



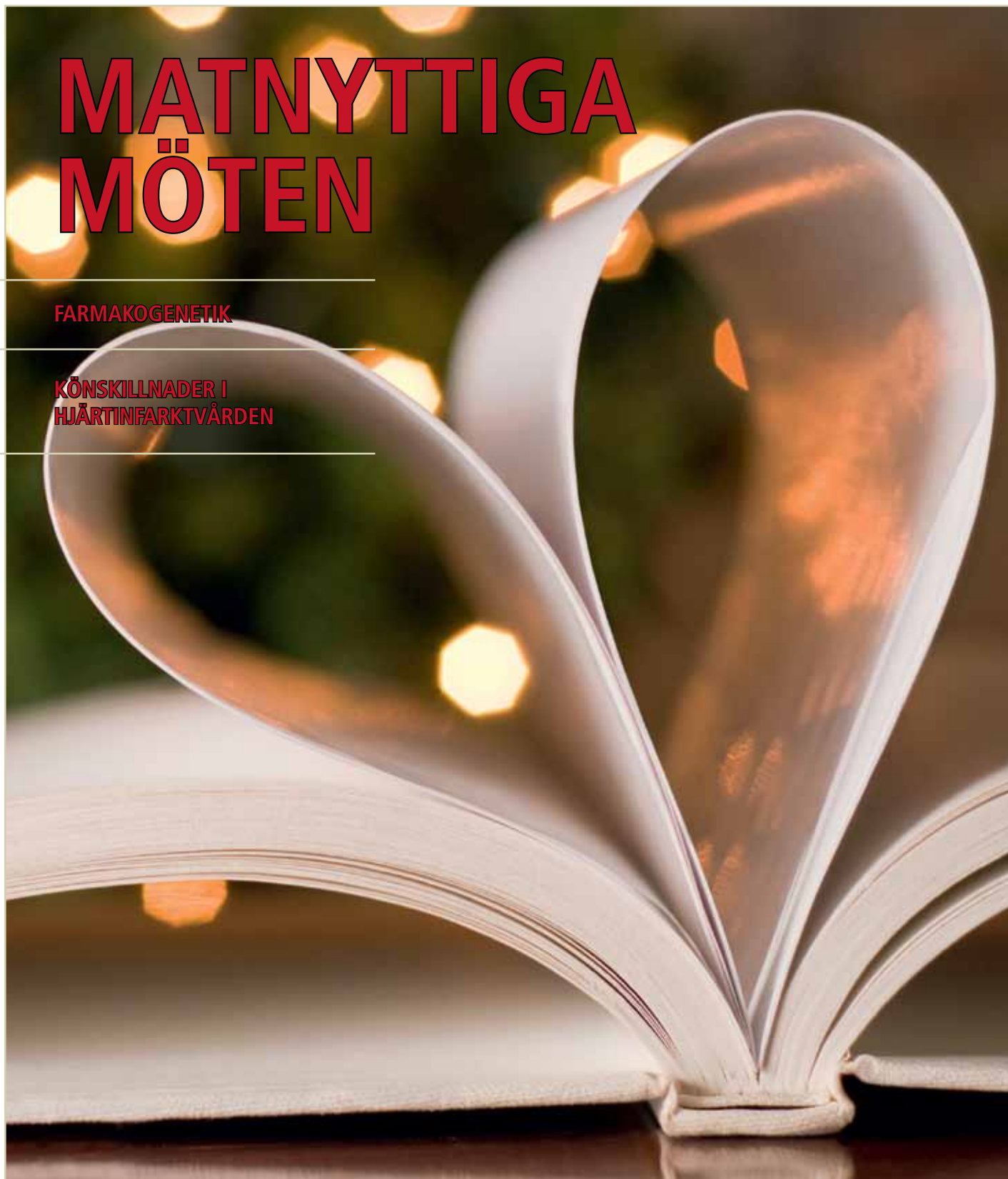
Svensk CARDIOLOGI

nr 4 | 2009

MATNYTTIGA MÖTEN

FARMAKOGENETIK

KÖNSKILLNADER I
HJÄRTINFARKTVÅRDEN



Vad väljer du efter simvastatin?

Lipitor® (atorvastatin) har en betydande klinisk dokumentation avseende riskminskning för kardiovaskulära komplikationer.¹

Lipidsänkande behandling	Studier med mortalitets- och morbiditetsdata där primär endpoint uppnåddes ²⁻¹⁰	Antal prövningar som lett till uppdatering av behandlingsriktlinjer ¹¹⁻¹⁶
Lipitor	9	6
Simvastatin	3	1
Rosuvastatin	1	0
Ezetimib/simvastatin	0	0

Lipitor® (atorvastatin). R_x. Ff. ATC-kod: C10AA05 **INDIKATIONER:** Läkemedel, tabletter, som tillägg till diet för sänkning av förhöjt total-kolesterol, 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 total-kolesterol och LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi. Lipitor ges som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-afäres) eller om sådan behandling ej finns tillgänglig. Prevention av kardiovaskulära händelser hos patienter som bedöms ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse som tillägg till korrigering av andra riskfaktorer. **DOSERING:** Doseringen är individuell och skall anpassas efter LDL-kolesterolnivåerna vid insättande av behandling, terapimål och patientens svar på behandlingen. Senaste översynen av informationen 2007-09-13. För prisuppgifter och ytterligare information, se www.fass.se.

Vid nyinsättning av Lipitor 20 mg, 40 mg och 80 mg ingår dessa styrkor i läkemedelsförmånerna endast när patienten inte har uppnått behandlingsmålet med generiskt simvastatin.

Ref: 1. Information från Läkemedelsverket 1:2005. www.lakemedelsverket.se. 2. Pitt B et al. New Engl J Med 1999;341:70-76. 3. Schwartz GG et al, JAMA 2001;285:1711-18. 4. Sever et al, Lancet 2003; 361:85-696. 5. Athyros VG, Curr Med Res Opin 2004;20(9):1385-92. 6. Colhoun HM et al, Lancet 2004;364:685-96. 7. Cannon C et al, N Engl J Med 2004;350:1495-04. 8. La Rosa et al, N Engl J Med 2005;352(14):1426-35. 9. Koren MJ, Am J Med 2005;118 Suppl 12A:16-21. 10. Amarenco P et al, N Engl J Med 2006;355:549-59. 11. NCEP (2004). 12. AHA/ACC (2006). 13. ADA (2007). 14. NKF (2005). 15. ESC (2005). 16. EASD (2005).

LIPITOR
atorvastatin
Mitt liv. Ditt val.

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: kilde.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
Projektsvarig: Åsa Larsbo (asa@greenwood.se)
Layout: Isabel Lantz

UTGIVNING 2010:

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

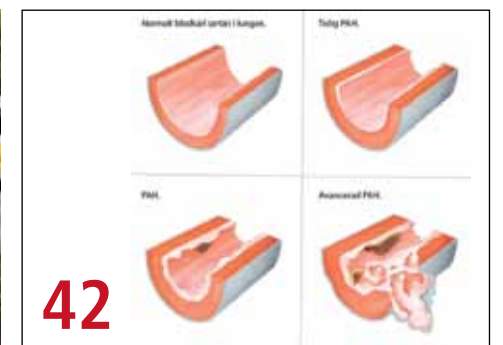
www.cardio.se

ÅRSPRENUMERATION

Medlem: gratis
Icke-medlem: 400 kronor
Lösnummer: 100 kronor
Upplaga: 2 800

ADRESSÄNDRING

E-post: info@ebc.se



4-9 LEDARE

10 ÅRETS AHA Inga direkta kioskvältare trots väl-matat program i Orlando.

16 RIKSSTÄMMAN Cardiologisektionen bjöd in till diskussion om riktlinjer och läkekonst och kvalitetsmätningar i vården.

21 TROGEN NORRLAND Christer Höglund möter kardiologiprofessorn med hjärtat i vildmarken.

26 SNABB UTVECKLING På den farmakogenetiska horisonten finns möjligheten att skraddarsy behandling.

30 BIOMARKÖRER HOS IDROTTARE Anders Sahlén har studerat effekterna av uthållighetsträning.

33 Anders Waldenström minns Lars Werkö.

34 FORSKNINGSPROJEKT Professor emeritus Lars Rydén presenterar PAROKRANK.

37 MÄN OCH KVINNOR Ny avhandling har studerat likheter och skillnader mellan könen i hjärtinfarktbehandlingen.

42 PAH Nytt ljus på försummat området.

44 ETIK OCH HÄLSOEKONOMI En av Cardiolog-föreningens arbetsgrupper presenterar sig.

50 VIC Ordförande

51 VIC Artery 9 i Cambridge

52 VIC Ny omvårdnadsprofessor i Linköping.

53 VIC Avhandling

Svensk kardiologi är verkligen dynamisk!

Bäste Medlem!

Tiden går så fort, det känns som om det bara var ett par veckor sedan som jag skrev min förra ledare. Min första tanke är – vad har jag att skriva om? Det tar inte lång tid innan jag kommer på ett antal saker som jag vill förmedla. Svensk kardiologi är verkligen dynamisk! Skrivandet blir dessutom mycket stimulerande då jag märker att många medlemmar läser det jag skriver.

I min förra ledare skrev jag en del om Fortbildningsdagarna/Update som skulle gå av stapeln. Programmet blev lika stimulerande som vanligt tack vare våra duktiga arbetsgrupper. I vår utvärdering av mötet kan vi se att arbetsgrupperna inte bara förmedlar kunskap på ett njutbart sätt utan att även innehållet upplevs så relevant att det påverkar handläggningen av framtida patienter vilket är det ultimata målet med denna typ av utbildning. Lokalerna var kanske inte optimala och efter flera år på Hasseludden lämnar vi denna fina anläggning: Nästa års Fortbildningsdagars/Update kommer att ges på European Heart House i Nice

Fortbildningsdagarna blev lika stimulerande som vanligt tack vare våra duktiga arbetsgrupper.

7-10 oktober. Trots att mötet kommer att ske helt utan utställning eller "sponsring" kan vi tillsammans med ESC erbjuda ett en anmälningsavgift som motsvarar den avgift klinikerna får betala för att skicka sina medarbetare på ett europeiskt möte med 50 % betalning via industrin. För 8 000 kr får man kost och logi och inte minst en högklassig fortbildning. Utbildningen riktar sig till föreningens medlemmar. Ni kommer få mer information via e-mail i början av året. Anmälan kommer att kunna ske via hemsidan www.cardio.se och ska vara inne i mitten av maj, så anteckna datumen i er kalender redan nu!

Svenska Läkaresällskapets Riksstämma avslutades i fredags. Den var välordnad som vanligt och så vitt jag kunde se var det mycket folk i omlopp. Svenska Cardiologföreningen hade ett fint och allsidigt program hela torsdagen samt fredag förmiddag. Programmet innehåll var utformat så att det inte specifikt skulle rikta sig mot kardiologer, trots detta var det klen intresse för delar av programmet. Än en gång tack till de arbetsgrupper som utformat och presenterat ett fint program. Jag tror att Svenska Läkaresällskapet måste fundera över målgruppen för Riksstämman.

Just nu är vi inne i en aktiv tid när det gäller administrativa funktioner för föreningen. Vårt kansli med Britt-Marie Höglund i spetsen håller på att sätta sig. Bland annat har vi genomfört ett

system med elektronisk fakturahantering. I början av nästa år kommer vi att sjösätta en ny hemsida med tillhörande register. Både hemsidan och registret kommer att administreras via vårt kansli. Det nya systemet är bättre än det gamla på att kommunicera med medlemmarna i och med moduler för e-mailutskick och för elektroniska blanketter, till exempel för att kunna anmäla sig till nästa års Fortbildningsdagars/Update. Så, ta gärna en extra titt på www.cardio.se.

Nästa höst drar SPUR-inspektioner av de kliniker som utbildar kardiologer igång igen. Intresset för dessa inspektioner är stort, vilket är glädjande. Dessa inspektioner blir viktigare än tidigare då de som går den nya specialistutbildningen måste göra sin kardiologutbildning på en SPUR-inspekterad klinik. Nästa hösts SPUR-inspektioner kommer att göras utifrån den nya målbeskrivningen, så jag tycker att alla ST-läkare ska gå in på www.sls.se under rubriken utbildning och hämta hem den. Ett

annat skäl till detta är se vad man bör kunna för att klara specialistexamen. Apropå specialistexamen går den i Uppsala 12-13 april. Du som inte gjort denna frivilliga

examen tycker jag ska fundera på att prova då. Slutligen vill jag gratulera Thomas Kahan, professor och överläkare på Hjärtkliniken på Danderyds sjukhus som på förslag från Svenska Cardiologföreningen blivit invald i Svenska Läkaresällskapets Forskningsdelegation.

Må väl och ha en riktigt skön jul. Själv ska jag ta några dagar ledigt för att vila och kanske göra lite julmat. Troligen blir det senapsgravad strömming, som är både gott och nyttigt!

Väl mött!

Ordföranden

P. Kahan



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

Närodlat med en touch av olivolja

Jag stod där och njöt. Jag märkte inte att andra också hade stannat. Mina tankar virvlade och gav mig ett lugn. Sälungarna låg på land och verkade lapa i sig solen. En skön och sann vänskap syntes råda mellan den stora renen och sälarna. Alla djur tycktes vara harmoniska, eller var det bara min själ som hade denna förhoppning. Hade jag stått längre hade jag säkert börjat drömma om jularna förr i världen, men nu blev det friheten bland djuren. Jag stod framför den traditionella juls skyltningen på NK i Stockholm. Snabbt påmindes jag om den sanna verkligheten. Jag var försenad till mottagningen.

Vad är det som har hänt sista året? Hur har det påverkat oss kardiologer? Tydligaste kunde man se resultatet på årets upplaga av American Heart i Orlando. Det kunde nästan gå en hel dag utan att man såg många svenska kolleger. Under tidigare år var Sverige representerat i mångfald. Sannolikt den globala finanskrisen? Det känns därför än mer betydelsefullt att Svensk Cardiologi var på plats för att bjuda på nyheterna. Dessa presenteras traditionellt i reportaget från Hotlines.

En person som bidragit mycket inom kardiologin, men hållit en relativt låg profil är detta nummers intervjuobjekt – Kurt Boman. Läs mer om hans spännande liv och verksamhet.

”Att försvara en avhandling är en personlig framgång”.

Under kongressen i Orlando satt jag och lyssnade på en session med temat pulmonell hypertension. Mötet startade med State-of-the Art. Jag blev snabbt varse om att det var så spännande och att utvecklingen hade gått så snabbt – från att vara ett litet och speciellt område till att bli mer tillgängligt och påverkbart – att jag



var tvungen att bjuda på detta i form av en kort sammanfattning längre fram i tidningen.

Ofta kan jag få hjälp med något reportage och så också detta nummer. Kent Forsén belyser som vanligt på ett genomgripande sätt något aktuellt, läs.

Det har kommit propåer under de senaste åren att parodontit skulle ha någon koppling till hjärtsjukdom. Av detta skäl vill jag puffa för en belysning från professor Lars Rydén och medarbetare.

Att försvara en avhandling är en personlig framgång och icke minst en lycka, speciellt dagen efter. Nyligen presenterades två stycken – en av Alfredsson i Linköping och en av Sahlén på Karolinska. Bägge dessa presenteras i det här numret. Ett stort grattis.

Som ni kunde läsa i Ordförandens ledare sker nu en omflyttning av Fortbildningsdagarna från Hasseludden till Sophia Antipolis utanför Nice nästa år. En hel del information om detta kommer att bjudas på under kommande år. European Heart House, som ligger i ett underbart landskap, är utrustat med det absolut senaste inom den audiovisuella tekniken. Det kommer att bli mycket spännande.

Jag sjunker nu ner i myllan så långt sydostligt man kan komma i Sverige. Dyker ner i julbordets nostalgiska läckerheter där stundens allvar erbjuder närodlat, men där olivoljan nu sprängt sig in mellan sill och skinka på ett naturligt sätt. Jag noterar att det röda vinet numera handskas med en naturlighet som känns äkta och gott. Just nu rullar ”Last Christmas” i min iPod, men ett Mozartstycke kan jag inte missa. Låt mig bjuda på en känd kommentar – enjoy life!

En God Jul och ett
Gott Nytt År till er alla!

Redaktören

*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 hjärtsviktspatient. 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.

RiksSvikt utlyser 2010 års Forskningsstipendium



Det Nationella kvalitetsregistret RiksSvikt utlyser årligen stipendier för forskare inom Hjärtsvikt och nu är det dags för den årliga utlysningen. Stipendiet kan endast sökas av forskare som är anställda på sjukhus/vårdcentraler som deltar i kvalitetsregistret RiksSvikt.

2010 är stipendiesumman på 30-50 000 kronor

Beroende på kvalitet på projektet kan hela denna summa tillfalla ett projekt eller delas på två projekt om alla anses hålla samma kvalitet.

- Ansökan skall innehålla:
- Kort CV (en sida max)
 - Tydlig projekt/forskningsplan (1-3 sidor max)
- (ansökningsblankett finns på RiksSvikts hemsida www.rikssvikt.se)

Ansökan skickas via mail till RiksSvikts koordinator Åsa Jonsson (asa.jonsson@lj.se) senast 10-04-01.
 Beslut om stipendiat/er fattas av RiksSvikts styrgrupp och beslutet kan ej överklagas.
 Stipendiet/erna kommer att delas ut vid RiksSvikts årliga möte, detta år 10-05-20.
 Stipendiaten/erna skall inom 2 år lämna en skriftlig rapport om resultatet av sitt projekt som kommer att publiceras på RiksSvikts hemsida.
 Stipendiaten/erna skall också i anslutning till årsmötet då under 20 minuter redovisa sitt forskningsprojekt

Rapport från Rikstämman



Här i skrivande stund nyss kommit hem från Riksstämman. Eftersom väldigt få kardiologer var där kan det vara värt att berätta lite om vad som pågick.

Det multidisciplinära och mycket angelägna arbetet med att skapa riktlinjer för att behandla metabola komplikationer till anti-psykotiska läkemedel presenterades. Urban Ösby redovisade mycket samstämmiga data på att psykopatienter visserligen har en kraftigt ökad dödlighet i suicid tidigt i sjukdomsförloppet, men att deras stora överdödlighet senare i livet beror på en kraftigt ökad risk för hjärtsjukdom. Detta kan bero på många faktorer: rökning, kost, lägre fysisk aktivitet, men en mycket viktig orsak är att speciellt nyare antipsykotiska läkemedel snabbt leder till övervikt och negativa metabola förändringar. Vi måste därför göra extra ansträngningar för att hjälpa dem att sluta röka, motionera och hålla en normal vikt. Ansvar måste i första hand ligga hos behandlande psykiater, men distriktsläkare och kardiologer måste också ta extra initiativ för att hjälpa dessa utsatta patienter. Barnpsykiatriker Håkan Jarbin berättade att han alltid börjar sitt mottagningsbesök med att väga patienten och diskutera kost och motion. Emma Borgstrand vid vår hälsoenhet berättar för mig att det faktiskt är ganska lätt att hjälpa schizofrena att sluta röka. Så låt oss alla anstränga oss extra för att hjälpa denna grupp av patienter med flerfaldigt ökad risk för hjärtsjukdom.

Ett symposium där vi trodde att det skulle "hetta till" var "Kardiovaskulär prevention med lipidsänkande läkemedel" där en av huvudfrågorna var ifall statinbehandling ska vara styrd av lipidnivåmål eller måldos läkemedel. Det blev en intressant, men förvånansvärt snäll och välartad tillställning där alla var överens om att simvastatin 40 mg var basen, men att potentare statiner bör användas vid behov. Den ena falangen hävdade att behandling styrd av lipidnivåmål saknar evidens eftersom inga av de stora studierna varit designade på det viset och ville att SBU skulle utreda bevisläget. En i auditoriet gjorde då parallellen till blodtrycksbehandling, där vi styr behandling efter målblodtryck, inte måldos läkemedel och påpekade att de flesta blodtrycksstudier inte heller är designade med målblodtryck som jämförelseparameter. De flestas konklusion är nog att mål för lipidnivåer är kliniskt värdefullt för att ge patienterna den bästa behandlingen, men att de förstås måste relateras till patientens samlade risk.

I kartan för utställningen fanns en stor ruta markerad för Hjärtakärl. När man kom dit lyste läkemedelsföretagens montrar med sin frånvaro. Det fanns nästan inga läkemedelsföretag representerade inom vårt område. En positiv tolkning är att industrin prioriterar Värmötet, som vi ju upplever är vårt viktigaste möte. En annan tolkning är att vi ser de första tecknen på ett slut på utvecklingen av nya hjärtsvikt-läkemedel. På 80-90-talet

dominerade kardiovaskulära läkemedel tio-i-topp-listan, och många nya originalpreparat utvecklades. Detta har bidragit till att dödligheten i hjärtsjukdomar har halverats. Idag ser bilden annorlunda ut. Tio-i-topp-listan domineras nu av cancer och antireumatiska läkemedel. Vissa bolag har lagt ner utvecklingen av hjärtsvikt-läkemedel. Snart kanske vi hamnar i samma situation som antibiotika-fältet, där ingen ny utveckling sker. Naturligtvis är det väldigt positivt med billiga generika som vi har råd att ge till patienterna, men på längre sikt vore det sorgligt om den fantastiska förbättring vi åstadkommit de senaste 20 åren skulle stanna av.

Ofta efterlyser vi möten helt fria från industrin, så att vi kan diskutera utan yttre påverkan, läkare emellan. För hjärtsjukdomar tror jag att Riksstämman är på väg att bli ett sådant möte. Annars var ju temat för Riksstämman "Att mäta det vi gör". Ett intressant symposium diskuterade stickprov och register. Reg-

"Vi ser de första tecknen på ett slut på utvecklingen av hjärtsvikt-läkemedel."

ister ger en mer heltäckande bild och kan användas i kontinuerligt förbättringsarbete, men är samtidigt mycket dyrare och en ögonblicksbild med ett stickprov/survey kan ge viktig information till en låg kostnad. Flera läkare vittnade om att det var först när de med registerdata kunde påvisa de brister som de vetat om och påpekat i 10-15 år, som beslutsfattarna reagerade och gjorde satsningar. En representant för Socialstyrelsen vittnade om att våra landstingsledning har blivit väldigt förtjusta i registerdata presenterade som jämförelser mellan landsting, allra helst i en kolorerad "Kalle Anka"-version där grönt betyder att man tillhör den övre tredjedelen av landstingen, gult i mitten och rött i botten (se slutet av "Öppna jämförelser av hälso- och sjukvårdens kvalitet och effektivitet 2009"). Då kan man se hur man ligger till jämfört grannlandstinget och andra svenska landsting. I ett helikopterperspektiv kan detta uppfattas som lite navelskåderi. Borde vi inte jämföra oss med det område/sjukhus i världen som ger den bästa vården inom ett visst område. Vi är trots allt ett mycket litet land, i en mörk, kall del av världen.

God Jul!

David Erlinge
 Vetenskaplig sekreterare



Årets AHA i Orlando bjöd inte på några direkta blockbusters, men ändå en hel del intressant. Svensk Cardiologi redaktör rapporterar som vanligt från Hotlines-sessionerna.

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

International Drive är lång. Detta är namnet på den gata som går genom området vid Convention center i Orlando. Hur kunde jag då ha så fel när jag bokade mitt hotellrum denna gång? Det fanns tydligen två hotell med samma namn på samma gata. Det var bara det att jag valde fel och hamnade på det av hotellet som låg 45 minuters promenad från kongressen.

Eller var det så fel? Kanske inte, eftersom jag fick en underbar promenad varje morgon i molnfria 22 – 24 grader. Som vanligt fanns det ”shuttle”-bussar, men att promenera är ändå behagligare.

Annars var Orlando sig likt förutom att hotellet Peabody – ni vet hotellet som ligger mitt emot kongresscentret – höll på att avsluta bygget av ett annex. Ett annex som var lika högt och ståtligt som huvudbyggnaden. Finns det så många kongressdeltagare? Jo, uppenbarligen, eftersom kongresscentrat har plats för 140 000 deltagare! Så många kan inte American Heart skryta med, utan där var det betydligt färre än vanligt, sannolikt under 20 000.

Det fanns alltså gott om plats så ingen behövde trängas. Tråkigt fick vi en av dagarna budskapet att en av de mer kända amerikanska kardiologerna – Kenneth Baughman – hade förölyckats mitt under kongressen. Han hade varit ute på sin vanliga

joggingrunda vid 6-tiden på morgonen då han plötsligt träffades av en bil och dog. Bittert.

Vad bjöd då AHA på i år? Som vanligt är det varje dag en Hotline-session (Late-breaking clinical trials), men sedan några år tillbaka har det även skapats Late-breaking clinical science-sessioner där man presenterar en sekundär analys av tidigare presenterade forskningsresultat. Här kan mycket intressant komma fram.

Bland årets akronymer fanns RE-DEEM, BARI 2D, HEAAL, FAIR-HF, ARBITER 6-HALTS, TREAT, CASCADE, POPE, POPULAR, CHAMPION PCI och CHAMPION PLATFORM, en förnyad PLATO, PACE och sist men inte minst en förnyad RE-LY. Kanske inte direkt några ”blockbusters” denna gång, men ändå en hel del intressant, så håll till godo.

FAIR-CHF

Ferric Carboxymaltose Assessment in Patients with Iron deficiency and Chronic Heart failure with and without Anemia.

Bakgrund

Bakgrunden var frågan om behandling med järn skulle kunna

påverka hjärtsviktpatienter gynnsamt. Järnbrist och anemi är vanligt hos denna patientgrupp och järnbrist är den vanligaste orsaken till utveckling av anemi. Järncarboxymaltos är ett stabilt järnkomplex som inte släpper ut någon järnjon i cirkulationen.

Hypotes

Påvisa att järnbehandling skulle förbättra symptom och livskvalitet.

Primär endpoint

NYHA-funktionsklass efter 24 veckor samt en subjektiv patientbedömning efter samma tid. Sekundär endpoint var 6 minuters ”Walktest”.

Design

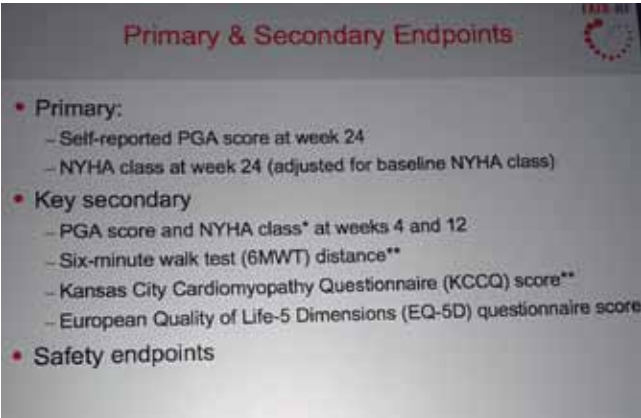
Studien var placebo-kontrollerad, randomiserad och blind. Totalt rekryterades 459 patienter. För att delta skulle patienterna ha en EF < 40 % och som bäst tillhöra NYHA II, samt lida av anemi.

Patientdata

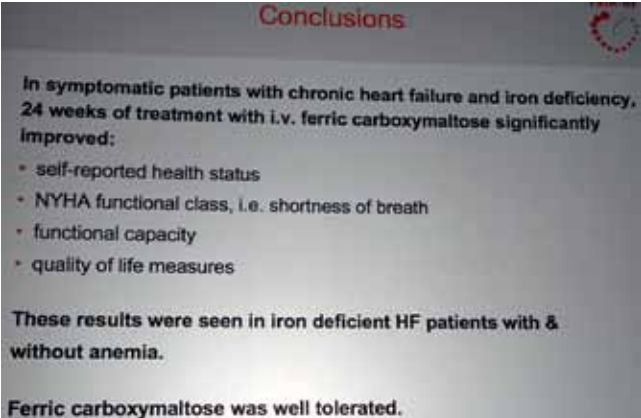
	Järn n=304	Placebo n=155
Ålder medel	68	67
Kön % Kvinnor	52	55
Ischemisk etiologi %	81	79
EF %	32	33
Diabetes %	32	33

Resultat

Det framkom en signifikant förbättring (subjektivt) med järnbehandling jämfört med placebo (p<0.001). Vid bedömning av



FAIR-CHF: Endpoints



FAIR-CHF: Slutsatser

NYHA I o II var den järnbehandlade gruppen 47 % medan placebo var 30 % (p<0.001).

Slutsats

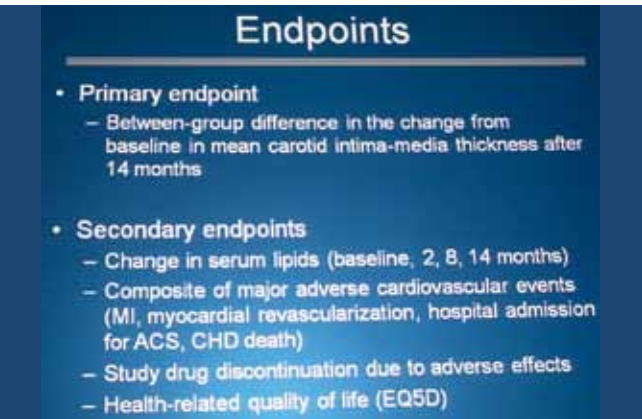
Hos patienter med hjärtsvikt och järnbristanemi tycks behandling med intravenöst tillfört järn ha en gynnsam påverkan. Om denna behandling har gynnsam påverkan på kliniska endpoints återstår att se.

ARBITER 6-HALTS

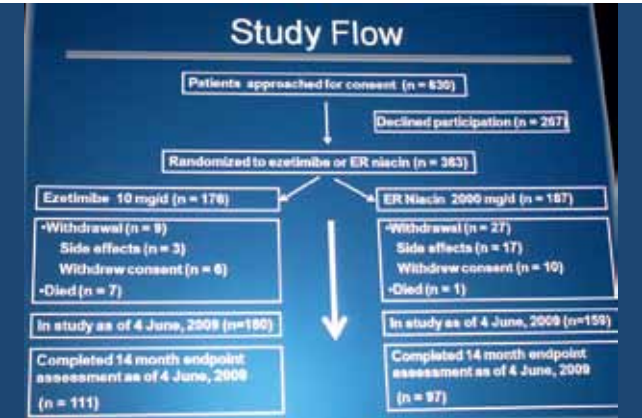
Arterial Biology for the Investigation of the treatment effects of reducing Cholesterol 6: HDL and LDL treatment strategies in atherosclerosis

Bakgrund

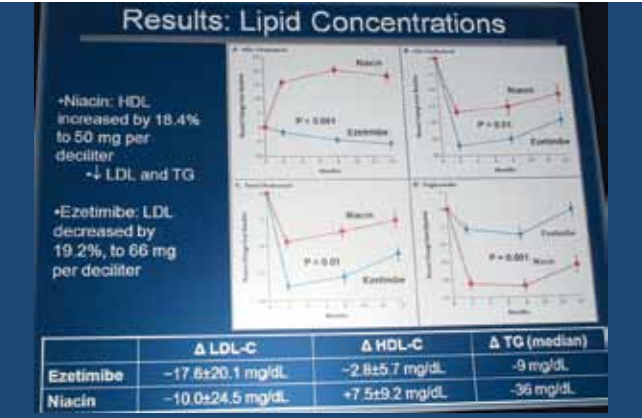
Idag är statiner väldokumenterad behandling för reduktion av



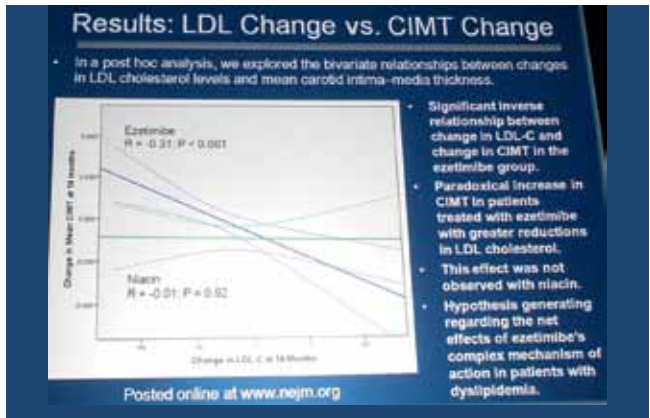
ARBITER 6-HALTS: Primär och sekundär endpoint



ARBITER 6-HALTS: Studiedesign



ARBITER 6-HALTS: Resultat med avseende av lipidkoncentration



ARBITER 6-HALTS: Förändring i LDL jämfört med CIMT

kolesterol. Emellertid är det behandling med monoterapi, och för att ytterligare sänka den kardiovaskulära risken föreligger två förslag:

1. Höja HDL med ett annat preparat (niacin) tillsammans med statin
2. Reducera LDL ytterligare med ett annat preparat (ezetimibe) tillsammans med statin

På detta sätt skulle behandlingen bli mer intensiv. I ett flertal studier har mätning av intima-tjockleken i carotis varit en surrogatmetod för att påvisa en drogs effekt på aterosklerosen.

Primär endpoint

Skillnad i intima-tjockleken i carotis mellan niacin och ezetimibe ovanpå befintlig statinbehandling efter 14 månader.

Design

Totalt randomiserades 363 patienter men bara 208 patienter genomgick hela studien, vilket betyder mätning av intima-tjocklek vid randomisering och efter 14 månader. Jag kommer till detta senare. Studien var randomiserad antingen till niacin eller till ezetimibe. För att inkluderas krävdes följande: >30 år, känd kardiovaskulär sjukdom plus ytterligare en riskfaktor såsom diabetes mellitus eller högt calcium-score. Kravet var också att samtliga patienter skulle ha behandlats med statin de sista tre månaderna. 95 % av patienterna hade antingen simvastatin eller atorvastatin.

Resultat

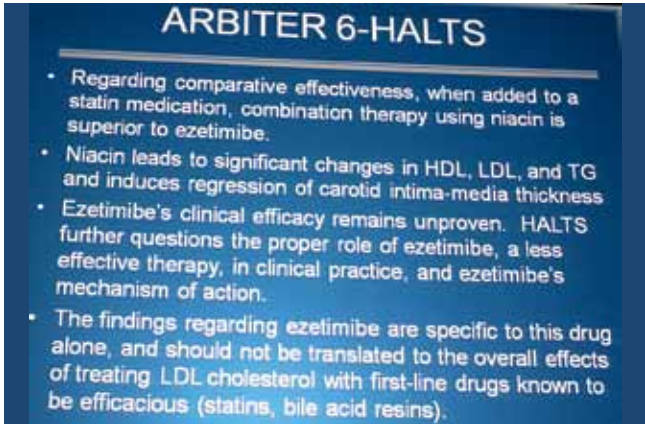
Efter 14 månader framkom att i niacin-gruppen reducerades intima-tjockleken, men ej i ezetimibe-gruppen och detta var signifikant (p=0.003). Ezetimibe reducerade LDL signifikant mer än i niacin-gruppen (p=0.01) medan i niacin-gruppen ökade HDL signifikant mer än med ezetimibe (p=0.001).

Slutsats

Tillägg av niacin i stället för ezetimibe till patienter med statinbehandling reducerade intima-tjockleken signifikant. Det bör nu påpekas att studier på IMT är en surrogatmodell vars effekt inte kan översättas till kliniska "outcomes". Det som också diskuterades var varför studien bröts prematurt, vilket gör resultaten än svårare att tolka.

CASCADE

Den största orsaken till långtidsproblem efter bypass-operation är förändringar i vengraften. En bedömning är att cirka 15 %



av vengraften ockluderas efter 1 år, och att efter 10 år är cirka hälften av vengraften ockluderade. Orsaken till detta anses vara rifter på venen vid operation, vilket sätter igång den trombotiska processen. Syftet med denna studie var därför att jämföra kombinationen ASA och clopidogrel mot ASA ensamt för att förhindra intimal hyperplasi.

Primär endpoint

Area i vena saphena graft mätt med IVUS efter 1 år.

Design och patient data

113 patienter som genomgick bypass-operation och hade minst två saphena grafts. Medelålder var 65 år, men enbart 9 % var kvinnor. 56 patienter fick kombinationen ASA (162 mg) och clopidogrel (75 mg) och 57 patienter fick enbart ASA. 25 % hade diabetes.

Resultat

Efter 1 år framkom ingen skillnad mellan grupperna avseende den intimala arean (p=0.21). Öppetstående mammaria fanns hos mellan 97 – 100 %, ingen skillnad mellan grupperna. Ingen skillnad i blödning mellan grupperna

Slutsats

Att ge clopidogrel ovanpå ASA till patienter med minst två vengraft efter CABG gav ingen effekt. Det bör dock bedömas att antalet patienter var litet och att någon djupgående slutsats inte medges.

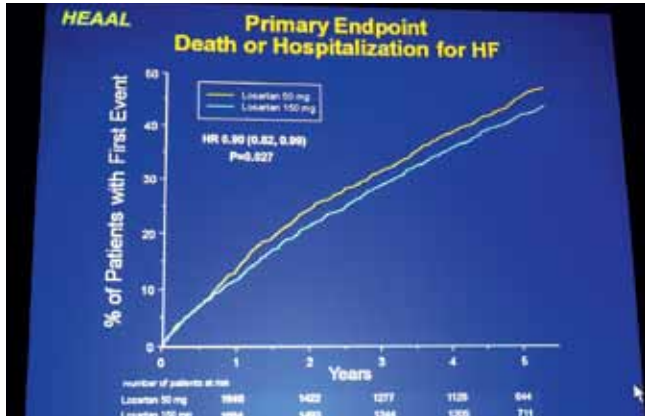
HEAAL

Heart Failure end point evaluation of Angiotensin II antagonist Losartan.

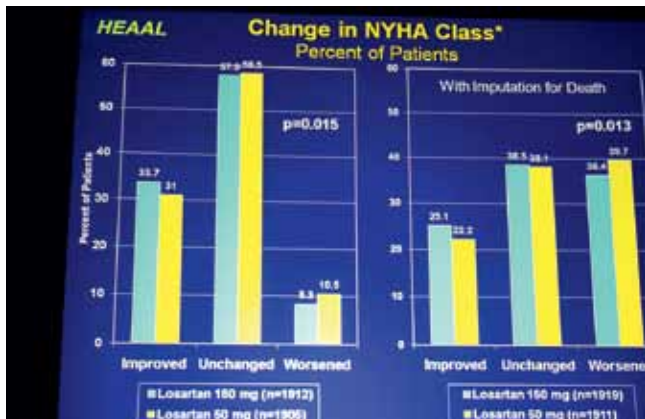
Bakgrund

Syftet med denna studie var att bedöma om en högre dos av losartan är bättre än den som föreslagits. Det märkliga med losartan är dock följande; ELITE I var en studie på njursjuka och inte designad för att visa effekt på hjärtsjuka. I denna studie framkom ändå att antalet döda i hjärtsvikt minskade. Detta var absolut ingen studie för bedömning av mortalitet, utan man mätte enbart effekten på njuren. Tack vare fynden gjordes en ny studie – ELITE II – som var en mortalitetsstudie där losartan jämfördes mot captopril.

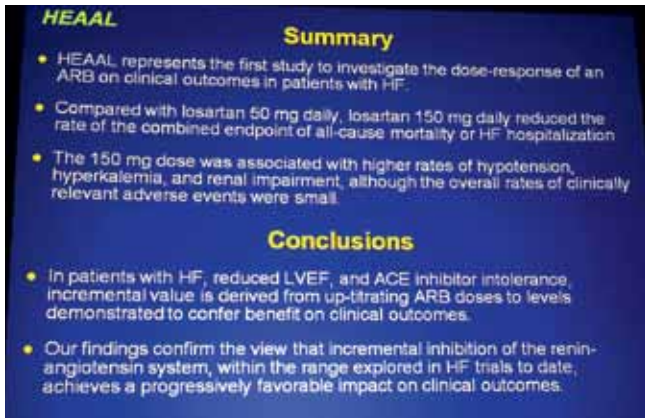
Denna studie visade ingen skillnad mellan ACE och ARB. Losartan är enbart godkänd för hjärtsvikt i ett fåtal länder inklusive Sverige.



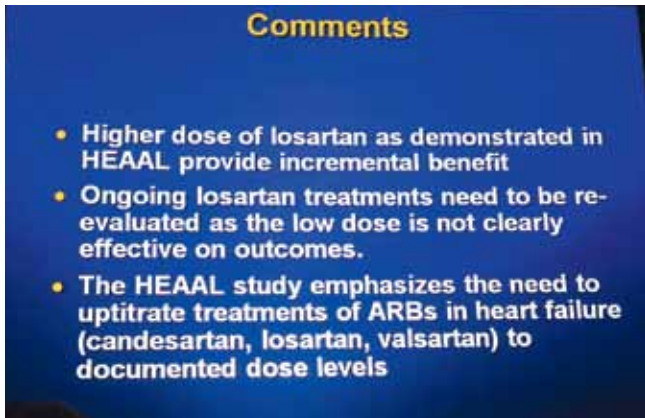
HEAL: Primär endpoint



HEAL: Förändring i NYHA-klass



HEAL: Sammanfattning och slutsatser



HEAL: Kommentarer

Hypotes

Högdos av losartan är bättre för att minska mortalitet och sjukhusinläggning jämfört med traditionell losartanbehandling.

Primär endpoint

Död eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt.

Design

Studien var randomiserad, blind och parallell.

Basdata

Totalt randomiserades 3 846 patienter. Medeluppföljningstiden var 4,7 år. För att inkluderas skulle patienterna ha en dokumenterad hjärtsvikt i NYHA II-IV, ha en EF < 40 %, vara ACE-intoleranta samt över 18 år. Totalt randomiserades 1 927 patienter till den högre dosen (150 mg) och 1 927 till så kallad låg dos (50 mg). 72 % hade betablockare, 38% aldosteronhämmare och 39 % stod på statiner. Orsaken till ACE-intolerans var i 77 % av fallen hosta. Medelåldern var 66 år, 30 % var kvinnor och 31 % hade diabetes. Medel EF var 33 %. Ingen skillnad mellan grupperna.

Resultat

I kombinationen mortalitet och sjukhusinläggning var den högre dosen (150 mg) klart bättre än normal dos (50 mg), men resultatet var enbart påverkat av sjukhusinläggningar och ej mortalitet (p=0.03). I övrigt framkom ingen skillnad. Procenten hyperkalemi var signifikant högre i dosen 150 mg (p=0.0004)

Slutsats

Högre dos av losartan var bättre än "normal" dos. Dock framkom betydligt mer biverkningar i högdosgruppen.

Studien var något märklig av många skäl, inte minst eftersom losartan inte är godkänt för hjärtsvikt i flera länder. Det märkliga med studien är också att det inte är någon jämförelse med placebo utan bara med sig själv. Den ger heller ingen information om hurvida högre dos skulle vara bättre än behandling med ACE-hämmare. En kommentar från Milton Packer, välkänd kardiolog, var att han hade noterat att kollegor sällan når måldos med ACE-hämmarbehandling och att de säkert inte kommer att nå måldos med losartan. De flesta använder låga doser.

PACE

Pacing to Avoid Cardiac Enlargement.

Bakgrund

Studien, som är relativt liten, avsåg att jämföra biventrikulär pacing med högerkammarpacing hos patienter med sjuk sinusknuta och bradykardi, men bevarad systolisk vänsterkammarfunktion.

Primär endpoint

LV EF efter 12 månader, samt LV slutsystolisk volym efter 12 månader.

Design och basdata

Totalt randomiserades 177 patienter med sjuk sinusknuta och bradykardi, men med normal LVEF. 89 patienter fick biventrikulär pacing och 88 höger kammarpacing. Vid baseline var vänsterkammaref (LVEF) samma i bägge grupperna, ca 62 %.

Resultat

Efter 12 månader framkom en klar skillnad i LVEF. Patienter med enbart högerkammarpacing fick en signifikant reduktion av LVEF (p<0.001) jämfört med biventrikulär pacing där EF var oförändrat. Även den slutsystoliska volymen ökade signifikant (p<0.001) med högerkammarpacing.

Slutsats

Enbart högerkammarpacing har en klart negativ effekt på vänsterkammarfunktionen. Studien bekräftar bara vad som blivit regel idag.

RE-DEEM

Randomised Dabigatran Etixilate Dose finding stydy in Patients with Acute Coronary Syndrome post index Event with additional risk factors for cardiovascular complications also recieving Aspirin and Clopidogrel.

Bakgrund

Först ett stort grattis till kollegan Dr Jonas Oldgren från Uppsala, som presenterade studien i Orlando.

Studier på dabigatran presenterades relativt nyligen på ESC, då det gällde patienter med förmaksflimmer där doser på 110 eller 150 mg jämfördes mot waran. Resultatet därifrån visade att dabigatran i högsta dosen var överlägsen waran när det gällde att reducera stroke, men hade samma blödningsbiverkan. Dosen 110 mg var däremot lika effektivt som waran, men gav betydligt mindre blödningar (major).

Denna studie avsåg att studera en patientpopulation med STEMI eller non-STEMI, som stod på ASA och clopidogrel där dabigatran gavs i olika doser.

Hypotes

Påvisa att dabigatran inte skulle ge ökad signifikant blödning.

Primär endpoint

Major eller minor blödning.

Design och basdata

Studien var placebo-kontrollerad, blind och parallell. Totalt randomiserades 1 878 patienter med STEMI eller non-STEMI. Uppföljningstiden var 6 månader. Patienterna delades in i fem grupper enligt följande: 50 mg dabigatran 2 gånger dagligen, 75 mg 2 gånger dagligen, 110 mg och 150 mg 2 gånger dagligen samt placebo. Randomiseringen skedde i snitt sju dagar efter sjukhusinläggningen. 54 % genomgick PCI. Medelåldern var 62 år, 24 % var kvinnor och 31 % hade diabetes.

Resultat

	Placebo	50 mg	75 mg	110 mg	150 mg	p
Major blödning %	0,5	0,8	0,3	2,0	1,2	
Major klinisk signifikant mindre blödning %	2,4	3,5	4,3	7,8	7,7	<0,001

Slutsats

Tillägg av dabigatran till patienter med akut koronarsyndrom och samtidig behandling med ASA och clopidogrel var säkert.

Blödningsrisken var låg och den ökade enbart med stigande dos av dabigatran.

Kommentar: självklart är detta en helt annan patientpopulation än den som RE-LY representerade, men medlet tycks vara effektivt även hos patienter med akut koronarsyndrom. Detta var inte någon ”outcome studie”, vilket säkert kommer i framtiden.

BARI 2D

The impact of different treatment strategies on Cardiac death and MI rates in Patients with Type 2 Diabetes and stable Cornary disease.

Bakgrund

Intressant studie eftersom den bygger på en annan studie, BARI, som presenterades för flera år sedan och undersökte effekten av CABG på diabetespatienter.

Bakgrunden till studien bygger i mycket på erfarenheter från COURAGE-studien. Patienterna skulle ha en stabil eller lindrig angina pectoris samt typ 2 diabetes, och fick antingen invasiv behandling plus medicinsk behandling eller enbart medicinsk behandling. Utöver detta avsågs att bedöma om förstärkt diabetesbehandling antingen med insulin eller insulinsentiziser kunde påverka resultatet gynnsamt.

Hypotes

Att ett mål på mindre än 6 % på HbA1c skulle resultera i en lägre femårsmortalitet antingen med insulinsentiziser eller med enbart insulin samt att elektiv PCI/CABG plus medicinsk behandling jämfört med enbart medicinsk behandling skulle leda till lägre femårsmortalitet.

Design och basdata

Studien var randomiserad, parallell, faktoriell. Totalt screenades 4 623 patienter varav 2 368 randomiserades. Medelåldern var 62 år och 30 % var kvinnor. Medeluppföljningen var 5,3 år. Designen var också 2 x 2 faktoriell med 953 patienter som genomgick revaskularisering medan 991 fick enbart medicinsk behandling. 977 patienter fick insulinsentiziser medan insulinbehandling gavs till 967 .

Resultat

Behandling med PCI eller CABG visade ingen bättre effekt än enbart medicinsk behandling efter 5,3 år (p=0.97). Det framkom inte heller någon skillnad mellan de två behandlingsmetoderna avseende diabetes under samma tid (p=0.89).

Slutsats

Medicinsk behandling av patienter med stabil angina pectoris är minst lika effektiv som PCI eller CABG med medicinsk behandling. Liknande resultat framkom med olika behandlingar mot diabetes.

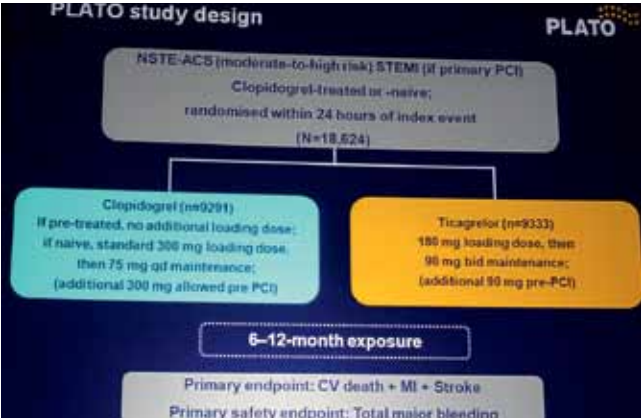
Intressant fynd som stärker fynden som framkom med Courage studien. Resultaten ger också ekonomiskt gynnsamma effekter.

PLATO STEMI

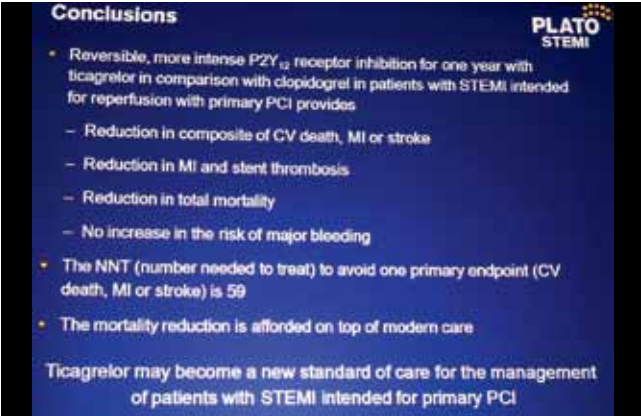
Resultat från PLATO som presenterades under senaste ESC visade på mycket gynnsam effekt av ticagrelor vid behandling av patienter med akut koronarsyndrom jämfört med clopidogrel. PLATO STEMI är en predefinierad subanalys och visar liknande resultat hos patienter med STEMI. Totalt ingick över 8 500 patienter.

Denna gång var det inte professor Lars Wallentin som presenterade studien utan Dr Gabriel Steg från Paris. Hela studien finns beskriven på vår hemsida www.cardio.se under ”clinical trials”.

Detta var ett axplock av de studier som presenterades på årets



PLATO STEMI: Design



PLATO STEMI: Slutsatser

upplaga av AHA. Ett gott råd är att också gå in på vår hemsida och se alla slides från de olika studierna.

Sist men inte minst vill jag verkligen gratulera professor Karl Swedberg som fick förmånen att hålla årets Paul Dudley White’s International Lecture. Det har samma dignitet som ett högt pris. Swedberg fick för två år sedan också ESC:s guldmedalj för enastående forskning om betablockare.

Nu känns det som vi snart ska fira jul – inte minst för redaktören som ska njuta av livets underbara sidor där mat och dryck (rött) är en tillgång, men också livet med fyra flickor (barnbarn) är en höjdare.

God Jul! Enjoy life, Redaktören.



Anthem™ RF CRT-P



Accent™ RF Pacemaker

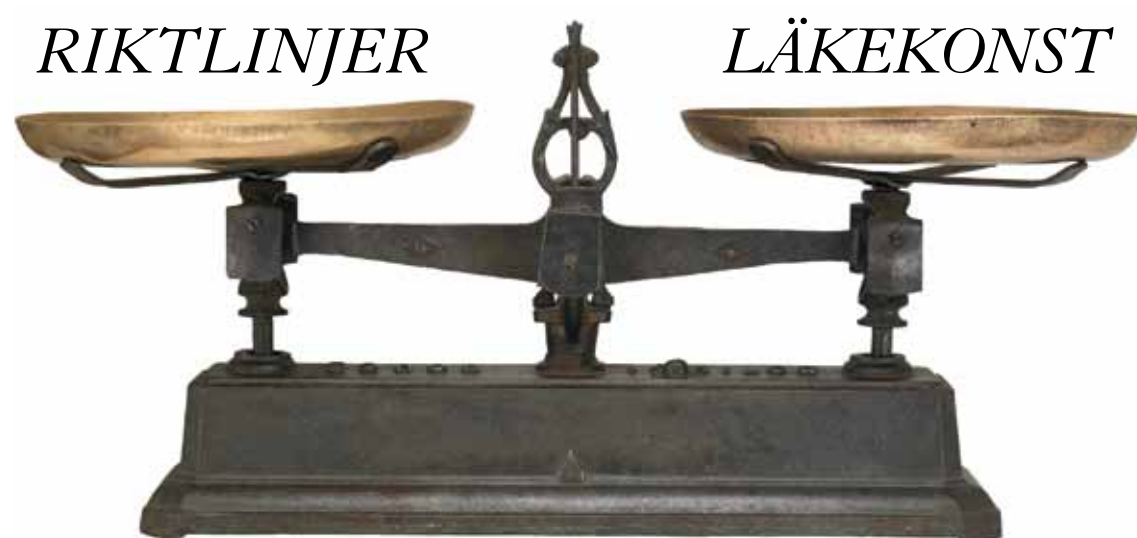
TRÅDLÖS, INTELLIGENT ÖVERVAKNING FÖR ENKLARE PATIENTHANTERING.

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



CAUTION: FEDERAL LAW (USA) RESTRICTS THIS DEVICE TO SALE, DISTRIBUTION AND USE BY OR ON THE ORDER OF A PHYSICIAN. Consult the User's Manual for information on indications, contraindications, warnings and precautions. Unless otherwise noted, ® or ™ indicates that the name is a trademark of, or licensed to, St. Jude Medical, or one of its subsidiaries. Confirm, ST. JUDE MEDICAL, the nine-squares symbol and MORE CONTROL. LESS RISK. are trademarks and service marks of St. Jude Medical, Inc. and its related companies. ©2008 St. Jude Medical. All rights reserved.



INTUITION OCH EVIDENS I SAMSPEL

Förhindrar nationella riktlinjer den goda läkekonsten eller vice versa? Det var ämnet för ett av Cardiologisektionens symposier under Riksstämman nyligen. Trots att båda sidor vässat sina argument blev slutsatsen en konsensus: båda behövs för att patienten ska få rätt diagnos och behandling.

Text: Åsa Larsbo

Bertil Lindahl, professor i kardiologi och chef vid UCR i Uppsala inledde symposiet med en föreläsning som drog slutsatsen att utan riktlinjer kan mycket lite riktig läkekonst finnas. Läkekonsten, menade han, måste bygga dels på patientens önskningar och handlingar, dels på den kliniska bilden och omständigheterna och dels på evidens från relevant forskning.

Både läkekonsten och de riktlinjer läkarkåren har att arbeta efter, måste uppdateras hand i hand, en tes som exemplifierades med hur hjärtinfarkt behandlades på 1960-talet, jämfört med nu.

Hur ny kunskap kommer till nytta för patienten – alltså blir en del av läkekonsten – följer ett strikt schema som börjar och slutar i den prekliniska forskningen. Däremellan sker kliniska studier (randomiserade kontrollerade studier), systematiska genomgångar av dessa, implementering i den kliniska verkligheten, uppföljning i kliniken och sedan börjar processen om med ny preklinisk forskning som bygger på resultaten från kliniken.

Att som enskild läkare utifrån den egna kliniska erfarenheten avgöra vilken behandling som är bäst är omöjligt, enligt Lindahl.

– Vi tar ett exempel där man vill jämföra behandling A mot behandling B, sade han. Om vi antar att utfallet är 10% i B-gruppen

och vi vill visa en 25-procentig riskreduktion till 7,5% i A-gruppen behöver man 2 762 deltagare i varje grupp. Det säger sig självt att man som enskild läkare inte behandlar så många patienter.

En annan aspekt som talar för riktlinjer är det ökade antal randomiserade studier som publiceras inom ett visst ämne varje år. Under 1970 publicerade 1 sådan studie inom behandling av akut hjärtinfarkt, 2008 kom 192 stycken. Det betyder, sade Lindahl, att varje läkare måste läsa 19 artiklar varje dag, året runt för att hålla sig a jour med vad som händer på hans område.

Samtidigt kan man inte bara hänga upp sin verksamhet på riktlinjer. Det är alltid den totala bedömningen av den enskilde patienten och dennes behov som avgör vårdinsatsen. Detta gör att den enskilde läkarens roll fortfarande är viktig, det är han eller hon som avgör hur de samlade kunskaperna och evidensen tillämpas i vardagen.

– Läkaren måste vara en god diagnostiker, kunna avgöra och motivera om och varför avsteg från riktlinjerna ska göras och aktivt delta i framtagandet av både ny kunskap och riktlinjer, avslutade Lindahl.

Ett något annat perspektiv stod Christer Petersson, distriktsläkare, som utgick från sin erfarenhet från vårdcentralen i Lammhult, för.

– Man måste se både till det unika i varje patientmöte och det generella i aggregatet, sade han. Det är bra att det finns riktlinjer för hur man ska behandla olika patientgrupper, men mycket av det som händer på vårdcentralen är improvisation. Det handlar om intuition och evidens i samspel.

Läkekonsten är överordnad riktlinjer och vårdprogram, menade han och tog exempel från sitt eget arbete på vårdcentralen i Lammhult. Där hade han, när han började på 1980-talet, satt i gång att föra manuella register, t ex på hur många hypertoniker som fanns bland patienterna. Nästa steg blev att skapa ett program för att se om avslappning och motion kunde ge en signifikant blodtryckssänkning där alla hypertoniker under 45 år inbjöds att delta. Programmet pågick i 10 veckor och visade sig ganska lyckosamt, men det var en liten grupp – ungefär hälften av vårdcentralens 24 hypertoniker valde att delta. Deltagarna var de motiverade, bortfallet var de som kanske egentligen behövt programmet mest, rökare, riskbrukare, lågutbildade med socioekonomiska problem.

– Alla vet att det är så och det visar att vården fortfarande kräver individualisering för att fungera. Det är där läkekonsten kommer in. Läkekonst är mina ögon rationell praxis grundad på vetenskap och klinisk erfarenhet. Den är flexibel, lyhörd för situationen och öppen för etiska ställningstaganden.

Framtagande av riktlinjer

Mats Eliasson, från Sunderby sjukhus i Luleå och dessutom prioriteringsordförande för de nationella riktlinjerna för diabetes, fokuserade i sin presentation på hur nationella riktlinjer tas fram idag och hur de finns för att stötta läkekonsten.

– De nationella riktlinjerna har utvecklats mycket de senaste åren, sade han. De tar upp mer fokuserade och avgränsade frågor och bygger på avgörande och viktiga patientrelaterade effektmått och inte surrogatmått. Vidare bygger de på systematiska litteraturoversikter, hälsoekonomiska analyser och evidensgradering enligt GRADE. Vi arbetar också med en öppen prioriteringsprocess och en lyhördhet för alla berörda parter.

Dagens riktlinjer fokuserar, enligt Eliasson, på de kliniska situationer där behovet av vägledning är som störst. Det kan handla om kontroversiella områden, områden där det finns vattendelare eller stora praxisvariationer eller situationer där det finns olika former av relevanta tyfäll alternativt där det finns indikationer eller åtgärder med stora volymer.

Vad gör man då i fall där behovet av riktlinjer är stort, men evidensen är inte tillräcklig?

– När evidensen inte räcker till används ofta konsensus. Konsensus har länge varit ett fullt ord med smak av Good old boys sitting around a table, men det finns en bättre konsensus, en strukturerad konsensus. När evidensen är bristfällig leder konsensus till tre olika alternativ: antingen att åtgärden bedöms ha en positiv nettoeffekt och därför ska tas med i prioriteringen, eller åtgärden bedöms sakna effekt eller ha negativ nettoeffekt och hänvisas till ”inte-göra-listan”. Det tredje alternativet är att effekten bedöms som oklar och ska bara användas inom ramen för kliniska prövningar, den så kallade ”FoU-listan”.

Eliasson tog arbetet med diabetesriktlinjerna som exempel och gick igenom hur man där använt sig av konsensus enligt Delfimodell, en metod där man skapar en representativ och oberoende panel som tar ställning utifrån ett systematiskt kunskapsunderlag. Alla frågor med samstämmighet på 75 % eller mer anses avslutade och all röstning sker anonymt via ett webbformulär. I diabetesfallet deltog ungefär 70 slumpmässigt utvalda läkare och sjuksköterskor från diabetesvård och primärvård. 78% av frågorna (38 av 49) uppnådde konsensus.

Nationella riktlinjer kan utgöra en bas för den individualiserade vård vi kallar läkekonst om man ökar relevansen genom ett bredare engagemang av intressenter och använder strukturerad konsensus för att integrera klinikers beprövade erfarenhet i rekommendationer och rangordningar.

Anders Hernborg, distriktsläkare i Halmstad och informationsläkare i Läkekedelskommittén Halland, avslutade symposiet med att presentera sina lättsamma ”Nationella riktlinjer för Läkekonst från Hälsostyrelsen:

1. Riktlinjer utstakar en riktning och bör följas i de flesta fall. I vissa fall bör de således inte följas.
2. Läkekonst är svårt. Vore det inte svårt vore det ju ingen konst.
3. Läkekonst bör ej blandas samman med läkares konster, läkares konstinnehav eller konstiga läkare.
4. Läkekonst grundar sig på kunskap, erfarenhet, intuition, närvaro och omdöme.
5. God klinisk läkarpraktik kan inte utövas utan vetenskaplig grund, ej heller utan läkekonst.
6. Läkekonsten bygger på respekt för patientens självbestämmande, autonomi och integritet.
7. Läkekonsten grundas dessutom på de etiska principerna att göra gott, att inte skada, att vara rättvis, att inta en professionell hållning och medmänsklighet och empati.
8. För att kunna utöva läkekonst förutsätts att läkaren innehar färdighet i att hantera situationer som innebär osäkerhet, bemöta ångslan och oro, bemöta vrede och förnekande, upprätta en dialog med patienten även om denne inte är villig till det, konfrontera kollegor med olämpliga sidor av deras uppförande.
9. En paradox: Läkekonst gör det inte alltid lättare att läka, det är just när det inte läker som det krävs läkekonst.



HUR VET VI VAD VI GÖR? – REGISTER ELLER STICKPROV

Sverige har en lång tradition av olika typer av kvalitetsregister och för några år sedan började Socialstyrelsen i samarbete med Sveriges kommuner och landsting att publicera sina Öppna Jämförelser. Samtidigt ser det helt annorlunda ut både i våra grannländer och i resten av Europa. Danmark har också satsat på register, medan övriga Europa använder sig av stickprovsutredningar på frivillig basis. Men vad ger egentligen bäst bild av kvaliteten i vården?

Text: Åsa Larsbo

Till årets läkarstämma hade Cardiologyföreningen satsat på symposier som skulle kunna attrahera fler än bara kardiologer. Torsdagens symposium "Hur vet vi vad vi gör – Register eller stickprov" var ett sådant exempel. Trots det var det glest bland åhörarna. Kanske för att deltagandet på årets Riksstämma var 20 % lägre än förra året och endast 70 kardiologer fanns på plats.

Den övergripande frågan de tre talarna hade att besvara var "Hur vet vi vad och hur vi ska mäta så att det vi mäter verkligen avspeglar det vi vill mäta?"

Svaret är inte enkelt. Det finns mycket lite skrivet om olika kvalitetsmätningmetoder och om vad som fungerar bäst i svensk sjukvård, stickprov eller register. Samtidigt används kvalitetsmått allt mer som styrningsmedel i vården, exempelvis för att se hur väl kliniker följer rådande riktlinjer och hur man ligger till i förhållande till resten av landet. Detta är, med de problem som trots allt finns inbyggda i alla typer av mätningar, inte helt problemfritt.

Ett viktig argument som talar mot kontinuerliga register är kostnaden för inmatning, menade Anders Waldenström, professor i kardiologi från Umeå, som var först ut som talare. Än så länge kan registren inte läsa in data automatiskt från exempelvis journaler, och kräver därför att data matas in åtminstone två gånger, ibland kanske ännu fler.

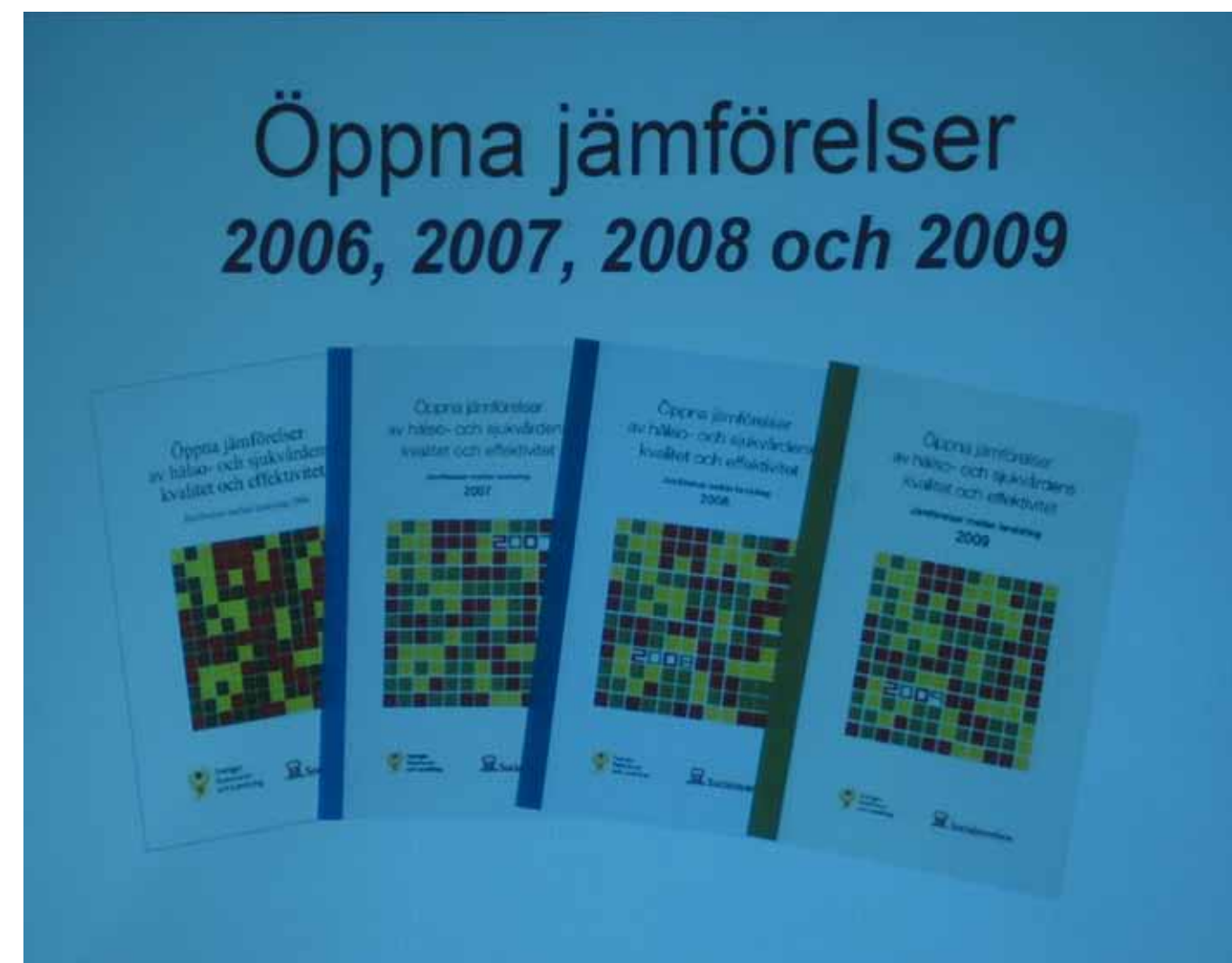
– För 20 år sedan fanns det 20 000 läkare i Sverige. I dag är vi ungefär dubbelt så många och ändå fattas det folk. Har vi då råd med uppföljning på ett osofistikerat sätt? Stickprovsundersökningar är i jämförelse snabbt, billigt och troligen säkert. Dessutom lämpar de sig bättre för noggrann uppföljning.

Mätningar behövs

Bertil Lindahl, professor i kardiologi i Uppsala, inledde sin föreläsning med att lista ett antal områden där någon form av mätningar behövs: i uppföljning av riktlinjer och praxis, som ett instrument för verksamhetsutveckling, i utvärdering av terapier i klinisk praxis, för att bedöma och jämföra vårdens kvalitet nationellt, regionalt och lokalt, i styrning av vården, inom epidemiologisk forskning och även som instrument för val av enskild vårdgivare. Det sistnämnda dock med ett stort mått av reservation.

– Självklart finns det begränsningar med alla typer av mätningar, sade han. De mätmetoder vi har idag kräver än så länge dubbelinmatning och datakvaliteten är beroende av den som fyller i informationen. Vi har också en case-mix-problematik och problem med selektionsbias och "hidden confounders".

Vad gäller när man ska använda register respektive stickprovsmätningar menade Lindahl att register vann på de flesta punkter, det enda område där stickprovsmätningar och register kunde vara



likvärdiga var som instrument för att bedöma vårdens kvalitet nationellt och lokalt.

Fredrik Westander var den enda icke vårdutbildade talaren. Han är i stället expert på statistik och mätningar och arbetar som konsult åt SoS och SKL, främst med de Öppna Jämförelser som sedan 2006 publiceras varje år. Öppna Jämförelser är inte tänkta att fungera som stöd för patienters val av vårdgivare, poängterade han. Det är i stället att enligt offentlighetsprincipen ge medborgarna information om hälso- och sjukvårdens effektivitet och kvalitet, förbättra möjligheterna till ansvarsutkrävande och ge underlag för sjukvårdspolitiska beslut. De ska också fungera som stöd för styrning i hälso- och sjukvården, både vad gäller uppföljning och analys, beslut om resursfördelning och kvalitetsutveckling.

Tyngpunkt på medicinska mått

Tyngdpunkten bland de 124 indikatorerna i årets rapport ligger på medicinska mått. Av dem är 45 inriktade på kranskärlsjukdom, exempelvis vård och behandling på sjukhus, läkemedelsbehandling och dödlighet och återinsjuknande vid kranskärlsjukdom. Data i rapporten kommer från Patientregistret, Läkemedelsregistret, Dödsorsaksregistret och nationella kvalitetsregister som RIKS-HIA, Rikssvikt, SCAAR med flera. Med grund i årets Öppna Jämförelser menar Socialstyrelsen att det inom nio områden finns

påtagliga behov av förbättringar för alla eller nästan alla landsting och sjukhus, att dödligheten efter infarkt kan sänkas och att man måste förbättra möjligheter att följa upp processer och resultat i hjärtsjukvården.

Sedan de började publiceras har Öppna Jämförelser fått ett stort genomslag i de flesta landsting och också mycket uppmärksamhet i media. Genomslaget har varit mindre i läkarkåren, men det är naturligt, menade Westander, eftersom läkarna är allt för specialiserade för att ha ett stort intresse för breda rapporter som ÖJ.

Samtidigt som genomslaget varit stort och de allmänna erfarenheterna från ÖJ är goda finns utrymme för förbättringar, sade Westander. Rapporten borde, enligt honom, fokusera mer på förbättringsbehov och problem. Man har också lite för ofta för mycket brus och för svag signal i mätningarna – här angav han bland annat bristen på data om målpopulationer och rimliga målnivåer som exempel – och nya indikatorer måste utvecklas, samtidigt som de gamla kontinuerligt förfinas.

Sammantaget ansåg både panel och publik att både register och stickprovsmätningar behövs och att de Öppna Jämförelserna varit positiva för vården.

– Våra mätningar har lyft politikernas vilja att lyssna på professionen, avslutade Bertil Lindahl som också var moderator för symposiet.

Welcome to

STATE OF THE HEART 2010

February 17-18, 2010 Uppsala, Sweden

SCIENTIFIC PROGRAM

February 17, 2010

08.00 – 12.00	Arrivals & Registration
09.30 – 10.00	Refreshments
10.00 – 12.00	Auricula yearly meeting (Swedish Atrial Fibrillation and Anticoagulation registry)
12.00 - 13.00	Lunch
13.00 – 13.10	Welcome address – L Wallentin
13.10 – 15.10	Risk stratification and new pharmacological solutions Chairmen: M Ezekowitz, Swedish faculty member
Identification of AF and risk for stroke in AF – M Rosenqvist Risk stratification for treatment in ACS – B Lindahl Pharmacology of new coagulation inhibitors – A Siegbahn Pharmacology of new platelet inhibitors – S Husted Pharmacogenetics of coagulation and platelet inhibition – M Wadelius Discussion	
15.10 – 15.40	Break
15.40 – 17.30	Oral pharmacological treatments to prevent stroke in AF Chairmen: S Husted, Swedish faculty member
Optimized oral anticoagulation – P Svensson Review of new alternative agents – E Hylek New results with oral thrombin inhibition – M Ezekowitz & L Wallentin Discussion – pros and cons with the different alternatives	
19.00	Dinner

February 18, 2010

08.10 – 10.00	Oral pharmacological treatments in ACS Chairmen: F van de Werf, Swedish faculty member
Optimized use of current alternatives – TBD New irreversible platelet inhibitors – D Erlinge New reversible platelet inhibitors – R Harrington & L Wallentin Discussion – pros and cons with the new alternatives	
10.00 – 10.30	Break
10.30 – 13.00	Forthcoming challenges in the treatment of AF and ACS Chairmen: R Harrington, Swedish faculty member
Combinations of coagulation and platelet inhibitors in AF – E Hylek Combinations of coagulation and platelet inhibitors in ACS – J Oldgren Reperfusion treatment in the new environment – F van de Werf Real life antithrombotic treatment in ACS – U Stenestrand Real life antithrombotic treatment at and by PCI – S James Discussion – challenges and solutions with combination treatments	
12.50 – 13.00	Concluding remarks – L Wallentin
13.00 - 14.00	Lunch – departures

Sponsors: AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, UCR

PROFESSORN FRÅN
VILDMARKEN

Kurt Boman är professor i medicin vid Umeå universitet och bedriver sin kardiologiska verksamhet vid Skellefteå lasarett. Trogen Norrland har han aldrig arbetat längre söderut än Umeå. Svensk Cardiologi har mött en aktiv kardiolog som njuter av vildmarkslivet och då och då möter en varg på gårdstunet.

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

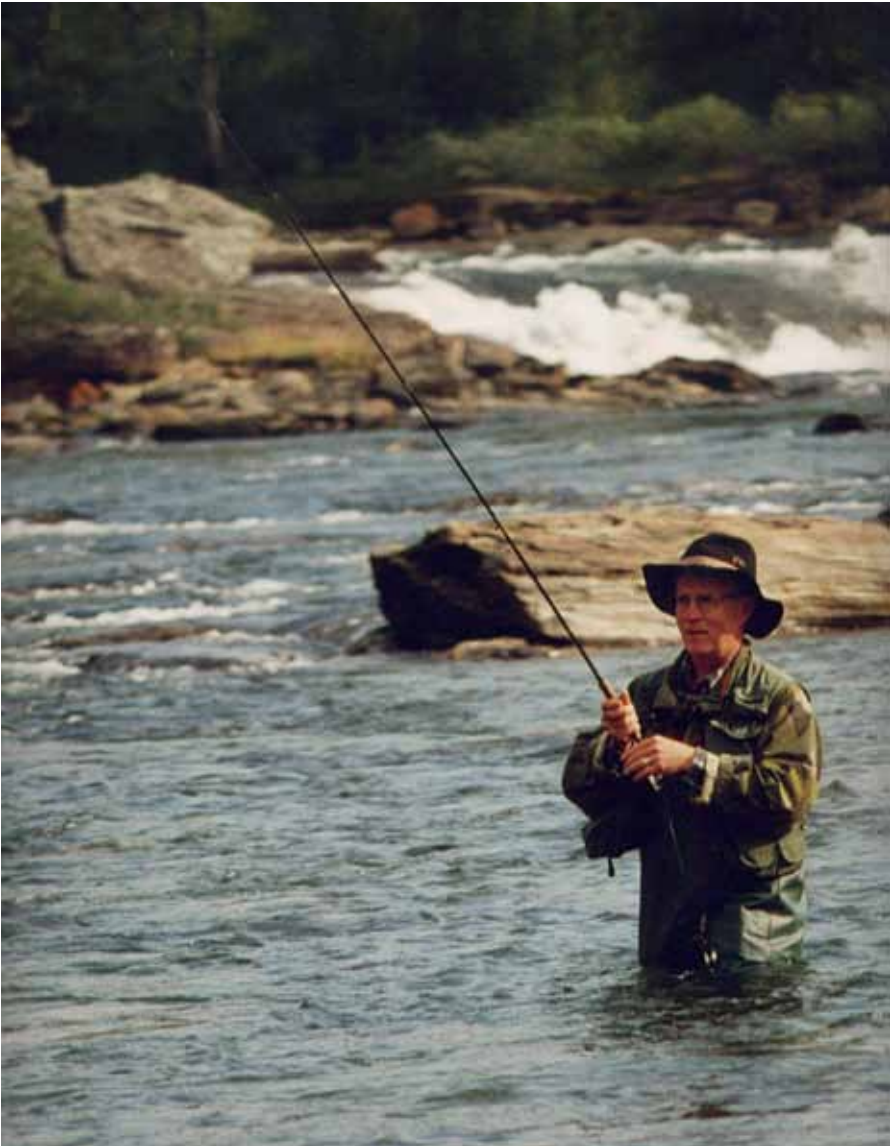
Första gången jag såg Kurt Boman var säkerligen över 25 år sedan. En gladlynt kollega med härlig integritet. Alltid glad med bevarat tungomål från Skellefteå trakten. Via ekokardiografi, MONICA och ekokardiografi på distans med hjälp av en robot blev han professor och han är fortfarande hungrig och mycket aktiv som kardiolog.

Kurt, du är en av de mest tongivande hjärtläkarna i norra Sverige. Varför är ni inte fler?

Det finns många mycket duktiga och kompetenta hjärtläkare i norra Sverige, men jag håller med dig om att alltför få framträder på den nationella och internationella arenan. Ett enkelt svar är väl att det är förhållandevis få kardiologer i norra Sverige, men frågan är troligen mycket mer komplex än så. Det kan ha med bland annat traditioner och inställning att göra. Jag tycker kanske det finns en inställning att det inte är så viktigt att finnas med i nationella och internationella sammanhang. Det kan i viss mån ha med avstånd att göra, men jag tror mycket handlar om hur man prioriterar sin uppgift i arbete och karriär.

Om jag förstått det rätt har du bott hela livet i Norrland. Varför?

Det stämmer, jag har inte arbetat längre söderut än Umeå. Det har blivit Västerbotten och Skellefteå för hela slanten, men det är inget jag ångrar. Jag kommer ursprungligen från Kalvträsk i Västerbottens inland. Mina föräldrar var dövtumma, min far var skogsarbetare. Jag har fått göra en riktig klassresa på ett ofattbart



Kurt Boman njuter av vildmarkslivet. Flugfiske är en av hans passioner.

sätt. Dessutom är jag en inbiten norrlänning med starka intressen för natur och friluftsliv, flugfiske som passion, idrott i allmänhet och skidåkning i synnerhet.

Jag har haft fantastiskt intressanta och stimulerande arbetsuppgifter, både som läkare och som forskare i Skellefteå. En förutsättning för att jag inte flyttade från Skellefteå var att jag kunde få bedriva forskning vid medicinkliniken där Skellefteå. Det har blivit min livsuppgift. Jag blev också 1998 utsedd till Skellefteås ambassadör genom att som oförtröttlig eldsjäl ha satt Skellefteå på kartan utifrån mitt forskningsarbete, men också genom min strävan att bygga broar mellan forskning och näringsliv genom EU-projektet HeartNet och uppbyggnaden av Varuträsk Mineralpark, numera "Vildmarksgruvan". Förvisso kan jag uppleva emellanåt att jag kunnat tillägna mig mer i min yrkesutveckling om jag hade arbetat någon period i andra delar av landet eller internationellt, och jag har också fått



Kurt Boman utsågs 1998 till ambassadör för Skellefteå för sitt oförtröttliga arbete med att sätta staden på kartan.

"Vi måste ha en utbyggd primärprevention, god sjukhusvård, välfungerande sekundärprevention och rehabilitering och forskning."

många anbud och möjligheter. Men man kan inte få allting här i livet.

Det verkar som om du har svängt en del i dina intressen inom kardiologin, är det så? Egentligen inte. I början av 1980-talet uppdagades hälsoproblemen med hjärt-kärlsjukdomar i Norsjö och Västerbotten. Jag deltog då i det förberedelsearbete som så småningom 1984 utmynnade i Västerbottens- och MONICA-projekten. Jag fick möjligheten att vara med i båda projekten från start och de har sedan dess varit ett av mina huvudintressen.

Utifrån den besvärliga situationen med hjärt-kärlsjukdomar i Västerbotten formulerade jag tidigt en strategi för hur vi borde arbeta för att bekämpa dessa. Strategin blev att vi måste ha en utbyggd primärprevention, god sjukhusvård, en välfungerande sekundärprevention och rehabilitering samt forskning. Dessa fyra grundpelare har varit min strategi i mitt arbete sedan början av 80-talet.

Därutöver har jag som huvudintresse alltid haft hjärtsvikt sedan min avhandling från 1983, som berörde kronisk medicinering med digitalis, överanvändning på basis av dåliga indikationer och uppföljning. När jag sedan blev handledare till kollegorna Jan-Håkan Jansson och Lars Johansson som intresserade sig för antikoagulantia-behandling

med hemostas- och fibrinolyssstudier sammanföll det väl med övergripande intressen för hjärt-kärlsjukdomar och deras kroniska behandling. Det har naturligtvis blivit breda områden i den kliniska verksamheten och i forskningen, men jag har ju mina ursprungliga rötter i det internmedicinska intresseområdet.

På ett sätt är din iakttagelse helt riktig. Efter att ha varit projektledare för ett stort EU-projekt – HeartNet – har jag infogat ytterligare ett intresseområde, nämligen telemedicin med tekniska sjukvårdslösningar. Det är en ny profil, men egentligen sprungen ur mitt intresse för hjärtsvikt där nya lösningar krävs med våra långa avstånd och begränsad möjlighet till ekokardiografi.

Ditt intresse för hjärtsvikt är väldokumenterat. Vissat var du exempelvis med i den första svenska ACE-hämmarstudien?

Efter avhandlingsarbetet om digitaliserad handling samarbetade jag mycket med apotekare Jan-Erik Öhgren främst inom

läkemedelsepidemiologi utifrån fynden i min avhandling om överanvändning av digitalis. Vi skrev bland annat en informationskrift med titeln; "Utsättning av läkemedel. Kliniskt viktigt men praktiskt svårt".

Avhandlingsarbetet förstärkte mitt intresse för hjärtsvikt och jag provade mycket tidigt ACE-hämmarbehandling och blev mycket fascinerad och imponerad av vilka kraftfulla effekter som kunde uppnås hos svårt sjuka patienter med hjärtsvikt. Jag blev så övertygad om ACE-hämmarnas positiva effekter att jag tackade nej till första studien CONSENSUS-I. Jag bedömde att jag skulle ha varit en dålig provare med starka förutfattade meningar om ACE-hämmarnas förträfflighet. Självklart uppskattade jag och insåg vikten av att denna avgörande studie gjordes och den är ju en av de främsta och viktigaste studierna inom hjärtsviktområdet.

Däremot var jag med i CONSENSUS-

II, där jag tyckte att det var mer oklart vilken roll ACE-hämmarna skulle ha i direkt anslutning till hjärtinfarkt. Därefter har jag deltagit i de flesta prövningar inom hjärtsviktområdet med ACE-hämmare, betablockare, aldosteronhämmare och för närvarande studier på renin-hämmare. I övrigt har jag varit handledare till två sjuksköterskor, Margareta Brännström och Lena Hägglund, som arbetat med kvalitativa och kvantitativa studier på vård i livets slutskede av hjärtsviktpatienter, livskvalitetsfrågor, depression och symptombeskrivningar vid hjärtsvikt, som andfäddhet och trötthet.

Jag handleder också en arbetsterapeut, Eva-Britt Norberg, angående hjälpmedelsbehov vid hjärtsvikt. Dessa studier härstammar från HeartNet-projektet, där vi följer en hel primärvårdskohort sedan snart tio år tillbaka. I denna kohort pågår flera studier inom diagnostik med natriuretiska peptider och ekokardiografi tillsammans med BMA Mona Olofsson och Dr. Jan Remmets.

Från HeartNet-projektet utgår också hjärtsviktstudier med telemedicinska applikationer av distansstyrd ekokardiografi, där Mona Olofsson gjort stora insatser både för det praktiska arbetet och i forskningen. Under de senaste åren har jag varit med i styrgruppen för UPSTEP-studien (BNP-styrd behandling jämfört med traditionell), som presenterades på AHA i Orlando nyligen.

Du har också haft ett stort intresse för ekokardiografi. Lever det fortfarande?

Ja, i allra högsta grad. Dels i kliniken och dels genom de studier vi har i primärvårds-kohorten. Jag deltar också i ett projekt med specialistkonsultation via Internet med distansstyrd ekokardiografi med hjälp av robotarm.

Hur gick med projektet med robot-eko? Har det utvecklats mer? Du verkar lite blyg om detta. Var inte du innovatören?

Utvecklandet av specialistkonsultation på distans med hjälp robot-eko var min idé från början. Robot-eko innebär att ultraljudsproben hålls av en omprogrammerad industrirobot som styrs via internet.

Jag utvecklade detta koncept utifrån mitt intresse för hjärtsvikt i egenskap av projektledare för EU-projektet HeartNet där samverkan med och gränsöverskridande verksamhet mot företag, näringsliv och offentliga institutioner var nyckelorden. Jag såg potentialen i den moderna IT-utvecklingen och de välutbyggda bredbandsstrukturer som finns i Västerbotten. Mona Olofsson, själv BMA, vidareutvecklade robotstyrningen till att användas som ett ergono-

miskt hjälpmedel för att motverka belastningsskador hos ultraljudsoperatörer.

Jag ser en stor potential i att använda distanskonsultation inte bara i glesbygd utan även på akutmottagningar där specialister på distans kan göra ultraljudsundersökningar. Jag anser att robot-eko har en framtid i många andra sammanhang och ser denna distansdiagnostik som en början på en mycket intressant utveckling med betydande potential. Tyvärr har det varit svårt att få anslag till vidareutveckling av denna nyskapande teknologi, kanske för att den känns så främmande och annorlunda jämfört med nuvarande vårdpraxis.

Det är glädjande att vi nu i december startar med kliniska specialistkonsultationer med robot-eko mot vårdcentralen i Storuman, 23 mil bort! Samtidigt gör vi en randomiserad studie där vi jämför det nya arbetssättet med specialistkonsultation via videokonferens och distansstyrd ekokardiografi med traditionell vårdprocess. Vi planerar också att vidga metoden till buk-

aortascreening på distans. En valideringsstudie av tekniken är på gång i Storuman.

Skulle inte detta vara framtiden, speciellt i en bygd där det är långt till vårdcentraler?

Jo absolut, men det saknas pengar. Det är många patienter som remitterats för andnöd eller hjärtsvikt där jag har kunnat avskriva kardiell genes. Det borde alltså vara ytterst angeläget för Landstinget som på sikt skulle känna pengar, men också för patienten som skulle slippa åka 15 mil för en ekokardiografisk undersökning.

Primär hjärtprevention tycks ligga dig varmt om hjärtat. Varför?

Bakgrunden till mitt intresse var den höga prevalens och incidens av hjärt-kärlsjukdomar vi upptäckte i början av 80-talet och primärprevention blev en viktig hörnpelare i den strategi som jag formulerade i kampen mot hjärt-kärlsjukdomarna. Övriga komponenter i strategin var optimal sjukhusvård, välfungerande sekundärprevention och rehabilitering och forskningsinsatser.



Vinterfiske på isen.



Att bo på landet utanför Skellefteå har sina spännande sidor. Kurt Boman fotograferade den här vargen på besök på gården.

Blir man mer preventiv ju längre man varit läkare?

Inte för min del, men jag tror man får ett vidare perspektiv på hur hjärt-kärlsjukdomar hänger ihop med livsstil och socioekonomiska faktorer som inte kan lösas enbart med god sjukhusvård utan också kräver politiska och samhälleliga åtgärder, såsom rökförbud, val av livsmedel och möjlighet till vardagsmotion.

Jag har förstått att du har ett mycket starkt naturintresse?

Ja, mycket starkt. Jag var ordförande i Friluftsrådet i 20 år. Mycket intresserad av skidåkning, åker cirka 40-50 mil per år. Fjällen har en särskild dragningskraft med såväl vinterfiske som flugfiske på sommaren. Mitt intresse för friluftsliv och idrott har varit stor genom alla tider.

I Friluftsrådets regi byggde vi bland annat en fotbollsplan som var början till karriären för en av Sveriges främsta kvinnliga fotbollsspelare, Hanna Marklund.

En del av mitt stora engagemang i Friluftsrådet var att vi rustade upp en gammal gruva i Varuträsk, en av de mineralrikaste platserna i världen, med mer än 52 olika kända mineraler, som för mig också blivit en intressant hobby. Vi gjorde

det inom ramen för ett EU-projekt och den restaurerade gruvan, "Vildmarksgruvan", är nu ett mycket intressant besöksmål för naturälskare och amatörgeologer.

Att vara en känd professor i kardiologi där du bor – hur fungerar det?

Det fungerar alldeles utmärkt. Jag tycker jag får mycket uppskattning för det jag gör. Jante finns nog hos oss också – den finns väl överallt! Jag har svårt att bedöma om Jante är mer utbredd i norra Sverige än i övriga delar av vårt land.

MONICA-projektet, som du presenterade på EURO-prevent i Stockholm fick stor uppskattning. Kan du berätta lite mer?

Det kändes fantastiskt att få presentera 25-års arbete från Västerbotten, i synnerhet som vi nu kan se resultaten av våra insatser. Vi har haft en kraftig nedgång i kolesterolvärdena och den lägsta rökfrekvensen i Sverige och Europa! Och numera är också dödligheten i hjärtinfarkt bland de lägsta i Sverige. Så det har varit en helt otrolig utveckling och det kändes mycket inspirerande att få berätta detta!

Vilket område inom kardiologin ser mest spännande ut i din kristallkula?

Vad gäller primär prevention ser jag som mest angeläget att komma åt plötslig död.

Ja, att resa är viktigt, dels för att jag har en hel del styrelseuppdrag med möten vid de stora kongresserna. Lika viktigt är ju att upprätthålla och utbyta erfarenheter med kunniga och framsynta kollegor. Det går bara genom direkta mänskliga möten. Jag måste lära känna de personer som jag vill samverka med. Jag tycker det är synd om inte våra yngre kollegor skapar nationella och internationella kontakter. I Skellefteå ska doktoranderna resa för att presentera sin forskning och skapa kontakter. Det är prioriterat.

Varför tror du de yngre kollegorna inte är intresserade av prevention?

Primärprevention är ju ett långsiktigt, tålmodigt arbete och inte så glamoröst som exempelvis PCI eller andra invasiva åtgärder, som ofta lyfts fram när hjärt-kärlsjukdom presenteras medialt trots att insatserna inte riktas mot den direkt underliggande åderförkalkningssjukdomen. Belöningen vid primärprevention kommer inte direkt vid preventionsarbetet och går inte att direkt koppla till din egen insats. Preventionsarbetet kräver också en annan hållning där mycket fokus ligger på gränsöverskridande, tvärvetenskaplig samver-

kan, inte minst med samhället i stort.

Har barnbarnen tagit över din vardag?

Jag bor sedan 35 år tillbaka på landet i min hustru Carins hemby, 1,5 mil utanför Skellefteå med högst 15 minuters transportväg in till min arbetsplats. Jag har ett fantastiskt fint boende i en by som heter Varuträsk. Jag tror inte jag kunnat få en så fin livsmiljö någon annanstans i landet. Jag har två söner, en i Skellefteå och en i Varuträsk. Jag har två barnbarn och ett tredje kommer till våren. Det är fantastiskt roligt och håller en ung både till kropp och till själ. Även om de inte tagit över min vardag så ser jag fram emot att med glädje få dela allt mer av min tid med dem i min familj.

Intervjun slutar på väg till Riksstämman. Återigen får Kurt Boman ta flyget, den här gången till Stockholm. Han glömde också att berätta att han deltagit i en mängd kliniska studier där han ofta haft ledande roller. Han är så här som han beskriver sig själv. Man hör nästan tystnaden därute i vildmarken – den som kan vara så underbar – och doften av nyfångad fisk får smaklökarna att vädra morgonluft. Livet kommer snart att ge honom en ytterligare skatt – ett nytt barnbarn. Han blir 65 år

nästa år men tänker inte sluta arbeta. Han älskar sitt arbete och han kan ju inte enbart fiska.



Dagens fångst: en öring på 1,5 kg.

Många patienter
En doktor
CareLink™ hjälper Dig

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



FARMAKOGENETIK

– RÄTT LÄKEMEDEL PÅ RÄTT SÄTT TILL RÄTT PATIENT



Såväl molekylärbiologisk som farmakogenetisk forskning utvecklas snabbt. Vid horisonten skymtar möjligheterna att kunna kartlägga de molekylära mekanismer som ligger bakom olika sjukdomstillstånd och "skräddarsy" farmakologisk behandling mot dessa. Kent Forsén rapporterar från symposiet "Genetically-Driven Personalized Pharmacotherapy: What's Here, What's Coming and When to Adopt Into Practice", vid AHA i Orlando.

Text och bild: Kent Forsén, Fristående konsult, Kent.forsen.mma@telia.com

Avståndet mellan den molekylärbiologiska kartläggningen av det mänskliga genomet och förståelsen för geners roll för en rationell farmakoterapi är långt. Redan nu finns ett antal tidskrifter i ämnet. Symposiet modererades av **Julie Johnson**, Gainesville och **Dan Roden**, Nashville, med fokus på några välkända kardiovaskulära läkemedel.

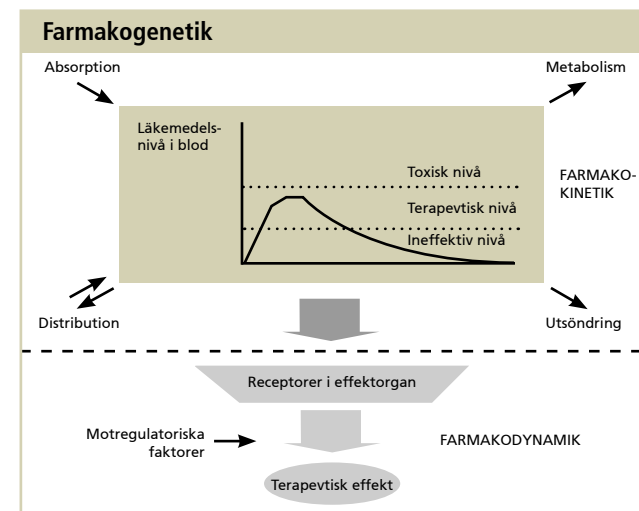
Uttrycket farmakogenetik (i den anglosaxiska litteraturen synonymt med "pharmacogenomics") började användas redan under 1950-talet och handlar om hur läkemedel och deras effekter påverkas av ärftliga faktorer. Farmakogenetik kan indelas i farmakokinetik, dvs vad som händer med läkemedlet i kroppen (absorption, distribution, metabolisering och utsöndring) och farmakodynamik, dvs vilka effekter läkemedlet har på kroppen.

Det är välkänt att patienter kan svara olika på samma dos av samma läkemedel. Till och med kan samma patient svara olika på samma dos av ett läkemedel vid olika tillfällen. Lika känt är att patientens svar på ett läkemedel påverkas av en lång rad faktorer,

däribland genetiska. Längst i utvecklingen har den del av den farmakogenetiska vetenskapen kommit, som handlar om metabolisering och störst intresse har fokuserats på de metaboliserande enzymerna i cytokrom P450 (CYP)-systemet som förekommer i ett stort antal genetiska varianter och finns hos både växter, djur och människor. Praktiskt taget alla effekter av läkemedel är beroende av genetiskt bestämda farmakokinetiska och farmakodynamiska faktorer, inklusive skillnader i receptorpopulationer och metabolism.

Läkemedel som ges till många

För läkemedel som har en liten terapeutisk bredd men ges till många patienter, torde det vara av särskilt värde att kunna identifiera genetiska variationer för att därmed kunna individualisera en behandling. Ett klassiskt exempel är antikoagulationmedlet Waran (warfarin) som belystes av **Jeffrey Anderson**, Salt Lake City, under titeln "Warfarin Pharmacogenetics".



Farmakogenetik definierades som interaktionen mellan gener och läkemedelsterapi, en lära där kunskap om gener används för att åstadkomma en "individualiserad" läkemedelsbehandling för att nå maximal balans mellan eftersträvd klinisk effekt och biverkningar.

Farmakogenetik är redan rutin inom onkologin och waran fick tjäna som det första exemplet på användningen inom kardiovaskulär medicin. Detta antikoagulantium ges i USA till 4 miljoner patienter och varje år sker 600 000 nyföreskrivningar av medlet. Bara från 1998 till 2004 har föreskrivningen av waran ökat 45 % i USA! Den interindividuella dosvariationen för waran är stor och varierar mellan < 1 till > 20 mg/dag. Den främsta orsaken till "adverse drug events" (ADE) i USA sades vara antikoagulantia, följt av insulin och digoxin. Den främsta orsaken till ADE-relaterade dödsfall under 2003-4 var antikoagulantia.

I en metaanalys av randomiserade kontrollerade undersökningar och prospektiva kohortstudier hade drygt 10.700 patienter med ventrombos behandlats oralt med antikoagulantia under minst 3 månader för att nå "International Normalized Ratio" (INR) 2-3. Primära effektmått var allvarig blödning (krävde sjukhusvård eller blodtransfusion, var intrakraniell, retroperitoneal eller fatal) och död. Analysen visade att incidensen allvarliga och intrakraniella blödningar under de första tre månaderna var 2 % respektive 1,5 %/100 patientår. Incidensen fatala blödningar var 0,4 %/100 patientår. Efter 3 månader var motsvarande 2,7 %, 0,7 % respektive 0,6 %/100 patientår. Analysen bekräftar att oral antikoagulation vid ventrombos är förenad med en signifikant blödningsrisk. Mot denna bakgrund framhölls i "American Enterprise Institute – Brookings Report", att användning av genetisk test rutinmässigt för att fastställa den rätta warandosen, skulle leda till 85.000 färre allvarliga blödningar, 17.700 färre fall av stroke och därmed spara ca 1,1 miljard dollar för den amerikanska sjukvårdsekonomin.

CYP2C9 och VKORC1

Molekylärbiologiska mekanismer som är involverade i warans metabolism beskrevs. Särskilt fokuserades på två gener, det metaboliserande enzymet CYP2C9 och dess varianter som ger minskad enzymaktivitet och långsammare metabolism av waran och ett målenzym för waran (vitamin K epoxireduktas, VKORC1). Vissa varianter av CYP2C9 förlänger tiden till "steady state" samt halveringstiden för waran och förlängsamt utsöndringen. En rad "single nucleotide polymorphisms" (SNPs) i VKORC1 ökar känsligheten för waran inom det terapeutiska dosområdet.

Enligt data från det stora forskningsregistret "Intermountain

Heart Collaborative Study", hade ca 70 % av drygt 200 patienter minst en genetisk variant av de båda enzymerna. Genotypning gör det således möjligt att identifiera vissa av de riskpatienter som bör ges lägre dagsdoser waran och övervakas noggrannare.

I den randomiserade prospektiva undersökningen **Coumagen** jämfördes farmakogenetiskt bestämd dos av waran CYP 2C9, VKORC1 med standarddosering, på 200 patienter med indikation för antikoagulation och mål för INR 2-3. Syftet var primärt att studera antalet INR-värden som hamnade utanför det terapeutiska området. Uppföljningen var upp till 3 månader. Som effektmått användes INR <1,8 och >3,2.

Farmakogenetiskt bestämda doser visades vara förknippade med mindre och färre justeringar av både doser och INR, jämfört med standarddosering. Förekomsten av INR utanför det terapeutiska målet skiljde sig dock inte mellan de båda behandlingsgrupperna (30,7 vs 33,1 %). Resultatet blev inte vad man hade hoppats, vilket tillskrevs framförallt att patientpopulationen var för liten. Gynnsamt resultat observerades hos patienter utan och med multipla genetiska varianter, men inte hos de med singelvarianter. Vidare påpekades att okända genetiska och icke-genetiska faktorer kan förklara hälften av dosvariationen.

Nya undersökningar

I den pågåenden dubbelblindstudie (**Coumagen II**), doseras waran individualiserat i tre steg utifrån bestämning av tre genetiska varianter (VKORC1 och CYP2C9 genotyper), ålder kroppsstorlek och kön, till 500 patienter (varav 300 har inkluderats). Syftet är att visa att en dosering som baseras på genetisk identifiering kan förbättra vårdkvaliteten, jämfört med konventionell dosering till 1.000 patienter. Studien omfattar patienter med indikation för antikoagulation och mål för INR 2-3 eller 2,5-3,5. Primärt studeras behandlingens effekt på säkerhet och INR efter en och tre månader.

Den genetiska polymorfism som är involverad i känsligheten för waran och dess metabolism är komplex. CYP2C9 anses vara det viktigaste enzymet för metabolisering av s-warfarin. Det har dock visats att den initiala variationen av INR som svar på waran, kan vara starkare kopplad till genetisk variation av VKORC1 än till CYP2C9. Vidare har flera andra genetiska varianter av klinisk betydelse för doseringen av waran identifierats.

Huruvida klinisk och genetisk information tillsammans ger en förbättrad antikoagulatorisk behandling med waran än enbart klinisk information, värderas för närvarande i två dubbelblindstudier som stöds av National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). "Clarify Optimal Anticoagulation Through Genetics" (COAG) omfattar drygt 1.200 patienter med oral antikoagulation under minst tre månader och INR-målet 2-3. Patienterna har drabbats av stroke, ventrombos, förmaksflimmer eller fladder. Primärt studeras den tid patienterna har terapeutiskt INR och sekundärt även incidensen av INR >4 och allvarliga kliniska händelser. "Genetics Information Trial of Warfarin Therapy (GIFT)" omfattar 1.600 patienter som genomgått ortopedisk kirurgi i höft- eller knäled. Primärt värderas här behandlingens effekt på risken att utveckla venös tromboembolism, icke-fatala allvarliga blödningar och vaskulär död under 4-6 veckor. I GIFT används en 2 x 2 faktoriell design för jämförelse mellan dels standardiserad och genetiskt baserad dosering av waran och dels INR-mål 2,5 vs 1,8.

Resultaten från genetisk analys predikterar endast en tredjedel till hälften av dosvariationen för waran och värdet av gentest för att minska blödningar och trombos är inte fastställt. Beaktande av kliniska faktorer samt noggrann kontroll av INR och dosjustering, är fortfarande nödvändigt vid waranbehandling.

Betalockerare är olika

Den farmakokinetiska profilen för olika betablockerare skiljer sig. Det gör även medlens effekter på blodtryck, ejektionsfraktion och slutdiastolisk volym, för att nämna några exempel. **Amber Beitelshes**, Baltimore, talade om ”**Beta-Blocker Pharmacogenetics: Hypertension and Heart Failure**” och beskrev schematiskt de mekanismer som är involverade i den cellulära-adrenerga signalöverföringen och hur genetisk polymorfism kan inverka på denna. Hur överförbara är betablockerarnas farmakogenetiska samband mellan olika fenotyper och mellan olika patientgrupper? Kan de förväntas representera klasseffekter?

Betydelsen av genetisk variation i adrenerga β 1-receptorer för effekten av metoprolol på det diastoliska blodtrycket har studerats på patienter med hypertoni. Det visades då att den genetiska polymorfismen var starkt relaterad till det antihypertensiva svaret, vilket talar för att bestämning av β 1-receptorernas genotyp (Arg389) kan användas för att prediktera det diastoliska blodtryckssvaret på metoprolol. Resultatet stöds av vissa men inte alla undersökningar med olika betablockerare.

INVEST och BEST

Genetisk polymorfism existerar hos både adrenerga β 1- och β 2-receptorer. Det är dock inte säkert att effekten av alla β -blockerare kan relateras till variationen av Arg389. Karvedilol är en oselektiv β -blockerare och påverkar både β 1- och β 2-receptorer. Den kliniska effekten av karvedilol varierar bland patienter med hjärtsvikt. Beror denna effektskillnad på genetisk polymorfism hos receptorpopulationerna? En studie där patienter med icke-iskemisk kardiomyopati och kronisk hjärtsvikt behandlades med karvedilol under 1,5 år, visade att ejektionsfraktionen ökade mest bland de patienter som var bärare av Arg389, jämfört med andra polymorfismer (18,8 vs 6 %, $p < 0.001$). Även detta resultat stöds av vissa, men inte alla, undersökningar.

I den stora interventionsstudien **INVEST** har sambandet mellan genetisk variation hos β 1- och β 2-receptorer samt kardiovaskulär risk och atenolol- vs verapamilbaserad antihypertensiv terapi undersökts bland ca 6 000 patienter med koronar hjärtsjukdom. Efter i medel 2,8 år visades mortaliteten vara högre hos bärare av β 1-receptorer med Ser49-Arg389. En intressant observation var att risken för mortalitet var signifikant bland de patienter som behandlades med verapamil, men inte atenolol, talande för att betablockad har en protektiv effekt.

I **BEST** behandlades ca 2 700 patienter med kronisk hjärtsvikt med den oselektiva β -blockeraren bucindolol. Till skillnad från andra liknande studier erhöles i **BEST** inte någon mortalitetsreduktion, jämfört med placebo, vilket har sagts bero på den höga andelen svarta bland patienterna.

I en substudie av **BEST** på 1 040 patienter, bestämdes β 1-receptorernas genotyp. Antalet bärare av Gly389 var relativt få ($n=97$), medan Arg389 dominerade. Överlevnaden bland Arg389-bärarna var signifikant större med bucindolol, jämfört med placebo, medan ingen skillnad i effekt på överlevnaden observerades bland patienter med Gly389. Resultatet har inte kunnat bekräftas i andra studier, där överlevnad och behovet av transplantation bland patienter med hjärtsvikt har relaterats till genetisk variation hos adrenerga β -receptorer.

Ytterligare en rad faktorer är avgörande för om genetisk poly-



morfism kan överföras mellan olika fenotyper och patientgrupper. Dit hör ett antal andra gener än de som har studerats. Vidare saknas en enhetlig definition av olika fenotyper. Sjukdomen, patientpopulationen och läkemedlets beredningsform spelar också en viktig roll.

Sammantaget visar resultaten från ett stort antal studier att genetiska varianter av både β 1- och β 2-receptorer existerar och kan inverka på såväl den kardiovaskulära riskprofilen som det kliniska svaret på β -blockerare vid hypertoni och hjärtsvikt. Det är dock okänt om och när bruk av genotypning kan bli rutin i den kliniska vardagen.

Prodrug

Marc Sabatine, Boston, fokuserade på ”**Clopidogrel Pharmacogenetics**” och meddelade inledningsvis med referens till kända data att svaret på behandling med trombocyttaggregationshämmaren klopidogrel visar stor interindividuell variation. Ca 30 % av patienterna är resistent och svarar dåligt eller inte alls på denna terapi (< 10 % skillnad i trombocyttaggregation).

Patienter vars trombocyter är mest reaktiva innan klopidogrel sätts in, har den största trombocytreaktiviteten och därmed det svagaste antitrombotiska skyddet även 24 timmar senare. För att undersöka om variabiliteten i svaret på klopidogrel påverkar risken för kliniska händelser, har det gjorts ett par studier. Resultaten i dessa talar för att resistens mot klopidogrel förekommer bland t ex STEMI-patienter och är förenad med risk för återkommande kardiovaskulära händelser.

Klopidogrel är en ”prodrug” som måste metaboliseras för att kunna hämma ADP-inducerad trombocyttaggregation. Svaret på klopidogrel påverkas i hög grad av farmakokinetiska faktorer, särskilt intestinal absorption och metabolisering i levern som båda påverkas av genetisk polymorfism.

Särskilt viktiga anses de identifierade generna vara för upptaget i tarmen (ABCB1), aktivering i levern (CYP2C19 och CYP3A5) och biologisk aktivitet (P2RY12 och ITGB3). Upptaget av klopidogrel i tarmen anses vara begränsat av ett transportproteins aktivitet (ABCB1-genen). Merparten av intaget klopidogrel metaboliseras till inaktiva metaboliter av esteraser och endast en mindre del av klopidogrel (ca 15 % av intagen dos) lämnar levern

i form av aktiva metaboliter efter medverkan av ett antal CYP-varianter. Dessa metaboliter binds irreversibelt till ADP-receptorer (P2RY12-genen) som i sin tur inaktiverar fibringenreceptorer (ITGB3) som är involverade i trombocyttaggregationen. Till skillnad från individer som är goda metaboliserare, anses dåliga metaboliserare vara bärare av en eller flera gener med nedsatt funktion.

TRITON-TIMI 38

Sambandet mellan funktionella genetiska varianter av CYP-gener, koncentrationen av aktiv metabolit i plasma och trombocythämning som svar på klopidogrel, testades på 162 friska försökspersoner. Därefter undersöktes sambandet mellan de erhållna genetiska varianterna och förekomsten av kardiovaskulära händelser, bland 1 477 patienter med akut koronarsyndrom och planerad PCI som behandlades med klopidogrel i **TRITON-TIMI 38**. Uppföljningen var median 15 månader.

Bland de friska försökspersonerna visades att bärare av minst en CYP2C19-gen med nedsatt funktion (34 % av gruppen), jämfört med icke-bärare, hade 32,4 % mindre exponering för den aktiva metaboliten av klopidogrel i plasma ($p < 0.001$). Även den absoluta reduktionen av maximalt trombocyttaggregationssvar på klopidogrel, var signifikant mindre hos bärarna, jämfört med icke-bärarna.

Sammanlagt var kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke signifikant vanligare bland de patienter som var bärare av minst en CYP2C19-gen med nedsatt funktion, jämfört med icke-bärarna (12,1 vs 8,0 %, HR 1.53, 95 % CI (1.07-2.19, $p=0.01$).

Samma trend gällde för stenttromboser (2,6 vs 0,8 %, HR 3.09, 95 % CI (1.19-8.00), $p=0.02$). Antalet stora och små blödningar (enligt TIMI) skiljde sig inte mellan de olika CYP-grupperna och var både bland bärare och icke-bärare i storleksordningen 3 %. Studien visar således att bärare av minst en CYP2C19-gen med nedsatt funktion, har signifikant lägre nivåer av klopidogrels aktiva metabolit, en försvagad trombocythämning och en större risk att drabbas av kardiovaskulära händelser, inklusive stenttrombos, jämfört med icke-bärare.

RECLOSE och FAST-MI

I **RECLOSE** undersöktes vilken roll CYP2C19-polymorfism spelar för förekomsten av stenttrombos eller sammanslaget stenttrombos och kardiell mortalitet, bland 772 patienter som fick PCI och läkemedelsstent. Uppföljningen var 6 månader. Resultatet visade att patienter med stenttrombos eller sammanslaget stenttrombos och kardiell död, oftare var bärare av en CYP2C19-gen med nedsatt funktion, än patienter som inte drabbats (54,1 vs 31,3 %, $p=0.02$ respektive 51,7 vs 31,2 %, $p=0.02$).

I **FAST-MI** behandlades 2.208 patienter som drabbats av akut hjärtinfarkt med klopidogrel. Patienternas genetiska profiler identifierades genom bestämning av de gentyper som modulerar absorption av klopidogrel (ABCB1), metabol aktivering (CYP2C19 och CYP3A5) och biologiska aktivitet (P2RY12 och ITGB3) och relaterades till risken för död, reinfarkt och icke-fatal stroke under ett år.

Totalt avled 225 patienter medan 94 drabbades av icke-fatal hjärtinfarkt eller stroke. Ingen av utvalda SNP i CYP3A5, P2RY12 eller ITGB3 kunde relateras till risk för komplikationer. Patienter med två varianter av ABCB1-genen (TT, CT) löpte ökad risk att

drabbas av kardiovaskulära händelser under uppföljningen, jämfört med ABCB1 (CC). Även patienter som var bärare av två varianter av CYP2C19 med nedsatt funktion löpte större risk att drabbas av komplikationer, än icke-bärare. Bland de 1 535 patienter som behandlades med PCI under sjukhusvistelsen, var incidensen kardiovaskulära händelser bland bärare av två CYP2C19-gener med nedsatt funktion 3,58 gånger större än bland icke-bärare.

”**Prescribing information**” i USA för klopidogrel har kompletterats med ett avsnitt om farmakogenetik, där det bl a påpekas att bärare av CYP2C19-alleler med nedsatt funktion, har signifikant lägre nivåer av den aktiva metaboliten, nedsatt trombocythämning och högre risk att drabbas av kardiovaskulära händelser.

Den tredje generationen

Som kontrast nämndes att genetisk polymorfism inte tycks inverka på den farmakokinetiska profilen och kliniska effekter av den tredje generationens tienopyridin, prasugrel. Sambandet mellan funktionella varianter av CYP-gener, plasmakoncentration, aktiv metabolit och trombocythämning som svar på prasugrel, undersöktes på 238 friska försökspersoner. Ingen signifikant minskning av den farmakokinetiska profilen eller farmakodynamiska effekter som svar på prasugrel observerades bland bärare, jämfört med icke-bärare, av någon CYP-gen med nedsatt funktion. Även sambandet mellan testade CYP-varianter och kardiovaskulära händelser bland 1 466 patienter med akut koronarsyndrom och planerad PCI, som behandlades med prasugrel i **TRITON-TIMI 38**, har undersökts. Inga signifikanta samband mellan någon av de testade CYP-varianterna och risken för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke förelåg. Denna studie talar starkt för att den farmakogenetiska profilen för klopidogrel och prasugrel skiljer sig åt.

Slutsatser

- Klopidogrel - ett av världens mest använda läkemedel - minskar risken för ischemiska händelser och stenttromboser.

- Klopidogrel – är en “prodrug” som kräver metabolisering av CYP450-enzymen till en aktiv metabolit.

- Ca 30 % av patienterna är bärare av en CYP2C19-allel med nedsatt funktion – nästan alla av dessa är *2-alleler med nedsatt funktion.

- Bärare av en CYP2C19-allel med nedsatt funktion har lägre nivå av aktiva metaboliter, mindre trombocythämning och större risk för ischemiska händelser och stenttrombos.

- Högre doser klopidogrel kan ge en bättre trombocythämning hos patienter som är bärare av CYP2C19-alleler med nedsatt funktion.

- Farmakologisk och klinisk effekt av 3:e generationens trombocyt-aggregations-hämmare prasugrel tycks inte påverkas av vanlig genetisk CYP450-variation.

- Kanske kommer i framtiden uttrycket “terapiresistens” att försvinna och ersättas av farmakogenetiska förklaringsmodeller ” som hjälper till att “skräddarsy” läkemedelsbehandlingen, men där är vi inte idag.

BIOMARKÖRER HOS IDROTTARE – FYSIOLOGI ELLER PATOLOGI

Måttlig motion leder till stora hälsovinster. En rekommendation man ofta ger den breda allmänheten är därför att motionera måttligt under 30 minuter minst 5 dagar per vecka.¹ Effekterna av uthållighetsansträngning såsom långdistanslöpning på kroppen är mindre studerade.

Text: Anders Sahlén, Leg Läk, Med Dr; Docent Frieder Braunschweig, Leg Läk, Med Dr.
Karolinska Institutet, Hjärtkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, 171 76 Stockholm. Tel. 08 517 716 29. Fax 08 31 10 44.

Deltagare i långdistanslopp är överlag en grupp individer med utmärkt kardiovaskulär hälsa som kännetecknas av lägre sjuklighet och längre förväntad livslängd.² Själva långdistanslöpningen utgör dock en övergående, extrem fysisk belastning på många av kroppens system.

Ett antal studier gjorda på till synes friska idrottare har uppmärksammat att uthållighetsansträngning kan leda till frisättning av kardiovaskulära biomarkörer såsom N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) och kardiellt troponin T (TnT) och I. Det är bestickande att dessa biomarkörer är starka oberoende prediktorer för dödlighet i den allmänna befolkningen redan vid nivåer långt under de som traditionellt anses vara diagnostiska för hjärtinfarkt (troponin) och hjärtsvikt (NT-proBNP).^{3,4} Fynden har därför lett till en diskussion om den 'akuta' effekten av långdistanslöpning på det kardiovaskulära systemet.^{5,6}

Det kan invändas att inga studier särskilt har undersökt huruvida biomarkörer är av prognostisk betydelse även hos idrottare. Dock kan detta argument omformuleras till att det omvänt inte heller finns något som tyder på att denna grupp bör undantas från regeln om biomarkörers prognostiska värde. Frågan kvarstår därför om biomarkörfreisättning hos atleter är ett fysiologisk fenomen hos friska människor eller om detta fenomen har patologiska förtecken och sker endast hos vissa individer hos vilka någon form av underliggande substrat föreligger.

Fram till helt nyligen begränsades forskningen inom detta fält av att flertalet publicerade studier på idrottare inte sett någon korrelation mellan frisättning av biomarkörer och underliggande strukturella korrelat. I en serie undersökningar på deltagare i Lidingöloppet 30 km sökte vi karaktärisera frisättningen och identifiera de eventuella underliggande fysiologiska och/eller patologiska substrat som kan predisponera idrottare till frisättning.

Vissa tidigare ekokardiografiska studier har funnit att löpare utvecklar en övergående nedsättning i hjärtats systoliska och diastoliska funktion efter långdistanslöpning, så kallad cardiac fatigue.⁷ Relationen mellan biomarkörfreisättning och cardiac fatigue har varit omdiskuterad och samtidiga effekter på kamrarnas repolarisation har inte tidigare studerats. Resultaten från studierna sammanfattades nyligen i avhandlingen Cardiac Effects of Prolonged Exercise⁸ och denna artikel är huvudsakligen ett referat av avhandlingen.

Frisättning av biomarkörer

I en tidig studie undersökte vi deltagare i åldersgruppen 55+ som deltog i Lidingöloppet 30-km såväl 2003 som 2006. Tjugotvå personer som sprang loppet båda gångerna studerades med avseende

på biomarkörfreisättning. Vi fann att båda loppen ledde till frisättning av både NT-proBNP och TnT. Mellan loppen förelåg stor överensstämmelse vad gäller biomarkörernas plasmanivåer.

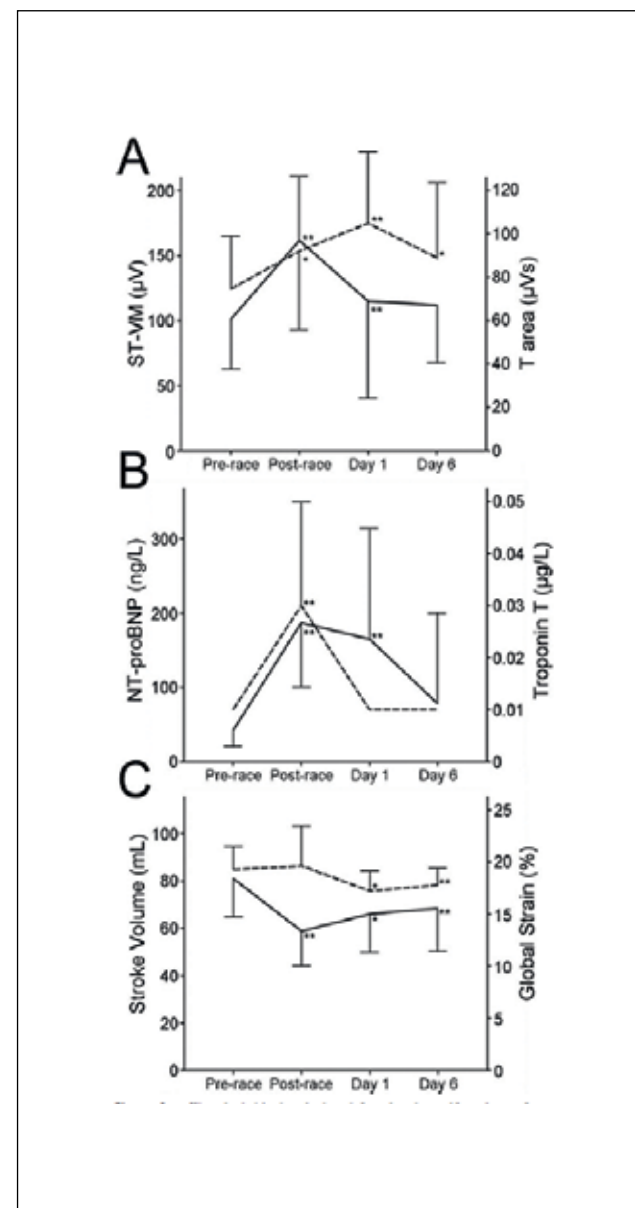
För NT-proBNP var det möjligt att uttrycka överensstämmelsen mellan loppen som variationskoefficienten vilken var 7–11% för NT-proBNP före loppet, efteråt och för dess deltavärde (dvs. nivån före subtraherad från nivån efteråt). Vad gäller NT-proBNP såg vi dessutom att frisättningens storlek var mycket nära förknippat med hur höga nivåerna av NT-proBNP var vid baseline. Detta samband antyder att mindre strukturella skillnader i myocardiet som föreligger vid baseline (och avgör NT-proBNP i vila) möjligen styr hur stor den belastning är som utvecklas vid kraftig fysisk stress (vilket avgör NT-proBNP-frisättningen under loppet; v.g. se nedan).

Beträffande TnT använde vi en tredje generations assay vilket medförde en detektions-tröskel på 0.01 µg/L. Värden under detta är icke-detekterbara och denna variabel var följaktligen inte kontinuerlig. Till skillnad från NT-proBNP använde vi därför Cohen's kappa för att uttrycka överensstämmelse mellan nivåerna efter loppen 2003 och 2006 (nivåer över beslutsgränsen för myokardiell nekros vs. inte). Kappa var 0.72 vilket indikerar full överensstämmelse mellan loppen. Baserat på dessa tidiga data har vår grupp därför erfart att frisättning av biomarkörer ej förefaller inträffa slumpartat utan i ett antal löpare som ånyo utvecklar ungefär lika stor frisättning om de springer loppet igen.⁹

Funktionella och elektrofysiologiska förändringar

I en mekanistisk substudie undersökte vi de förändringar som långdistanslöpning inducerar i hjärtats funktion med hjälp av ekokardiografi hos 15 manliga deltagare (genomsnittsalder: 61 år). Vid baseline och under tre ytterligare tillfällen efter Lidingöloppet (omedelbart, efter 24 timmar, efter sex dagar) undersökte vi hjärtat med ekokardiografi och 3-dimensionell EKG-metodik, så kallad vektorkardiografi (VKG). Vi fann att löpningen ledde till cardiac fatigue manifest som nedsatt slagvolym och ejektionsfraktion parallellt med nedsatta longitudinella vävnadshastigheter mätt med färgkodad vävnads-Doppler. Dessa förändringar varade under hela studiens duration dvs. minst 6 dagar efter Lidingöloppet. (Figur 1) Den underliggande orsaken till cardiac fatigue är omdebatterad men förändrad myocardiell energetik kan spela en roll, alternativt ackumulering av oorganiska joner eller metabola produkter såsom laktat.¹⁰⁻¹³

Vektorkardiografi visade att deltagarna i studien utvecklade repolarisationsförändringar i form av förlängd korrigerad QT-tid



Figur 1: Elektriska, biokemiska och funktionella förändringar inom ramen för cardiac fatigue. Panel A illustrerar vektorkardiografiska förändringar (ST-VM: håldragen linje; T-area: streckad linje). **Panel B** visar biokemiska förändringar (NT-proBNP: håldragen linje; troponin T: streckad linje). **Panel C** beskriver ekokardiografiskt dokumenterade förändringar (slagvolym: håldragen linje; global strain: streckad linje). *p<0.05; **p<0.01 från baseline. Figuren är återgiven med tillstånd ur referens 15.

parallellt med förlängd Tpeak-to-end dvs. ökning av repolarisationens terminala del mellan T-vågens topp och dess slut. QTc var efter loppet såväl som på nästa dag i genomsnitt 445 ms vilket är över det som man traditionellt anser är normalt för män (<440 ms). Även T-vågens area ökade, ett fynd som kvarstod signifikant skilt från baseline på dag sex när studien avslutades. Såväl T-area som Tpeak-to-end betraktas som mått på repolarisationens heterogenitet eller dispersion.¹⁴

Vi fann att högre nivåer av NT-proBNP vid baseline korrelerade till både större nedsättning av hjärtats longitudinella vävnadshastigheter och till större ökning av T-area mätt med VKG. Detta bekräftar delvis vår konklusion i delarbetet ovan, nämligen att hjärtats underliggande struktur styr dess svar på fysisk belastning inom ramen för ett långdistanslopp. Detta är intressant eftersom de deltagande löparna samtliga var friska utan kardiopulmonella sjukdomar. Trots detta förefaller det alltså som att extrem belastning i samband med 30 kilometers långdis-

tanslöpning kan diskriminera mellan individer med olika hjärtfunktion, vars främsta skillnader i vila är olika NT-proBNP.¹⁵

Prediktorer för biomarkörfreisättning

Ekokardiografi genomfördes i sammanlagt 69 deltagare inom ramen för olika delstudier och en poolad analys visade associationer mellan biomarkörer och underliggande ekokardiografiska fynd: NT-proBNP korrelerade till indexerad vänsterkammarmassa (rho=0.40, p=0.001) och båda biomarkörerna var associerade med indexerad storlek hos vänster förmak (r=0.38 – 0.39, p=0.002). Dessa associationer är intressanta eftersom tidigare undersökningar i seniora atleter av jämförbar ålder har visat att såväl förmak¹⁶ som kammarvägg¹⁷ förefaller öka i storlek på ett irreversibelt sätt. Associationen med biomarkörer antyder att fyllnadstryck kan spela en roll i detta sammanhang. Ett metodologisk problem som försvårar vår förståelse av NT-proBNP i dessa studier är det faktum att vi i nuläget saknar pålitliga metoder för att mäta fyllnadstryck non-invasivt på en population med normal systolisk funktion och tryck som varierar inom normalintervallet. Av denna anledning kan vi svårigen fastställa hur stor andel av variationen för NT-proBNP som verkligen beror av fyllnadstryck.

I en poolad analys av ekokardiografier från flera substudier fann vi en invers association mellan NT-proBNP och hemoglobin (r=-0.47; p<0.001). Intensiv idrott leder till kraftig aktivering av flera av kroppens kaskadsystem inklusive renin-angiotensin-aldosteron (RAS)-axeln. Detta leder till fysiologisk volymsexpansion och sänkt hemoglobin på somliga idrottare. Faktum är att den vanligaste orsaken till ett pressat hemoglobin hos atleter är dilutionell pseudo-anemi till följd av fysiologisk volymsexpansion. Den omvända associationen mellan NT-proBNP och hemoglobin styrker därför vår konklusion att NT-proBNP är associerat med fyllnadstryck i denna population.

I en stor analys av blodprover och demografisk information från totalt 185 deltagare i Lidingöloppet (poolade resultat från 2003 och 2006) undersökte vi de oberoende prediktorerna för frisättning av NT-proBNP och TnT. Beträffande NT-proBNP bekräftade detta större dataset att den viktigaste oberoende prediktorn i multivariabel analys var de nivåer som förelåg vid baseline (p<0.001). Beträffande TnT noterade vi att en oberoende prediktor för frisättning var att löparen sprungit färre tidigare lopp dvs. avsaknad av tidigare exponering för långdistanslöpning (p<0.05). För båda biomarkörerna inkluderade de oberoende prediktorerna hög ålder samt större relativ ökning av kreatinin hos löparen, vilket kan avspegla mer intensiv löpning och större sönderfall av skelettmuskelceller ledande till läckage av kreatinin.¹⁸

Angiotensin-converting enzyme I/D- polymorfism

I två studier undersökte vi betydelsen av en tidigare beskriven polymorfism i angiotensin-converting enzyme (ACE)-genen. Bakgrunden är att aktiviteten för ACE i serum såväl som i vävnaderna varierar beroende på en polymorfism i ACE-genens intron 16.^{19,20} D-allelen (deletion) är förknippad med ett mer aktivt ACE vilket leder till högre nivåer av angiotensin II (vilket ökar blodtrycket delvis pga. glatt muskelcells-konstriktion och ökad cirkulerande volym) och lägre nivåer av bradykinin (som sänker blodtrycket delvis genom vasodilatation sekundärt till ökad NO-frisättning från endotelceller). Omvänt ger I-allelen ett mindre aktivt ACE vilket är förknippat med lägre angiotensin II och högre nivåer av bradykinin.

Efter det att Cambien och medarbetare 1992²¹ upptäckte en association mellan hjärtinfarkt och bärarskap av D-allelen har ett stort antal studier undersökt denna polymorfism. Den har visats ge

försämrade prognos vid ett antal olika tillstånd som alla karaktäriseras av aktivering av RAS, såsom hypertoni, ischemisk och dilaterad cardiomyopati.²² I samband med hjärtinfarkt har man noterat att D-allelen ger kraftigare aktivering av neurohumorala system och större frisättning av noradrenalin, och i efterförloppet till hjärtinfarkt utvecklar bärare av D-allelen kraftigare remodelering av hjärtat.²³ Även idrottsfysiologer har intresserat sig för ACE-genens I/D-polymorfism eftersom angiotensin är en tillväxtfaktor för muskelceller i allmänhet och cardiomyocyter i synnerhet. I ett legendariskt experiment av Montgomery²⁴ studerade man nya rekryter som påbörjade militärtjänst i England under ett 10 veckor långt fysiskt träningsprogram. Bärare av D-allelen utvecklade såväl större vänsterkammare som kraftigare indexerad vänsterkammarmassa. I en undergrupp (n=49) vars BNP mättes såg man att nivåerna steg på bärare av D-allelen men ej I-allelen. Trots att denna studie publicerades för ett antal år sedan har få liknande studier gjorts i mellantiden och inga som har dokumenterat den beskrivna associationen mellan atletisk hjärtomvandling på eko-kardiografi och natriuretiska peptider hos ACE D-bärare.

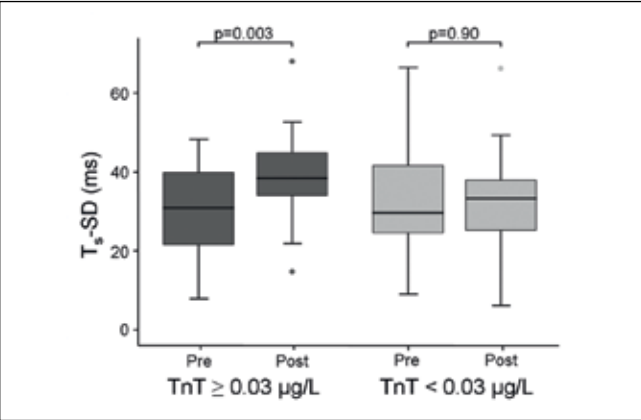
Vi bekräftade i en studie av 66 personer att D-allelen var förknippad med högre nivåer av NT-proBNP.²⁵ I en undergrupp (n=43) gjorde vi ekokardiografi med mätning av vänsterkammarens mekaniska synkroni baserat på vävnads-Doppler. Detta baserar sig på mätningar av synkroni med metoder lanserade av Yu och medarbetare såsom standardavvikelsen för aktiveringstid (tid mellan QRS-komplex och maximal systolisk vävnadshastighet) över 6 basala och 6 mid-kammarsegment (Ts-SD).²⁶⁻²⁸ Denna studie gjordes i två åldersmatchade grupper av deltagare i Lidingöloppet 30 km hösten 2008 där vi jämförde ovana löpare (aldrig tidigare deltagit i Lidingöloppet) och sådana som sprungit vid minst 8 tidigare tillfällen. Vi fann att vänsterkammarens mekaniska synkroni minskade (dvs. ökad dyssynkroni) efter loppet hos ovana löpare (Ts-SD 32 ms vid baseline; 40 ms efteråt; p<0.001) men ej hos vana (p=ns). Löpare som frisatte TnT hade ökad dyssynkroni efter loppet men ej de som inte uppvisade TnT-frisättning (figur 2). Fler kopior av D-allelen var associerat med större dyssynkroni efter loppet och multivariabel analys bekräftade att de oberoende prediktorerna för större dyssynkroni efter loppet var (1) ovana vid Lidingöloppet (p=0.005), (2) lägre longitudinella hastigheter vid baseline (p=0.01) och (3) fler kopior av D-allelen (p<0.05).²⁹

Allvarlig sjukdom hos löpare med högt NT-proBNP

I det poolade dataset som emanerade från studier på seniora deltagare i Lidingöloppet 2003 och 2006 (>55 år; n=185) hade 15 personer högt NT-proBNP i vila (>194 ng/L; 8%). Denna grupp undersöktes med sedvanlig kliniskt motiverad utredning vilket ledde till fynd av fyra individer med svår kardiovaskulär sjukdom som är tabulerade i tabell 1 inklusive en person som avled i plötslig hjärtdöd under fysisk träning, några månader efter deltagande i studien. Denna minoritet utgör 4/15 (27%) av de med högt baseline NT-proBNP och 2.2% av hela studiepopulationen (n=185). Tre personer hade helt normala fynd dvs. var att betrakta som falskt positiva, resterande personer med högt NT-proBNP hade mindre avvikelser.

Perspektiv

Dessa studier visar att frisättning av biomarkörerna NT-proBNP och TnT inträffar på ett högggradigt reproducerbart sätt i vissa deltagare i långdistanslopp. Frisättning av NT-proBNP förefaller i hög grad bestämmas av nivåerna i vila och TnT stiger främst hos löpare som saknar tidigare erfarenhet. Cardiac fatigue utvecklas efter löpning vilket inkluderar förändringar i kamrarnas repol-



Figur 2: Ökad mekanisk dyssynkroni i vänster kammare hos löpare vars nivåer av troponin T ökar i samband med Lidingöloppet 30 km. Ts-SD, 12-segments standard deviation för mekanisk aktiveringstid. Copyright Anders Sahlén 2009.

TABELL 1.			
	NT-proBNP (ng/L)	CRP (mg/L)	Fynd
Man 57 år	219	0,2	Svår hypertension, aorta ascendens-aneurysm 45 mm
Man 74 år	2250	2,6	Grav LVH, LVEF 30%, förmaksflimmer, LBBB
Man 65 år	339	2,4	Grav CAD, genomgick sedermera CABG
Man 68 år	363	2,0	Plötslig hjärtdöd under fysisk träning några månader efter deltagande i studien. Baserat på grav CAD och ärr från tidigare AMI påträffade vid obduktion betraktat som plötslig hjärtdöd.

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

arisation och förefaller även inbegripa ökad dyssynkroni i vänsterkammaren. Förändringarna är störst hos löpare som frisätter biomarkörer. Ökad dyssynkroni ses även främst hos löpare med mindre erfarenhet och hos bärare av ACE D-allelen.

Sammanfattningsvis ser vi viktiga associationer med baseline-nivåer av NT-proBNP som inkluderar: (1) underliggande fynd som inger misstanke om något högre fyllnadstryck (större vänster förmak, lägre hemoglobin), (2) större frisättning av NT-proBNP vid löpning, (3) större cardiac fatigue mätt med longitudinell vävnads-Doppler, (4) repolarisationsförändringar uppmätt som ökad T-area, (5) bärarskap av ACE-D, samt (6) allvarlig kardiovaskulär sjukdom hos en minoritet. Baserat på dessa fynd konkluderar vi att mätning av NT-proBNP sannolikt möjliggör att man kan identifiera personer vars kardiovaskulära system är mest benägna att påverkas kraftigt under och efter hård fysisk stress.

Fyndet mynnar ut i frågan om NT-proBNP skulle vara ett möjligt verktyg för kardiovaskulär screening av idrottare. Detta område är relativt kontroversiellt, delvis för att existerande strategier för screening saknar stark evidensbas, dels pga. oenighet rörande hur man bör screena deltagare i sport för optimal kostnadseffektivitet. Tilläggsvärdet av NT-proBNP behöver jämföras med etablerade screening-protokoll.^{30,31} Tanken är attraktiv: NT-proBNP skulle kunna utgöra ett snabbt och känsligt prov som kan tas “track-side” innan start av fotbollsmatcher eller långdistanslopp. Framtida studier kommer visa om en sådan approach är pålitlig och kostnadseffektiv.

Referenser finns att läsa på hemsidan www.cardio.se



EN BETYDELSEFULL MAN HAR GÅTT UR TIDEN

Lars Werkö har gått ur tiden vid en ålder av 91 år. Man kan fråga sig om uttrycket i detta fall är berättigat, för han kommer att vara levande i vår omvärld ett bra tag till.

Text: Anders Waldenström. Foto: Stefan Bladh.

Lars Werkö tillhörde en annan generation i så måtto att han fick vara forskningschef och klinikchef kombinerat under en period man fortfarande ansåg/insåg att en professor var en auktoritet. En organisation mår bäst av att ha bara en ledare. Det kom att vara avgörande för de mycket stora insatser han gjorde för klinisk forskning, utbildning av läkare och för svensk sjukvård i allmänhet.

Han kom att få särskild betydelse för undertecknad på samma sätt som för många andra av de kollegor som passerade hans klinik och institution. Han var den som fick mig att bli invärtesmedicinare och kardiolog. Jag hade även förmånen att efterträda honom som ordförande i Hjärt-Lungfondens vetenskapliga råd, det som nu heter Forskningsrådet, efter många års samarbete där.

Lars Werkö kom till Hjärt-Lungfonden 1958 och kom att arbeta i både styrelse och Vetenskapliga rådet fram till 90 års-jubileet 1994, dvs i 36 år! Under hans tid kom Fonden att bli verkligt betydelsefull som stöd för klinisk forskning. Det höjdes många gånger frågetecken om de få som då ledde det vetenskapliga rådet verkligen hade kunskap och förmåga att välja de bästa projekten för stöd. Även jag kom in i Hjärt-Lungfonden med denna undran, men min misstanke kom snart på skam. En så framsynt och initierad man anser jag i de flesta fall träffade mycket rätt när det gällde att prioritera innovativ forskning.

Man ska komma ihåg att under större delen av hans aktiva tid var Sverige fortfarande i absoluta toppklassen inom klinisk forskning, och så blir det inte utan att rätt projekt får rätt stöd. Få per-

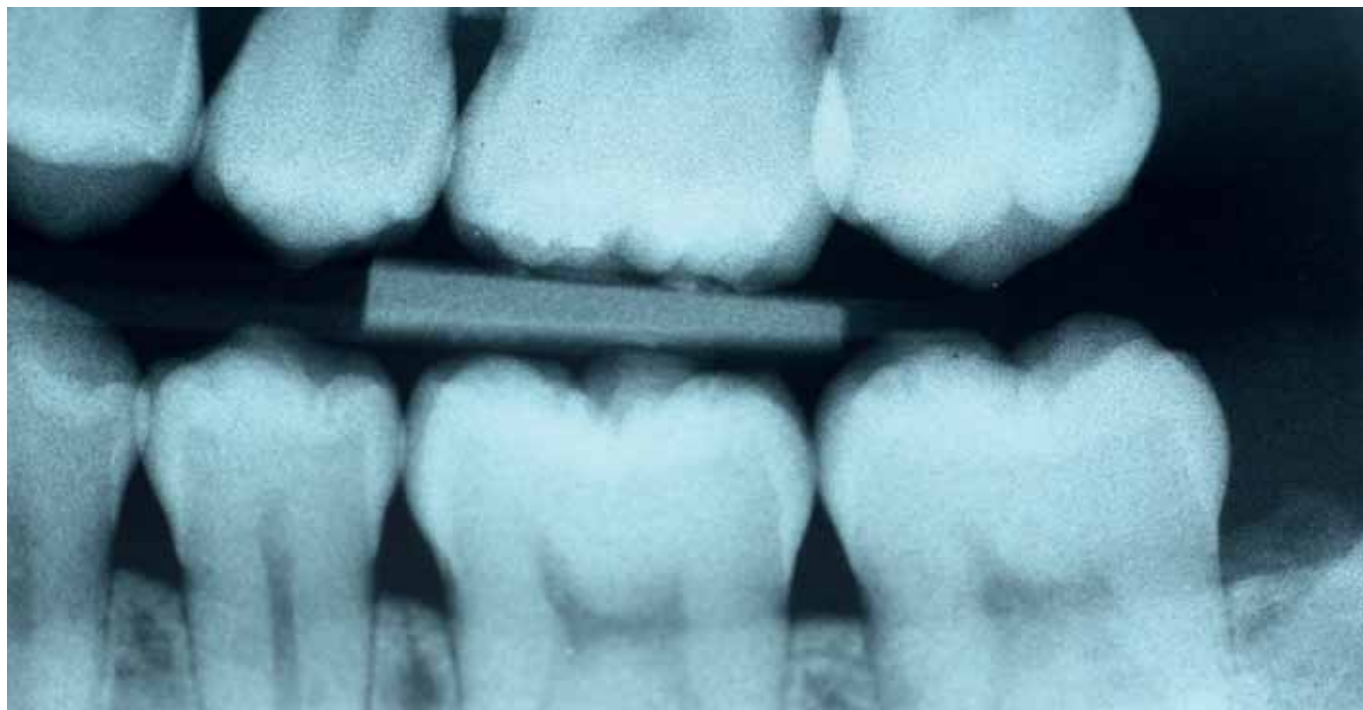
soner har betytt så mycket som han för kardiovaskulär och lungmedicinsk forskning av denna anledning. Utvecklingen har gått vidare och till hans och andras glädje har Fonden under senare år kunnat betala ut betydligt större forskningsanslag. Men även pris och en mycket attraktiv forskartjänst har inrättats och bär hans namn. De högre forskartjänster Hjärt-Lungfonden stött har nästan undantagslöst lett till att innehavaren senare erhållit en professur i ämnet.

Lars Werkös dominerande inflytande på svensk medicin i allmänhet och kardiologi i synnerhet kan ytterligare exemplifieras med att han tillhörde den kärntrupp som kom att bilda Svenska Cardiologföreningen 1947 och han var dess ordförande 1959-1961.

Men Lars Werkö var inte bara den siste i sin generation beträffande sin status professionellt. Han motsvarade också gamla tiders bildningsideal, med aktivt intresse för litteratur, konst och musik. Han hade tidigt klart för sig ekonomins betydelse i vården, och när jag som hans kursamansuens föreslog att studenterna borde få föreläsning i sjukvårdsekonomi var han genast med på noterna och nästa termin infördes det på schemat.

Lars Werkö var mångintresserad och hade åsikter om det mesta och han stod för dem in i det sista. Det kan illustreras av att han deltog i den allmänna sjukvårdsdebatten med artiklar så sent som i somras.

En betydelsefull man har gått ur tiden, men han utgör fortfarande ett ideal för många som kan tjäna sitt syfte ett bra tag än.



PARODONTAL SJUKDOM OCH DESS SAMBAND MED KRANS-KÄRLSJUKDOMEN

Forskningsprojektet PAROKRANK (PAROdontal sjukdom och dess samband med KRANSkärlsjukdomen) är en svensk epidemiologisk prospektiv multicenterstudie. Rekrytering av patienter och kontroller inleds i januari 2010. I denna artikel beskrivs projektets bakgrund och syfte, medverkande, samverkan och förhoppningar om framtida betydelse.

Text: Lars Rydén, professor emeritus. Korrespondens till Lars Rydén, Enheten för Kardiologi, Karolinska Institutet, 171 76 Stockholm
E-mail: lars.ryden@ki.se

Parodontala sjukdomar är vanligt förekommande. De kliniska manifestationerna ses vanligen först i 40-årsåldern. I den vuxna befolkningen har 10-15 % en mer allvarlig och 35 % en måttlig eller mild parodontit. Ateroskleros (åderförfattning och åderförkalkning) är också en förändring som kan ses redan tidigt i livet. Kliniska symptom eller behov av behandling är dock ovanligt före 40-årsåldern, eftersom sjukdomsprogressionen vanligen är långsam.

I flera forskningsrapporter har framförts uppfattningen att också parodontala infektioner kan bidra till aterosklerosutveckling och på så sätt påverka utvecklingen av hjärt-kärlsjukdom. Tänkbara vägar illustreras schematiskt i Figur 1.

Eftersom parodontit är en vanlig sjukdom skulle ett samband med hjärt-kärlsjukdom vara av stor betydelse ur ett folkhälsoperspektiv.

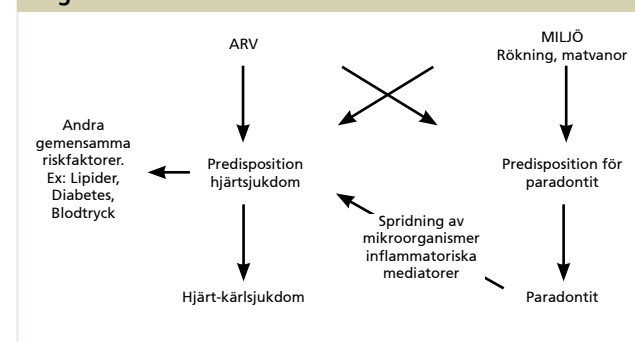
Redan för fyrtio år sedan studerades detta samband. Då re-

dovisades att patienter med ateroskleros uppvisade en mer uttalad förlust av käbben runt tänderna än en kontrollgrupp.

Sedan dess har många undersökningar försökt besvara frågan om det observerade sambandet också kan röra sig om ett direkt orsakssamband. Flera forskningsrapporter har påvisat ett positivt samband mellan parodontit och risken för hjärt-kärlsjukdom, men alla studier är inte entydiga. I de olika studierna har man ofta använt olika sjukdomsdefinitioner för parodontit och hjärt-kärlsjukdom och i vissa studier är också andra munhåleinfectioner kopplade till aterosklerotisk sjukdom. Det finns också studier, där inget samband mellan parodontit och hjärt-kärlsjukdomar kan säkerställas.

Med dagens kunskap är det därför inte möjligt att dra slutsatsen att det råder ett orsakssamband mellan parodontit och hjärt-kärlsjukdomar, även om många rapporter talar i denna riktning. Man vet med andra ord ännu inte med säkerhet vad som är orsak och

Figur 1



Schematisk illustration över tänkbara samband mellan parodontit och hjärt-kärlsjukdom.

verkan, något som på senare tid tilldragit sig stor uppmärksamhet i olika internationella tidskrifter (Figur 3).

Vi kommer sannolikt inte närmare gåtans lösning enbart genom att upprepa tidigare studier, även om fler patienter inkluderas och andra analyser genomförs, och troligen är det endast behandlingsstudier (interventionsstudier) som definitivt kan besvara frågan om det råder ett direkt orsakssamband. Genom att behandla parodontal sjukdom och studera behandlingens påverkan på aterosklerosutveckling bör det vara möjligt att besvara flera av de viktiga återstående frågorna. En sådan undersökning är mycket svår att genomföra och skulle behöva pågå under mycket lång tid. Den blir därför mycket dyrbar och inför en satsning av detta slag bör ytterligare försök utföras så att man genom förbättrade observationer kan motivera en sådan forskningsinsats.

Målsättning

PAROKRANKs övergripande målsättning är att påvisa om parodontit är en självständig riskfaktor för kranskärlssjukdom. Om hypotesen bekräftas fortsätter studien med en interventionsdel med frågeställningen om tandsanering minskar insjuknande i hjärt-kärlsjukdom.

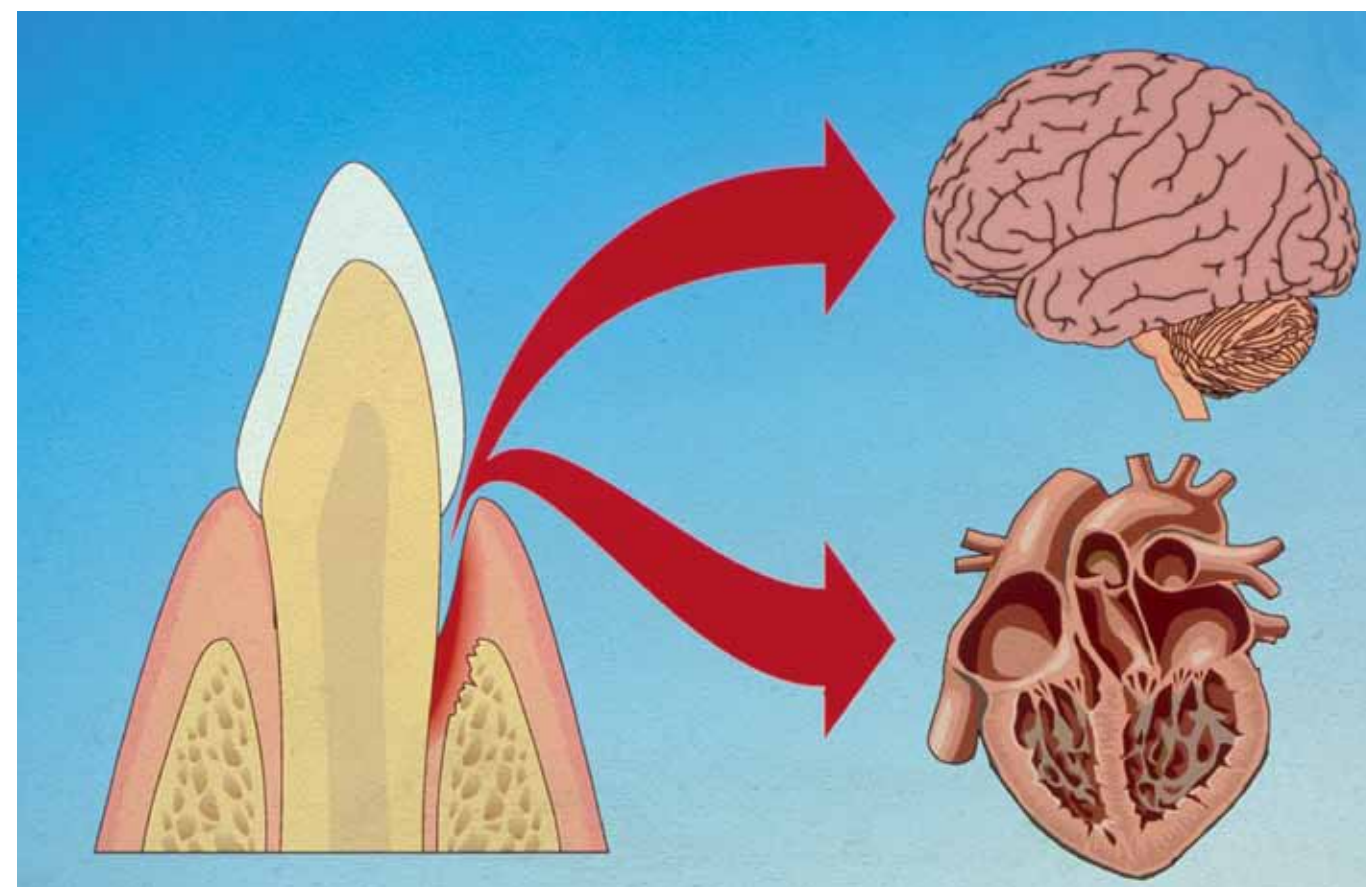
Arbetsplan

PAROKRANK är en fall- kontrollstudie (Figur 4) med möjlighet att förlängas till en fortsatt behandlingsstudie.

Patienter, yngre än 75 år, som inkommer till sjukhus med en förstagångsinfarkt registreras i ett heltäckande nationellt kvalitetsregister (Riks HIA) och jämförs med hjärt-kärlfriska individer som rekryteras via befolkningsregistret från samma område. Patienter och kontroller genomgår noggrann tandundersökning inklusive panoramaröntgen på tandvårdskliniken på deltagande sjukhus och dessutom en omfattande provtagning för lagring i biobank vid Karolinska Institutet.

Patientuppgifter inklusive kartläggning av riskfaktorer sker via det nationella hjärtinfarkt-registret och det sekundärpreventiva registret (SEPHIA). Vidare kartläggs deltagarnas psykosociala situation noggrant via formulär som använts i den kända INTERHEART-studien och ifrån noggrant validerade depressionsskalor. Via register följs patienter och kontroller i två år med avseende på nyttillkommen hjärtinfarkt, stroke och död.

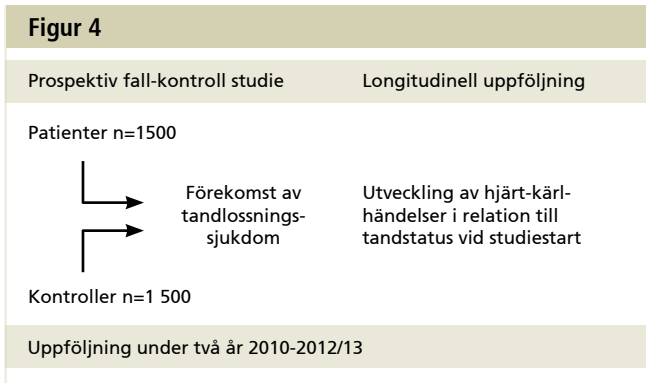
Efter att datainsamlingssystemet anpassats från erfarenheter från en pilotstudie, avslutad hösten 2009, startar PAROKRANK under januari månad 2010. En första rapportering kan förväntas



Figur 2. Parodontal infektion och inflammation kan påverka blodkärlen genom att bidra till utveckling av ateroskleros, som möjligen kan leda till stroke eller hjärtinfarkt.



Figur 3. Flera internationella tidskrifter har på senare tid behandlat frågan om möjliga samband mellan oral hälsa och allmänsjukomar, bland annat i hjärta och kärl.



Schematisk illustration över studieplanen.

2012/2013. Baserat på förekomsten av parodontit i befolkningen och på en lägsta betydelsefull grad av signifikant risksamband mellan parodontit och hjärtinfarkt i den aktuella patientpopulationen krävs för denna undersökning 1 500 hjärtinfarktpatienter och lika många kontroller, vilka skall rekryteras på 15-20 sjukhus i Sverige.

Samverkan

PAROKRANK-protokollet har tagits fram av en grupp av kliniska forskare vid Karolinska Institutet med företrädare för odontologi, kardiologi, invärtesmedicin, epidemiologi, reumatologi, psykiatri samt social- och försäkringsmedicin. Ett nära samarbete har etablerats med nationella kvalitetsregister för hjärtinfarkt- och slutenvård. Till projektet har dessutom knutits nationell och inter-

nationell expertis inom mikrobiologi och inflammationsforskning.

Projektet, som stöds av ett stort startanslag av AFA försäkring, har också medel från Hjärt-Lungfonden och Vetenskapsrådet. Dessutom har projektet tilldelats en doktorandtjänst från den Nationella Forskarskolan i Odontologisk Vetenskap.

En förutsättning för PAROKRANK är ett gott och nära samarbete mellan sjukhustandvård och hjärtinfarktavdelningar på deltagande sjukhus. En avgörande förutsättning för möjligheten att genomföra studien är en förståelse från kliniker och tandläkare att ersättningsnivån per inkluderad person inte kan jämföras med ersättningar från av industrin drivna läkemedelsstudier. Trots en relativt låg ersättningsnivå har PAROKRANK tilldragit sig stort intresse och det ger goda förhoppningar om att denna omfattande studie ska kunna genomföras som planerat.

Betydelse

Genom att blod, saliv och bakterieprover samlas in och långtidsförvaras i en biobank kan nya analyser göras efter hand. Insamlade kliniska data och röntgen ger basinformation och det är också möjligt att följa patientgruppen över lång tid och göra jämförelser med andra stora kartlagda patientgrupper i validerade register. Inte minst kan kartläggningen av DNA hos dessa individer ge helt ny insikt i de faktorer som styr sjukdomsutveckling eller skyddar oss från insjuknande.

Om hypotesen bekräftas klarläggs en av de kliniskt mest betydelsefulla kvarvarande frågeställningarna kring behandlingsbara, kausala riskfaktorer bakom hjärtekärl-sjukdom och inte minst hjärtinfarkt. PAROKRANK-resultaten öppnar i sådana fall för studier av huruvida tidig tandsanering minskar risken för framtida hjärt-kärlhändelser. Detta skulle bli av avsevärd medicinsk och samhällsekonomisk betydelse.

FAKTARUTA

- PAROKRANK Stygrupp**
- Professor Lars Rydén (ordförande, ämnesansvarig medicin hjärta/kärl)
 - Professor Björn Klinge (v.ordförande ämnesansvarig odontologi/parodontologi)
 - Odont dr Kåre Buhlin (studieansvarig odontologi/parodontologi)
 - Professor Ulf de Faire (kardiologisk epidemiologi)
 - Professor Anders Gustafsson (parodontologi/inflammation)
 - Docent Bertil Lindahl (kardiologi, repr RIKS-HIA)
 - Med dr Anna Norhammar (studieansvarig kardiologi)
 - Professor Åke Nygren (personskadeprevention)
 - Med dr Elisabet Svenungsson (inflammationssjukdomar)
 - Docent John Öhrvik (biostatistik/epidemiologi)

MANAGEMENT AND OUTCOME IN NON ST-ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROMES

– SIMILARITIES AND DIFFERENCES BETWEEN WOMEN AND MEN



Text: Joakim Alfredsson

Bristen på könsspecifik kunskap har visat sig vara ett viktigt problem i behandlingen av icke ST-höjningsinfarkt. Data har bland annat indikerat att det finns en skillnad i hur väl kvinnor och män svarar på invasiv rutinbehandling. I sin avhandling har Joakim Alfredsson vidare studerat just dessa skillnader.

Due to a combination of an improved risk factor situation, improved acute treatment and prevention, the myocardial infarction (MI) mortality has decreased during recent decades. (1) In spite of improvements, the incidence of acute MI has remained high and cardiovascular disease is still the leading cause of death, afflicting almost 50 % of both men and women.

Historically, fewer women than men have been included in studies on coronary heart disease (CHD). Whether this is caused by lower incidence in women or actual exclusion of women from the trials have been debated. (2) The consequence is that evidence base for several treatments are less firm for women than for men. Earlier reports found that male patients were more likely to be admitted to coronary care units. (3, 4) Compared to general wards, coronary care units (CCU) have been associated with more intensive care (5, 6) and better outcome. (6)

Many early studies, (7-11) but not all, (12) indicated that women were treated less intensively in the acute phase of acute coronary syndromes (ACS). There is also conflicting evidence on gender differences in evidence-based treatment at discharge. (7, 8, 10, 11, 13, 14). Data on medical treatment in a population with non ST-elevation acute coronary syndromes (NSTEMI ACS) are scarce.

After an acute MI a higher short-term mortality in women is documented in several studies. (10, 15-17) Even after adjustment for age and comorbidity some difference has usually, (10, 15) but not always, (14, 16) remained. On the other hand, most studies assessing long-term outcome, have found no difference between the genders, or even better outcome in women, at least after adjustment. (13, 15, 16)

Earlier studies focusing on gender differences in outcome after an ACS have usually studied patients with MI, including both STEMI and NSTEMI. (10, 15-17) In contrast to in STEMI, (18) women with NSTEMI or UAP seem to have equal or better out-

come, after adjustment for age and comorbidity. (7, 9, 11, 14, 19, 20) Lack of gender-specific knowledge has emerged as an important issue in management of non ST-elevation acute coronary syndromes where some data have indicated difference in benefit from a routine invasive strategy according to gender. (21-23)

The aims of these studies on patients with NSTEMI ACS were: 1. To assess differences between the genders in baseline characteristics, level of care and treatment. 2. To determine gender differences in short and long term outcome. 3. To determine benefits and risks with a routine invasive strategy compared to a selective invasive strategy in women, and to determine difference in effect between the genders, in real life patients, with an invasive and non-invasive treatment.

Materials and Methods

In paper I, II and IV data was obtained from the RIKS-HIA register. Patients with AMI or UAP were included. In the second paper RIKS-HIA data was complemented with prospectively collected data from patients with a suspected ACS admitted to general wards, in seven hospitals in the southeast region of Sweden.

Group differences based on continuous variables were assessed using the t-test and differences based on categorical variables were assessed using the squared chi-test.

Logistic regression analyses or Cox survival analyses were performed to adjust between the genders for differences in age and other baseline characteristics. To further explore the importance of age on differences in management, in the first paper, rates of treatments and outcome were assessed in four age-strata. In paper IV a propensity score method was used to compensate for the non-randomised study design.

Paper III was a randomised, prospectively designed substudy



of the OASIS 5 trial, in which NSTEMI ACS patients were assigned to fondaparinux or enoxaparin. Female patients participating in this substudy were also randomised to a routine or to a selective invasive strategy.

According to power calculation, a sample size of 1 600 was planned. Because of slow inclusion rate in the substudy only 184 patients were recruited when the OASIS 5 main trial was stopped. However, a decision to follow all randomised patients, in a blinded fashion, until 2 years was made. Outcomes are presented as hazard ratios with 95% CI.

Results

Paper 1

Between 1998 and 2002, 53 781 patients (37% women) with a discharge diagnosis of either NSTEMI or UAP were included.

Women were older than men (73 vs. 69 years, $p < 0.001$) and more often had a history of diabetes, hypertension and heart failure. Men more often had a history of MI and revascularisation. After adjustment for difference in age, there remained no significant differences in pharmacological treatments, except for treatment with ACE inhibitors at discharge, which were more often used in men. However, age adjusted OR for procedure use, such as stress test, coronary angiography, PCI and CABG, were all higher in men. (Table 1)

Crude short-term and long-term mortality were higher in women. However, after adjustment for age, there was no difference in mortality during hospital stay or at 30 days. At one year female gender was even associated with a lower mortality. (Table 1). Better long-term outcome seemed to be restricted to women older than 70 years. (Figure 1)

Paper 2

During the study period in 2002, we included 570 patients [231 (41%) women and 339 (59%) men] with a confirmed NSTEMI ACS

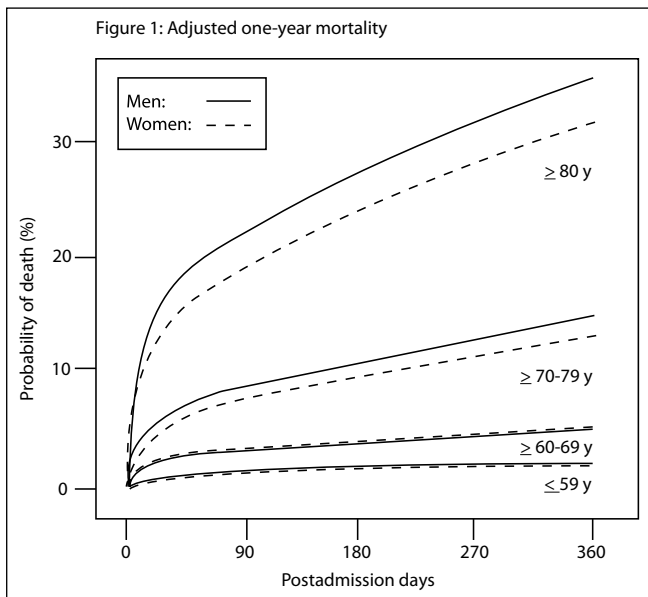


Figure 1: Hazard ratios with multiple adjustment using Cox regression analysis. Hazard ratios (HR) at one year with 95% confidence interval: ≤ 59 y, HR 1.12 (95% CI, 0.85-1.47); 60-69 y, HR 0.99 (95% CI, 0.85-1.16); 70-79 y, HR 1.14 (95% CI, 1.05-1.23); ≥ 80 y, HR 1.13 (95% CI, 1.05-1.20).

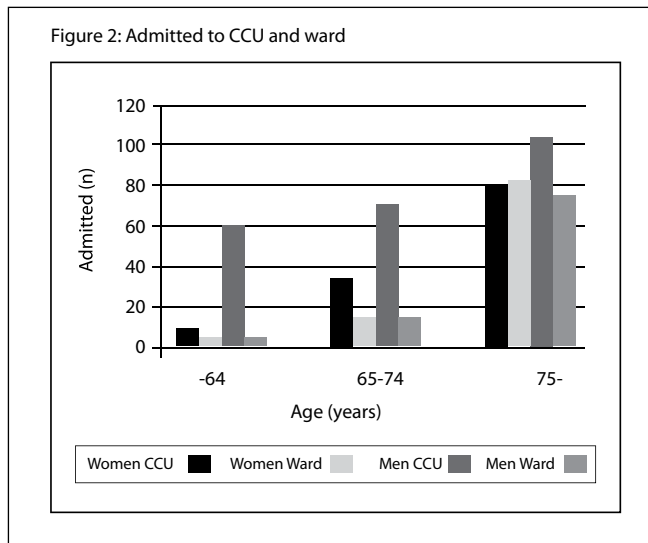
diagnosis at discharge. Women were less likely to be admitted to CCU [129 (56%) vs. 234 (69%), $p = 0.002$], even after adjustment for age and comorbidity. (Table 2)

When analysed in three different age intervals, we found that the proportion of women admitted to general wards was larger in all age categories. (Figure 2).

After adjustment, the only statistically significant differences in management between the genders were that PCI was more frequently performed in women, and women were more often prescribed lipid lowering drugs. (Table 2)

There were no differences in crude in-hospital, 30-days, or

1-year mortality. However, adjustment for age revealed better outcome for women, at least at one year. (Table 2) Further adjustment for background characteristics in a third model, and level of care in a fourth model confirmed the association.



Paper 3

A total of 92 patients were randomly assigned to a routine invasive strategy and 92 patients to a selective invasive strategy. There was no statistically significant difference in the primary outcome of death/MI/stroke (21.0% in the routine invasive group vs. 15.4% in the selective invasive group, HR = 1.46, 95% CI, 0.73-2.94) or in the secondary composite outcome of death/MI. However, at 1 year there was a statistically significant difference in mortality with 8 deaths in the routine invasive arm compared to one death in the selective invasive arm [8.8% vs. 1.1%, HR = 9.01, 95% CI (1.11-72.90)].

There was a statistically significant higher bleeding rate associated with a routine invasive strategy. (Table 3).

Paper 4

We included 46 455 patients, 32% women, between 2000 and 2006. Differences in baseline characteristics between men and women in both treatment strategy arms were well balanced after adjustment with a propensity score. We found no significant difference in the combined end-point death/MI during one year after index admission, between men and women, neither in the conservative nor in the invasive cohort. (Figure 3).

We also calculated the mortality rate during one year. In the conservative strategy arm, RR of death before adjustment was (women vs men) 1.02 (95% CI, 0.94-1.11) and in the invasive strategy arm 1.12 (95% CI, 0.96-1.29).

A larger proportion of men than women were treated with an early invasive approach (63% vs. 56%). We therefore analysed outcome for invasive compared to non-invasive treatment for women and men separately. The relative risk (invasive vs. conservative) of death/MI was for women (RR = 0.57, 95% CI, 0.51-0.64) and men (RR = 0.60,

TABLE 3. Outcomes in Paper 3.

	Routine invasive (n=92) n (%)	Selected invasive (n=92) n (%)	Hazard Ratio (95% CI)
30 days			
Death/MI/Stroke	9 (9.8)	4 (4.3)	2.18 (0.66-7.17)
Death/MI	8 (8.7)	4 (4.3)	1.97 (0.58-6.63)
Death	4 (4.3)	1 (1.1)	4.47 (0.49-40.70)
Major bleeding	8 (8.8)	1 (1.1)	11.45 (1.43-91.96)
1 year			
Death/MI/Stroke	15 (16.0)	11 (12.0)	1.45 (0.66-3.20)
Death/MI	13 (14.1)	10 (10.9)	1.36 (0.59-3.13)
Death	8 (8.8)	1 (1.1)	9.01 (1.11-72.90)
Major bleeding	9 (10.0)	1 (1.1)	13.35 (1.68-105.9)

Abbreviations: MI, myocardial infarction; RI, Refractory Ischemia.

TABLE 1. Procedures, treatments and outcome in Paper 1.

	Men % n=34 020	Women % n=19 761	Odds Ratios* Before adjustment (95% CI)	Odds Ratios* After age-adjustment (95% CI)	Odds Ratios* After multiple adjustment (95% CI)
Treatment					
Heparin/LMWH	59	56	1.11 (1.07-1.15)	1.02 (0.98-1.06)	1.02 (0.98-1.07)
Procedures †					
Stresstest	28	20	1.56 (1.50-1.63)	1.31 (1.25-1.37)	1.34 (1.27-1.40)
Coronary angiography	37	29	1.44 (1.38-1.49)	1.12 (1.07-1.16)	1.10 (1.05-1.15)
PCI	18	14	1.35 (1.28-1.42)	1.07 (1.02-1.13)	1.03 (0.97-1.09)
CABG	7	5	1.55 (1.43-1.68)	1.40 (1.29-1.52)	1.43 (1.31-1.57)
Medication at discharge					
ACE-inhibitor	37	36	1.04 (1.00-1.07)	1.10 (1.06-1.14)	1.13 (1.07-1.19)
Aspirin/Other platelet inhibitor	88	85	1.22 (1.15-1.28)	1.04 (0.98-1.09)	1.02 (0.96-1.09)
Beta-blocker	82	78	1.23 (1.17-1.28)	1.04 (1.00-1.09)	1.06 (1.00-1.12)
Lipid lowering drugs	51	45	1.30 (1.25-1.35)	0.99 (0.95-1.03)	0.98 (0.94-1.03)
Mortality					
In-hospital	5	7	0.74 (0.69-0.80)	1.03 (0.96-1.11)	1.03 (0.94-1.13)
30 days	7	9	0.76 (0.71-0.81)	1.05 (0.98-1.12)	1.07 (0.99-1.15)
1 year	16	19	0.77 (0.74-0.81)	1.11 (1.05-1.16)	1.12 (1.06-1.19)

Data are given as percentages unless otherwise indicated. Abbreviations: LMWH, low molecular weight heparin; GPIIb/IIIa, glycoprotein IIb/IIIa; ACE, angiotensin converting enzyme; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting and CI, confidence interval. *Odds ratios were obtained by logistic regression analysis and presented as OR for male vs. female. † Performed during hospital stay.

TABLE 2. Management and outcome in Paper 2.

	Women (n=231) n (%)	Men (n=339) n (%)	Crude OR* (95% CI)	Adjusted for age OR* (95% CI)	Adjusted for background characteristics (95% CI)
CCU care	129 (56)	234 (69)	0.58 (0.40-0.80)	0.70 (0.49-1.00)	0.65 (0.43-0.98)
Heparin/LMWH	134 (58)	184 (55)	1.14 (0.81-1.60)	1.37 (0.96-1.95)	1.20 (0.81-1.78)
Stress test	18 (8)	53 (16)	0.45 (0.26-0.79)	0.58 (0.32-1.04)	0.56 (0.29-1.06)
Coronary angiography †	63 (27)	124 (37)	0.65 (0.45-0.94)	1.20 (0.78-1.86)	1.23 (0.76-2.00)
PCI †	32 (14)	40 (12)	1.20 (0.73-1.98)	2.12 (1.21-3.72)	2.37 (1.26-4.48)
CABG †	7 (3)	24 (7)	0.42 (0.17-0.97)	0.54 (0.22-1.32)	0.47 (0.18-1.20)
Medication at discharge					
Platelet inhibitor or Anticoagulant	214 (93)	310 (93)	1.04 (0.54-2.00)	1.28 (0.65-2.52)	1.12 (0.52-2.44)
Beta-blocker	201 (87)	285 (85)	1.19 (0.73-1.95)	1.41 (0.85-2.35)	1.13 (0.63-1.99)
ACE-I / ARB	108 (47)	166 (50)	0.90 (0.64-1.25)	0.82 (0.58-1.16)	1.03 (0.66-1.61)
Lipid lowering drug	120 (52)	198 (59)	0.75 (0.53-1.05)	1.37 (0.91-2.04)	2.02 (1.19-3.43)
Mortality ‡					
In-hospital	12 (5.9)	18 (5.8)	1.01 (0.47-1.13)	0.63 (0.29-1.38)	0.73 (0.31-1.72)
30 days	20 (9.8)	32 (10.4)	0.94 (0.52-1.69)	0.58 (0.31-1.08)	0.62 (0.32-1.23)
1 year	45 (22.0)	70 (22.7)	0.96 (0.63-1.47)	0.58 (0.36-0.92)	0.58 (0.34-0.99)

Abbreviations: CCU, coronary care unit; LMWH, low molecular weight heparin; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting; ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; OR, odds ratio and CI, Confidence interval. *Odds ratios were obtained by logistic regression. Presented as OR for female vs. male. † Performed during hospital stay. ‡ Calculated on 205 women and 309 men (the first time they appeared in the database).

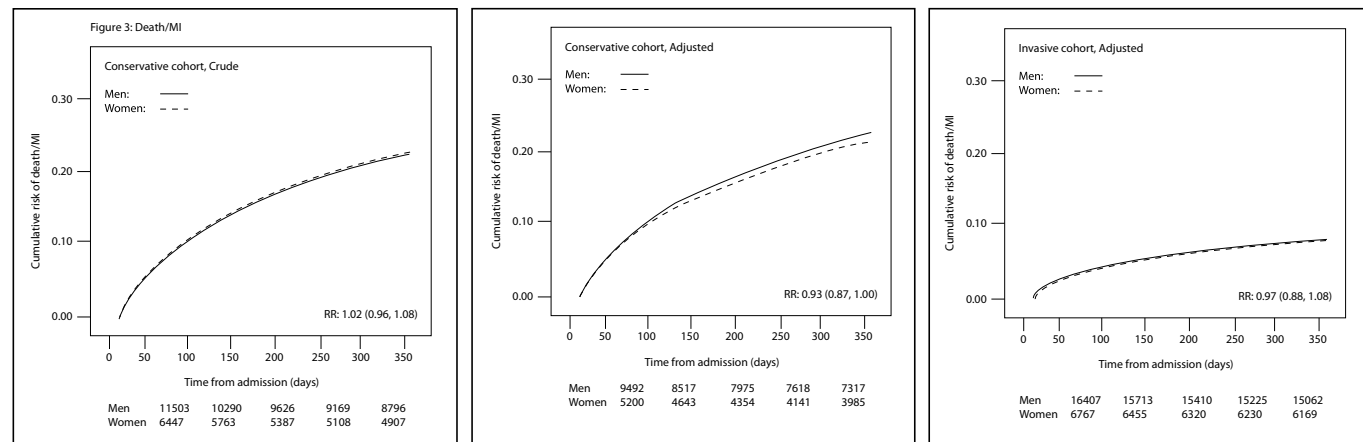


Figure 3: Crude and adjusted (for propensity score and discharge medication) cumulative risk of death/MI within one year (Women vs. men).

95% CI, 0.56-0.65); and for death (RR = 0.46, 95% CI, 0.38-0.55) and (RR = 0.45, 95% CI, 0.40-0.52), for women and men respectively.

Discussion

In agreement with earlier findings, we found major differences in background characteristics between women and men. (7, 8, 11) Women were older, more likely to have a history of heart failure, diabetes and hypertension; while men were more likely to be smokers and have a history of MI and revascularisation.

After age adjustment there was no difference between the genders in treatment with heparin/LMWH. At discharge men were prescribed ACE-inhibitors, beta-blockers, platelet inhibitors and lipid lowering drugs more often, but the difference seemed to be almost entirely explained by difference in age. (Table 1) We found that also among NSTEMI ACS patients, men were significantly more likely than women to be admitted to CCU's. This is supported by a recent report of NSTEMI ACS-patients. (24) Age and comorbidity among women seemed to explain only a minor part of observed difference in admittance to CCU's. When patients admitted to general wards were studied together with patients admitted to CCU's, in contrast to some earlier studies, we found no significant difference in acute or discharge treatment (7, 11). Lack of any large differences in medical treatment between patients admitted to general wards and CCU's lends support from a recent paper (24-25). Referral for coronary angiography and subsequent revascularisation was more common in men. The difference, although substantially attenuated, persisted after age adjustment (Table 1), which is in agreement with earlier findings. (7, 9, 20) While CABG rate was more common in men, even after adjustment, there was no difference in PCI rate, which is in line with an earlier report on patients with UAP. (20) The fact that women were more likely to be admitted to general wards did not imply that the difference between the genders in invasive treatment was larger than in a CCU-population.

After adjustment there was no difference in short-term mortality and even better outcome for women regarding long-term mortality, which is in agreement with other contemporary observational data. (11, 25) In a separate analysis in four age classes, better outcome in women seemed to be restricted to older patients. In patients admitted to both CCU's and general wards; women, in spite of being admitted to general wards more often, still had better outcome. Earlier trials included both STEMI and NSTEMI and it is likely that immediate CCU care is more important for STEMI patients.

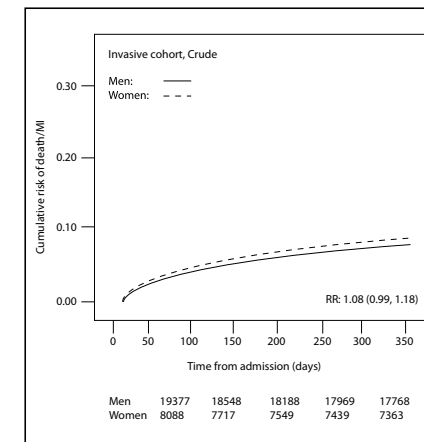
In the OASIS 5 trial (paper III) there was a non-significant higher rate of the combined endpoint death/MI/stroke with a routine in-

vasive strategy. However, there was a significantly higher rate of death with a routine invasive strategy at one year. Both the FRISC II trial (21) and the RITA 3 trial (23) indicated difference between the genders in benefit from an invasive strategy. In contrast to a favorable outcome with a routine invasive strategy in men there was no clear benefit in women. Accordingly, in most ways the findings in our study parallel data from the FRISC II trial and the RITA 3 trial. The increased rate of death associated with a routine invasive strategy observed in our trial, is likely to be an exaggeration perhaps due to the play of chance and has to be interpreted with great caution. In our study in a real-life setting, among more than 28 000 patients subjected to an invasive strategy there was no difference between the genders in one year mortality or in the combined endpoint death/MI. Hence, in a real life setting we found no evidence of harm against women with an early invasive strategy. However, in this clinical setting, where referral to coronary angiography was based on treating physicians' discretion, a larger proportion of men (63%) than women (56%) were treated invasively. While there was no difference in outcome between the genders within treatment strategy, both men and women in the non-invasive arm had worse outcome as compared to invasively managed patients. Regarding mortality, there was a similar benefit in women (HR = 0.46, 95% CI, 0.38-0.55) and men (HR = 0.45, 95% CI, 0.40-0.52) with an invasive strategy. The risk reduction was similar with the combined endpoint death/MI.

There are several possible reasons for less benefit from an invasive strategy in women with NSTEMI ACS, and for difference in outcome between earlier studies.

A common finding in the FRISC II, RITA 3 and TACTICS-TIMI 18 was that women have less obstructive CHD. In the FRISC II trial patients without significant stenosis had an excellent prognosis with no deaths during one year follow-up. The relative paucity of obstructive CHD may obviously dilute the treatment benefit with an invasive strategy.

In both the FRISC II trial and the TACTICS-TIMI 18 trial, men were significantly more likely to have elevated troponin T compared to women. In a subgroup analysis of high risk patients in the TACTICS-TIMI-18, there was a similar benefit on the primary end-point death/MI/revascularisation in troponin positive female and male patients. However in troponin negative women there was an indication of harm. These data was further supported in a recent meta-analysis (26). Our data from the RIKS-HIA register (Paper IV), where all patients had elevated markers, parallels these findings. Difference between the genders in proportion of troponin negative patients may well explain a substantial part of the overall difference between men and women in effect of a routine invasive strategy. Sev-



eral earlier trials have indicated higher complication risk associated with an invasive strategy for women, especially CABG. The higher event rate in women compared to men, treated with a routine invasive strategy, in the FRISC II trial seemed largely due to an increased rate of death and recurrent MI in women that had CABG surgery performed. Our data from RIKS-HIA supports the importance of PCI/CABG-ratio. In patients referred for early angiography the PCI/CABG-ratio was 7.6 for women and 6.3 for men, with no difference in outcome between the genders.

Another important finding in the OASIS 5 WSS was the high rate of bleedings associated with a routine invasive strategy. Earlier trials have indicated higher rate of bleeding associated with an invasive procedure (27, 28). Recent data have highlighted both short-term and long-term risk of death in ACS patients with bleeding complications (29). Higher bleeding rate in women asso-

ciated with an invasive strategy may also contribute to difference in effect from a routine invasive strategy between the genders.

Conclusions

- There are substantial differences in baseline characteristics between a male and a female population with NSTEMI ACS. Women are older and more likely to have a history of diabetes, hypertension and congestive heart failure, while men are more likely to have a history of myocardial infarction and revascularisation.
- Women are less likely to be admitted to coronary care units.
- After adjustment for age and baseline characteristics, there are minor differences between men and women in pharmacological treatment. Women are less likely to undergo coronary angiography and CABG but appear at least as likely as men to undergo PCI.
- Crude mortality rates are higher in women. After adjustment for difference in age, or age and other baseline characteristics, mortality rates are similar in men and women or even lower in women.
- A routine invasive strategy in patients with NSTEMI ACS appear to benefit women less than men, and is associated with higher risk of bleeding in women.
- In real life management of NSTEMI ACS patients, with elevated markers there is no difference in outcome between men and women, within treatment strategy. Risk reduction with an invasive strategy is similar in men and women.

Referenser finns på hemsidan www.cardio.se



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

Important Information: Prior to use, refer to the instructions for use supplied with these devices for indications, contraindications, side effects, suggested procedure, warnings and precautions. As part of the Cordis policy of continuous product development we reserve the right to change product specifications without prior notification. The CYPHER SELECT PLUS Sirolimus-eluting Stent is not for sale in the USA. Not intended for distribution in the USA. Sirolimus-eluting Stent made by Cordis pursuant to a license from Wyeth Pharmaceuticals. The third-party trademarks are the trademarks of their respective owners. Cordis Europe, a division of Johnson & Johnson Medical NV

PULMONELL HYPTERTENSION – EN FÖRSUMMAD SJUKDOM?

Pulmonell hypertension har genom åren varit ett diffust område, speciellt i frågan om vilken specialitet som ska handha sjukdomen. Är det hos kardiologin, pneumologin eller thoraxkirurgin den hör hemma?

Text och foto: Christer Höglund

Under de senaste tio åren har synen på tillståndet pulmonell hypertension förändrats en hel del. 1998 gick World Symposium om Primär Pulmonell Hypertension i Frankrike. Fem år senare i Venedig hade namnet ändrats till Pulmonell Arteriell Hypertension. År 2008 hölls det fjärde World Symposium och nu hade namnet ändrats till enbart Pulmonell Hypertension (PAH).

Anledningarna till att pulmonell hypertension varit ett försummat område är flera. Både den begränsade möjligheten att ställa diagnos och bristen på effektiva och evidensbaserade mediciner har gjort sitt till. Nu har tiderna dock förändrats och utöver högerkammarmarkateterisering kan numera ekokardiografi med stor sannolikhet bidra till diagnos.

Orsaken till pulmonell hypertension är förändringar i den vaskulära kärlbädden på grund av vasokonstriktion, som i sin tur beror på proliferation av den glatta muskelcellen och endotelcellen och av trombossjukdom.

Prostacyklin är en potent vasodilaterare som hämmar trombocyttaktivering, medan tromboxan A2 är en potent vasokonstriktor och trombocytagonist. Vid pulmonell hypertension råder en obalans mellan dessa två ämnen med riktning mot tromboxan A2. Det har man sett vid urinalys av dessa ämnen där mängden av tromboxanmetaboliter är ökade.

Endotelin 1 är en annan potent vasokonstriktor som stimulerar proliferation av de pulmonella glatta muskelcellerna. Även plasmannivåerna är klart ökade.

Vid det senaste världssymposiet om pulmonell hypertension presenterades en reviderad klassificering som delar in tillståndet i fem grupper:

- Pulmonell arteriell hypertension**
 - idiopatisk
 - ärfblig
 - toxininducerad – en inte ovanlig orsak är missbruk av amfetamin eller kokain.
 - tillstånd som associeras med bindvävssjukdom, HIV-infektioner, medfödda hjärtfel – i synnerhet Eisenmengers syndrom
- Pulmonell hypertension orsakad av vänsterkammarsjukdom**
- Pulmonell hypertension orsakad av lungsjukdom**
 - KOL
 - insteritiell lungsjukdom
 - andra lungsjukdomar med restriktivt och obstruktivt inslag
- Kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension**
- Pulmonell hypertension med oklar eller multifaktoriell bakgrund**

Hur ställs då diagnosen?

Tidigare ansågs högerkammarmarkateterisering vara det enda alternativet för att ställa diagnos. Ett tryck högre än 25 mm Hg i arteria pulmonalis (mPAP) eller ett mPAP under arbete > 30 mm Hg. Till detta läggs att i gruppen 1 (pulmonell arteriell hypertension) ska också wedge-trycket vara < 15 mm Hg.

Tack vare utvecklingen av ekokardiografin kan man numera

estimera trycket noninvasivt. Genom att beräkna jetstrålen vid tricuspidalisinsufficiens kan trycket beräknas. Sannolikheten är mycket hög att pulmonell hypertension föreligger om jetstrålens hastighet är > 3.4 m/s. Värden mellan 2,9 och 3.4 m/s bör därför beaktas.

AV-planets förflyttning som markör för vänsterkammarfunktion beskrevs redan för 20 år sedan och värden på EF har klart dokumenterats. Genom att mäta AV-planets förflyttning i höger kammare kan bedömning göras även här. Man nämner AV-planets förflyttning i höger kammare för TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion). TAPSE under 18 mm anses vara en stark indikator på systolisk högerkammardysfunktion och har visat på starkt prognostiskt värde för mortalitet.

Behandling

När väl diagnosen har ställts har utbudet av farmakologisk behandling länge varit begränsat. Idag beräknas det föreligga fyra grupper av farmakologisk behandling, allt beroende på patientens WHO-funktionsklass. För funktionsklass II finns kalciumhämmare, endothelinhämmare, fosfodiesteras typ-5 hämmare (PDF-5) och prostacykliner (prostanoider).

Kalciumhämmare kan rekommenderas, men har låg grad av evidens och används inte fullt så mycket numera eftersom det nu finns andra läkemedelsgrupper.

Däremot finns två klasser som har betydligt högre grad av evidens, dels bosentan och ambrisentan, och dels sildenafil och tadalafil. Bägge dessa har högsta grad av evidens

Bosentan – endotelinhämmare som initialt prövades som läkemedel mot högt blodtryck, men långt senare visade sig vara mycket effektivt vid PAH.

Sildenafil – PDF-5 – har funnits på marknaden i flera år och då som potenshöjande läkemedel (Viagra). Forskningen har dock visat att medlet i en annan dos är effektivt vid PAH. Dessa två läkemedel kan även kombineras.

En annan behandlingsform som ej bör glömmas är behandling med antikoagulation såsom warfarin. Det har visats i minst två studier att utan warfarin-behandling var 1-, 3- och 5-årsöverlevnaden sämre.

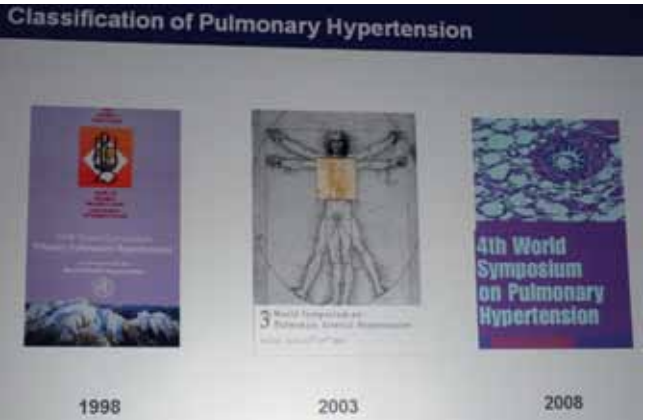
Prostacykliner är läkemedel som ej hittills kunnat ges peroralt. De rekommenderas i WHO-funktionsklass III och som tillägg till övrig behandling. Iloprost kan tas via inhalation.

Hur ser framtiden ut?

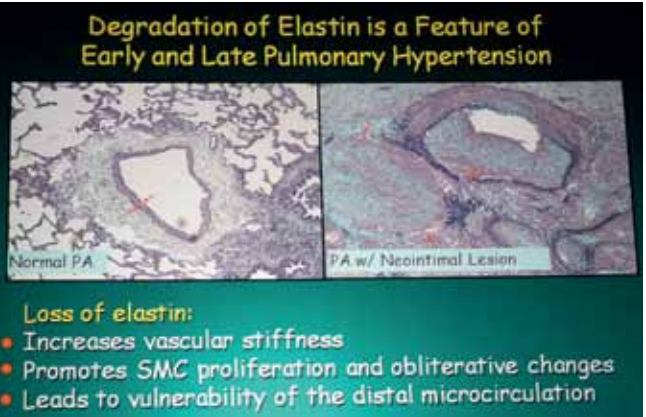
En hel del sker inom serotoninforskningen, eftersom serotonin är en vasokonstriktor och också stimulerar hypertrofi och hyperplasi av glatta muskler. Utöver detta finns en hel del forskning inom den genetiska världen. En gen-bone morphogenetic protein receptor type 2, kallad BMPR2, påverkar tillväxten av vaskulära celler. Under normala förhållanden undertrycker receptorerna tillväxten, men en hel del muterar med pulmonell hypertension som följd.

Jag tror att tillgången av perorala läkemedel samt behandling

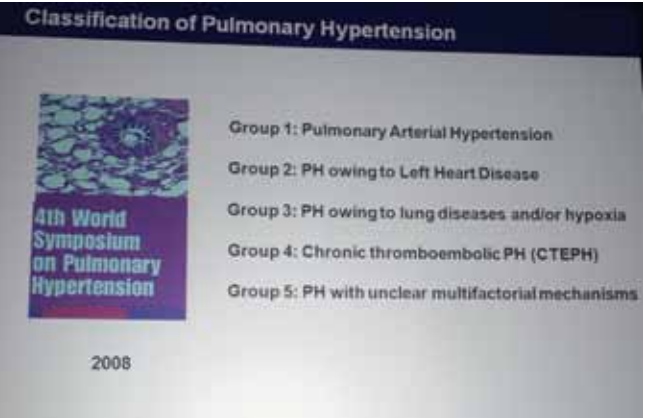
redan i tidigt skede kommer förbättra prognosen vid pulmonell hypertension. Jag tror också att uppmärksamheten och kunskapen om tillståndet klart måste höjas så att patienterna kan få adekvat behandling i rätt tidsskede.



Namnet på pulmonell hypertension har ändrats genom åren.



Orsaken till pulmonell hypertension är förändringar i den vaskulär kärlbädden.



En reviderad klassificering delar in pulmonell hypertension i fem grupper.



ETIK OCH HÄLSOEKONOMI PÅ DAGORDNINGEN

Arbetsgruppen för Etik och Hälsoekonomi bildades våren 2006 under Eva Swahns ordförandeskap på förslag av Bo Israelsson. Här presenterar sig gruppen för Svensk Cardiologis läsare.

Text: Stella Cizinsky, Ordförande, stella.cizinsky@orebroll.se

Arbetsgruppen för Etik och Hälsoekonomi (AEH) ska enligt stadgarna öka medvetandet och kunskapen inom områdena medicinsk etik och hälsoekonomi. Detta ska ske genom:

- medverkan vid utarbetande av nationella riktlinjer
- representation vid prioriteringsdiskussioner både lokalt och nationellt
- att tydliggöra och på ett objektivt och oberoende sätt informera professionen, beslutsfattare och allmänhet
- att vara Svenska Cardiologföreningen till hjälp i dessa frågor, särskilt kring remissbesvarande
- att delta vid och själva arrangera möten/symposier vid Riksstämman, Kardiovaskulära vårmötet och andra större möten
- att genom Svenska Cardiologföreningens hemsida sprida aktuell information inom området till medlemmarna
- att etablera och hålla kontakter internationellt

Arbetsgruppen ska bestå av 5-7 representanter, med en god spridning inom de olika regionerna samt med representation från både universitetssjukhus och läns/länsdelssjukhus. Stella Cizinsky, Örebro, Niklas Ekerstad, NÄL/Linköping, Magnus Janzon, Linköping, Rurik Löfmark, Gävle/Karolinska institutet och Martin Stagmo, Lund hade tillfrågats initialt och gruppen utökades sedan med Peter Eriksson, Umeå och Carl-Johan Höijer, Malmö. Under 2009 avgick Martin och Peter och ersattes av Maria Hårdstedt, Falun och Joep Perk, Oskarshamn/Kalmar.

Den första insatsen var att erinra Socialstyrelsen om att de Nationella riktlinjerna för hjärtsjukvård saknade ett tydligt etiskt perspektiv. Rurik Löfmark blev engagerad vilket bl a ledde ett kapitel om information, delaktighet och medinflytande och till att palliativ vård för hjärtpatienter infördes i riktlinjerna och

prioriterades i grupp 1-3. Det hälsoekonomiska perspektivet bevakades sedan tidigare av Magnus Janzon.

Behovet och användningen av palliativ behandling har följts upp med en enkät till kardiologer, sviktsjuksköterskor, invärtesmedicinare och geriatriker under hösten 2009. Resultatet kommer att presenteras inom kort. Ett symposium om palliativ vård kommer att hållas vid nästa vårmöte.

Vidare har de nationella riktlinjerna följts upp vid 2009 års vårmöte.

Vid Fortbildningsdagarna inom Cardiologi 2007 analyserades etiska aspekter på ICD-behandling av Carl-Johan Höijer samtidigt som AEH gav översikter över såväl etiska som hälsoekonomiska frågeställningar. Vi har också tagit upp behov och erfarenheter av palliativ vård 2008. De multisjuka äldre hjärtpatienternas situation studeras särskilt av Niklas Ekerstad och AEH har agerat som bollplank. Detta ämne togs upp vid Fortbildningsdagarna 2009.

I arbetet med Målbeskrivningarna för blivande specialister har AEH bidragit med skrivelser om utbildningsbehovet inom etik, hälsoekonomi och palliativ vård.

Våra tjänster har erbjudits övriga arbetsgrupper, vilket arytmi- och sviktgrupperna tagit tillvara i sina presentationer.

Förutom att Rurik Löfmark agerat som moderator vid European Heart Congress i München har inga internationella kontakter har ännu etablerats. Intresset för etik och hälsoekonomi inom ledningen för European Society of Cardiology har dock kartlagts genom en analys av deras publikationer.

Alla medlemmar av Svensk Cardiologföreningen inbjudes att kontakta AEH för råd och stöd. E-postadresserna finner ni i anslutning till presentationerna nedan. I presentationerna får ni en bild av några av medlemmarna i vår arbetsgrupp och vilka områden vi mest är engagerade inom. Tag gärna kontakt med arbetsgruppen, genom min e-postadress, eller direkt med de enskilda medlemmarna. Vi är särskilt glada över medlemmar

som är intresserade av att arbeta med området etik och hälsoekonomi och är tacksamma för förslag till fortsatta aktiviteter.

Etik – förnuft och/eller känsla?

Maria Hårdstedt, ST-läkare i kardiologi, Falun.
E-mail: maria.hardstedt@ltdalarna.se



Ofta används begreppet medicinsk etik i andemeningen vad vi inte ska göra, och etikförespråkare kan närmast framstå som utvecklingspesimister. Som ung doktor vill man göra allt för sina patienter, och etik i form av "icke-göra" känns inte spännande. Om dessutom ett beslut uppifrån att avbryta/inte sätta in behandling på etiska grunder uppfattas som ogenomtänkt,

odiskuterat eller ambivalent kan situationen bli ångestladdad. Begreppet etik hamnar i vanrykte. För mig handlar etik i första hand om att göra rätt saker med rätt patienter, på rätt sätt. Och ska man inte göra saker måste detta också göras på rätt sätt. Etik handlar minst lika mycket om medlen som om målet. Dialogen som leder fram till ett etiskt beslut är avgörande för beslutets dignitet.

Dagens kardiologi är etiskt pressad. Å ena sidan har vi en växande patientgrupp med allt större krav och en expanderande verksamhet med accelererande teknologi, å andra sidan påminns vi ständigt om ekonomiska begränsningar. Kraven på effektivitet ökar. Har patienten gjort en ekokardiografi, arbetscyklut, genomgått en angio och fått en pacemaker under vårdtiden på två dygn har vi varit duktiga!

Men hur många patienter har vid utskrivningssamtalet egentligen förstått vad som hänt och varför? Hinner själen med? En för oss "okomplicerad" hjärtinfarkt handläggs enligt löpande bandprincipen. För patienten kan en hjärtinfarkt upplevas som livets slut; autonomin satt ur spel, från fullt frisk och odödlig till dödlig och pillerberoende.

Patienternas frågor till oss läkare är ofta oändliga, men vi överlämnar lätt "snacket" och "tröstandet" till "övrig personal". Ny teknologi löser gamla knutar och skapar nya möjligheter, men kan lura oss att skjuta över målet och flytta fokus från patienten. Förtroendeskapande faktorer mellan healern (läkaren) och patienten riskerar att rationaliseras bort. Har vi råd med det? Placebo kostar ju faktiskt ingenting. Hur värderar vi patientsamtalets kostnadseffektivitet när effektivitet lättast mäts i antal patienter per tidsenhet? Ökat antal "procedures", med fler indikationer, ökar en ekonomisk och fördelningspolitisk problematik; teknik tillgänglig för vem och var?

Så mitt i den tidspressade, teknologiska verkligheten strömmar patienter in som inte passar in i den evidensbaserade fiktiva världen. En äldre kvinna som bor nästan nio mil från närmaste sjukhus. För några år sedan genomgick hon en njurtransplan-

tation och klarar sig nu utan dialys. På kort tid har hon utvecklat ett allt allvarligare kombinerat aortavitium. En hjärtlung-maskin skulle slå ut hennes transplanterade njure, att avstå operation skulle högst sannolikt förkorta hennes liv. Blek, medtagen, säkert påverkad av många års njursvikt och immunosuppressiv medicinering, tungadad av begynnande hjärtsvikt vill patienten absolut opereras. Förstår patienten konsekvensen av sin önskan? Har sjukvården råd att kosta på denna äldre dam ytterligare ett kostsamt ingrepp? Vad är vinsten i livskvalitet på populations- respektive individnivå? Var går gränsen mellan medicinska argument/hälsoekonomi och patientens autonomi/självbestämmande? Patientens rätt till välinformerat självbestämmande är en av etikens grundpelare, ändå så svår i praktiken. När är en patient rätt och tillräckligt informerad? Och hur gör vi när patienten inte själv vill bestämma, eller ens bli informerad?

Inom kardiologin var vi tidigt ute med evidensbaserad medicin. Inga kan rabbla studier och har så omfattande nationella riktlinjer som vi! Självfallet är detta positivt, men riskerar vi mitt i våra ambitioner att bli fyrkantiga? Individer är sällan normalfördelade och evidensbaserade.

Oavsett riktlinjer och PM måste läkekonstens grogrund ligga i förmågan att sätta sig in i patientens situation. Etiken måste stå på två ben; förnuft och känsla, evidens och dialog. Själva essensen av medicinsk etik är, i mina ögon, dialogen – dialogen med patienten/anhöriga, men också inom vårdteamet och inte minst inom läkargruppen. En kontinuerlig diskussion avseende riktlinjer och prioriteringar måste föras. Hur är det på din klinik – ses man som en kollegial mes om man tar upp s.k. "mjuka" värden, lyfter svåra etiska fall? Vågar vi kollegor emellan erkänna att det vi gjorde kanske inte var det bästa för patienten och dra slutsatser av detta? Förs det en öppen etisk dialog?

Så tuffar kardiologin vidare med allt större krav på vår verksamhet; fler patienter, mer teknologi, mindre tid, färre vårdplatser (åtminstone inte fler). Har vi den etiska reflektionen med oss på taget?

Information & beslutsfattande inför ICD-behandling

Carl-Johan Höijer, Lund. E-mail: Carl-Johan.Hoijer@skane.se



Insättandet av en intern defibrillator (ICD) är i dag ett litet ingrepp för den opererande läkaren, men ett stort ingrepp i patientens liv. En ICD har, som alla andra medicinska behandlingar, inte bara positiva effekter, utan även risker och biverkningar som kan ha stor inverkan på patientens livskvalitet.

Hälso- och sjukvårdslagen anger att all vård ska ske i samråd med patienten,

men trots det finns skäl att tro att så inte är alltid fallet när det gäller ICD-patienter. En studie av Ågård et al från 2007 av svenska ICD-patienter med samtidig hjärtsvikt, visade att ingen av de 31



patienter som fått ICD hade varit involverad i beslutet. Patienterna hade bara fått besked om att de behövde en ICD och accepterat detta som ett faktum.

Det finns idag två huvudsakliga anledningar till att förse någon med en ICD. Antingen att patienten har överlevt ett hjärtstopp orsakat av malign arytm (sekundärprofylax) eller att patienten tillhör en riskgrupp (nedsatt

vänsterkamarfunktion och symptomgivande hjärtsvikt) för att råka ut för malign arytm och plötslig död (primärprofylax).

Beslutet att sätta in en sekundärprofylaktisk ICD upplevs av de flesta som relativt okomplicerat då det föreligger en hög risk för återkomst av malign arytm. Patienterna är också vanligtvis synnerligen motiverade till behandlingen efter att ha varit med om ett hjärtstopp. De är också beredda att acceptera risker och biverkningar för att slippa vara med om det en gång till, särskilt som chansen att överleva ett hjärtstopp utanför sjukhus är liten.

Primärprofylaktiska patienter har däremot större behov av delaktighet i beslutsfattandet. Dessa patienter har inte haft någon arytm och i de flesta fall också varit helt omedvetna om att de tillhör en riskgrupp för allvarlig arytm. Risken för malign arytm är också avsevärt mindre än hos sekundärprofylaktiska patienter och number needed to treat (NNT) ligger kring 11.

Beslut om profylaktisk behandling av vilket slag det än är, innebär att väga en positiv sida (minskande av risken för framtida negativ händelse) mot en negativ sida (kända risker och biverkningar av behandlingen i sig). Vi läkare har ofta en tendens att hellre informera om de positiva sidorna med en behandling än de negativa, men utan tillgång till även den informationen kan patienten inte bli delaktig i beslutet om ICD utan det blir istället ett förskrivande av ICD-behandling.

Bristande information om risker och biverkningar är vanligt när det gäller andra behandlingar såsom läkemedel, men det finns en fundamental skillnad mellan ICD-behandling och att förskriva läkemedel. En patient som upplever biverkningar av ett läkemedel har möjlighet att välja att sluta ta medicinen och vi vet alla att våra patienter inte tar sina mediciner i den utsträckning vi tror och skulle önska. Särskilt när det gäller profylaktisk medicin utan omedelbart upplevda positiva effekter, som t ex blodtrycksbehandling. En ICD däremot är en gång för alla inopererad och kan inte styras av patienten. Ett auktoritärt "förskrivande" av ICD-behandling bör därför så långt som möjligt undvikas.

Många patienter kan ha svårt att sätta sig in i vad ICD-behandling är och även ha svårt att väga risker mot varandra. Detta leder till en önskan att få överlämna beslutet till experterna, vilket tydligt framkom i Ågårds studie. Brist på delaktighet i beslutet om ICD kan dock få negativa psykologiska konsekvenser för patienten

och innebära större svårigheter att hantera de biverkningar som de eventuellt drabbas av. Dessutom riskerar patient-läkarrelationen och förtroendet för sjukvården att skadas allvarligt om en patient drabbas av svåra biverkningar t ex i form av felaktiga chocker utan att de blivit informerade om riskerna för detta i förväg.

Sammanfattningsvis bör beslutet om ICD, särskilt när det gäller primärprofylaktisk sådan, tas i samråd med patienten. Det är vår uppgift som läkare att på ett så korrekt och förståeligt sätt som möjligt ge patienten ett tillräckligt beslutsunderlag för att de ska kunna känna sig delaktiga i beslutet om ICD, vilket är en grundläggande förutsättning för en god livskvalitet med ICD.

En sådan information måste vara tämligen omfattande. Den bör inbegripa inte bara saklig information om risker och biverkningar med ICD, utan även information om riskerna utan ICD; riskerna för plötslig död kontra riskerna för död av annan hjärtsviktsrelaterad orsak, bedömning av den aktuella patientens prognos och möjliga vinst med ICD samt inte minst ett ingående samtal om patientens egen syn på sitt liv och sin död, om plötslig död alltid ska undvikas till varje pris och vilket pris patienten är beredd att betala för att undvika det.

Patientens föreställningar, förhoppningar och farhågor

Rurik Löfmark, Gävle. E-mail: rurik.lofmark@telia.com



Inför millennieskiftet ombads Läkartidningens dåvarande 136 referenter att rösta fram 1900-talets viktigaste medicinska upptäckter. På första plats kom penicillinet, därefter DNA, insulin, immunsystemet, blodgrupperna och vaccin mot polio. Det var en komplicerad process och många önskade sig en betydligt längre lista än de 33 alternativen. Och på 13:e plats hamnade Myndigförklarandet av patienten. Detta var den enda icke-tekniska

upptäckten på listan och kommenteras tyvärr inte av LT. Förr var ju sjukvården starkt paternalistisk och det är rimligt att tro att Nürnbergprocessen (1947) och Helsingforsdeklarationen (1964) har haft stor betydelse för utvecklingen. I första hand gällde deklARATIONERNA informerat samtycke i medicinska forskningsprogram. Flera forskare i västvärlden ansåg att dessa deklARATIONER bara hade nazi-läkare och liknande som målgrupp. Men forskningsskandaler i USA, Sverige och Danmark (t ex Tuskegee-studien, Manhattanprojektet, Vipeholmstudien, Willowbrooks-studien, Milgrams lydnadsexperiment, övervikts- och bröstcancerstudier) där deltagarna lämnats ovetande om studiernas syfte och risker har också haft stor betydelse.

Begreppet "informed consent" myntades 1957 av en domstol i Kalifornien, som menade att patienten i alla situationer har rätt att få full information om sin sjukdom och de behandlingsalternativ

som står till buds. Läkaren ska dessutom försäkra sig om att patienten har förstått och att han/hon kan fatta beslut.

Många undersökningar tyder på att patienterna inte får eller kan tillgodogöra sig den information som krävs för att uppfylla Hälso- och sjukvårdslagens krav på att "all vård ska ske i samråd med patienten". Läkaren ska ge så mycket information som patienten anser att han eller hon behöver för att fatta beslut. Läkaren måste också lyssna till patientens uppfattning och klara ut eventuella missuppfattningar, tveksamheter och önskemål. Kanske vill patienten att utredning och behandling genomförs på ett lite annat sätt än vad läkaren först tänkt ut. Kanske överlämnar patienten sitt beslut till läkaren eller någon ställföreträdare och det är också acceptabelt. Men det är inte acceptabelt att lämna patienten i sticket då beslutet ska fattas.

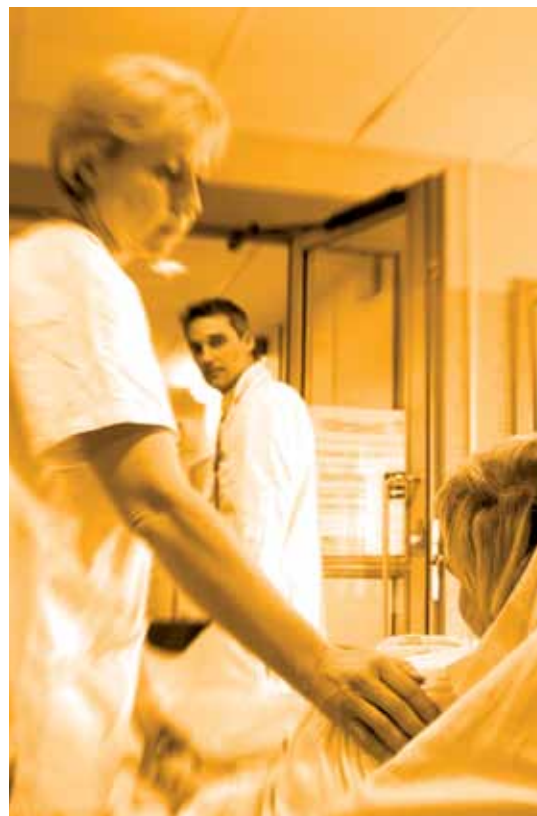
Tyvärr finns ingen lagstiftning i Sverige rörande ställföreträdare i vårdfrågor, men behovet av en sådan kan förebyggas genom att starta en dialog med patienten så snart det är möjligt – och innan sjukdomens fortskridande gör en dialog omöjlig. I våra händer gäller detta framförallt patienter med hjärtsvikt. Även om den behandling vi kan erbjuda är både effektiv och skonsam kommer patienten förr eller senare att avlida. Många av våra patienter kommer att förlora sin beslutsförmåga mot slutet. Då kan

det underlätta betydligt om vi dessförinnan klarat ut patientens önskemål om vården – i alla fall i grova drag.

De flesta patienter vill ha en sådan dialog men får ingen inbjudan till detta och tvekar att ta upp saken själv. En del läkare invänder att detta inte hinns med, men det är en dålig ursäkt. De flesta av våra patienter avlider av kronisk sjukdom, som ofta varar i flera år. Det finns rimligen gott om tid att starta dialogen. Många läkare tvekar att tala om dessa frågor. En undersökning visade att inte mindre än 30 % av läkarna tyckte att det var obehagligt att tala med patienten om att avstå från HLR.

Hur kan man då göra?

Det lättaste och effektivaste sättet är sannolikt att låta patienten själv reflektera över frågan: Hur ser du på din situation? De flesta patienter har aldrig den möjligheten och beskriver gärna sina föreställningar, förhoppningar och farhågor. På 20 minuter kan man få reda på det mesta som är viktigt för patienten att berätta. En del patienter är kanske inte mogna att ta ställning, men då är ändå dörren öppnad för en fortsatt dialog, till nästa gång patienten och läkaren träffas. En god kontinuitet underlättar naturligtvis och borde vara ett krav, åtminstone i livets slutskede.



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/internmedicin, 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 HJÄRTSVIKTSPATIENTEN I FOKUS

Orion Pharma AB | Box 520, 192 05 Sollentuna | 08-623 64 40 | www.orionpharma.se





Medtronic

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



SORIN | ESPRIT

MAKE LIFE EASIER

With a host of algorithms designed for patient safety and follow-up at the click of a button, choose the ESPRIT pacemaker.

- SAFETY**
 - Lead impedance trend, A & V Autosensing, V Autothreshold.
- DPLUS**
 - Automatic AV Hysteresis.
- SMARTCHECK**
 - Automate Follow-Up Tests at the Click of a Button.

SORIN GROUP
AT THE HEART OF MEDICAL TECHNOLOGY

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

SPECIALISTEXAMEN I KARDIOLOGI

Svenska Cardioloföreningens specialistexamen i kardiologi
den 12 – 13 april 2010 vid Akademiska Sjukhuset i Uppsala.

Du som söker till specialistexamen ska vara nybliven specialist
i kardiologi eller vara i slutet av din utbildning. Sista anmälningdatum är
den 15 februari 2010, men först till kvarn gäller. Max antal deltagare är 12.

KONTAKTPERSON:

Docent Claes Held, Överläkare
Kardiologkliniken, Akademiska Sjukhuset, Uppsala, samt UCR
Tel: 018-611 9508, e-post: claes.held@ucr.uu.se

ANMÄLAN:

Sekreterare Anita Öström, UCR, Uppsala, tel: 018-611 9504
E-post: anita.ostrom@ucr.uu.se

Arbetsgivaren förväntas stå för eventuella kostnader, t ex resa och logi, i samband med examen.

Välkommen!

 **SVENSKA
HJÄRTFÖRBUNDET**
bjuder in till

*Läs mer om mötet på hemsidan
och göra din anmälan redan idag.*

*Sista dag för abstract
inlämning är 1 februari.*

Vi ses i Göteborg!

**XII Svenska
Kardiovaskulära
Vårnötet**
21-23 april, 2010, Göteborg



www.sweheart.se

Förändringens vindar blåser

Att vi kommit in i höstrusket märks. Det har varit grått och fuktigt, och så detta som vi nu börjar vänja oss vid så här års; blåst och storm. "Orkanvindar har dragit över Skåne i veckan. Jag läser i Sydsvenska Dagbladet att det är "Livsfara att vistas ute." Träd har vräcks omkull och tusentals är utan ström. Tack och lov blev det kortvarigt denna gång, idag är det strålande solsken och det känns hoppfullt.

I sjukvården har, om än inte i orkanstyrka, förändringar blåst in. Allt sägs vara på grund av en försämrad ekonomi. Många är de sjukhus där man ska arbeta varannan helg och på vissa avdelningar ska sjukgymnaster ska gå på schema och täcka för annan personal. Jag kommer ihåg att vi vid millennieskiftet hade stora förhoppningar om att fler skulle söka sig till vårdyrkena på grund av mer attraktiva arbetstider. Det som skulle bidra till detta var införandet av nya arbetstidsmodeller och en god löneutveckling. Men vad som kanske är ännu viktigare är nog att arbetsmiljön upplevs som positiv och att vi känner att vi kan påverka och är delaktiga i de förändringar som berör oss i vårt dagliga arbete med patienterna.

Läste för länge sedan en artikel i Sydsvenska Dagbladet och jag citerar "Om ett problem inte får en mångfaldig belysning, så får det lätt en ensidig behandling", vilket förstås gäller på alla områden.

Här i Skåne ska storsjukhusen Malmö och Lund gå samman och kommer framöver att heta SUS. Ur detta sammangående kan förhoppningsvis något bra komma när det gäller forskning och utveckling av arbetsmetoder. Farhågorna kan vara att det blir så stort att det blir svårt att ha den kontroll som jag anser vara av yttersta vikt. Allt sker i skuggan av dålig ekonomi, som kan kännas som ett hån när man i veckan hörde rapporteras att VD för svenska storföretag får en löneökning med 66%.

Min förhoppning är att det ska finnas och ärligt sökas lösningar som gagnar såväl framtida sjukvård, forskning och personal. För ett är säkert, vi behövs i vården.

Under hösten har tre av VIC:s arbetsgrupper haft sina nationella utbildningsdagar och trots att färre fått möjlighet att delta i dessa utbildningstillfällen har det varit många nog för att hålla utbildningarna. Minskningen av antalet deltagare har legat mellan 20-30%. Intresset har dock varit stort att söka till dessa utbildningsdagar, men den hotande "svininfluensan" och svårigheter att få ledigt har satt stopp för många. Hur som helst, de som fått möjlighet att delta har visat stor uppskattning via mail och de utvärderingar som gjorts.

För er som inte kunnat delta finns redan nu på hemsidan under senaste nytt rapporter från Hjärtsviktgruppens utbildningsdagar. Mer kommer, så håll ögonen öppna.

Vi fortsätter med arbetet med att förbättra och förändra hemsidan. Vi är öppna för synpunkter från er alla. Det kan vara så att en del inte går att genomföra, men vi försöker på alla sätt att tillgodose de önskemål vi får in.

Tveka inte att söka VIC:s rese- och projektstipendier. Det är också hög tid att själv söka eller nominera den person som ska erhålla Bengt Fridlunds vetenskapliga pris. All information om detta pris finns på hemsidan under fliken Vetenskapliga rådet.

Som medlem i The Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP) kan du söka post doktorand-stipendium och även Atie Immik New Investigator Award.

Det är hög tid att skicka in abstract till vårens konferenser. Den första äger rum i Genève 12-13 mars. Deadline för inskickande av abstract är 1 december. Tätt därpå följer Svenska Kardiovaskulära Vårsmötet i Göteborg 21-23 april, dit jag hoppas att många får möjlighet att komma. Influenstiderna bör väl vara över vid denna tidpunkt får man hoppas. Vi ser fram emot massor av inskickade abstract, det kan gälla små, såväl som stora projekt. Deadline för att skicka in abstract är 1:e februari. De som skickat in de fem bästa abstracten kommer att få presentera dessa muntligt. Den som framför den bästa presentationen och har det vetenskapligt bäst skrivna abstractet kommer att få en prissumma som i nuläget inte är fastslagen. Vid vårmötet i år hade vi två pristagare. Övriga abstract som blir godkända kommer att presenteras som posters.

Abstract-anvisningar finns på www.malmokongressbyra.se. Där kommer även programmet för vårmötet att finnas tillgängligt i slutet av december.

Med detta vill jag tacka för i år och önska er alla God Jul och ett Gott Nytt År!



Monica Schlyfer

RESEBERÄTTELSE ARTERY 9 CAMBRIDGE 10-12 SEPTEMBER 2009

Den 10-12 september deltog jag på ARTERY 9-konferensen som i år hölls i Cambridge, England. ARTERY-mötena behandlar ämnen som artärernas uppbyggnad och fysiologi, funktion och struktur, nya avbildningstekniker, vaskulär kalcification, genetisk påverkan, blodflöden och vägg- och shear stress. ARTERY samarbetar även med European Society of Hypertension och European Society of Cardiology.

Text: Rachel De Basso, Medicinsk bildvetare, Klinisk fysiologi, Länssjukhuset Ryhov, Doktorand, Institutionen för medicin och hälsa, Linköpings Universitet

När jag kom fram till Cambridge möttes jag av en akademisk anda i form av att nästan alla byggnader var ett college av något slag. Byggnaderna var mycket gamla och känslan av att tusentals studenter utbildats här i flera hundra år var mycket inspirerande.

Delegaterna till konferensen ackommoderades i Queens College (byggår 1448) där även konferensen arrangerades. Rummet som jag fick hade ingen TV eller radio, vilket jag uppskattade eftersom jag fick en chans att förkovra mig i abstracten och programmet samt förbereda mig för min posterpresentation.

Titeln på min poster var "Increased carotid plaque occurrence in men with the Fibrillin-1 2-3 genotype". Fibrillin-1 är ett protein som bildar elastiska fibrer i artärväggen och som påverkar artärväggens rörlighet. Med ökande ålder leder remodelering och degeneration av artärväggar till en ökande artärdiameter. Vidare blir artärväggen mindre distensibel och får en styvare rörelse beroende på en minskning av elastin, en ökning av kollagen-mängd, samt ökning av kärlväggstjockleken.

Syftet med studien var att undersöka om Fibrillin-1 2-3-genotypen var associerad med ökad kardiovaskulär sjuklighet och dödlighet. Med hjälp av PCR (polymerase chain reaction) genotypades Fibrillin-1 av extraherat DNA från venöst blod hos 5 765 individer rekryterade från den kardiovaskulära kohorten av Malmö Kost Cancer-projektet. Carotis artären undersöktes med ultraljud med avseende på diameter, intima media-tjocklek samt plackförekomst. Kardiovaskulära händelser och dödlighet följdes upp från 1991-2001.

Resultatet visar att drygt 92% av individerna hade de tre vanligaste genotyperna (2-2, 2-3 och 2-4, n=5 317). Det var ingen skillnad mellan de tre vanligaste genotyperna i ålder, blodtryck, rökning, glukos, lipider, arteria carotis-diameter eller intima media-tjocklek hos män eller kvinnor. Det var heller ingen skillnad i blodtrycks-sänkande mediciner, blodfettssänkande mediciner eller diabetes-mediciner mellan de tre genotyperna hos män eller kvinnor.

När vi sedan undersökte plackförekomsten fann vi en signifikant skillnad hos männen med 2-3 genotypen. De hade högre plackförekomst än män med 2-2-och 2-4-genotyperna. (55% vs 46% och 50%, p=0,007). Plackförekomsten i arteria carotis var även justerad för ålder, systoliskt och diastoliskt blodtryck samt BMI.

Uppföljningen av kardiovaskulära händelser och dödlighet

(medel 8,55 år) visade dock ingen skillnad mellan de tre vanligaste genotyperna.

Slutsatsen av studien var att medelålders män med Fibrillin-1 2-3 genotypen har ökad plackförekomst i arteria carotis vilket indikerar en patologisk remodelering av kärlväggen med atherosklerotiska manifestationer, men att detta inte leder till ökade kardiovaskulära händelser eller dödlighet.

Föreläsningsprogrammet innehöll många intressanta föreläsningar, varav en belyste könsskillnader i arteriell struktur och funktion. Den hölls av Dr F Mattace-Raso, från Nederländerna, som hade fått pris för "Career Development Lectures" med titeln "Are men really from Mars and women from Venus?" Blodtrycksnivåer och elastiska artäregenskaper skiljer sig åt mellan könen, där kvinnor visar en större ökning av styvhet i carotis än män, medan det knappt finns några könsskillnader i styvhet i aorta. För att kunna förklara dessa könsskillnader på artäregenskaperna bör det forskas fram faktorer som har olika effekt på atheroskleros och arterskleros på män och kvinnor.

Konferensen var mycket bra och innehöll många intressanta föreläsningar som var av värde för personer som arbetar med kardiovaskulära patienter. Nästa år arrangeras konferensen den 17-19 oktober i Verona, Italien och jag hoppas att Sverige kan representeras av många deltagare.



Registrera er på hemsidan!

Jag har i varje nummer av Svensk Cardiologi skrivit om vår hemsida att alla, gamla som nya, medlemmar ska gå in på ny medlem och där göra en ny anmälan. Detta för att vi ska få in samtliga medlemmars post- och mailadresser. Medlemsnummer behöver inte fyllas i. När ni anmält er får ni en ny kod och bekräftelse via er mailadress. Skulle problem uppstå får ni kontakta någon av följande personer: lise-lott.johansson@lthalland.se maria.mamhidir@vll.se Gabriella.Fransson@vll.se

LINKÖPING FÅR NY OMVÅRDNADSPROFESSOR

Tiny Jaarsma, en välkänd forskarprofil i Europa inom kardiovaskulär omvårdnad har rekryterats till Linköpings universitet som professor.

Text: Anna Strömberg, anna.stromberg@liu.se

Professor Jaarsma har sedan flera år tillbaka haft ett samarbete med flera forskare på universitetet och under ett par perioder under 2006-2008 varit i Linköping som gästforskare. Efter sjuksköterskeutbildning 1982-1986, i Groningen, Nederländerna arbetade professor Jaarsma under några år där. Hennes karriär fortsatte sedan med ett stipendium för forskarutbildning från Netherlands Heart Foundation. Stipendiet gav möjlighet till en masterexamen i omvårdnad samt till forskarutbildning vid University of California, Los Angeles med professor Kathy Dracup som handledare. Ämnet för master-projektet var informationsbehov efter hjärtinfarkt och by-pass kirurgi. Under mitten av 1990-talet kom Tiny Jaarsma för första gången till Linköping där hon besökte Hjärtcentrum vid universitets-sjukhuset för att studera hur den sjuksköterskebaserade hjärtsvikt-mottagningen var organiserad. Den svenska modellen tog hon sedan med sig tillbaka till Nederländerna. Under de senaste 15 åren har Tiny Jaarsmas huvudsakliga forskningsintresse varit vård och behandling av patienter med kronisk hjärtsvikt. De senaste åtta åren har hon huvudsakligen arbetat med att designa, genomföra och rapportera fynd från multicenter-studien COACH (Coordinating Study Evaluat-

ing Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure). Professor Jaarsma har, förutom sin patientnära forskning, även verkat för att utveckla hjärtsviktutbildning för sjuksköterskor och medverkat i utvecklingen av internationella och nationella riktlinjer för hjärtsvikt-vård. Vidare har hon också under lång tid varit engagerad i European Society of Cardiology, först som ordförande i sjuksköterskornas arbetsgrupp (föregångare till CCNAP) och senare som styrelsemedlem och sekreterare inom Heart Failure Association. Hon är även redaktör för den vetenskapliga tidskriften European Journal of Cardiovascular Nursing. I September 2009 började Tiny Jaarsma arbeta halvtid som professor vid Linköpings universitet, Institutionen för Samhälls- och Välfärdsstudier, campus Norrköping så hon har redan börjat etablera sig vid universitetet.



ILLNESS PERCEPTION AND FATIGUE AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Sjuksköterskan Pia Ahlsén lade i juli i år fram sin avhandling "Illness perception and fatigue after myocardial infarction" vid Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs universitet. Här presenteras avhandlingen av opponenten, professor Bengt Fridlund.

Text: Bengt Fridlund, opponent, professor tillika ordförande i VIC:s vetenskapliga råd, Högskolan i Jönköping, bengt.fridlund@hhj.hj.se

Den andra juni 2009 hade jag förmånen att få vara legitimerade sjuksköterskan och universitetsadjunkten vid Högskolan Väst, Pia Ahlséns opponent på avhandlingen "Illness perception and fatigue after myocardial infarction. Hon lade fram avhandlingen vid Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs Universitet och hennes handledare var Lars-Olof Persson och Eva Brink. Huvudsyftet med denna sammanläggningsavhandling baserad på fyra artiklar var att 1) utifrån patienters perspektiv utforska sjukdomsuppfattning och upplevelser, och prevalens och konsekvenser av uttalad trötthet och 2) undersöka nivåer och relationer mellan sjukdomsuppfattning och uttalad trötthet, kliniska och socio-demografiska variabler, depression, ångest och hälso-relaterad livskvalitet. Behandlingen av akut hjärtinfarkt har rönt stora framsteg under de senaste decennierna, vilket bland annat har resulterat i ökad överlevnad och allt kortare sjukhusvård. Vi vet också att patienternas följsamhet till rekommenderade livsstilsförändringar och deltagandet i rehabiliteringsprogram inte alltid är optimalt. Förhindrande faktorer är inte sällan sjukdomsuppfattning, trötthet eller depression. I Ahlséns avhandling ingick 204 patienter med hjärtinfarkt som följdes under de första dagarna på sjukhuset och fyra månader senare. I studie 1 intervjuades 25 av de 204 patienterna om hur de uppfattade sin hjärtinfarkt. Den metod som användes var grundad teori. Intervjuerna visade på stora variationer i sjukdomsuppfattning, där hjärtinfarkten uppfattades som en akut isolerad händelse eller som ett tecken på en kronisk underliggande sjukdom. De olika uppfattningarna utgick ifrån graden av reflektion. Det fanns patienter som inte alls ville tänka på hjärtinfarkten medan andra ville fördjupa sig i dess orsak och samband. Den andra grundläggande faktorn som påverkade sjukdomsuppfattningen var om patienterna hade tillit till att själva kunna påverka sin sjukdom, vilket stod i motsats till de som hade tillit till externa faktorer såsom behandling och närstående. I studie 2 intervjuades 19 patienter med uttalad trötthet fyra månader efter hjärtinfarkten med syfte att få en djupare förståelse för hur tröttheten upplevdes, vad den innebar och hur patienterna

också klarade av att hantera följderna av tröttheten. Den grundade teorianalysen ledde fram till det centrala temat "Att leva med en obegriplig trötthet". Tröttheten upplevdes som obegriplig, eftersom den var en "annorlunda" trötthet, dvs inte relaterad till ansträngning, utan oförutsägbart överrumplande och utan känd orsak. I studie 3 svarade de 204 patienterna på frågor om förekomsten av uttalad trötthet och depression under första veckan, liksom fyra månader efter hjärtinfarkten. Utan könsskillnader framkom att tröttheten hade minskat efter fyra månader, men att den fortfarande var högre i jämförelse med en generell svensk population. Symptom på depression och trötthet överlappade varandra, men en av tre skattade uttalad trötthet utan samtidig depression. I studie 4 framkom att de 204 patienternas sjukdomsuppfattning förändrades från första veckan till fyra månader efter hjärtinfarkten. Från att ha uppfattat hjärtinfarkten som en akut händelse förändrades den till en kronisk sjukdom. Dessutom minskade uppfattningen att kunna kontrollera sjukdomen själv eller genom behandling. Denna uppfattning liksom att hjärtinfarkten orsakade konsekvenser i det fortsatta livet hade samband med en högre grad av trötthet och minskad hälso-relaterad livskvalitet. Sammanfattningsvis var Ahlséns försvar lysande trots mina aldrig sinade frågor gällande ämne, specialistämne och metod. Hon gav ett aldrig sinade, men rappt, snabbt och glatt genomtänkt svar tillbaka oavsett om det handlade om omvårdnadssyn, genderperspektiv, konstruktivistisk grundad teori eller icke-parametriska tester. Att sedan Ahlsén hade designat och genomfört hela sitt doktorandprojekt från "vaggan till graven" ger henne än mer credit till att ha genomfört en "allmänbildande forskarutbildning". Hennes avhandling bidrar definitivt till en ökad förståelse för hur patienter upplever sin hjärtinfarkt, samt att uttalad trötthet är ett betydande symptom som påverkar patienterna negativt i deras dagliga liv. Som också Ahlsén mycket riktigt implicerar behövs individualiserade sekundärpreventiva vårdåtgärder för att identifiera patienternas unika sjukdomsuppfattning liksom till depressionstillstånd för att erbjuda adekvat vård och behandling, men också för att förhindra progression av uttalad trötthet till utmattning.



HIA-gruppens nationella utbildningsdagar 15-17 mars 2010



Målgrupp: Sjuksköterskor verksamma vid HIA eller liknande enheter och som är medlemmar i VIC.

Plats: Föreläsningssalen, Seminariet Universitetssjukhuset i Lund

Tidpunkt: 15 - 17 mars 2010

Kursinnehåll:

- Var skall hjärtpatienten vårdas? HIA-vård nu och i framtiden
- EKO - Kardiografi vid akut hjärtsjukdom
- Hjärtsvikt – diagnos och behandling, ICG, CPAP, BiPAP
- Aortaballongpump, Vänsterkamarassists
- Reitanpump – ny behandling vid hjärtsvikt
- PCI – nu och i framtiden
- Kylbehandling vid STEMI
- Trombocytagerationshämning
- ”Klaff på pinne” inläggning av mekanisk aortaklaff via kateter
- EKG - tolkning vid akut coronart syndrom - fallbeskrivning
- Framtiden inom hjärtvården – forskning och utveckling
- Stamcells forskning

Utformning: Katedrala föreläsningar

Kursavgift: 3000 kr inklusive kursmaterial, tre luncher, för- och eftermiddagskaffe samt gemensam middag måndag den 15 mars.

Arrangör: HIA-gruppen inom VIC

Anmälan: Kursanmälan är bindande och skall vara inskickad senast 2010-02-14. Platsantalet är begränsat. Bekräftelse på deltagande samt kursinformation skickas ut efter sista anmälningdatum. Anmälningblanketten finns att hämta på VIC's hemsida: www.v-i-c.nu. Blanketten trycks ut och skickas till: Janne Jogre, HIA USIL, 221 85 Lund.

Frågor: Janne Jogre, HIA-gruppen inom VIC. Tel. 046 - 17 37 31. Mail: Jan-Eric.Jogre@skane.se

Boston Scientific inbjuder till: 2010 års stipendier i Arytmibehandling samt Interventionell kardiologi

Boston Scientific AB utlyser i samarbete med Svenska Cardioloföreningen två utvecklingsstipendier för 2010. Syftet är att stödja förnyelse och utveckling inom ovanstående områden genom att ge möjligheter till utbildning, studiebesök samt verksamhetsutveckling som inte traditionellt ingår i arbetsgivaransvaret eller stöds av andra företag.

Boston Scientifics utvecklingsstipendium är möjligt att söka för medlemmar i Svenska Cardioloföreningen och kan tillfalla en eller flera sökande.

Arytmibehandling 50 000 kronor Interventionell kardiologi 50 000 kronor

Stipendiekommittéerna utgörs av representanter från Svenska Cardioloföreningen.

Välkommen med er ansökan!



- Ansökan skall innehålla en redogörelse för målsättning, syfte samt metod och vara stipendiekommittéerna tillhanda senast den 1 april 2010
- En skriftlig redogörelse skall lämnas efter utvecklingsarbetets genomförande
- Mer information och statuter inklusive urvalskriterier kan erhållas från Tina Lilja på telefon 042-25 69 14, e-post tina.lilja@bsci.com
- Ansökan görs via www.cardio.se

Stipendiemottagarna kommer att tillkännages vid Svenska Cardioloföreningens vårmöte i april 2010.

Mer information om vad samverkansavtalet mellan medicinteknikindustrin och vården säger om stipendier finns på adressen: www.swedishmedtech.se/index.asp?pageno=9

Copyright © 2009 by Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.

**Boston
Scientific**
Delivering what's next.™



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



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



NYHET

STARKT SKYDD FÖR DINA ACS-PATIENTER SOM GENOMGÅR PCI

Efient (prasugrel), nästa generations trombocythämmande behandling, erbjuder en snabb, jämn och kraftig trombocythämning.^{1,2} Efient ger ett starkare skydd mot kardiovaskulära händelser jämfört med klopido­grel.³ Vid insättande av behandling bör nyttan vägas mot risken för blödning som följer med den ökade trombocythämningen.

Efient har en väldefinierad säkerhetsprofil som tillåter dig att ge en stor grupp av dina ACS-patienter en effektivare behandling efter PCI.³

 **Efient**TM
prasugrel

Tar PCI till en ny nivå

Referenser: **1.** Brandt JT et al. Am Heart J 2007; 153: 66.e9-66.e16. **2.** Payne CD et al. J Cardiovasc Pharmacol 2007; 50: 555-562. **3.** Wiviott SD et al. N Engl J Med 2007; 357: 2001-2015.

Efient® (prasugrel) Rx. B01AC22. **Indikation:** Efient, givet tillsammans med acetylsalicylsyra (ASA), är indicerat för förebyggande behandling av atero­trombotiska händelser hos patienter med akuta koronara syndrom (dvs instabil angina, icke-ST- höjningsinfarkt (UA/NSTEMI) eller ST-höjningsinfarkt (STEMI)) som genomgår primär eller fördröjd perkutan koronarintervention (PCI). **Styrkor och förpackningar:** 28 st 5 mg och 10 mg filmdragerade tabletter. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen

eller mot något hjälpämne. Aktiv patologisk blödning, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA), gravt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass C). **Varning och försiktighet:** Användning av Efient till patienter ≥75 år rekommenderas i allmänhet inte. Bedöms behandling nödvändig av förskrivande läkare bör underhållsdosen halveras till 5 mg. Underhållsdosen halveras även för patienter <60 kg. Efient är subventionerat för patienter som fått stentrombos trots klopido­grelbehandling. För pris och övrig information, se www.fass.se. Datum för senaste översyn 25 februari 2009.

Eli Lilly Sweden AB, Box 721, 169 27 Solna.

Lilly