



Svensk CARDIOLOGI

nr 3 | 2009

MED SMAK FÖR LIVETS GODA

SVENSKAR I HETLUFTEN PÅ ESC

CT AV KRANSKÄRLEN





PCI-ingreppet kan kontrolleras. **Trombocytaktiviteten** är en annan femma.

Trots farmakologiska framsteg drabbas cirka 8–12 % av PCI-patienterna av en större kardiovaskulär händelse, inklusive stenttrombos, inom ett år efter ingreppet.¹⁻³ Återkommande kardiovaskulära händelser kan kopplas till den individuella variationen i respons till trombocythämmande behandlingar. Enligt studiedata uppvisar ca 20–40 % av patienterna som behandlas med klopidogrel någon grad av icke-respons och den maximala trombocythämningen är ca 50 %.⁴ Å andra sidan

finns det indikationer på att en kraftigare hämning av trombocyttaggregation kan leda till ett förbättrat skydd gentemot ischemiska händelser.⁵

FRÅGOR VÄRDA ATT DISKUTERA

Vi ser fram emot att tillsammans med dig och dina kollegor få fortsätta diskussionen om hur vi ytterligare kan utveckla behandlingen kring PCI.

Referenser: 1. Chechi T et al. JACC 2008;51:239-402. 2. Applegate RJ et al. Am J Cardiol 2008;102:683-688. 3. Steinhubl SR et al. JAMA 2002; 288(19):2411-2420. 4. Brandt JT et al. Am Heart J 2007;153: 66.e9-66.e16. 5. Mardikar HM et al. Am Heart J 2007;154:344.e1-344.e5.

SVENSK CARDIOLOGI

Artiklar som belyser forskning, utbildning och kliniska frågor inom kardiologi.
www.cardio.se

ANSVARIG UTGIVARE

Per Tornvall

Adress: Hjärtkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, 171 76 Stockholm.

Telefon: 08-585 800 00

E-post: per.tornvall@karolinska.se

REDAKTÖR

Christer Höglund

Adress: Cityheart, Sveavägen 17, 8tr, 111 57 Stockholm

Telefon: 08-546 91 000

Fax: 08-546 90 001

E-post: kidde.noninvas@comhem.se

KANSLI

Britt-Marie Höglund

Adress: Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, Hjärtkliniken forskningsenhet, hus N5, 171 76 Stockholm.

Telefon: 08-517 722 45

E-post: britt-marie.hoglund@karolinska.se

PRODUKTION

Greenwood Communications AB

Adress: Box 49021, 100 28 Stockholm.

Telefon: 08-411 85 11

Fax: 08-411 07 14

Projektansvarig: Åsa Larsbo (asa@greenwood.se)

Layout: Isabel Lantz

UTGIVNING 2009:

Nr 1: vecka 15

Nr 2: vecka 28

Nr 3: vecka 41

Nr 4: vecka 51

ANNONSFÖRSÄLJNING

Jan Söderstrand

Telefon: 08-622 62 02

E-post: jaso@telia.com

ANNONSMATERIAL

Adress: Greenwood Communications AB

Box 49021, 100 28 Stockholm.

Bud: Alströmergatan 20A, 1 tr

E-post: asa@greenwood.se

ANSÖK OM MEDLEMSKAP

www.cardio.se

ÅRSPRENUMERATION

Medlem: gratis

Icke-medlem: 400 kronor

Lösnummer: 100 kronor

Upplaga: 2 800

ADRESSÄNDRING

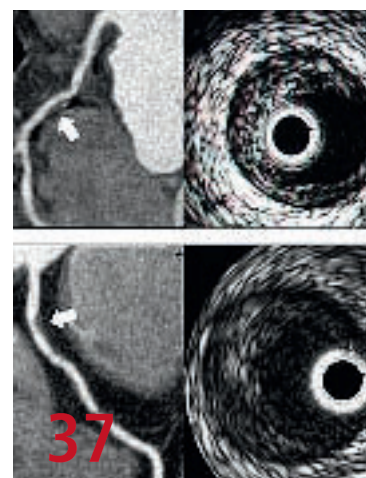
E-post: info@ebc.se



12



18



37

4-9 LEDARE

11 LÄSARBREVET Mai-Lis Hellenius om prevention.

12 ESC HOTLINES Nya rön med svenskar i fokus.

18 EN VINODLANDE KARDIOLOG Christer Höglund möter Leif Erhardt, tidigare ordförande i Svenska Kardiologföreningen, numera vinbonde i Italien och getfarmare i USA.

26 SAMMANSATT PRIMÄRT EFFEKTMAÅTT Kan öka den statistiska styrkan, men missbrukas ofta.

30 STENTAR I STORA NATIVA KRANSKÄRL Perifera stent visar god korttidsprognos.

32 HDL-KOLESTEROL Det senaste om forskningen kring lipidmetabolismen.

37 CT AV KRANSKÄRL Benny Johansson från Örebro ger en statusrapport.

46 HJÄRTINFARKT HOS UNGA VUXNA Riskfaktorer ur ett könsperspektiv.

50 VIC Ordförande

51 VIC AVHANDLING Oförklarlig bröstsmärta.

52 VIC Rapport från ESC i Barcelona.

Rivstart på hösten

Bäste Medlem!

Nu är vi alla åter efter en typisk svensk sommar som innebar fläckvis rikligt med sol och värme med en hel del regn där emellan. Själv tillbringade jag semestern i Bohuslän med sol och bad, men även härliga svamppromenader i skogen. Kanske blev det inte så mycket tennis och löprundor som jag tänkt mig på grund av skador, men möjligheten till vila och återhämtning är inte att förakta.

Väl åter i Stockholm och på Karolinska så har hösten rivstartat med ESC och Svenska Cardiologföreningens Fortbildningsdagar/Update på Hasseludden. ESC hölls denna gång åter i den fantastiska staden Barcelona. Tyvärr blev det inte tid för något turistande, men jag gjorde långa promenader till Plaza Espanya, där pendeltåget gick till kongresslokalerna, och njöt av folklivet och alla vackra hus.

Interaktionen mellan centrala ESC och de nationella föreningarna intensifieras, vilket under ESC innebar minst ett möte per dag angående olika frågor. Några av frågorna som diskuterades är

Interaktionen mellan centrala ESC och de nationella föreningarna intensifieras.

okontroversiella som önskan att interagera mer avseende riktlinjer. Svenska Cardiologföreningen kommer att föreslå ett symposium till Kardiovaskulära Vårsmötet där ESC:s nya riktlinjer avseende hjärtsvikt kommer att avhandlas. ESC kommer då att bidra med en internationell expert och kardiologföreningens arbetsgrupp för hjärtsvikt med sina experter, vilket kan bli spännande. Ett annat område är önskan att knyta till sig expertis genom att öka antalet fellows (FESC). Så i början av det nya året är det dags för dem som uppfyller kraven att ansöka via www.escardio.org.

Ett mer kontroversiellt område är de register man nu vill starta från ESC. Förankringen hos de nationella föreningarna har varit dålig, speciellt med tanke på att de nationella föreningarna ska utföra allt arbete. De aktuella så kallade registren är snarare punktprevalensmätningar från utvalda centra, något som vi från Sverige har vänt oss emot, särskilt när det gäller implantationer som till exempel koronarstent och pacemaker/ICD. Vår inställning i denna fråga är att alla implantationer måste registreras för att vi ska kunna upptäcka produkter som inte håller måttet, något som jag framfört med enfaset till ESC:s styrelse. Punktprevalensmätningar kan vara bra i olika sammanhang, varför nu arbetsgruppen för hjärtsvikt kommer att delta i en pilotundersökning av hjärtsviktpatienter. Kanske punktprevalensmätningar, under förutsättning att man mäter både öppen och slutet vård, är att föredra vid vissa tillstånd som hjärtsvikt eller förmaksflimmer där patienten inte nödvändigtvis hamnar i slutet vård. Situationen är ju en helt annan vid till exempel hjärtinfarkt eller olika ingrepp som ju bara sker i slutet vård. Personligen tycker jag att man inte har diskuterat denna fråga tillräckligt i Sverige.

Ett annat område som just nu är kontroversiellt inom ESC är att de oberoende experter som granskar ESC påpekat att det föreligger risk för jäv avseende en grupp inom ESC med benäm-

ningen EBAC som har till uppgift att ackreditera internationella kardiologikurser och möten i Europa. Risker för jäv är uppenbara då en stor del av dessa möten anordnas av ESC, varför experterna förordar att EBAC blir en oberoende institution i Bryssel. Denna fråga har lett till mycket diskussion inom ESC där kritiker till förslaget, att skilja ESC och EBAC åt, har argumenterat emot, åberopande bristande intresse för utbildningsfrågor vilket jag har svårt att förstå. Ett EBAC inom ESC var säkert bra när det bildades, men synen på jäv har under tiden förändrats och jag kan inte se att det finns anledning att motsätta sig denna förändring.

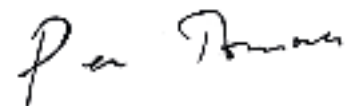
Under ESC passade Svenska Cardiologföreningens styrelse på att ha ett styrelsemöte där vi framför allt funderade över strategiska frågor. Målet med mötet var att ta fram två, tre frågor vi ska driva det närmsta året. Ett mål, eller snarare vision, som vi gemensamt kom fram till är att arbeta för att få till ett "Swedish Heart House", en mötesplats för alla som arbetar med hjärtfrågor i Sverige. Denna vision kan inte bli verklighet med mindre än att vi samarbetar, framför allt med Hjärt-Lungfonden och Hjärt- och Lungsjukas Riksförbund.

Ett annat mål vi satte upp är att anordna en kardiovaskulär forskarkurs för blivande doktorander, doktorander och handledare. Hjärt-Lungfonden är positiva till att stödja oss. I detta sammanhang måste jag berätta hur glad jag är över det samarbete vi nu har med både forskningsorganisationen Hjärt-Lungfonden och patientorganisationen Hjärt- och Lungsjukas Riksförbund. Ska vi nå längre i våra ansträngningar för att förbättra för våra patienter måste detta ske i samarbete med andra. Det tredje målet vi satt upp är att utreda möjligheten att ordna Fortbildningsdagar/Update i Nice. Huruvida detta är ekonomiskt möjligt kan jag inte säga i skrivande stund. Det skulle dock innebära stora möjligheter till att få tillgång till bra föreläsare samt vidareutveckla samarbetet med ESC.

När ni läser detta har säkert Fortbildningsdagarna/Update gått av stapeln. Detta möte är helt unikt då programmet anordnas av våra arbetsgrupper som lägger ned både tid och energi på att ordna ett fint program. De levererar det senaste inom respektive område, ofta på ett pedagogiskt nydanande sätt som är riktigt njutbart. Kostnaden för mötet är i år något högre än tidigare beroende på att deltagarna i år får stå för hela sin kost och logi. Trots detta har mötet en osäker framtid då industrin till stor del har vänt oss ryggen. En del av intäkterna kommer ifrån den utställning som anordnas i samband med mötet. Detta innebär att vi nästa år sannolikt måste ta ut full kostnadstäckning av deltagarna då vi inte kan lägga en budget som står och faller med den kortsiktighet som präglar många företag inom device- och läkemedelsindustri. När ni läser detta får ni inte missuppfatta mig avseende de samarbeten vi har med dessa företag. Förhållandet är gott och i de flesta fall sunt!

Väl mött!

Ordföranden



Titelns betydelse

Plaza España är en mäktig plats. Utsikten över slottet – numera konstupställning – och den kulle som var det område där Olympiaden pågick i Barcelona är magnifik. OS 2002 ledde till att den tidigare något smutsiga staden fick ett ansiktslyft och en uppstädning. Miró kom just från Katalonien och följaktligen är det en son från bygden som har sitt stora museum just på denna kulle. För alla oss svenskar har staden dessutom fått en renässans via fotbollen, där alla "Barca-fans" pratar om Zlatan. Trevligt, men märkligt vad fotbollen betyder mycket i Sydeuropa.

Mitt hotellrum var en fröjd och njutning. Jag brukar snabbt orientera mig i rummet och försöker hitta det viktigaste – möjlighet till uppkoppling. Detta bidrar till att jag snabbt blir nöjd, och än mer när jag ser att uppkopplingen faktiskt fungerar. Jag sjönk stillsamt ner i den spansksdesignade fätöljen, satte på min iPod och blev snabbt bjuden på avslappnande musik. Vad gjorde jag om jag inte hade min iPhone eller min iPod. Allt går så lätt.

Jag började fundera över vad jag skulle skriva om under dessa dagar. Fyra dagar med intensiv aktivitet ute på kongresscentrat. Det gäller verkligen att noga ha studerat programmet hemma i Sverige och det brukar jag också göra. Men även kontakten med kollegor betyder säkerligen mer än vi kan mäta i siffror. Varför gör man så i stad X och inte så i stad Y? Beror skillnaden på ekonomi eller medicinska kunskaper? Samma regler gäller för

Hur vågar en kardiolog skriva om olivolja och mörk choklad och till och med rödvin?

ESC-kongressen som för ett stort kalas. Allt måste förberedas noggrant. Man ska bjuda in föreläsare, fundera över ämnen, ämnen som också drar uppmärksamhet. Titeln på ett symposium betyder mer än vad de flesta kanske tänker på. "Olivoljans gynnsamma effekt på endotelet – facts or fiction?" eller "Nytt revolutionerande läkemedel vid behandling av förmaksflimmer" eller "Läkemedelsstent – bra eller dåliga?" Som ni märker har ju varje programmakare stort intresse av att bjuda på något spektakulärt. Vad är det för vits att bara tio åhörare kommer, då föredragshållarna förberett sig kanske i veckor och allt stupar på att titeln på symposiet får det att låta trist och gammalt. Vi kardiologer är hungriga, vi vill hela tiden delta i toppen, men att ligga på topp kostar. Alla kan inte det och det är just därför vår tidning och även vår hemsida betyder mycket. De något mer tunga akademiska tidskrifterna finns ju där i alla fall, men kanske inte läses så intensivt som vår tidning.

Jag tycker att det är lite trist att kardiologer inte går in och debatterar mer. Ta ett exempel: i somras la jag ut professor Werköns något provocativa debattartikel från SvD på vår hemsida. Under en månad kom ingen kommentar. Varför? Är vi rädda att skriva om något? Är vi rädda att göra bort oss? Jag vet inte, men vad jag vet är att hade flera kommenterat artikeln, hade detta följts av andra spännande uppkast och åsikter. Så här i en tid då bloggandet och Twitter är så populärt, undrar jag varför vi kardiologer inte hänger med. Hur vågar en kardiolog skriva om olivolja och mörk choklad och till och med rödvin? Blir han en sämre kardiolog? Absolut inte.

Som ni ser rör det sig en hel del i redaktörens huvud och det är



inte enbart Mozart och olivolja, utan det är också förmånen att få dela med sig av de senaste nyheterna från ESC, men också att få belysa olika kardiologer från Sverige. Det betyder mycket för oss övriga kardiologer.

I det här numret kommer ni att kunna läsa om en kardiolog som betytt mer än vad många tror här hemma i Sverige. Ja, jag skriver "hemma i Sverige" eftersom han numera pendlar mellan Italien och USA. Det är vågat att skriva denna intervju i Jante-Sverige, men han är inte sämre än någon annan människa, trots att han varit framgångsrik. Leif Erhardt, tidigare ordförande i Kardiologföreningen och den som skapade CASAB, har betytt mycket för den moderna kardiologin i Sverige. Tack vare CASAB, har vi råd att ge ut er tidning, att hålla Fortbildningsdagar och att bjuda in spännande föreläsare.

CT har genom åren varit intensivt ifrågasatt, men ju längre utvecklingen går, desto mer information kommer att presenteras. Vi har ett par framstående centra i Sverige och i detta nummer kan ni läsa om CT i Örebro.

Professor Mai-Lis Hellenius har tänkt till och skrivit ett brev till Svensk Cardiologi om prevention. Se vad hon skrev.

Som vanligt anlitar jag vår gästskribent Kent Forsen som denna gång tar upp några nyheter från ESC. Visste ni om att Kent också är en gedigen undervattensfotograf som gjort otaliga fotoexpeditioner, från Alaska till södra Kalifornien?

Jag hoppas att ni kommer bli nöjda med detta nummer. Självt har jag haft en underbar sommar med ett nytt ord på min tunga som – "närodlad". Livet på Österlen är som en "mumma" för själen. Kan den drygas ut med fyra barnbarn – flickor – blir livet än mer njutbart och tiden för dig, Amadeus, har tyvärr blivit något kortare, men olivoljan – den flödar snabbt. Det intressanta med att dricka olivolja i Sverige är att kunskapen tycks sprida sig långt utanför vår horisont. Olivoljan används nu flitigt bland en stor mängd människor. Dessa måste vara lyckliga. Självt är jag det och vill därför avsluta med ett glas rött från Katalonien.

Enjoy life

Redaktören



Hur säkra är dina livsviktiga beslut?

Troponin T hs hjälper dig till säkrare och tidigare diagnos¹.

- Detekterar dynamiska förändringar tidigare vilket gör det möjligt att effektivisera omhändertagandet av misstänkta infarktpatienter¹.
- Bekräftar akut hjärtinfarkt med mycket stor säkerhet¹.
- Ger ett bättre beslutsunderlag för vidare handläggning genom en högre noggrannhet vid beslutsgränsen 99:e percentilen^{1, 2}.

¹. Data on File Roche. Package Insert TnT hs.

². Alpert JS et al. The universal definition of myocardial infarction: a consensus document: Ischaemic heart disease. Heart 2008;94:1335-41.



Roche Diagnostics Scandinavia AB
Box 147, 161 26 Bromma
Tel 08-404 88 00

cobas[®]
Life needs answers

Socialstyrelsens riktlinjer – beslutsstöd¹ samt vetenskapligt underlag²

Rad	Hälsotillstånd och åtgärd	Rek
A 1 3 6	Aterosklerotisk kärlsjukdom och kolesterol >4,5 alt LDL-kolesterol >2,5 <i>Råd om livsstilsförändringar samt behandling med generiska statiner till målnivå som förstahands-behandling</i>	1
A 1 3 7	Aterosklerotisk kärlsjukdom och kolesterol >4,5 alt LDL-kolesterol >2,5 <i>Råd om livsstilsförändringar samt blodfettssänkning med adekvat behandling där man inte nått målnivå med förstahandsbehandling</i>	2
A 1 3 8	Aterosklerotisk kärlsjukdom och kolesterol enligt gällande riktlinjer (>4,5 alt. LDL-kolesterol >2,5) <i>Råd om livsstilsförändringar samt blodfettssänkning med icke generiska statiner till målnivå</i>	6
A 1 3 9	Aterosklerotisk kärlsjukdom och kolesterol >4,5 alt. LDL-kolesterol >2,5 <i>Råd om livsstilsförändringar samt generisk simvastatin + ezetimib</i>	8

”De statiner som i kliniska studier visat sig reducera dödlighet och nya kranskärlshändelser är **simvastatin**, **pravastatin**, **atorvastatin** och **fluvastatin**. Vid val av statin behöver man förutom dokumenterad effekt på hårda effektvariabler även väga in säkerhetsaspekter. Säkerhetsdata för ovan nämnda statiner visar goda resultat på både kort och lång sikt.”²

REFERENSER: 1. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvården – Beslutsstöd för prioriteringar. Bilaga 1 Tabeller till beslutsstödsdokument – tillstånd- och åtgärdslista för hjärtsjukdomar. Socialstyrelsen 2008.
 2. Kranskärlssjukdom – vetenskapligt underlag för Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008, s. 112. Socialstyrelsen 2008.
INDIKATIONER: Som tillägg till diet för sänkning av förhöjt totalcholesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B och triglycerider hos patienter med primär hyperkolesterolemi inkluderande familjär hyperkolesterolemi (heterozygot) eller kombinerad hyperlipidemi (motsvarande typ IIa och IIb i Fredricksons klassifikationssystem) när effekten av diet eller annan icke-farmakologisk behandling är otillräcklig. Sänkning av totalcholesterol och LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi. Lipitor ges som tillägg till annan lipidsänkande behandling (ex. LDL-aferes) eller om sådan behandling ej finns tillgänglig. Prevention av kardiovaskulära händelser hos patienter som bedöms ha en hög risk för första kardiovaskulär händelse (se avsnitt 5.1) som tillägg till korrigering av andra riskfaktorer. För prisuppgifter och ytterligare information, se www.fass.se



Kvinnor, statistik och Linköping



Jag vill börja med att gratulera Linköping, där man byggt upp en stark kardiologisk forskningsorganisation. Nu har man fyra kardiologer i professorsposition! Prof Ulf Dahlström sedan länge. Prof Eva Swahn har precis valt att lämna över verksamhetschefskapet till Magnus Janzon, vilket innebär att hon får mycket mer tid för forskning och arbete i ESC där hon är styrelsemedlem, en viktig

position för att ge oss svenska kardiologer inflytande i Europa. Lena Jonasson blev professor vid årsskiftet och nyligen tillträdde den interventionella kardiologen Edo de Muinck en klinisk professur i kärlforskning. Linköping står onekligen väl rustade för framtiden. Det ska bli spännande att följa vad som kommer ut av detta.

Förra veckan kom en viktig avhandling från kardiologen i Linköping. Joakim Alfredsson hade studerat kvinnor med icke-ST-höjnings akuta koronara syndrom. Själv hade jag äran att vara opponent och jag kan verkligen rekommendera er att läsa boken. Kappan innehåller en systematisk, detaljerad genomgång av tidigare studier avseende skillnader mellan kvinnor och män i allt från olika läkemedel, symptombild, intensiv respektive invasiv behandling och långtidsprognos.

Joakim angrepp därefter problemet med stora RIKS-HIA-baserade registerstudier, en prospektiv intention to treat registerstudie mellan vård på HIA och annan vårdavdelning, en randomiserad invasiv vs icke-invasiv studie och en metaanalys av randomiserade studier. Vi kunde snabbt konstatera att opponent-responentkombinationen inte var könsneutral, utan i stället kraftigt mansdominerad. Detta var unikt i sig och det får ses som något positivt att två män diskuterar könsskillnader i vården. Samtidigt bestod betygskommittén av tre kvinnor, vilket gav balans.

På detta känsliga och minerade område var det positivt att se att Joakims lugnt systematiska angreppssätt ledde fram till flera klara slutsatser. Genomgående visade avhandlingen att man inte kan jämföra grupperna rakt av eftersom de är heterogena. Speciellt justering för ålder var avgörande för att kunna göra rättvisa jämförelser. När kompensation för ålder gjordes försvann många skillnader. Några viktiga solida fynd var:

- Kvinnor med NSTE-AKS är äldre och har mer diabetes, hypertoni och hjärtsvikt.
- Män har oftare haft en tidigare hjärtinfarkt eller revaskularisering.
- Vid kranskärlsröntgen har kvinnor oftare rena kärl (trots positiva hjärtmarkörer hade 22% normala kranskärl!). Det blir intressant att se vad de nya hjärtinfarktdefinitionerna kommer att innebära för dessa resultat.

- Det var endast små skillnader i läkemedelsbehandling, bortsett från att kvinnor klart oftare står på vattendrivande.
- Det var tydligt att kvinnor oftare drabbas av blödningskomplikationer.
- Kvinnor vårdas inte på HIA i lika hög utsträckning som män gör och de angiograferas mer sällan (och har då oftare rena kärl). Detta är ju märkligt och orättvist. Å andra sidan genomgår de PCI i lika hög utsträckning som män.
- Efter justering för ålder har kvinnorna klart bättre prognos än män (trots mindre HIA-vård och färre angio).
- De kvinnor som genomgår PCI har lika god prognos som män.

Avhandlingens resultat bekräftades dessutom i nästan alla delar samma vecka av en stor studie i JAMA av Berger och medarbetare. Rent praktiskt blir slutsatsen att vid stor sannolikhet för kranskärlssjukdom (speciellt positiv troponin), ska en invasiv väg väljas även för kvinnor, men vid lägre risk bör en icke-invasiv utredning prioriteras för kvinnor. Man bör också speciellt undvika blödningskomplikationer på kvinnor.

Respondenten och jag diskuterade förstås mycket statistik, framförallt betydelsen av en primär frågeställning även i registerstudier. Detta är ett område som missköts även på hög nivå. På ESC presenterade Dr Mehta CURRENT/OASIS-7 som om det var en positiv studie. I själva verket kunde man inte ens med 25 000 patienter visa att 600/150 mg clopidogrel var bättre än 300/75 mg (5% RRR, 4.4 vs 4.2% ej signifikant). Enligt alla statistiska regler kan man inte göra subgruppsanalyser om inte den primära frågeställningen fallit ut. Mehta blinkade snabbt förbi den nega-

Statistik är svårt och många använder reglerna bara när det passar dem själva.

tiva primära analysen för att sedan presentera subgruppsanalysen av PCI-gruppen som positiv. Problemet är att med vår upstream-behandling med clopidogrel, som också användes i studien, kan vi inte veta vilka som kommer att gå till PCI, CABG eller medikamentell behandling.

Intressant nog såg jag dagen efter Dr Yussuf (medförfattare till CURRENT) med enfaset hävda att man inte kan göra några subgruppsanalyser av SYNTAX-studien eftersom den var negativ i sin primära analys. Suck. Statistik är svårt och många använder reglerna bara när det passar dem själva. Jag bedömer att Dr Alfredsson var mer stringent än McMaster-gruppen.

Glad Höst

David Erlinge
Vetenskaplig sekreterare

ARRANGÖR

Kardiologi, HLD, Universitetssjukhuset i Lund / Avd för kardiologi, IKVL, Lunds Universitet

PLATS

BMC, D-Huset, "D15", Sölvegatan 19 (www.med.lu.se/bmc)

DATUM

Fredagen den 23 oktober 2009

PROGRAM

10.45

Uppdatering diastolisk dysfunktion enligt nya rekommendationer – Olle Fredholm, Helsingborg

11.15

GUCh light – Carl J Meurling, Lunds Universitetssjukhus

12.00

Enkel förtäring serveras (anmälan krävs)

13.00

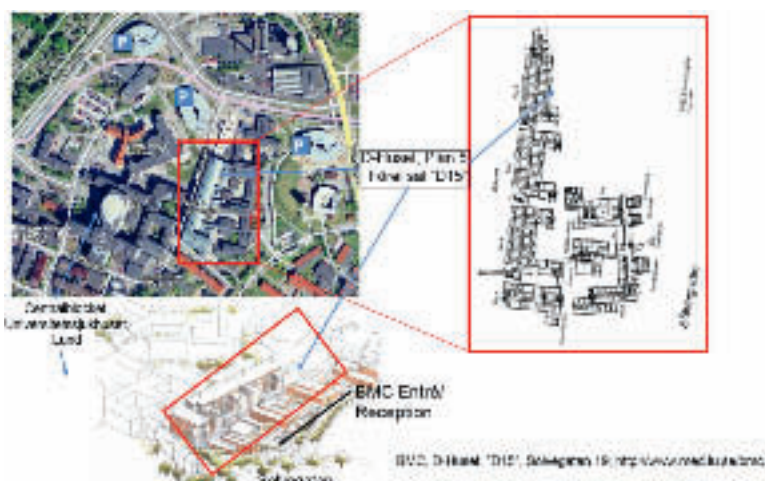
INGE EDLER LECTURE 2009

From Ejection Fraction to Synchronous Function – Michael Henein, Umeå Universitet

14.00

Avslutning

VÄLKOMNA!



Anmälan till forskningsadministratör Monica Magnusson,
Avd för kardiologi, Universitetssjukhuset, 221 85 Lund.
Tel: 046-17 35 18. Fax: 046-15 78 57.
E-mail: monica.magnusson@med.lu.se.
Senast 2009-10-16. Deltagandet är avgiftsfritt.

Anders Roijer – Överläkare, ansvarig ekokardiografilab
Kardiologi, HLD, Universitetssjukhuset, Lund

David Erlinge – Professor. Avdelningen för kardiologi,
Lunds Universitet, Universitetssjukhuset, Lund



Det kom ett brev...

Senaste numret av Svensk Cardiologi fick Mai-Lis Hellénus, överläkare på Livsstilmottagningen vid Hjärtkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset och professor i kardiovaskulär prevention vid Karolinska Institutet i Stockholm att fatta pennan och dela med sig av några tankar om prevention.



Foto: Harald Marx

Bäste Christer!

Tack för senaste numret av Svensk Cardiologi. Jag läser alltid med stort nöje och behållning redaktörens sida. Intresset för prevention är mycket tydligt och det är jag naturligtvis väldigt glad över!

Senaste numret väckte många tankar och fick mig att fatta pennan. Jag håller verkligen med Dig om att det är tråkigt att så många stolar gapade tomma på Euro-PR-event i maj. Varför var vi inte fler? Preventionen har verkligen kommit i luset, men antagligen är det så att i verkligheten, det vill säga i klinisk praxis, har vi ännu inte kommit riktigt lika långt. Desto gladare är jag att verksamhetschef och professor Cecilia Linde varit så framsynt och låtit mig, tillsammans med kardiologkliniken på Karolinska Universitetssjukhuset, starta en Livsstilmottagning, där vi på remiss tar emot patienter från såväl sjukhus som primärvård. Vi sätter livsstilsförändring i fokus och jobbar med både primär- och sekundärprevention precis som vi gjorde redan på det glada åttiotalet när vi startade preventionsprogrammet i Sollentuna.

Visst kan vi primärprevention i Sverige. Lyssnade på EuroPR-event till Kurt Bomans fantastiska exposé över arbetet i Västerbotten. Männen i Västerbotten hade under 1970-talet den högsta mortaliteten i kranskärslsjukdom i Sverige och idag har de den näst lägsta mortaliteten. Jag hoppas att föreläsningen spelades in och att den visas gång på gång vid olika tillfällen. Den är ett lysande exempel på primärprevention i klinisk praxis.

Fettfrågan – igen!

Jag hörde nyligen ett rykte om att man på Lancet funderat över att skriva en editorial om hur fettfrågan spårat ur i Sverige!? Detta är inte bekräftat, men det förvånar mig inte alls om diskussionen förts vid något redaktionsmöte. Vid många tillfällen har jag hört och läst att det inte skulle finnas något vetenskapligt underlag att hävda att mättade fetter höjer total- och LDL-kolesterol. Att hävda något liknande är okunnt. Naturligtvis är inte American Heart Associations tidigare, liksom senaste, kostrekommendationer från 2006 som publicerades i Circulation, liksom European Society of Cardiology (European Guidelines on CVD Prevention, www.escardio.org) och Svenska Livsmedelsverkets rekommendationer, tagna ur luften. De bygger på decennier av god epidemiologisk, klinisk och mekanistisk forskning. Efter Seven Countries-studien har man i hundratals epidemiologiska studier studerat samband mellan hälsa och kardiovaskulär sjukdom.

Senare års nutritionsepidemiologiska forskning har konsistent visat att det kostmönster som lite populärt brukar kalla "medelhavsmat" är förknippat med ett längre liv, lägre risk för kardio-

vaskulär sjukdom, cancersjukdom och även neuro-degenerativ sjukdom som demens och Parkinsons sjukdom. Fynden har bekräftats i interventionsstudier med kardiovaskulär sjukdom och död som effektvariabler. Mekanistiska studier har också ökat kunskapen om varför en kost rik på bland annat grönsaker, baljväxter, olivolja, nötter, mandel (en gynnsam balans mellan omättade och mättade fetter), rött vin med mera har kardioprotektiva effekter.

Forskning på gång

Nya studier från Uppsala (prospektiva studier på män, där en noggrann kostregistrering gjorts vid baslinjen) visar att de som äter "low carb-high fat" har en högre mortalitet. I Eva Warensjö's studier har man försökt komma runt problemet med att det är svårt att mäta matvanor med enkäter (man har ofta en stor underrapportering när det gäller just fett) genom att i stället mäta fettsyramönster i serum. I dessa studier ser man tydligt att de som har en övervikt av omättade fettsyror har en lägre mortalitet och de som har en övervikt av mättade fettsyror har en högre mortalitet. För några veckor sedan hörde jag också om helt nya forskningsrön där man på cellulär- och molekylärgenetisk basis nu även kan förklara hur mättade fettsyror försämrar insulinkänsligheten och ökar det inflammatoriska påslaget. Detta stämmer väl med epidemiologin och kliniska studier.

Banta är inte alltid boten

Vad LCHF-förespråkarna ofta missar är att övervikt, bukfetma, insulinresistens och metabola syndromet inte kan bantas bort. Man måste samtidigt öka den fysiska aktiviteten och därmed påverka insulinkänslighet, lipoproteinomsättning etc. Ja, som Du märker är jag lite upprörd över att LCHF fått sådant stort genomslag. Bekymrande är att man nu också på befolkningsnivå (senaste Folkhälsorapporten 2009) ser att kolesterolnivåerna stiger i Västerbotten. Detta, tillsammans med ett otal patienter som anammat LCHF-kosten och oftast ökat intaget av mejerifetter, bacon, ägg etc, d.v.s. ökat intaget av mättade fetter och dietärt kolesterol, som nu kommer tillbaka med högre kolesterolvärden igen, är oroande.

Glöm inte fysisk aktivitet

Veckan efter midsommar, den 23:e till 26:e juni, gick 20th Puijo Symposium av stapeln i Kuopio i östra Finland. För tjugonde gången samlades så gott som samtliga världsautoriteter på området fysisk aktivitet och hälsa och denna gång var temat "Fysisk aktivitet och metabola syndromet". Under denna vecka presenterades fantastiskt mycket spännande data, allt från epidemiologi, kliniska studier till mekanistiska studier, molekylär genetik etc inom området fysisk aktivitet och kardiovaskulär hälsa. Drygt 200 deltagare hade samlats. Var fanns resten? Nåväl, detta var bara ett lite omständligt och långt sätt att önska Dig en fortsatt trevlig sen-sommar, tacka för "redaktörens sida" och ännu ett nummer av Svensk Cardiologi.

Allra bästa hälsningar från,

Mai-Lis Hellénus



SVENSKAR HETA I BARCELONA

Årets ESC i heta och fotbollstokiga Barcelona bjöd på några riktiga blockbusters. Hetast av alla var PLATO, som presenterades av professor Lars Wallentin från UCR i Uppsala, och visade stora fördelar med P2Y12-receptorhämmaren ticagrelor i jämförelse med ASA och clopidogrel för patienter med akut koronart syndrom.

Text och foto: Christer Höglund
E-post: kidde.noninvas@comhem.se

Svetten började gradvis tränga ut genom huden. Vagnen blev mer och mer fylld och alla väntade bara på att dörrarna skulle stängas. Värmen i kombination med fukten blev plötsligt jobbig. Äntligen, dörrarna stängdes och den svaga luftkonditioneringen sattes igång. Tunnelbanevagnen började lämna Plaza España för att transportera alla till Fira Gran Via där kongresscentrum låg. Under ESC:s första dagar var vädret underbart, men sen kom molnen. Varmt var det ändå och skillnaden i temperatur mellan dag och natt var obefintlig.

När kongressens sista dag kom hade man räknat in över 25 000 deltagare samt 5 000 utställare. Detta gör ESC-kongressen till en av de största inom medicin, även mätt med amerikanska mått. Redan på söndagen började svenskarna prata om att skaffa biljetter till morgondagens begivenhet, nämligen fotboll. Alla ville se Zlatan, svensk fotbolls stora stjärna. Om kongressen lockade 30 000 deltagare drog Zlatan och hans medspelare 90 000 åskådare. Inte illa.

Barcelona har varit säte för flera ESC-kongresser, varav en av de första hölls direkt efter att OS avslutats i staden. Det nya kongresscentret är stort, modernt och har alla de faciliteter som krävs. Årets program var imponerande med en mängd parallella sessioner – abstrakt-presentationer, FOCUS, Meet the Experts, Hot Lines, Clinical Trial Updates – och sist, men inte minst, en ny session som döpts till Meet the Trialists. Det sistnämnda var ett utom-

ordentligt sätt att på ett mer avslappnat sätt ge auditoriet chans att ställa frågor till de ansvariga för Hot Line-presentationerna. En av de stora händelserna var när professor Lars Wallentin presenterade studien PLATO. Han gav intryck av att vara ett levande lexikon när det gällde resultaten från studien. Den här typen av session har säkert kommit för att stanna.

En annan tilldragelse med svenskt inslag var de så kallade ESC Lectures. En av dessa, ESC Geoffrey Rose Lecture on Population Sciences hölls i år av professor emeritus Lars Rydén. Som så många gånger tidigare höll han en briljant föreläsning.

Så går vi raskt över till årets Hotlines-presentationer. Och vi börjar med den hetaste.

PLATO

Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome.

ASA och clopidogrel är standardbehandling vid akut koronart syndrom (ACS) med eller utan ST-höjning. Clopidogrel är en prodrug, vilket leder till att den metaboliseras i två steg. Den har en något långsam insättning varför man numera använder sig av en laddningsdos på 300 till 600 mg.

Ticagrelor är däremot inte en prodrug utan verkar direkt genom P2Y12-receptorn, som den också är den första hämmaren av. Ticagrelor har en snabb effekt på trombocyterna (cirka 2 timmar).

Syftet med studien var att testa om ticagrelor jämfört med clopidogrel resulterade i mindre risk för trombotiska händelser hos patienter med ACS samt belysa säkerhetsprofilen.

Primär endpoint

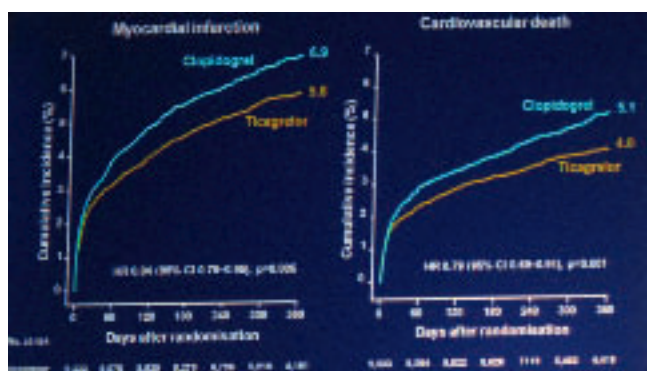
En kombination av kardiovaskulär död, AMI (hjärtinfarkt) och stroke.

Sekundär endpoint

Effekten på en mängd subgrupper. Total mortalitet, AMI och stroke. Kombinationen av vaskulär död, AMI, stroke, signifikant återfall i myokardiskemi, TIA och andra arteriella trombotiska händelser. Mortalitet oavsett orsak.

Design och basdata

Studien var av typen multicenter, randomiserad dubbelblind. Totalt ingick 18 624 patienter från i stort sett hela världen inklusive Sverige. 9 333 fick ticagrelor och 9 291 fick clopidogrel. Randomiseringen skedde mindre än 24 timmar efter symptomdebut.



Plato: Secondary efficacy endpoints over time.

Resultat

Efter 12 månader framkom i primär endpoint (kardiovaskulär död, AMI och stroke) signifikant färre händelser i ticagrelor-gruppen ($p=0,0003$). Hos dem som fick stent visades en signifikant reduktion av stenttrombos i ticagrelor-gruppen, 71 mot 106 ($p=0,009$). Ingen skillnad framkom i stroke, ej heller i antal allvarliga blödningar ($p=0,43$). I en tidigare fas II-studie hade man noterat några biverkningar såsom tendens till bradykardi, men efter 30 dagar i förelåg inte detta i denna studie. Den andra biverkningen var dyspné, och där framkom en skillnad, 13,8% i ticagrelor-gruppen mot 7,8 % i clopidogrel-gruppen ($p<0,001$). Det var dock bara en procent som slutade med studiemedicinen. Ingen skillnad i eventuell cancerfall framkom.

Plato

	Ticagrelor n=9 333	Clopidogrel n=9 291
Medianålder år	62	62
Kvinnor %	28,4	28,3
Rökare %	36,0	35,7
Hypertoni %	65,8	65,1
Diabetes %	24,9	25,1
% ST höjning vid ankomst	37,5	37,8
% ST sänkning	50,7	51,2
Troponin pos %	85,3	86,0

Plato

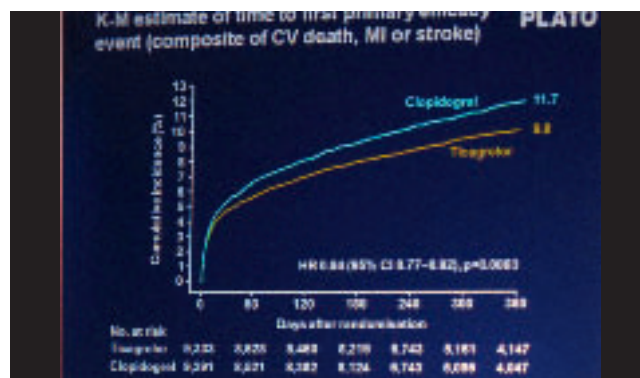
Mediciner vid utskrift	Ticagrelor	Clopidogrel
Betablockare %	89,3	89,7
ASA %	97,4	97,5
ACE-hämmare %	76,0	75,2
Statiner %	89,7	89,2

Slutsats

Om 1 000 patienter med ACS behandlades med ticagrelor i stället för clopidogrel skulle vi, med stöd i ovanstående data, få... 14 färre dödsfall. 11 färre hjärtinfarkter. 6 – 8 färre fall av stenttromboser. Ingen ökning av blödningar som krävde transfusion. NNT är 54.

Kommentarer

Efter presentationen hölls ett möte med namnet Meet the Trialist, där Lars Wallentin svarade på frågor. En fråga som ställdes var vad han trodde att etiologin till dyspnén var. Svaret blev att dyspnén sannolikt var en effekt av adenosinfosfat, men att ytterligare forskning pågår. Man har också sett liknande effekter av ACE-hämmare. PLATO betraktas redan nu som en "landmark study".



K-M estimate of time to first primary efficacy event.

RELY

Randomized Evaluation of Longterm Anticoagulant Therapy.

Bakgrund

För närvarande är förmaksflimmer orsaken till en sjättedel av alla strokes. Ges warfarin (waran) minskar antalet stroke med 64 %, men till en kostnad av en signifikant ökning av intrakraniella blödningar. Utöver detta får enbart 50 % av de patienter som skulle behöva preparatet det, av en mängd skäl. Trots långvarig forskning har till dags dato inget alternativ till warfarin kommit fram. Även om medicinen i sig idag är billig krävs en kontinuerlig övervakning av INR-värdet, som styr behandlingen. Oftast sker övervakningen cirka en gång i månaden, vilket ger upphov till en hel del kostnader. Vad som också kostar är de biverkningar som uppstår vid warfarinbehandling, i form av blödningar som leder till sjukhusvård. Allt detta bör också beaktas i en kostnadsanalys. I RELY testades dabigatran, en prodrug som verkar som kompetitiv hämmare av trombin och till 80 % utsöndras via njurarna.

Primär endpoint

En kombination av stroke och systemembolism. Studien var också en säkerhetsstudie avseende allvarlig blödning.



Design och basdata

Studien är randomiserad med målet att bedöma två olika doser av dabigatran – 110 och 150 mg – jämfört med warfarin i effekten på stroke hos patienter med förmaksflimmer. Totalt ingick 18 000 patienter från 44 länder och 951 centra. Uppföljningstiden i medianvarde var 2 år. Utöver förmaksflimmer var inklusionskriterierna tidigare stroke eller TIA, EF mindre än 40 %, NYHA II eller mer, 75 år eller mer, eller 65 – 74 år samt diabetes, hypertoni eller CAD.

RELY

	Dabigatran 110mg N=6 015	Dabigatran 150 mg N=6 075	Warfarin N=6 022
Medianålder år	71,4	71,5	71,6
Män %	64,3	63,2	63,3
CHAD2 score mean	32,6	32,2	30,9
0 - 1 (%)			
2 (%)	34,7	35,2	37,0
3+ (%)	32,7	32,6	32,1
Tid stroke/TIA %	19,9	20,3	19,8
warfarinnaiva	49,9	49,8	51,4

Resultat

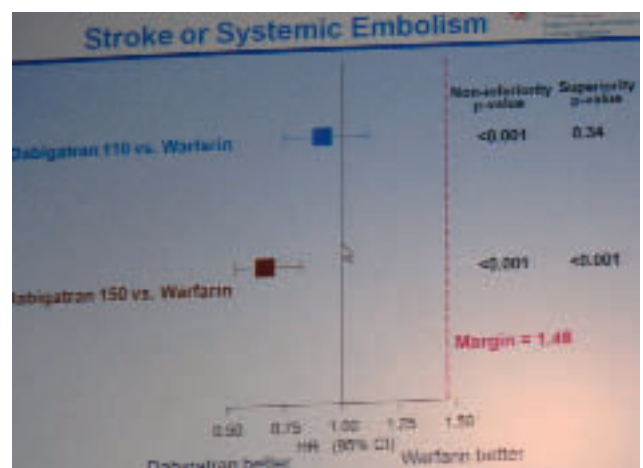
Dabigatran 150 mg reducerade stroke och embolism signifikant jämfört med warfarin ($p=0,03$). Däremot framkom ingen skillnad mellan 110 mg dabigatran och warfarin ($p=0,35$). Det framkom en signifikant minskning i hemorragisk stroke mellan dabigatran 150 mg jämfört med warfarin ($p<0,001$) men även med den mindre dosen dabigatran. Allvarlig blödning var i stort lika mellan warfarin och 150 mg dabigatran, men med dabigatran fick man betydligt färre livshotande allvarliga blödningar ($p=0,04$). Ingen skillnad i leverprover. Dyspepsi var en vanligare biverkning med dabigatran jämfört med warfarin oavsett dabigatrandos.

Slutsats

Dabigatran 150 mg minskar signifikant stroke jämfört med waran, men hade samma risk för blödning hos patienter med förmaksflimmer. Båda doser av dabigatran minskade signifikant intracerebral blödning och livshotande blödning jämfört med waran.

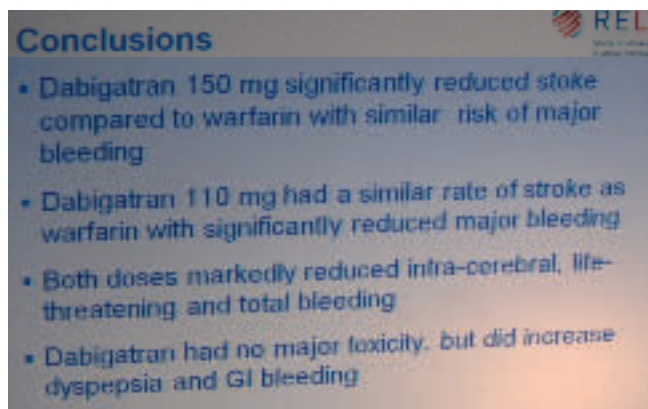
Kommentarer

Kommentaren efter presentation blev att andra studier med läkemedel ur samma grupp inte skulle avbrytas, trots de mycket positiva resultaten med dabigatran till patienter med förmaks-



Stroke of Systemic Embolism.

flimmer. Dabigatran kommer helt förändra framtida behandling av förmaksflimmer, till glädje för våra patienter. En hälsoekonomisk analys avvaktas.



Rely: Conclusions.

MADIT CRT

Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events.

Bakgrund

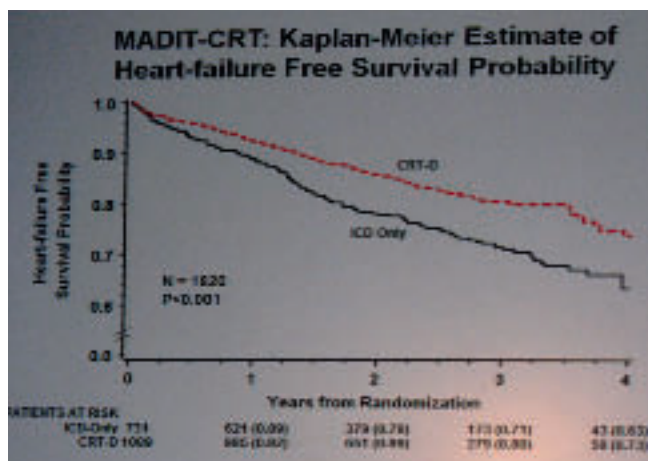
Patienter med hjärtsjukdom och nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion – mätt via EF – har en ökad risk för arytmirelaterad plötslig död eller exacerbation av hjärtsvikt. För snart sju år sedan visades i en studie – MADIT – att mortaliteten hos patienter med ovanstående diagnos minskade om de fick en inplanterbar defibrillator (ICD). Resynkroniseringsbehandling med biven-trikulär pacing av patienter med hjärtsvikt och breda QRS (> 120 msec) har också minskat antalet sjukhusinläggningar på grund av hjärtsvikt. Syftet med denna studie var att bedöma om profylaktisk CRT i kombination med ICD (CRT-ICD) skulle minska risken av mortalitet eller ickefatale hjärtsviktshändelser hos patienter med EF < 30 % och en QRS-duration > 130 msec men NYHA I och II, jämfört med enbart ICD.

Primär endpoint

Total mortalitet eller försämring i hjärtsvikt.

Design och basdata

Totalt randomiserades 1 820 patienter från 110 sjukhus i USA och Europa. 1 089 patienter fick CRT-ICD och 731 fick enbart ICD.



MADIT-CRT: Kaplan-Meier Estimate of Heart-failure Free Survival Probability.

Inklusionskriterier var patienter över 20 år, EF < 30 %, stabil medicinsk behandling, QRS duration > 130 msec och NYHA I och II. Medelföljningstiden var 2 år.

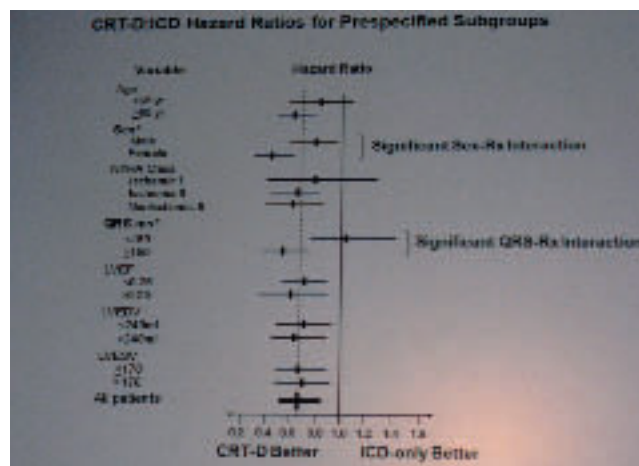
Resultat

MADIT CRT

	ICD n=731	CRT-ICD n=1 089
Antal ≥ 65 år	52	54
Män %	76	75
NYHA II %	85	86
QRS ≥ 150 msec%	65	64
EF ≥ 25 %	53	53
Betablockare%	93	93
ACE-hämmare%	77	77
Statiner %	67	67

I CRT-ICD-gruppen fann man en signifikant lägre mortalitet i hjärtsviktshändelser ($p=0,001$) under fyra år. En stor del kunde förklaras av att hjärtsvikten inte försämrades lika mycket. Ett speciellt fynd var att kvinnor hade betydligt bättre resultat än män. Även EF förbättrades klart hos patienter med CRT-ICD ($p=0,001$).

Slutsats



CRT-D:ICD Hazard Ratios for Prespecified Subgroups.

CRT-ICD minskade mortalitet och hjärtsvikt med 34 %. Enbart frekvensen av försämrade hjärtsvikt reducerades med 41 %.

Kommentarer

I en tidigare studie som presenterades samma dag – PreSCD – framkom att frekvensen insatt ICD är betydligt lägre än vad våra guidelines säger. Resultaten kom från det tyska registret. Under mer än en månad hade man på 19 hjärtrehabiliteringscentra screenat 10 612 patienter som haft hjärtinfarkt och patienter som hade EF < 30 %. Totalt ingick 2 058 patienter. Det framkom att de patienter som fick sin ICD inplanterad tidigare än 11 månader efter infarkt hade bäst effekt, ett resultat som stämmer väl överens med MADIT II-studien. Det viktigaste fyndet i undersökningen var dock att färre än 25 % fick sin ICD inom de första fyra månaderna efter infarkten, trots guidelines.



AAA

Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis.

Efter flertalet stora studier vet vi idag att ASA har varit enormt betydelsefull i sekundärpreventionen efter hjärtinfarkt. Där emot har behandling med ASA som primärprevention inte visat samma övertygande resultat. I Women's Health Study framkom ingen skillnad mellan ASA och placebo, medan resultatet i Physicians' Health Study var raka motsatsen. ABI står för ankle-brachial index och är alltså kvoten mellan det systoliska blodtrycket mätt i ankeln och det systoliska blodtrycket mätt i armen. Ett lågt värde (< 0.95) relateras till ökad risk för vaskulära händelser.

Hypotes

Kan lågdos ASA (100 mg) påvisa en reduktion av kardiovaskulära händelser (se nedan) jämfört med placebo hos personer med låg ABI-kvot.

Primär endpoint

Kombination av fatal/nonfatal koronar händelse, stroke och revaskularisering. Sekundär endpoint var bland annat total mortalitet.

Design och basdata

Totalt screenades 28 980 personer i centrala Skottland, varav 3 350 randomiserades. Inklusionskriterier var män och kvinnor mellan 50 och 80 år utan känd hjärtsjukdom, men med en ABI-kvot < 0.95 . Inga deltagare fick ha tagit ASA tidigare. Uppföljningstiden var 8,2 år. 71 % var kvinnor och medelåldern var 62 år.

Resultat

Det framkom ingen skillnad mellan ASA och placebo avseende koronara händelser, stroke och revaskularisering ($p=NS$). Ej heller framkom någon skillnad i sekundär endpoint.

Slutsats

Studien visade inget stöd för ASA jämfört med placebo hos asymptomatiske personer med lågt ABI värde.

Kommentarer

Studien talade mot ASA-profylax och man ställer sig snabbt frågan: varför? Kan det bero på att antalet kvinnor var osedvanligt högt. Studien ger alltså fortfarande ambivalenta resultat huruvida man ska rekommendera ASA vid primärprevention.

PRAGUE-7

Syftet med studien var att bedöma effekten av GP II/IIIa-hämmaren abciximab och standardbehandling hos patienter i cardiogen shock som genomgick PCI.

Resultat

Det framkom ingen skillnad mellan grupperna.

Slutsats

Negativ studie.

TRIANA

Primary Angioplasty versus Fibrinolysis in the very elderly.

Inga studier har tidigare gjorts på äldre människor avseende jämförelser mellan PCI och fibrinolys. Målet med studien var att utvärdera och jämföra effekten och säkerheten med PCI eller enbart fibrinolys hos patienter 75 år och äldre. Studien tog längre tid att rekrytera än förväntat vilket gjorde att den avbröts och endast 266 patienter inkluderades. Medelåldern var 81 år och uppföljningstiden 12 månader, 44 % var kvinnor.

Primär endpoint

Kombinationen död, reinfarkt eller allvarlig stroke efter 30 dagar.

Resultat

Det framkom ingen skillnad i primär endpoint mellan grupperna ($p=0,21$). Även resultaten efter 12 månader var identiska mellan grupperna ($p=0,31$).

Slutsats

Studien hade ingen "statistisk power" att påvisa någon förmån för PCI, men visade dock en trend. Något mer kan inte utläsas.

PROTECT

Placebo controlled Randomized study of Selective A1 adenosine receptor antagonist LW-3902 for patients hospitalized with acute HF and volume Overload to assess treatment Effect on Congestion and renal function Trial.

Studien var placebokontrollerad och visade ingen skillnad mellan grupperna.

ACTIVE-I

Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events.

Studien var en jämförelse mellan irbesartan och placebo i effekten att reducera vaskulär död, stroke, hjärtinfarkt eller sjukhusinläggning för hjärtsvikt. Det var en stor studie med cirka 4 500 patienter i vardera grupp.

Resultatet

Visade ingen skillnad i primär endpoint, vilket betyder fördel med tillägg av irbesartan till patienter med förmaksflimmer (p=0.85)

Ja, det här var en beskrivning av en del av de studier som presenterades under ESC i Barcelona. Staden har ju som bekant varit värd tidigare och både antalet besökare och utställare har ökat stadigt sedan första gången 1992. I år kom 25 104 delegater och 31 371. Totalt inlämnades 9 948 abstrakts. I ESC ingår nu 52 länder och inom ESC finns 19 arbetsgrupper. Nu förstår ni kanske varför ni ska försöka delta i denna kongress som nästa år går i Stockholm och år 2011 i Paris. Njut av detta och planera för nästa år.



Cordis®
a Johnson & Johnson company
Ground breaking. Life changing.™

When diabetes
magnifies the risk...
Focus on the
outcomes.

cypher select™ 
Sirolimus-eluting Stent

Proven safety. Proven outcomes.

 bringing evidence to life

[illegible]

FRÅN PROFESSOR TILL VINBONDE

Han har varit ordförande i Svenska Cardialogföreningen och var en av grundarna av CASAB. Numera ålderspensionär, men fortfarande flitigt anlitat föreläsare och moderator, delar Leif Erhardt sin tid mellan USA och Italien. Christer Höglund träffade honom på vingården i Piemonte.

Text och foto: Christer Höglund
E-post: kidde.noninvas@comhem.se



Utanför Agliano Terme öppnar sig dalen – Val Tiglione – och på en av kullarna, San Zeno, ligger en underbar vingård, Cascina del Cuore. Man anar redan nu vilken profession ägaren har. Agliano är en by som ligger i provinsen D'Asti i Piemonte, väster om Toscana. Just här är varenda kvadratcentimeter upplåten till vinodling och den dominerande druvan är Barbera. Många känner till Barbera d'Asti eller Barolo-viner.

Just denna vingård ägs och bebos av en svensk kardiolog, professor Leif Erhardt. Halva året här och resten av året på östkusten i USA, närmare bestämt i Rosemont, New Jersey. Många känner Erhardt sedan hans tid som ordförande i Cardiloggföreningen och också som en av grundarna av CASAB, Cardiloggföreningens aktiebolag. Erhardt slutade som professor i Malmö och flyttade till USA. Han är numera ålderspensionär men fortfarande mycket anlitad som föreläsare eller moderator runt om i världen.

Du sitter nu här i Italien och njuter och undrar varför det tagit så lång tid att få till en intervju med dig? Stämmer det?

Egentligen inte. Jag har ju varit borta från den svenska scenen i nästan 10 år och det är lätt att bli bortglömd

Varför började du läsa medicin? Fanns det några i familjen som hade den kopplingen? Du gick på Karolinska eller?

Min farfarsfar var läkare och min farfar var generalfältläkare. I min fars generation blev ingen läkare, så min mor påverkade mig i den riktningen. Av hennes fyra barn blev två läkare och två

tandläkare. Jag började på Karolinska Institutet 1963 och blev färdig leg.läk 1970.

Om jag inte minns fel började din medicinska karriär på Serafimerlasaret? Sjukhuset var litet, men effektivt och trivsamt, tycker du att det vore något att gå tillbaka till för framtiden?

Redan under medicinkursen blev jag inviterad av Gunnar Biörck att komma till kliniken. Han gav mig en trea i betyg efter kursen, klappade mig på axeln och sade ordagrant "Du har marskalkstaven i ryggsäcken, välkommen hit!"

Innan jag började på medicinkliniken arbetade jag flera år på patologen på Serafen. Där fanns en amanuensjänst som jag fick överta 1968 efter PO Wester. Att arbeta under prosektorn Hans Hadar Nordenstam var mycket lärorikt och gav insikter som jag haft glädje av hela min karriär. Då det dessutom var ont om patologer fortsatte jag att obducera under hela 80-talet. Idén till min avhandling som rörde kombinerade observationer mellan klinik och patologi på patienter som avlidit efter hjärtinfarkt kläcktes redan på patologen.

Serafen var ett unikt sjukhus. Det fanns bara medicin och kirurgi med stödjande laboratorieverksamheter. Sammanhållningen och andan var fantastisk och då de kliniska enheterna leddes av professorer (Gunnar Biörck och Kurt Franksson) var forskningen intensiv. Uppfattningen att vi skulle forska, undervisa och bedriva god sjukvård delades av all personal och uttrycket "Serafen-andan" var en verklighet. Att arbeta i denna småskaliga miljö



Leif Erhardt har en egen vinetikett och flaskorna tappas på gården.



Min erfarenhet är att det bland läkare finns ovanligt många med talang för andra verksamheter.

Leif Erhardtts vinodling ligger i Piemonte.

var en fantastisk upplevelse som definitivt gått förlorad i dagens sjukhusmastodoner och sammanslagningar av enheter.

Din lärare och överläkare var professor Gunnar Björck, hur var han? Var han din ledstjärna eller fanns det andra?

Gunnar Björck var en ovanlig person som det var svårt att komma in på livet. Jag lärde känna honom bättre är många, bland annat på en resa till Ryssland i början av 1970-talet. Vid ett tillfälle hade ryssarna lurat i mig litet för mycket av det sextio-procentiga plommonbrännvinet och Gunnar fick "bära" hem mig. Detta fick ingen annan konsekvens än att han behandlade mig som en son i fortsättningen. Gunnar var som en renässansfigur och han hade bestämda uppfattningar om vad läkaryrket innebar. Han uppfostrade all personal i vett och etikett och skrev till och med en liten handledning i hur man skulle uppföra sig vid olika tillfällen i livet, till exempel i vilken ordning man håller tal vid disputa-

tioner, bordsplacering, hur man skålar och hur man skulle klä sig. Om man klädde sig slarvigt eller hade smutsiga naglar vara han inte sen att påpeka detta och han kunde tom ha synpunkter på valet av slips! Han producerade också en stor handbok i hur olika saker skulle göras på Serafen, en föregångare till våra guidelines.

Hans förmåga att leda var unik och på de så kallade BÖL-mötena (överläkare var ovanliga på den tiden) delades uppgifter ut och vi rapporterade tillbaka vad vi fått i uppdrag att göra. Det vara mera en fråga om ordergivning, även om vi kunde ge våra synpunkter. Han hade också förmågan att handplocka begåvade personer och det är inte en slump att så många professorer kommer från Serafen; Lars Böttiger, Harry Boström, PO Wester, Göran Holm, Magnus Björkholm, Bo Angelin, Töres Theorell, Anders Hamsten och Ulf De Faire, för att nämna några. Han hade också uppfattningen att en univer-

sitetsklinik skulle vara en plantskola för blivande klinikchefer och att man inte skulle tillbringa hela sin karriär där. Även där lyckades han, se till exempel Hans Eliasch, Kjell Hellström, Pille Liljefors, Andreas Sjögren, Torbjörn Lundman, Olle Nyquist och Hans Vallin.

Ja, definitivt var han min ledstjärna i många delar, men mycket av hans ledarstil går (tyvärr) inte att upprepa idag när allt ska processas och beslutas i konsensus. Vi skulle nog behöva få tillbaks litet mera av hans excentricitet i ledarrollen, om inte annat för att få det litet roligare i vardagen.

Gunnar Björck skrev en hel del böcker som inte direkt var kopplade till medicin och föreslog också en lista på böcker för kandidaterna att läsa. Tycker du det är för lite av detta bland kolleger?

Min erfarenhet är att det bland läkare finns ovanligt många med talang för andra verksamheter; musiker, författare, och konstnärer. Många fastnar dock i "yrkesrol-

len” och kan behöva en skjuts för att lyfta blicken ovan skrivbordskanten. En bra chef stimulerar sina medarbetare att lyckas i livet, inte bara i yrket, och det försökte Gunnar på olika sätt, ofta med framgång.

Disputerade du på Serafen? Om vad? Har detta haft någon praktisk betydelse för medicinen i stort eller enbart för dig?

Jag disputerade 1974 på en avhandling som var gränsöverskridande mellan klinik och patologi. Redan innan jag började på medicinkliniken 1971, året efter det jag blev legitimerad, obducerade jag patienter från infarktavdelningen enligt ett särskilt protokoll som jag gjort tillsammans med Andreas Sjögren, min handledare. På den tiden kunde man inte mycket om de kliniska och patologiska skillnaderna mellan Q-vågs- och Icke Q-vågsinfarkter (då kallades de subendocardiella infarkter) och flera iakttagelser har fått klinisk betydelse.

EKG-diagnostiken av högerkammarsinfarkt som sedan blev föremål för flera uppmärksammade artiklar kom från avhandlingen. Jag var den förste som beskrev ST-höjningen i V4R som tecken på infarkt i högerkammaren.

Vi studerade också inlagringen av radioaktivt fibrinogen i coronartromber hos patienter som avlidit och som fått detta för att diagnostisera ventromboser. Den första artikeln i Lancet väckte stor uppmärksamhet och ledde till omfattande diskussioner om coronartrombens betydelse för hjärtinfarkt. Våra fynd tydde på att en stor del av tromben bildades sekundärt efter det att infarkten påbörjats och att det initialt var en fråga om trombocyttaggregation. Effekten av en intensiv antitrombotisk behandling i startskedet av en infarkt (och vid ACS) som förhindrar att coronartromber växer och därmed kan leda till ökad infarktstorlek har nog glömts bort idag.

Var det så att om man disputerade på Serafen, där det fanns en medicinklinik som hade en kardiolog som chef så blev

man kardiolog trots att man egentligen inte hade hela det kardiologiska panoramat?

Absolut inte. Vi blev alla utbildade i internmedicin och jag har själv arbetat på olika medicinavdelningar. Gunnar var noga med att betona att man måste behärska hela det invärtesmedicinska panoramat, och läkarna roterade mellan de olika avdelningarna.

På din tid som doktor var ju jourschemat ganska betungande. Hur gick det med familjen? Hade du inte flera barn?

På den tiden, före 7-kronorsreformen och schemalagd arbetstid var arbetsmoralen och tempot ett helt annat. Man stannade på arbetet tills man var klar och patienterna var stabila. Särskilda hjärtjourer fanns inte och man ansvarade som framjour för hela medicinkliniken inklusive infarktavdelning och akuten.

Jag hade tur som avancerade till BÖL snabbt och då slapp ligga framjour. Min dåvarande hustru och jag fick fem barn sammanlagt och visst var det ett pusslande att få allt att gå ihop. Barnflicka var ett måste, liksom god planering.

Tiden kom en dag att medicinkliniken på Serafen skulle läggas ned och flyttas till Danderyds sjukhus. Varför just till DS? Vad hände med den befintliga hjärtsektionen på DS?

Nedläggningen av Serafen 1980 ledde till en stor debatt och Gunnar Björck försökte in i det sista att stoppa det. Det stod tidigt klart att Danderyds sjukhus skulle ta över det mesta av Serafens upptagningsområde och att de flesta läkarna, bland annat kardiologsektionen, skulle flytta dit. DS var då ett landstingsdrivet sjukhus och de läkare som arbetade där var inte glada över invasionen från Serafen. Många slutade, och visst var det motståndningar i början då uppfattningen från oss Serafare var att alla läkare på ett universitetssjukhus skulle forska. Dessvärre förlorade vi professuren och blev vad man

då kallade ett universitetssjukhus med litet ”f” vilket inte hindrade oss från att bygga upp en aktiv forskning.

Det var stor konkurrens på DS? Varför flyttade du till Malmö?

Jag var på DS i 10 år och i slutskedet var jag biträdande klinikchef under Torbjörn Lundman. Stämningen på medicinkliniken och sjukhuset var mycket god och att jag flyttade hade inget att göra med konkurrens eller missnöje. Nina Rehnquist och jag hade byggt upp en organisation för klinisk forskning och allt fungerade mycket väl. Jag kände att jag ville göra något nytt och när jag blev kontaktad av Göran Berglund som tillsammans med dåvarande medicinklinikchefen Thomas Kjellström tyckte att kardiologin i Malmö behövde en utmaning tog jag den utmaningen. Sedermera kanske jag skulle få ångra detta och säga om Malmö som Sigmund Freud sade om USA när han kom hem efter sin första och enda vistelse där... ”A giant mistake”.

Du har ju haft en hel del övrig verksamhet, bland annat i Cardiologföreningen. Var detta en bra grund för din ytterligare karriär?

Jag satt i styrelsen i sex år varav fyra år som ordförande (1994-1997). Detta var definitivt en bra plattform att komma vidare in i ESC där jag bland annat var pressansvarig vid ett par kongresser, ordförande i utbildningskommittén, först en period för externa kurser (1998-2000) sedan för hela kommittén (2000-2002) då jag också satt i ESC:s styrelse. Sedan fortsatte jag i den dåvarande arbetsgruppen för hjärtsvikt och var aktivt delaktig i att omdana den till en association inom ESC. Jag slutade där efter två perioder som skattmästare häromåret.

Du var också den person som låg bakom CASAB, ett företag som få kardiologer känner till. Beskriv.

En ideell förening ska i princip inte bedriva vinstgivande verksamhet och när

vi började få ordentliga intäkter från vår nya tidning Svensk Cardiologi, våra möten och publicistverksamhet var det ett sätt att lägga dessa intäkter i ett särskilt bolag som också kunde kvitta moms i tillämpliga fall.

Du blev med åren känd som vara duktig på ekonomi, stämmer det?

Jag vet inte var det kommer ifrån egentligen, annat är att jag var delaktig i att styra upp Cardiologföreningens ekonomi och starta CASAB. Sedan var jag under ett antal år lekmannarevisor i HjärtLungföreningen.

HEART. Jag kan inte se att detta varit till någon särskild nackdel, men det är klart att i en liten stad som Malmö höll man nog koll på våra bilar.

Vad hände egentligen i Malmö innan du slutade? Det har ju historiskt alltid varit en "akademisk fejd" mellan Lund och Malmö. Var det orsaken till att du slutade?

När jag kom till Malmö 1990 låg kardiologin i träda. Det fanns bara en vårdavdelning, för infarktvård. Ett tiotal läkare tjänstgjorde, varav de flesta som var i överordnad ställning inte forskade längre.

tyd ledde till en del motsättningar, framförallt med de kollegor som inte passade att vara på en universitetsklinik och med en del sköterskor som inte gillade att delta i forskning och undervisning. Jag hade en stor ambition att sätta Malmös kardiologi på kartan. Det fanns dock ingen uttalad tanke från sjukhusledningen att MAS var ett universitetssjukhus där alla ska vara delaktiga i sjukvård, undervisning och forskning, en tydlig skillnad från både DS och Serafen. Detta gjorde det svårare att förändra verksamheten. Forskning skulle bedrivas i särskilda lokaler av särskild personal. Till detta kom en allmän ovilja till förändring bland vårdpersonalen.

Trots allt fördubblades antalet vårdplatser på några år, antalet läkare ökade till över 20 och en forskningsenhet med ett dussintal anställda skapades. Jag fick god draghjälp av ett antal yngre entusiastiska läkare som jag handledde till disputation, Ronnie Willenheimer, Charles Cline och Johan Holm. Steen Juul-Möller som basade över bandspelarlaboratoriet fick ny avancerad utrustning. Det flesta av dessa satsningar finansierades med forsknings- och industribidrag vilket var lättare att få i början av 90-talet.

Den största utmaningen var dock att Malmö saknade thoraxkirurgi som på den tiden var en förutsättning för att göra PTCA även på akuta instabila patienter.

Dåvarande chefen på röntgen Ingvar Andersson och jag uppvaktade Nils Stormby som var sjukvårdslandstingsråd i det då borgerligt styrda landstinget. Han blev eld och lågor över idén och gav oss i fria händer att bygga upp en thoraxkirurgisk enhet som också skulle ge oss möjlighet att göra PTCA (i regi av röntgen).

Motståndet från Lund var mycket stort och även inom MAS, främst på kirurgkliniken var man inte odelat förtjust eftersom thoraxkirurgin skulle ingå i kardiologin som då hade blivit en egen klinik. Jag lyckades värva ett gäng kirurger som under ledning av Jan Otto Solem byggde upp en ny vårdavdelning och operationssalar för



Leif Erhardt med sin amerikanska hustru Irene.

En liten kuriositet: när du kom till Malmö bytte du skylt på dina bilar till HEART 1 och 2. Fick du en känsla att detta var taktiskt fel i Jante-Sverige?

Jag har nog alltid tyckt om att sticka ut hakan. Det var faktiskt så att min bil hade Heart som skylt och vår andra bil hade Sweet så att när vi parkerade gällde det att stå rätt för att det skulle stå SWEET-

Man hade ingen egen ekokardiografisk utrustning och ett föråldrat bandspelarlaboratorium. Det var en enorm utmaning att försöka förbättra detta. Många undrade om jag var riktigt frisk i huvudet som flyttade från Stockholm till Malmö och jag fick rådet att "sitta i vedboden" minst i ett halvt år innan jag gjorde något. Tyvärr är jag rätt otålig och min rättframma atti-

thoraxkirurgi. Detta var en succé för alla hjärtpatienter i Malmö med omnejd och allt var frid och fröjd tills man bytte politisk ledning och Malmö fick en röd ledning.

Det blev snart klart att detta borgerliga initiativ inte hade stöd längre och nedmonteringen började ganska snart. Först måste man då bli av med mig och man skydde inga medel att hitta vägar att komma åt mig. En frilansande reporter för Arbetet började skriva negativa artiklar om satsningen och om mig. Han hade direkta kanaler till både sjukhusets ledning och personer som av olika anledningar känt sig trampade på tårna. En serie artiklar publicerades, alla med syftet att ifrågasätta mig och satsningen. Under en period öppnade man till och med min post för att hålla koll på vad jag gjorde.

Man lyckades också få med sköterskefacket i motståndet mot mig medan läkarna var lojala. Jag fick en varning i god tid av en extern konsult som vi anlitat i organisationsfrågor som sade att sjukhusledningen förberedde "ett kungsoffer", det vill säga att ge mig kicken för att hitta en syndabock. Jag kunde naturligtvis ha tagit varning och dragit ned på takten, men jag ville inte svika mitt mål att ge Malmöborna den bästa sjukvården och ha en klinik som var ledande inom området.

Allt slutade med att jag fick sparken som kardiologchef våren 1995 och jag erbjöds ett universitetslektorat som plåster på såren. Det stod redan då klart för mig att detta var en politisk åtgärd och att politikerna inte var intresserade av att MAS kardiologklinik skulle ha en plats på kartan utan skulle verka i skuggan av Lund. Ställd inför detta faktum funderade jag naturligtvis över vad jag skulle göra. Jag fick flera anbud från Stockholm men det var samma jobb igen, att vara chef och bygga upp verksamheter. Jag hade två år kvar som ordförande i Kardiologföreningen med flera intressanta projekt på gång. Vi skulle vara ansvariga för 1997 års nordiska kardiologkongress i Malmö och jag skulle vara värd för 1997 års ESC-



Leif Erhardt's vin produceras av en granne, men buteljeras på den egna gården.



Många italienska bybor kommer till Leif Erhardt för råd om hjärta och blodtryck.

kongress i Stockholm och Cardiolofföreningens 50-årsjubileum. Forskningen var aktiv med flera doktorander. Dessutom kom Stig Persson som min efterträdare och vi hade en mycket god relation med ömsesidig respekt. Så jag beslöt att stanna i Malmö och satsa på en internationell karriär. Jag kan säga att denna satsning gett mig stor personlig framgång.

Du arbetar fortfarande trots att du passerat pensionsstrecket? Du är ofta anlitad av som moderator på olika symposier? Har du någon roll kvar inom ESC?

Jag arbetar ungefär halvtid med konsultuppdrag, föreläsningar och deltagande i olika studier. Jag tillfrågas ofta om att vara moderator och att leda olika symposier. Tack vare internet kan man numera arbeta från vilken plats som helst, vilket varit en förutsättning. Jag har inte kvar några uppdrag inom ESC. Intressant nog har jag ett antal lokala bybor här i Italien som kommer till mig för råd om sina hjärtan och blodtryck. Det skadar inte att ha sin rörmokare, elektriker, slaktare och diverse vinodlare som patienter. Förändringar i medicineringen jag föreslår tas glatt emot av apotekaren som kan agera utan formella recept. Viva Italia! Jag har försökt att inte klamra mig fast vid läkaryrket och satsningen på vingården är ett uttryck för att jag tror det är bra att göra något annat efter pensionen i stället

för att sitta kvar med minskande anslag i ett mindre kontor.

Du har valt Italien som en del av ditt liv. Hur ofta är du där?

När jag slutat på MAS flyttade jag permanent till USA, där jag bor vintertid på en gård med hästar och getter. Redan för tio år sedan hade jag bestämt mig för att skaffa en egen vingård och det blev Italien då min amerikanska hustru talar italienska flytande. Vi valde Piemonte då det är mera genuint och i motsats till exempelvis Toscana inte fullt med utlänningar. Vi hittade en förfallen gård som vi fortfarande renoverar efter tio år och har cirka fem hektar vinodling. Det räcker till 30 000 flaskor, men det är för mycket för oss att hantera så vi säljer merparten av druvorna till ett kooperativ. Jag har en arrendator som sköter druvorna, men vi deltar själva i alla faser av arbetet och har nyplanterat ett hektar. En mindre del av druvorna går till oss, men vi har ännu inte en helt egen produktion så vårt vin görs av en granne. Vi har en egen etikett och tappar vinet på flaskor själva. Min dröm är att snart göra eget vin i källaren under huset för familj och vänner.

Vin, och då speciellt rödvin, tycks intressera dig? Stämmer det? Berätta om ditt vin?

Det stämmer bra. Redan hemma i Sverige hade jag en hyfsad vinkällare och samlade flaskor under många år. Vår mark har nästan bara röda druvor av typen Barbera

D'Asti och är DOC-klassificerad. Druvan kan behandlas på en mängd olika sätt. Det kan bli ett färskt vin, frizzante eller vivace med litet kolsyra. Det kan fermenteras i stål, cement eller resinkärl och drickas med eller utan särskild lagring. Man kan också göra rosévin som vi gjorde förra året. Slutligen kan det lagras i olika typer av tunnor, mest ek, som ger olika smak. Så samma druva kan ge upphov till en mängd olika viner och även blandas med till exempel cabernet, merlot och/eller sangiovese.

Hur ser du på framtiden inom kardiologin i Sverige. Har du några tips baserat på din erfarenhet?

Jag är orolig av flera skäl. Kardiologi bör vara en egen specialitet och inte ligga under internmedicin. Det nuvarande ekonomiska klimatet kan lätt göra att man slår ihop kardiologi med internmedicin och snålar med resurserna.

Större problem ser jag med den kliniska forskningen. Läkare har idag inte tid att inom ramen för sin tjänstgöring reflektera, observera, studera och samla material. Läkartätheten på till exempel MAS är inte större än på vilket sjukhus som helst i Skåne. Man tycks tro att problemet löses genom att bygga särskilda hus för forskning och genom att inrätta särskilda forskartjänster och karriärgångar. Detta är nog bra för en del forskning, men vår traditionella styrka att samla kliniska

material kommer att kraftigt försvagas. Detta gäller även läkemedelsprövningar där allt fler studier läggs utanför Sverige.

På Serafen hade alla BÖL:ar samma uppgifter oavsett om man var klinisk lärare eller landstings-BÖL och det var omsättning på tjänsterna som ledde till att färskt blod tillfördes kontinuerligt. Gott om tid fanns att forska på alla nivåer då läkartätheten var mycket bättre än idag. Vi har inte fått full kompensation i antal tjänster för det faktum att kardiologer idag gör mycket mera än vad man gjorde på 70-talet. Fokus är idag mer på produktion och kvantitet, än på kvalitet och utveckling. Ett sätt att radikalt ändra detta vore att göra universitetssjukhusen statliga och bemanna dem på ett vettigt sätt. Då kan inte landstingen lägga vantarna på de statliga bidragen och använda dem som ett sätt att fylla budgethålen. Dessutom skulle detta bättre integrera sjukvården med forskning och undervisning och de skulle inte som idag leva i olika världar.

Du var ju en av dem som startade ett blad som hette *CardiologNytt* och sedermera bytt skepnad till *Svensk Cardiologi*.

Har du tips för tidningen?

CardiologNytt var ett nyhetsblad som enbart sponsrades av dåvarande Hässle. Vi ville omdana det till en bättre tidskrift med ett bredare stöd från flera företag. Denna satsning har blivit mycket framgångsrik och tidningen har idag en etablerad plats. Allt kan bli bättre, så även *Svensk Cardiologi*. Jag saknar ett bredare engagemang från flera svenska kardiologer. I jämförelse med t.ex. den norska motsvarigheten är det färre som lämnar bidrag och man är mera fokuserad på forskning i Norge. Även om det är trevligt med bilder från olika arrangemang kanske man skulle ha ännu mer bevakning av ämnet kardiologi, forskning, utveckling och ett mer internationellt perspektiv.

Här slutar intervjun. Efter vårt samtal funderar jag en hel del över denna person, som varit mycket lyckosam – både medicinskt och ekonomiskt. Han är i botten en mycket positiv och visionär person men – från svenska ögon sett – ovanlig i ett land där man bara kan acceptera "rikedom" om man vunnit på Lotto eller varit idrottsman.

Han blev något bitter då vi pratade om tiden i Malmö, men det glömdes snart bort. Han gillar att verka ensam och säger att han kanske inte är den bästa lagspelaren.

En sida som inte kom fram under intervjun, men efter ytterligare timmars samtal, var att han hade två andra hobbies, nämligen att laga mat och gå på auktioner. Han beskrev sig själv som en samlare. Däremot var han förvånad över och ifrågasatte hur vi kunde acceptera att kardiologi inte var en egen specialitet utan integrerad i internmedicin. Kardiologin upptar ju mer än femtio procent av våra medicinska patienter. Han tycker också att läkaren borde ha ett större engagemang för sina patienter och inte enbart vara en "nine to five"-doktor. Han lever idag ett spännande liv delat mellan USA och Italien, delat mellan skötsel av getter och hästar och vinproduktion. Han är dock alltid "uppkopplad" och följer med på de stora kongresserna även om "hungern" inte är densamma som tidigare.

Enjoy life

Redaktören - på plats i Piemonte.

Anthem™ RF
CRT-P

Accent™ RF
Pacemaker



TRÅDLÖS, INTELLIGENT ÖVERVAKNING FÖR ENKLARE PATIENTHANTERING.

Accent RF och Anthem RF från St. Jude Medical är de första pacemakermodellerna med Invisilink™ trådlös telemetri, vilket möjliggör distansvård och förenklar patienthanteringen från implantation till uppföljning. Med över 50 års erfarenheter av pacing erbjuder dessa pacemakermodeller utomordentliga batterilivslängder tillsammans med intelligenta funktioner som automatiskt avkänner och justerar parametrar för att bibehålla effektiv terapi, vilket kan öka patientens säkerhet.

sjm.com



ST. JUDE MEDICAL
MORE CONTROL. LESS RISK.



"COMPOSITE ENDPOINTS"

– ÄLSKADE OCH HATADE



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

Användningen av "composite primary endpoint" (sammansatt primärt effektmått) har kommit att bli alltmer accepterad. Dock är det motiverat med särskild uppmärksamhet och reservation när slutsatser grundas på sammansatta effektmått. Detta diskuterades under ett symposium vid ESC med ett tydligt huvudbudskap – analysera varje enskilt effektmått!

det stora utbudet av intressanta symposier under årets ESC-kongress, väcktes nyfikenheten av den något banala titeln "How Should we Evaluate Clinical Trials"? De flesta tror väl sig kunna läsa, värdera och tillämpa resultat av kliniska undersökningar. Av presentationerna under detta symposium var det särskilt ett som förtjänar särskild uppmärksamhet. Den framfördes av den internationellt kände **Stuart Pocock**, universitetsprofessor i medicinsk statistik vid London School of Hygiene & Tropical Medicine, tillika chef för "Clinical Trials Research Group" vid University of London. Titeln var "Considerations in choosing and analysing composite primary endpoints".

Stuart Pocock har skrivit böcker i ämnet och hans huvudintresse är statistiska metoder i medicinsk forskning, särskilt fokuserat till kliniska undersökningars design, metoder för kontroll och rapportering av data samt epidemiologi. Han är särskilt engagerad i interventionsstudier vid kardiovaskulära sjukdomar, men är aktiv även inom andra områden som rör hälsoeffekter av miljöföroreningar, luftvägssjukdom, mm.

Primärt effektmått viktigt

Valet av ett primärt effektmått är viktigt vid planering och genomförande av en randomiserad kontrollerad klinisk undersökning som designas för att värdera t ex effekt av ett läkemedel. Det är naturligtvis glädjande att omhändertagande, utredning, diagnostik och medicinsk behandling vid kardiovaskulära sjukdomar med tiden har blivit med framgångsrik. Detta har bidragit till en fortlöpande minskning av såväl mortalitet som morbiditet.

Standardterapi har utvecklats och etablerats för många sjukdomstillstånd. Det är därför vanligen inte möjligt att jämföra nyare behandlingsalternativ med ingen behandling eller placebo av etiska skäl. En konsekvens härav är att den effekt som observeras vid tilläggsbehandling, jämfört med standardterapi, i allmänhet är liten. Både den minskade incidensen av sjukdomsrelaterade händelser och den begränsade möjligheten att erhålla signifikanta skillnader i behandlingseffekt, kräver att studier görs på stora patientpopulationer. För att göra det möjligt att genomföra randomiserade kliniska undersökningar, har man valt att använda sammansatta effektmått, särskilt i sådana studier där incidensen kliniska händelser är låg.

Tänkvärd presentation

Stuart Pocock inledde med en påminnelse om att sammansatta effektmått behövs, främst därför att enskilda effektmått oftast saknar statistisk styrka. Samtidigt är sammansatta effektmått illa omtänkta av många. De enskilda effektmåttens kliniska betydelse varierar och så gör även behandlingseffekten av en och samma terapi på olika effektmått. Sammansatta effektmått missbrukas inte sällan. De ger en förenklad bild av ett komplext sjukdomsmönster och inbjuder till slutsatser som inte motsvarar den frågeställning eller hypotes som studiens design har avsett att testa. Det är därför av avgörande betydelse vid värdering av resultatet i en klinisk undersökning, att varje enskilt effektmått analyseras och redovisas för sig. Ovannämnda belystes med följande exempel.

SAMMANSATTA PRIMÄRA EFFEKTMÅTT

- Behövs!
- Används ofta!
- Är hatade!
- Missbrukas!
- Analysera varje enskilt effektmått!

Effektmått i publicerade studier

En genomgång av 304 publicerade kardiovaskulära kliniska undersökningar i 14 medicinska tidskrifter under åren 2000-2006, visade att ett sammansatt primärt effektmått hade använts i 73% av studierna (median 3 enskilda komponenter). De enskilda komponenterna var död 98 %, hjärtinfarkt 92 %, reintervention 54 %, stroke 32 %, angina 10 %, hospitalisering 12 % och hjärtsvikt 9 %. Sammansatta effektmått förekommer således ofta i kardiovaskulära studier.

TYPHOON är en singelblind randomiserad undersökning, där effekten av läkemedelsavgivande stent (sirolimus) och metallstent jämfördes vid primär PCI, på 712 patienter med STEMI. Klinisk uppföljning gjordes 1, 6 respektive 12 månader efter proceduren. Studiens primära effektmått var sammanslaget revaskularisering i det intervenerade kärlet, reinfarkt och död relaterad till det behandlade kärlet, under ett år. Signifikant färre primära

händelser observerades bland de patienter som behandlades med läkemedelsavgivande stent (n=355), jämfört med metallstent (n=377) (26 (7,3 %) vs 51 (14,3 %), p=0.004).

Detta resultat kunde helt tillskrivas skillnaden i antalet kliniskt motiverade revaskulariseringar i det intervenerade kärlet (20 (5,6 %) vs 48 (13,4 %), p<0.001). Inga skillnader mellan grupperna observerades för antalet dödsfall (2,3 vs 2,2 %), reinfarkter (1,1 vs 1,4 %) eller stenttromboser (3,4 vs 3,6 %). Med reservation för populationens storlek visar studien tydligt hur olika en intervention kan påverka olika effektmått. Den slutsats som kan dras är att användning av läkemedelsstent minskar behovet av revaskularisering i det behandlade kärlet under ett år bland selekterade patienter med STEMI.

HORIZONS-AMI – två primära effektmått

Patienter med STEMI randomiserades till intervention med läkemedelsavgivande stent (paklitaxel, n=2 257) eller metallstent (n=749). Två primära effektmått definierades, revaskularisering i det behandlade kärlet efter ett år respektive sammansatt död, reinfarkt, stroke och stenttrombos. Studien designades för att visa att läkemedelsavgivande stent är överlägsen metallstent med avseende på behovet av revaskularisering av det behandlade kärlet och inte underlägsen i effekt på det sammansatta primära effektmåttet. Antalet revaskulariseringar i det behandlade kärlet reducerades signifikant av behandling med läkemedelsavgivande stent (98 (4,5 %) vs 54 (7,5 %), p=0.002), medan det sammansatta effektmåttet inte påverkades signifikant, jämfört med metallstent (181 (8,1 %) vs 59 (8,0 %), p=0.92).

Således visades på patienter med STEMI som genomgick primär PCI, att implantation av läkemedelsavgivande stent reducerade behovet av revaskularisering signifikant, jämfört med metallstent. Däremot observerades ingen signifikant effekt på det sammansatta effektmåttet död, reinfarkt, stroke och stenttrombos. Behandlingen med läkemedelsavgivande stent var inte signifikant underlägsen, jämfört med metallstent. Budskapet var att behovet av revaskularisering borde ha separerats från de övriga primära effektmåtten.

SYNTAX – olika effekt

I denna studie randomiserades patienter med tidigare obehandlad koronarsjukdom i tre kärl och/eller vänster huvudstam, till bypasskirurgi (n=897) eller PCI med läkemedelsstent (n=903). Primärt effektmått var sammanslaget total mortalitet, stroke, hjärtinfarkt och upprepad revaskularisering under 12 månader. Det ifrågasattes om detta var ett bra val av effektmått.

Antalet primära händelser var signifikant fler med PCI än med CABG (159 (17,8 %) vs 105 (12,4 %), p=0.002). Detta resultat kunde dock tillskrivas främst ett större antal upprepade revaskulariseringar med PCI, jämfört med CABG (120 (13,5 %) vs 50 (5,9 %), p<0.001). Varken antalet dödsfall eller hjärtinfarkter skiljde sig signifikant mellan grupperna (39 vs 30, p=0.37 respektive 43 vs 28, p=0.11), medan risken att drabbas av stroke var signifikant större med CABG, jämfört med PCI (19 vs 5, p=0.003). Resultatet i SYNTAX är ännu ett exempel på att effekten av intervention varierar på olika enskilda effektmått.

ARTS, ERACI-II, MASS-II och SoS

Mot bakgrund av att randomiserade undersökningar där den kliniska effekten av PCI med metallstent och koronarkirurgi har jämförts på patienter med koronar flerkärllssjukdom, inte har statistisk styrka att värdera interventionens effekt på olika effektmått som död, stroke och hjärtinfarkt, gjordes en metaanalys av ovannämnda studier.

De fyra studierna är alla randomiserade och omfattar tillsammans 3 051 patienter, som följdes under 5 år. Primärt effektmått var sammanslaget död, stroke och hjärtinfarkt. Sekundärt effektmått var sammanslaget det primära effektmåttet och antalet upprepade revaskulariseringar. Det visade sig 5 år efter randomiseringen att den kumulativa incidensen av primära händelser inte skiljde sig signifikant mellan de patienter som hade behandlats med PCI och stent och de som genomgått bypasskirurgi (16,7 vs 16,9 %, p=0.69, död 129 vs 125, stroke 38 vs 45 och hjärtinfarkt 100 vs 94).

Upprepad revaskularisering var däremot signifikant vanligare efter PCI än efter koronarkirurgi (379 (29 %) vs 96 (7,9 %), p<0.001). Beroende på den uttalade skillnaden mellan de båda behandlingsstrategierna i antalet upprepade revaskulariseringar, var därmed totala antalet sekundära händelser signifikant fler med PCI, jämfört med bypasskirurgi (39,2 vs 23 %, p<0.001).

Slutsatsen var att intervention med PCI och metallstent under 5 år ger ett fyrfaldigt ökat behov av upprepad revaskularisering, jämfört med bypasskirurgi. Resultatet i SYNTAX talade för att användning av läkemedelsstent möjligen kunde minska denna stora skillnad. Resultatet på enskilda effektmått i studierna, som död, stroke och hjärtinfarkt, ger ingen anledning till oro, men antalet händelser i varje studie är litet och utfallet måste värderas med försiktighet. Att överlevnaden inte skiljer sig mellan patienter som behandlas med PCI och bypasskirurgi, är i väl överensstämmelse med andra analyser som gjorts.

RITA 3

I denna studie jämfördes effekten av tidig intervention (angiografi följt av revaskularisering, n=895) och konventionell medikamentell standardbehandling (n=915), på patienter med akut koronarsyndrom utan ST-höjning. Två sammansatta primära effektmått definierades, mortalitet, icke-fatal hjärtinfarkt eller refraktär angina 4 månader efter randomisering, respektive död eller icke-fatal hjärtinfarkt efter ett år.

Efter 4 månader var det totala antalet primära händelser signifikant färre med tidig intervention, jämfört med standardbehandling (86 (9,6 %) vs 133 (14,5 %), p=0.001). Denna skillnad kunde tillskrivas signifikant färre fall av refraktär angina (39 vs 85), medan antalet dödsfall (26 vs 23) eller icke-fatala hjärtinfarkter (30 vs 34) inte påverkades.

Efter ett år observerades ingen signifikant effekt på det primära effektmått som definierats vid studiens start. RITA 3 ger således inget stöd för att tidig intervention är att föredra framför konventionell behandling när det gäller risken för död eller att drabbas av icke-fatal hjärtinfarkt i den aktuella patientgruppen. Däremot visar studien att sådan intervention minskar förekomsten av refraktär angina hos patienterna. Pocock menade att det påstående som användes efter att studiens resultat hade redovisats vid ESC-kongressen i Berlin 2002 – ”RITA 3: First Proof Intervention Saves Lives” inte var något annat än nonsens!

LIFE

Den välkända studien **LIFE** var den första primärpreventiva undersökning, där effekten av en angiotensinreceptorblockerare (ARB) (losartan, n=4 605) och en betablockerare (atenolol, n=4 588) jämfördes på ett större antal patienter med hypertoni och EKG-tecken på vänsterkammahypertrofi. Syftet med studien var att jämföra de båda medlens effekt på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Primärt effektmått var sammanlagt kardiovaskulär mortalitet, fatal och icke-fatal hjärtinfarkt samt fatal och icke-fatal stroke. Uppföljningen var i medel 4,8 år.

Utifrån denna studie har det utan reservation hävdats att "losartan förebygger kardiovaskulär morbiditet och död i större utsträckning än atenolol". En närmare granskning av studiens resultat får dock denna generella slutsats att framstå som vilseledande. Totala antalet primära händelser skiljde sig visserligen signifikant mellan losartan och atenolol (508 vs 588, RR 0.87, $p=0.021$), men varken antalet kardiovaskulära dödsfall eller hjärtinfarkter skiljde sig

En genomgång av 304 publicerade studier visade att ett sammansatt primärt effektmått hade använts i 73%.

signifikant mellan grupperna (204 vs 234, RR 0.89, $p=0.21$ respektive 198 vs 188, RR 1.07, $p=0.49$).

Att effekten på det primära effektmåttet blev signifikant till losartans förmån, kunde således tillskrivas behandlingens uttalade minskning av risken att drabbas av stroke (232 vs 309, RR 0.75, $p=0.001$), som utgjorde en av komponenterna i studiens primära effektmått.

PROACTIVE

Denna studie omfattar drygt 5 200 högriskpatienter med diabetes typ 2 och känd aterosklerotisk kärlsjukdom, som behandlades med PPAR-agonisten pioglitazon ($n=2\,605$) eller placebo ($n=2\,633$) som tillägg till övrig behandling. Uppföljningen var i medel 34 mån. Primärt effektmått var sammanslaget total mortalitet, icke-fatal hjärtinfarkt, stroke, akut koronarsyndrom, endovaskulär koronarkirurgi och benamputation). Sekundärt effektmått var sammanslaget mortalitet, icke-fatal hjärtinfarkt och stroke.

Resultatet i PROACTIVE visar tydligt att tillägg av fler enskilda effektmått inte automatiskt ökar undersökningens statistiska styrka. Medan aktiv behandling gav en signifikant effekt på antalet sekundära händelser, jämfört med placebo (301 vs 358, RR 0.84, $p=0.03$), var så inte fallet för primära händelser (514 vs 572, RR 0.90, $p=0.08$). Vid post hoc-analys valde man därför att lägga tonvikten på det sekundära effektmåttet.

Hjärtsvikt

Val av primärt effektmått vid studier på patienter med hjärtsvikt belystes. **Mortalitet** oavsett orsak (total mortalitet) är ett odiskutabelt viktigt effektmått, som det i många kliniska undersökningar på patienter med andra sjukdomstillstånd inte är realistiskt att använda. Mortalitet kan dock "späda ut" behandlingens verkliga inverkan på andra slumpvis förekommande händelser i en undersökning.

För att kunna värdera en terapi verkliga effekt på mortalitet krävs en högriskpopulation, en tillräckligt stor studie eller en metaanalys. Vid orsaksspecifik mortalitet definieras dödsorsakerna varför denna är mer fokuserad och kan i vissa fall vara statistiskt starkare.

Hospitalisering är ett viktigt effektmått vid behandling av patienter med kronisk hjärtsvikt. Att inkludera hospitalisering på grund av hjärtsvikt i primärt effektmått är ett sätt att lägga tonvikten på morbiditeten under studien. Det framhölls att endast den händelse som inträffar först bör räknas.

CHARM – intressant observation

I den uppmärksammade hjärtsviktstudien **CHARM**, behandlades

patienterna med kandesartan ($n=3\,803$) eller placebo ($n=3\,706$) och följdes under i medel 3,14 år. Studiepopulationen utgjordes av tre delar: patienter med nedsatt systolisk funktion som behandlades konventionellt, patienter med bevarad systolisk funktion och patienter med nedsatt systolisk funktion som inte tålt tidigare behandling med ACE-hämmare. Primärt effektmått var total mortalitet.

Resultatet visade att färre patienter avled med kandesartan än med placebo (886 vs 945, HR 0.91, $p=0.055$), vilket ojusterat gränsade till statistisk signifikans.

Den lägre mortaliteten kunde tillskrivas färre kardiovaskulära dödsfall med kandesartan (691 vs 769, HR 0.88, $p=0.012$). Effektmåttet i studiens tre undergrupper var

sammanslaget kardiovaskulär mortalitet och oplanerad hospitalisering på grund av försämrad hjärtsvikt. På detta mått erhöles en signifikant skillnad till kandesartans förmån (1 150 vs 1 310, HR 0.84, $p<0.0001$). Icke kardiovaskulär död påverkades inte av behandlingen med kandesartan, jämfört med placebo.

Pocock menade att det hade varit intressant även med en sekundär analys där man hade vägt enskilda komponenter mot varandra. Vidare kunde man ha observerat antalet dagar levande utanför sjukhus och sist men inte minst även inkluderat antalet upprepade hospitaliseringar och händelser, som har stor betydelse vid kronisk sjukdom.

En intressant observation i CHARM var att incidensen sammanslaget kardiovaskulär död och första hospitalisering på grund av hjärtsvikt, minskade under studiens första två år i båda behandlingsgrupperna. Därefter skiljde sig grupperna inte åt nämnvärt. Incidensen av totala antalet hospitaliseringar på grund av hjärtsvikt var relativt konstant under hela studien med kandesartan (ca 12/100 patientår), men sjönk med placebo under det första studieåret (från 18 till 16/100 patientår) och började därefter åter att stiga med placebo (till ca 22/100 patientår efter 3 år).

SAMMANSATTA PRIMÄRA EFFEKTMÅTT

är av värde:

- när inget enskilt effektmått dominerar
- vid problem med multipla enskilda primära effektmått
- därför att den statistiska styrkan ökar
- ger en total sammanfattning av behandlingseffekten

medför problem:

- vilka komponenter skall inkluderas
- komponenternas kliniska betydelse varierar
- behandlingseffekten på olika komponenter varierar
- resultat misstolkas ofta

Klart huvudbudskap

Beakta alltid en behandlings effekt på enskilda effektmått. För att optimalt möta statistiska och regulatoriska krav behövs en primär hypotes som grundas på ett enskilt effektmått. Ofta används dock sammansatta effektmått. Ur både vetenskaplig synpunkt och allmänt hälsoperspektiv är det detaljerna som har betydelse, även om de flesta studier vilar på en eller flera hypoteser. Den oundgängliga lösningen: "Make trials large enough so any important benefit becomes overwhelmingly significant!"



IMPLANTATION AV NJUR-STENT I ETT STORT NATIVT KRANSKÄRL

I väntan på utveckling av stora stent anpassade för kranskärlen har så kallade perifera stent – utvecklade för behandling av stenoser i perifera kärl – visat god korttidsprognos även på stora kranskärl. Majid Kalani, överläkare och enhetsansvarig för angioverksamheten vid Hjärtkliniken på Danderyds sjukhus beskriver behandlingen.

Text och bild: Majid Kalani

Stent avsedda för implantation i hjärtats kranskärl finns idag tillgängliga i en maximal övre storlek på 5,0 mm. När det gäller stentstorlekar >4,0 mm i diameter, rör det sig i regel om samma stent som är monterad på ballong av olika storlekar. Därför avråder man normalt från ytterligare ”överexpansion” av stentet till >5,0 mm för att undvika komplikationer som exempelvis stentfrakturer, som i sin tur kan försämra kort- och långtidsprognosen efter stentimplantation (1). Ballonger avsedda för dilatation av koronarkärl finns i en maximal storlek på 5,5 mm i diameter. Denna kan i undantagsfall användas för efterdilatation i ett stent som visar sig vara underdimensionerat i förhållande till kärlet, dock med risk för nämnda komplikation.

Fallbeskrivning

En 73-årig tidigare hjärtfrisk man sökte akut med några veckors anamnes på lättväckta bröstsmärtor i samband med även lindrig ansträngning. Vilo-EKG visade väsentligen normal bild, och troponin-värdet var negativt. Patienten genomförde ett arbets-

prov som visade klart patologisk EKG-reaktion i kombination med bröstsmärta vid låg till måttlig belastning.

I labstatus noterades för övrigt måttligt förhöjda nivåer av blodfetter och normalt blodsocker. Under diagnosen instabil angina genomgick patienten subakut utredning med koronarangiografi som visade en mycket tät (> 90 %) stenosis i proximala segmentet av höger koronarartär (Figur 1) med långsamt flöde i kärlet och generell ateromatos i övriga koronarkärl.

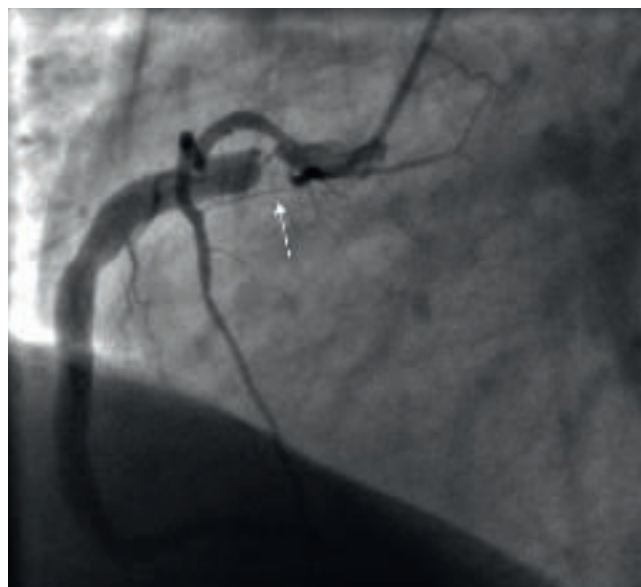
Efter predilatation med cutting-balloon undersöktes kärlet med intravaskulärt ultraljud (IVUS) som verifierade kärlets ovanligt stora diameter, 7,3 mm ostialt och i stenoserat område, 7,0 mm strax distalt om stenosen, och 6,6 mm i mellersta segmentet av kärlet (Figur 2A-B). Ytterligare dilatation genomfördes med en 4,0 mm ballong varefter man noterade en betydande recoil. Stenosen stentades därför med ett 7,0 x 17 mm perifert stent som levererades via en 7-French guiding-kateter och expanderades med 10 bar med tillfredsställande angiografiskt resultat (Figur 3). Vid återbesöket sex veckor senare var patienten anginafri och kontrollangiografi efter tre månader visade fortsatt

gott resultat utan tecken på restenos eller angiografiskt synbar intimahyperplasi (Figur 4).

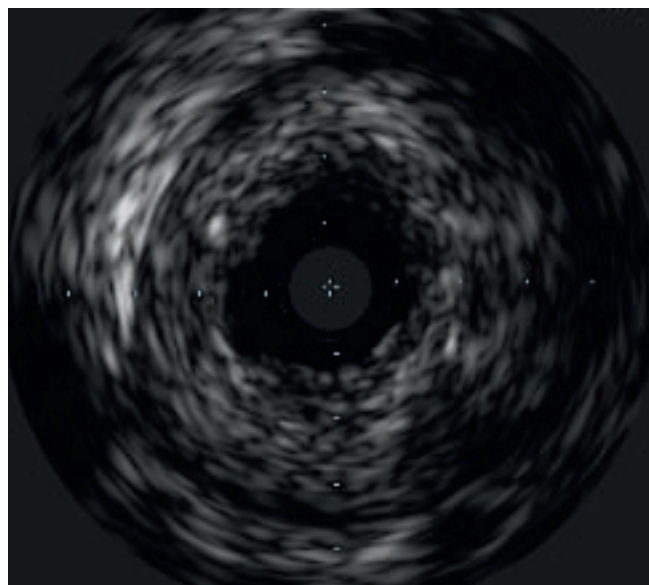
Diskussion

Behandling av stenoser i mycket stora nativa kranskärl ($> 5,5$ mm) kan vara förenad med tekniska svårigheter, bland annat på grund av avsaknad av koronarstent av lämplig storlek. I väntan på teknisk utveckling av stora stent anpassade för kranskärlen förefaller så kallade perifera stent, som används för behandling av stenoser i perifera kärl inklusive njurartärer, ha god korttidsprognos vid behandling av stora kranskärl. (2). Den största nackdelen med dessa stent är dålig flexibilitet som kan framkalla tekniska problem, till exempel vid behandling av stenoser i mid- och distala segment och vid minsta slingrighet i kärlet. Det är vidare av stor betydelse att kartlägga kärlets storlek och stenosen (kalk, tromb etc) noga med IVUS inför val av behandlingsstrategi och stentstorlek. Minst 7-French guiding-kateter rekommenderas, dels för att få gott stöd och god kontrastfyllnad av kärlet, dels för att kunna dra tillbaka en stor och klumpig stent-ballong i katetern efter implantationen.

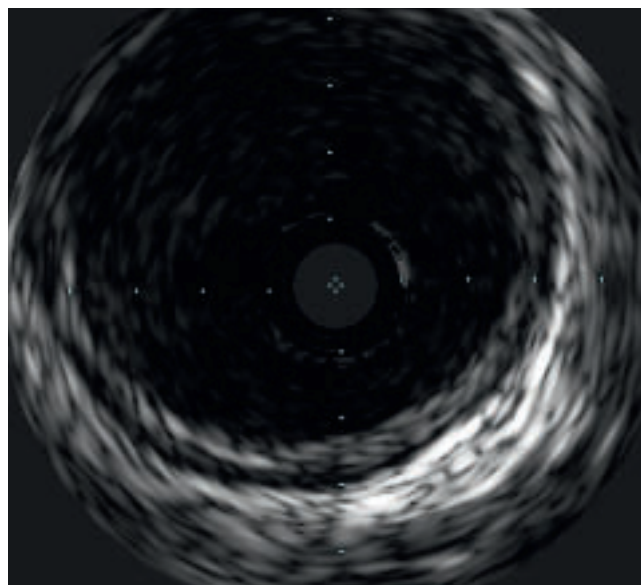
Lista på referenser finns på hemsidan.



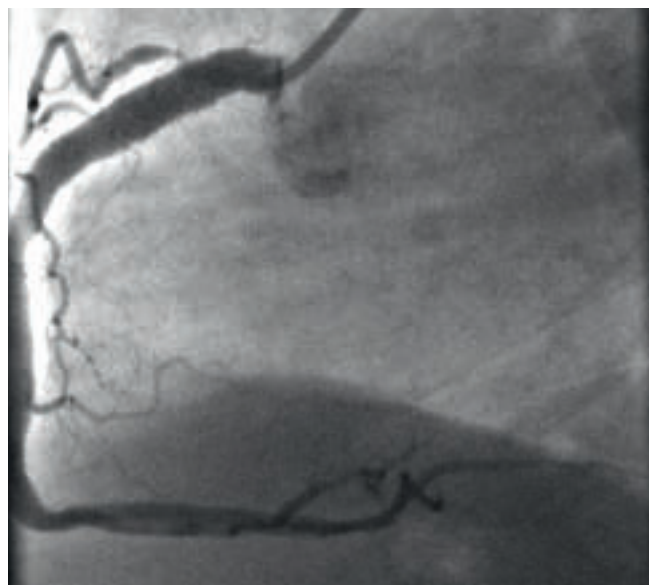
Figur 1. Tät proximal stenosis i höger koronarartär.



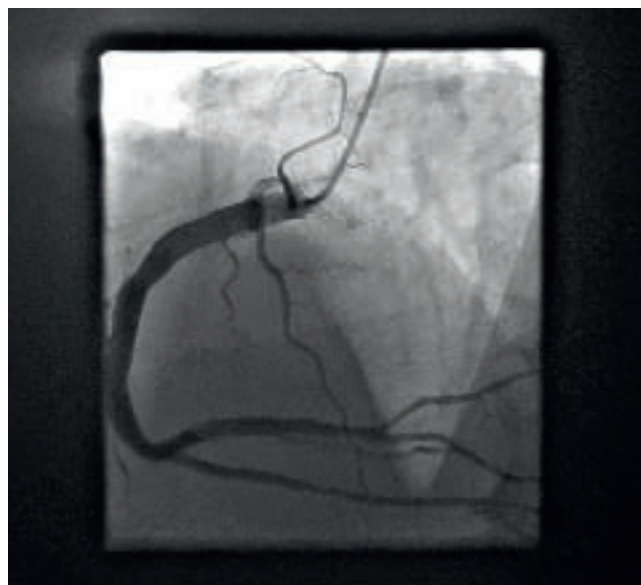
Figur 2A. Intravaskulärt ultraljud visar tät stenosis.



Figur 2B. Intravaskulärt ultraljud visar stor kärldiameter distalt om stenosen.



Figur 3. Resultat direkt efter stentimplantation.



Figur 4. Resultat 3 månader efter stentimplantation.

HDL-KOLESTEROL – FORTFARANDE ATTRAKTIV MÅLTAVLA

Stora investeringar görs idag för forskning kring lipidmetabolismen, särskilt kring HDL-partiklarnas roll och möjligheterna att medikamentellt påverka dessa och de mekanismer de är involverade i. Under ESC belystes ämnet under inte mindre än fem symposier.

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

Att tillgången till statiner har kommit att revolutionera den preventiva kardiologin, är för de flesta inte särskilt kontroversiellt. Statiner har i en lång rad interventionsstudier visats minska risken för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet såväl vid primär som sekundär prevention och bland patienter med diabetes typ 2. Riskreduktionen är i storleksordningen 25-40 %. Det stora flertalet patienter löper således trots behandling med statiner risk att utveckla kardiovaskulära händelser.

Denna patienternas stora "residualrisk" har på senare år tilldragit sig allt större uppmärksamhet. HDL-kolesterol är en viktig komponent i lipidmetabolismen och därtill en oberoende protektiv faktor som är omvänt relaterad till risken att utveckla ateroskleros. **"Low High-Density Lipoprotein Cholesterol and Coronary Heart Disease: A 21st Century Pandemic"**, var ett symposium som arrangerats av European Society of Cardiology tillsammans med European Atherosclerosis Society. Först talade



Marja-Riitta Taskinen, Helsingfors, om "Why do we face the pandemic of low high-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease"?

Kärlväggens "vakande ängel"

Efter en kort beskrivning av HDL-partiklarnas form (sfäriska och skivformade), storlek (från största HDL_{2b} till minsta HDL_{3c}) och innehåll av apolipoprotein (Apo A-I (mest lipidfattig) och Apo AII), beskrevs även kvantitativa metoder som är tillgängliga för bestämning av HDL-partiklarnas innehåll och storlek. Låg HDL-nivå definierades som <1,03 mmol/l för män och <1,29 mmol/l för kvinnor. Hög risk löper den som har <0,9 respektive <1,15 mmol/l.

Att lågt HDL-kolesterol blir allt viktigare som kardiovaskulär riskfaktor ansågs främst bero på dagens höga kaloriintag i kombination med för mycket stillasittande, med utveckling av fetma, metabola syndromet, insulinresistens och diabetes typ 2 som följd. Den aterogena triaden lågt HDL, höga nivåer av stora VLDL- och små täta LDL-partiklar är vanlig vid dessa tillstånd, likaså vid koronarsjukdom och hos patienter med olika "familjära" dyslipidemier.

Prevalensen av lågt HDL varierar stort mellan olika populationer och beroende på vilket gränsvärde som används. Resultat från undersökningar på mono- och dizygota tvillingar visar att sambandet mellan bukfetma och aterogen lipidprofil uppstår ur komplexa interaktioner mellan gener och miljö. Data från finska tvillingstudier visade att ärftligheten för HDL-kolesterol var 73 %, för medelstora HDL-partiklar 56 % och för subgrupper av HDL 46-63 %. Detta resultat talar för att medelstora HDL-partiklar och distributionen av HDL:s subgrupper står under stark genetisk kontroll. Det framhölls även att lågt HDL är en vanligare lipidstörning än familjär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi bland patienter med koronar hjärtsjukdom.

Prevalensen av lågt HDL varierar betydligt mellan olika europeiska länder. Detta visades i PanEuropean Survey, där förekomsten av lågt HDL studerades bland drygt 8 500 kvinnor och män i 11 länder, som behandlades med lipidsänkande terapi. Prevalensen lågt HDL bland kvinnor och män var i medel 40 % respektive 33 %, trots behandling med lipidsänkande medel.

Även den välkända EUROASPIRE refererades. Jämförelse av prevalensen lågt HDL i EUROASPIRE II (1999-2000, 15 länder) och III (2006-2007, 22 länder, n=8 966, 25 % kvinnor), visade att situationen har försämrats med tiden. Totalt hade prevalensen ökat från 15 till 35 % med stora variationer mellan olika länder (20-50 %).

En stor metaanalys av 7 epidemiologiska studier som omfattade nästan 105 000 patienter, varav 45 % kvinnor, visade att HDL skyddar både kvinnor och män i alla åldrar, oavsett risktillhörighet, mot att avlida i koronarsjukdom eller insjukna i kardiovaskulär sjukdom. Marja-Riitta Taskinen framhöll att HDL är kärlväggens "vakande ängel"!

HDL har många funktioner

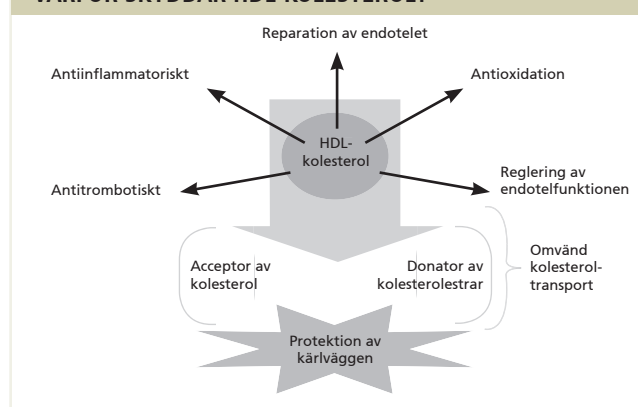
John Kastelein, Amsterdam, berättade om "Novel strategies for raising high-density lipoprotein cholesterol". Först refererades den välkända TNT-studien, där risksambandet mellan HDL-kolesterol och kardiovaskulära händelser studerades i relation till LDL-nivåer, på nästan 10 000 koronarsjuka patienter som behandlades med låg- eller högdos atorvastatin.

TNT visade att HDL var omvänt relaterad till antalet kardiovaskulära händelser under median 4,9 års uppföljning. Så var fallet, både med HDL som kontinuerlig variabel och efter indelning i

kvintiler. Även vid uttalat låga LDL-nivåer (<1,8 mmol/l) var HDL en riskprediktor. HDL-nivåerna kan höjas förutom genom olika livsstilsfaktorer även med läkemedel som statiner (ökning ≤10 %), fibrater (≤15 %), nikotinsyra (≤25 %) och CETP-hämmare (30-100 %).

Experimentellt har HDL visats skydda kärlväggen via en rad komplexa mekanismer som att reparera skadat endotel, förhindra oxidation, ha antiinflammatorisk och antitrombotisk effekt, förbättra endotelfunktionen genom stimulering av NO-produktionen, binda kolesterol, frisätta kolesterolestrar och medverka vid transport av kolesterol från perifera celler som kärlväggens makrofager till levern för utsöndring med gallan. Sistnämnda anses vara en viktig mekanism och tilldrar sig stort intresse. Det betonades dock att det inte är klarlagt vilken eller vilka av nämnda mekanismer som spelar störst roll hos människa.

VARFÖR SKYDDAR HDL-KOLESTEROL?



Vilka HDL-funktioner är viktigast hos människa? Det stora flertalet undersökningar visar att lipidsänkande terapi reducerar risken för kardiovaskulära händelser. Undantag finns dock. I **FIELD** jämfördes effekten av fenofibrat och placebo, på nästan 10 000 patienter med diabetes typ 2. Under 5 års uppföljning observerades ingen signifikant riskreduktion i den aktivt behandlade gruppen, detta trots förbättrad lipidprofil jämfört med placebo, under studiens tidiga skede. Detta nedslående resultat ansågs främst bero på att en större andel patienter i kontrollgruppen med tiden kom att behandlas aktivt med statiner och att skillnaden i lipidprofil minskade med tiden.

Bland tillgängliga lipidsänkande medel är nikotinsyra det alternativ som har den mest uttalade HDL-sänkande effekten. I **Coronary Drug Project (CDP)**, en av de tidiga studierna med lipidsänkande terapi, undersöktes effekten av olika lipidsänkande medel på drygt 8 300 män med koronarsjukdom. Nikotinsyra hade där en måttlig effekt på risken att drabbas av icke-fatal reinfarkt, men påverkade inte mortaliteten signifikant medan studien pågick.

Efter i medel 15 års uppföljning, ca 9 år efter att studien avslutats, observerades dock en signifikant minskad total mortalitet endast bland de patienter som hade behandlats med nikotinsyra, jämfört med placebo. Denna sena effekt av nikotinsyra tolkades som en följd av behandlingens tidiga inverkan på risken för icke-fatal reinfarkt, lipideffekten eller både och.

Undersökning av familjer från olika regioner i Japan visade att personer som var homocygota för brist på "cholesterol ester transfer protein" (CETP), hade en måttlig hyperkolesterolemi, kraftigt förhöjda nivåer av HDL och apolipoprotein A-1 (apo A1) och samtidigt låga nivåer av LDL och apolipoprotein B (apo B). Personer som var heterocygota för CETP-brist med CETP inom

den nedre delen av normalområdet, hade måttligt förhöjda nivåer av HDL och apo A1 samt en ökad HDL₂/LDL₃-kvot, jämfört med normala personer.

Slutsatsen var att CETP-brist tycks vara en orsak till hög HDL-nivå. Fynden från heterocygota personer talar för att CETP är involverad i regleringen av det antiaterogena HDL₂. Inga tecken på prematur ateroskleros observerades i familjer med CETP-brist. John Kastelein menade att dessa fynd identifierar en mekanism bakom HDL-höjning.

Sambandet mellan CETP i plasma och risken att utveckla koronar hjärtsjukdom undersöktes på friska kvinnor och män i **EPIC-Norfolk**. Man fann då att CETP-nivåerna var signifikant relaterade till både total-, LDL- och HDL-kolesterol i plasma. Risken för koronarsjukdom ökade signifikant med ökande CETP-kvintiler, men endast hos individer med förhöjda nivåer triglycerider (TG, >1,7 mmol/l).

Dessa data stöder hypotesen att farmakologisk hämning av CETP kan reducera risken för utveckling av koronar hjärtsjukdom, åtminstone bland individer med höga TG-nivåer. Det är därför naturligt att stort intresse knyts till farmakologisk CETP-hämning med målet att höja HDL. I **ILLUMINATE** (Svensk Cardiologi nr 2/07) värderades effekten av CETP-hämmaren torcetrapib som tillägg till en statin, på ca 15 000 patienter med koronarsjukdom eller kardiovaskulära riskekvivalenter.

Redan inom en månad efter randomiseringen observerades en förändrad lipidprofil och efter ett år hade HDL ökat 72 %, medan

likaså till rökning, kroppsvikt och bruk av annan medicinering. Monoterapi användes av 344 patienter (statiner 72 %, fibrater 17 %, resiner 4 % och nikotinsyra 7 %), medan 15 använde mer än ett lipidsänkande medel. I 95 fall var det okänt vilket medel patienterna behandlades med. Under i medel 8 års uppföljning observerades 79 kardiovaskulära händelser varav 58 fall av koronarsjukdom. Dessa nya data visade att HDL-höjning är en stark oberoende protektiv faktor för kardiovaskulära händelser (HR 0.79 för varje 0,3 mmol/l ökning av HDL. Sambandet var stabilt i olika subgrupper och oberoende av vilken typ av lipidsänkare som användes. En observation var att ju lägre LDL initialt, desto mer riskreduktion av HDL-höjning.

Skadlig farmakologisk princip?

Varför ska en ny CETP-hämmare utvecklas, efter fynden på människa att CETP-hämning med torcetrapib inte reducerar aterosklerotiska förändringar i tre studier där detta har studerats specifikt (**ILLUSTRATE**, **RADIANCE 1** och **2**) och ger skadliga effekter i en stor morbiditets- och mortalitetsstudie (**ILLUMINATE**)? Vilken kunskap finns om sambandet mellan CETP och ateroskleros?

Från djurstudier är det känt att gnagare saknar CETP och vidare att dessa är naturligt resistent mot utveckling av ateroskleros. Tillförsel av CETP till transgena råttor och möss leder till utveckling av ateroskleros i de flesta, dock inte alla modeller. Hos kaniner föreligger hög CETPaktivitet och dessa har en naturlig benägenhet för att utveckla ateroskleros. CETP-hämning hos kaniner minskar utvecklingen av ateroskleros i alla modeller, inklusive behandling med torcetrapib.

Hos människa har CETP-hämning med torcetrapib inte visats ge minskad ateroskleros, morbiditet eller mortalitet. En rad olika förklaringar till detta har föreslagits.

Både direkt toxiska effekter av torcetrapib och skadliga effekter av CETP-hämning har diskuterats, likaså skadlig interaktionseffekt mellan torcetrapib och atorvastatin. Är hämning av CETP proaterogen? Bildas en HDL-partikel som inte fungerar normalt? Har torcetrapib skadliga effekter som inte är relaterade till CETP-hämning?

Närmare analys av **ILLUMINATE** tyder på att den farmakologiska principen håller. Antalet patienter som avled i koronar hjärtsjukdom eller drabbades av icke-fatal hjärtinfarkt, var signifikant färre vid HDL-nivåer >1,8 mmol/l, jämfört med <1,55 mmol/l. Under studierna med torcetrapib observerades en signifikant höjning av både systoliskt och diastoliskt blodtryck samt fler blodtrycksrelaterade kliniska händelser i kombinationsgruppen. Vidare påverkades aldosteron och elektrolyter som natrium, kalium och bikarbonat ogynnsamt. Philip Barter menade att dessa effekter kan vara uttryck för farmakologisk inverkan av torcetrapib som inte är kopplad till CETP-hämningen. Det är känt att torcetrapib ökar blodtrycket hos råttor som inte har CETP.

Detsamma gäller analoger till torcetrapib, som inte hämmar CETP. Andra trådar påverkar inte blodtrycket ogynnsamt och är nu under utveckling. Vilken framtid har CETP-hämning som antiaterogen strategi hos människa? Aktuell kunskap är att CETP-hämning har antiaterosklerotisk effekt på kaniner och att de ogynnsamma effekterna av torcetrapib som observerats på människa kan vara orsakade av farmakologiska effekter av medlet som inte är relaterade till CETP-hämningen.

Konklusionen var att det nu är angeläget att testa hypotesen om att CETP-hämning är en antiaterosklerotisk princip på människa, med hjälp av substanser som inte har de icke CETP-relaterade farmakologiska effekter som har observerats med torcetrapib.

Lågt HDL är en oberoende riskfaktor för aterosklerotisk kärlsjukdom både vid höga och låga nivåer av LDL.

LDL och TG hade minskat 25 respektive 9 % med torcetrapib plus atorvastatin, jämfört med atorvastatin enbart. Besvikelsen blev minst sagt stor när man trots denna kraftiga lipideffekt tvingades avbryta **ILLUMINATE** i förtid. Både mortalitet och antalet kardiovaskulära händelser ökade i den grupp som behandlats med torcetrapib plus atorvastatin.

Ett intresseväckande symposium hade titeln "**High-Density Lipoprotein: Pot of Gold or Box of Pandora**"? Philip Barter, Sydney, belyste en rad frågeställningar som kommit upp med anledning av resultatet i **ILLUMINATE**. Det har spekulerats mycket i försök att finna förklaringar till det nedslående resultaten med torcetrapib.

Lågt HDL är en oberoende riskfaktor för aterosklerotisk kärlsjukdom både vid höga och låga nivåer av LDL. Vilka är då bevisen för att en ökning av HDL-nivån reducerar risken för kardiovaskulär sjukdom? Experimentellt har visats att HDL-höjning, antingen genom infusion av HDL eller genom ökad syntes av Apo A-1 via genetisk manipulation, bromsar utvecklingen av ateroskleros hos möss och kaniner. På människa är det visat i interventionsstudier med nikotinsyra och fibrater, att HDL-höjning bromsar progressen av koronarateroskleros och minskar risken för kardiovaskulära händelser. Med intravaskulärt ultraljud har även visats att infusion av HDL har en direkt antiaterosklerotisk effekt.

Framingham Offspring Study

I denna välkända landmarkstudie undersöktes om HDL-höjning efter start av lipidsänkande behandling var oberoende förenat med minskad risk för kardiovaskulära händelser. Hänsyn togs till förändringar av LDL, TG och lipidnivåer före behandling,

Kliniska studier designade för att värdera de kardioprotektiva effekterna av CETP-hämmaren **dalcetrapib** har redan påbörjats. Inom kort tas ställning till om även en annan CETP-hämmare, **anacetrapib**, skall värderas i morbiditets- och mortalitetsstudier.

Nya CETP-hämmare på väg.

Under ”**High-density lipoprotein: a fall from grace**”? presenterade John Kastelein den mest brännande nyheten när han berättade om nya trapiber som är under utveckling efter de nedslående erfarenheterna med torcetrapib. Två substanser nämndes, dalcetrapib och anacetrapib.

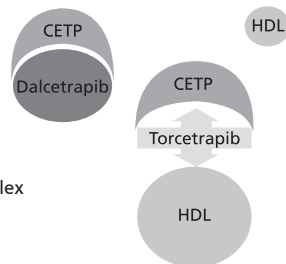
Dalcetrapib är den CETP-hämmare som har kommit längst i utvecklingen. Detta är en intressant substans som skiljer sig markant från torcetrapib både när det gäller struktur, verkningsmekanism och effekt på HDL-kolesterol. Torcetrapib binds till både CETP och HDL-partiklarna, vilket bildar ett komplex bestående av torcetrapib, HDL och CETP, som leder till att en ny typ av HDL-partikel skapas.

Dalcetrapib är en selektiv CETP-hämmare som binds enbart till CETP och hindrar därmed detta från att binda sig till HDL. Denna skillnad mellan substanserna resulterar i att dalcetrapib och torcetrapib har olika inverkan på lipidmetabolismen men även olika kliniska effekter. Direkta jämförelser visar att dalcetrapib inte ger någon blodtryckshöjning. Inte heller tycks aldosteron och elektrolytbalans förändras av dalcetrapib.

EGENSKAPERNA SKILJER

Dalcetrapib binds selektivt till CETP

Torcetrapib binds till både CETP och HDL och bildar ett komplex



”**dalcetrapib HDL Evaluation, Atherosclerosis & Reverse cholesterol Transport (dal-HEART) Program**” är ett omfattande kliniskt prövningsprogram, där syftet är att testa hypotesen om att HDL-höjning genom CETP-hämning reducerar risken att utveckla kardiovaskulär sjukdom.

Programmet består av tre delar. ”**dal-OUTCOMES**” är en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie, där 15 600 patienter som nyligen hospitaliserats på grund av akut koronarsyndrom, skall inkluderas. Här kommer effekten av dalcetrapib på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet att värderas.

”**dal-VESSEL**” är en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie, som omfattar 450 patienter med koronarsjukdom eller riskekvivalenter för sådan sjukdom. Syftet är här att med modern teknik undersöka effekten av dalcetrapib på endotelfunktion. ”**dal-PLAQUE**” är en randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie på 100 patienter med koronar hjärtsjukdom. Syftet är här att undersöka effekten av dalcetrapib på aterosklerotiska plaque med hjälp av PET, datortomografi och MR. **dal-HEART** är ett spännande forskningsprojekt som omges av stora förväntningar och kommer att följas med stort intresse över hela världen.

HDL är måltavlan

Stephen Nicholls, Cleveland, talade om ”**Novel high-density**

lipoprotein raising strategies”. Han påminde om att lipid-sänkande behandling med statiner i en lång rad studier, såväl primär som sekundärpreventiva och på högriskpatienter, har visats minska risken för utveckling av kardiovaskulära händelser och mortalitet. Den observerade riskreduktionen har varit i storleksordningen 25-40 %.

Det stora flertalet statinbehandlade patienter (ca 60-75 %) har således en kvarstående risk för kardiovaskulära händelser. Denna residualrisk har under senare år kommit att uppmärksammas alltmer. Statinernas uttalade effekt på företrädesvis LDL-kolesterol tillsammans med medlens pleiotropa effekter räcker inte till för att åstadkomma en fullständig riskreduktion. Den kvarstående risken under statinbehandling kan hänga samman med medlens ringa HDL-höjande effekt.

Lågt HDL är en komponent i en aterogen lipidprofil och förekommer inte sällan tillsammans med små täta LDL-partiklar och höga TG. Lågt HDL är en oberoende riskfaktor och har vidare relaterats till metabola störningar och sjukdomstillstånd som fetma, det metabola syndromet, insulinresistens och diabetes typ 2. Data från TNT-studien visade att HDL är en prediktor för kardiovaskulära händelser även när LDL-nivåerna är så låga som <1,8 mmol/l. Bland patienter med aterosklerotisk hjärtsjukdom har lågt HDL visats vara betydligt vanligare än högt LDL. Experimentella data visade att HDL bromsar den aterosklerotiska processen och ger regress av aterosklerotiska förändringar.

HDL visades ha en gynnsam inverkan på både storleken hos och sammansättningen av redan etablerade aterosklerotiska plaque. Som förklaring till HDL:s antiaterogena effekter beskrev Stephen Nicholls schematiskt den omvända transporten av kolesterol från perifera celler till levern, där HDL anses spela en nyckelroll. Vidare nämndes andra tänkbare mekanismer (se presentationen av John Kastelein).

Farmakologiska principer idag.

Bland tillgängliga möjligheter att höja HDL nämndes först förändrad livsstil med viktnedgång (ca 10 %). Behandling med statiner ger en HDL-ökning i samma storleksordning, vilket bidrar till att bromsa progress av aterosklerotiska plaque. De gynnsamma effekterna av fibrater på sjukdomsprogress och kliniska händelser kan predikteras av storleken på HDL-höjningen.

Nikotinsyra är den mest effektiva HDL-höjaren (ca 25 %) som är tillgänglig och har dokumenterats både bromsa sjukdomsprogress och reducera antalet kliniska händelser. Nikotinsyra har ett brett spektrum av lipideffekter genom att påverka lipasaktiviteten i adipocyter, varvid hydrolysen till TG och fria fettsyror (FFA) minskar. Lipideffekten blir lägre nivåer av LDL och VLDL samt en ökning av HDL.

En välkänd önskad farmakologisk effekt av nikotinsyra är den kutana vasodilationen som orsakar besvärande ”flush” hos många patienter. Mekanismen bakom denna bieffekt är välkänd. Nikotinsyra binds till Langerhans celler i epidermis varvid vasodilaterande prostaglandin PGD₂ produceras och frisätts. PGD₂ binds i sin tur till PG-receptorer i hudens kärl med vasodilation som följd. Vid ett annat symposium berättades att ett kombinationsmedel med nikotinsyra och ett antifußmedel, laropirant, har utvecklats och skall nu testas i en större studie på patienter med diabetes (HPS2-THRIVE).

Spännande forskning

Apo A-1-liknande peptider är under utveckling. Dessa är korta spiralformade peptider med både hydrofila och hydrofoba

egenskaper (amfipata). Tanken med dessa är att öka mängden cirkulerande lipidfattiga acceptorer för kolesterol. Vissa Apo A-1 liknande peptider kan administreras oralt. Störst intresse har fokuserats till D-4F, som i djurstudier visat lovande resultat och genererar antiinflammatoriskt HDL hos människa.

Fosfolipider tas upp snabbt av HDL-partiklar och ökar HDL-nivåerna. Fosfolipiderna främjar kolesteroltransport och bromsar utvecklingen av aterosklerotiska förändringar hos försöksdjur. Hos människa knyts stort intresse till effekten av ansamlingar av återbildade HDL-partiklar som innehåller fosfolipider. Lysosfingolipidernas roll i HDL-funktionen är ytterligare ett målområde för denna forskning.

Med **CETP-hämmare** erhöles tidigt lovande resultat på försöksdjur. Hos människa ger hämning av CETP reduktion av LDL och kraftigt ökning av HDL. Torcetrapib bromsar dock inte utvecklingen av ateroskleros i karotis- eller koronarkärl. Istället har användning av torcetrapib visats ge en ökad mortalitet. Torcetrapib höjer blodtrycket och har ogynnsamma effekter på elektrolyter samt ökar frisättningen av aldosteron. Mot bakgrund av dessa erfarenheter finns en oro för effekten av CETP-hämning på HDL-partiklarnas funktionsförmåga. Samtidigt är det viktigt att inte döma ut den farmakologiska principen att hämma CETP på grund av misslyckandet med en substans. Förväntningarna är mycket stora på de trapiber som är under utveckling.

Lipasaktivitet i kärlendotelet stimulerar hydrolys av HDL-partiklarnas fosfolipider och kataboliserar Apo A-1. Genetisk nedsättning av endotelial lipasaktivitet hos djur höjer HDL och bromsar utveckling av aterosklerotiska förändringar. Hög lipas-

aktivitet är förenad med låg HDL-nivå och högt koronart kalcium-innehåll hos människa. Ingen lipashämmare har nått fram till klinisk värdering.

PPAR-agonisterna har det skrivits mycket om. HDL-höjande effekt observerades i kliniska prövningar med den första generationen PPAR α och PPAR γ -agonister, vilket föreföll lovande.

Intresset har kommit att fokuseras till mer potenta substanser som aktiverar båda typerna av PPAR-receptorer. Utvecklingen av ett antal potenta agonister har dock bromsats av att medlen inte har varit tillräckligt effektiva eller att de har varit toxiska.

Stimulering av leverreceptorer är ett komplext område där spännande forskning pågår. Syftet är att öka makrofagernas ATP-bindande ABCA - och ABCG1-komplex. På denna väg har man visat en gynnsam inverkan på omvänd kolesteroltransport och utvecklingen av aterosklerotiska förändringar hos försöksdjur. Emellertid har problem uppstått på grund av samtidig uppreglering av vissa receptorer i leverceller, med ökad syntes av fettsyror och TG samt steatos som följd. Man söker nu efter substanser som är mer selektiva för makrofagernas transportkomplex.

Auditoriet påmindes slutligen om att HDL-partiklarna i cirkulationen i hög grad är heterogena med avseende på storlek, form, täthet och innehåll. Förekomsten av koronar hjärtsjukdom även vid höga HDL-nivåer, talar för att den antiaterogena skyddseffekten varierar. Den antiinflammatoriska aktiviteten hos HDL avtar hos dessa patienter beroende på en försämrad funktion hos HDL-partiklarna. Funktionen kan förbättras med statiner, Apo A-liknande peptiden D-4F och konsumtion av fleromättat fett.



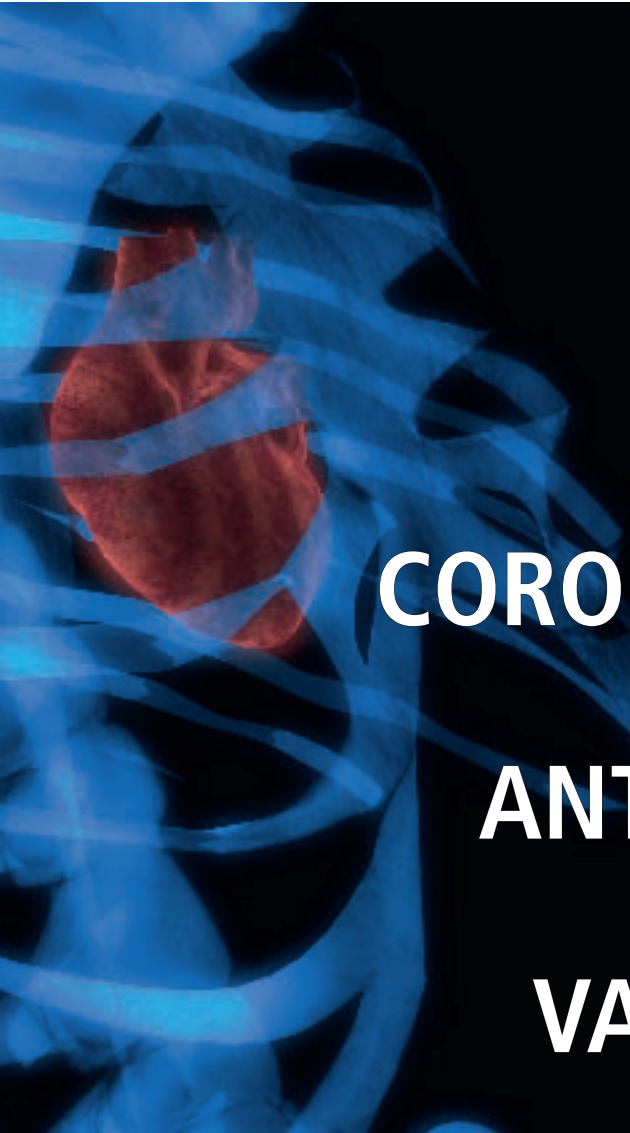
Många patienter
En doktor
CareLink™ hjälper Dig

Medtronic AB
Isafjordsgatan 1
164 21 KISTA
08-568 585 00
www.medtronic.se



Medtronic

Alleviating Pain • Restoring Health • Extending Life



KAN CT AV KRANSKÄRLEN ERSÄTTA ANNAN NON-INVASIV CORONARDIAGNOSTIK OCH MINIMERA ANTALET CORONAR- ANGIOGRAFIER? VAR STÅR VI IDAG?

Den nya generationen av CCTA-apparater erbjuder scantider under en sekund och en stråldos under 1 mSv. CCTA som non-invasivt testinstrument istället för arbetsprov, scintigram eller stresseko för coronardiagnostik ser lovande ut. Det gör även användningen av metoden i triage av patienter med bröstsmärtor på akutmottagningen. Ett paradigmskifte för coronardiagnostiken är på väg.

Text och bild: Benny Johansson, ÖL, Kardiologklinik USÖ. E-mail: benny.johansson@orebroll.se. Medförfattare: Tommy Fraser, ÖL, Medicin- och geriatrikklíniken, Lindesbergs lasarett. Carina Jansson, ÖL, Medicin- och geriatrikklíniken, Lindesbergs lasarett. Kent Emilsson, ÖL, Docent och klinikchef, Fysklin USÖ.

Diagnostik av coronarartärerna med hjälp av CCTA (Coronary Computed Tomography Angiography) har bokstavligen exploderat senast åren. Man talar nu om scantider på ett fåtal sekunder samt att det bara behövs något eller några hjärtslag för bildinsamling samtidigt som strålningsdosen gått ned med 80-90% till ett fåtal mSv utan att bildkvaliteten försämrats. Till detta kommer att patienter med högre hjärtfrekvens samt obesa patienter blivit lättare att undersöka.

Valideringen av metoden har fortskridit. Flera multicenterstudier gentemot kranskärlsröntgen avseende signifikanta stenoser (> 50% förträngning av kärlumen) har publicerats med

lovande resultat. Ett flertal singlecenter-studier har antytt att CCTA är överlägset arbetsprov, myocardscint och stresseko för coronardiagnostik och dessutom förefaller metoden mycket lovande som instrument för triage (prioritering) på akutmottagningen av patienter med bröstsmärtor, något som är ett stort kliniskt och ekonomiskt problem i dessa dagar.

Om dessa resultat håller i större randomiserade prospektiva multicenterstudier och stråldosen går ned under 1 mSv torde nog ett paradigmskifte vara nära förestående inom detta område. Detta kommer att kraftigt förändra arbetssättet hos primärvården, fys lab, kardiologen inklusive kranskärlsröntgenverksamheten,

akutmottagningen och sist men inte minst röntgens verksamhet. Denna artikel försöker att belysa var vi står idag.

CCTA

Metoden inklusive tekniska data, datainsamling, utförande samt dataanalysering upp till och med 16 slice CCTA finns beskrivet i detalj av docent Anders Persson i Svensk Cardiologi från 2004 samt i en bra översiktsartikel i Läkartidningen 2008(1,43).

Det stora genombrottet kom under 2005-2006 med utvecklingen av 64 slice CCTA samt användning av "Z sharpe technology" (röntgenröret förflyttas nästan momentant periodiskt mellan två lägen) varvid man erhåller två överlappande projektioner på de 32 detektorerna, dvs 64 slices per varv (2-6). Detta förbättrade den spatiala upplösningen till 0,3-0,4mm. Samtidigt minskade gantrytiden (rotationstiden av röntgenrör samt detektorer) till 330ms. Eftersom bara halva gantrytiden behövs för att rekonstruera en 3D-bild av kranskärl (resterande "spegelbilden") behövdes bara att hjärtat "stod stilla" under 165 ms (330 ms /2). Vid en hjärtfrekvens < 65/min är denna fas i slutet av diastole 150-200 ms vilket räcker för bildrekonstruktionen (single-segment rekonstruktion). Ett av CCTA:s största problem, rörelseartefakterna, minskade nu kraftigt och eftersom även scantiden minskade till 10-15 sek kunde de flesta patienter klara av att hålla andan.

Stråldosen landade på 8-21 mSv med dessa nya 64-CCTA om full strålning gavs under både diastole samt systole (retrospektiv EKG-triggnings) och mellan 7-14 mSv om dosen sänktes under systole till 20-40% (retrospektiv EKG-triggnings med dosmodulering) (7). Denna dos har bedömts ge en risk 1/700 för cancerutveckling under återstående livstid hos en kvinna i 60-årsåldern jämfört med 1/1900 hos en man. Högre risk ses hos kvinnor (bröstcancer, lungcancer) samt yngre patienter (8) Som jämförelse ger en normal coronarangiografi i medel ca 7 mSv, technetium-scint 10 mSv, thallium-scint 17 mSv och den årliga bakgrundsstrålningen ca 3 mSv (9). Ett antal studier finns publicerade med denna 64-MDCT-typ (2-6). En detaljerad svensk resumé av utvecklingen fram till 2007 finns publicerad i "Kardiologinytt" 2007 av författaren (10).

Problemet var att bara vissa patientgrupper var tillgängliga, dvs de med erhållen sinusrytm < 65 slag/min, stabil hjärtfrekvens med låg hjärtfrekvensvariabilitet (hjärtat återvänder till samma punkt i varje hjärtcykel), och normalt BMI (18,19). Dessutom kvarstod problemet med strålningsdosen.

Ett försök att minska stråldosen har presenterats de senaste åren i ett flertal studier där man använt prospektiv EKG-triggad strålning enligt "step and shoot-modellen" först rapporterad av Hsieh et al (11). Man bestämmer i förväg var i diastole under nästa hjärtcykel (vanligen 70% eller 75% av RR-intervallet) EKG ska trigga stråldosen (bordet är då stillastående). Mellan varje slice flyttas sedan bordet fram (step) och nästa slice erhålls (shoot). Beroende på detektorbredden (slicetjocklek) kan hela hjärtat scannas av på 3-10 slag med en scantid ned mot 4,2 - 5,6 sek (12,14). Med denna teknik har stråldosen minskat ned till 1,0-6,2 mSv med bibehållen bildkvalitet och 95-99,8% bedömbara coronarsegment (12-17). Dessutom har kontrastmängden på grund av den kortare scantiden närmast halverats ned mot 50 ml (12,14).

Detta låter mycket tilltalande, men denna approach ställer stora krav på en stabil långsam hjärtfrekvens med liten frekvensvariation, annars kan man missa tidsintervallet när hjärtat återvänder till exakt samma punkt i diastole i nästa slag. Därför har man rutinmässigt gett betablockad antingen intravenöst eller per os före undersökningen för att erhålla en hjärtfrekvens på högst 65 slag/min med en heart rate variability < 10 slag/min.

Lyckas inte detta kan bilderna i varje slice komma att ligga en





aning omlott och försämrar bildkvaliteten, framför allt om de ligger i proximala delen av kranskärlen (stair-step artefakt). Detta är ett problem om scantiden är lång vilket ökar risken för en ändrad hjärtfrekvens eller att extraslag uppträder. För att kompensera för detta läggs en "additional X-ray padding" ut, dvs man strålar med en lägre dos under en period både före och efter det planerade EKG-triggade bildfönstret och denna tilläggsperiod kan variera mellan 15–100 ms. Detta ökar naturligtvis stråldosen, men gör att man vid bildrekonstruktionen får en viss retrospektiv flexibilitet. Användandet av nitroglycerin som medför 12-21% ökning av diametern i kranskärlen och därmed ökat kontrastinnehåll används på många håll och låter tilltalande, men tilläggsvärdet av detta för ökad diagnostisk accuracy är inte klarlagt (45).

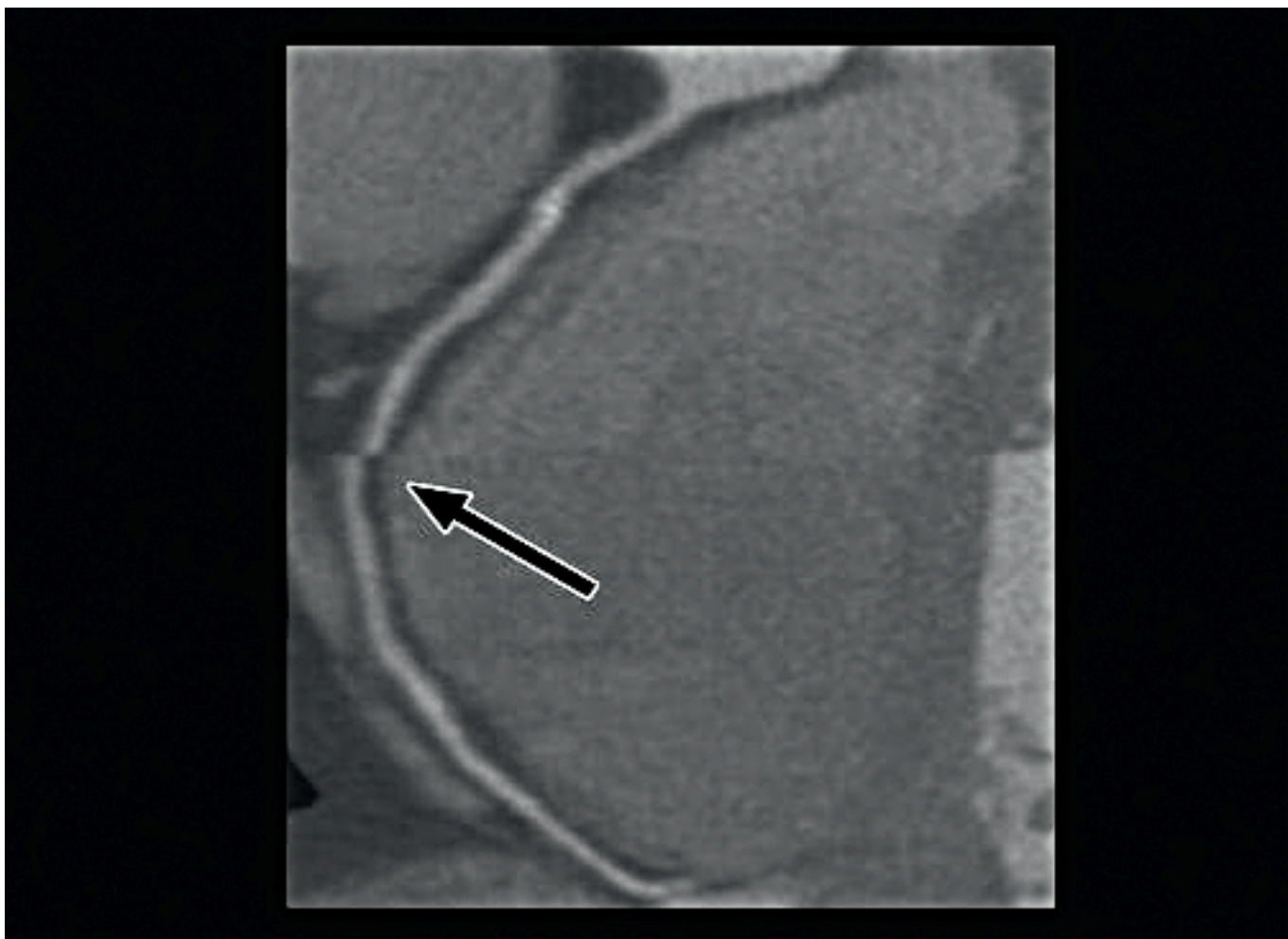
Eftersom "step and shoot-modellen" är så frekvensberoende är det ett stort problem att minst 10% av patienterna inte kan nå målet med en hjärtfrekvens < 65 slag/min av flera skäl, bl.a kontraindikation mot betablockad samt arytmier. Vid en hjärtfrekvens > 65 slag/min minskar perioden då hjärtat "står stilla" i slutet av diastole snabbt. Vid 70 slag/min är den mellan 90-150 ms och vid en hjärtfrekvens > 80 slag/min är den borta (20-22). Detta betyder att vid frekvens > 75 slag/min måste bilderna rekonstrueras under den slutsystoliska fasen när hjärtat också är stillastående. Denna period är mer okänslig för hjärtfrekvensen och varierar mellan 100-230 ms beroende på hjärtfrekvensen (23-26).

Ett första steg att lösa detta problem var Siemens nya Somatom Definition med dubbla röntgenrör (vardera med 32 detektorer) monterade i 90 graders vinkel mot varandra dvs coronarartären värderas simultant från 2 ortogonala projektioner och tidsupplösningen halveras igen ned till 83 ms (330 ms/4) eftersom varje röntgenrör bara behöver rotera 90 grader för att båda röntgenrören tillsammans skall täcka de 180 grader som krävs för erhållande av en slice (se ovan). Denna förbättrade tidsupplösning gör att man har möjligheten att undersöka patienter med högre hjärtfrekvens inklusive systolisk bildrekonstruktion även utan betablockad.

Vidare minimeras rörelseartefakterna och stråldosen blir inte högre än ca 5 mSv trots dubbla röntgenrör eftersom också scantiden mer än halveras till ca 5 sekunder. Man fann att vid sinusrytm < 70/min räckte det med diastolisk bildrekonstruktion i 90% av fallen medan resterande 10% måste ske under systole. Vid puls > 70/min ökade motsvarande siffror till 70% resp 30% med ökad strålningsdos då strålningsfönstret måste ökas (till mellan 30-80% av EKG-fasen). Vid försök att värdera kranskärlen vid förmaksflimmer sker bildrekonstruktionen nästan bara i systole och EKG-triggningen ska vara fix (ms) efter R-tagget för optimal bild.

Ett annat försök att göra hjärtfrekvensen betydelselös samtidigt som stråldos, scantid och stair-step problemet minimeras med bibehållen bildkvalitet har varit fler detektorer för att täcka hela hjärtat (ca 16 cm) inom ett eller ett fåtal hjärtslag. Siemens har lanserat sin nya 256 slice CCTA, Brilliance iCT, som har 128 detektorer x 0,625 mm, dvs en total detektorbredd på 80 mm. Den klarar därför att scanna hela hjärtat med bara 2-3 slices. Med en gantryrotations-tid på 0,27 sek har den en tidsupplösning på 135 ms, dvs det finns en potential att både göra en diastolisk rekonstruktion vid högre hjärtfrekvens samt även göra systoliska rekonstruktioner även om både det diastoliska och det systoliska fönstret riskerar att bli för litet (se ovan). Stair-step-fenomenet förflyttas ut till mer perifera och kliniskt mindre relevanta ställen för intervention.

Även scantiderna minskar till mellan 2,1-3,9 sek vid 70 resp 60 slag/min om två slices räcker. Detta medför att känsligheten nästan försvinner för pulsvariationer, i synnerhet som det finns en padding på + 15-75 ms som buffert. Dessutom minskar risken för att ett X-slag uppträder på grund av den korta scantiden. Dyker ett sådant upp finns en algoritm som i real-time känner igen ett



1. Stair-step-fenomenen.

X-slag och då pausar för att sedan fortsätta undersökningen när sinusrytmen kommer tillbaka. Detta är extremt viktigt eftersom EKG-triggningen är prospektiv och X-slaget kan förstöra en slice. I en första publicerad studie med denna CCTA-typ (77 patienter) och prospektiv EKG-triggning (step and shoot) rapporterades en stråldos på $4,0 \pm 1,0$ mSV (2,1-7,0) och en scantid på $4,5 \pm 0,9$ sek. Hjärtfrekvensen var $70,1 \pm 12,1$ slag/min (42 -102). Hela 35% av patienterna hade en hjärtfrekvens > 75 slag/min och här gjordes en prospektiv EKG-triggning i slutet av systole för bildrekonstruktionen. Bara vid en puls > 80 slag/min gavs betablockad och då iv (5 -15 mg metoprolol). Denna 256-slice CCTA verkar kunna lösa en del av de kvarstående problemen. (27).

Rybicki et al (19) har nyligen presenterat de första resultaten med Toshiba's nya Aquilion ONE som har 320 detector x 0,5 mm dvs en detektorbredd på 16 cm vilket gör att hjärtat kan scannas av på ett hjärtslag. Låter ju förträffligt. Gantrys rotations tid är dock inte snabbare än 0,35 sek = en tidsupplösning på 175 ms. Vi ser direkt enligt ovan problem med tidsfönstret i både diastole samt systole dvs bildkvaliteten borde kunna bli problematisk om inte låg pulsfrekvens kan erhållas. De första resultaten visade också att 11% av segmenten hade suboptimal kvalitet beroende på rörelseartefakter. Stråldosen var också relativt hög $6,8 \pm 1,4$ mSv trots att prospektiv EKG-triggning användes.

Det absolut senaste tillskottet på väg in i marknaderna är Siemens Somatom Definition Flash med sensationella data. Med en gantrytid på 0,28 sek har den en tidsupplösning på 75 ms (eftersom den har

två röntgenrör monterade 90 gr mot varandra). Bordshastigheten är 43 cm/sek och thorax inklusive coronarartärerna kan scannas på 0,6 sek dvs under ett hjärtslag och stråldosen anges till < 1 mSv! Rörelseartefakter samt respirations dito torde vara ett minne blott om detta håller i klinisk rutin. Man tror faktiskt inte att det är sant.

Artefakter vid CCTA.

Detta stora problem finns bra sammanfattat av Kroft et al (46). Med 64-slice CCTA kan fortfarande 3-11% av segmenten inte evalueras. Artefakterna i bilden yttrar sig bl.a som suddig bild, "blooming", stråk, missade data, stair-step-fenomen samt dålig kontrastförstärkning. Falskt positiva och negativa tolkningar av stenosgrad hänförs till bildartefakter i 91-100% av fallen där den största och absolut viktigaste orsaken är närvaron av förkalkning. Denna ger upphov till "blooming" dvs kalken ser större ut än den verkligen är och förefaller därför att ge en större påverkan av lumen (falskt positiva stenoser).

Samma problem ses vid bedömning av stent på grund av dess metallinnehåll. Mycket mindre vanliga orsaker till felaktig tolkning är rörelseartefakter av kranskärlet samt obesitas. Beam hardening är ett annat problem. Detta ger upphov till strålfartefakter eller "cupping", dvs strukturer, framför allt ben, ser mindre täta ut där benet är som tjockas beroende på att fotonerna i X-strålen har olika energinivåer. Brusnivån i bilden är en annan besvärande faktor och beror på många faktorer (bl.a fetma). Exempelvis kan

en halvering av brusnivån erhållas antingen genom en 4-faldig ökning av stråldosen med dess risker eller en dubbling av vald snitt tjocklek (= halverad upplösning).

Validering av metoden i korthet

(En detaljerad studiegenomgång kan erhållas av författaren).

CCTA gentemot coronarangiografi vad gäller signifikanta stenoser ($\geq 50\%$).

CCTA har fortlöpande validerats i mer än 30 studier (>2000 patienter) mot coronarangiografi med först 16-slice CCTA och på senare år med 64-slice CCTA, först i ett flertal single-center-studier som i detalj är redovisade i en artikel från 2007 i Svensk Cardiologi. Vid en metaanalys av 18 studier (1 329 patienter) såg man att CCTA hittade 97% av alla angiografiskt signifikanta stenoser (sensitiviteten) och om CCTA visade icke-signifikant stenoser stämde detta i 97% av fallen (negativa prediktiva värdet) (44).

År 2008 kom två multicenterstudier; CORE-64 och ACCURACY med vardera 230 resp 291 patienter där sensitiviteten för signifikant stenos var 85-95% och negativa prediktiva värdet (NPV) 83-99% med bäst resultat i ACCURACY där bara centra i USA med större erfarenhet deltog (28,29). Metoden anses vara på väg att bli validerad mot coronarangiografi för sin goda sensitivitet och för sitt mycket höga negativa prediktiva värde i nästan alla studier.

CCTA gentemot coronarangiografi vad gäller in-stent restenoser.

Studier av in-stent restenoser med tidigare CCTA-versioner, dvs

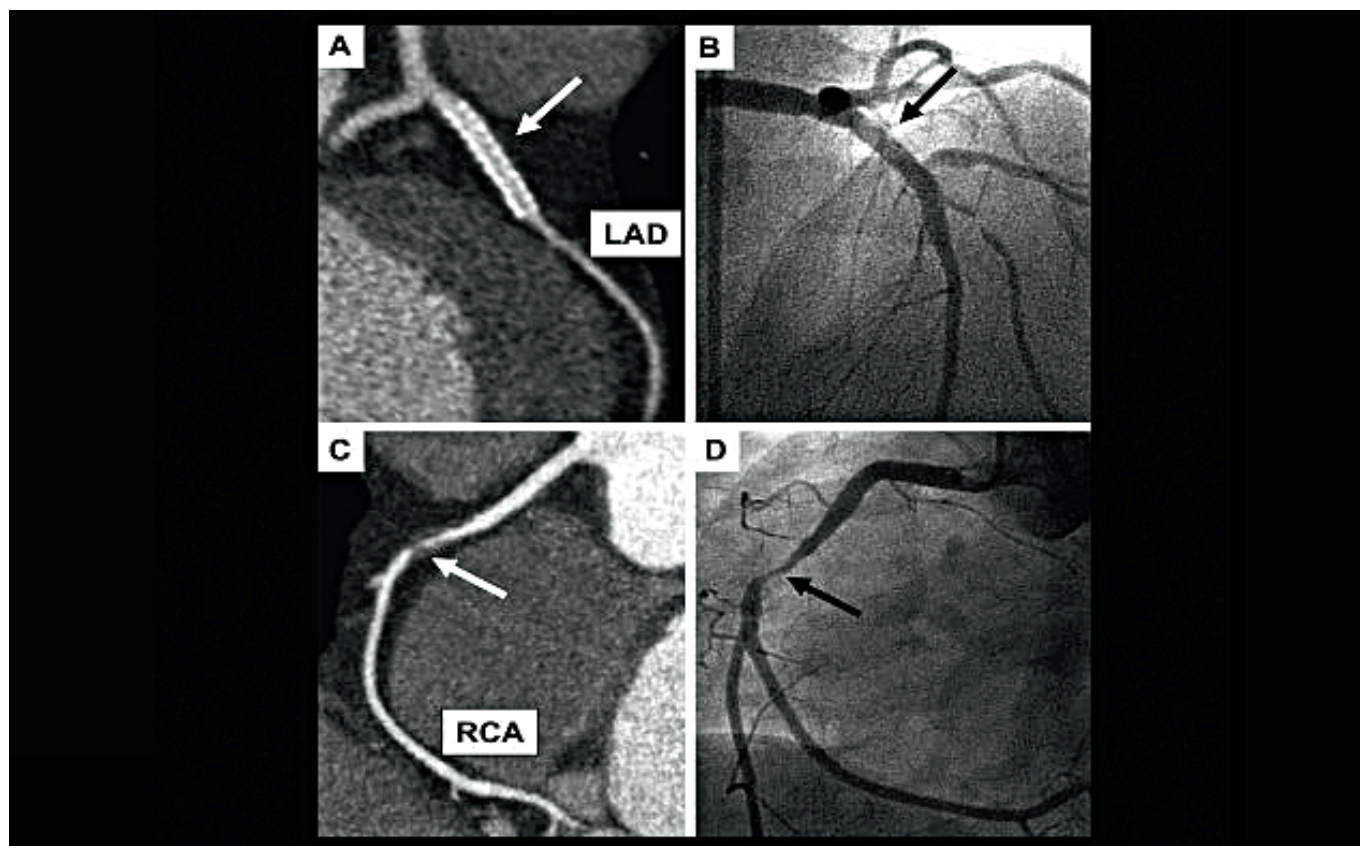
upp till och med 32-slice har inte gett goda resultat, framför allt på grund av "bloomingartefakter" från metallen samt omgivande kalk, vilket ökat antalet falskt positiva stenoser i stenten (se ovan). Med 64-slice CCTA har resultaten förbättrats betydligt. I fyra "större" studier med mellan 102 – 192 stent erhöles en sensitivitet på 86 – 95% och ett NPV 98 – 99% för signifikant in-stent restenos. Andelen exkluderade stent var 7 – 42% främst beroende på kalkinlagring (47-50).

I en precis publicerad studie från Andreini et al (51) kunde 170 av 179 stent (95%) bedömas adekvat med CCTA. Av stenten var 55% drug-eluting stent och resterande 45% bare-metal stent. Sensitiviteten var 87% och NPV 96% för detektion av in-stent restenos. Stentbortfallet som var låga 5% berodde som vanligt på "bloomingartefakter" 3,5% medan resterande 1,5% var stair-step artefakter. Största betydelsen för bedömningen hade inte oväntat stentstorleken där stent-diameter > 3 mm hade bättre resultat jämfört med < 3 mm.

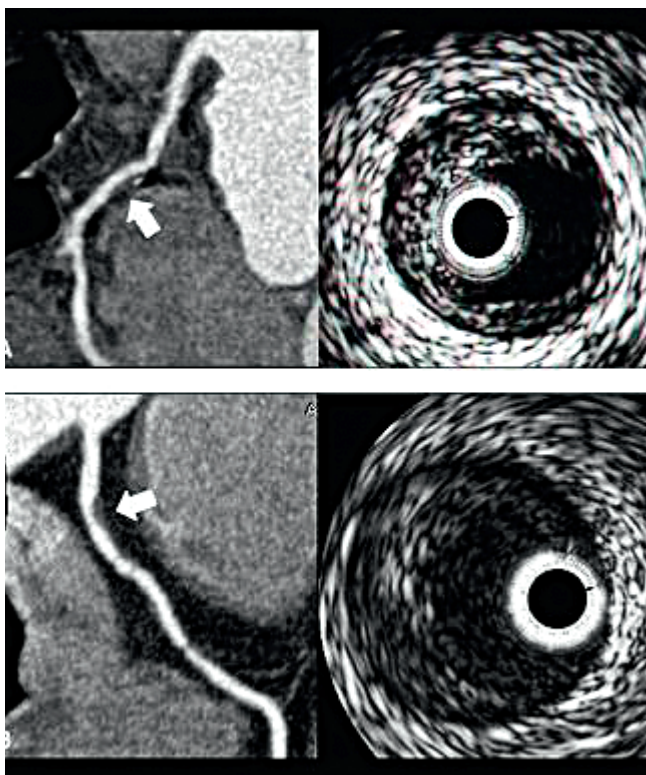
I övrigt var accuracy bättre vid tunnare stent-struts (< 0,1 mm), bare-metal stent jämfört med drug-eluting stent, kobolt-krom stent jämfört med rostfritt stål, hjärtfrekvens < 60 slag/min jämfört med > 60 slag/min och bättre vid värdering av stent i hela vänster koronarartär (oavsett lokalisering) jämfört med höger kranskärl. Däremot hade inte stentets cellkonstruktion någon signifikant betydelse.

CCTA gentemot exercise stress test, myocard-scintigram och stress-EKO vad gäller signifikanta stenoser (> 50%) med coronarangiografi som facit.

Metaanalyser av arbetsprovets värde för detektion av signifikant coronarsjukdom har visat att mellan 61-68% av alla sant coro-



2. Stent i LAD (A och B). Soft plaque i proximala höger kranskärl (C och D) Jämförelse CCTA samt coronarangiografi.



3. Soft plaque i högra coronarartären där CCTA bilden jämförs med IVUS (intravaskulärt ultraljud).

narsjuka hittas med arbetsprov. Tyvärr missas alltså ca 1/3 av patienterna med signifikant stenosis (30). Myocardscint samt stresstest ger bättre resultat. Stora metanalyser visar att 78-87% av alla med signifikant stenosis hittas men fortfarande missas ca 1/5 (31,32).

CCTA har i registerstudier samt mindre single-center studier visat klart bättre resultat än alla dessa väl beprövade metoder. I en studie på 80 patienter (26% kvinnor) hittade CCTA 91% av alla coronarsjuka jämfört med arbetsprovets 73%. Om CCTA var normal missades 9% av alla med signifikant stenosis medan 33% av de med negativt arbetsprov hade signifikant coronarsjukdom (33).

En annan studie på 100 patienter med negativt eller icke-konklusivt arbetsprov påvisade en signifikant angiografisk stenosis hos 22% av de med negativt arbetsprov och hos 39% av de med icke-konklusivt arbetsprov. Andelen tre-kärlsjuka eller huvudstamstenosis var 3,3% resp 4,9%. CCTA hittade alla signifikanta stenoser med liten överdiagnostik (34).

En större registerstudie på 994 patienter visade att CCTA hittade 91% av de med signifikant stenosis mot bara mellan 54-58% för övriga metoder (35). Mycket intressant är den pågående multi-center studien PICTURE (12 centra, 230 pat, 48% kvinnor!) där CCTA jämförs med myocardscint (coronarangiografi är facit). Preliminära resultat från de första 48 patienterna finns redovisade i Circulation. Med CCTA hittades 92% av alla signifikanta stenoser jämfört med 76% med scint. Med en negativ CCTA var risken 10% att missa en signifikant stenosis jämfört med 32% vid ett negativt scint (36).

CCTA för triage på akutmottagningen av patienter med bröstsmärtor angående ACS (akut coronart syndrom).

Flera mindre men intressanta studier har publicerats om CCTA:s potential att detektera ACS på akutmottagningen som är ett stort

kliniskt och ekonomiskt problem. Den kliniska värderingen är tyvärr inte optimal. I en studie från 2006 (37) jämfördes klinisk värdering med CCTA för prediktion av ACS hos 103 patienter på akutmottagningen; 54 + 12 år, 40% kvinnor.

Om alla patienter med låg klinisk sannolikhet skickats hem (dvs de med intermediate samt hög risk lagts in) hade nästan hälften av alla patienter med ACS missats. Om bara patienter med hög klinisk risk lagts in hade nästan 80% av alla ACS patienter missats! Med MDCT screening skulle ca 70% av patienterna kunnat skickas hem från akutmottagningen utan att någon med ACS missats. Resterande 30% av patienterna skulle behöva läggas in och 1/3-1/2 av dessa patienter skulle ha ACS. Med den kliniska värderingen måste tyvärr 100% läggas in.

En större studie ROMICAT (368 patienter; 53 + 12 år, 39% kvinnor) med samma tema, dvs triage av patienter med bröstsmärtor på AKM publicerades nyligen i JACC (38). Patienterna var planerade för inläggning på klinisk grund, men innan denna gjordes en CCTA där resultatet var blindat för den fortsatta kliniska handläggningen. CCTA visade att 50% av patienterna var coronarfriska och ingen av dessa hade ACS under vårdtiden eller MACE (major adverse cardiac events) under 6 månaders uppföljning (NPV 100%).

Alla 31 ACS-patienter fanns i de resterande 50% av patienterna med varierande stenosgrad. Om bara de patienter som uppvisade en signifikant stenosis på CCTA lagts in hade antalet patienter blivit betydligt färre men tyvärr hade 23% av de med ACS missats. Noterbart var att 20% av patienterna i studien som genomgick arbetsprov eller scint med positivt utfall ledande till negativt angiografi hade normal CCTA.

CCTA som "single-stop diagnostikum" av alla allvarliga thorakala tillstånd (coronarartärer, lungartärer samt aorta) på patienter med oklara centrala bröstsmärtor (CBS) på akutmottagningen.

Det finns ett flertal studier med CCTA och triple rule out approachen, dvs alla de tre stora differentials diagnoserna coronarsjukdom, lungemboli och dissektion kan värderas samtidigt. I en tidig studie på 69 patienter (49% kvinnor) hittade CCTA en slutgiltig både cardiell och icke-cardiell diagnos i 87% av fallen. Det negativa prediktiva värdet av CCTA var 96%, vilket är viktigt för att korrekt kunna skicka hem icke-allvarligt sjuka patienter (39).

I en annan studie på 55 patienter (36% kvinnor) detekterade CCTA genesen till patientens besvär hos 67% (lungemboli, signifikant coronarstenosis, aortaaneurysm, graft occlusion, aortadissektion samt andra diagnoser (framför allt malignitet)).

Hos övriga 18 patienter var CT negativ och 14 av dessa hade också negativa kliniska fynd inklusive uppföljning. Totalt kunde CT detektera "genesen/utesluta allvarlig sjukdom till CBS-symptomen hos 92,7% av patienterna (40).

I en studie presenterad förra året värderades 197 patienter med låg-intermediär risk för ACS på akutmottagningen med CCTA för smärtgenes. Hos 11% hittade CCTA en signifikant coronarstenosis. Övriga 89% var plaquefria eller hade icke-signifikanta stenoser. I denna grupp hittades istället icke-cardiell genes till smärtan hos 11% och hos ytterligare 14% hittades som bifynd andra kliniskt viktiga icke-coronara diagnoser (41).

Dosmängden vid triple rule out med dosmodulering har belysts i en studie från i år (42). Hos 95 patienter hittades en medeldos på 8,8 + 2,6 mSv. Vid BMI < 24,9 var medeldosen 7,1 mSv, hos överviktiga (BMI 25-29,9) var den 7,6 mSv och hos obesa (BMI

>30) uppmättes 10,3 mSv. Ålder eller kön hade därimot ingen signifikant betydelse för stråldosen.

Sammanfattning

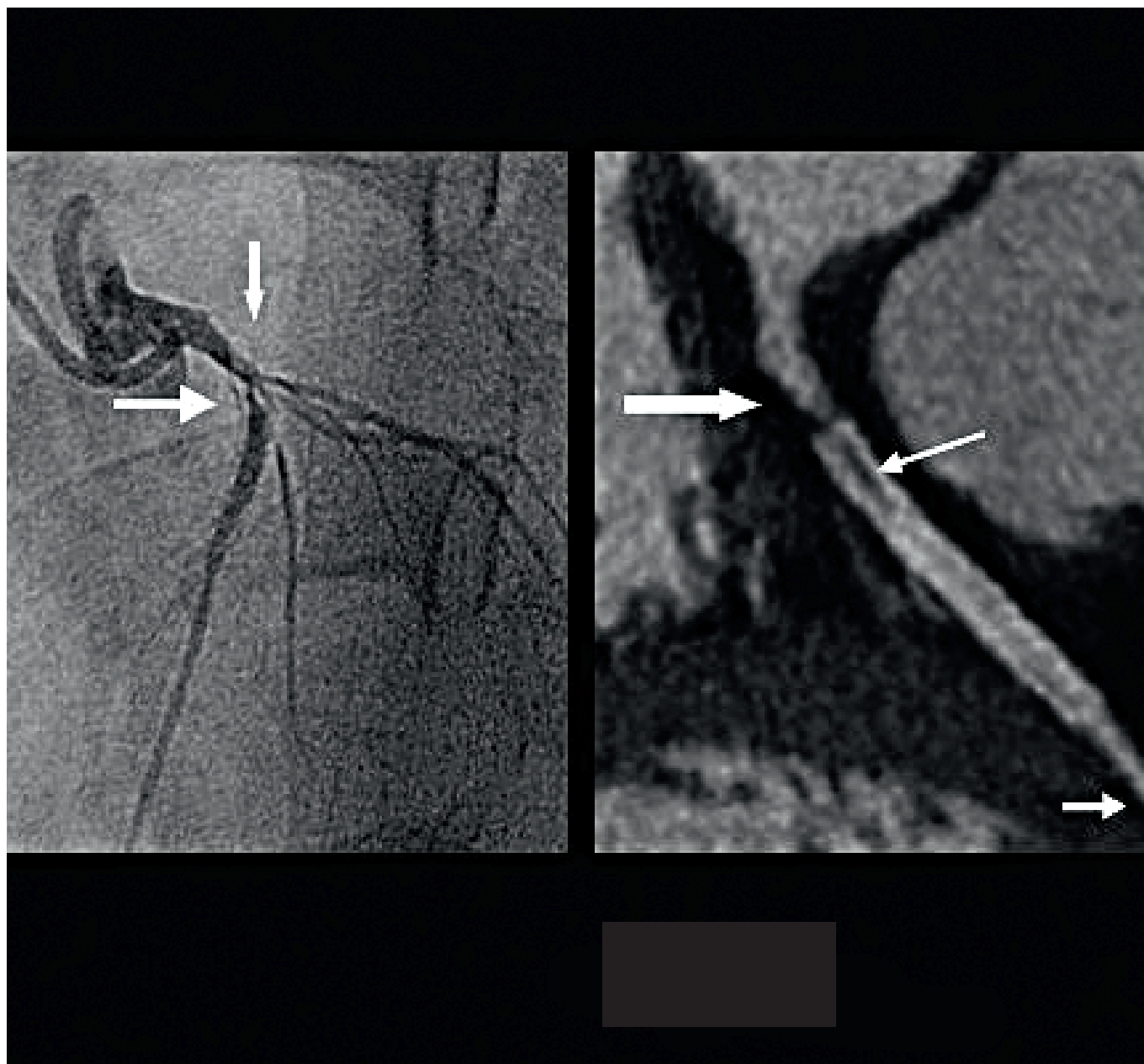
CCTA börjar bli validerad gentemot coronarangiografi då flera multicenterstudier finns. Fler och större studier krävs dock. Vad gäller CCTA som ett non-invasivt testinstrument för coronardiagnostik i stället för arbetsprov, scintigram eller stresseko är resultaten mycket lovande i single-center studier och registerstudier, men större randomiserade prospektiva multicenterstudier krävs. Även triaget av patienter med bröstsmärtor på akutmottagningen är mycket lovande, men kräver också större multicenterstudier. När dessa studier kommer medför sannolikt den nya generationen av CCTA-apparater typ Somatom Definition Flash som precis kommit till Sverige innebärande scantider under en sekund och en stråldos < 1 mSv att de flesta invändningar mot allmänt användande av metoden är borta.

Ett paradigmskifte modell större för coronardiagnostik torde i så fall vara förestående med stora konsekvenser för patienter, primärvård, slutenvård och röntgenverksamheten som kommer att kräva ett stort samarbete mellan många discipliner för optimal funktionalitet och logistik. Frågorna är många. Vad gör vi med patienterna som självklart kommer att kräva denna typ av snabba undersökning? Vem skall remittera till CCTA? Vem värderar vad 50% stenosis på CCTA har för betydelse? Vem ska remittera till angiografi? Försvinner arbetsproven, myocardscintin och stresseko?

Är det i fortsättningen etiskt acceptabelt att göra en myokardscintin, som utsätter patienter för mycket högre stråldos än CCTA? Klarar röntgenlogistiken om alla med bröstsmärtor på AKM ska genomgå CCTA dygnet runt? Den spännande framtiden är nog "tyvärr" här mycket snart. Frågan är om ansvariga inom sjukvården har insett detta och börjat förbereda sig för den?

Lista på referenser finns på hemsidan.

4. Höggradig stenosis före stent i LAD samt proximalt i stentet. Angiografi kontra coronar CT-bild.



VERKSAMHETSCHEF

Kardiologen – Område 6, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Verksamhetsområde Kardiologi bedriver specialiserad hjärtsjukvård delvis för Sverige och för hela Västra Götalandsregionen samt länssjukvård för delar av Göteborg. Vi har 300 anställda, 50 vårdplatser, 6 laboratorier och omsätter 300 mkr. Verksamheten bedrivs i två sektioner, den ena inriktad mot akut och kronisk kranskärslssjukdom, den andra mot hjärtarytmier och hjärtsvikt. Vi har ett gott samarbete med andra kliniker som har nära samröre med vår verksamhet.

Vi har lång tradition av klinisk forskning och har egen forskningsenhet. Translationell forskning bedrivs i samarbete med Wallenberglaboratoriet. Området bedriver utbildning på alla nivåer.

Vår nye verksamhetschef kommer att driva en spännande utveckling med bl a utökat vårduppdrag. Vi har också ett stort engagemang i ett framtida bild – och interventionscentrum på SU. Utifrån samverkansavtalets intentioner samt de organisatoriska och ekonomiska ramar som gäller för hela sjukhuset fortsätter du att utveckla såväl organisation som arbetsformer och verksamhet. Vi, liksom sjukhuset i övrigt, arbetar fortlopande på att förbättra information, kommunikation, delaktighet, samarbete och tydlig återkoppling till både personal och patienter.

Du kommer att vara direkt underställd Områdeschefen och ingår i områdets ledningsgrupp. Du blir närmaste chef för i dagsläget åtta linjechefer. Du är legitimerad läkare med dokumenterad ledarerfarenhet och gärna någon utbildning i ledarskap. Erfarenhet av forskning och utbildning är meriterande. Vi utgår från att du tycker om att leda och utveckla människor liksom att du kommer att verka för ett gott samarbete såväl inom verksamheten som med andra verksamheter och samarbetspartner inom och utanför SU.

Välkommen att fortsätta utveckla kardiologin i en mogen miljö i Sveriges största kardiologiklinik!

Sjukhuset strävar efter att vara en arbetsplats som speglar samhällets mångfald. Sjukhuset är ett hälsofrämjande sjukhus och därmed rökfritt.

Vill du veta mer? Läs om organisation och verksamhet på www.vgregion.se.

Ring gärna vår konsult på Matcha Ledarskap, Agneta von Walter, 0733-742433.

Din intresseanmälan, som hanteras konfidentiellt, skickar du senast 15 oktober till agneta@matchaledarskap.se

VerifyNow® - Trombocytfunktionstest

Analys av:

- P2Y12 inhibitor
- GP IIb/IIIa inhibitor
- Aspirin



För mer information kontakta:
Produktspecialist Sara Winlund
070-567 09 07
sara.winlund@mediplast.com
Distribuerad för Accumetrics av: Mediplast AB

MEDI PLAST



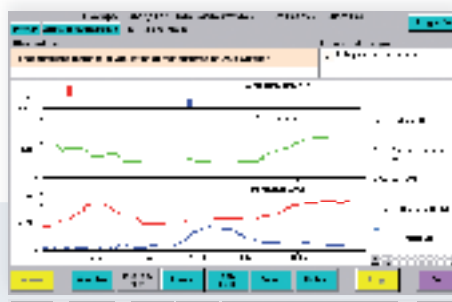
The World's **FIRST** Pacing System Approved for MRI

Designed, Tested, and Approved for MRI

SureScan™ Pacing System

EnRhythm MRI™ SureScan Pacemaker
CapSureFix MRI™ SureScan Pacing Lead

www.mrisurescan.com



PHD – Följ patientens kliniska status genom att mäta andning och aktivitet över tid

- Inklusion startar i TUTOR studien



För mer information kontakta : Sorin Group Scandinavia, Djupdalsvägen 16, 192 51 Sollentuna, info.sweden@sorin.com
www.sorin.com - www.sorin-crm.com



HJÄRTINFARKT HOS UNGA VUXNA

I sin magisteruppsats i medicinsk vetenskap kartlägger Carl Forslund riskfaktorer, angiografiska fynd och vänsterkammarfunktion utifrån ett könsperspektiv.

Text: Carl Forslund, handledare Karin Åström-Olsson

I västvärlden står hjärtsjukdomar för 50 % av alla dödsfall.

I vårt land så dör årligen ungefär 42 % av både kvinnorna och männen i hela åldersklientelet av en sådan sjukdom (1).

I Sverige har incidensen av akut hjärtinfarkt minskat med ca 5 % de senaste 20 åren. Statistiken från 2005 visar på 40 000 fall/år, det vill säga ca 110 fall/dag. Av samtliga inträffade fall är 60 % män och 40 % kvinnor. Utvecklingen skiljer sig dock mellan män och kvinnor. Från 1995-2005 har den ålderstandardiserade incidensen minskat med 12 % hos männen medan den hos kvinnorna har legat på samma nivå. En teori rörande detta faktum är att rökningen inte har minskat i lika stor utsträckning hos kvinnor. År 2003 rökte 17 % av männen och 18 % av kvinnorna i åldrarna 16-84 år (1). En annan förklaringsmodell är den ökade förekomsten av latent diabetes och metabolt syndrom i befolkningen i allmänhet, men hos kvinnor i synnerhet (2).

Risken att drabbas av hjärtinfarkt ökar kraftigt med stigande ålder. I Sverige registrerades år 2005 1 123 fall i åldersgruppen 30-49 år. Även i denna grupp tenderar männen att bli färre medan kvinnorna ligger kvar på samma nivå som i mitten på 90-talet. Samma år rapporterades i åldersgruppen 50-69 år 9 195 fall. Antalet personer som avlidit per år med akut hjärtinfarkt som underliggande dödsorsak har under perioden 1987-2005 minskat med ca 43 % (1).

Att drabbas av hjärtinfarkt i unga år är relativt ovanligt, framförallt om man är kvinna. I en amerikansk studie visade det sig att 10-årsincidensen var 12,9 på 1 000 akuta hjärtinfarkter hos män i åldersgruppen 30-34 år och 5,2 på 1 000 hos kvinnor i åldersgruppen 35-44 år (3). I en annan stor amerikansk studie konstaterades att i åldern 30-59 år var 24 % av hjärtinfarktpatienterna kvinnor. Samma studie visade också en dubbelt så hög mortalitet hos kvinnor i åldern <50 år. Denna skillnad i mortalitet är inte signifikant efter 74 års ålder (4).

Förekomst av följande riskfaktorer ökar sannolikheten att insjukna i hjärtinfarkt i samtliga åldersgrupper: rökning, hypertoni, diabetes, obesitas (framförallt bukfetma), blodfetterubbnings, psykosocial stress och hereditet för hjärt-kärlsjukdom. Interheart-

studien visade att de två största riskfaktorerna i hela populationen var rökning och ökad ApoB/ApoA1 kvot. Samma studie visade att rökare, hypertoniker, diabetiker och personer med blodfetterubbnings löper högre relativ risk att drabbas av hjärtinfarkt i unga år (5). Olika riskfaktorer har dock olika genomslagskraft mellan könen. Till exempel är rökning extra ogynnsamt hos män, medan hypertoni och diabetes påverkar kvinnor mer negativt. Hereditet är förvisso en oberoende riskfaktor, men dess stora genomslagskraft framträder framförallt vid förekomst av andra riskfaktorer. Dock verkar den ha en något större genomslagskraft hos unga och då särskilt hos kvinnor (5, 6, 7).

I de flesta organ i kroppen inklusive hjärtat ökar blodflödet vid ökad metabol aktivitet (aktiv hyperemi) (8). Det finns studier som visar att personer med hereditet för koronar hjärtsjukdom har en nedärvd svaghet i denna reglering, vilket i sin tur gör dessa personer mera känsliga för ischemi (9). En japansk nyligen publicerad artikel visade att riskfaktorsprofilen mellan Europa/USA och Japan ser något annorlunda ut. Den studien visade att hypertoni, rökning och diabetes var de enskilt största riskfaktorerna oavsett kön och ålder. Den största skillnaden mellan män och kvinnor var att hyperkolesterolemi bara var en oberoende riskfaktor hos männen (10).

Förutom att riskfaktorsprofilen skiljer sig mellan åldersgrupperna så ser de angiografiska fynden också något annorlunda ut. Den yngre patienten är i större utsträckning enkärlssjuk och vid angiografi så syns oftare en tydlig placruptur. Hos unga infarktpatienter så är LAD [Left Anterior Descending] stenosis det vanligaste fyndet oavsett kön (11,12,13). En del studier har också påvisat att flerkärlssjukdom är vanligare hos unga män medan kvinnor i större utsträckning uppvisar normala kranskärl (14).

Att unga patienter har en bättre prognos än äldre beror till stor del på att de oftare saknar komorbiditetsfaktorer som t.ex. diabetes och hypertoni (6). Diabetes patienten har en mer utbredd och distal kranskärlssjukdom än övriga med koronar hjärtsjukdom (15). Kvinnor med diabetes löper en större relativ risk än män med diabetes att drabbas av aggressiv kranskärlssjukdom (16). Ejek-



tionsfraktion (EF) postinfarkt är ett bra instrument vid bedömning av den långsiktiga prognosen. Det finns inte många studier där man har tittat på långtidsöverlevnad hos unga patienter men en amerikansk studie på 843 patienter ≤ 40 år visade att 15 års mortaliteten hos de med en EF < 30 % låg > 80 % (17). En spansk singelcenter studie visade att de med EF < 45 % och perifer kärlsjukdom hade den sämsta långtidsprognosen (18).

Mot denna bakgrund har hjärtinfarktpatienter 50 år eller yngre studerats. Studien syftar till att utifrån ett könsperspektiv kartlägga och jämföra följande parametrar: Riskfaktorer, angiografiska fynd och vänsterkammarmfunktion posthjärtinfarkt mätt med ekokardiografi.

Material och metod (patienter)

Detta är en retrospektiv registerstudie med en åldersselektad studiepopulation ≤ 50 år som diagnostiserats och behandlats för hjärtinfarkt på kardiologen Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg (SU/s).

Studiepopulation består av 98 individer 21 kvinnor och 77 män. Datainsamlingen har pågått under ett års tid (2007/01/01-2007/12/31). Samtliga patienter har genomgått koronarangiografi inom tre dagar från insjuknandet. All data har extraherats från patientjournaler och från nationella registret för hjärtintensivvård Riks-Hia. Hjärtinfarkten har diagnostiserats enligt ESC guidelines: Kliniska symtom, EKG-förändringar och biomarkörerna troponin T/I (19).

Riskfaktorer

Förekomst av rökning och hereditet för hjärt-kärlsjukdom har patienterna själva fått uppge vid inskrivning på kliniken. De som har klassificerats som hypertoniker och diabetiker är bara de med pågående medicinering vid insjuknandet. Hyperkolesterolemi har definierats enligt socialstyrelsens riktlinjer som totalkolesterol > 5 mmol/l [fastevärde]. Totalkolesterol har mätts morgonen efter insjuknade innan intag av frukost enligt gällande rutin på kardi-

ologen Su/s. Obesitas har fastställts enligt WHO: s internationella klassifikation mätt med BMI [Body Mass Index: vikten i kilogram/längden² i meter]. Övervikt ≤ 25 kg/m² och fetma ≤ 30 kg/m². Bukomfång har ej mätts.

Koronarangiografi

Kranskärlsjukdomens utbredning och signifikans har hos samtliga patienter diagnostiserats med kranskärlsröntgen. Alla stenoser som reducerat kärlumen med ≤ 50 % i minst två projektioner har bedömts som signifikanta (20).

Ekokardiografi

Hjärtfunktion posthjärtinfarkt har mätts med ekokardiografi. Detta har gjorts inom 7 dagar från insjuknandet. Vänsterkammarmfunktion har sedan bedömts enligt Riks-Hia kriterier: Ejektionsfraktion > 50 % Normalt. 40-49 % lätt nedsatt. 30-39 % måttligt nedsatt < 30 % uttalat nedsatt.

Statistik

Materialet är analyserat med chi-2 test. Signifikans föreligger vid $p < 0,05$.

Resultat

En hjärtinfarktpopulation bestående av 77 män och 21 kvinnor under 50 år har studerats. Medelålder på den kvinnliga studiepopulationen var 46 år [36-50 år], medianålder 47. Männen i studien uppvisade en medelålder på 45 år [30-50 år]. Median ålder 46.

Risk faktorer

I studien har de vanligaste förekommande riskfaktorerna såsom obesitas, rökning, hyperkolesterolemi, diabetes mellitus samt hereditet för hjärtkärlsjukdomar noterats (5). Vi kunde konstatera att det inte framkom någon signifikant skillnad mellan grupperna med avseende på obesitas som förekom i 66 %. I grupperna not-

erades ett stort antal rökare 50 %. Andelen patienter som uppvisade hyperkolesterolemi var 47 % och hereditet för hjärtsjukdomar förekom hos 40 % i den studerade populationen. Den enda signifikanta skillnaden mellan grupperna som noterades var att det återfanns fler diabetiker bland kvinnorna 24 % i förhållande till de studerade männen 8 % p 0.039.

TABELL 1. Riskfaktorer och kliniska data					
	Män		Kvinnor		P-värde
	N	%	N	%	
Diabetes	7	7,8%	5	23,8%	0,039
Ex-rökare	12	15,6%	5	23,8%	0,38
Hereditet	31	40,3%	8	38,1%	0,86
Hyperkolesterolemi	39	50,6%	8	38,1%	0,31
Hypertoni	15	19,5%	8	38,1%	0,07
Obesitas	51	66,2%	14	66,7%	0,97
BMI <25	34	44,2%	7	33,3%	0,29
BMI <30	17	22,1%	7	33,3%	0,29
Rökning	38	49,3%	11	52,4%	0,81
Tidigare hjärtinfarkt	10	3%	3	14,3%	0,88
Angiografiska fynd					
Enkärslssjukdom	42	54,5%	12	57,1%	0,83
Flerkärslssjukdom	35	45,5%	9	42,9%	0,83
LM*	1	1,3%	0	0%	0,60
LAD**	56	72,7%	16	76,2%	0,75
LCX***	31	40,3%	7	33,3%	0,56
RCA****	36	46,7%	11	52,4%	0,65
Ejektionsfraktion (EF%)					
20-30%	1	1,6%	0	0%	0,60
30-39%	8	12,9%	2	11,1%	0,91
40-49%	14	22,6%	6	33,3%	0,30
≥ 50%	39	62,9%	10	55,6%	0,81

Koronarangiografi

Samtliga 98 patienter uppvisade minst en signifikant koronarstenos. 1-kärslssjukdom noterades hos 55 % lika andel i båda grupperna. LAD stenos var det vanligaste fyndet vid koronarangiografi [73 %]. Stenosering i vänster huvudstam uppvisade endast 1 patient. Inga signifikanta skillnader rörande de angiografiska fynden kunde påvisas mellan könen [tabell 1].

Ekokardiografi

Vid undersökning av vänsterkammarfunktion postinfarkt mätt inom 7 dagar från insjuknandet kunde normal till lätt nedsatt EF >40 % diagnostiseras hos 86 % av patienterna. Inga signifikanta skillnader i vänsterkammarfunktion har registrerats mellan könen [tabell1].

Diskussion

Studien syftande till att kartlägga och eventuellt finna skillnader mellan könen i följande parametrar i samband med hjärtinfarkt i unga år <50 år: riskfaktorer, koronarsjukdomens utbredning och vänsterkammarfunktion efter genomgången infarkt. Föga oväntande så var nästan 80 % män. I samklang med tidigare genomförda studier så uppvisade även denna att rökning och hyperkolesterolemi är två riskfaktorer med starkt genomslag (18,21,22,23,24,25,26). Det faktum att 77 män och endast 21 kvinnor ingick i studien är en svaghet i studiedesignen som naturligtvis kan ifrågasättas. Men av praktiska skäl så valdes denna design.

Till skillnad från andra studier så var kvinnorna i denna överviktiga i samma utsträckning som männen (14). Det är dock svårt

att dra några slutsatser rörande obesitas på grund av materialets begränsade storlek. Överviktiga personer löper en större risk att drabbas av hjärtinfarkt i unga år. Det är även signifikant fler diabetiker och hypertoniker som är överviktiga (27). Obesitas inverkan på mortaliteten postinfarkt är dock något mer oklar, vissa studier visar till och med på en lägre mortalitet i denna grupp. Detta beskrivs ibland som "obesity paradox" (27).

Sambandet mellan obesitas (framförallt ökad bukfetma) och koronar hjärtsjukdom har visats i en rad tidigare gjorda studier (28,29). Denna riskfaktor tycks vara mer uttalad hos män än hos kvinnor(28,30). En förklaring till denna könsskillnad är att män i större utsträckning är bukfeta (31,32,33,34).

Det finns ett samband mellan obesitas och nedsatt elasticitet i artärväggen (4). Hos djur har det visat sig att nedsatt artärelasticitet är ett tidigt tecken på arterioskleros (35,36). En annan faktor som påverkar elasticiteten i negativ riktning är förhöjda nivåer av LDL-kolesterol (35,37).

Eftersom så stor andel av de studerade patienterna uppvisade förhöjd BMI så hade det varit mycket intressant att mäta bukomfånget för att på så sätt kunna göra en mer djupgående analys av riskfaktorerna mellan könen. Att denna variabel saknas får ses som en svaghet. Sambandet mellan Obesitas/bukfetma och LDL hade också varit intressant att studera då tidigare studier har visat ett direkt samband mellan LDL och förhöjt BMI (2).

Den enda signifikanta skillnaden mellan könen i den studerade populationen var att det var fler kvinnor med diabetes. Detta är ett omvänt förhållande då vi jämför alla diabetiker i Sverige.

[ca 300 000] mellan 16-84 år. 3,5 % av den manliga populationen har diagnosen diabetes medan 2,8 % av kvinnorna är diabetiker (1). Diabetes och då framförallt typ 2 ger ökad bukfetma samt förändringar i blodfetter såsom lågt HDL-kolesterol och höga triglycerider. Vissa studier visar på att kvinnor med diabetes drabbas av tidig menopaus vilket gör att östrogenets skyddande effekt mot hjärtsjukdom försvinner (2).

Konsensus föreligger dock inte för generell östrogenterapi till denna målgrupp (38). Detta faktum borde kunna föranleda till kommande studier.

Ett av huvudsyftena var att kartlägga riskfaktorerna i den studerade populationen. Att inhämta dessa fakta från befintliga datajournaler är inte lätt och dess validitet kan naturligtvis ifrågasättas. I vissa fall har den medicinska anamnesen varit mycket kortfattad. Har alla frågor rörande t ex ärftlighet, rökning och psykosocial stress ställts och har patienten svarat sanningsenligt? Definition av diabetes och hypertoni kan naturligtvis också ifrågasättas: "De som klassificerats som hypertoniker och diabetiker är bara de med pågående medicinering vid insjuknandet" Är det analogt med att de patienterna utan behandling inte är diabetiker eller hypertoniker? Naturligtvis så har vi missat ett antal patienter med dessa diagnoser då de som uppvisat höga blodtryck och b-glukos utan tidigare behandling är exkluderade. Denna till synes snäva klassificering har gjorts för att inte en falskt hög andel av patientpopulationen skulle bedömas som hypertoniker då nästan alla har uppvisat ett eller flera höga mätvärden under vårdtillfället sannolikt beroende på ökad sympatikus aktivitet relaterad till oro, ångest och smärta. Denna förklaringsmodell för höga b-glukos hos icke diabetiker kan naturligtvis ifrågasättas då en sympatikusaktivitet inte ger patologiskt höga mätvärden hos en person med fullt normal metabol reglering. Anledningen till att den har använts beror dels på ett bortfall av data rörande blodsockernivåer och dels på att relativt många av patienterna har befunnit sig i området strax över eller under referensvärdet för fasta blodsocker.



Ett annat syfte med studien var att bedöma vänsterkammarfunktion postinfarkt. Här har vi ett bortfall på nästan 20 %. Detta bortfall förklaras med att patienterna har flyttas till andra sjukhus innan ekokardiografi har gjorts. Tre fall har exkluderats ur materialet på grund av att patienterna har avlidit i det akuta skedet innan ekokardiografi har gjorts. Om samtliga av dessa patienter hade en mycket låg ejektionsfraktion postinfarkt så hade ju resultatet sett annorlunda ut.

I denna studie så uppvisade samtliga patienter minst en signifikant koronarstenos. Andra stora studier visar dock att kvinnor oftare uppvisar icke signifikanta koronarstenoser [$<50\%$ förträngning av kärllumen] i samband med angiografi. En förklaring till att vårt resultat skiljer sig är att patienterna i den här studien är yngre och har angiograferats i samband med hjärtinfarkt och inte som ett led i utredningen av en eventuell kranskärslsjukdom. Det finns en nyligen genomförd italiensk studie som är upplagt på ett liknande sätt som denna. Även den pekar på att kvinnorna har en mindre utbredd kranskärslsjukdom. Här förklarar man den skillnaden med att kvinnorna i den åldern [40 år] har ett gott skydd av östrogen (39). I vår studie är kvinnorna ca 6 år äldre och dessutom så är signifikant fler diabetiker.

Som tidigare nämnts så är nog inte östrogen den enda orsaken till att kvinnor drabbas av hjärtinfarkt senare i livet. Den senaste förklaringsmodellen till att män drabbas ca 9 år tidigare anses bero på att män uppvisar fler riskfaktorer tidigare i livet. När antalet riskfaktorer justeras mellan män och kvinnor under 60 år så tycks denna skillnad bli mycket liten (40).

Att titta på långtidsöverlevnad/reinfarkt om 5-10 år skulle

vara mycket intressant. I introduktionen till denna artikel så presenterades en ganska dyster långtidsprognos. Men de befintliga studier som finns är 25-30 år gamla. Således så har vi en helt annan behandlingsarsenal idag med PCI, antitrombotika, lipidsänkare och ett utbrett användande av ACE-hämmare. Dessa faktorer tillsammans med antiröckkampanjer, viktminskningsprogram och hjärtgymnastik har gjort att långtidsprognosen förbättrats hos hela hjärtinfarktpopulationen. Följaktligen så borde även långtidsprognosen hos de yngre vara något bättre? Detta föranleder ett behov av kommande studier i området.

Konklusion

Det är oftast män som drabbas av hjärtinfarkt tidigt i livet. Hyperkolesterolemi och rökning är två riskfaktorer med starkt genomslag. Vi kunde inte upptäcka några stora könsskillnader i kartlagda parametrar: riskfaktorer, angiografiska fynd och vänsterkammarfunktion posthjärtinfarkt mätt med ekokardiografi. Dock uppvisade även denna studie att diabetes påverkar unga kvinnor mer negativt än män då det gäller risken att drabbas av hjärtinfarkt.

* Left Main artery

** Left Anterior Descending artery

*** Left Circumflex Artery 0,039

**** Right Coronary Artery



Förnya din syn på behandlingen av **akut hjärtsvikt** – och ta del av andras erfarenheter

Aurora är en patientfallsbaserad utbildning med syfte att öka kunskap om hjärtsvikt, diagnostisering och behandlingsalternativ. Under utbildningen läggs stor vikt vid diskussioner där mentometerutrustning används.

Aurora vänder sig i första hand till dig som är specialist eller ST-läkare inom kardiologi, akut/interntmedicin, anestesi, intensivvård eller thoraxanestesi och -kirurgi.

Aurora har sedan hösten 2006 haft drygt 500 deltagare och under 2009 kommer utbildningen att hållas på flera orter. Detaljerad kursinformation hittar du på www.ipuls.se (IPULS-nr 2009-0166).



EN INTERAKTIV UTBILDNING MED DEN AKUTA HJÄRTSVIKTPATIENTEN I FOKUS

Se framåt med ny energi

Även detta år kom sommaren med förhoppningsvis ledighet, sol, bad och vila för er alla. Med ett hugg i hjärtat känner jag hösten närma sig. Mycket kan man få tillbaka, men inte den gångna sommaren. Nu gäller det emellertid att se framåt med ny energi. VIC:s styrelse har redan under sommaren påbörjat planeringen för nästa Kardiovaskulära vårmöte, vilket äger rum i Göteborg 21-23 april. Tre av VIC:s arbetsgrupper; Hjärtsvikt, Pacemaker och Sekundärpreventiva grupperna har fantastiskt välmatade, intressanta och spännande utbildningsdagar nu under hösten. Dessa har ni förhoppningsvis fått inbjudan till via mail och kan förstås delta vid.

Tyvärr präglar den ekonomiska lågkonjunkturen oss alla inom vården, vilket märkts på de mail som kommit till mig sista tiden. Där har kollegor skrivit att de inte kan få delta i de nationella utbildningar som arbetsgrupperna anordnar. En del som kan betala deltagaravgift får inte ens möjlighet till ledighet då personalsituationen är pressad. Därtill väntas stor frånvaro på grund av den annalkande "svininfluensan". Allt detta hörs förstås som en dyster start på hösten, men min långa erfarenhet inom vården visar att det trots allt brukar lösa sig med både utbildningstillfällen och fullgod bemanning, även om inte alla blir helt nöjda.

Nu till något riktigt positivt. Åsa Cider blev under Sjukgymnastdagarna i Älvsjö 9-11 september utnämnd till årets sjukgymnast. Ett STORT GRATIS till Åsa som är VIC-medlem och sitter med i VIC:s vetenskapliga råd.

Redan i augusti ägde ett av höstens största evenemang – ESC – rum i ett mycket varmt Barcelona. Fokus i år var på "Prevention of Cardiovascular Disease from cell to man to society". Inte mindre än 78 sessioner behandlade detta ämne. Highlight session sista dagen avslutades med en briljant dragning av professor Joep Perk om vikten av att inte stanna upp nu i det påbörjade arbetet med prevention i Europa. En fin avslutning på en mycket givande kongress.

Professor Bengt Fridlund skriver mer om kongressen på annan plats i detta nummer av tidningen. Bengt höll själv ett mycket intressant föredrag om att kvinnor med hjärt-kärlsjukdom var i behov av att uppmärksammas då det fortfarande är så att kvinnor underdiagnostiseras, underbehandlas och stundtals uppvisar symptom som ej är specifika för hjärtinfarkt. Det viktigaste är dock inte vilket kön patienten har med typiska eller atypiska symptom, utan att ett individuellt omhändertagande görs och att både vi i vården,

men även patienten, lär sig känna igen de varierande symptomen på hjärtsjukdom.

I detta nummer skriver opponenter professor Anders Waldenström ett intressant referat från avhandlingen; **"Unexplained chest pain in men and women-symptom perception and outcomes"**, avhandlingen är skriven av Annika Janson- Fagring. Om du vill ta del av hela avhandlingen så kommer den att kunna sökas på VIC's hemsida.



Har du disputerat under de senaste två åren och inte varit i kontakt med någon i Vetenskapliga rådet eller VIC:s styrelse skulle jag uppskatta om du hörde av dig. Vi försöker dels se till att det skrivs om avhandlingarna i denna tidskrift och dels vill vi ha med er i vårt register över disputerade. Detta för att alla avhandlingar ska vara sökbara på vår hemsida.

VIC:s medlemsregister arbetar vi fortfarande med. Detta för att få fram ett lätthanterligt register vilket är av största betydelse för att nå er med information. Så än en gång, gå in på hemsidan www.v-i-c.nu och registrera er på nytt om ni inte gjort det under de senaste månaderna.

Nu är det åter dags att börja fundera på vem som ska erhålla Bengt Fridlunds pris. Du kan söka själv eller så kan du som kollega föreslå lämplig kandidat. Krav att uppfylla för att söka finns på hemsidan.

Ny VIC-arbetsgrupp startar i höst. Det är de som arbetar med GUCH patienter. Sammanställande för denna arbetsgrupp är Helén Rönning i Linköping. Vi i styrelsen ser mycket fram emot att få samarbeta med ännu en arbetsgrupp och hälsar dem varmt välkomna.

Och med detta önskar jag er en bra höst fylld av roliga aktiviteter och en tillfredsställande arbetssituation.



Rättelse

I förra numret av Svensk Cardiologi berättade vi om två stipendiater som fått VIC:s stipendium för de bästa abstract presentationerna. Dessvärre så blev namnen förväxlade på deras abstract-presentationer. Margaretha Jerlocks abstract hade titeln **"Patients with unexplained chest pain- pain experience, stress and health related quality of life"** och Karin Sstrindlöv Carlssons abstract hade titeln **"Optimal versus Nominal programming in patients implanted with dual-chamber pacemakers. Results from the POPP study"**.

Ewa Billing

OFÖRKLARLIG BRÖSTSMÄRTA HOS MÄN OCH KVINNOR



I februari i år försvarade Annika Janson Fagring sin avhandling "Unexplained chest pain in men and women – symptom perception and outcome". Här sammanfattas den av opponenter, professor Anders Waldenström, verksam vid Hjärtcentrum i Umeå.

Text: Anders Waldenström

Den 6 februari 2009 hade jag glädjen att återigen (efter nästan 30 år) träffa Annika Janson Fagring, som då försvarade sin avhandling. Glädjen var dubbel då den minde mig om den fantastiska tid från mina första år som kardiolog och om verksamheten på akuten på Sahlgrenska sjukhuset. Många av de personer jag kommer ihåg från den tiden var mycket kompetenta, vilket var en förutsättning för att vården skulle kunna bedrivas ändamålsenligt och patientvänligt med tanke på den enorma belastning som förelåg.

Annika var en nyckelspelare i det laget. Inte konstigt att ambitionerna förde henne vidare till en avhandling, betecknande nog om bröstsmärtans upplevelse och betydelse hos såväl kvinnor som män. Avhandlingen är ett gott exempel på hur en klinisk frågeställning sprungen ur den professionella vardagen utbenas, analyseras och i skrift redovisas, till annan sjukvårdspersonals och patienters gagn.

Patienter med bröstsmärta utgör en mycket stor del av alla som söker hjälp i vården, de flesta kommer till akutintag/avdelning och många går hem med diagnosen oförklarad bröstsmärta. Problemet är inte bara viktigt genom sin storlek utan även därför att det kan vara frågan om att i tid hitta de "rätta" patienterna och rädda dem från hjärtinfarkt, samtidigt som patienter som har bröstsmärta av annan genes ska omhändertas på annat sätt.

Det gäller således att kunna skilja på ischemisk smärta från hjärtat, smärta från andra organ och/eller existentiell smärta. Genom tidig korrekt diagnos kan många skrivas hem tidigt med lite traumatisering och låg kostnad för samhället. Andra kommer tidigt till ischemibehandling av något slag. Ämnet har intresserat mig sedan min egen avhandling som handlade om hur metabolismen förändrades i det ischemiska myokardiet och hur betablockad kunde minska den ischemiska skadan. Mekanismen för smärtan studerades i Bo Lagerkvists avhandling och i Göteborg gjorde Marianne Hagman genomgripande studier på patienter med angina pectoris redan på 70-talet.

Smärta är en subjektiv upplevelse vilket innebär att den kan uttryckas och kännas på många sätt vilket gör problemet svårare och nog så viktigt att bena ut.

I det första arbetet studeras genom djupintervju hur oförklarad bröstsmärta ur ett genusperspektiv påverkar vardagen. Elva män och nio kvinnor deltog. Min allmänna reflektion är naturligtvis frågan om hur så pass få patienter kan ge en generell bild av problematiken. Dock kan en sådan undersökning bli hypotesgenererande och i arbete 2 går respondenten vidare med en tvärsnittsstudie där smärta mäts med en Pain-O-Meter. Via ett formulär mättes också livskvalitet och psykosociala faktorer. Man kan tro att jag blev hörsammad i mina tidigare funderingar, för i denna studie ingick 101 män och 78 kvinnor. Intressant nog uppfattas smärtans effekt på vardagslivet förvånansvärt lika hos kvinnor och män även om skillnader föreligger. Män poängterar mer stress i arbetet medan kvinnor visar mer depressiva symptom och ångest. Dessa människor hade få vänner och litet kontaktnät, vilket är viktigt att känna till för att försöka minska vådan av dessa känslor.

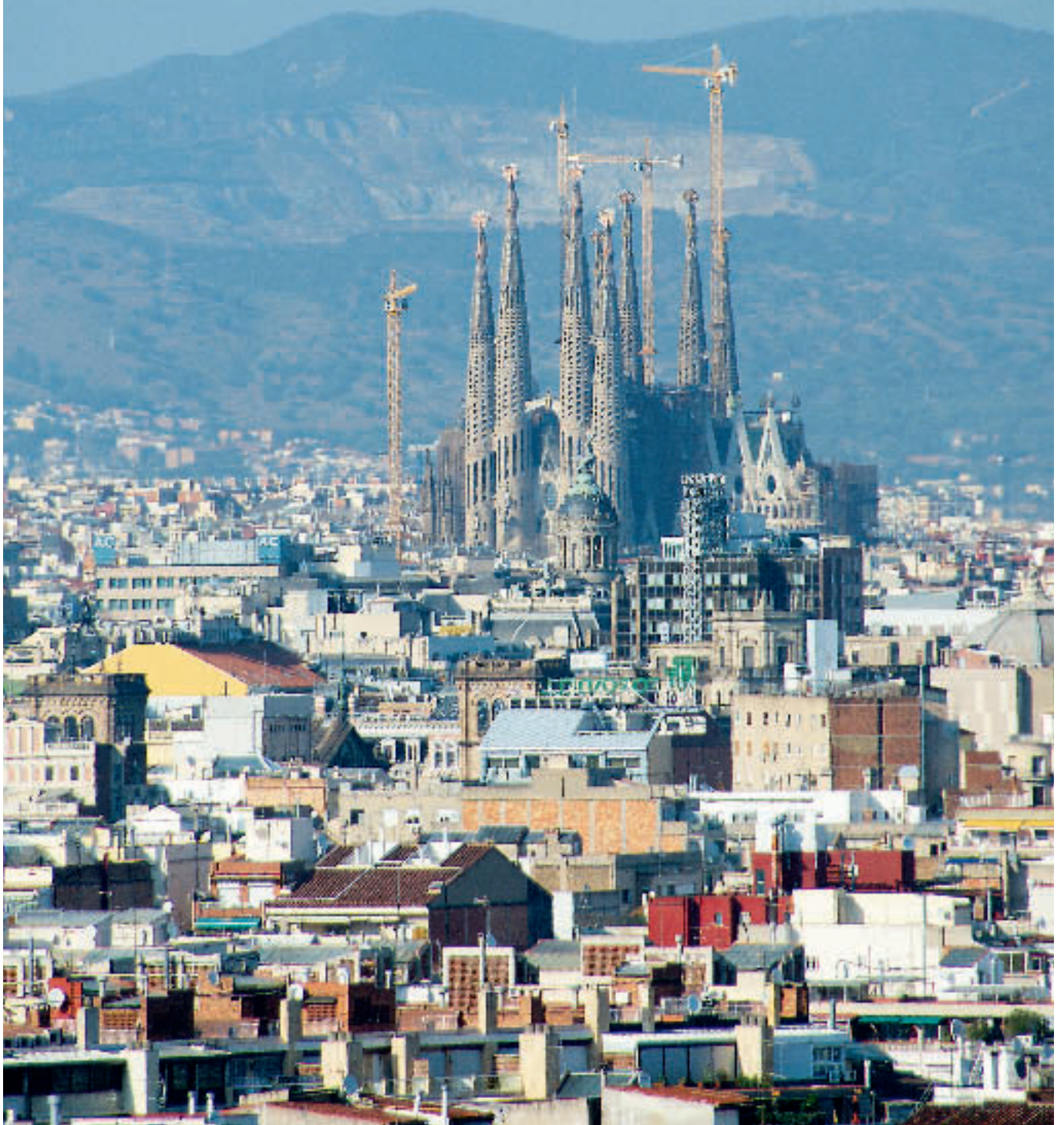
I arbete 3 jämförs psykosociala faktorer och livskvalitet hos personer med oförklarad bröstsmärta med en referensgrupp rekryterad från en stor internationell studie, INERGENE. Resultaten från arbete 2 kan man säga konfirmeras, men samtidigt framkommer högre BMI och förvånansvärt nog lägre alkoholkonsumtion i denna grupp. I det fjärde och sista arbetet jämfördes incidens och mortalitet i denna grupp med patienter med känd angina pectoris och patienter med akut hjärtinfarkt.

Diagnosen angina med ischemisk bakgrund vid utskrivning från sjukhus har minskat sedan år 2000 medan den med oförklarad bröstsmärta ligger konstant, vilket innebär en relativ ökning av problemet. Mellan 1997 och 2003 var mortaliteten i oförklarad bröstsmärta förhöjd med 30% hos män medan den låg konstant hos kvinnor med samma diagnos.

Problemet är allvarligt, delvis av existentiell natur. Genom dess kartläggning och analys har Annika ökat förutsättningarna för att man bättre ska kunna hjälpa dessa människor samt att samhället ska kunna vidtaga sådan åtgärder att man kan minska insjuknandet i denna diagnos.

Handledare var professor Karin Kjellgren, universitetslektor Catharina Welin och professor Ella Danielsson, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet.

EN ÅTERBLICK PÅ ESC I BARCELONA



European Society of Cardiology (ESC) årliga kongress ger på grund av sitt stora kunskapsutbud och höga deltagarsiffror en utmärkt möjlighet att ta till sig nyvunnen evidensbaserad vård och medicin. Dessutom ges många tillfällen att samtidigt etablera eller förbättra sitt nationella och internationella nätverk.

Text: Bengt Fridlund, ordf, VIC:s vetenskapliga råd, Professor, FESC, Högskolan i Jönköping, Bengt.fridlund@hhj.hj.se. Foto: Christer Höglund.

år var ESC:s kongress förlagd till Barcelona – som så många gånger tidigare, eftersom det krävs en hyggligt stor lokal för att rymma oss drygt 30 000 deltagare från industri, förlag, organisationer, universitet och högskolor, men framförallt från sluten och öppen vård.

För första gången under alla dessa europeiska kongresser hade jag bestämt mig för att även hinna med att dokumentera något utanför kongressen, och då är ju Barcelona är inget dåligt val! För att göra en lång historia kort om det sociala utbudet kan jag varmt rekommendera stadens tre turistbusslinjer som ger dig möjligheten att när som helst hoppa av bussen (och sedan på igen) för att beskåda ett storslaget utbud av vad du än önskar (vågar jag påstå). Sedan kan jag också rekommendera polisstationen på flygplatsen – de var mycket noggranna och hjälpsamma när jag blev bestulen på ett mycket sofistikerat sätt.

Rent vetenskapligt då – ja, det utbudet var också storslaget. Som vid tidigare ESC-kongresser läggs mycket tid på att uppdatera oss vad gäller ESC:s guidelines. Ett sådant intressant möte hölls av European Forum for Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice med titeln **”From guidelines to effective action”** med välkända namn som Rydén, Graham och de Backer som föreläste om bland annat olika barriärer till implementering på såväl individ- som politisk nivå.

Min uppfattning är också att endokarditområdet behövde en uppgradering eftersom många clinical guidelines sessions berörde just diagnos och behandlingen av endokardit. Annars lade jag min största närvaro på nursingprogrammet som pågick söndag till onsdag.

Söndagsförmiddagen leddes av Mårtensson, Jönköping/Riley, London, med titeln **”Unmet psychosocial needs in heart disease”** där flera nursing interventioners påverkan på patienters eller anhörigas livskvalitet eller hälsa beskrevs av bland andra Stewart från Melbourne, Hanssen från Bergen och Dunbar från Atlanta. Samma eftermiddag fortsatte vi med **”A woman’s heart”** lett av vår förra CCNAP-ordförande Norekvål, Bergen, och vår nu-

varande CCNAP-ordförande Deaton, Manchester, där jag hade nöjet att få presentera en litteraturgenomgång med titeln **”Have we cracked the gender barrier in symptom recognition”**. Har vi det? Vill du veta får du höra av dig! Norekvål kommer förresten att disputerar under denna höst på en avhandling om äldre kvinnor som drabbats av hjärtinfarkt och som hon har följt under 10 år; gissa vem som är bihandledare ...

Sista programpunkt denna måndag hette **”Years to life or life to years: the importance of quality of life”** där jag hade nöjet att tillsammans med pågående ordförande för EACPR, Giannuzzi från Verona få erfarna ”livskvalitetsprofessorer” som Hofer, Innsbruck, Mc Gee, Dublin, Oldridge, Glendale, Währborg, Göteborg och slutligen Saner, Bern, att teoretiskt beskriva begreppet, hur och om det går att mäta, liksom vad kan vi förvänta oss framgent. Måndagen innehöll flera intressanta symposier om hur vi kan optimera vården till patienter med förmaksflimmer med föreläsare som Kikkenborg Berg, Köpenhamn, och Deaton, Manchester, som beskrev behovet av och förträffligheten med sjuksköterskebaserade mottagningar. Ett annat symposium handlade om hur viktigt, men svårt, det är att få individ, familj, samhälle och inte minst vårdpersonal att tänka, genomföra eller motivera till livsstilsförändring och prevention.

I symposiet **”How should we evaluate clinical trials”** fokuserade föreläsarna (däribland professor Jaarsma, Groningen, som från september 2009 är professor på Campus Norrköping, LiU) på vilka endpoints som kan/bör väljas utifrån såväl hälso- och sjukvårdens som patientens perspektiv.

Mer än så hann jag inte med denna gång eftersom jag steg på flyget hem mot Göteborg och Jönköping redan på tisdag middag, men mitt bestående intryck är att vi inom CCNAP blir alltmer respekterade och eftertraktade av ESC i såväl pedagogiska som vetenskapliga sammanhang. Och det är vi värda – vi kämpar hårt för det! Slutligen, vi ses väl samma tid i Stockholm nästa år eftersom hjärtskongressen då går på hemmaplan. Men kom först till Genève den 12-13 mars och vårt 10:e CCNAP vårmöte!



First Nordic Symposium on Psychological Aspects of ICD Treatment

Grand Hotel, Lund

Friday, December 4, 2009

Moderators Fredrik Gadler, Ph.D., Karolinska University Hospital
Carl Johan Höijer, Ph.D., Lund University Hospital

Presenters Professor Samuel F. Sears, Ph.D., Director of Health Psychology, East Carolina University, USA
Carl Johan Höijer, Ph.D., Lund University Hospital
Susanne Pedersen, Ph.D., University of Tilburg, The Netherlands

Topics State of the art: Psychosocial impact of devices - what do we know so far?
The Lund model: Patient empowerment and pre-emptive psychological strategy
Psychosocial support and therapy for patients with multiple shocks and trauma
Personality vs device acceptance
Cognitive behavioral therapy - a possible tool for ICD therapy
Preventing unnecessary shocks – use and development of algorithms from a device company perspective

This symposium was made possible with a non restricted educational grant from Medtronic

For more information, contact: Angelica.Graveus@skane.se



*Champinjoner på burk
eller egenplockade kantareller?*

Välj en hjärtsviktsbehandling som gör bevisad skillnad.

Atacand[®]
candesartan cilexetil

Atacand minskar mortalitet och morbiditet vid kronisk hjärtsvikt^{1, 2}

Målet med behandling av kronisk hjärtsvikt är att förbättra patientens livskvalitet genom att minska symtom och funktionsnedsättning. Ett annat mål är att uppnå ökad livslängd.³

Atacand är den enda ARB som erbjuder bevisat skydd mot kardiovaskulär död och sjukhusinläggning på grund

av hjärtsvikt hos personer med nedsatt systolisk vänsterkammerfunktion. Detta som tillägg till behandling med eller utan ACE-hämmare.^{1, 2}

Gör skillnad för din hjärtsviktpatient. Välj Atacand.

Atacand[®], Rx, (F), (candesartan cilexetil) är en ARB (AT₁-receptorblockerare), SPC 2007-06-14, med indikationerna: Essentiell hypertoni. Behandling av patienter med hjärtsvikt och nedsatt systolisk vänsterkammerfunktion (EF ≤40%) som tilläggsbehandling till ACE-hämmare eller då ACE-hämmare ej tolereras. Atacand[®] finns som tabletter i styrkorna 4 mg, 8 mg, 16 mg och 32 mg. Behövs ytterligare blodtryckssänkning finns Atacand[®] Plus, Rx, (F), en fast kombination av Atacand[®] och ett diuretikum, hydroklortiazid, SPC 2009-04-17. Atacand[®] Plus finns som tabletter i styrkorna 16/12,5 mg, 32/12,5 mg och 32/25 mg. Atacand[®] och Atacand[®] Plus subventioneras endast för patienter som provat men inte kan använda ACE-hämmare, eller som tillägg till ACE-hämmare. För information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar, pris och dosering, se www.fass.se.

Referenser: 1. www.fass.se. 2. Young JB et al. Circulation 2004;110:2618-26. 3. Information från Läkemedelsverket 1:2006.



För patienter som provat simvastatin och inte uppnått behandlingsmålet

En kombination som når längre

Kolesterolhalten i blodet bestäms av kolesterolabsorptionen i tarmen och syntesen i levern. Genom att behandla både kolesterolabsorptionen och syntesen med EZETROL[®] respektive statin, får du mer kraftfull kolesterolsänkande effekt jämfört med att bara använda en statin.*

EZETROL[®]
(ezetimib)

*Gagné et al. Am J Cardiol 2002;90 : 1084-1091. Studerade statiner: Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Cerivastatin, Lovastatin.

EZETROL (ezetimib) kolesterolabsorptionshämmare (Rx; (F); SPC 2008-04-03) tabletter 10mg. Indikationer: EZETROL givet tillsammans med en statin är indicerat som tilläggsterapi till diet till patienter med primär hyperkolesterolemi (icke-familjär och heterozygot familjär) som inte är adekvat kontrollerade med en statin enbart. EZETROL i monoterapi är indicerat som tilläggsterapi till diet till patienter med primär hyperkolesterolemi (icke-familjär och heterozygot familjär) hos vilka en statin anses olämplig eller inte tolereras. EZETROL givet tillsammans med en statin, är indicerat som tilläggsterapi till diet till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi. Annan kompletterande behandling (t ex LDL-afäres) kan ges. EZETROL är indicerat som tilläggsterapi till diet till patienter med homozygot familjär sitosterolemi. Några studier som påvisar EZETROLs förebyggande effekt med avseende på komplikationer av ateroskleros har ännu ej slutförts. Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen. När EZETROL ges tillsammans med en statin bör produktresumén för det aktuella läkemedlet konsulteras. EZETROL givet tillsammans med en statin är kontraindicerat under graviditet och amning. EZETROL givet tillsammans med en statin är kontraindicerat hos patienter med aktiv leversjukdom eller med kvarstående transaminasförhöjning utan känd orsak. Vid förskrivning och för aktuell information om villkor i förmånssystemet, förpackningar och priser se www.fass.se.

Villkor för subvention: Ezetrol subventioneras endast för patienter som har provat simvastatin och inte uppnått behandlingsmålet, eller om det konstateras att patienten inte tål statiner.

EZETROL (ezetimib) är ett registrerat varumärke av MSP Singapore Company, LLC. Copyright © 2005 MSP Singapore Company, LLC.

MSD, Box 7125, 192 07 SOLLENTUNA. Schering-Plough AB, Box 6185, 102 33 STOCKHOLM.

01-10-EZT-2009-S-1493-J, augusti 2009



Box 7125, 192 07 Sollentuna
Tel 08-626 14 00
www.msd.se

Schering-Plough

Box 6185, 102 33 Stockholm
Tel 08-522 21 500
www.schering-plough.se