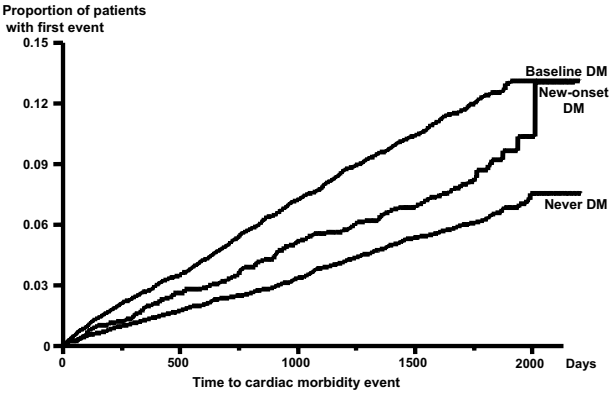
Hvorfor bedrer blokkere av RAS-systemet insulinfølsomhet og reduserer diabetesutvikling?

Det finnes en rekke hypoteser om hvordan blokkere av RAS-systemet kan bedre insulinfølsomheten (Figur 3), og vi ønsket å benytte data fra GOAAL-studien til å se nærmere på disse mekanismene. En hypotese er at RAS-blokade reduserer risiko for diabetesutvikling ved å stimulere proliferasjon og differensiering av preadipocytter til små insulinfølsomme adipocytter[8]. Siden 1994 og oppdagelsen av leptin[9], har det vært kjent at fettvev er mer enn et passivt lagringsorgan av fett og energi. Fettvevet skiller ut en rekke bioaktive molekyler med lokale og systemiske effekter kalt adipocytokiner or adipokiner. Adiponectin, leptin og tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) er blant de best karakteriserte og har vært knyttet til insulinresistens and diabetesutvikling. Vi ønsket å undersøke effekter av våre to behandlingsregimer i GOAAL-studien med hensyn på ulike adipocytokiner, inflammasjonsmarkører eller fullblods viskositet, men fant ingen signifikante forskjeller mellom behandlingsregimene[10]. Dette kan skyldes at vi sammenligner to behandlingsmetoder som begge kan ha effekter på disse parametrene eller at studien er for liten til å påvise en signifikant forskjell, men uansett mener vi at forskjellen som ble funnet i insulinsensitivitet i vår studie etter tilleggsbehandling med ARB sammenlignet med CCB alene må forklares av andre mekanismer.

Det er kjente interaksjoner mellom RAS og sympatisk aktivitet[11]. Sympatisk aktivitet øker bl.a. reninsekresjon fra juxtaglamulære celler i nyren og dermed forsterkes effekten av RAS, og angiotensin II øker noradrenalinfrigjøringen fra sympatiske nerveender og potenserer vasokonstriktor-responsene til noradrenalin[11]. Vi ønsket derfor også å vurdere parametere som representerte det sympatiske nervesystem i vår GOAAL-studie[12]. Vi undersøkte venøse katekolaminer, hjertefrekvensvariabilitet (HRV) og barorefleksensitivitet (BRS) hos våre pasienter og fant en signifikant lavere verdi for venøst noradrenalin etter behandling med losartan-regimet (304 ± 29 pg/mL vs. 373 ± 43 pg/mL, p-verdi=0.022)[12]. Reduksjonen i venøst noradrenalin kan indikere en potensiell gunstig perifer mekanisme på noradrenalin "turnover", og vi tro at noe av den bedrede insulinfølsomheten og mulig reduksjon i diabetesutvikling av RAS-blokkere kan relateres til redusert venøst noradrenalin og potensielle sympatolytiske effekter. Det er også andre mulige mekanismer for den bedrede insulinsensitiviteten og reduksjonen av ny diabetes sett ved RAS-blokade som vi ikke har undersøkt i vår studie slik som effekter via endotelfunksjon, bukspyttkjertelens blodsirkulasjon og morfologi, og mulig PPAR-γ agonistiske effekter av AT-1 reseptorblokade. Det er i dag heller ikke foreløpig grunnlag for å konkludere om RAS-blokade har ekte antidiabetogen effekt eller om det er de andre medikamentene som har diabetogen effekt, men flere studier er på vei og vil forhåpentligvis gi en klarhet i dette. Inntil videre bør man hos pasienter med særlig risiko for diabetesutvikling, hvis det ikke foreligger kontraindikasjoner, vurdere en blokker av RAS-systemet i medikamentregimet.



Figur 3. Mulige mekanismer for hvordan ARB kan redusere diabetesutvikling og bedre insulinfølsomhet (Modifisert fra Aksnes TA et al. "The role of ARBs in the management of hypertension" One Way Publishing, 2006; 41)



Figur 4. Kardiovaskulær sykelighet (hjerteinfarkt og hjertesvikt) hos pasienter med diabetes ved studiestart, new-onset diabetes og pasienter uten diabetes[15].

Hva betyr diabetesutvikling i medikamentstudier?

Diabetes mellitus er en viktig risikofaktor for kardiovaskulær sykdom inkludert mikrovaskulær sykdom og akselerert aterosklerose[13]. New-onset diabetes er ikke et "hardt endepunkt" slik som hjerteinfarkt, hjerneslag eller død, og det har også blitt diskutert om diabetesutvikling i blodtrykkstudier (new-onset diabetes) i det hele tatt betyr noe. Men hovedandelen av dødsfall hos pasienter med diabetes mellitus skyldes akselerert kardiovaskulær og cerbrovaskulær aterosklerose, og det er betydelig økt kardiovaskulær dødelighet hos type 2 diabetikere[14]. "New-onset" diabetes har derfor blitt inkludert som et "intermediate endpoint" i de siste europeiske hypertensjonsguidelines[4].

Vi sammenlignet pasientene som hadde utviklet diabetes ("new-onset diabetes") og de som hadde diabetes ved studiestart ("baseline diabetes"), med de som ikke utviklet diabetes ("never diabetes") med en Cox regresjonsmodell for endepunkt etter korrigering for pre-spesifiserte variable i VALUE-studien (alder, diabetes, venstre ventrikkelhypertrofi, koronar hjertesykdom og randomisert studiemedikasjon)[15]. I høy-risiko hypertensjonspopulasjonen inkludert i VALUE-studien, hadde pasienter med diabetes ved studiestart høyere kardial sykelighet og dødelighet enn pasienter uten diabetes. Men også pasienter som utviklet diabetes i løpet av de gjennomsnittlig 4.2 årene med oppfølging i VALUE-studien hadde høyere kardial sykelighet, særlig hjertesvikt, sammenlignet med de som ikke utviklet diabetes med en hazard-ratio på 1.43 (1.16-1.77) (Figur 4). Dette indikerer at pasienter som utvikler diabetes under antihypertensiv behandling har kardial sykelighet som ligger mellom diabetikere og ikke-diabetikere, og det er viktig å finne disse pasientene i risikosonen for å utvikle diabetes for å optimalisere livsstil og starte medikamentell behandling tidssnok.

Konklusjon:

- Pasienter med hypertensjon og risiko for diabetesutvikling kan identifiseres på bakgrunn av visse enkle parametere, der blodglukose og BMI er de viktigste.
- Blodtrykksbehandling med tillegg av AT1-reseptor-blokade kan påvirke insulinfølsomhet i gunstig retning i forhold til behandling med kalsiumblokker alene hos pasienter med risikofaktorer for metabolsk syndrom.
- En mulig mekanisme for den gunstige virkning av AT1-reseptorblokade på insulinfølsomhet og diabetesutvikling kan være effekter på det sympatiske nervesystem.
- Pasienter som utviklet diabetes mellitus i løpet VALUE-studien hadde høyere kardiovaskulær sykelighet, særlig hjertesvikt, enn pasienter som ikke utviklet diabetes mellitus.

Tonje Amb Aksnes
Hjertemedisinsk avdeling,
Oslo universitetssykehus Ullevål, Norge

Referanser:

1. Aksnes TA, Kjeldsen SE, Rostrup M, Storset O, Hua TA, Julius S. Predictors of new-onset diabetes mellitus in hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hum Hypertens* 2008; 22(8):520-7.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7):539-53.
3. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24(7):1405-12.
4. Mancia G, De BG, Dominiczak A 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(6):1105-87.
5. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369(9557):201-7.
6. Aksnes TA, Reims HM, Guptha S, Moan A, Os I, Kjeldsen SE. Improved insulin sensitivity with the angiotensin II-receptor blocker losartan in patients with hypertension and other cardiovascular risk factors. *J Hum Hypertens* 2006; 20(11):860-6.
7. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237(3):E214-E223.
8. Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K, Engeli S, Luft FC. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002; 40(5):609-11.
9. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372(6505):425-32.
10. Aksnes TA, Seljeflot I, Torjesen PA, Höieggen A, Moan A, Kjeldsen SE. Improved insulin sensitivity by the angiotensin II-receptor blocker losartan is not explained by adipokines, inflammatory markers, or whole blood viscosity. *Metabolism* 2007; 56(11):1470-7.
11. Grassi G. Renin-angiotensin-sympathetic crosstalks in hypertension: reappraising the relevance of peripheral interactions. *J Hypertens* 2001; 19(10):1713-6.
12. Aksnes TA, Flaa A, Sevre K, Mundal HH, Rostrup M, Kjeldsen SE. Effects on plasma noradrenaline may explain some of the improved insulin sensitivity seen by AT-1 receptor blockade. *Blood Press* 2008; 17(3):156-63.
13. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part I: recent advances in prevention and noninvasive management. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(6):631-42.
14. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002; 19(9):708-23.
15. Aksnes TA, Kjeldsen SE, Rostrup M, Omvik P, Hua TA, Julius S. Impact of new-onset diabetes mellitus on cardiac outcomes in the Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial population. *Hypertension* 2007; 50(3):467-73.

”Hypertension 2006”
– resultat presenterade på Riksstämman 2008

Vi har deltagit i forskarutbildningskursen ”Hypertension 2006” som har pågått under tiden 2006–2008 med stöd av Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin. Kursen har avslutats med en postersession på Riksstämman 2008 i Göteborg.

Kursen har gett oss deltagare en unik möjlighet att prova på forskning inom det vaskulära området. Vid varje kurstillfälle har vi haft föreläsningar av några av Sveriges främsta profiler inom hypertoniområdet. Vi har också arbetat under handledning med fyra olika forskningsprojekt under och mellan kurstillfällena. Trots att projekten har kommit olika långt, har alla utmynnat i en poster till årets Riksstämma. Här nedan följer en kort beskrivning av de olika projekten.

Blodtryck efter stroke – hur många når mål?

Deltagare i gruppen: Anna-Clara Collén, Ingegerd Nieburg, Anders Lagerlöf.
Handledare: Bo Carlberg.

Syfte med studien var att i samarbete med Riks-Stroke kartlägga blodtrycksnivåer och övriga kardiovaskulära riskfaktorer tre månader efter ett akut stroke. Tio svenska sjukhus bidrog med drygt trehundra patienter till studien.

Medelblodtryck tre månader efter stroke var 145/79 mm Hg. Endast 35% hade uppnått blodtrycksmål enligt gällande riktlinjer. Övriga kardiovaskulära riskfaktorer (lipidnivå, kontroll av HbA1C, rökning) var undermåligt undersökta och kontrollerade.

Resultaten överensstämmer med internationella studier och pekar på stor förbättringspotential med avseende på sekundärpreventiva åtgärder efter stroke.

Postern fick diplom vid Riksstämman 2008. Studien är också presenterad i ett symposium vid Stroketeam 2008 i Umeå.

Metabola riskfaktorer hos individer med ett enstaka uppmätt förhöjt blodtryck är relaterade till förekomst av framtida hypertoni

Deltagare i gruppen: Isak Lindstedt, Li Nilsson, Magnus Hiller, Jessica Andersson. Handledare: Bo Hedblad, Jan-Håkan Jansson.

Syftet med studien var att granska i vilken utsträckning som ett enstaka uppmätt förhöjt blodtryck predicerar förekomst av framtida hypertoni. Syftet var också att studera om samvariationen av metabola störningar eller sociodemografiska faktorer är relaterade till manifest hypertoni.

Studien inkluderade 3398 personer som undersökts i MONICA-materialet 1986, 1990, 1994 och 1999. Ett blodtryck mättes standardiserat vid samtliga tillfällen. I multivariata analyser korrigerades för ålder, kön och undersökningsår. Totalt 87%, av de personer med förhöjt blodtryck utan läkemedelsbehandling som screenades 1986–1994, hade tecken på hypertoni 5–13 år senare. 70% av dessa saknade behandling. Flertalet metabola störningar vid baslinjen var också relaterade till utvecklingen av hypertoni, bland annat större bukomfång, högre BMI och lägre HDL. Inga signifikanta skillnader noterades för sociodemografiska faktorer.

Hypertensiv blodtrycksreaktion vid arbets-EKG och utveckling av hypertoni

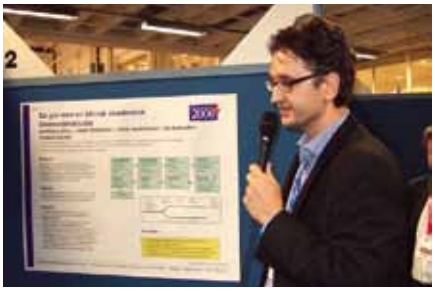
Deltagare i gruppen: Lena Mortensen, Lina Holmqvist, Charlotta Ljungman, Camilla Kanckos.

Handledare: Karin Manhem.

Syftet med studien var att göra en 10-årsuppföljning av normotensiva personer som genomfört arbets-EKG och via en enkät undersöka hur många som utvecklat hypertoni, samt att undersöka vilka mått på blodtrycksstegring under arbete som bäst predicerar för framtida utveckling av hypertoni.

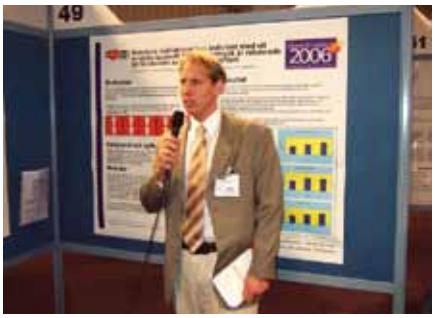
Variabler som studerades var systoliskt blodtryck (SBP) före arbete, SBP vid 100 W, Maximalt SBP under arbete vid tmax [min] och pmax [watt], SBP 4 minuter efter arbete, SBP-stegring över tid i minuter=rate och SBP-stegring över belastning i watt=rate$_{p.}$ Totalt 1047 arbets-EKG granskades och av dessa hade 660 inte hypertoni vid tillfället för undersökningen. Under 2007 och 2008 skickades en enkät till dessa; 380 svarade och av dessa fick 147 räknas bort p.g.a. ofullständiga enkäter

Lina Holmqvist, Camilla Kanckos, Charlotta Ljungman och Lena Mortensen



Andreas Jekell

Ingegerd Nieburg och Anna-Clara Collén



Isak Lindstedt

Karin Manhem och Thomas Kahan

eller blodtrycksdata. Resultatet blev att maximalt SBP justerat för belastningen bäst predicerar för framtida hypertoni. En 10 mm Hg skillnad mellan två individer vid maximal belastning ger en relativ riskökning på 23% att utveckla hypertoni 10 år senare ($p<0.01$). Inga av de övriga variablerna föll ut signifikant.

Så gör man en klinisk akademisk läkemedelsstudie

Deltagare i gruppen: Andreas Jekell, Anna Stenborg, Jonas Andersson.

Handledare: Lisa Kurland, Thomas Kahan.

Angiotensin II har effekter på endotelfunktion, hemostas och inflammation. Blodtrycksbehandling med blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan tänkas ha effekter på kärlsystemet och hemostas, men detta är ofullständigt undersökt på människa. Syftet var att planera och genomföra en studie som kan besvara denna frågeställning.

Man fann att lämplig studiedesign skulle vara dubbelblind studie på mild till måttlig primär hypertoni med två parallella grupper randomiserade till ACE-hämmare eller en alfablockerare. Primär effektvariabel bestämdes till förändring i bildning av trombin-antitrombin-komplex. Endotelfunktionen mäts med flödesmedierad vasodilatation i underarm och pulsvågsanalys med beta-2-receptorstimulering. Vidare mäts i blod markörer för hemostas och inflammation. Ansökan till Etikprövningsnämnd är godkänd och ett detaljerat case report form (CRF) har utformats. Läkemedel har beställts och kommer att packas av apoteket. Randomisering kommer att göras via telefon i block om 4 med stratifiering för kön. Studien sker i enlighet med Good Clinical Practice och monitorering genom egen intern rutin. Första patienten beräknar vi randomisera under 2008. Att genomföra denna typ av studie kräver tid och resurser men resultatet kan leda till ökad kunskap om hypertoni.

Avslutningsvis vill vi tacka för möjligheten att delta i ”Hypertension 2006”. Det har varit en upplevelse som gett oss erfarenheter som vi kommer att ha stor nytta av i framtiden!

Charlotta Ljungman
& Anna-Clara Collén

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

ANNONS

2009

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

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

Juni 22–26
Cardiology Update in Primary Care Medicine: An Evidence-Based Approach
Sarasota, Florida, USA
www.hon.ch/cgi-bin/confevent?aff2+CONF09313+Medicine

Juli 11–16
ISTH 2009 – XXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis
Boston, USA
www.isth2009.com

Juli 18–21
15th World Congress on Heart Disease
Vancouver, Kanada
http://www.cardiologyonline.com/

Juli 20–23
Basic Cardiovascular Sciences Annual Conference 2009 – Molecular Mechanisms of Cardiovascular Disease
Ritz Carlton, Lake Las Vegas, USA
http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3060317

Juli 26–Augusti 7
35th Ten-Day Seminar on the Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Disease
Granlibakken Conference Center,
Tahoe City, USA
http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3059403

Augusti 5–8
IASH SBH 2009 – Inter-American Society of Hypertension XVIIIth Scientific Sessions Belo Horizonte, Brasilien
http://www.itarget.com.br/newclients/congressohipertensao2009.com.br/2008/

September 11–13
22nd Annual European Haemophilia Consortium Conference 2009
Vilnius, Litauen, www.ehc2009.eu/

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

September 22
BMJ Masterclass for GPs: Cardiology, Diabetes and CKD
Glasgow, England
http://masterclasses.bmj.com/GPs/cardiology-diabetes-ckd

September 23–26
Cytopenias & Hemostasis in 2009
Orlando, Florida, USA
www.hemedicus.com/meetings/cytopenias.html

September 23–26
63rd High Blood Pressure Research Conference 2009
Council on High Blood Pressure Research
InterContinental Chicago O'Hare Hotel,
Chicago, USA
http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3062454

November 19–22
Sixth International Congress on Vascular Dementia
Barcelona, Spanien
http://www2.kenes.com/Vascular/Pages/Home.aspx

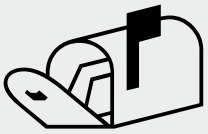
December 10–12
2nd International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus
Valencia, Spanien
http://www.paragon-conventions.com/fixed09/

2010

September 23–26
International society of hypertension (23:e möte)
Vancouver, Kanada
www.vancouverhypertension2010.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