VASKULÄR MEDICIN

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin • 2012 • Volym 28 • Nr 3

Njurar utan nerver och utan syre
Ormar med användbara gifter

VASKULÄR MEDICIN
Tidskrift för Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin (SVM)

Redaktör och ansvarig utgivare
Professor Fredrik Nyström
Endokrinmedicin
Universitetssjukhuset i Linköping
581 85 Linköping
Tel. 010-103 77 49
Fredrik.Nystrom@lio.se

Redaktionsmedlemmar
Specialistläkare Isak Lindstedt
Ekeby vårdcentral, Ekeby, Skåne
isaklindstedt@hotmail.com

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

Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicins styrelse
Thomas Kahan (ordförande)
Stefan Agewall (vice ordförande)
Per Svensson (sekreterare)
Ingar Timberg (kassör)
Fredrik Nyström
Jonas Spaak
Per Wester
Kristina Björklund-Bodegård (adjungerad)
Eva Drevenhorn (adjungerad)
Anders Gottsäter (adjungerad)

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
Dan Johansson (dan@mediahuset.se)
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 2012

ISSN 2000-3188

OMSLAGSBILD: Fredrik Nyström

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

Innehåll

Nr 3 2012 Volym 28

109 Ledare
110 Från redaktionen
113 Hypertoni och erektil dysfunktion
117 Högfettkost gav bättre Hba1c hos patienter med typ 2-diabetes
119 Svar till Björn Folkow
Europeisk examen i angiologi
Kallelse till Årsmöte
120 Reptiler i den vaskulära medicinens tjänst
125 Rapport från Kardiovaskulärt Vårmöte 2012
127 Några erinringar och mitt varma stöd
128 Vad vill SSTH?
130 Råd om patientnära analys av protrombinkomplex, PK(INR)
132 Motion och hjärtsjukdom
133 Juni månads artikel vid Medicinska fakulteten, Lunds universitet
134 Vävnadshypoxi viktig faktor för uppkomst och progression av kronisk njursvikt
138 Rapport från European Society of Cardiologys kongress 2012
140 Kursrapport från Hypertoni och hypertonibehandling för sjuksköterskor
142 Kongresskalender

www.hypertoni.org

ANNONS

Tid för förändringar

Att förebygga sjukdom är alltid ett bättre alternativ än att påbörja behandling först när sjukdomen brutit ut eller skadan har skett. Detta gäller naturligtvis också i hög grad för hjärt-kärlsjukdomar. Till vår hjälp att rätt utreda, bedöma och behandla personer med hög risk för framtida hjärt-kärlhändelse är väl underbyggda och lätt tillgängliga riktlinjedokument av stor hjälp. Sådana dokument är, hur väl skrivna de än är, inte tidlösa utan måste regelbundet förnyas eftersom kunskapsläget hela tiden förändras. Vi fick 2011 uppdaterade europeiska riktlinjer om lipidrubbningar som innehöll flera viktiga nyheter [1]. Ett exempel är den nya förbättrade riskbedömning med hjälp av SCORE som presenterades. I år kom så fortsättningen i och med att man presenterade de efterlängtade övergripande riktlinjerna för kardiovaskulär prevention [2]. En viktig förbättring är att dessa riktlinjer faktiskt blivit mer kortfattade och tydliga! Särskilt roligt är det naturligtvis att detta viktiga arbete så framgångsrikt har letts av en svensk, Joep Perk. Och nästa år kommer de nya europeiska riktlinjerna för utredning och behandling av hypertoni att presenteras. Här kommer nyvunnen och viktig kunskap att presenteras om t.ex. riskbedömning, behandling av de mycket gamla, och aktuell kunskap om målblodtryck hos patienter med annan samtidig sjukdom.

Även om dessa europeiska riktlinjer i mångt och mycket äger giltighet för Sverige ska man inte bortse från skillnader mellan länder i t.ex. vårdorganisation, tillgänglighet av läkemedel och hälsoekonomiska aspekter. Därför är det viktigt att vi också har egna väl förankrade svenska riktlinjer som är särskilt anpassade för våra förhållanden. De senaste svenska riktlinjerna om prevention av hjärt-kärlsjukdom kom ut 2006 [3]. De var nydanande genom att samla de flesta aspekterna på prevention av hjärt-kärlsjukdom och de förmedlar ett modernt patientcentrerat synsätt på kardiovaskulär riskbedömning. Men det är nu absolut nödvändigt att innehållet uppdateras så att vi under 2013 kan få svenska riktlinjer rörande prevention av hjärt-kärlsjukdom som är förankrade i dagens verklighet! Vi har flera gånger uppvaktat Socialstyrelsen och Läkemedelsverket om angelägenheten att få detta arbete till stånd och Läkemedelsverket har utlovat ett besked under hösten 2012. Vi får väl se…

Kunskapen om hur man bäst bör mäta blodtryck och kärlfunktion ökar snabbt. Idag har tekniker som blodtrycksmätning i hemmet, 24 h ambulatorisk blodtrycksmätning och blodtrycksmätning under arbete en självklar plats i utredning, behandling och uppföljning av våra patienter [4]. Att utvärdera arteriell kärlstelhet med hjälp av pulsvågsanalys är numer en enkel noninvasiv och väl etablerad teknik där bl.a. pulsvågens propagationshastighet ger viktig prognostisk information. Den snabba tekniska utvecklingen gör att sådan apparatur blir allt mer lättillgänglig och kommer att användas närmare patienten på mottagningar. Denna utveckling med patientnära undersökningar är i grunden eftersträvansvärd. Samtidigt ställer detta allt högre krav på oss användare att behärska nya metodiker, säkerställa kvalitet på undersökningar och rätt tolka resultaten. Och dessa krav på kunskap upplevs ofta komma i konflikt med krav på produktivitet och effektivitet. Det är mycket viktigt att förmedla kunskap om hur dessa nya metoder rätt ska användas. Här tror jag att vår förening kan ha en viktig roll i att utbilda, etablera riktlinjer och följa upp hur alla dessa nya metodiker ska användas. Här finns stort utrymme för initiativ från Dig.

Ett fint exempel på hur vi verkar för att sprida kunskap är den nordiska forskarutbildningskursen som arrangerades för tredje gången med 38 deltagare från fyra länder. Denna gång var vår förening värd med stöd av de övriga nordiska organisationerna och Lunds universitet, den 10–12 september i Ystad. Kursen *Hypertension and cardiovascular disease: from metabolic and vascular dysfunction to organ failure* blev en stor framgång och kommer att rapporteras vid ett senare tillfälle i vår tidskrift. Det var en imponerande bredd och hög kvalitet på de presentationer som alla kursdeltagare gjorde. Ett tack till Peter Nilsson för all hjälp att genomföra kursen.

Tid för förändring är också ett uttryck som passar bra när vår förening snart har sitt årsmöte. Flera positioner i styrelsen är föremål för val. Årsmötet ger Dig som medlem också ett mycket bra tillfälle att föreslå hur vi ska förändra och förbättra vår verksamhet. Du kan läsa kallelsen till årsmötet på annat håll i tidskriften.

Thomas Kahan
Ordförande

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Eur Heart J 2011;32:1769-1818.
2. Perk Jm De Backer G, Gohlke G et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, Eur J Prev Cardiol. 2012;19:585-667.
3. Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Information från Läkemedelsverket 2006;3:16-31.
4. Kahan T, Nyström F. Hypertoni och 24-timmars mätning av blodtryck. Studentlitteratur, Lund, 2009.

Illustration av Lovisa Nyström 10 år

Att skaffa släp
Minnesvärda funderingar?

Att bygga saker är en viktig hobby för mig. I detta intresse är transporter en stor del, i alla fall om byggandet är så pass improviserat som mitt, så att inte allt material kan levereras på en gång.

Men trots detta har jag hittills inte införskaffat något släp. Oftast har jag köpt mitt material på den lokala bygghandeln ca 3 km bort, efterhand som bygget fortskridit, och där finns som på så många andra bygghandelsaffärer släp till utlåning. Man tvingas som följd av detta till en tidig byggstart på morgnarna under helgerna så att man kan hänga på låset för att få ett av de två släpen de har till utlåning, innan de tas av någon konkurrerande hemmafixare. Och det är ju bra för produktiviteten. Men sedan vi skaffat en mindre båt, som man tar på en trailer, inser jag att det kanske inte är så svårt att ha ett helt eget släp. Båttrailern fungerar ju bra. Så under sommaren köptes ett begagnat släp in, och det fungerar faktiskt alldeles utmärkt! Livet känns mycket lättare och friare. Man kan köpa stora grejor och transportera enkelt, eller ta med sina gamla soffor ut till landet, och en del packning kan också läggas på släpet för att ge mer plats i bilen där ju två kattburar tar mycket plats, eftersom man inte kan stapla saker på dem.

På det hela taget känns det som att jag gjort ett inköp som underlättar vardagen, trots att det givetvis innebär en ytterligare pryl som skall hållas efter och dessutom genomgå kontrollbesiktigning regelbundet. Just detta sistnämnda är ett gammalt minne som också släpar efter, dessutom med dålig eftersmak. Jag och min hustru har ägt så många skruttiga gamla bilar genom åren. Och de blev ofta underkända vid besiktningen, på grund av rost eller dåliga bromsar eller olika skruttiga spindelleder. Saker som var svåra att laga själv, även om jag försökte. Vår första bil, en Toyota Corolla 1975, rostlagades till exempel av undertecknad. Vid bilbesiktningen sade besiktningsmannen i vänligt förtroende till min fru (det var oftast hon som tog bilen till Bilprovningen, vi tänkte det gav bättre odds):

”Hörru Du, be någon annan hjälpa dig med svetsningen nästa gång...”.

Vår stora skräck var den där vassa hammaren som besiktningsmannen hade och

slog hål i ”kexiga” partier med, något som sedan innebar att man behövde laga eller helt enkelt skrota bilen. Så alla dessa minnen vi släpat på har inneburit att vi helst undvikit saker som skall kontrollbesiktigas.

Men nu när vi har haft rätt så nya bilar i många år har dessa gamla minnen bleknat. Det är ju det som är så bra med minnen – de bleknar och avmattas. Tänk om man istället kom ihåg allt som om det hade inträffat alldeles nyss? Man skulle visserligen ha en massa tillgodo när man studerar, men hur sjutton skulle man komma vidare i sitt liv om man inte kunde ”rationalisera” och tona ned eftersläpande minnen som inte var så trevliga? Jag misstänker att om man kom ihåg varje otäck händelse i minsta detalj, så skulle man knappt våga öppna dörren därhemma. Och det skulle vara lätt att bli lat och förnöjd också, i och med att man kunde återuppleva lyckliga ögonblick som om de vore färska, och därför just inte behöva skaffa nya sådana erfarenheter att förgylla livet med.

Att inte släpa på exakta och detaljerade minnen av det mesta som hänt måste rimligtvis alltså vara en viktig egenskap för oss människor, brukar jag trösta mig med när jag glömt viktiga siffror till och med från mina egna artiklar och studier. Jag misstänker också att om man kommer ihåg för mycket detaljer blir det ibland också svårare att se de stora dragen. Man måste ju också selektera informationen redan i det ögonblick man utsätts för densamma. Jag tror att man upplever att tiden går allt fortare just genom att man klarar att selektera allt bättre bland all information ju mer erfarenhet man har. Under den första tiden på AT-tjänstgöringen minns jag hur svårt det var att gå en rond bland alla patienter och sedan minnas dem och allt som sades om utredningar, prover, remisser eller andra åtgärder. Jag imponerades storligen av hur överläkaren så lätt hade koll på alla patienter inklusive på vad jag skulle göra, och hur enkelt det var för honom/henne att avgöra när en patient skulle ligga kvar för fortsatt utredning eller skickas hem. Min egen bedömning drunknade i alla detaljer om provsvar som inte kommit och oklara symtom och diagnoser. Men visst, efter lite träning gick det rätt bra för mig med.

Man skulle visserligen ha en massa tillgodo när man studerar, men hur sjutton skulle man komma vidare i sitt liv om man inte kunde ”rationalisera” och tona ned eftersläpande minnen som inte var så trevliga?

Istället för att minnas alla detaljer rätt upp och ned så lär man sig med erfarenhet snarare vissa typdrag hos sjukdomar och patienter, och så minns man bara det lilla som avviker från standardmodellen, det tar betydligt mycket mindre minnesplats. Det är förresten precis så som bilder kommes ihåg i kameran eller på datorn. JPEG-formatet bygger på att förändringar sparas och att områden som ser likadana ut – blå himmel eller vita väggar, sparas som information om att det är stora oförändrade områden med samma färg. Jämför med formatet TIFF som verkligen sparar allt som punkter med enskild information. En bild i TIFF med min kamera kan bli 60 MB medan samma bild i JPEG kan bli komprimerad till mindre än en femtiondel så stor.

Du kanske såg filmen Rain Man? Där beskrivs en handikappad man som samtidigt har det mest fantastiska minne. Rain Man-filmen byggde på en person som verkligen funnits, Kim Peek, som på äldre dagar faktiskt reste runt en hel del och träffade folk som han hänförde med sitt otroliga minne. Han kunde till exempel i minsta detalj redovisa uppgifter från de ca 12 000 böcker han läst. Han fick dock fortsätta att bo hos sina föräldrar hela livet, som hjälpte honom med grundläggande ting, såsom påklädning. Han klarade inte ens att gå över en trafikerad gata själv. Utöver att han hade motoriska problem tror jag att detta säkert också berodde på att han fick ”information overload” vid varje sådant tillfälle. Han såg alla detaljer på alla bilar, gator och hus, och allt som rörde sig, och det blev säkert helt enkelt för mycket att ta in. Men å andra sidan kom han ju sedan ihåg allt han sett. Något man upptäckte när han var tämligen gammal var att han inte bara mindes allt som hänt och som han sett eller läst, han kunde också minnas alla melodier han någonsin hört. Han kunde till och med lite knaggligt spela dem på piano, om han så bara hört ett musikstycke en enda gång för decennier sedan. Min gissning är att man med en så otrolig minnesbank just blir handikappad i vardagen, för att man inte sorterar bort all oväsentlig information, när man till exempel går över en trafikerad gata.

Så var glad att du inte alltid släpar med dig alltför mycket detaljer och minnen. Däremot kan jag rekommendera att skaffa ett släp till bilen, om du som jag har lite plats i trädgården där det kan stå, och om du har behov av att transportera runt alla dina prylar på enklast möjliga vis. Det är faktiskt inte så mycket problem med rost i gamla bilsläp heller, de är oftast gjorda av rätt tjock galvaniserad plåt. Men gläd dig emellanåt över att du inte också släpar på detaljerade minnen av allt du varit med om. Om alla mammor kunde komma ihåg precis hur plågsamt det verkligen var att föda barn hade vi nog varit betydligt färre människor på vår jord. Men jag hade nog funnits i alla fall, för jag är förstfödd.

Fredrik Nyström
Från redaktionen

ANNONS

Hypertoni och erektil dysfunktion

Introduktion

Erektil dysfunktion (ED) är ett stort problem i hela världen. Upp mot hälften av alla män mellan 40 och 70 år är drabbade [1]. I Sverige räknar man med att c:a ½ miljon män lider av ED i olika grader [2]. Dysfunktionen kan bero på somatiska eller psykiska orsaker eller en blandning av båda dessa. Riskfaktorer är rökning, alkoholmissbruk, för lite fysisk aktivitet, bukfetma, diabetes och hypertoni [3]. Jämfört med den allmänna befolkningen har patienter med hypertoni en högre prevalens av ED. Incidensen av ED ökar med hypertonins duration och svårighetsgrad [4]. Både ED och hypertoni delar på gemensam patofysiologi såsom ateroskleros och endoteldysfunktion och traditionella kardiovaskulära riskfaktorer påverkar båda tillstånden. En viktig fråga i detta sammanhang är om den ökade prevalensen av ED hos dessa patienter är ett resultat av hypertoni, behandling av hypertoni, eller en kombination av dessa. Denna översiktsartikel om hypertoni och ED bygger i stora delar på en nyligen publicerad översiktsartikel på ämnet. Det går utmärkt att ta del av den om man vill fördjupa sig ytterligare [5].

Fysiologi

Erektil dysfunktion kan definieras på följande vis: en regelbunden oförmåga att nå eller bibehålla erektion av sådan kvalitet att samlag kan utföras tillfredställande. Det finns huvudsakligen två intracellulära mekanismer i kroppen som medverkar till att relaxera de vaskulära glatta muskelcellerna i corpus cavernosum (svällkroppen). Båda mekanismerna resulterar i frigivelse av kväveoxid (NO) som initierar erektionen. NO produceras av kväveoxidsyntas (NOS) från endotelceller (eNOS) eller neuroner (nNOS) via acetylkolin eller nervstimulering. NO diffunderar över till omkringliggande glatta muskelceller i corpus cavernosum och binder till guanylatcyklas (GC) som i sin tur katalyserar förvandlingen av guanosintrifosfat (GTP) till cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). Detta leder vidare till aktivering av proteinkinas G (PKG) och en sänkning av Ca^{2+} i cytosolen. Sänkningen av Ca^{2+} inducerar en avslappning av de vaskulära glatta muskelcellerna i penis och resulterar i en dilatation av arteriella blodkärl med ett ökat blodflöde till corpus cavernosum som leder till erektion. Den andra vägen till avslappning av glatta muskelceller går via adenylatcyklas (AC); cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP) frigörelse aktiverar proteinkinas K (PKA). Både cGMP- och cAMP-nivåer är påverkade av fosfodiesterasenzymer (PDE) som klyver dessa signalmolekyler till GMP och AMP. Fosfodiesteras 5 (PDE-5) är ett nyckelenzym i NO/cGMP-vägen som hämmar relaxeringen av glatta muskelceller och därmed erektion. Ytterligare en process som är med till att vidmakthålla den erektila processen är den via fosfatidylinositol-3-kinas (PI-3). Processen leder till fosforylering av eNOS som reducerar enzymets kalciumbehov vilket leder till ökad produktion av NO [6].

Organskada

Precis som blodkärl successivt remodelleras vid hypertoni så sker morfologiska förändringar över tid i penisens vävnad. Vid hypertoni sker en förtjockning av kärlväggen med ökad inlagring av kollagen och en förminskning av kärldiametern. Studier har kunnat visa på en association mellan hypertoni och morfologiska förändringar i penisvävnad. T.ex. har det visats vara en sänkning av elastiska fibrer, en ökning ▶

av kollagena fibrer i sinusoiderna och en förtunning av tunica albuginea hos hypertensiva djur. Hypertoni associerades också med endotel- och glattmuskelcellsskada och degeneration av Schwannceller [7]. Man har också kunnat påvisa ett samband mellan ökad proliferation av glatta muskelceller och fibros i corpora cavernosum och övrig kärlbädd vid hypertoni. Dessutom har man sett att hypertensiva djur hade ökad bindvävnad i nerver; ett fynd som leder tanken till att hypertoni inte bara kan påverka interstitiell vävnad men också nervsystemet och leda till erektil dysfunktion [8]. Dessutom kan hypertoni skada större kärl som leder blodet till penis och därmed minska blodflödet och försvåra erektionen [9].

Patofysiologi

Faktorer som påverkar vasokonstriktion och vasodilatation kan ha betydelse for erektil dysfunktion vid hypertoni. ED kan uppkomma antingen genom en ökning i produktionen av kontraktila stimuli eller ett abnormt respons till dito, eller genom en minskning i produktionen av vasoutvidgande stimuli eller ett abnormt respons till dito. Angiotensin II (ATII) och endotelin 1 (ET1) är potenta vasokonstriktorer. Studier har associerat en överproduktion av ATII med ED och ATII-nivåer var förhöjda i kavernöst blod hos män med ED jämfört med friska [10]. ATII utövar sina biologiska effekter via AT1- och AT2-receptorer. Aktivering av AT1-receptorn leder till vasokonstriktion, proliferation av glatta muskelceller, inflammation, aktivering av det sympatiska nervsystemet och aldosteronsekretion [11]. Blockering av AT1-receptorn har visats förbättra erektil funktion [12]. ET1 utövar sina biologiska effekter via ETA- och ETB-receptorer. ET1 framkallar vasokonstriktion av corpus cavernosum via ETA-receptorn [13]. Omvänt visade sig aktivering av ETB-receptorn leda till vasodilatation genom NO-frigörelse från endotelcellerna i corpus cavernosum [14]. Det har också visats att ET1 kan medföra kontraktion av arteria pudenda interna, huvudartären som försörjer penis med blod. Hydrogensulfid (H_2S) kan ha betydelse vid hypertoni och ED. En brist på H_2S kan leda till hypertoni och H_2S kan underlätta erektil funktion [15].

Kardiovaskulär risk

Det finns ett tydligt samband mellan ED och kardiovaskulär sjukdom och vanligen så uppkommer ED före manifestationen av dito. Det finns en logisk förklaring till varför ED presenterar sig före kardiovaskulära sjukdomar; eftersom kärlen i penis är mindre än t.ex. kranskärl eller femoralartärer kan symtom uppkomma tidigare trots att aterosklerotiska förändringar är likvärdigt utbredda i kroppen. Dessutom ställs stora krav på kärlväggen i penis som måste åstadkomma en rejäl dilatation för att lyckas med den erektila processen, varemot t.ex. kranskärlens väggar sannolikt inte behöver jobba lika hårt vid i alla fall måttlig fysisk aktivitet [2]. Anledningarna till varför ett sådant samband har så stor betydelse i praktiken är följande: 1) Vi kan i 90% av fallen förklara orsakerna till förstagångshjärtinfarkter på basen av kända riskfaktorer vilket ger oss goda möjligheter att förebygga sjukdom; 2) Omkring en tredjedel av alla dödsfall i hjärtkärlsjukdom inträffar tidigt (före 75 års ålder) så det är viktigt att påbörja förebyggande behandling så fort som möjligt; 3) Närmare hälften av alla personer som insjuknar i hjärtkärlsjukdom avlider plötsligt utan tidigare symtom; en riskfaktor som ED kan kanske vara behjälplig att tidigt sätta in insatser för att förebygga plötslig död i framtiden [2]. ED kallas även för ”penisangina”, eftersom män med ED utvecklar förkalkningar i kranskärlen i yngre ålder än motsvarande kontroller utan ED [16]. Hos patienter som får diagnosen kranskärlssjukdom påvisat med angiografi har två tredjedelar symtom på ED 39 månader senare [17]. ED hos män med hypertoni predicerar en fördubbling i risken att få hjärtinfarkt och plötslig död [18].

Farmakologi vid hypertoni

Erektil dysfunktion kan vara en biverkan på läkemedelsbehandling vid hypertoni. Centralverkande mediciner, betablockerare och diuretika verkar vara mest biverkningsbenägna i detta avseende jämfört med kalciumblockerare och ACE-hämmare som verkar ha en mer neutral effekt [19, 20]. Mekanismen för hur hypertoniläkemedel påverkar den sexuella funktionen i allmänhet och erektionen i synnerhet har inte klarlagts. En tanke som florerat är den att antihypertensiva läkemedel minskar den genitala genomblödningen och därför kan leda till ED. Detta kan näppe vara hela förklaringen då vissa läkemedel har neutrala effekter och vissa t.o.m. kan förbättra ED. Eftersom ATII kan vara en orsak till ED vid hypertoni har studier utförts med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare (ARB). Djurstudier har visat på förbättrad endotelfunktion i kavernös vävnad efter behandling med ARB och humana studier har visat att patienter med ARB förbättrade sin sexuella aktivitet och erektila funktion. ACE-hämmare hade likvärdiga resultat på ED i djurstudier men påvisade ingen förbättrad effekt på människor [20].

Farmakologi vid erektil dysfunktion

Fosfodiesteras typ 5-hämmare (PDE-5i) är standard behandling vid ED. Vi känner dem som sildenafil (Viagra), tadalafil (Cialis) och vardenafil (Levitra). Fosfodiesteras 5 (PDE-5) är ett nyckelenzym i NO/cGMP-vägen som hämmar relaxeringen av glatta muskelceller och därmed erektion. PDE-5i hämmar PDE-5 och tillåter erektion. PDE-5i är dock beroende av NO-systemets integritet och hos patienter där NO-vägen är störd kan dessa läkemedel ha sämre effekt än förväntat [5]. PDE-5i bidrar till ökning av antioxidanter i serum och därmed även ökat NO vaskulärt. PDE-5i har även visats kunna sänka blodtrycket [21].

Kliniska överväganden

Hur skall vi då på basen av ovannämnda vetenskap och beprövad erfarenhet hantera en patient som kommer till oss vid en hypertonikontroll eller med förhöjt uppmätt blodtryck? Första steget är att fråga patienten om han har problem med ED. Det är sällan patienten vågar ta upp detta för läkaren eller sjuksköterskan på egen hand. Det är i detta läge alfa och omega att patienten får förtroende för oss som vårdgivare. Känner patienten att han fick gehör för sina funderingar och möts av empati och öppenhet så kommer han även att våga ta upp frågan om erektionsproblem. Ett sätt att lätt komma in på ämnet är enligt min erfarenhet att passa på när man ändå skall diskutera prostatan. Det har blivit allt vanligare att män som kommer till konsultationen vill ta upp frågor om PSA-prov eller prostatabesvär, vilket inte längre är så tabubelagt. När man ändå skall diskutera PSA-prov och palpera prostatan är det perfekt läge att tillföra lite frågor om samlivet.

Nästa steg går på vanligt vis ut på att säkerställa så det inte föreligger andra orsaker till ED än hypertoni: Psykiska orsaker som rädsla för intimitet vid samliv (nytt förhållande?), otillfredsställande parförhållande, övergrepp som barn, stress och jäkt, ångest, depression; Flertalet läkemedel bl.a. psykofarmaka; Neurologiska orsaker som stroke, neuropatier, multipel scleros etc.;

operation för prostatacancer; Hormonella orsaker som ämnesomsättningsrubbning, testosteronbrist; Droger som alkohol, tobak etc.; Riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom som lipidrubbning, glukosintolerans, diabetes, övervikt, fysisk inaktivitet.

Nästa steg blir att försöka eliminera eller behandla andra orsaker till ED, ge livsstilsråd och behandla hypertonin och, om inte de förstnämnda strategierna fungerar, behandla den erektila dysfunktionen symtomatiskt. Låt oss för enkelhetens skull förutsätta att patienten som skall behandlas endast har hypertoni och ED. Om patienten redan har läkemedel för sin hypertoni kan det vara värt att i första hand prova en reduktion eller utsättning av diuretika, betablockerare eller centralverkande läkemedel. Tomrummet efter det utsatta antihypertensiva läkemedlet får ersättas med livsstilsråd (strängare målvärden än tidigare, t.ex. mera fysisk aktivitet än tidigare, lägre målvikt, mindre salt, mindre stress etc.), och/eller byte till antihypertensiva läkemedel av grupperna kalciumantagonister och ACE-hämmare/angiotensinreceptorblockerare. Har patienten inga tidigare läkemedel för sitt höga blodtryck och lider av ED kan man med fördel som första läkemedel sätta in ett preparat av de sistnämnda grupperna. Det finns fortfarande patienter som står sedan flertalet år på behandling för sin hypertoni med diuretika och betablockerare; de har fått sina mediciner förnyade slentrianmässigt år efter år utan kontroller. Dessa är extra viktiga att utfråga om ED. Om det inte går att förbättra den erektila dysfunktionen trots dessa tilltag får man krypa till korset och behandla symtomatiskt med en fosfodiesterashämmare.

Konklusion

Erektil dysfunktion (ED) är ett vanligt förekommande problem hos män i allmänhet och hos patienter med hypertoni i synnerhet. Har patienterna dessutom andra riskfaktorer ökar prevalensen ytterligare [3]. Patofysiologiskt och patomorfologiskt finns likheter mellan ED och hypertoni. Skalar vi bort alla andra riskfaktorer än hypertonin (vi ser bort från andra somatiska och psykiska orsaker till ED), kan ED hos patienter med hypertoni orsakas av hypertonin i sig, antihypertensiv läkemedelsbehandling eller kanske en kombination av dessa. Incitamentet att forska på denna grupp patienter verkar inte så stor. Troligtvis beror detta på att vi idag har bra behandling mot ED för den allmänna befolkningen som även verkar fungera bra för patienter med hypertonin allena. Vår viktigaste uppgift i nuläget ligger då främst i att vara uppmärksamma på sambandet mellan ED och hypertoni (och andra riskfaktorer) då vi vet att det finns en association med hjärtkärlsjukdom. Har patienten ED och hypertoni kan det vara mest korrekt att prova att sätta ut diuretika och/eller betablockerare och istället välja antihypertensiva från gruppen kalciumblockerare eller ACE-/angiotensionreceptorblockerare. En tanke är att vi kanske skulle våga behandla hypertonin bättre hos dessa patienter. Generellt så är det fortfarande så att hypertonipatienter överlag är underbehandlade. Kanske underbehandlingen i det lite längre perspektivet leder till en övervikt av perfusionsrubbning till penis (den blodtryckssänkande effekten av medicinen) men inte optimal effekt på de patofysiologiska förändringarna och organskadan i kärlen till och i penis eftersom blodtrycket fortfarande inte är tillräckligt lågt? Vågar vi behandla hypertonin väl minskar vi risken för framtida händelser som ischemisk hjärtsjukdom och cerebrovaskulär sjukdom; förblir den erektila funktionen dålig har vi bra symtomatisk behandling tillgänglig.

Isak Lindstedt

Referenser:

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. J Urol 1994; 151: 54-61.
2. Willenheimer R. Erektil dysfunktion – tidigt tecken på hjärt-kärlsjukdom. Läkartidningen 2009; 106: 2469-2471.
3. Meldrum DR, Gambone JC, Morris MA, et al. The link between erectile and cardiovascular health: the canary in the coal mine. Am J Cardiol 2011; 108: 599-606.
4. Burchardt M, Burchardt T, Baer L, et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. J Urol 2000; 164: 1188-1191.
5. Nunes KP, Labazi H, Webb RC. New insights into hypertension-associated erectile dysfunction. Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21: 163-70.
6. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. J Sex Med 2010; 7: 445-75.
7. Jiang R, Chen JH, Jin J, et al. Ultrastructural comparison of penile cavernous tissue between hypertensive and normotensive rats. Int J Impot Res 2005; 17: 417-423
8. Toblli JE, Stella I, Inserra F, et al. Morphological changes in cavernous tissue in spontaneously hypertensive rats. Am J Hypertens 2000; 13: 686-692.
9. Hale TM, Hannan JL, Carrier S, et al. Targeting vascular structure for the treatment of sexual dysfunction. J Sex Med 2009; 6: 210-220.
10. Becker AJ, Uckert S, Stief CG, et al. Plasma levels of angiotensin II during different penile conditions in the cavernous and systemic blood of healthy men and patients with erectile dysfunction. Urology 2001; 58: 805-810.
11. Lindstedt I, Xu CB, Zhang Y, Edvinsson L. Increased perfusion pressure enhances the expression of endothelin (ETB) and angiotensin II (AT1, AT2) receptors in rat mesenteric artery smooth muscle cells. Blood Press 2009; 18: 78-85.
12. Yang R, Yang B, Wen Y, et al. Losartan, an angiotensin type I receptor, restores erectile function by downregulation of cavernous renin-angiotensin system in streptozocin-induced diabetic rats. J Sex Med 2009; 6: 696-707.
13. Wingard CJ, Husain S, Williams J, et al. RhoA-Rho kinase mediates synergistic ET-1 and phenylephrine contraction of rat corpus cavernosum. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003; 285: 1145-1152.
14. Ari G, Vardi Y, Hoffman A, et al. Possible role for endothelins in penile erection. Eur J Pharmacol 1996; 307: 69-74.
15. Srilatha B, Adaikan PG, Li L, et al. Hydrogen sulphide: a novel endogenous gasotransmitter facilitates erectil function. J Sex Med 2007; 4: 1304-1311.
16. Chiurlia E, D'Amico R, Ratti C, et al. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. J AM Coll Cardiol 2005; 46: 1503-1506.
17. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. Eur Urol 2003; 44: 360-364.
18. Bohm M, Baumhakel M, Teo K, et al. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both. Circulation 2010; 121: 1439-1446.
19. Papatsoris AG, Korantzopoulos PG. Hypertension, antihypertensiv therapy, and erectile dysfunction. Angiology 2006; 57: 47-52.
20. Doumas M, Douma S. The effect of hypertensive drugs on erectile function: a proposed management algorithm. J Clin Hypertens 2006; 8: 359-364.
21. Scranton RE, Lawler E, Botteman M, et al. Effect of treating erectile dysfunction on management of systolic hypertension. Am J Cardiol 2007; 100: 459-463.

ANNONS

Rapport från ett forskningsprojekt:

Högfettkost gav bättre Hba1c hos patienter med typ 2-diabetes

Originalartikel: In type 2 diabetes, randomisation to advice to follow a low-carbohydrate diet transiently improves glycaemic control compared with advice to follow a low-fat diet producing a similar weight loss. Diabetologia 2012 Aug;55(8):2118-27

H. Guldbrand, B. Dizdar, B. Bunjaku, T. Lindström, M. Bachrach-Lindström, M. Fredrikson, C. J. Östgren, F. H. Nyström

Bakgrund

Vid vårdcentralen Lyckorna i Motala genomfördes under sex månader 2007 en studie där lågkolhydratkost jämfördes med traditionellt rekommenderad diabeteskost vid behandling av patienter med diabetes mellitus typ 2. Studien genomfördes på ett tjugotal patienter som hade kontakt med diabetessköterska på vårdcentralen. Patienterna lottades till att använda en av de två kosttyperna. Resultaten av denna pilotstudie var uppmuntrande och visade på goda effekter på viktnedgång och blodsockerkontroll, framförallt hos dem som ätit lågkolhydratkost.

Efter denna pilotstudie visade bland andra distriktsläkarkollega Carl Johan Östgren, numera professor, och professor Fredrik Nyström intresse för fortsatt forskning på området. Detta ledde till att vi arbetade fram en liknande studie men i större format, Västkost-studien. Efter en hel del förberedelser och efter etikansökan kunde vi i slutet av 2008 sätta igång studien och påbörja rekryteringen av deltagarna. Målet var att rekrytera total 60 patienter med diabetes typ 2 på två vårdcentraler, Vårdcentralen Marieberg, Motala och Vårdcentralen Borensberg. Patienter på dessa mottagningar tillfrågades konsekutivt när de hade kontakt med diabetessköterskan om deltagande.

I mars 2009 startade studien efter att 61 patienter engagerats. Efter skriftlig och muntlig information om studien och när patienterna gett sitt godkännande, lottades de till deltagande i en av de båda kostgrupperna. Studien inleddes med provtagningar, mätningar av kroppsmått och en kostregistrering under tre efter varandra följande dagar. Därefter hölls ett informationsmöte med allmän information om studien varefter grupperna åtskildes och specifik kostinformation gavs av dietist. Förslag till veckomenyer, som även arbetats fram av dietisten, delades ut till vardera gruppen, med samma energiinnehåll men med olika fördelning av fett, kolhydrater och protein. I lågkolhydratkosten var energiinnehållet från fett 50%, från kolhydrater 20% och från protein 30%. Motsvarande energiinnehåll i lågfettkosten var från fett 30%, från kolhydrater 55–60% och från protein15–20%, vilket motsvarar Livsmedelsverket rekommendationer för befolkningen.

Under studien utfördes provtagningar, mätningar, kostregistreringar och enkätuppföljningar enligt uppgjort schema. Variabler som studerades var HbA1c, blodfetter, blodtryck och olika kroppsmått såsom vikt, midjeomfång och bukhöjd. Informationsmöten för rådgivning om kosten hölls under studiens första år vid tre tillfällen efter det inledande mötet. Carl Johan Östgren, stod vid dessa tillfällen för informationen till lågfettgruppen och Fredrik Nyström, för informationen till lågkolhydratgruppen. Under studiens andra år gavs ingen riktad kostinformation, enbart gjordes de ordinarie kontrollerna inom vården hos diabetessköterskorna.

Det finns studier som jämfört kost med högt fettinnehåll och lågt kolhydratinnehåll med lågfettkost som oftast rekommenderats till patienter med diabetes [2-7]. De studier som gjorts har dock ofta haft stort bortfall av deltagare, inte varit randomiserade, haft kort uppföljningstid eller varit förenade med stora resurser vad gäller rådgivning och kontroller. Syftet med Västkost-studien var att utifrån i praktiken tillgängliga resurser kunna jämföra de två kosttyperna vad gäller riskfaktorer för hjärt/kärl-sjukdom och undvika nackdelar som ovan nämnts.

Resultat

I våra resultat från studien ses att deltagarna i de båda kostgrupperna under studietiden gått ner i vikt likvärdigt (figur 1). I lågfettgruppen hade man första halvåret i genomsnitt gått ned från 98,8 kg till 94,2 kg, i lågkolhydratgruppen från 91,4 kg till 87,5 kg. Efter två år var genomsnittsvikten i lågfettgruppen 95,9 kg, i lågkolhydratgruppen 89,4 kg. Sockerkontrollen förbättrades i lågkolhydratgruppen under första halvåret, HbA1c sjönk från 58,5 mmol/mol till 53,7 mmol/mol. Motsvarande förändring i lågfettgruppen under första halvåret var från 55,6 mmol/mol till 54,7 mmol/mol. Efter två år hade lågkolhydratgruppen återgått till ungefär ursprunglig nivå av HbA1c medan lågfettgruppens HbA1c stigit över ursprungliga nivån (figur 2). I lågkolhydratgruppen hade man kunnat sänka sina insulinnivåer mer än i lågfettgruppen, trots bättre HbA1c-sänkning under studietiden. Efter sex månader hade lågkolhydratgruppen sänkt totalinsulinet med 29%, medan lågfettgruppens motsvarande sänkning endast var 3%.

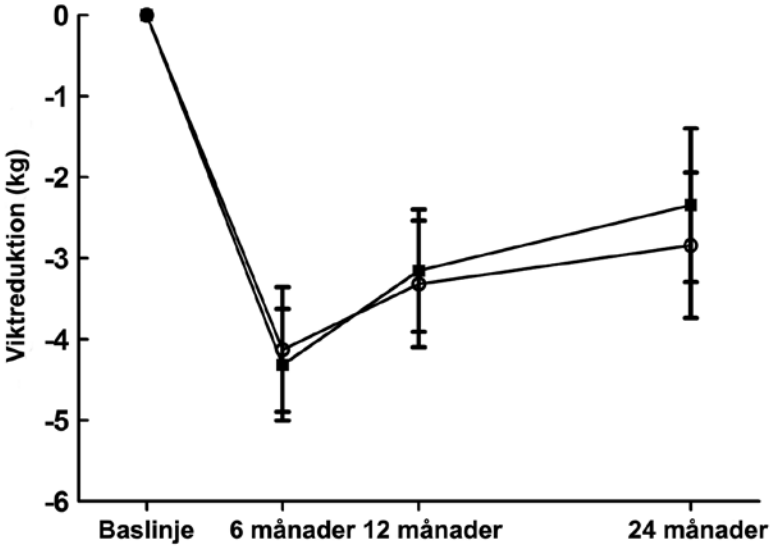
Efter sex månader sågs ett förbättrat HDL-kolesterol i lågkolhydratgruppen. För LDL-kolesterol och triglycerider fanns inga signifikanta skillnader under studietiden i någon av grupperna.

Kostregistreringarna visade att följsamheten till de båda kosttyperna var bäst under studiens första sex månader. Därefter skedde en minskad följsamhet till kosten, främst i lågkolhydratgruppen.

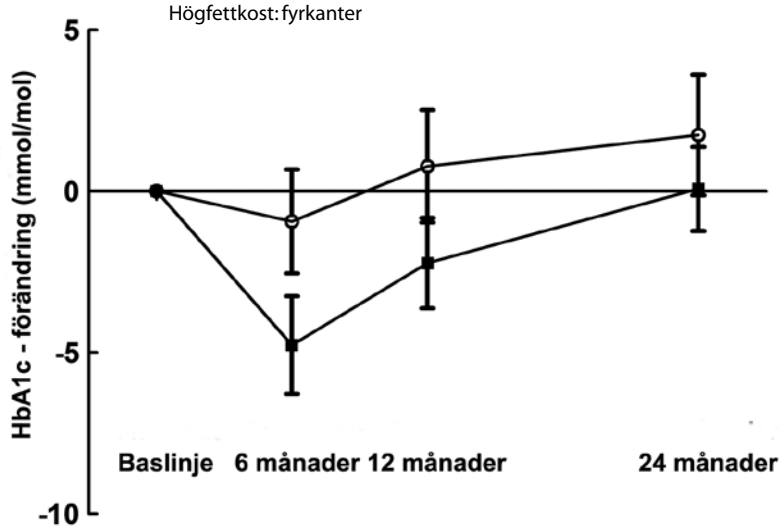
Blodtrycket förbättrades signifikant och likvärdigt i båda grupperna under studietiden.

En subgruppsanalys gjordes för de deltagare som efter två år kunnat följa rekommendationerna om energiintaget enligt kostregistreringarna. I denna jämförelse noteras att lågkolhydratgruppen minskade bukhöjden med 2 cm, medan inga förändringar i denna variabel sågs i lågfettgruppen. Blodtrycket hade dock förbättrats i lågfettgruppen jämfört med lågkolhydratgruppen i denna subgruppsanalys. Dessa data antyder att kolhydrater mer än fett bidrar till bukfetma och att lågkolhydratkost möjligen kan vara förenat med högre saltintag vilket skulle kunna förklara blodtrycksskillnaden. ▶

Figur 1. Lågfettkost: cirklar
Högfettkost: fyrkanter



Figur 2. Lågfettkost: cirklar
Högfettkost: fyrkanter



Diskussion

Från våra resultat i denna studie ser vi att sockerkontrollen kunde förbättras genom lågkolhydratkost. Vi såg också en förbättring av HDL-kolesterol vid sex månader i lågkolhydratgruppen. Detta är i linje med vad Westman med medarbetare funnit i en studie [3]. Trots ökad andel fett med denna kosttyp såg vi inte några negativa effekter på blodfetter eller andra kardiovaskulära riskfaktorer. När man analyserar blodfetterna måste man ha med i beräkningen att blodfettssänkande behandling används av de flesta deltagarna i denna studie. Några hade också under studietiden fått ändrad eller ökad behandling, främst av statiner. Kosttypens effekt på blodfetterna kan därför vara svår att värdera. Anmärkningsvärt är dock att trots en god viktnedgång i lågfettgruppen efter sex månader, syntes ingen förbättring av blodfetterna, inte heller av sockerkontrollen i denna grupp.

Vi kunde inte i denna studie visa att lågkolhydratkost är effektivare för viktminskning än lågfettkost, vilket har varit fallet i andra studier [3, 8-10]. En skillnad mellan dessa studier och vår har bland annat varit de resurser som använts. Vi hade i denna studie endast fyra informationsmöten utöver de ordinarie kontrollerna hos diabetessköterska.

Resultaten från studien har publicerats i tidskriften Diabetologia [1]. Stort intresse har funnits för ämnet i media och radio, TV och press har rapporterat våra resultat och vi har även fått stor internationell uppmärksamhet. Detta har gett oss stimulans till fortsatt forskning inom området. Vi arbetar vidare med ytterligare analyser av materialet från Västkost och planerar att inom kort även redovisa resultat från enkäterna.

Sammanfattning

I Västkost-studien, som har publicerats i tidskriften Diabetologia [1], har 61 patienter med diabetes typ 2 studerats avseende effekten av lågkolhydratkost jämfört med traditionellt rekommenderad diabeteskost på metabolisk kontroll och riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. Efter sex månader kunde förbättrad sockerkontroll ses hos dem som fått rådet att äta lågkolhydratkost. Viktnedgången var likvärdig i de båda grupperna under studietiden som var två år. Någon negativ effekt på blodfetterna trots ökat fettintag i lågkolhydratgruppen kunde inte ses, utan tvärtom en ökning av HDL-kolesterol vid 6-månadersundersökningen då följsamheten till kosterna var som högst.

Hans Guldbrand
Vårdcentralen Lyckorna, Motala
hans.guldbrand@lio.se

Referenser:

1. Guldbrand H, Dizdar B, Bunjaku B, et al. (2012) In type 2 diabetes, randomisation to advice to follow a low-carbohydrate diet transiently improves glycaemic control compared with advice to follow a low-fat diet producing a similar weight loss. Diabetologia
2. Nielsen JV, Joensson EA (2008) Low-carbohydrate diet in type 2 diabetes: stable improvement of bodyweight and glycemic control during 44 months follow-up. Nutr Metab (Lond) 5: 14
3. Westman EC, Yancy WS, Jr., Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR (2008) The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. Nutr Metab (Lond) 5: 36
4. Iqbal N, Vetter ML, Moore RH, et al. (2010) Effects of a low-intensity intervention that prescribed a low-carbohydrate vs. a low-fat diet in obese, diabetic participants. Obesity (Silver Spring) 18: 1733-1738
5. Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S (2010) A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. Diabetes Obes Metab 12: 204-209
6. Dashti HM, Mathew TC, Khadada M, et al. (2007) Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects. Mol Cell Biochem 302: 249-256
7. Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, et al. (2009) Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. Diabetes Care 32: 1147-1152
8. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. (2008) Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med 359: 229-241
9. Daly ME, Paisey R, Millward BA, et al. (2006) Short-term effects of severe dietary carbohydrate-restriction advice in Type 2 diabetes--a randomized controlled trial. Diabet Med 23: 15-20
10. Baron JA, Schori A, Crow B, Carter R, Mann JI (1986) A randomized controlled trial of low carbohydrate and low fat/high fiber diets for weight loss. Am J Public Health 76: 1293-1296

Svar till Björn Folkow

Professor em. Björn Folkow avled under sommaren efter en kort tids sjukdom drygt 90 år gammal.

En av vår tids stora fysiologer har därmed lämnat scenen. Björn var världsberömd framförallt genom sina studier om blodtryckskontroll och högt blodtryck. Bland det sista Björn skrev i dessa frågor var just det inlägg i saltdebatten här i *Vaskulär Medicin* som jag lovat svara på (1).

Vår debatt här i VM är givetvis avslutad i och med Björns frånfälle men jag vill gärna kommentera några saker. Vi skilde oss åt i synen på den kliniska signifikansen av den blodtryckssänkning som åstadkommes av ett reducerat saltintag. Enligt nu samstämmiga uppgifter uppgår den i snitt till 5–7 mmHg hos hypertona och det är i storleksordningen av vad ett läkemedel kan ge.

Björn menade att det inte var värt att lägga ner mycket arbete på ”marginella effekter på viloblodtryck-nivå” som han uttryckte det. Jag menar att det visst har effekter på befolkningsnivå och är inte ensam om den uppfattningen (2). Eftersom det chockerande nog bara är runt 20% av den dryga fjärdedel av vuxna över 20 års ålder med högt blodtryck som har adekvat behandling (3), måste bidraget från ett reducerat saltintag ses som mycket viktigt.

Nu är det inte lätt att själv göra något åt saltintaget eftersom 70–80% av intaget kommer från det dolda saltet i industriellt framställda livsmedel och som i Sverige är helt okontrollerat. Det är således Eskil Erlandssons landsbygdsdepartement som äger frågan och därifrån har inte hörts ett knäpp. Runt om i världen har faran med ett abnormt högt saltintag uppmärksammats. Finland har sedan länge bestämmelser om salt i livsmedel och Danmark och Norge har nyligen vidtagit kraftfulla åtgärder. Eskil Erlandssons departement verkar ohjälpligt på efterkälken och förefaller inte ens intresserat.

Saltdebatten kommer med säkerhet att föras vidare. Vetenskapsakademien anordna nu i höst – 24 oktober – ett symposium om salt i livsmedel som kommer att lämna viktiga bidrag till synen på saltintaget i befolkningen. Jag hoppas landsbygdsdepartementet kan tänka sig närvara!

Det var alltid roligt att debattera med Björn Folkow. Hans stora kunskaper i basal cirkulationsfysiologi berikade alltid meningsutbytet om det så var i Läkartidningen eller inför en fullsatt aula på Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg. Det känns litet speciellt för mig att bland det sista han skrev var ett inlägg i saltdebatten. Nu är Björn borta och vi är många, många som kommer att sakna honom!

Mattias Aurell
Professor emeritus, Göteborg

Referenser:
1. Björn Folkow, Vaskulär Medicin 2012, 28,70-71.
2. K. Bibbins-Domingo och medarbetare, N Engl J Med 2010, 362, 590-99.
3. Måttligt högt blodtryck, SBU 2004, rapport 170.

Europeisk examen i angiologi

European Union of Medical Specialists (UEMS) bildades 1958. För nuvarande är 38 länder medlemmar i organisationen som representerar nationella specialistorganisationer inom EU och närstående länder. Det finns 39 specialistsektioner inom UEMS som arbetar med kvalitets- och kravspecifikationer för utbildning av läkarspecialister i Europa.

UEMS Division of Angiology/Vascular Medicine leds av Professor Mariella Catalano. Denna enhet arbetar för en enhetlig målbeskrivning avseende utbildning och färdigheter för läkare med denna kliniska och akademiska inriktning. Svensk Förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin (SVM) medverkar i detta europeiska samarbete. Man kan läsa om UEMS på deras hemsida www.uems.net.

Nu arrangerar UEMS Division of Angiology/Vascular Medicine en examination för europeiskt diplom i Angiologi/Vaskulär medicin. Denna första europeiska examen i Angiologi/Vaskulär medicin äger rum i Milan Angiology Unit, University of Milan, L. Sacco Hospital den 27 november 2012. Detaljer om hur man anmäler sig framkommer på VM:s hemsida!

Stefan Agewall
Svensk representant i UEMS Division of Angiology/Vascular Medicine

Kallelse till ÅRSMÖTE

för Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin, tillika för Stiftelsen Svenska hypertonisällskapet

Onsagen den 28 november 2012 kl. 09.00–10.00, rum M10
i samband med Medicinska Riksstämman, Älvsjömässan, Stockholm

§ 1 Mötets öppnande
§ 2 Val av ordförande och sekreterare
§ 3 Fastställande av dagordningen
§ 4 Val av två justeringsmän
§ 5 Styrelseberättelse för föreningen
§ 6 Revisionsberättelse för föreningen och fråga om ansvarsfrihet för styrelsen
§ 7 Information om Stiftelsen Svenska hypertonisällskapet
§ 8 Val av styrelse, revisorer och valberedning
§ 9 Fastställande av årsavgift för 2013
§ 10 Fastställande av traktamenten
§ 11 Framtida mötesaktiviteter
§ 12 Information om tidskriften Vaskulär Medicin
§ 13 Information om föreningens hemsida
§ 14 Övriga frågor
§ 15 Mötets avslutande

Föreningens årsberättelse för 2012 kan Du finna på föreningens hemsida minst en månad före årsmötet.

Reptiler i den vaskulära medicinens tjänst

Reptilerna har sedan länge ett oförtjänt dåligt rykte. Vår egen Carl von Linné lär exempelvis ha påstått att: "Skaparen har inte lagt ned så mycket möda på dessa vidriga och äckliga djur". Vi som idag arbetar med vaskulär och metabol medicin inom sjukvården har dock anledning att betrakta reptilerna med betydligt mer värme och tacksamhet än vad vår gamle blomsterkung gjorde. Flera reptiler har nämligen bidragit till utvecklingen av läkemedel som vi ofta använder för att behandla hjärtkärlsjukdomar och diabetes, vilket denna artikel avser att belysa.

Något om kräldjurens systematik

Till klassen reptiler (kräldjur) räknas ormarna, ödlorna, sköldpaddorna och krokodilerna. En vanlig missuppfattning är att även salamandrarna, som tidigare på svenska benämndes vattenödlor, hör till reptilerna, men så är inte fallet. Salamandrarna räknas istället, tillsammans med grodorna, paddorna och de mindre välkända maskgroddjuren, till klassen amfibier (groddjur). Ett korrekt samlingsnamn för amfibier och reptiler är herptiler, och den vetenskapliga läran om amfibierna och reptilerna benämnes således herpetologi. Denna benämning kan härledas ur grekiskans herpeton, som lär betyda "det som krälar".

Ormarna, som kommer att dominera den här artikeln, indelas vanligtvis i primitiva ormar och avancerade ormar. Till de primitiva ormarna räknas flera av världens största ormar, såsom boaormarna (här ingår bland andra arter de mytomspunna sydamerikanska anacondorna) och pytonormarna. De primitiva ormarna är inte giftiga. Till de avancerade ormarna räknas huggormarna (viperidae), giftsnokarna (elapidae) och snokarna (colubridae). Kännetecknande för huggormarna är att huggtänderna kan fällas fram just i huggögonblicket genom att det korta rörliga maxillarbenet, på vilka huggtänderna är fästa, skjuts framåt (solenoglyf tanduppsättning). Till giftsnokarna, som istället har sina huggtänder fästa på ett längre maxillarben som inte kan skjutas framåt (proteroglyf tanduppsättning), hör flera av de mest kända och fruktade giftormarna, såsom exempelvis kobrorna, kraiterna, taipanerna och mamborna. Traditionellt sett har man ansett att endast huggormarna och giftsnokarna är giftiga, men det finns faktiskt flera exempel på att även ormar som hör

Jararacan (*Bothrops jararaca)* hör till lansormarna, som räknas till huggormarna och förekommer uteslutande i Sydamerika, där de är fruktade för sina ofta livsfarliga bett.

till snokarna kan vara giftiga, framför allt då de så kallade bak-gifttandade snokarna. Ett välkänt exempel på en giftig bak-gifttandad snok är den afrikanska trädsnoken (*Thelotornis capensis*), vars gift 1975 ledde till den världsberömde herpetologen Robert Mertens död, efter att han blivit biten av ett exemplar som hölls i fångenskap. Huggormarna representeras i Sverige av en art, huggormen (*Vipera berus*). Våra två övriga inhemska ormarter, snoken (*Natrix natrix*) och hasselsnoken (*Coronella austriaca*), hör till de ogiftiga snokarna. Giftsnokarna finns inte representerade i den svenska faunan.

Ormgifternas farmakodynamik

De kliniska manifestationeran av giftormsbett kan, förutom de kardiovaskulära och koagulopatiska effekterna som beskrivs mer utförligt senare i artikeln, indelas i paralytiska, myotoxiska samt lokalt vävnadsdestruerande (1). Flera giftormar har gifter som utövar flera av dessa effekter. De paralytiska ormgifterna förekommer framförallt hos giftsnokar, och angriper huvudsakligen de nikotinerga acetylkolinreceptorerna, vilket leder till muskelparalys som kan leda till döden genom neuromuskulärt betingad respirationssvikt. Toxinerna kan antingen verka pre- eller postsynaptiskt. Myotoxiska effekter av ormgifter kan medieras antingen av ospecifika myotoxiner som inducerar svullnad och destruktion av alla muskeltyper, eller av hjärtmuskelspecifika kardiotoxiner. Vid uttalat muskelsönderfall kan akut njursvikt utvecklas till följd av myoglobinuri, och utsvämning av kalium från de destruerade muskelcellerna kan förorsaka arytmier. Lokal vävnadsdestruktion kan induceras bland annat av enzymet fosfolipas A_2, som inducerar ett inflammationstillstånd med ökad mikrovaskulär permeabilitet, ödembildning, leukocytinfiltration och potentierad nociception, och av vävnadsnedbrytande hyaluronidaser vars effekter på bytesdjuret tros facilitera giftets absorption.

ACE-hämmare – ett riktigt ormgift!

Vi börjar vår resa i reptilernas värld med den i vaskulärmedicinska kretsar mest välkända giftormen, jararacan (*Bothrops jararaca)*, som hör till lansormarna. Lansormarna räknas till huggormarna och förekommer uteslutande i Sydamerika, där de är fruktade för sina ofta livsfarliga bett. I Nordisk Familjebok kan vi läsa följande om lansormarna:

”Till lycka för människan ligga de om dagen stilla i sina hålor eller sola sig, hopkrupna i ringlar”.

I Latinamerika uppskattas upp till 90 procent av ormbetten med allvarlig utgång kunna härröras till lansormarna. Jararacan förekommer framförallt i sydöstra Brasilien. Den kan som fullvuxen uppnå en maximal längd på drygt två meter, och på menyn står fåglar, ödlor, grodor och mindre däggdjur. Jararacans bett förorsakar ett kraftigt blodtrycksfall hos bytesdjuret. När den brasilianske forskaren Sergio Ferreira ur dess gift lyckades renframställa en peptid som visade sig potentiera effekten av bradykinin (2), anade den brittiske farmakologen John Vane att denna nyupptäckta ormgiftspeptid kanske även var en

En sovjetisk serie med frimärken från 1977 som avbildar ett antal giftiga ormar som anses vara användbara i medicinska sammanhang.

Foton: iStockphoto

hämmare av konversionen från angiotensin I till angiotensin II. Vane hade nämligen tidigare *in vitro* kunnat visa att såväl bradykinin-degradering som angiotensinkonvertering ägde rum i perfunderade lungkärl, och han hade spekulerat i att bägge dessa processer kanske styrdes av ett och samma enzym. Vane insåg att en hämmare av ett sådant enzym skulle kunna ha terapeutisk potential som blodtryckssänkande läkemedel, och uppmuntrade därför sina medarbetare David Cushman och Miguel Ondetti att utforska området ytterligare (3,4).

Den första syntetiskt framställda analogen av en ormgiftspeptid som prövades i kliniskt bruk var ACE-hämmaren teprotid, som emellertid inte var stabil nog för att kunna administreras peroralt. Substansen modifierades därför ytterligare tills en mer potent och proteas-stabil substans, captopril, hade framställts. Resten är, som bekant, medicinsk historia, och ACE-hämmarna utgör ju idag oundgängliga verktyg för behandling av såväl hypertoni som hjärtsvikt och som allmän kardiovaskulär prevention hos personer med hög kardiovaskulär risk.

Ancrod – strokepreparatet som inte höll måttet

Den malaysiska näsgropsormen (*Calloselasma rhodostoma*) räknas till huggormarna och är en fruktad orm i Thailand, Vietnam och Kambodja, men i Malaysia har den ett mycket begränsat utbredningsområde, så det svenska artnamnet är egentligen lite missvisande. Ur dess gift har ett serin-proteas utvunnits, som klyver fibrinogen och därmed kraftigt sänker fibrinogen-aktiviteten. Denna substans, som går under handelsnamnet Ancrod, har prövats som akutbehandling vid ischemisk stroke istället för trombolys. Initialt positiva studieutfall har sedermera följts av neutrala och till med negativa studieutfall. Den senaste kliniska prövningen (5) visade att de patienter som randomiserats till behandling med Ancrod inte hade bättre funktionellt utfall 90 dagar efter strokeinsjuknandet jämfört med de patienter som randomiserats till placebobehandling, men man såg däremot en ickesignifikant men oroande trend mot ökad blödningsrisk bland de Ancrod-behandlade patienterna, så preparatet har i nuläget inte någon plats i klinisk praxis.

Pygméhuggormar och glykoprotein IIb/IIIa-hämmare

Glykoprotein IIb/IIIa-receptorer återfinns på vilande trombocyters cellyta, och när trombocyterna aktiveras av olika stimuli, ökar receptorernas affinitet till fibrinogen kraftigt. Detta leder till att trombocyter sammanbinds av fibrinogen till blodproppar, och detta steg har visat sig vara en viktig del av såväl den fysiologiska hemostasen som den patologiska trombocytaktivering som sker vid exempelvis akut koronart syndrom. Det finns i dag tre hämmare av GPIIb/IIIa-receptorerna i kliniskt bruk: abciximab (Reopro), eptfifibatid (Integrilin) samt tirofiban (Aggrastat). Samtliga dessa preparat administreras intravenöst. Försök att lansera perorala GPIIb/IIIa-hämmare har fått avbrytas pga. ökad mortalitet i flera fas III-studier. Abciximab är en monoklonal antikropp som binder till GPIIb/IIIa-receptorerna, eptifibatid är en liten peptid och tirofiban är ett tyrosin-baserat aminosyra-derivat, och de bägge sistnämnda har framställts med ormgiftskomponenter som förebild.

Pygméskallerormen (*Sistrurus miliarus*) är en upp till 80 cm lång skallerorm som förekommer i östra och centrala USA, och som har en så liten skallra att den tyvärr är nästan ljudlös för människor. Toxiner från denna lilla orm har utgjort förebilden till eptifibatid.

Sandrasselhuggormen (*Echis carinatus*) förekommer i torra ökenområden bland annat i Indien, Centralasien och på Arabiska halvön, och ur dess gift har tirofiban framställts. Den kliniska nyttan av de intravenösa GPIIb/IIIa-hämmarna har visats framför allt i samband med PCI-behandling, men eftersom flera av dessa studier genomfördes innan moderna trombocythämmar-strategier med klopidogrel och dess moderna efterföljare prasugrel (Efient) respektive ticagrelor (Brilique) introducerades, är GPIIb/IIIa-hämmarnas plats i den terapeutiska arsenalen nu under diskussion (6,7).

Inkretinbaserade läkemedel – gilaödlans förtjänst!

Den enda ödlan i den här artikeln är förstås gilaödlan eller gilamonstret (*Heloderma suspectum*). Gilaödlan förekommer i sydvästra USA och i nordvästra Mexico och blir upp till en halv meter lång. Till skillnad från de giftiga ormarna, som brukar ha sina giftkörtlar i överkäken, finner vi hos gilaödlorna giftkörtlarna i underkäkarna. Bettet sägs vara extremt smärtsamt men inga mänskliga dödsfall har rapporterats. Ur gilaödlans saliv har exendin kunnat utvinnas. Exendin är som bekant en peptid som delar 53% av sin aminosyrastruktur med humant GLP-1 (glukagon-lik peptid 1). Administrerat sub-kutant två gånger dagligen (Byetta) eller i form av den nyligen introducerade depåberedningen som ges en gång per vecka (Bydureon) förmår exendin att förstärka den glukosberoende insulinsekretionen, supprimera glukagonsekretionen, förlångsamma magsäckstömningen och minska aptiten, vilket sammantaget medför förbättrade blodsockervärden. Exendin används vid behandling av typ 2-diabetes, och i de senaste europeisk-amerikanska riktlinjerna för behandling av hyperglykemi vid typ 2-diabetes lyfts GLP-1-analogerna fram som ett tänkbart steg vid behandlingssvikt med metforin (8).

Stilettormarnas sarafotoxiner – fatala endotelin-analoger

När vi inledningsvis konstaterade att de avancerade ormarna kunde indelas i hugg-

Gilaödlan (*Heloderma suspectum*)

Förhoppningsvis kan ökad kunskap om de giftiga reptilernas biologi och levnadsvanor bidra både till att färre människor drabbas av bett, och att vi på ett effektivt sätt kan använda oss av toxiner för att framställa nya och mer effektiva läkemedel.

ormar, giftsnokar och snokar, var detta en förenkling. Numera räknas till de avancerade ormarna nämligen även en fjärde familj, stilettormarna (atractaspidae) och det är bland dessa ormvärldens doldisar som vi avslutar vår resa bland de vaskulärmedicinskt relevanta reptilerna. Dessa ormar har en mycket intressant tanduppsättning: som namnet antyder har de horisontellt riktade gifttänder, och de biter genom att slänga med huvudet åt sidorna. Erfarna herpetologer hävdar att det därför är helt omöjligt att hålla en stilettorm med handen utan att undgå att bli biten. Giftet innehåller sarafotoxiner, och hos en av arterna, *Atractaspis engaddensis*, har dessa sarafotoxiner befunnits vara cirka 60% homologa med mänskligt endotelin. Bettet inducerar således en stark konstriktion av koronarkärlen vilket kan förorsaka dödsfall. Stilettormarna har således inte kunnat bidra med sitt gift till någon läkemedelssubstans, men illustrerar hur toxinologiska studier kan öka vår kunskap om den mänskliga vaskulära fysiologin.

Ormbett som folkhälsoproblem

Vi har hittills mest berört potentiellt nyttiga användningsområden av de giftiga kräldjurens toxiner, men vi får naturligtvis inte glömma att ormbett i många länder utgör ett ständigt närvarande hot mot hälsan. Det är naturligtvis svårt att uppge några säkra epidemiologiska data, men uppgifter om att mellan 420 000 och 2 682 000 personer årligen blir ormbitna, och att mellan 20 000 och 125 000 personer årligen avlider till följd av ormbett, har presenterats (9).

De som överlever ormbett kan drabbas av sen-komplikationer som exempelvis njursvikt till följd av rabdomyolys, neurologiska sequelae efter hypoxiska hjärnskador, vanprydande och invalidiserande ärrbildning samt behov att genomgå amputationer. Hemorrhagiska hypofys- och binjureinfarkter har också rapporterats, ledande till panhypopituitarism respektive binjuresvikt. Sedan 2009 finns ormbett med på världshälsoorganisationen WHO:s lista över negligerade tropiska sjukdomar. Ur ett svenskt perspektiv träffar vi ju inte sällan på våra akutmottagningar patienter som blivit huggormsbitna, men även bett av exotiska giftormar förekommer i vårt land (10,11).

Prevention är som alltid det bästa, och enkla primärpreventiva åtgärder för att minska risken att drabbas kan vara att uppmuntra användande av skyddande skodon bland dem som arbetar på odlingar och i skogen. Sekundärpreventiva insatser kan vara att bygga upp kunskap kring hur ormbett behandlas, öka tillgängligheten till modern intensivvård, att utveckla säkra och effektiva ormsera, och inte minst att informera om riskerna med traditionella behandlingar som kan vara verkningslösa eller, i en del fall, till och med farliga (12).

Försök att utrota de giftiga ormarna är inte att betrakta som en lösning på det folkhälsoproblem som ormbett i delar av världen utgör, eftersom ormarna har en viktig plats i det ekologiska systemet. Utrotningsförsök kan till och med leda till ökad spridning av zoonoser, om gnagare och andra bytesdjur tillåts expandera ohämmat. Förhoppningsvis kan ökad kunskap om de giftiga reptilernas biologi och levnadsvanor bidra både till att färre människor drabbas av bett, och att vi på ett effektivt sätt kan använda oss av toxiner för att framställa nya och mer effektiva läkemedel.

Artikelförfattaren (överst på bilden) tillsammans med en garanterat ogiftig kungsboa (*Boa constrictor*). Kungsboan är en vacker sydamerikansk orm som är lätt att känna igen på den mörkbruna strimman som löper snett nedåt-bakåt från ögat, och på den smala mörka strimman som löper mitt på hjässan.

Magnus Wijkman

Referenser:

1. Koh DCI, Armugam A and Jeyaseelan K. Snake venom components and their applications in biomedicine. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 3030-3041.
2. Ferreira S H, Bartelt D C, and Greenet L J. Isolation of Bradykinin-Potentiating Peptides from Bothrops jararaca Venom. *Biochemistry* 1970; 9: 2583-2593.
3. Cushman DW and Ondetti MA. Design of angiotension converting enzyme inhibitors. *Nature Medicine* 1999; 5: 1110-1112.
4. Erdös EG. The ACE and I: how ACE inhibitors came to be. *FASEB Journal* 2006; 20: 1034-1038.
5. Levy DE, del Zoppo GJ, Demaerschalk BM, Demchuk AM, Diener HC, Howard G, et al. Ancrod in acute ischemic stroke: results of 500 subjects beginning treatment within 6 hours of stroke onset in the ancrod stroke program. *Stroke* 2009; 40: 3796 –3803.
6. Kristensen SD, Wurtz M, Grove EL, De Catarina R, Huber KMoliterno DJ et al. Contemporary use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Thromb Haemost* 2012; 107: 215-224.
7. Glycoprotein IIbIIIa inhibitors – Do they still have a role? Bhatt DL. *JACC* 2011; 57: 1200-1201.
8. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577-1596
9. Williams D, Gutiérrez JM, Harrison R, Warrel DA, White J, Winkel KD et al. The Global Snake Bite Initiative: an antidote for snakebite. *Lancet* 2010; 375: 89-91.
10. Karlsson-Stiber C. Exotiska ormar på hugget även här! *Läkartidningen* 1996; 93: 4393-4396.
11. Holmen C. Tropiska giftormar olycksrisk även i Sverige. *Läkartidningen* 1996; 93: 4409-4411
12. Warrel DA. Snake bite. *Lancet* 2010; 375: 77-88.

Uppgifter om de olika kräldjursarternas biologi har hämtats ur boken ”Venomous snakes of the world” (New Holland Publishers (UK) Ltd 2011) av herpetologen Mark O’Shea, som lämpligt nog även tar upp giftödlorna.

ANNONS

Mötesrapport från Kardiovaskulära Vårmötet

Renal denervering

En helt ny behandlingsmetod för terapiresistent hypertoni

Inledning

Renal denervering är en ny behandlingsmetod för att förbättra blodtryckskontrollen hos patienter med terapiresistent hypertoni. Ett stort problem i Sverige idag är underdiagnostik och underbehandling av blodtryck. Omkring 1,8 miljoner Svenskar beräknas ha för högt blodtryck. Av dessa har mer än hälften inte fått någon diagnos. Av de som fått diagnos har bara ca 1/3 behandling, och av dessa når mindre än 1/3 målblodtryck [1]. Ett inte ovanligt problem på specialistcentra är terapiresistens, där man trots medicinering med tre eller fler preparat inte når målblodtryck. I randomiserade läkemedelsstudier uppnås signifikanta vinster i strokeincidens och hjärt-kärl-mortalitet genom sänkning av blodtrycket med några få mmHg (t.ex. 3 mm Hg i HOPE-studien). Renal denervering sänker blodtrycket med i genomsnitt 30/12 mmHg systoliskt/diastoliskt [2].

Behandlingsprocedur

Behandlingsmekanismen består av partiell renal sympatikusblockad. Rent tekniskt är ingreppet enkelt och sker via en artärkateter där man från ljumskartären går upp och på 4–6 punkter i vardera njurartär abladerar med radiofrekvensenergi. Eftersom de sympatiska nervfibrerna löper alldeles utmed njurartären, åstadkommer man på detta sätt en minskning av njurens sympatiska innervering med 60–80%. Behandlingen sker vid ett tillfälle och själva ingreppet tar ca 40 min. Abladeringarna är smärtsamma, varför patienten ges smärtlindring och sedering av en närvarande narkossköterska. Förberedelser och eftervård är i övrigt närmast identisk med den vid elektiv kranskärlsröntgen via femoralis.

Patientselektion

Innan renal denervering övervägs skall man ha säkerställt diagnosen terapiresistent primär hypertoni, det vill säga provat minst tre läkemedel i adekvata doser, varav ett diuretikum, gärna spironolakton. Man bör också ha uteslutit obstruktivt sömnapnésyndrom, tagit en renin/aldosteronkvot för att utesluta hyperaldosteronism, samt utfört en 24-tim blodtrycksmätning för att säkerställa att det inte rör sig om en så kallad vitrock-effekt. Allt detta krävs dock inte av inremitterande idag utan kompletteras vid behov på respektive hypertonimottagning. För inklusion i SYMPLICITY-studien krävdes utöver ovanstående ett blodtryck över 160 mmHg systoliskt för patienter utan typ II-diabetes, eller över 150 mmHg patienter med typ II-diabetes. Typ I-diabetes var ett exklusionskriterium, likaså uttalad njursvikt med GFR under 45 mL/min. European Society of Hypertension har skrivit ett ”Position paper” där man idag rekommenderar samma kriterier som i SYMPLICITY-studien när man nu börjar använda metoden kliniskt [3].

Resistent hypertoni och sympatikus

Vid svårare hypertoni sker parallellt en överaktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet och det sympatiska nervsystemet. Detta har varit känt sedan länge, och redan på 40-talet behandlade man svår hypertoni t.ex. vid preeklampsi genom att kirurgiskt skära av sympatiska gränssträngen i buken (”splanchnicectomy”) [4]. Behandlingen var mycket effektiv avseende blodtrycket, men gav en rad biverkningar med svår ortostatism, impotens och ofta inkontinens, varför metoden övergavs när väl effektiva blodtrycksmediciner började bli tillgängliga. Den sympatiska överaktiveringen sker till stor del via njurarna som är både målorgan för sympatiskt utflöde, men vilka också styr blodtrycksregleringen via RAAS och sympatisk afferent innervering. Det är välkänt inom nefrologin att skrumpnjurar vid svår njursvikt bidrar till svårbehandlat blodtryck, och ibland kan man på dialyspatienter t.o.m. operera bort icke fungerande skrumpnjurar och på det sättet drastiskt förbättra blodtryckskontrollen [5]. Att på ett icke-kirurgiskt sätt åstadkomma en renal sympatisk denervering har således varit ett tilltalande fysiologiskt koncept att behandla högt blodtryck.

Utöver renodlade blodtryckseffekter skulle renal denervering också kunna minska den onda spiralen mellan njure-hjärta-kärl. Sympatisk överaktivering är ett vanligt fenomen som bidrar till ökad sjuklighet och dödlighet vid njursvikt, övervikt, hjärtsvikt, arytmier och vid obstruktiv sömnapné. Det pågår nu mycket forskning inom området, både internationellt och i Sverige, och sannolikt kommer vi närmaste åren se en rad nya indikationer för ingreppet. Redan har man visat att renal denervering minskar vänsterkammarhypertrofi [6], förbättrar glukoskontroll [7], minskar sömnapné [8], och möjligen motverkar ventrikulära arytmier [9].

Blodtryckseffekter

Renal denervering är ett komplement till läkemedelsbehandling och livsstilsintervention vid terapiresistent hypertoni. Syftet är således inte att göra patienten medicinfri, utan att åstadkomma en förbättrad blodtryckskontroll i kombination med insatta läkemedel. Hittills finns det endast publicerat en enda icke-blindad randomiserad behandlingsstudie, som sponsrats av det företag som utvecklat metoden (Ardian som nu köpts upp av Medtronic). I denna SYMPLICITY HTN-2-studie sänkte ingreppet blodtrycket med i genomsnitt 32/12 mmHg systoliskt/diastoliskt efter 6 månaders uppföljning, vilket var den predefinierade utfallsvariabeln [2]. Omkring 90% av patienterna sjönk i blodtryck [2]. Innan metoden lanserades fanns en välgrundad farhåga att njurarna skulle reinnerveras och att blodtryckssänkningen skulle vara kortvarig. Detta verkar dock inte vara fallet. Huvudprövarna har vid flera kongresser rapporterat blodtrycksdata på längre tids uppföljning av SYMPLICITY-patienterna. Deras resultat har rap- ▶

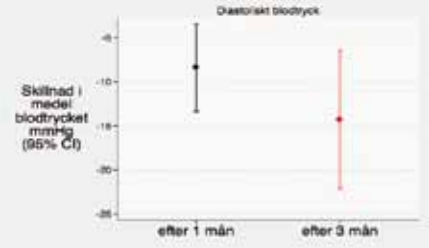
porterats stå sig, och snarast tenderat öka ända upp till 24 månader (n=44), vilket är den längsta uppföljningen hittills (Sobotka PA, American College of Cardiology, Chicago, 2012).

Resultat av RDN i Sverige våren 2012

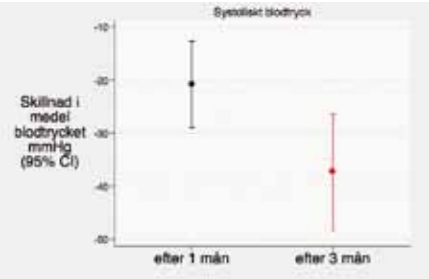
Eftersom det bara finns en enda publicerad behandlingsstudie över endast 52 patienter som randomiserats till att genomgå ingreppet är det av mycket stor vikt att vi kontinuerligt utvärderar behandlingen av våra egna patienter. Lyckligtvis förefaller behandlingseffekterna goda, och komplikationsfrekvensen låg även i de preliminära data som rapporteras från pågående observationsstudier.

Den 1 april 2012 hade 35 patienter genomgått renal denervering i Sverige. Patienternas medelålder var 59 år (44–79 år) och 47% var kvinnor. Antalet mediciner var i medeltal 4 st men det varierar en hel del mellan olika patienter. Den patient som tog flest tabletter hade 8 st olika hypertonimediciner och den patienten som hade minst antalet mediciner tog inga tabletter alls, dvs. var helt medicinfri. Denna patient kom från Södersjukhuset som har behandlat 2 st patienter med uttalad läkemedelsöverkänslighet med samtidigt mycket hög kardiovaskulär risk. Det systoliska medelblodtrycket på mottagningen var före behandling 182 mmHg (240–143 mmHg) och det diastoliska var 102 mmHg (130–70 mmHg). Övriga karaktäristika: 28% av patienterna hade ischemisk hjärtsjukdom, 22% hjärtsvikt, 22% diabetes och 11% hade genomgången CVL/TIA. Uppföljningen är densamma på samtliga centra och vi har följt SYMPLICITY HTN-2-studiens protokoll, dvs. blodtryckskontroller efter 1 månad, 3 månader, 6 månader, 9 månader samt 12 månader. Endast fyra stycken 6-månaderskontroller har hittills utförts och dessa och senare resultat kommer därför inte att redovisas.

Systoliskt blodtryck: 1-månadskontroll har gjorts på 22 patienter. Här ses en kraftig sänkning av det systoliska blodtrycket med ett medelblodtryck på 160 mmHg, dvs. en sänkning med ca 21 mmHg, (p<0.001). 13 patienter har utfört 3-månaderskontroll och blodtrycket verkar fortsätta att sjunka. Medelblodtrycket är nu 147 mmHg vilket jämfört med utgångsblodtryck ger en differens på 37 mmHg (p<0.001; Figur 1).



Figur 1. Svenska resultat av renal denervering på systoliskt blodtryck efter 1 (n=22) respektive 2 månader (n=13).



Figur 2. Svenska resultat av renal denervering på diastoliskt blodtryck efter 1 (n=22) respektive 2 månader (n=13).

Diastoliskt blodtryck: resultaten är liknande när det gäller det diastoliska blodtrycket. Efter 1 månad är diastoliskt medelblodtryck 94 mmHg vilket ger en skillnad på 8 mmHg (p<0.001) och efter 3 månader är medelblodtrycket 90 mmHg med en differens på 14 mmHg (Figur 2).

Redan efter 1 månad har 38% nått ett blodtryck på 140/90 eller mindre. Efter tre månader har 61% av de patienter som kontrollerats uppnått samma mål, detta med oförändrad medicinering.

Behandlingen har i stort sett gått komplikationsfritt. Några smärre problem med övergående artärspasm samt mindre blödning vid insticksstället har förekommit men har inte återkommit efter ändrad kateterteknik och justering av heparindos. Alla tre idag behandlande sjukhus följer aktivt upp alla patienter, där data kommer att kopplas till ett världsomfattande kvalitetsregister.

Sammanfattning

Renal denervering är en ny behandlingsmetod med låg komplikationsfrekvens som visar lovande resultat avseende blodtryckssänkning hos patienter med terapiresistent hypertoni. Våra resultat i Sverige överensstämmer väl med resultaten i internationella studier. Metoden är inte längre en forskningsmetod, utan bör idag ses som sjukvård, även om den än så länge enbart bör användas på specialistcentra. Det pågår också forskning på Danderyds sjukhus och Sahlgrenska sjukhuset kopplad till metoden, avseende hypertoni samt kring potentialen för metoden som behandling till patienter med andra diagnoser såsom hjärtsvikt, förmaksflimmer och njursjukdom.

Jonas Spaak & Rickard Linder
Danderyds sjukhus
Christina Jägrén
Södersjukhuset
Inger Haraldsson & Bengt Rundqvist
Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Referenser:

1. Li C, Engstrom G, Hedblad B, Berglund G, Janzon L. Blood pressure control and risk of stroke: a population-based prospective cohort study. *Stroke.* 2005;36(4):725-730.
2. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9756):1903-1909.
3. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Ruilope L, van de Borne P, Tsioufis C. ESH Position Paper: Renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens.* 2012;30(5):837-841.
4. Peet MM. Results of bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy for arterial hypertension. *N Engl J Med.* 1947;236(8):270-277.
5. Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1992;327(27):1912-1918.
6. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Bohm M, Hoppe UC. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(10):901-909.
7. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, Hoppe UC, Vonend O, Rump LC, Sobotka PA, Krum H, Esler M, Bohm M. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation.* 2011;123(18):1940-1946.
8. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, Michalowska I, Kabat M, Warchol E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, Januszewicz A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension.* 2011;58(4):559-565.
9. Ukena C, Bauer A, Mahfoud F, Schreieck J, Neuberger HR, Eick C, Sobotka PA, Gawaz M, Bohm M. Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: first-in-man experience. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(1):63-67.

Några erinringar och mitt varma stöd

I *Vaskulär Medicin* nr 2/2012 beskrivs kort Socialstyrelsens förslag om ny specialitetsordning för de invärtesmedicinska specialiteterna. I anslutning till detta skulle jag vilja lämna några historiska erinringar.

Under början av 1970-talet tillfrågades en grupp av professor Bertil Hood att skriva en mindre bok om högt blodtryck i Livförsäkringsbolaget Skandias då mycket populära serie om olika sjukdomstillstånd med allmänheten som målgrupp. Gruppen som fick uppdraget var Hans Dunér, Lennart Hansson. PO Wester och Hans Åberg (undertecknad). Alla tämligen välkända i hypertonisammanhang i varje fall för den äldre generationen. Denna bok kom ut i mitten av 1970-talet. I denna grupp kom också ett förslag upp att bilda en samarbetsorganisation mot högt blodtryck i samband med det sjätte vetenskapliga mötet i regi av International Society of Hypertension i Göteborg 1979 (1), som också startades och senare fick namnet Svenska Hypertonisällskapet. Dess vidare öden har beskrivits av andra i samband med verksamhetsberättelser och jubileum och heter som bekant numera Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin.

I mitten av 1970-talet fick vi på medicinkliniken vid Akademiska sjukhuset i Uppsala en dynamisk chef – Harry Boström. Han ville då subspecialisera den stora invärtesmedicinska kliniken. Då jag redan vid det laget arbetade inom hypertoniområdet ville jag utvidga det att även omfatta kärlsjukdomar i allmänhet. Jag föreslog då för Harry Boström att vi skulle kalla avdelningen, som jag hade hand om som biträdande överläkare, för angiologiska avdelningen. Detta stöddes av min chef. Vi var också angelägna att försöka sprida detta koncept som en egen subspecialitet och skrev därför om detta i Läkartidningen (2). Dessutom gjordes ett SPRI-projekt av undertecknad (3) på samma tema.

Mot denna bakgrund har jag med glädje kunnat konstatera de strävanden som Svensk förening för hypertoni, stroke och vaskulär medicin gjort under rätt lång tid nu att få fram denna subspecialitet och i senaste numret av Vaskulär Medicin uttala en vilja att verka för en tilläggsspecialitet med namnet Vaskulär Medicin eller Angiologi och Stroke (4).

Det är intressant att få vara med om denna utveckling, som jag ansåg mogen redan på 1970-talet. Självklart önskar jag därför framgång i er strävan att få gehör för en sådan tilläggsspecialitet.

Hans Åberg
Professor emeritus i allmänmedicin vid Karolinska Institutet

Referenser:
1. Dunér H, Hansson L, Wester PO, Åberg H. Samarbetsorganisation mot högt blodtryck. Läkartidningen 76: 2769, 1979.
2. Boström H, Åberg H. Internmedicin inom regionsjukvården. Är subspecialiseringen tillräcklig? Behövs angiologi? Läkartidningen 74: 113 – 114, 1977.
3. Åberg H. Internmedicin inom regionsjukvården. Subspecialitet: Angiologi. SPRI-projekt 3035, 1977.
4. Wester P, Agewall S, Kahan T. Angående Socialstyrelsens rapport "Översyn av läkarnas specialitetsindelning". Vaskulär medicin 28: 83, 2012.

ANNONS

Vad vill SSTH (Svenska Sällskapet för Hemostas och Trombos)**?**

Svensk koagulationsforskning har en stark tradition alltsedan Jorpes arbeten om heparinet på 1930-talet. Ny kunskap och nya läkemedel har gjort att intresset inom detta område har ökat kraftigt.

Efterfrågan på utbildning har som följd därav rönt samma utveckling. Ämnesområdet berör läkare från de flesta specialiteter. Som exempel har kardiologer och strokeläkare på några år fått ett helt annat fokus på hemostasfrågor i samband med profylax och behandling av arteriella tromboser.

För sju år sedan tog en grupp kollegor med hjärtat inom ”koagulationen” initiativet att bilda en intresseförening för alla engagerade inom ämnesområdet. Föreningen fick namnet Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas eller ”SSTH”. I framtiden planeras ett utvecklat samarbete med den internationella versionen av vår förening, ISTH. SSTH arbetar med att sprida intresse för och kunskap om trombos- och hemostasfrågor. Föreningens primära mål är att anordna högkvalitativa utbildningsaktiviteter, främja svensk forskning och stärka samarbetet mellan kollegor inom området. En annan central fråga av facklig karaktär är att verka för former av certifiering av särskilda kunskaper i ämnet, något som aktualiserats av att behörigheten i koagulations- och blödningssjukdomar försvinner i och med den nya specialitetsindelningen. Vidare stödjer vi fortbildning av sköterskor som arbetar inom verksamhetsområdet.

Föreningen har i första hand satsat mycket på olika utbildningsinsatser. Stående utbildningar som erbjuds under ett år är:

- Fortbildningsdagar i trombos och hemostas i samband med föreningens årsmöte på våren, två dagar, riktat till både läkare och sjuksköterskor. Nästa möte 21–22/3, 2013.
- Fortbildningsdag för sjuksköterskor på hösten, nästa möte 19/10, 2012.
- Ett mer specialiserat temamöte under en dag, som detta år avhandlade patientnära koagulationsanalyser, Stockholm 14/9, 2012.
- Utbildning för ST-läkare i akut koagulation, tre dagar. Linköping, 22–24/10, 2012.

Samtliga kurser är IPULS-godkända, kursen i akut koagulation är från och med nästa år godkänd som SK-kurs. Våren 2013 kommer en första workshop att anordnas – ämnet blir ”point of care”.

Föreningens hemsida finns på adressen: **www.ssth.se**

Genom vår hemsida, www.ssth.se, annonserar vi om utbildningar, ger länkar till relevanta vårdprogram men lägger också ut egna skrifter som utarbetats av arbetsgrupper knutna till föreningen. Dit hör vårdprogram om handläggning av stora blödningar, kliniska råd om nya orala antikoagulantia, råd vid warfarinbehandling samt nu senast dito kring patientnära analyser. Intresset för dessa kliniska råd är mycket stort sett till det ökade antalet besök på hemsidan. Ambitionen är att denna skall ska utvecklas till en portal som alla trombos- och hemostasintresserade vill använda.

I blygsam skala har SSTH börjat stödja unga forskare initialt genom årlig utdelning av stipendier där medel, utan krav på motprestation, ställts till förfogande av läkemedelsindustrin. Avkastningen på föreningens egna kapital är ännu inte av den storleken att vi av egen kraft kan tillhandhålla stipendiemedel men det är ett framtida mål. Sverige är ett litet land men med en stark forskningstradition. Men åtminstone vad gäller den kliniska forskningen är nyckeln till att återta förlorad terräng samordning och samarbete. Vår idé är att SSTH skulle kunna utgöra en plattform för detta.

Vi hoppas att du vill medverka i vår förening och välkomnar dig till våra aktiviteter!

Jonas Wallvik
Ordförande

ANNONS

För bättre kvalitet i warfarinbehandling – nya råd om patientnära analys av PK(INR)

I Europa är det många patienter som behandlas med warfarin (eller andra anti-vitamin K läkemedel) som testar sitt PK(INR) själva och i många fall också sköter sin dosering av warfarin själva. I en rapport från SBU visades att de kliniska resultaten blev minst lika goda som vid en antikoagulantiamottagning men att endast en mindre del av patienterna klarar att testa och dosera själva (Lindahl TL, Svensson P. Självtestning och egenvård vid användning av blodproppsförebyggande läkemedel. SBU-Alert rapport 2007-05). I Tyskland och Österrike är det ca 20% av warfarinpatienterna som testar sig själva, i Nederländerna 18% men i Storbritannien bara 1,5% – där måste patienten själv bekosta mätinstrumentet liksom hitintills i Sverige. I Sverige har det varit än färre, men det kan bli betydligt fler snart eftersom ett landsting börjat subventionera instrument och det kan följas av fler. Intresset för patientnära instrument och kvalitetssäkring av dessa har därför ökat senaste tiden. Därutöver är det många mottagningar och vårdcentraler som analyserar PK(INR) med patientnära instrument. Det finns behov av råd om analys av PK(INR) med patientnära instrument och därför har SSTH tillsatt en arbetsgrupp som tagit fram sådana i samråd med Equalis expertgrupp för koagulation.

Tomas Lindahl
Professor, överläkare Klinisk kemi
Hälsouniversitetet och Universitetssjukhuset i Linköping

Råd om patientnära analys av protrombinkomplex, PK(INR)

Denna text avser patientnära instrument (på engelska ”point of care” som förkortas ”POC”) som används för att analysera enskilda kapillära INR-prov på laboratorier, mottagningar samt av ambulerande vårdpersonal och är en revidering av dokumentet: Angående mätning av PK(INR) på sjukhus, primärvård och för egenkontroll (Equalis 2009-03-09). Råden finns också på www.ssth.se

Bakgrund till patientnära analys av PK(INR) på AVK-behandlade patienter

I vissa situationer kan en snabb patientnära analys av kapillärt taget helblodsprov vara av värde, såsom på akutmottagningen vid blödning eller inför en intervention på en AVK-behandlad patient. Andra användningsområden där patientnära analys är en fördel är svårstuckna patienter i hemsjukvården. Det finns emellertid några viktiga skillnader mellan analysmetoder och provtagningsteknik som vi vill belysa med detta dokument. Dessutom behöver kvaliteten kontrolleras på ett annat sätt med helblodsmetod än med sjukhuslaboratoriets plasmabaserade metoder.

Analysmetoder och provtagning, tillförlitlighet, felkällor

Vid sjukhuslaboratorier i Norden mäter vi Protrombinkomplex i plasma, P-PK, enligt en metodprincip som kallas Owren efter P A Owren som först beskrev metoden 1949. Resultatet anges i Sverige sedan 1999 som PK(INR) där INR (”International Normalised Ratio”) indikerar att värdet är en normaliserad koagulationstidskvot. De flesta laboratorierna i sjukvården deltar i ett nationellt extern-kontrollprogram i Equalis regi, vilket ger förutsättningar för god nationell samstämmighet i analysresultat.

Utanför Norden används ursprungsmetoden enligt Quick som också de flesta patientnära helblodsmetoderna bygger på. Den viktigaste tekniska skillnaden mellan metoderna är en lägre utspädning av provet som gör att Quick-metoden är mer känslig för preanalytiska variabler och interferenser.

Venös provtagning rekommenderas generellt för koagulationsanalyser i internationella standarder. Kapillär provtagning är speciellt olämpligt vid dålig cirkulation, perifera ödem och vid avvikande hematokrit (se nedan). Kapillär provtagning är dock ett alternativ som används på många mottagningar inför analys av PK(INR). Flera patientnära instrument kräver färskt blod utan tillsats som provmaterial och då behövs kapillär provtagning.

Val av instrument – patientnära analys och kvalitetsmål.

Överensstämmelsen med lokala laboratoriemetoden i Sverige (enligt Owren) och precisionen för den patientnära metoden bör vara god. Kvalitetsmålet för det enskilda patientprovet är att avvikelsen mellan resultat från instrument i rutinbruk och från en tillförlitlig jämförelsemetod bör vara <±10% och maximalt ±20%. För närvarande finns det bara ett instrument med reagens av Quick-typ som är utvärderat och uppfyller dessa krav på den svenska marknaden, CoaguChek XS från Roche, men fler väntas komma i framtiden.

Säkerställda rutiner behöver etableras lokalt för spårbarhet av patientresultat och hur resultat överförs till patientjournal eller doseringsprogram för AVK-läkemedel.

Vilka patienter bör inte kontrolleras med patientnära instrument?

1. Waran-behandlade patienter som har lupus antikoagulans i sådan hög titer att det påverkar analysresultatet med aktuellt patientnära instrument. Sådana patienter kan få falskt höga INR-värden vilket kan medföra underbehandling. Titern och därmed mätfelet kan variera över tiden.
2. Patienter med EVF <0,25 eller >0,55. Patienten bör ha ett hemoglobin mellan 90 g/L och 170g/L, annars är risken stor att EVF är så avvikande att analysresultaten blir fel.
3. Patienter som får intravenös heparinbehandling. Behandling med terapeutiska doser lågmolekylärt heparin (LMH) påverkar inte resultatet med CoaguChek XS men kan inverka på andra patientnära instruments resultat. Vid överdos av LMH kan INR-värdet bli falskt förhöjt.
4. Svårt sjuka patienter och patienter med massiv blödning, då venös provtagning oftast är att föredra. Ett viktigt undantag är akutsjukvård, där kan kort väntan på analysresultat vara mycket viktigt för att snabbt kunna välja korrekt behandling, t.ex. reversering av warfarins effekt vid hjärnblödning.

Kvalitetskontroll – motiv – metoder
Som regel skall en metod kontrolleras med samma typ av material som man normalt analyserar vilket innebär att man till patientnära instrument skall använda en helblodskontroll. Det finns några olika sätt att kontrollera kvaliteten för patientnära metodik som belyses nedan.

Typer av kontrollprogram:
1. Interna kontroller
Kontrollmaterialet ska helst vara likt ett blodprov från patient vad gäller analysprocedur och resultat. Om man inte har ett lämpligt kontrollmaterial kan det vara nödvändigt att enbart använda patientprovinskick, se punkt 2.

Intern kontroll analyseras för att kontrollera att instrument och teststickor fungerar som avsett och ger dessutom en skattning av variationen i metoden. Gränser för vad som är godkänt resultat beslutas lokalt. Vanligen är det medelvärdet ± 2 SD. Alternativt kan man använda sig av tillverkaren åsatt värde, i terapeutiskt område INR ± 10%. Om interna kontrollen faller utanför godkända gränser kan man öppna en ny förpackning med intern kontroll och analysera en gång till. Om resultatet fortfarande är utanför kontrollgränserna ska felsökning utföras. Eventuella fel åtgärdas varefter metoden kontrolleras på nytt innan man åter använder instrumentet för patientprover.

Patienter som analyserats efter senaste godkända kontrollkörning kan ha fått felaktiga resultat, och det bör finnas lokala rutiner hur dessa hanteras. Vid daglig användning av instrumentet bör intern kontroll analyseras minst 2 ggr/vecka alt.1 gång/vecka på två nivåer, samt alltid när man första gången öppnar en burk med stickor och alltid efter rengöring av instrument. Om man analyserar sällan bör kontroll analyseras i samband med analystillfället.

2. Patientprovsinskick
("split-sample" procedur)
Innebär att man tar ett kapillärt och ett venöst prov samtidigt och det senare skickas till lokalt sjukhuslaboratorium för analys. Syftet är att kontrollera att resultatet med det patientnära instrumentet inte avviker i nivå jämfört med det egna centrallaboratoriet. Detta är angeläget för att patienterna ska få samma värde oavsett vilken vårdgivare som analyserat i närområdet. Patientprovinskick är ett alternativ till interna kontroller. Om man har bra interna kontroller och deltar i det nationella kvalitetssäkringsprogrammet från Equalis, se nedan, så är behovet av patientprovinskick mindre.

Tolkning: Om möjligt bör prover tas från patienter som är stabilt inställda med ett förväntat INR mellan 2,0–3,5 (för att undvika skillnader som beror på obalans mellan koagulationsfaktorerna). Max tillåten differens mellan patientnära instrument och centrallaboratoriets resultat är ±20%, önskvärt är <±10%. Om instrumentet också används för kontroll av patienter som inte har warfarinbehandling bör några av patientinskicken tas från patienter som inte har warfarinbehandling.

3. Externa kontroller
Det är viktigt att delta i Equalis program med beteckningen "305 PT(INR), PATIENTNÄRA KOAGULATION". Motivet är att förvissa sig om att nivå och precision är jämförbar med övriga användare i Sverige. Programmet innebär att provmaterial på två olika nivåer skickas ut fyra gånger per år. Om man deltar i ett bra lokalt program för patientinskick (se ovan) med uppföljning och återkoppling kan det räcka med att något/några instrument i området deltar i det nationella programmet som "mentor"-instrument. Se www.equalis.se

Patient med eget instrument
Utbildning, kontroll och uppföljning bör ske i samverkan med lokal antikoagulantiamottagning. Det är lämpligt att patienten tar med sitt eget instrument och utför analysen under överinseende av personal samtidigt som man analyserar venprov från patienten på det lokala laboratoriet. På så vis får man både en kontroll av instrument och utförande av analysen. Även patienter kan ha glädje av interna kontroller om patienten undrar över om det blivit något fel på stickor/instrument/analys.

Handläggning av avvikande resultat
OBS! Oberoende av typ av kontrollprogram för patientnära instrument för mätning av INR måste skriftliga rutiner för handläggning av avvikande resultat vid analys av patientprov med dessa instrument utformas lokalt i samråd med resp. AK-mottagning. Riktlinjerna skall innefatta åtgärder vid såväl oväntat höga som låga INR-värden.

Start av kontroll av warfarinbehandling med patientnära instrument
Innan kontroll påbörjas med patientnära instrument så ska det finnas ett aktuellt värde för hemoglobin och/eller hematokrit (EVF) så att patienten inte har alltför avvikande värden, se ovan. Analysera med patientnära instrument och skicka in samtidigt taget venöst prov till lokalt sjukhuslaboratorium vid två tillfällen.

Tolkning: Om INR-värdet på det venöst tagna provet är mellan 1,9 och 3,5 och medelskillnaden mellan två venöst provresultat och det patientnära resultatet är högst 0,3 kan det patientnära instrumentet användas utan vidare jämförelser. Om avvikelsen är större kan monitorering med patientnära instrument fortgå men ytterligare ett jämförande venöst prov skall tas vid ytterligare ett provtagningstillfälle så snart som möjligt. Därefter beräknas medelavvikelsen av alla tre tillfällena och om den är högst 0,3 så är det OK. Om den är högre skall metodansvarig läkare kontaktas som får diskutera med patientansvarig läkare om patienten är olämplig för INR-kontroller med aktuellt patientnära instrument eller om det är möjligt att ge patienten ett individuellt anpassat terapeutiskt intervall som gäller för INR analyserat med aktuell patientnära metod. Intervallet ska i så fall vara anpassat så att patienten skulle vara rätt inställd om analyserad på sjukhuslaboratorium. Erfarenheten visar att mindre än 2% av patienterna har ett avvikande terapeutiskt intervall med Coaguchek XS. Om PK(INR) är sådant att det skulle föranleda ändrad dosering vid något av tillfällena där man tar dubbelt, så föreslås att man ändå använder resultatet från INR-analys med det patientnära instrumentet som beslutsunderlag i väntan på svar från sjukhuslaboratoriet.

Råden antagna av EQUALIS expertgrupp i koagulation och SSTH:s styrelse 2012-09-12.

Arbetsgrupp SSTH;

Tomas Lindahl (sammankallande)
Professor, överläkare, Linköping

Andreas Hillarp
Kemist, docent,
Skånes universitetssjukhus Malmö

Karin Strandberg
Överläkare, Skånes universitetssjukhus Malmö

Peter Svensson
Professor, överläkare,
Skånes universitetssjukhus Malmö

Lennart Stigendal
Överläkare, Sahlgrenska Göteborg

Motion och hjärtsjukdom

Motion har många positiva hälsoeffekter. Om man jämför personer som motionerar regelbundet med dem som är helt inaktiva är det stor skillnad i hälsa, till motionärernas fördel.

Det ligger därför nära till hands att utnyttja de positiva effekterna från motion till att ordinera motion som en medicin. Motion ger till exempel en insulin-oberoende blodsockersänkande effekt, blodfetterna påverkas på ett gynnsamt sätt och blodtrycket sänks. När det gäller långsiktiga effekter av att ordinera motion så finns det dock sparsamt med vetenskapligt stöd. Läkemedelsverket konstaterade i sina riktlinjer om sjukdomsförebyggande åtgärder att randomiserade kontrollerade studier på nyttan av fysisk aktivitet för att förebygga hjärt-och kärlsjukdom saknas (1).

Spelar det någon roll om långtidsstudier saknas när det finns så mycket positivt i korttidsstudier? När man tar del av kampanjer för att förskriva fysisk aktivitet på recept så verkar det som att motion är helt biverkningsfritt och utfallet som presenteras mest handlar om i vilken grad som man lyckas uppnå följsamhet med ordinationen.

Om man ser ordination av motion som en behandling för att förebygga hjärt- och kärlsjukdom måste man för att vara trovärdig även belysa biverkningssidan. Det flesta av oss som håller på med någon typ av motion vet att småskador, stukningar och överbelastningsskador är ganska vanliga, men ändå något som accepteras som ett mindre problem. Men hur är det med bieffekter av motion när det gäller hjärtsjukdom?

Det händer ibland att motionärer dör en plötslig död i samband med ett motionslopp, exempelvis dog två personer vid Midnattsloppet i Stockholm 2010. Det är en form av allvarlig biverkan, men måste förstås ställas i relation till hur många som dog en plötslig hjärtdöd som inte motionerade. Ett försök till sådan jämförelse gjordes angående Vasaloppet, där det visade sig att vasaloppsåkare under 10 års observationstid hade en halverad dödlighet jämfört med folk i allmänhet, men under själva loppet var risken för plötslig död 8-falt ökad (2). Att träna för ett motionslopp skulle alltså kunna vara hälsosamt, medan den maximala ansträngningen under själva loppet inte är det? Denna typ av observationsstudie har dock kritiserats bland annat för att det är en selekterad friskare population som deltar i Vasaloppet (3).

Försäkringsbolaget Folksam sammanställer regelbundet frekvens och orsak till plötslig död hos de 1,6 miljoner idrottare som är licenserade hos Riksidrottsförbundet. Mellan 5 och 10 ungdomar drabbas varje år. De vanligaste orsakerna till plötslig död i samband med idrott är hos unga upp till 35 år hypertrofisk kardiomyopati, myokardit samt arytmogen högerkammarkardiomyopati. Hos idrottare äldre än 35 år dominerar åderförkalkningssjukdom som dödsorsak. Kardiomyopatierna bedöms vara ärftligt orsakade och idrotten blir här en utlösande faktor snarare än en orsak till hjärtsjukdomen. I en skrift från Socialstyrelsen rekommenderas läkaren att utreda personer med ärftlighet eller typiska symtom (4). Det är också viktigt att avråda från hård träning i samband med infektion för att undvika myokardit.

Det finns dock exempel där motionen orsakar hjärtsjukdom. En färsk översiktsartikel

beskriver den ökade förekomsten av förmaksflimmer hos uthållighetsidrottare (5). Det finns flera små studier som visat observationellt att det finns en ökad förekomst av förmaksflimmer hos medelålders idrottare. En av de första rapporterna handlade om en case-control-studie på finska orienterare som visade att 12/228 medelålders orienterare hade förmaksflimmer jämfört med 2/212 kontroller, dessutom var de två kontrollerna också aktiva motionärer (6). Därefter har flera studier, både tvärsnittsstudier och prospektiva observationella studier visat att risken för förmaksflimmer hos 45–60 åriga uthållighetsidrottare, såsom löpare, cyklister och skidåkare är ökad, minst femfaldigt.

Risken för förmaksflimmer uppträder efter många års motionerande och drabbar både aktiva och före detta idrottare samt motionärer. En studie såg en gräns där löpning 5 dagar per vecka eller mer ökade risken markant. Men orsaker och gränsvärden för när motionen övergår från nyttig till riskfylld är inte klarlagd.

Flera tänkbara mekanismer till varför förmaksflimmer utvecklas presenteras i artikeln. Konditionsträningen leder ofta till en hjärtförstoring av förmaket och en pulssänkning, som båda kan predisponera för rytmrubbning. I samband med inflammatoriska reaktioner vid intensiv träning kan hjärtmuskeln dessutom drabbas av fibrotiska plack som under vissa förutsättningar leder till störningar i hjärtats elektriska system. Det typiska förloppet tycks vara att personen får intermittent flimmer nattetid när frekvensen är låg, men senare övergår det till ett kroniskt flimmer. Flimret uppträder alltså inte i samband med ansträngning utan mellan ansträngningarna och för den enskilde motionären kan det alltså se ut som att han drabbas av sjukdom trots sina hälsosamma vanor, när det i själva verket är motionens biverkan som gör honom sjuk. Intermittent flimmer hos en motionär kan gå tillbaka om konditionsträningen minskas, men kan förstås annars behandlas på sedvanligt sätt med mediciner och/eller ablation.

Trots risken för förmaksflimmer är det rimligt att anta att de positiva effekterna av motion överväger. I väntan på studier som belyser vilken grad av motion som är den optimala bör man som ordinatör dock beakta att för mycket motion kan vara skadligt.

Anders Tengblad
Distriktsläkare
Blogg: diabetesdoc.bloggsida.se

Referenser:

1. Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Läkemedelsverket 2006.
2. Carlsson S mfl, Vasaloppsåkare investerar i sin hälsa. Läkartidningen nr 9; 2007, 670-671.
3. Cernerud L, Investerar verkligen vasaloppsåkare i sin hälsa. Läkartidningen nr 11; 2007, 877.
4. Plötslig hjärtdöd bland barn och unga vid idrott och fysisk ansträngning, Socialstyrelsens nationella riktlinjer 2006.
5. Turagam MK, Atrial fibrillation in athletes. Am J Cardiol 2012;109:296-302.
6. Karjalainen J, Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study, BMJ 1998; 316, 1784-1785.

Juni månads artikel vid Medicinska fakulteten, Lunds universitet

Drevenhorn E, Bengtson A, Nilsson P M, Nyberg P, Kjellgren K I. Consultation training of nurses for cardiovascular prevention – a randomised study of two years duration. Blood Pressure 2012; Early online:1-7.

Utbildning i konsultationsteknik för distriktssköterskor och sjuksköterskor på hypertonimottagningar på vårdcentraler gav främst effekt på patienternas BMI, vikt, LDL- och HDL-kolesterol och fysiska aktivitet. Andelen patienter som uppnådde målblodtrycket ≤140/90 mmHg var också större än i kontrollgruppen.

Artikeln accepterades för publicering i Blood Pressure under våren 2012 och kom snabbt ut online. Bakgrunden till studien var att distriktssköterskor och sjuksköterskor verksamma på hypertonimottagningar i primärvården behövde utbildning. Forskargruppens medlemmar som idag är verksamma vid Lunds och Göteborgs universitet, startade SOPHI-studien (Sjuksköterskans omvårdnad av patienter på hypertonimottagning) och gav en 3-dagarsutbildning under 2003–2004 i konsultationsteknik med videoinspelade praktiska övningar med simulerade patienter. Inspelningarna analyserades tillsammans med handledarna. I utbildningen ingick också både farmakologisk och icke farmakologisk behandling av hypertoni. För att ge deltagarna stöd för samtalet utvecklades ett arbetshäfte för patienter om hur det är att ändra levnadsvanorna steg för steg. En annan broschyr utarbetades för distriktssköterskor med fakta om hypertoni och hur de kan bemöta patienten på ett motiverande sätt.

De 35 sjuksköterskorna från vårdcentraler, från norr till söder, fördelades slumpvis till interventions- eller kontrollgrupp. Interventionsgruppens deltagare spelade in samtal de hade med sina patienter före och efter utbildningen och dessa samtal har analyserats och presenterats i ett flertal artiklar. Deltagarna inkluderade också patienter i studien och dessa följdes under två år. Utvärderingen syftade främst till att undersöka vilken effekt som de utbildade sjuksköterskornas samtal hade på patienternas levnadsvanor och blodtryck. Vid studiens slut ingick 137 patienter i interventionsgruppen och 51 i kontrollgruppen.

I båda grupperna sjönk både det systoliska och det diastoliska blodtrycket liksom kolesterolnivån, medan hjärtfrekvens, BMI, vikt, LDL-kolesterol och WHR sjönk signifikant endast i interventionsgruppen. Det var en signifikant skillnad mellan grupperna avseende hjärtfrekvens och HDL-kolesterol, och 52,6 procent av patienterna i interventionsgruppen uppnådde målblodtrycket ≤140/90 mmHg jämfört med 39,2 procent i kontrollgruppen.

Den fysiska aktiviteten ökade i interventionsgruppen, vilket resulterade i en signifikant skillnad mellan grupperna efter två år, och patienterna i interventionsgruppen rapporterade även lägre nivå av upplevd stress. Trots skillnaderna i dessa olika parametrar var det fler patienter i interventionsgruppen som inte använde blodtryckssänkande läkemedel vid tvåårsuppföljningen; 13,9 procent jämfört med 9,8 procent i kontrollgruppen.

Eva Drevenhorn
Distriktssköterska, fil dr., lektor
Avdelningen för omvårdnad
Institutionen för hälsa, vård och samhälle
Lunds universitet

Vävnadshypoxi viktig faktor för uppkomst och progression av kronisk njursvikt

Det grekiska ordet ischemi kan översättas med otillräcklig blodtillförsel, vilket vanligtvis resulterar i hypoxi i den påverkade vävnaden. Ischemins roll för uppkomst av vävnadskada vid sjukdomar i hjärta och hjärna är oomtvistlig. Begrepp som ischemisk hjärtsjukdom och ischemisk kardiomyopati är synnerligen väletablerade. Medan ischemins roll som en viktig orsak för uppkomsten av akut njursvikt är allmänt accepterad, så har vävnadshypoxi som mekanism för kronisk njursvikt ofta fått en undanskymd plats i läroböcker och översiktsartiklar. Nyare forskning talar dock för att vävnadshypoxi har en central plats i patogenesen för progress av kronisk njursvikt, oberoende av etiologin till den initiala njurskadan.

Rent intuitivt kan det kännas konstigt att njurar skulle kunna uppvisa vävandshypoxi annat än vid extrema situationer. I vila får njurarna 25% av hjärtminutvolymen trots att de utgör under 1% av kroppsvikten. Även om den metabolen aktiviteten är hög så överstiger den teoretiska syrgastillförseln vida konsumtionen. Njurarnas syrgasextraktion är bara en bråkdel av motsvarande för skelettmuskulatur. Denna tillsynes goda tillgång på syrgas är dock mycket av en chimär, för njurarnas anatomi och funktion gör att syrgasförsörjningen är mycket ojämnt fördelad inom njurarna. Naturens eget bevis för att njurarna redan under normalfysiologiska förhållanden ligger nära gränsen till ischemi är det faktum att det är just i njurarna som kroppens sensorer för syrgastillförsel är belägna, de erytropoetinproducerande cellerna. När vi drabbats av blödning eller befinner oss på hög höjd är det njurarna som känner av en låg syrgastension och signalerar till benmärgen att blodets syrgastransporterande kapacitet måste öka.

En avgörande faktor till varför syrgastensionen på många ställen i njurarna är sämre en förväntat står att finna i njurarnas anatomiska uppbyggnad. Arterioler och venoler löper parallellt och nära intill varandra. Långsträckta kärl med korta avstånd däremellan ger upphov till shuntning av syrgas direkt från artär till vensidan. Att så är fallet visades redan på 50-talet av amerikanen Levy i försök på hundar (1). Den teleologiska förklaringen till denna shuntning har rimligen mer med koldioxid än syrgas att göra. Medan syrgas shuntas bort från tubuli hålls koldioxid kvar, och ett högt partialtryck för koldioxid är en förutsättning för proximala tubulis reabsorbtion av bikarbonat (2).

Vävnadshypoxi kan uppkomma både av minskad tillförsel av syrgas och av ökad konsumtion (3; 4). Viktiga orsaker till kronisk njursvikt som högt blodtryck och diabetes ger en strukturell påverkan på arterioli med minskad lumen som följd. Det ger på sikt upphov till nedsatt cirkulation, men viktigare är att även konsumtionssidan påverkas och det redan tidigt i förloppet då blodflödet är mer eller mindre opåverkat. Det finns en rad djurexperimentella data som påvisar på hypertension ökar syrgaskonsumtionen (5). Det är sannolikt angiotensin II som ökar metabolismen genom att piska på natriumreabsorptionen i tubuli och syrgaskonsumtionen redan innan effekter på blodflödet uppstår. Även vid diabetes ses en ökad syrgaskonsumtion i njuren tidigt i förloppet (6). Viktigt är att notera att ökningarna i syrgaskonsumtionen direkt leder till vävnadshypoxi i dessa njurar. Även histokemiska färgningar har använts för att påvisa denna vävnadshypoxi. Pimonidazol bildar addukter vid ett syrgastryck under 10 mmHg och dessa kan sedan påvisas med specifika antisera. En mer spektakulär metod att påvisa hypoxi i vävnad är att använda transgena möss, där en luciferas-reportergen ställts under reglering av den hypoxikänsliga transkriptionsfaktor Hypoxia Inducible Factor (HIF). När dessa möss gjorts njursjuka blir de hypoxiska vävnaderna självlysande (7).

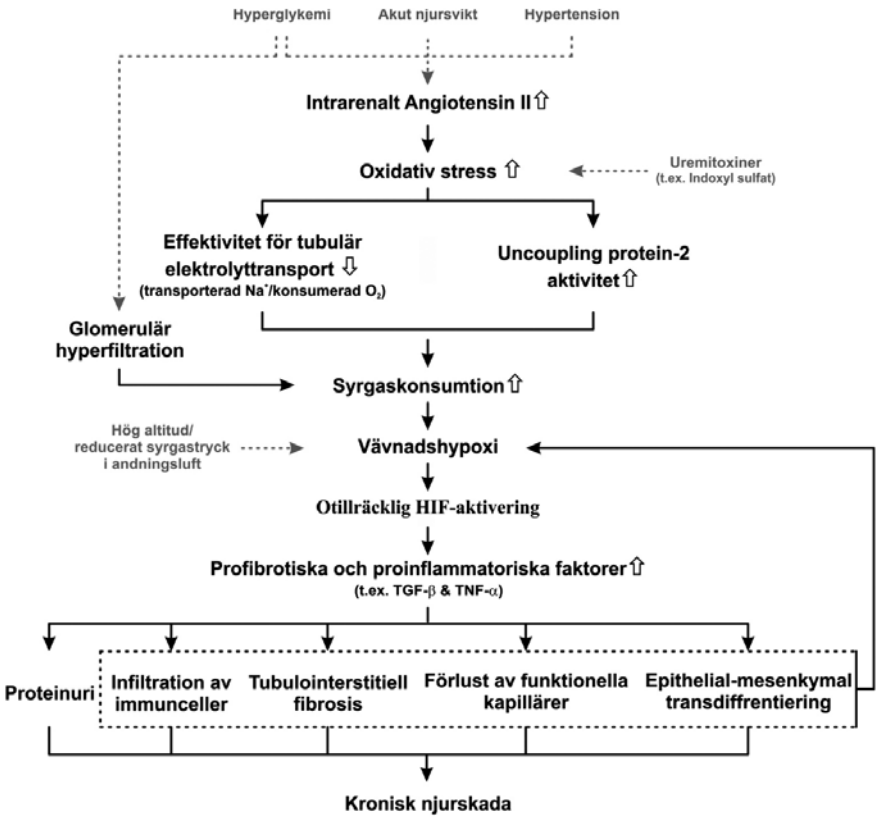
Det är fortfarande oklart varför njurvävnaden blir hypoxisk vid diabetes. Tidig diabetes är associerad med en glomerulär hyperfiltration, men det tycks inte vara det ökade arbetet med att återabsorbera detta filtrat som förklarar vävnadshypoxin. Istället finns det övertygande data som visar att nedsatt effektivitet i den tubulära reabsorptionsprocessen är en bidragande orsak. Det går åt fler syrgasmolekyler för varje natriummolekyl som tas tillbaka från filtratet. På molekylär nivå ses en ökad bildning av uncouplingproteiner som gör att mitokondrierna förbrukar syrgas utan att bilda ATP. Vad som utlöser detta är inte klarlagt men på något sätt ger hyperglykemin upphov till en oxidativ stress och för att skydda sig ”väljer” mitokondrierna att minska membranpotentialen genom att öppna en ”nödventil”. Man kan säga att mitokondrierna, och därmed tubuluscellerna, väljer långsam kvävning framför att snabbt tvingas exekvera ett apoptosprogram. Som kuriosa

kan nämnas att den ökade syrgasförbrukningen också leder då till ökad värmeproduktion, liknande den som återfinns hos björnar under vinterdvala.

Då njurtubulis syrgastillgång redan i utgångsläget ligger på gränsen till att räcka till så innebär varje patologisk process som minskar syretillgången att risken för vävnadshypoxi ökar. Hypoxi startar en kedjereaktion som via inflammation och fibros slutar med minskad kapillärtäthet och ischemi, som i sig accelererar den patologiska processen (Figur 1). Den minskade syrgastillförseln leder till aktivering av intracellulära signaleringsvägar med bildning av skadliga cytokiner som följd. Dessa attraherar inflammatoriska celler, med till exempel infiltrering av aktiverade makrofager. Hypoxin och de aktiverade makrofagerna påskyndar på så sätt inflammation och ökar den oxidativa stressen, vilket leder till transdifferentiering av epitelceller till fibroblaster. Samtidigt leder inflammation till bildning av profibrotiska cytokiner och minskning av antifibrotiska. Detta stimulerar fibroblasterna att producera kollagen och andra komponenter av extracellulärmatrix. Histologiskt ses tubulointerstitiell inflammation och fibros. Graden av tubulointerstitiell fibros är en stark prediktor för utveckling mot uremi vid alla former av njursjukdom, inklusive glomeluonefriter. En ond cirkel uppstår som till slut är ”ett självspelade piano”. Denna point-of-no-return brukar kliniskt infinna sig vid ett plasma-kreatinin kring 300 µmol/l (motsvarande ett GFR kring 15–20 ml/min).

Indirekta bevis för vävnadshypoxins betydelse hos människa kan man finna i epidemiologiska studier. Det är visat att diabetesneforpati utvecklas snabbare hos dem som lever på hög höjd (8). Ett annat indirekt bevis är att rökning, men inte snusning, är en viktig riskfaktor för att utveckla diabetesnefropati.

Om vävnadshypoxi i njuren är vanligt kan man undra varför inte njursviktspatienter uppvisar polycytemi. Det verkar dock som om inflammationen och den oxidativa stressen förändrar de cellulära mekanismer (t.ex. HIF) som känner av den minskade syrgastillgången. Man ser inte heller kärlnybildning, utan som angetts ovan, ses istället en minskning av kapillärnätet. Den förändrade HIF-aktiviteten går dock att modifiera farmakologiskt. Om man ger diabetiska råttor koboltklorid utvecklar de snabbt polycytemi som en följd av ökad HIF-signalering, vilket också skyddar mot utvecklingen av diabetesnefropati.



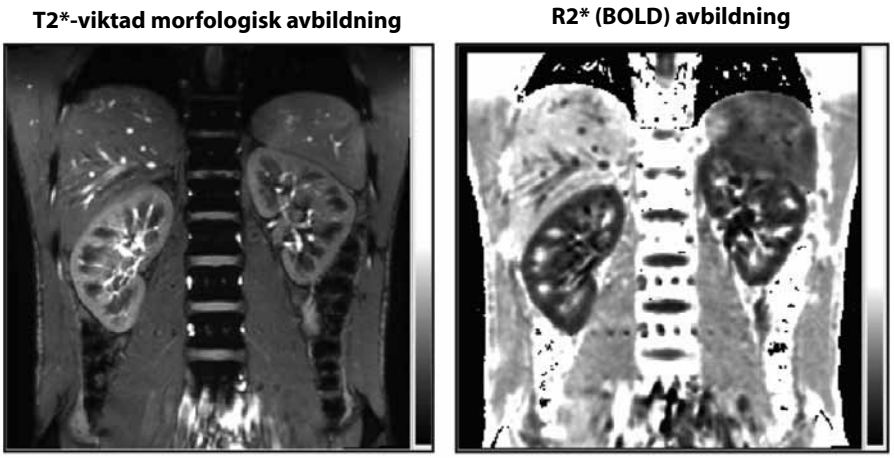
Figur 1. Vävnadshypoxins roll och inblandade signalvägar för utvecklandet av kronisk njurskada.

Kunskapen om vävnadshypoxins betydelse kommer rimligen få terapeutiska implikationer. En närliggande tanke är att höja blodets transportkapacitet med erytropoetin för att på så sätt öka syrgasleveransen till de hypoxiska områdena. Detta har också prövats, men tyvärr är resultaten nedslående. Den mest påtagliga medicinska konsekvensen av att ge patienter med predialytisk kronisk njursvikt erytropoetin var en ökning av antalet stroke. Att modulera HIF-aktiveringen, kan också förfalla attraktivt, men även det kan visa sig vara ett tveeggat svärd. HIF-signalering kan dels öka fibrosbildning, dels leda till neovaskularisering vilket inte alltid är av godo. Risk finns att patienterna får betala bevarad njurfunktion med ökad retinopati eller snabbväxande maligniteter. En intressant substans där fas III-studier nu pågår vid diabetes nefropati är bardoxolon. Denna substans tycks bland annat minska den oxidativa stressen.

Att förbättra mikrocirkulationen är en annan möjlighet, och som nämnts ovan är angiotensin II skadlig faktor i sammanhanget. Vi blockerar redan idag renin-angiotensin systemet (RAAS), men med hänvisning till att sänka det intraglomerulära trycket. Om vi byter fot och säger att vi ska initiera RAAS-blockad för att minska vävnadshypoxin, gör det ingen större skillnad för våra patienter. Dock är det värt att påpeka att en för sent initierad RAAS-blockad misslyckas att förhindra eller reversera njurskador i djurexperimentella studier.

Med hänvisning till det ovan beskriva ”självspelande pianot” är det av avgörande betydelse att bryta det patologiska förloppet så tidigt som möjligt. En attraktiv om än initialt kostsam strategi skulle vara att i förebyggande syfte initiera RAAS-blockad hos människor med ökad risk för att utveckla njurskador och därmed efterlikna de lyckade djurexperimentella resultaten. Att blockera endotelinsystemet är en annan möjlighet som utforskas farmakologiskt. Ytterligare en möjlighet är att med diuretika minska den tubulära transporten och därigenom syrgaskonsumtionen. Furosemid ges ibland med den förevändningen vid akut njursvikt, men kliniska studier talar snarare för skadliga effekter. Det är möjligt att det metabola arbetet flyttas nedströms till tubulussegment som är mer utsatta genom att fler natriumjoner nu når dessa och vi vet inte var skon klämmer ▶

ANNONS



Figur 2. Visualisering av oxygenering *in vivo* hos människa med magnetresonanstomografi (MR). Till vänster ses en rent morfologisk avbildning (T2*-viktad) medan till höger visas R2* (BOLD = blood oxygen level dependent) avbildning hos samma fullt frisk person. R2* signalen är proportionell mot mängden deoxyhemoglobin, vilket betyder att ljusare områden i njurarna visar på minskad syrgastillgång.

mest. Mer forskning skulle behövas både kliniskt och experimentellt för att utröna om något eller några diuretika har protektiva egenskaper vid kronisk njursvikt, men för närvarande finns inte mycket support i litteraturen för att så skulle vara fallet.

För att ischemisk/hypoxisk nefropati ska kunna diagnostiseras och farmakologiska interventioner monitoreras behöver vi metoder för att visualisera syrgastillförsel, metabolism och oxidativ stress hos dessa patienter, helst redan i det tidiga förloppet. Tekniker för detta är under snabb utveckling. Redan nu finns icke-invasiv magnetröntgenteknik (MR), där man magnetiserar blodet i aorta och sedan följer det magnetiserade blodets väg genom njurarna. Vävnadens syrgasnivå kan också uppskattas genom icke-invasiv mätning av mängden deoxygenerat blod, s.k. Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) MR (Figur 2). Genomblödningen mätt i ml/ml vävnad/min och semikvantifiering av vävnadens syrgastillgång kan redan nu mätas med en resolution på millimeternivå. Med positron emission tomografi (PET) kan själva metabolismen i njurarna studeras även om resolutionen i dagsläget inte är lika god. En annan teknik som är under utveckling är elektron paramagnetisk resonans (EPR). Med denna teknik kan man studera förekomsten av fria radikaler i en vävnad. För närvarande pågår försök där man studerar oxidativ stress *in vivo* hos små gnagare, men rimligen kommer man om några år ha teknik tillgänglig även för människor.

Sammanfattningsvis så är det allt mer som talar för att vävnadshypoxi har en central roll för progression av kronisk njursvikt. Vi förutspår att inom den närmaste 10-årsperioden så kommer farmakologiska terapier som modulerar, och tekniker som visualiserar, förbrukning och tillförsel av syrgas i njurarna att tas i bruk i den kliniska vardagen.

Referenser:

1. Levy MN, Imperial ES: Oxygen shunting in renal cortical and medullary capillaries. Am J Physiol 1961;200:159-162
2. Wilcox CS, Palm F, Welch WJ: Renal oxygenation and function of the rat kidney: effects of inspired oxygen and preglomerular oxygen shunting. Adv Exp Med Biol 2013;765:329-334
3. Palm F, Nordquist L: Renal tubulointerstitial hypoxia: cause and consequence of kidney dysfunction. Clin Exp Pharmacol Physiol 2011;38:474-480
4. Palm F, Nordquist L: Renal oxidative stress, oxygenation, and hypertension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2011;301:R1229-1241
5. Welch WJ, Baumgartl H, Lubbers D, Wilcox CS: Nephron pO2 and renal oxygen usage in the hypertensive rat kidney. Kidney Int 2001;59:230-237
6. Palm F, Cederberg J, Hansell P, Liss P, Carlsson PO: Reactive oxygen species cause diabetes-induced decrease in renal oxygen tension. Diabetologia 2003;46:1153-1160
7. Safran M, Kim WY, O'Connell F, Flippin L, Gunzler V, Horner JW, Depinho RA, Kaelin WG, Jr.: Mouse model for noninvasive imaging of HIF prolyl hydroxylase activity: assessment of an oral agent that stimulates erythropoietin production. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:105-110
8. Sayarlioglu H, Erkoc R, Dogan E, Topal C, Algun E, Erem C, Atmaca H, Kocak E, Yilmaz R, Erdol H, Cinal A: Nephropathy and retinopathy in type 2 diabetic patients living at moderately high altitude and sea level. Ren Fail 2005;27:67-71

Mårten Segelmark[1,2]
Överläkare och professor i njurmedicin

Fredrik Palm[1]
Professor i experimentell njurmedicin

[1]Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings Universitet,
[2]Njurmedicinska kliniken US, Landstinget i Östergötland

ANNONS

Rapport från
European Society of Cardiologys kongress 2012

I år arrangerades European Society of Cardiology-kongressen i München. Om man på google.se söker på ESC så kommer det framför allt fram resultat från European Song Contest. Den norska versionen av google visade på lite mer seriösa sökresultat och denna kongress kom med på söksidans resultat relativt högt upp.

München är en vacker stad och kongressen var mycket väl organiserad. Sen är det alltid en utmaning att åka tunnelbana när det är 30 grader varmt och man är tvungen att bära kostym och slips. I München måste man se på Neue Rathaus och dess klockspel. Inte för att det är spektakulärt utan för att man måste som turist. Ungefär som man måste se Big Ben i London och Eiffeltornet i Paris. I denna vackra rådhusbyggnad utspelar sig ett klockspel då några figurer från 1800-talet rör sig till klockspelets ljud. Otroligt tråkigt men som sagt ett måste. Andra saker som förvånar med München är de råstarka servitriserna på Bierhaus-serveringarna. Hur orkar de bära sex enormt stora ölkrus samtidigt? Själv var jag tvungen att bruka tvåhandsfattning för att dricka detta krus och då var det bara *ett* glas i mina händer. Man kan uppfatta tyskar som formella då de är mycket noga med titlar och att tilltala med ”Ni/Sie” Samtidigt så är det fullt med människor som badar nakna mitt inne i staden som ligger vid floden Isar. Möjligen är de oroliga för badkläderna med tanke på färgen på vattnet i Isar. Lite förvånande var det i alla fall.

Jag beskriver här några presentationer som rör koronarsjukdom. Flera nya ESC guidelines presenterades därtill. Bland annat Prevention guidelines och STEMI guidelines.

Hjärtinfarkt inte så farligt längre

Behandling av hjärtinfarkt har förändrats dramatiskt under de sista 30 åren och dödligheten vid en hjärtinfarkt under tiden på sjukhus är så låg som knappt fem procent och mer än 90% av patienterna lever efter ett år. Behandlingen kan komma att ytterligare förbättras framöver, men med den låga sjuk- och dödlighet vi numera nått blir självfallet vinsterna av en sådan utveckling allt mindre. Framtidens stora utmaning är i stället att minska risken att över huvud taget insjukna i hjärtinfarkt. Därför är vår viktigaste utmaning framöver preventiv kardiologi och således är detta reviderade guidelinedokument väldigt viktigt. Innehållet är mer fokuserat på praktisk omhändertagande i primärvård än tidigare version. Tag fram detta och läs det! Nyttigt för alla! Ordförande i arbetsgruppen som skrivit detta dokument är Joep Perk från Kalmar i Sverige. Pocket guideline finns att beställa från ESC.

STEMI

Det presenterades också nya riktlinjer för STEMI-behandling. Detta dokument betonar betydelsen av att varje sjukvårdsregion har en klar strategi för behandlingen av en STEMI-patient. Ett gemensamt behandlingsprogram rekommenderas i en sjukvårdsregion. Tanken med detta är att minska fördröjningstider till behandling. Två timmar, men helst 90 minuter, anges som en övre gräns för transfer till PCI-centrum från non-PCI-enhet. Klarar man inte denna tidsgräns ska fibrinolys ges så snart som möjligt. I guidelines anmodar man att PCI-centra ska monitorera sina resultat och tider som ”door-to-balloon”-tid. Om fibrinolys ger reperfusion rekommenderas angiografi med sannolik PCI inom 3–24 timmar. Vid utebliven reperfusion måste man värdera behov av rescue PCI akut. Drug eluting stents (DES) rekommenderas istället för bare metal stents (BMS) till patienter som inte har kontraindikation mot dubbel trombocythämning och som värderas ha en god compliance. Precis som i NSTEMI guidelines som publicerades 2011 får prasugrel och ticagrelor högre rekommendation än clopidogrel. Vidare skriver man att transradial kateterisering rekommenderas framför transfemoral om operatören har god erfarenhet av denna teknik. Arbetet med STEMI guidelines leddes av Gabriel Steg och Stefan James. Även här finns en pocket guideline från ESC.

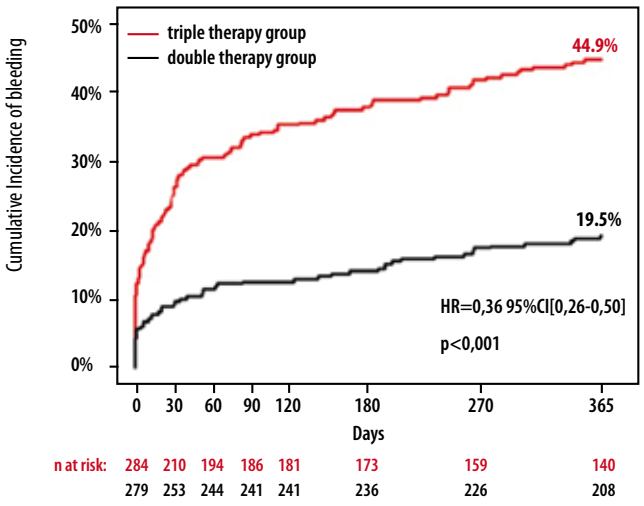
Antikoagulantia

En studie som kan få stora praktiska konsekvenser i det dagliga livet på en hjärtavdelning är WOEST-studien från Nederländerna som presenterades av Dr Dewilde under en hotline session. Patienter som behandlas med peroral antikoagulantia kan ibland bli aktuella för dubbel trombocythämning efter en PCI-behandling med stent för att undvika stent-trombos. Priset för den aggressiva behandlingen kan bli blödningskomplikationer. I en multicenterstudie inkluderades 573 patienter som redan behandlades med oral antikoagulantia på grund av förmaksflimmer eller mekanisk hjärtklaff och som ska genomgå koronar stenting. Dessa patienter randomiserades prospektivt till två grupper. Ena gruppen fick traditionell dubbel trombocythämning (clodpidogrel och ASA) medan andra gruppen enbart fick clopidogrel i tillägg till den tidigare perorala antikoagulantiabehandlingen. Studiens hypotes var alltså att ASA-behandling inte är nödvändig under dessa premisser. Uppföljningstiden var ett år. Det var som förväntat en stor skillnad i blödningskomplikationer mellan grupperna (Figur 1), men man fann också en signifikant lägre totalmortalitet i gruppen med enbart clopidogrel jämfört med gruppen som fick både clopidogrel och ASA. Dessutom var det inte någon ökad incidens av hjärtinfarkt eller stenttrombos i gruppen med ASA. Dr Dewilde konkluderade med att studien visade att patienterna som fick peroral antikoagulantia med clopidogrel fick betydligt mindre blödningskomplikationer och en lägre mortalitet än de som fick traditionell trippelbehandling.

Konsekvensen av denna studie torde bli en ökad försiktighet med så kallad trippelbehandling

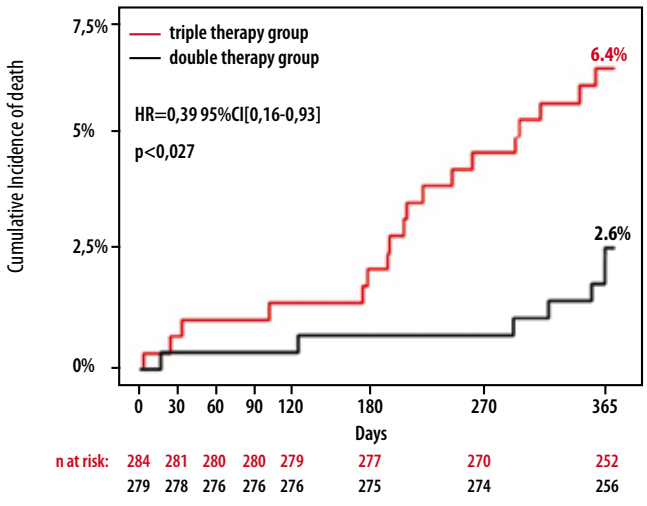
TRILOGY-studien är en dubbel-blind randomiserad multicenterstudie som jämförde effekten av prasugrel (10 mg) med clopidogrel (75 mg) i upp till 30 månader efter en akut koronar händelse hos patienter som inte behandlas med revaskularisering. 7243 patienter <75 år som stod på ASA inkluderades. Primär end-point var kardiovasku-

Figur 1.



Blödningshändelser

Figur 2.



Kumultativ mortalitet

lär död, hjärtinfarkt och stroke. Ytterligare 2086 patienter >75 år inkluderades men i denna åldergrupp fick de som randomiserades till prasugrel bara 5 mg prasugrel.

Efter en median uppföljningstid på 17 månader hade 13,9% i prasugrelgruppen fått en end-point av de som vid inklusion var yngre än 75 år. Samma variabel var 16,0% i clopidogrelgruppen (p=0.21). Då man analyserade hela studiematerialet (även de >75 år) blev utfallet det samma. Det var inte signifikanta skillnader i blödningsincidens mellan grupperna. Författarna konkluderar att prasugrel inte signifikant reducerade frekvensen av primära end-points hos patienter med UAP/NSTEMI som behandlas utan revaskularisering jämfört med clopdiogrelbehandling.

Således finns det inte dokumentation som stödjer användning av prasugrel vid konservativ behandling av hjärtinfarkt.

Benjamin Morgan Scirica presenterade resultat från TRA 2°P-TIMI 50-studien. Vorapaxar som är en trombinreceptorantagonist hämmar trombocytaktivering. I studien, som är randomiserad, prospektiv och placebo-kontrollerad randomiserades patienter med tidigare aterotrombotisk händelse till 2,5 mg vorapaxar dagligen eller till matchande placebo. 17 779 av 26 449 patienter inkluderades på grund av en tidigare hjärtinfarkt. Medeluppföljningstiden var 2,5 år. Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke sågs hos 8,1% i vorapaxargruppen och hos 9,7% i placebogruppen (p<0.0001). Moderat eller allvarlig blödning sågs hos 3–4% i vorapaxargruppen jämfört med 2,1% i placebogruppen (p<0.0001).

Författarna konkluderade med att hos patienter med en tidigare hjärtinfarkt medför vorapaxarbehandling en reducerad risk för kardiovaskulära händelser men också en ökad blödningsrisk. Den mest positiva nettoeffekten sågs hos patienter yngre än 75 år, utan tidigare stroke och med en kroppsvikt på minst 60 kg.

Man kan tolka studien så att alla hjärtinfarktpatienter inte ska ha vorapaxar men möjligtvis kan man identifiera subgrupper som har en positiv nettoeffekt

Kardiogen chock

I guidelines är användning av intraaortic balloon pumping (IABP) rekommenderat (klass IC) vid kardiogen chock vid akut hjärtinfarkt, men underlaget för denna rekommendation är relativt svag. Det är visat att under behandling med IABP förbättras vissa hemodynamiska variabler men påverkan på cardiac output är blygsam.

Dr Holger Thiele visade resultaten från en randomiserad, prospektiv, öppen, multicenterstudie(IABP SHOCK II trial) där 600 patienter med kardiogen chock vid akut hjärtinfarkt randomiserats till IABP eller kontrollgrupp. Alla patienterna fick revaskulariseringsbehandling och optimalisering av den farmakologiska behandlingen. Primär end-point var 30 dagars mortalitet. Efter 30 dagar var mortaliteten 39,7% i IABP och 41,3% i kontrollgruppen (p=0.69). Det var inte heller någon signifikant skillnad i sekundära effektvariabler som tid till hemodynamisk stabilisering, tid på intensivvårdsavdelning, serum laktatnivå, katekolaminerg dosering och duration eller njurfunktion. Inte heller frekvensen av större blödningar, perifera ischemiska komplikationer, sepsis, stroke eller njursvikt skiljde sig signifikant åt mellan behandlingsgrupperna.

Således så stödjer resultaten från IABP SHOCK II-studien inte behandling med IABP vid kardiogen chock vid akut hjärtinfarkt som behandlas med primär PCI.

Jordbävning

Slutligen vill jag nämna en studie från Tohoku-universitetet i Japan. Författarna studerade retrospektivt förekomsten av kardiovaskulär sjukdom och pneumoni efter den stora jordbävningskatastrofen 2011. Historisk kontroll användes som referensmaterial. Man såg en signifikant ökning av hjärtsvikt, akut koronart syndrom, stroke, hjärtstillestånd och pneumoni efter jordbävningen jämfört med motsvarande siffror under de tre senaste åren. Vid avläsning av ICD såg man också en ökad frekvens av ventrikulära takykardier under denna tidsperiod. Författarna angav aktivering av sympatiska nervsystemet och en reducerad tillgång på läkemedel under katastrofen som möjliga förklarningar till utfallet.

Således är en jordbävning farlig på många olika sätt.

Stefan Agewall
Professor
Oslo Universitetssykehus Ullevål

Kursrapport från

Hypertoni och hypertonibehandling för sjuksköterskor

15–16 mars i Sigtuna

Den 15–16 mars var det än en gång dags för kurs i hypertoni och hypertonibehandling för sjuksköterskor. Kursen har under flera år getts i SVM:s regi och för tredje året i rad ägde den rum på Sigtunastiftelsen, som ligger vackert belägen i Sigtuna med utsikt över Mälaren.

Temat för årets kurs var konsekvenser av hypertoni med följdsjukdomar i hjärta, hjärna och njure. Återkommande ämnen som tas upp under kursen är blodtrycksbehandling och 24-timmars blodtrycksmätning.

Deltagarna kommer från spridda delar av landet och från både primär- och slutenvårdsenheter som sköter hypertonipatienter.

Först ut som föreläsare vid årets kurs var Ann-Charlotte Laska, överläkare på strokeenheten på Danderyds sjukhus. Ann-Charlotte betonade det tydliga sambandet mellan hypertoni och stroke, och hur viktig primärprevention är för att minska insjuknande i stroke. Varje år drabbas ca 30 000 individer i Sverige av stroke, av vilka 20% är yngre än 65 år, och med god blodtryckskontroll skulle många fall kunna förhindras. Av patienter som insjuknar i stroke har endast en tredjedel ”hyfsat” behandlat blodtryck, en tredjedel dåligt behandlat och en tredjedel av strokepatienterna har aldrig kontrollerat sitt blodtryck före insjuknandet.

I samband med akut stroke är blodtrycket ”alltid” förhöjt, bland annat på grund av hjärnans svar på hypoperfusion och den stressreaktion kroppen utsätts för. Fortfarande gäller försiktighet med att sänka blodtrycket för snabbt första dagarna efter stroke – än så länge finns ingen studie som tydligt visat att risken för död, återinsjuknande eller funktion förbättras av att sänka blodtrycket snabbt. Man tror att penumbran, området i hjärnan som befinner sig närmast ischemiskt skadad vävnad, är känsligt för den försämrade perfusion som alltför låga blodtryck kan ge upphov till. Studier pågår dock för att utvärdera eventuella behandlingsvinster, bland annat en där nitroglycerinplåster används för blodtryckssänkning i akutskedet.

Trombolysbehandling vid akut stroke kan bli aktuellt för 10–20% av akuta strokepatienter. För att undvika risk för blödning i det ischemiska området måste trombolys ges tidigt i förloppet, inom 6 timar efter symtomdebut.

Efter stroke är det förstås viktig med bra sekundärprofylax inklusive blodtrycksbehandling. Medelålder för strokepatienter är 76 år och med hög ålder drabbas individen lättare av biverkningar som t.ex. ortostatism av antihypertensiva läkemedel. Det är ofta en balansgång mellan tillräckligt adekvat behandling och samtidigt undvika biverkningar.

En översikt av hypertonibehandling – både icke-farmakologisk och farmakologisk – gavs av en av kursledarna – Anna-Clara Collén, intermedicinare från Östra sjukhuset i Göteborg. Vikten av livsstilsförändringar som grund för hypertonibehandling betonades, men också att det ofta krävs en kombination av både livsstil och läkemedel för att nå behandlingsmål och undvika följdsjukdomar.

Efter en god lunch fick vi en kort guidning av Sigtunastiftelsen och dess historia från början av 1900-talet. Tanken med stiftelsen är att det ska vara en mötesplats för alla, oavsett livsåskådning och religion. Stiftelsen delar varje år ut stipendier och många svenska författare och forskare har kunnat vistas på Sigtunastiftelsen under ”skrivperioder”. Vi fick också en stunds tyst meditation i ”Kryptan” – ett cirkelformat stillsamt bergsrum, innan dagen fortsatte.

Kristina Bodegård, kardiolog på Danderyds sjukhus och kursledare för tredje gången, föreläste om hypertoni och hjärtat. Hjärtsvikt är en komplikation till hypertoni, som är vanlig framförallt hos äldre. I åldern >65 år är hjärtsvikt den allra vanligaste orsaken till sjukhusvård, och i Sverige beräknas drygt 250 000 individer lida av hjärtsvikt. Hypertoni kan leda till hjärtsvikt dels genom remodellering, en förändrad struktur i hjärtmuskeln som ger hypertrofi och ett mindre elastiskt hjärta vilket kan ge en försämrad fyllnadsförmåga i vilofasen, en nedsatt diastolisk funktion. Ett högt blodtryck ökar dessutom i kombination med andra riskfaktorer risken för kranskärlssjukdom och myokardischemi, där vävnadsskador vid en infarkt kan leda till en försämrad pumpförmåga hos hjärtat, en nedsatt systolisk funktion.

Vänsterkammarhypertrofi, en förtjockad hjärtvägg, kan visa sig genom EKG-förändringar med tecken på en förändrad repolarisering av hjärtmuskeln, eller vid ett ultraljud av hjärtat. Vänsterkammarhypertrofi är relaterat till en kraftigt ökad risk för både hjärtinfarkt (2–5 ggr ökad risk) och stroke (6–10 ggr ökad risk). Eftersom denna organpåverkan medför en sämre prognos är det viktigt att kartlägga det hos en hypertoniker. Antihypertensiv behandling, framförallt med läkemedel som blockerar renin-angiotensinsystemet, har dock visat sig kunna minska vänsterkammarmassan, och därmed hjärtkärlrisken till viss del.

Prognosen vid hjärtsvikt är att jämföra med den vid flera av våra vanligaste cancerformer. Det är därför viktigt att upptäcka patienter med förhöjd risk, och behandla i tid!

Torsdagens sista eftermiddagstimme ägnades åt diskussion i mindre grupper kring patientfall med olika frågeställningar kring hypertonibehandling och kring 24-timmars blodtryck.

På fredag morgon inledde Keith Eliasson, överläkare i njurmedicin på Karolinska sjukhuset, dagen med föreläsning och diskussion kring det svåra men spännande ämnet hypertoni och njuren. Keith delade sin föreläsning i två delar – njurens roll i uppkomst av hypertoni och njuren som målorgan.

Renin-angiotensinsystemets fysiologi och vikt för vätskebalans och blodtrycksreglering är grund för förståelse av njurens betydelse vid hypertoni och förklarades pedagogiskt med illustrativa bilder.

Njuren har stor roll i den minoritet av all hypertoni som är av sekundär form. Renoparenkymatösa och renovaskulära orsaker utgör majoriteten av sekundär hypertoni, men trots det är det inte självklart att t.ex. åtgärd av njurartärstenos ”botar” en blodtrycksstegring. Njurartärstenos är ofta ett uttryck för generell ateroskleros och studier har haft svårt att visa kvarstående effekt på blodtryck och andra utfallsfaktorer efter att stenosen åtgärdats. Hämning av renin-angiotensinsystemet – ibland med dubbel- eller till och med trippel blockad – kan krävas för att råda bot på ett kraftigt aktiverat RAAS-system många multisjuka patienter lider av!

Vikten av att uppmärksamma mikroalbuminuri hos hypertonipatienter kan inte nog betonas. Förekomst av äggvita i urin är ett tecken på subklinisk målorganskada och ett lika starkt tecken för framtida hjärtkärlsjuklighet som vänsterkammarhypertrofi. Att kontrollera urinen för mikroalbuminuri är ett billigt och enkelt sätt att riskvärdera patienter och vid behov förbättra behandling och omhändertagande och minska risken för framtida sjuklighet.

Karin Kjellgren, sjuksköterska och professor i vårdvetenskap i Linköping och Göteborg, hade kursens sista föreläsningspass inom sitt forskningsområde – compliance. Följsamhet till blodtryckssänkande behandling var titeln på föredraget och Karin började med att påpeka att man försöker komma bort från begreppet compliance. Begreppet ”compliance” är ett mer paternalistiskt synsätt som betyder eftergivlighet, men strävan är att hitta ett samförstånd mellan vårdgivare och patient i behandlingssituationen. Här passar orden ”concordance” eller ”adherence” bättre.

Ungefär hälften av all rekommenderad medicin tas inte av patienterna. Hypertoni går oftast utan symtom, varför det kan vara svårt för patienterna att inse nyttan av att behandla sitt blodtryck där man med läkemedel istället har risk att drabbas av biverkningar. Ökad kunskap hos patienterna både om sin sjukdom och om risk/nytta med behandlingen ökar sannolikheten att patienten kommer att ta sina läkemedel. Också patienter som accepterar sin sjukdom följer i högre grad rekommenderad behandling. Dålig kommunikation mellan vårdgivare och patient, oklara mål med behandlingen och bristande uppföljning av symtom och biverkningar ökar risken för dålig följsamhet.

Karin presenterade resultat från ”Sophi”-studien där man undersökt sjuksköterskors omvårdnad av patienter vid hypertonimottagning. Med hjälp av samtalsinspelningar och konsultationsutbildningar för en del av sköterskorna kunde man efter två år visa att patienter i interventionsgruppen i högre utsträckning nådde målblodtryck och även hade andra positiva effekter på vikt, fysisk aktivitet och upplevd stress.

Efter en avslutande diskussion och kursutvärdering var det dags för avfärd hemåt. Kursen fick bra omdömen och var uppskattad av deltagarna.

Kristina Björklund Bodegård
Med Dr., ST-läkare
Hjärtkliniken, Danderyds sjukhus

Anna-Clara Collén
Specialistläkare
Medicinkliniken SU/Östra, Göteborg

2012

November 7– 9
29th LC/MS Montreux Symposium – Special highlights on Metabolomics and Clinical Chemistry, Montreal, Schweiz
http://www.lcms-montreux.com/

Oktober 4–7
XIII National Congress of Cardiology
Sofia, Bulgarien
http://www.cim.bg/index.php/en/view/xiii-national-congress-cardiology

November 3–7
American Heart Association Scientific Sessions 2012
Los Angeles, Kalifornien, USA
http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/Scientific-Sessions_UCM_316900_SubHomePage.jsp

November 7–9
CardioLipid 2012: 15th Annual Lipid Day & Interactive Cardiology Course / 7th Annual Meeting of Working Group for Lipidology, Vascular Biology & Research
Elsokhna, Egypten
http://www.cardiolipid.com/

November 8–11
CODHy - The 4th World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension
Barcelona, Spanien
http://www.codhy.com/2012/

November 8–11
CPAD 2012 – The International Conference on Clinical Practice in Alzheimer Disease
Budapest, Ungern
http://www.cpadconference.com/

November 11–15
XXXI World Congress of Internal Medicine
Santiago, Chile
www2.kenes.com/wcim/Pages/Home.aspx

December 6–9
The World Congress of Clinical Lipidology
Budapest, Ungern
http://www.clinical-lipidology.com/

December 14–16
IDF/MENA Regional International Diabetes Conference
Doha, Qatar
http://www.idf-mena.org/idfmenaconference2012.html

2013

Januari 23–25
15th International Conference on Dialysis: Advances in CKD 2013
Rio Grande, Puerto Rico
http://www.renalresearch.com/RRI/index.htm

Januari 24–26
Neurology Update and Stroke Intensive 2013
Miami, Florida, USA
http://cme.med.miami.edu/x88.xml

Januari 27–februari 1
Diabetes – New Insights into Mechanism of Disease and its Treatment
Keystone, Colorado, USA
http://www.keystonesymposia.org/Meetings/ViewMeetings.cfm?MeetingID=1232

Januari 31–februari 3
Prehypertension 2013 – The 2nd International Conference on Prehypertension and CardioMetabolic Syndrome
Barcelona, Spanien
http://www.prehypertension.org/

Februari 4–5
3rd SNIS International Endovascular Stroke Conference & Joint Cerebrovascular Section Annual Meeting
Honolulu, Hawaii
http://www.snisonline.org/Conference/exec/default.aspx

Februari 6–9
Excellence in Diabetes 2013
Istanbul. Turkiet
http://www.excellence-in-diabetes.eu/

Februari 6–8
International Stroke Conference 2013
Honolulu, Hawaii
http://my.americanheart.org/professional/Sessions/InternationalStrokeConference/International-Stroke-Conference_UCM_316901_SubHomePage.jsp

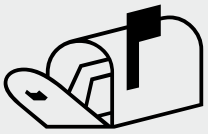
Februari 12–15
18th International Conference on Continuous Renal Replacement Therapies
San Diego, Kalifornien
http://crrtonline.com/conference/

Februari 17–19
9th Annual Update Conference on Clinical Neurology and Neurophysiology
Jerusalem, Israel
http://www.isas.co.il/neurophysiology2013/

SVENSKT KARDIOVASKULÄRT VÅRMÖTE

Kardiovaskulärt Vårmöte 2013
17–19 april
i Göteborg
www.malmokongressbyra.se

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
Endokrinmedicin
Universitetssjukhuset i Linköping
581 85 Linköping
e-mail: fredrik.nystrom@lio.se
Tel. 010-103 77 49, Fax. 013-22 35 06