

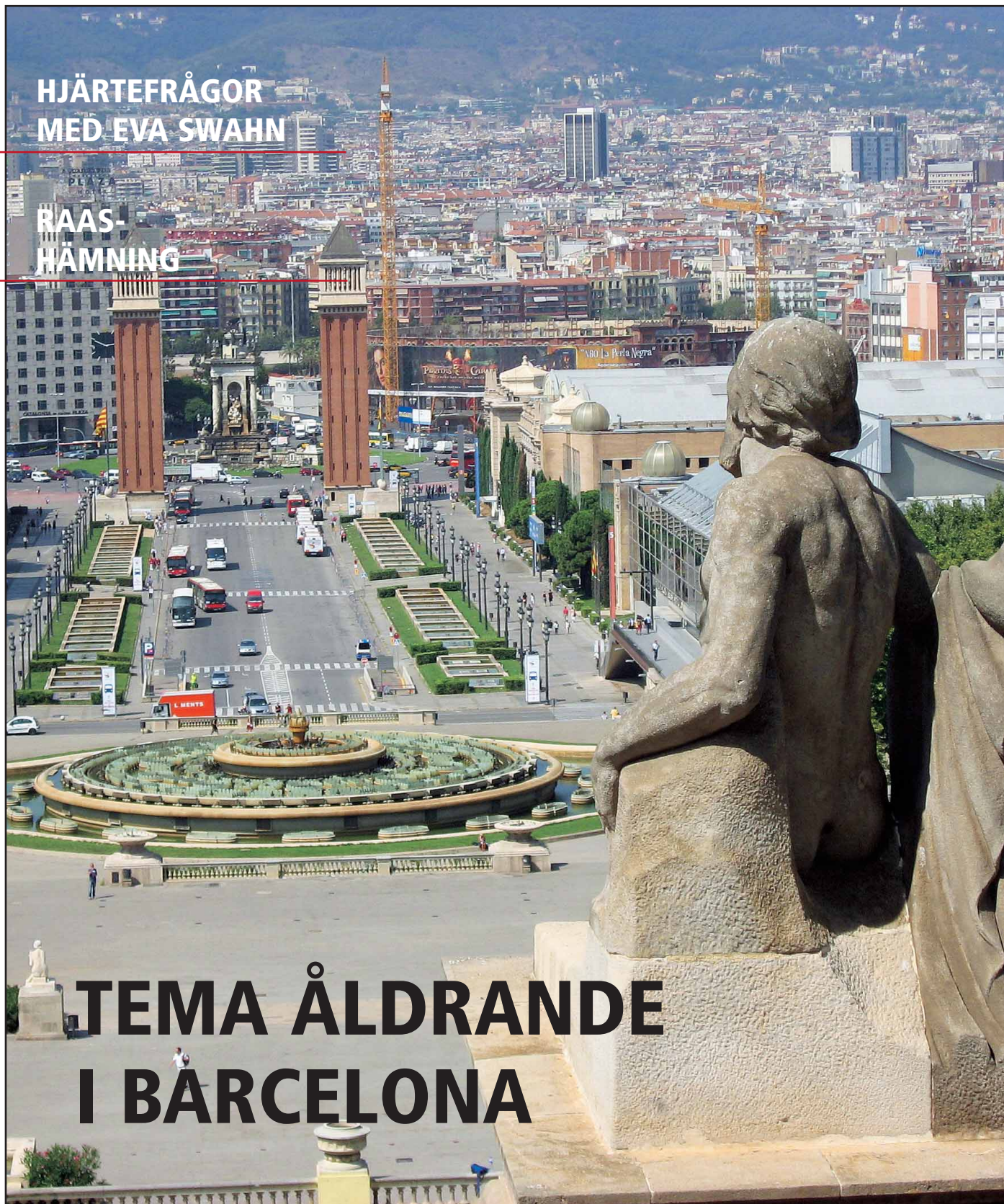
Svensk CARDIOLOGI

nr 3 | 2006

HJÄRTEFRÅGOR
MED EVA SWAHN

RAAS-
HÄMNING

TEMA ÅLD RAND E
I BARCELONA





LIPITOR
atorvastatin

STYRKA DU KAN LITA PÅ

I QUALITY TIME

*Lipitor – ett av Läkemedelsverket
rekommenderat preparatval ^{1,2}*

MLRO-05-LIP060-CSB

Referens: 1) Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 3:2006. 2) Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 1:2005. **INDIKATION:** Som tillägg till diet för sänkning av förhöjt totalkolesterol, 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. För 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. Lipitor finns som tablett 10, 20, 40 och 80 mg i förpackningarna 30 st, 100 st och 100x1 en dos (80 mg ej 100x1). FÖR VIDARE INFORMATION: Se www.fass.se

Pfizer AB
Tel: 08-550 52000
www.pfizer.se





Årets ECC hölls i Barcelona.
Foto: Christer Höglund

SVENSK CARDIOLOGI

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

ANSVARIG UTGIVARE

Per Tornvall

adress: Hjärtkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna, 171 76 Stockholm

tel: 08-585 800 00

e-post: per.tornvall@karolinska.se

REDAKTÖR

Christer Höglund

adress: cityheart, Sveavägen 17, 8tr, 111 57 Stockholm

tel: 08-546 91 000

fax: 08-546 91 001

e-post: kidde.noninvas@pi.se

PRODUKTION

Greenwood Communications AB

adress: Box 49021, 100 28 Stockholm

tel: 08-411 85 11

fax: 08-411 07 14

projektansvarig: Åsa Larsbo (asa@greenwood.se)

layout: Jessica Bladh (jessica@greenwood.se)

UTGIVNING 2006:

nr 1: vecka 15

nr 2: vecka 28

nr 3: vecka 41

nr 4: vecka 51

ANNONSFÖRSÄLJNING

Jan Söderstrand

tel: 08-622 6202

e-post: jaso@telia.com

ANNONSMATERIAL

adress: Greenwood Communications AB,

Box 49021, 100 28 Stockholm

bud: Alströmergatan 20A, 1tr

e-post: jessica@greenwood.se

ANSÖK OM MEDLEMSKAP

www.svenskacardiologforeningen.org/foreningen/
medlemskap

ÅRSPRENUMERATION

medlem: gratis

icke-medlem: 400 kronor

lösnummer: 100 kronor

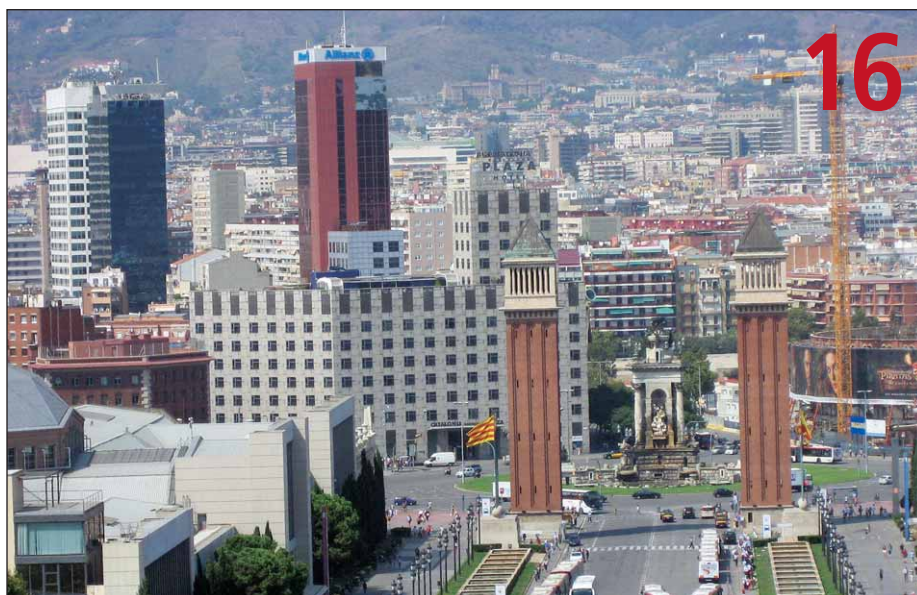
upplaga: 2 800 ex

ADRESSÄNDRING

CASAB: www.svenskacardiologforeningen.org

fax: 08-644 14 00

VIC: www.v-i-c.nu e-post: ulf.nilsson@vll.se



16



20



31

4-9 Ledare

16 **Världskongress i Barcelona** Åldrande och kardiovaskulära sjukdomar var temat när världens kardiologer möttes.

20 **Passion för kvinnors hjärthälsa** Cardiologföreningens förre ordförande Eva Swahn om sin forskning och sina hjärtefrågor.

24 **Klinikbesök i Halmstad** På länssjukhuset vill man expandera kardiologin och satsa på mer invasiva metoder.

26 **Sviktspalten** rapporterar från Heart Failure 2006.

27 **Avhandling** Inflammation and matrix degrading proteases in coronary artery disease, av Ann Samnegård.

31 **Kent Forsén** rapporterar från ASH:s årliga vetenskapliga möte.

37 **Avhandling** Cardiac memory studies in two human models av Liliane Wecke.

44 VIC Ordförande

45 **VIC Reserapporter, forskning och innovation.** Kardiovaskulärt åldrande och fetma från ECC i Barcelona, hälsa och näringslära i Dublin, depression hos patienter med hjärtsvikt och ultraljud i cyberrymden.

50 **Krönikan** På jakt efter det metabola syndromet.

Nya specialistutbildningen – av godo för patienten?



Per Tornvall
Ordförande

Bästa medlem, sommaren var helt fantastisk, fylld med uteliv och bad. Den välförtjänta ledigheten ger kroppen och själen en chans till vila. Detta är speciellt viktigt då kardiologin blivit en utpräglad akutspecialitet med aktiva åtgärder dygnet runt hela veckan.

Sannolikt lockar specialiteten till sig yngre läkare som ser kardiologi som ett alternativ till olika kirurgiska specialiteter. Vi gör idag saker som angiografier, PCI, pacemakeroperationer och elektrofysiologiska ingrepp som vi knappt kunde drömma om för 20 år sedan. Denna utveckling är naturligtvis av godo för patienterna som sannolikt blir bättre omhändertagna i samband med sina ingrepp idag.

Man måste dock fundera på eventuella risker med utvecklingen. Min känsla är att en del av "bedside"-diagnostiken som inkluderar anamnes och status håller på att gå förlorad. Det är idag så lätt att få till en angiografi eller ekokardiografi att vi ibland ersätter ett strukturerat patientsamtal med en undersökning.

En annan risk med den procedurinriktade kardiologin är vi inte tar oss tid att få en grundläggande intermedicinsk utbildning. Ett flertal kardiologiska diagnoser är symptom som orsakas av systemsjukdom, till exempel diabetes eller reumatiska sjukdomar. Ur detta perspektiv är det intressant att fundera över specialitetsutredningen som resulterade i att vi blev en grenspecialitet till basspecialiteten internmedicin.

När krutröken har lagt sig kan man fundera på om inte den nya specialistutbildningen är av godo för patienten. Den nya styrelsen och särskilt utbildningsutskottet har tagit tag i utformningen av den målbeskrivningen för den nya specialistutbildningen som inte bara innefattar själva kardiologispecialiteten utan även den kardiologiutbildning som bör ske inom den internmedicinska specialistutbildningen. Ett förslag till målbeskrivning kommer att presenteras på ämneskonferensen i samband med de kardiologiska vidareutbildningsdagarna på Hasseludden i början av oktober. Vidare kommer målbeskrivningen att läggas ut på hemsidan. Jag vore tacksam om ni kunde ta en stund att titta på dessa och komma med era synpunkter till mig så att jag kan föra dessa vidare.

Väl tillbaka efter sommaren träffades den nya styrelsen för ett två dagars internat i Sigtuna för att fundera över mål och visioner för den kommande mandatperioden. Att Svenska Cardioloföreningen ska syssla med utbildningsfrågor är helt klart. Dess roll i förhållande till andra organisationer som Hjärt-Lungfonden och Hjärt-Lungsjukas Förening är dock mer oklar. Vid vårt möte var vi överens om att vi ska arbeta mer mot andra organisationer och även i utvalda fall mot allmänheten. Ett konkret resultat av mötet är att vi kommer att träffa Hjärt-Lungfonden och Hjärt-Lungsjukas Förening för att se vad vi kan göra för att stimulera till ökad forskning och patientnytta.

I början av september bar det av till Barcelona för

European Society of Cardiology (ESC) årliga möte, som tillika var världskongress i kardiologi. Mötet var synnerligen välordnat i för året nya kongresslokaler. Ett flertal svenskar deltog aktivt med fina presentationer.

Det kändes dock som om det var få "heta" nyheter som presenterades vid mötet. Det kanske mest intressanta, men samtidigt oroväckande, var flera rapporter om sena stenttromboser efter implantation av läkemedelsavgivande stentar.

Även om mötet som sagt var välordnat och innehöll mängder av intressanta sessioner som till exempel "Focus sessions", där utredning och behandling diskuterades utifrån patientfall, kan man fundera över utbildningsvärdet utifrån den kostnad som resa, uppehålle och kongressavgift innebär. Tyvärr saknar vi idag mått på hur en utbildning ökar vår kunskap och därmed förbättrar diagnostiken och behandlingen för våra patienter. Jag tror att utbildningsvärdet av vårt Svenska Kardiovaskulära Vårsmöte väl kan mäta sig med de stora internationella kongresserna, särskilt om man väger in kostnaden. Således skulle jag önska att ännu fler kardiologer kommer till nästa Vårsmöte i Göteborg.

En annan sida av det stora ESC-mötet är den politiska agendan. Detta år skulle man välja ordförande med tillträde 2008. Valkampanjen liknade i många stycken det amerikanska presidentvalet. Efter en intensiv kampanj valdes italienaren Robert Ferrari till "president elect" med en liten marginal. De närmaste två åren kommer britten Kim Fox att styra ESC. De nordiska länderna kommer att vara väl representerade i den nya styrelsen då Steen D Kristensen från Danmark och Seppo Ylä-Herttua från Finland valdes in. Även Karl Swedberg valdes till en viktig post i nomineringskommittén. Förhoppningsvis kan detta innebära att det nordiska inflytandet i ESC ökar. Ett annat sätt att öka inflytandet i ESC är att fler svenska forskningsverksamma kardiologer ansöker om att bli "Fellows". Gå gärna in på www.escardio.org och se vad som krävs.

Jag vill också göra alla läsare uppmärksamma på att vi har ändrat vår hemsida till www.cardio.se som är lätt att komma ihåg och analogt till ESC hemsida. Den nya styrelsen har ambitionen att förbättra hemsidan och att om möjligt med hjälp av hemsidan och medlemmarnas e-mail få igång en debatt om aktuella ämnen. Tills vidare skulle jag önska att ni skriver några rader till mig om ni har synpunkter på Svenska Cardioloföreningen.

Per Tornvall

En kombination som når längre

Kolesterolhalten i blodet bestäms av kolesterolabsorptionen i tarmen och syntesen i levern. Genom att hämma båda källorna, med Ezetrol och en 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.

EZETROL (ezetimib) tabletter 10 mg är en kolesterolabsorptionshämmare och finns i förpackningarna 28/98 blister och 100 burk. Terapeutiska indikationer Primär hyperkolesterolemi: Ezetrol givet tillsammans med en HMG-CoA reductashämmare (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. Homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH): Ezetrol givet tillsammans med en statin, är indicerat som tilläggsterapi till diet till patienter med HoFH. Annan kompletterande behandling (t ex LDL-aferes) kan ges. Homozygot sitosterolemi (fytosterolemi): Ezetrol är indicerat som tilläggsterapi till diet till patienter med homozygot familjär sitosterolemi. Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen. När Ezetrol ges tillsammans med en statin bör produktresumén för den aktuella statinen konsulteras. Ezetrol givet tillsammans med en statin är kontraindicerat under graviditet och amning.

För vidare information vid förskrivning se www.FASS.se eller www.EZETROL.se



Tel: 08-626 14 00



Schering-Plough

Tel: 08-522 21 500



Njuta, var ordet



Christer Höglund
Redaktör

Gatan, eller snarare avenyn, kändes imponerande. Det var tidigt på morgonen och termometern hade aldrig sjunkit under 25 grader. Mina första joggingsteg kändes underbara, men jag märkte snabbt att svetten kom tidigt. Jag var ute på min morgontur på Avenida Diagonal, denna imponerande gata som skär genom hela Barcelona. Turen gick upp mot universitetsområdet. Man kände ganska snart att stan sprudlar av effektivitet. Man druknar i vackra byggnader och blir nästan helt berusad. Kreativiteten blommar upp ur kroppen. Detta var förutsättningarna för de inledande timmarna på ESC:s möte i Barcelona, Katalonien. Under den vecka som kongressen pågick var vädrets makter snälla och värmden oss med en temperatur runt 30 grader.

Huvudtemat för årets upplaga, som också var Världskongress i kardiologi, var åldrande och kardiovaskulära sjukdomar. Mer kan läsas inne i tidningen.

Jag och mina medarbetare i Cardioloföreningens styrelse hade för en tid sedan ett miniinternat i Sigtuna. Ett sätt att lära känna den nya styrelsen, men också ett tillfälle till eftertanke om vad vill vi med vår Cardioloförening. Mötet var ytterst lyckat och effektivt och resultatet kommer att låta sig synas under de kommande två åren. Vi är också under en intensiv uppbyggnad och omarbetning av vår hemsida, för att denna ska bli mer levande. Vi vill ha mer kommunikation med våra medlemmar och enklast kan detta fås via mail och hemsida.

En ny serie startar i detta nummer och det blir en egen "hörna" som skrivs av en ytterst påläst person, som många kardiologer har stött på, nämligen Kent Forsén. Vi har under många år utbytt kunskaper under våra besök på världens kardiologkongresser, men tiden kändes nu mogen för att låta honom dela med sig av sina kunskaper i *Svensk Cardiologi*. Håll till godo.

Många av våra medlemmar har under våren fått ett

söndagsmail från mig. Ett mail som informerat om kommande händelser, men också en del annat matnyttigt. Jag tänker inte i skrivande stund på olivolja, utan mer på information om vad som sker nationellt. Totalt har vi nu runt 390 mailadresser på kardiologer av cirka 650 medlemmar. Detta arbete kommer att intensifieras under hösten. Många av er har skrivit till mig och frågat varför just ni inte fått något mail. Det finns bara två orsaker: antingen har vi inte mailadressen eller så har medlemmen inte betalt medlemsavgiften. Enbart de kardiologer som uppfyller dessa minimikrav får mail.

Under förra året började vi en serie med besök på olika kardiologkliniker runt om i vårt land. Tiden har nu kommit till Halmstad som ni kan läsa om i detta nummer.

Vår förre ordförande, Eva Swahn, porträtteras i detta nummer. Läs och njut.

Njuta var ordet. Att kombinera livsnjutning med seriöst arbete har varit min ledstjärna under många år och kommer så att förbli. Mycket stöd för att denna väg har varit rätt får man när man läser och analyserar resultaten från INTERHEART. Ett glas rödvin eller två dagligen är ju något som vi förstått sedan länge vara skonsamt för hjärtat, en liten joggingtur regelbundet håller nere vårt midjemått och skjuter förhoppningsvis upp diabetesdebuten.

Olivoljan då, jodå, den finns där och under Barcelona-mötet hade jag glädjen att hitta en hel del godbitar. En olja som känns som sammet för kropp och själ.

Enjoy life!

*Du ser behovet av en välbehandlad hjärtsvikt.
Hans ser fram emot att ta hem mästartiteln
nästa år också.*



Atacand[®]
candesartan cilexetil

Atacand[®] förbättrar utsikterna för dina hjärtsviktspatienter. Med eller utan ACE-hämmare¹.

Förutom hypertoni, har Atacand[®] även indikationen hjärtsvikt. Det omfattande prövningsprogrammet **CHARM** visar att Atacand[®] minskar mortalitet och morbiditet vid kronisk hjärtsvikt. Detta som tillägg till behandling med eller utan ACE-hämmare¹.

Idag är Atacand[®] den enda ARB som kombinerar effektiv blodtryckssänkning under hela dygnet med bevisat skydd mot både kardiovaskulär död och sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt hos personer med kronisk hjärtsvikt¹⁻³.

Atacand[®] är en ARB (AT₁-receptorblockerare) 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 blodtrycks-sänkning finns Atacand[®] Plus, en fast kombination av Atacand[®] 16 mg och ett diuretikum, hydroklortiazid 12,5 mg. För komplett information se www.fass.se.

Referenser: 1. www.fass.se. 2. Young JB et al. Circulation 2004;110:2618-26. 3. Lacourcière Y, Asmar R. Am J Hypertens 1999;12:1181-7.

Ett ledande företag inom hjärt-kärlområdet. AstraZeneca har över 40 års erfarenhet inom hjärt-kärlområdet och en stark produktportfölj med bl.a. Atacand[®], Seloken ZOC, Plendil, Zestril och CRESTOR. Huvuddelen av koncernens forskning inom hjärta-kärl utgår från Mölndal, men inom AstraZeneca har vi ett internationellt nätverk av framstående forskningscentra som inriktar sig på att upptäcka och utveckla framtidens läkemedel. Vill du veta mer om vårt forsknings- och utvecklingsarbete, gå in på www.astrazeneca.se.

AstraZeneca Sverige AB, 151 85 Södertälje. Tel 08-553 260 00. Fax 08-553 231 57. Allahjartan.se

AstraZeneca 

Minskar patientens risk att drabbas
av nya ischemiska händelser.

Mer

skydd

idag

Indikationerna för insättande av behandling med Plavix (klopidogrel) är följande: Förebyggande behandling av aterotrombotiska händelser hos: Patienter med hjärtinfarkt (från några få dagar till mindre än 35 dagar). Patienter med akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke Q-vågsinfarkt) i kombination med ASA. Patienter med ischemisk stroke (från 7 dagar till mindre än 6 månader) eller etablerad perifer arteriell sjukdom. Plavix 75 mg förpackas om 28, 84 eller 100 tabletter. För fullständig förskrivarinformation se www.fass.se

Sanofi-aventis, Box 14142, 167 14 Bromma, 08-634 50 00
Bristol-Myers Squibb, Box 15200, 167 15 Bromma, 08-704 71 00, www.plavix.se

sanofi aventis



Bristol-Myers Squibb

Plavix
Clopidogrel 75mg

Ingen vill drabbas igen.



En mer utåtriktad förening?

Bästa medlemmar! Här sitter jag nu framför en tom skärm – och kommer osökt att tänka på häromåret då ett nytt obligatoriskt moment infördes på Läkarprogrammets termin 4 i Linköping. Studenterna skulle skriva varsin novell. Jag ska inte säga att det var populärt, snarare rådde viss upprorsstämning. En professor i litteratur höll en introducerande föreläsning och sa "... om ni blir sittande framför en tom skärm i flera timmar utan att skriva ett ord – det GÖR ingenting! Inspirationen brukar komma så småningom." Då brast det för en i publiken: "Herregud, VET du hur mycket vi har att läsa?"

Men litteraturprofessorns ord var egentligen inte så tokiga. Även en medicinare kan behöva sitta framför en tom skärm ibland. Vi brukar ju klaga på att vi har för lite tid för reflektion. Nyligen läste jag en intervju med författaren Kjell Johansson. Han fick frågan "Vad gör du nuförtiden?" "Jag sitter mest och tänker och gör anteckningar" sa han. Jag tyckte det lät underbart.

Det är dock precis vad vi har gjort i nya styrelsen. Vi tillät oss att nästan en hel dag bara tänka högt (och göra anteckningar) om Cardiologföreningens styrkor/svagheter, hot/möjligheter, mål och visioner, tillika konkreta förslag. Jag ska göra ett försök att sammanfatta...

För det första – vårt uppdrag! Är vi för osynliga bland allmänheten? Hur många vet t. ex. vad en kardiolog är? Man får frågan – "Vilken slags läkare är du?" – "Jag är kardiolog... (lätt frågande uppsyn)... Ja, alltså, hjärtläkare." – "Jahaaaa!... (kort paus)... så du opererar hjärtan då?". Någon som känner igen sig?

Men Cardiologföreningens uppgift – vilken är då den? Ja, fortbildning av kardiologer förstås – det är väl vad de flesta skulle svara. ESC har dock höga ambitioner och definierar sitt uppdrag: "To improve the quality of life of the European population by reducing the impact of cardiovascular disease". Och då menar de aktiviteter BÅDE för professionen OCH allmänheten. Det känns angeläget att även Svenska Cardiologföreningen deltar i folkbildning och upplysning. Vi bör väl helt enkelt vara en av huvudaktörerna när det gäller att öka kunskapen om hjärt-kärlsjukdomar ute i samhället. Ett första steg är att öka samarbetet med andra aktörer såsom Hjärt-Lungfonden och Hjärt-Lungsjukas förening och vi har därför börjat med att bjuda

in dem till vårt nästa möte för diskussion. Nästa år fyller också Svenska Cardiologföreningen 60 år och då kan vi verkligen gripa tillfället att synliggöra oss!

Kardiologi blev inte en egen specialitet utan är numera en grenspecialitet till internmedicin. Vi tror att detta känns naturligt för många. Kardiologi är en kombination av kunskap som är gemensam med andra internmedicinska specialiteter och av kunskap som är organspecifik. Om vi enbart begränsar oss till ett specifikt organ och inte ser helheten och sambanden finns en risk att vi marginaliserar oss, blir mer osynliga utåt – och än värre – inte gör det bästa för vår patient.

Kardiologin är ju en betydande del av internmedicinen. Bör vi inte bredda oss och ta mer ansvar för den kardiovaskulära sjukligheten i stort? Ett konkret förslag är att till exempel öka samarbetet med Svenska Hypertonisällskapet – att börja arbeta tillsammans med dem istället för att vara vid sidan om.

De vanligaste diagnosgrupperna på medicinklinikerna är kardiologiska. Patienter som söker sjukvård för bröstsmärta utgör en mycket stor andel av de internmedicinska patienterna. En av våra viktigaste uppgifter måste vara att värna om en lika god och rättvis hjärtsjukvård i hela landet. Många sjukhus har ofta en medicinbakjour med annan grenspecialitet än kardiologi och under stor del av dygnet ingen tillgång till kardiolog. Cardiologföreningen måste ta ett ökat ansvar för att utbilda alla läkare som handlägger akut hjärtsjuka patienter. Ytterligare ett konkret förslag är alltså att Cardiologföreningen erbjuder fortbildningskurser för medicinbakjourer.

Vi önskar också att fler kardiologer blir medlemmar i Svenska Cardiologföreningen! Ett första steg är en riktad kampanj för att värva våra blivande specialistkollegor. Tänk särskilt på att uppmana yngre kollegor att bli medlemmar (vi funderar dessutom allvarligt på att minska avgiften för ST-läkarna).

Slutligen – skriv/maila gärna och säg vad ni TYCKER! I väntan på att ett debattforum på hemsidan blir verklighet (det är på gång!) kan vi gärna i tidningen ha en debatt/insändarsida.

Vi hörs! Nu går jag ut i den sköna septembersolen... Hur det gick med novellprojektet på vår läkarutbildning? Ja, det fick läggas ner efter en termin.

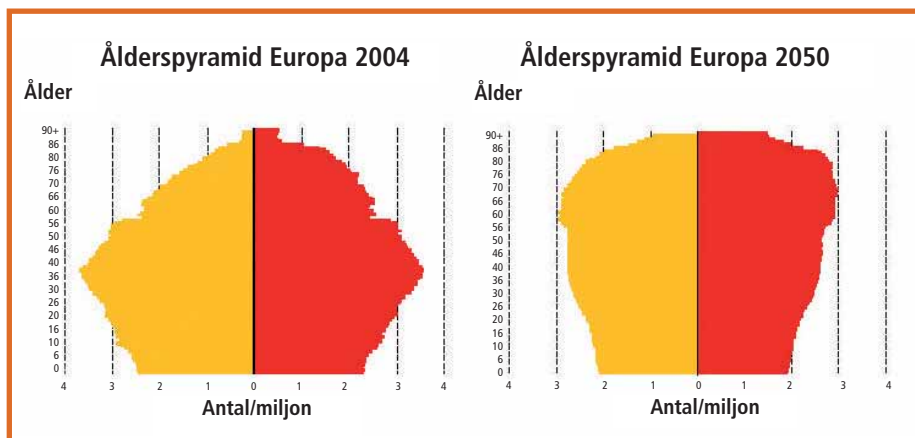


Lena Jonasson
Vetenskaplig
sekreterare

BARCELONA – HOTLINES M



ED ELLER UTAN RAMBLAS



Barcelona måste nog tillhöra Europas vackraste städer med ett klimat som för en nordbo känns underbart. Det flödar av vackra byggnader och konst som enbart kan ses här i Katalonien. Arkitekten Gaudí har satt sin prägel på staden, inte enbart med sin Sagrada Familia utan också med sina bostadshus. Just i denna stad var World Congress of Cardiology påpassligt placerad samtidigt med det årliga ESC-mötet.

Text och foto: Christer Höglund

Arets möte hade temat åldrandet och kardiovaskulära sjukdomar. Vi lever längre och faktiskt speciellt i Spanien, som har Europas högsta livslängd. Sverige ligger på femte plats. Tittar man på ålderspyramiden ser man att antalet äldre (> 65 år) kraftigt kommer att öka de kommande femtio åren medan den yngre populationen är betydligt mindre.

Vad är det då som sker under åldrandet ur ett kardiovaskulärt perspektiv? Förenklat kan det beskrivas enligt följande: med stigande ålder blir de arteriella kärlen styvare, vilket leder till en ökning av det systoliska blodtrycket och ett ökat pulstryck.

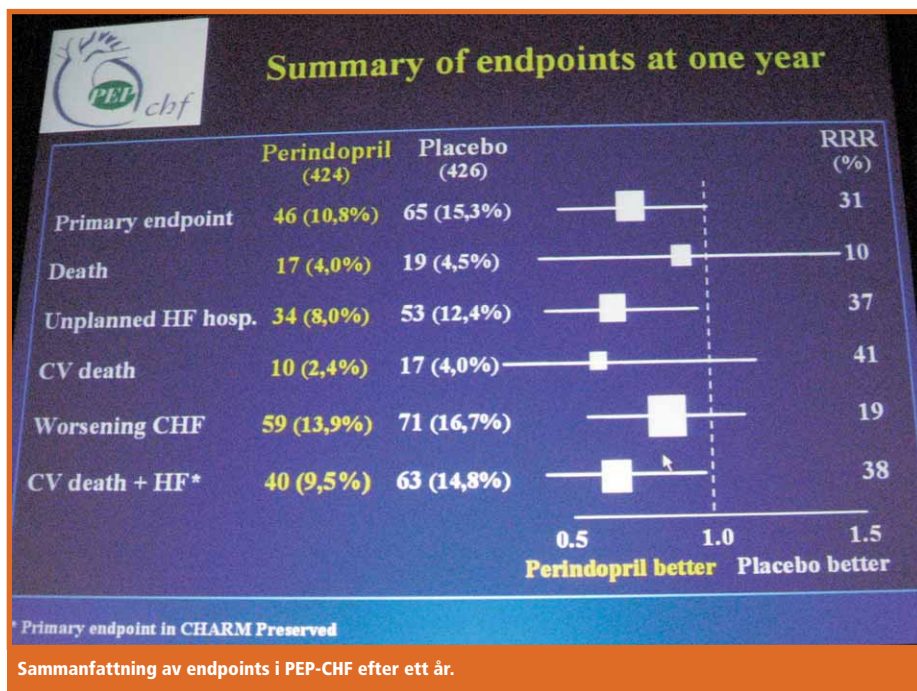
Detta leder i sin tur till gradvis ökad tjocklek av väggen i vänster kammare, med påverkan på compliance som minskar och leder till att fyllnaden under diastole förändras med större fyllnad under förmaksbidraget till vänster kammare. Vänster förmak dilateras. Trots detta bibehålls den systoliska funktionen för vänster kammare, men däremot sker en snabbare dyspné i samband med ansträngning mycket på grund av de förändrade betingelserna under diastole. Detta var en förenklad bild av åldrandets scenario på den kardiovaskulära hemodynamiken. Vi vet

idag att en del av de beskrivna fenomenen kan påverkas både positivt och negativt.

I en vanlig förpackning av ett av de mest kända statinerna kan man läsa att patienter över 70 år bör vara försiktiga med dessa läkemedel. Varifrån kommer den utsagan? Vi har sett att med stigande ålder över 65 – 70 år minskar behandlingen med flera farmaka som i de yngre åldersgrupperna är viktiga. I en av de studier som presenterades vid detta möte, PEP-CHF, där en ACE-hämmare jämfördes med placebo, visade det sig att ACE-hämmaren signifikant minskade sjukhusinläggningarna hos en patientgrupp med diastolisk hjärtsvikt och en ålder högre än 70 år.

Det finns idag också mycket starka studier med statiner som visar på samma gynnsamma effekt även om man skulle vara över 70 år. Eftersom antalet äldre blir allt fler i samhället finns det allt större anledning att öka den farmakologiska arsenalen även i en population över 70 år och inte som nu reducera den.

Vad hände mer spektakulärt under ESC? Självklart är ju Hotlines alltid de mest publikdragande, men låt mig börja med att fokusera på en speciell händelse som rönt stor uppmärksamhet.



Under första dagens Hotline-presentationer presenterades en metaanalys av DES (drug eluting stent). Tyvärr hade denna metaanalys placerats som sista presentation och över 75 procent av åhörarna hade lämnat salen. Metanalyserna presenterades dels från Geneve och dels från Basel. Det visade sig att vid jämförelse mellan sirolimus stent (Cypher) och paclitaxel stent (Taxus) samt vanliga stent (BMS) att det inte fanns många överlevnadsstudier, utan att de flesta bara pågått upp till ett år.

Av de metanalyser som hade gjorts upp till 3 år hade DES inte reducerat mortaliteten jämfört med BMS i en population med stabil angina pectoris. Utöver detta framkom, och då speciellt med Cypherstent, en signifikant ökad mortalitet i icke kardiella orsaker. Det framkom också att i gruppen stabil angina var CABG överlägset vad avser mortalitet.

Efter denna presentation kom kommentarer från Yusuf och det var då det hettade till.

Han basunerade ut att det näst intill var skandal att använda DES och då speciellt Cypherstent på patienter med stabil angina eftersom det inte finns en enda långtidsstudie på mortalitet. Han menade att det för närvarande finns över 6 miljoner patienter som fått DES utan att det finns "any proven long-term benefits of doing so".

Det framkom nämligen en ökad frekvens av cancer och lymfom i DES-gruppen. Yusufs kommentar var att möjligen försämrades immunförsvaret och lokala och systemeffekter av den protrombotiska effekten av DES. För att föreslå DES till patienter med stabil angina måste studier med långa (> 5 år) endpoints utföras innan dessa stent med säkerhet bör kunna användas.

Av Yusufs kroppsspråk kunde man notera att han var ytterst bekymrad. Men det om detta. Nu måste vi raskt byta till veckans höjdpunkter, nämligen Hotlines med årets acronymer ACCLAIM, Euroaction,

TROJCA, RIVIERA, WAVES, JIKEI, PEP-CHF, SPIRIT II mm. Håll till godo!

PEP-CHF

Står för *The Perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study*.

Enligt presenteraren – John Cleland – har cirka 50 % av patienter med diagnosen hjärtsvikt varken en låg ejektionsfraktion eller betydande klaffel. En stor del av dessa anses därför ha diastolisk hjärtsvikt. Prevalensen för diastolisk hjärtsvikt ökar också med stigande ålder. Det är fortfarande oklart om behandling med ACE-hämmare är effektivt just i denna grupp.

Syfte: Att jämföra effekten av perindopril och placebo hos äldre patienter med klinisk diagnos på hjärtsvikt sekundärt till diastolisk dysfunktion.

PEP-CHF randomiserade 850 patienter med en ålder > 70 år som hade vårdats för hjärtsvikt inom 6 månader innan randomisering. Samtliga patienter skulle ha en EF > 45 % och tecken på diastolisk svikt. Totalt fick 424 patienter perindopril och 426 placebo.

Primär endpoint var mortalitet eller oplanerad sjukhusinläggning som kunde relateras till hjärtsvikt (kombinerad endpoint).

Resultat: Efter 3 år framkom ingen skillnad i primär endpoint mellan grupperna ($p=0,545$).

Tittar man på primär endpoint efter 1 år förelåg en skillnad till perindopriils fördel, men den var inte signifikant ($p=0,055$). Studerar man enbart oplanerade sjukhusinläggningar var de betydligt färre i perindoprilgruppen ($p=0,033$).

Slutsats: PEP-CHF visade ingen skillnad mellan perindopril och placebo i primär endpoint, medan det framkom betydligt mindre sjukhusinläggningar i perindoprilgruppen.

Enligt Dickstein från Stavanger som kommenterade studien var resultatet i linje med CHARM-studien.

En viktig synpunkt är också, som alltid, att inte kommentera resultat från subgruppsanalyser.

JIKEI Heart study

The largest cardiovascular intervention trial in a Japanese population.

Bakgrunden var att läkemedel som hämmar RAAS-systemet, såsom ARB, har visat kliniskt gynnsamma effekter på kardiovaskulära sjukdomar. Vad som inte är visat är om detta också gäller för en asiatisk population.

Studien var av typen prospektiv, randomiserad, open-label, blinded endpoint (s.k. PROBE). Totalt ingick 3 081 japanska patienter med högt blodtryck, ischemisk hjärtsjuk-



Eva Swahn, Ronnie Willenheimer och Per Tornvall på plats i Barcelona.



Efter en intensiv kampanj valdes italienaren Robert Ferrari till "president elect" med en liten marginal.

dom samt med eller utan hjärtsvikt. Patienterna fick antingen valsartan eller en icke ARB-baserad behandling för att uppnå blodtrycksmålet 130/80 mm Hg. För de patienter som fick valsartan var slutdosen 160 mg.

Resultat: Efter 42 månader – studien bröts i förtid av safety committee – framkom ingen skillnad i blodtrycket. Totalt fick 1 541 valsartan och 1 540 icke ARB-behandling. Blodtrycket var 131/77 i valsartangruppen och 132/78 i icke ARB-gruppen. Däremot framkom en höggradig signifikant skillnad i primär endpoint med en reduktion på 39 % ($p=0.00021$). Liknande resultat framkom för reduktion av stroke, där reduktionen var 40 % till valsartans fördel ($p=0.028$). När det gäller sjukhusinläggning för angina pectoris reducerades den med 65 % till valsartans fördel ($p=0.00007$).

Slutsats: Valsartan har för första gången visat att den också är synnerligen effektiv även i en asiatisk population. Noterbart är att trots samma blodtrycksresultat är valet av läkemedel en betydande faktor.

ACCLAIM

A multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled Study of immune modulation therapy in patients heart failure due to systolic left ventricular dysfunction.

Bakgrund: Vid hjärtsvikt anses att immunsystemet är aktiverat och att cytokiner och andra inflammatoriska mediatorer spelar en patologisk roll i progression av hjärtsvikt, bland annat induceras hypertrofi, ökar risken för fibros och hjärtcellsöd. Allt detta leder till remodelling.

Hypotes: En ny bredspektrumsimmunmoduleringssterapi (IMT) bör kunna minska mortalitet och kardiovaskulär sjukhusinläggning hos patienter med svår hjärtsvikt.

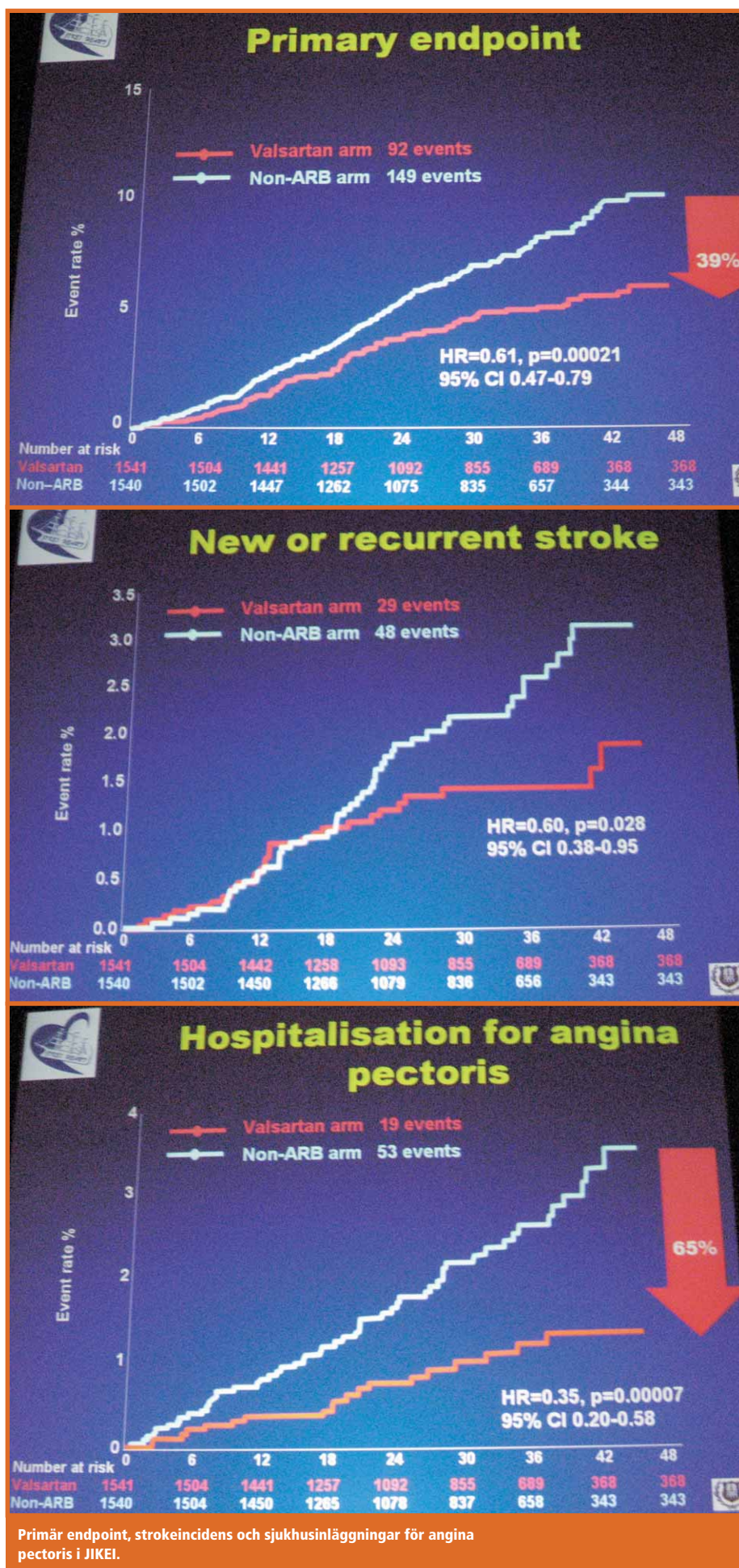
IMT erhålls genom att man tar 10 ml venöst blod och sprutar det genom en maskin – Celacade – som leverar oxidativ stress till provet. Man antar att autologa celler som utsätts för oxidativ stress leder till apoptos. Man injicerar sedan detta tillbaka till patienten intramuskulärt, som då triggar ett antiinflammatoriskt svar.

Patienter som inkluderades var över 18 år samt hade en LVEF < 30 % och som hade vårdats på sjukhus senast 12 månader innan inklusion. Totalt ingick 177 centra med 2 426 patienter. De med IMT var 1 213 st.

Primär endpoint: Mortalitet och kardiovaskulär sjukhusinläggning.

Resultat: Efter 600 dagar framkom ingen skillnad i primär endpoint ($P=0.22$). Ej heller framkom några skillnader i sekundära endpoints.

Slutsats: Ingen effekt av Celacade immu-



- noterapi på mortalitet hos patienter med svår hjärtsvikt kunde påvisas.

EUROACTION

Denna studie är den största preventiva studier som gjorts på patienter med ischemisk hjärtsjukdom samt flera riskfaktor. Studien jämförde effekten av att antingen genomgå intensiv livsstils- och riskfaktorbedömning regelbundet eller enbart på sedvanlig sätt. Det nya med denna studie var att även partners till de sjuka deltog.

Totalt ingick 8 länder med 24 sjukhus. 2 778 patienter med samtidigt 1 632 partners deltog i intensivgruppen medan 2 613 patienter och 1 634 partners ingick i gruppen som fick sedvanlig behandling. Inklusionen i intensivgruppen var patienter med angina pectoris samt deras partners medan i de i sedvanlig behandling var patienter som hade hög kardiovaskulär risk såsom hypertoni och diabetes mellitus, och deras partners.

Primära endpoints var jämförelser av andelen patienter och partners som uppnådde livsstilsprevention såsom rökning, diet och fysisk träning. Andra riskfaktorer var övervikt, midjemått, blodtryck, LDL-kolesterol samt diabetes.

Resultat: Livstilmottagningen inklusive riskbedömningen utfördes på en sjuksköterskemottagning knuten till kardiologklini-

ken. De råd som gavs var att öka intaget av frukt och grönsaker och detta uppnåddes i mer än 3/4 av intensivgruppen mot enbart 35 – 39 % i gruppen som behandlades på sedvanligt sätt ($p=0,004$). Även mängden mättat fett minskade i intensivgruppen och mängden fett fisk – typ lax – ökade klart jämfört med kontrollgruppen ($p=0,009$).

En stor del av intensivgruppen – 58 % –

slutade röka jämfört med 47 % i den andra gruppen.

Graden av fysisk träning definierat som 30 – 45 minuter/4-5 ggr i veckan var dubbelt så hög i intensivgruppen ($p=0,002$). Viktnedgången var däremot inte så påtaglig i intensivgruppen. (se vidare sid 16)

Slutsats: Man konkluderade att EUROACTION hade nått sitt mål att sätta standard ►

Summary of Primary and Select Secondary End Points*

	IMT n=1204	Placebo n=1204	Hazard Ratio (95% CI)	P value
All cause mortality or CV hosp.	399	429	0.92 (0.80-1.05)	.22
SECONDARY				
All cause mortality or hosp.	534	557	0.96 (0.85-1.08)	.51
All cause mortality or HF hosp.	265	292	0.88 (0.75-1.04)	.15
All cause mortality	128	117	1.08 (0.84-1.39)	.54
CV hosp.	356	375	0.94 (0.81-1.09)	.39
All cause hosp.	505	519	0.98 (0.86-1.10)	.70
HF hosp.	210	221	0.93 (0.77-1.12)	.44
CV mortality or sudden death**	106	96	1.09 (0.83-1.44)	.53
CV events composite***	100	106	0.95 (0.72-1.24)	.70

*Figures represent first event

**CV mortality was pre-specified; sudden death included as assumed to be primarily cardiac in origin

***Sudden cardiac death, nonfatal MI, nonfatal ischemic stroke, unstable angina or coronary revasc.

Primära och sekundära endpoints i ACCLAIM.



Kjell Lindberg från Södertälje tittar på en ekokardiograf på utställningen.



I Barcelona samsas gammalt och nytt.



Karl Swedberg presenterade sina kommentarer under Hotlines.



Barcelonas tjuvfångningsarena under pågående renovering.



Kongresscentret bestod av fyra hallar med föreläsningssal, en posterhall och en enorm utställningsdel.



Pacemakerreklamen mötte besökarna redan på väg till kongresshallen.



EKOKARDIOGRAFINS DAG

2006



- Arrangör** Kardiologi, HLD, Universitetssjukhuset i Lund/
Avd för kardiologi, IKVL, Lunds Universitet
- Plats** Aulan, Centralblocket, Universitetssjukhuset, Lund
- Datum** Fredagen den 27 oktober 2006

PROGRAM

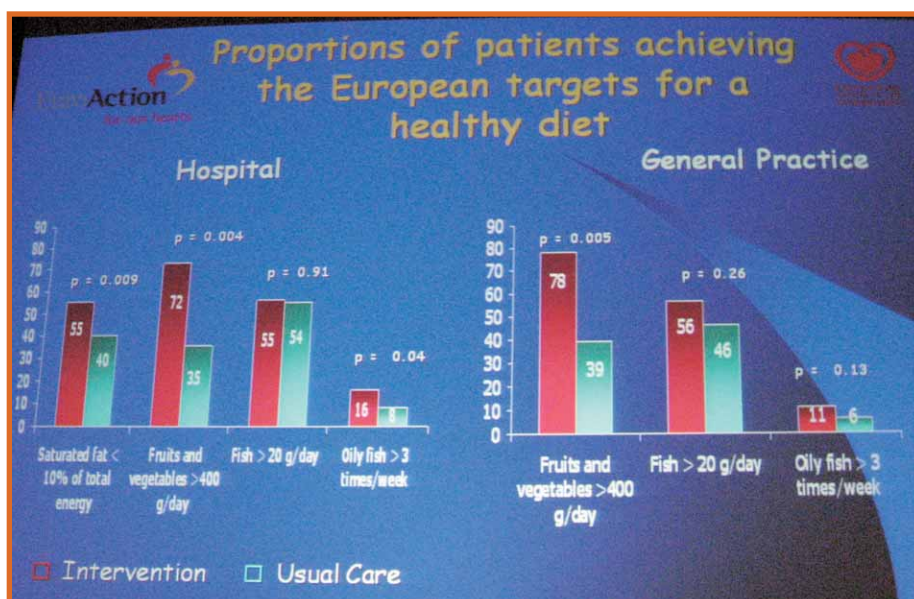
- 12.15 *Enkel förtäring serveras (anmälan krävs)*
- 13.00 **INGE EDLER LECTURE 2006**
New views on left ventricular systolic function
Terje Skjærpe, Trondheim, Norge
- 14.00 **3-Dimensionell ekokardiografi – Ett värdefullt diagnostiskt verktyg eller vackra bilder utan värde i övrigt?**
Reidar Winter, Huddinge
- 14.45 **Ischemibedömning med adenosin stress-ekokardiografi och myokardperfusion**
Petri Gudmundsson, Malmö
- 15.15 **Avslutning**

VÄLKOMNA!

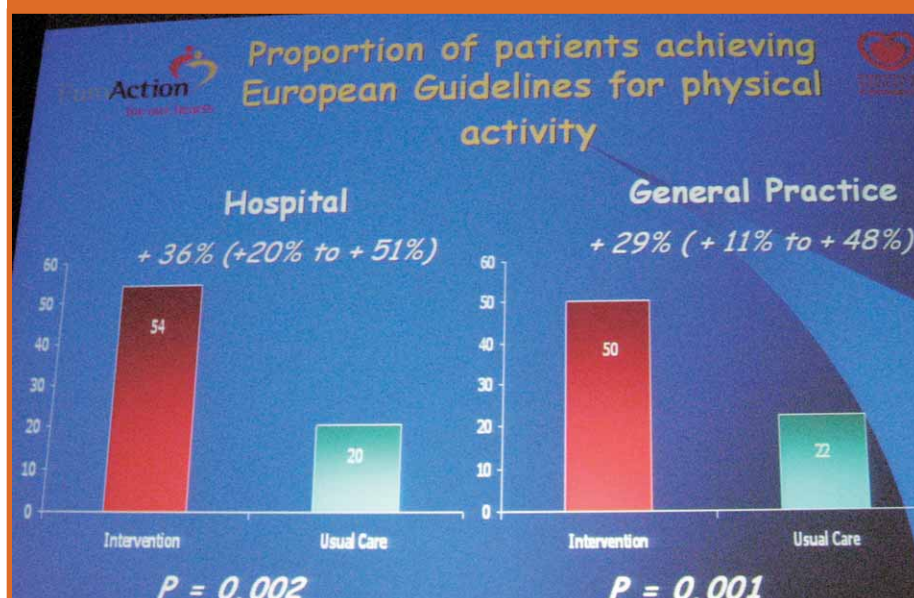
Bertil Olsson, professor
Avdelningen för kardiologi, Lunds Universitet
Universitetssjukhuset, Lund

Anders Roijer, överläkare, ansvarig ekolab
Spec område kardiologi, HLD
Universitetssjukhuset, Lund

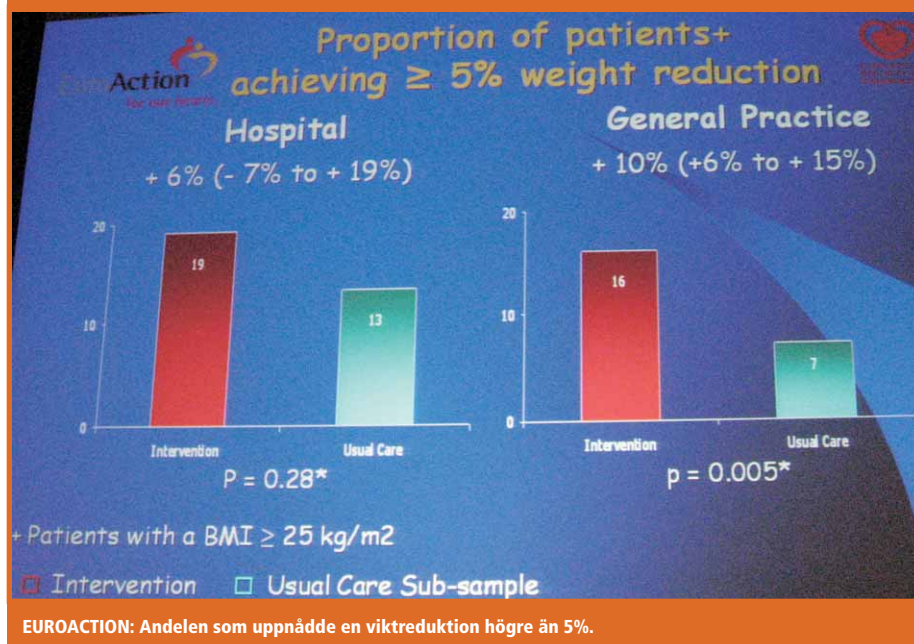
Anmälan sker till forskningsadministratör Monica Magnusson, Avdelningen för kardiologi, Universitetssjukhuset, 221 85 Lund, tel 046 – 17 35 18, fax 046 – 15 78 57, e-mail Monica.Magnusson@kard.lu.se **senast 2006-10-23**. Deltagandet är avgiftsfritt.



EUROACTION: Effekt av nyttig kost.



EUROACTION: Effekt av fysisk träning.



EUROACTION: Andelen som uppnådde en viktreduktion högre än 5%.

➤ för preventiv kardiologi hos patienter iskemisk hjärtsjukdom och högriskpatienter.

RIVIERA

Står för Predictors of Outcomes in Patients undergoing elective or primary PCI.

Målet med studien var belysa nuvarande praxis vid PCI i stora delar av världen, att belysa användandet av UFH eller LMWH under elektiv eller primär PCI samt att identifiera oberoende prediktorer av adverse events vid behandlingen.

Studien var en multinationell, prospektiv observationsstudie. Varje deltagande centra skulle ha minst 100 fall/år. Man bedömde de första 10 konsekutiva patienterna varje månad. Totalt inkluderades 7 962 patienter varav Asien bidrog med mer än 50 %.

Resultat: Det framkom att antalet iskemiska och blödningskomplikationer var lägre än vad som tidigare är registrerat.

Följande faktorer identifierades som ökad risk för allvarliga komplikationer:

- PCI i huvudstammen
- PCI av graft (mer blödningar)

Sammanfattningsvis noteras att flera av riskfaktorerna är påverkbara.

TROICA

Står för Trombolysis in Cardiac Arrest trial.

Det anses att fler än 70 % av alla hjärtstopp utanför sjukhuset beror på akut hjärtinfarkt eller lungemboli och att trombolysbehandling i så fall borde vara indicerat. En annan anledning till snabb behandling med trombolys är att koagulationsmarkörer är aktiverade vid hjärtstopp.

Studien var designad enligt randomiserad, dubbelblind, multicentertyp där trombolys eller placebo gavs. Totalt ingick 10 europeiska centra. Uppföljningen var 30 dagar. Totalt ingick 827 patienter jämt fördelade.

Resultat: Efter 30 dagar sågs ingen skillnad i överlevnad mellan grupperna (p=0,512). Det var 18,2 % som överlevde 30 dagar i trombolysgruppen medan i placebogruppen var siffran 20,2 %.

Slutsats: Tillägg av trombolys vid hjärtstillestånd ökade inte överlevnaden.

SPIRIT II

Står för Clinical, angiographic and IVUS 6-months results.

Ovan har ni kunnat läsa om DES och dess bristfälliga långtidsresultat. De DES som undersöktes var den så kallade första generationens DES. Nu används på flera centra runt Europa så kallade second generation stent. En av dessa är everolimus stent (XIENCE V) som ingick i denna studie.

Studien var en prospektiv, randomiserad

(3:1) single blind, noninferiority till TAXUS stent. Totalt ingick 300 patienter. Uppföljningen var 30, 180, 270 dagar och 1 och 2 år. Angiografisk uppföljning var efter 6 månader samt efter 2 år med samtidig IVUS hos 152 patienter. Sammanlagt deltog 31 centra. Cirka 25 % hade diabetes mellitus.

Primär endpoint var in-stent late loss (LL) vid 6 månader. MACE (major adverse cardiac event) var en av flera sekundära endpoints.

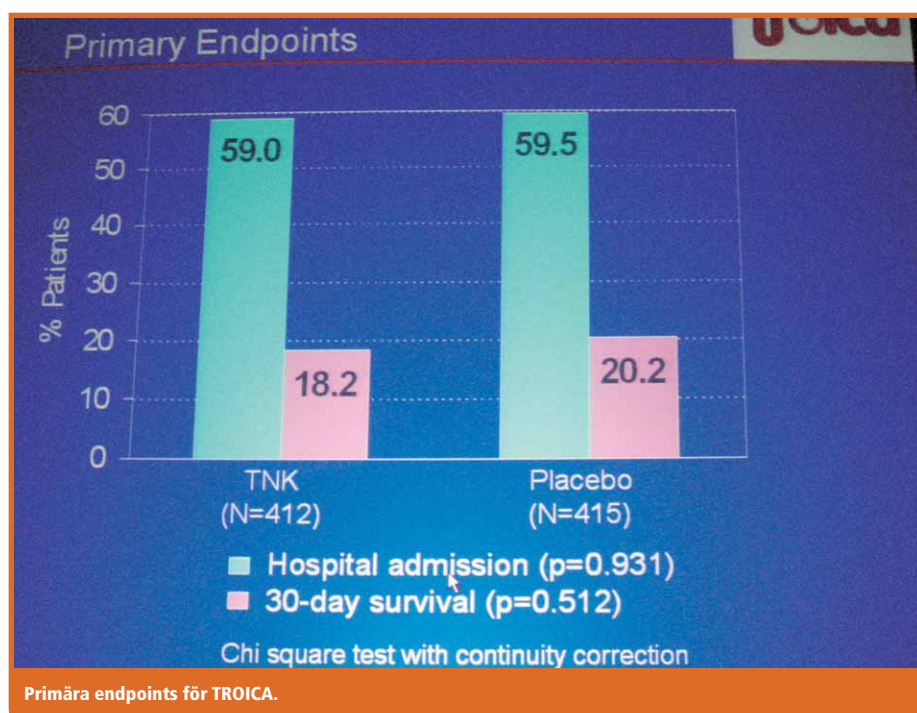
Resultat: Efter 6 månader var late loss signifikant lägre i XIENCE-gruppen ($p < 0,0001$). Däremot syntes ingen skillnad i MACE mellan grupperna ($p = \text{NS}$).

Resultaten är bara presenterade för 6 månader och kvar står osäkerheten med denna typ av behandling långsiktigt. Vi väntar alltså fortfarande på långsiktiga studier av typen MACE.

WAVE

Står för Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation.

Vi vet idag att patienter med perifer arteriell insufficiens (PAD) tre gånger så ofta lider av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke jämfört med andra "vaskulära" patienter.



Behandling med antitrombotiska farmaka – typ ASA – reducerar CAD och PAD. Idag finns enbart bristfälliga kunskaper hos PAD patienter om man lägger till warfarin till denna grupp.

Primära endpoints var MACE och risk för blödning.

Totalt rekryterades 2 162 patienter med PAD. 1 081 patienter fick ASA och 1 080 patienter fick kombinationen ASA och waran. ➤

Undvik diafragmastimulering och höga LV-trösklar

Boston Scientific

Delivering what's next.™

Elektronisk repositionering finns i samtliga Guidants CRT-produkter.

Med Guidants elektroniska repositionering kan du förändra stimuleringsvektorn utan kirurgiskt ingrepp. Undvik diafragma-stimulering och optimera LV-tröskeln med hjälp av programmeraren utan tidskrävande ingrepp.*



LV-ring till LV-tip



LV-tip till LV-ring



LV-tip till RV-ring



LV-ring till RV-ring

* Osnat Gurevitz et al, Programmable Multiple Pacing Configurations Help to Overcome High Left Ventricular Pacing Thresholds and Avoid Phrenic Nerve Stimulation, PACE Dec 2005 Vol 28:1255-1259

All cited trademarks are the property of their respective owners. CAUTION: The law restricts these devices to sale by or on the order of a physician. Indications, contraindications, warnings and instructions for use can be found in the product labelling supplied with each device. Information for the use only in countries with applicable health authority product registrations.

► Uppföljningstiden var 42 månader. Dosen ASA var 81 – 325 mg och INR värdet skulle ligga mellan 2,1 – 3,0 hos gruppen med waran.

Basdata visade att grupperna var jämbördiga med en medelålder på 64 år, cirka 50 % hade CAD och cirka 15 % hade haft stroke.

Resultat: Det framkom ingen signifikant skillnad i någon parameter mellan grupperna ($p=0,49$). Däremot noterades en klar signifikant ökad blödnings-tendens i ASA + waran gruppen jämfört med enbart ASA ($p<0,001$).

Slutsats: Slutsatsen var enkel; inga gynnsamma effekter ned att lägga till warfarin till ASA hos patienter med PAD.

VIAMI

Står för Viability-guided angioplasty after acute myocardial infarction

Efter trombolys för akut hjärtinfarkt uppstår hos 20 – 30 % av patienterna efter 3 – 6 månader plackinstabilitet i det infarktrelaterade koronarkärl. Idag används inte viabilitet vid riskstratifiering vid behandling av patienter efter trombolys.

Syftet med denna studie var därför att hos patienter med trombolysbehandlad infarkt påvisa om PCI med stenting av det infarktrelaterade kärlt signifikant kunde reducera ischemin hos patienter med viabilitet i det infarcerade myokardiet.

Designen var att 48 – 72 timmar efter akut hjärtinfarkt genomgick patienten dobutamin ekokardiografi för bedömning av viabilitet. De patienter som hade viabilitet genomgick sedan PCI med stenting i det infarktrelaterade kärlt medan övriga patienter fick konservativ behandling.

Studien utfördes i Holland med 12 ingående centra. Inklusionen pågick under 4 år. Totalt studerades 291 patienter och av dessa hade 75 patienter ingen viabilitet. Sammanlagt ingick 106 patienter i den invasiva delen medan 110 i den konservativa.

Primär endpoint var en kombination av mortalitet, reinfarkt samt instabil angina pectoris. Bland de sekundära var behovet av revaskularisering.

Resultat: Efter 6 månader var det en signifikant högre överlevnad i den invasiva gruppen ($p=0,04$). Inkluderade man också patienter med elektiv revaskularisering framkom en ytterligare fördel för den invasiva gruppen ($p<0,0001$).

Slutsats: Patienter med viabilitet i det infarcerade myokardiet efter hjärtinfarkt har klar fördel med PCI+stent i detta kärl. Detta leder till en betydande reduktion av restenos. Däremot kunde också påvisas att de patienter som inte hade viabilitet också hade låg incidens av ischemi i efterförloppet. Man föreslog

att viabilitetstest borde vara standard efter hjärtinfarkt.

Detta var en sammanfattning av årets Hotlinespresentationer. Precis som de senaste åren har man nu också infört en annan spännande session nämligen Clinical Trial Updates där tidigare Hotlineredovisningar nu uppdateras.

En av dessa var *Determinants of new onset diabetes (NOD) among hypertensive patients randomised in the ASCOT-BPLA trial*. Studien avsåg att belysa basdataprediktorer för NOD och också försöka skapa en riskscore.

Av de 19 342 patienter som deltog i ASCOT hade 1 366 patienter utvecklat NOD under 5,5 år uppföljning. De faktorer som NOD var associerat till var ökning av "baseline" plasmaglukos, BMI, S-triglycerider samt systoliskt blodtryck. De faktorer som var mest protektiva var högt HDL, alkoholintag och ålder över 55 år.

Sammanfattningsvis i ASCOT framkom att fastesocker över 5 mmol/l samt atenolbaserad behandling var bland de tyngsta faktorerna för "new onset diabetes".

Nu har ni fått en hel del att tänka på och återigen kan sägas att en studie som är "negativ" kan var nog så intressant som en "positiv" studie.

Enjoy life!

Professor och överläkare Rolf Nordlander, Solna, har hastigt avlidit 61 år gammal; han efterlämnar hustru, fyra barn, barnbarn samt moder.

Rolf Nordlander var född i Stockholm. Efter läkarstudier vid Karolinska institutet blev han legitimerad läkare 1971. Han erhöll specialistkompetens i hjärtsjukdomar och invärtesmedicin 1976 och disputerade samma år.

Hans avhandling undersökte den blodkemiska diagnostiken vid akut hjärtinfarkt. Avhandlingen påvisade nya rön för att snabba och mer säkert kunna diagnostisera denna sjukdom. Han utnämndes till docent i hjärtsjukdomar vid Karolinska institutet 1978.

Efter tjänstgöring vid Serafimerlasarettet och Huddinge sjukhus tillträdde han 1979 som ansvarig överläkare för pacemaker- och arytmi-vården vid thoraxklinikerna, Karolinska sjukhuset.

Under början av nittio-talet var han visiting professor vid Cedars Sinai Medical Center, University of California, Los Angeles. 1995 tillträdde han som chef för hjärtkliniken vid Södersjukhuset, och 2002

utnämndes han till förste livmedikus. Han utsågs 2003 till professor i hjärtsjukdomar vid Karolinska institutet.

Rolf Nordlanders läkargärning präglades av naturlig medkänsla och ansvarstagande. Han företrädde alltid sina patienters intressen.

I rollen som klinikchef var han en person som alltid sökte samarbete som ett medel att komma vidare. Rolf Nordlander var en person som genom sin klokhet blev den man lyssnade på, och han åtnjöt respekt i alla läger. Han drog sig för att ta strid, men när han vid enstaka tillfällen valde den vägen gjorde han det öppet och med full styrka.

Hjärtkliniken på Södersjukhuset expanderade kraftigt under Rolf Nordlanders ledning och blev en av de ledande i landet. Vården av patienten kom alltid först, även under bistra ekonomiska tider.

Som forskare medverkade han som handledare vid tillkomsten av sju doktorsavhandlingar och han har publicerat närmare 200 vetenskapliga arbeten inom ämnesområdet hjärtsjukdomar. Hans goda omdöme och framgångar inom forskningen medförde att han fick ett flertal viktiga förtroendeuppdrag

bland annat vid Karolinska institutet och inom Stockholms läns landsting.

Rolf Nordlander värnade om sina närmaste. Med stolthet berättade han om sina barns framgångar, och hans glädje när något av barnbarnen visades upp i kafferummet, var inte att ta miste på.

En stor medmänsklighet, en fingertoppskänsla för vad som var det rätta och en speciell men oemotståndlig humor formade hörn-pelarna i hans livsstil. Dörren till hans rum var verkligen alltid öppen. Hans förmåga att lyssna var en terapi i sig.

Likt en god trädgårdsmästare fick han, med små men viktiga medel såsom förtroende, delegering och uppskattning, sina medarbetare att spira. Han var en förebild i vår vardag.

**FÖR VÄNNER OCH KOLLEGOR
VID SÖDERSJUKHUSET,**

Mårten Rosenqvist
Andreas Sjögren



SWEDISH AND EUROPEAN CARDIOLOGY DURING 35 YEARS

A SYMPOSIUM DEDICATED TO LARS RYDÉN

25 OCTOBER 2006 AT NOBEL FORUM, KAROLINSKA INSTITUTET, STOCKHOLM

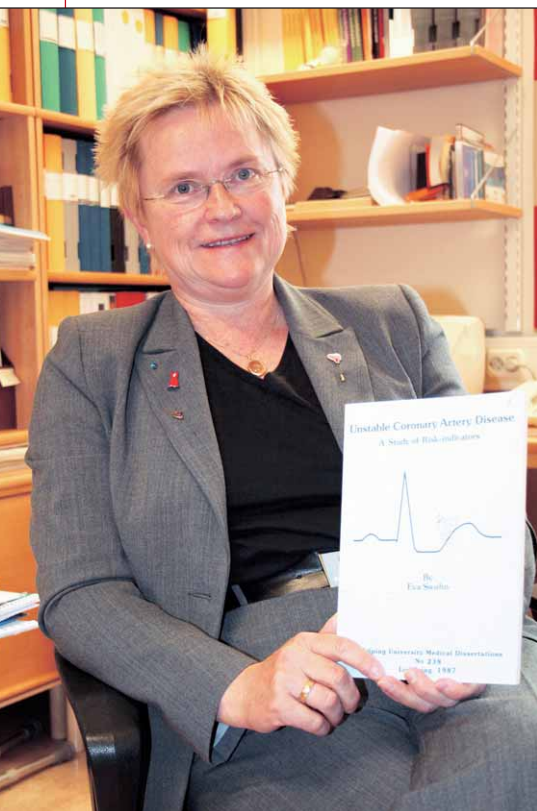
10.00-10.10	Welcome and introductory remarks	Anders Hamsten
SESSION I:	Chair: John Pernow	
10.10-10.30	Management of acute coronary syndromes in the early 70'ies	Stig Holmberg
10.30-10.50	The young scientist and how to be a mentor	Åke Hjalmarson
10.50-11.10	Research outside the university hospital	Lennart Råstam
11.10-11.30	Pacemaker treatment in the 70'ies and 80'ies	Ib Kruse
11.30-11.50	Modern pacemaker treatment	Cecilia Linde
12.00-13.30	Lunch	
SESSION II:	Chair: Cecilia Linde	
13.30-13.45	Implantable haemodynamic monitoring	Frieder Braunschweig
13.45-14.05	Diabetes and cardiovascular disease	Klas Malmberg
14.05-14.20	Diabetes and the failing heart	Christina Jarnert
14.20-14.40	To be a leader of a clinical department	Karl Swedberg
14.40-15.00	Female doctors and patients in cardiology	Karin Schenck-Gustafsson
15.00-15.30	Coffee break	
SESSION III:	Chair: Anders Hamsten	
15.30-15.50	The Swedish Heart-Lung Foundation	Anders Waldenström
15.50-16.10	The Nobel Assembly for Physiology or Medicine	tbd
16.10-16.30	To be a leader in large organisations	Philip Poole-Wilson
16.30-16.50	Towards a safer health care system	Nina Rehnqvist
16.50-17.10	Clinical research then and now	Lars Werkö
17.10-17.50	A look back and a look ahead	Lars Rydén
17.50-18.00	Concluding remarks	Cecilia Linde & John Pernow

For registration (compulsory because of the limited size of the venue), please, contact
Leena Uddenman (Leena.Uddenman@karolinska.se).

Organizing committee: Anders Hamsten, Cecilia Linde, John Pernow, Karl Swedberg and Anders Waldenström



Tidigt arbetsprov sänkte dödligheten



Med varje framsteg i behandlingen av kranskärlspatienter tänker Eva Swahn, professor och chef på kardiologkliniken vid Linköpings universitetssjukhus, att fynden i hennes tjugo år gamla doktorsavhandling kanske blir inaktuella. Men icke – kunskap och praxis från hennes pionjärbete gäller än i dag.

Text och foto: Gabor Hont

Doktorsavhandlingen, "Unstable Coronary Artery Disease – a Study of Risk Indicators", publicerad 1987, försvann snabbt från Eva Swahns bokhyllor på tjänsterummet. Men metoden som avhandlingen beskriver lever kvar i klinisk praxis vid kardiologiska kliniker världen över.

– Man använder fortfarande arbetsprov på det sätt som vi kom fram till i vårt arbete att man skulle göra, säger Eva Swahn.

Undersökningen var hennes första vetenskapliga arbete sedan hon kom från medi-

cinkliniken i Jönköping till kardiologkliniken vid det forskningsvänliga universitetssjukhuset. Handledaren hette Lars Wallentin.

Illustrationen på omslaget till doktorsavhandlingen har Eva Swahn komponerat själv: en gammaldags cykel som åker berg- och-dalbana utefter en EKG-kurva.

– Den bilden belyser precis vad jag höll på med, förklarar hon. Där finns den typiska ST-sänkningen vid ischemi som är direkt associerad till hotande hjärtinfarkt.

Själva cykeln symboliserar att patienterna fick göra arbets-EKG redan innan de skickades hem från HIA. Det var världsunikt på den tiden – ingen annan hade tidigare låtit patienter med instabil kranskärlssjukdom eller nyligen överlevd hjärtinfarkt cykla så snart efter det akuta insjuknandet. Bara vid ett tillfälle hade ett liknande tidigt arbetsprov gjorts i världen, men där hade testet genomförts först några veckor efter patienternas sjukhusvistelse i samband med instabiliteten.

– Den stiliserade cykeln fanns på en stämpel som kollegorna hade tillverkat, så att mina studiepatienters journaler skulle gå att skilja från de övrigas, minns Eva Swahn.

Syftet med avhandlingen var att undersöka om det gick att "risksortera" de patienter som togs in till HIA med instabil kranskärlssjukdom, och förutsäga vilka bland dem som hotades av en ny, större infarkt en kort tid efter att de lämnat sjukhuset. Man skulle bedöma risken för ny infarkt genom de "tidiga" arbetsproven – den enklaste noninvasiva metoden.

– I diskussionerna med de kliniska fysiologerna som skulle genomföra arbetsproven ifrågasatte någon av de gamla rävarna att man skulle låta även kvinnor cykla, berättar Eva Swahn. Han hänvisade till beprövad klinisk erfarenhet enligt vilken kvinnor hade "Lotta-EKG:n" som var avvikande från männens och därför inte gick att lita på.

– Det gav oss desto större anledning att göra arbetsproven också på kvinnor, tillägger hon.

Av de 400 patienter som Eva Swahns avhandling undersöker är 118 kvinnor.

– Innan jag gjorde det här arbetet hade jag inte en tanke på att det skulle finnas könsskillnader i hjärtkärlsjukdomar.

Men när hon och kollegorna hade analyserat värdena från de 400 patienterna och jämförde kvinnornas data med männens, framgick det tydligt att resultatet av arbetsprovet var en väldigt bra riskindikator hos män, medan kvinnornas resultat inte följde mönstret alls. Hos kvinnor var det svårt att förutsäga graden

av risk för återinsjuknande enbart med utgångspunkt i det tidiga arbetsprovet.

– Detta gjorde mig nyfiken att ta reda på varför det förhåller sig så. Och sen dess har jag fortsatt på den vägen, förklarar Eva Swahn.

Hennes avhandling blev något av en förstudie till klassiska RISK, en "land-mark study" som visade hur man med hjälp av resultat från tidiga arbetsprov kunde bedöma risken för nyinsjuknande i hjärtinfarkt – hos män och behandla dessa med en liten dos ASA.

– Vi lämnade kvinnorna därhän i RISK, just på grund av deras avvikande EKG:n, berättar Eva Swahn. Men efter det vägrade jag att vara med i en enda studie som inte tog med kvinnorna också.

Hon tillägger att hon därefter "envist och envetet" ägnat sig åt att kartlägga könsskillnaderna i samband med akuta koronara syndrom. Som en av pionjärerna på området arbetar hon i dag efter egen agenda, med egna doktorander och har egna forskningsprojekt.

Efter RISK fortsatte samarbetet med Lars Wallentin i de uppmärksammade studierna FRISC I och FRISC II.

– Det känns väldigt roligt att Lars Wallentin och jag lyckades att ändra rutinerna vid omhändertagandet och behandlingen av patienter med instabil kranskärlssjukdom i Sverige, säger Eva Swahn. Det har bidragit till minskad sjuklighet och dödlighet hos såväl män som kvinnor, vilket också var vår första målsättning.

Den nya kunskapen om genuskillnader i samband med instabil kranskärlssjukdom väckte till en början ingen större sensation bland kollegorna. Men i slutet av 80-talet började några – företrädesvis kvinnliga – kardiologer, såväl i Sverige som utomlands, att fråga sig om det finns fler könsskillnader när det gäller hjärtkärlsjukdomar.

Eva Swahn är i dag handledare för flera doktorander som arbetar på avhandlingar kring könsskillnader vid instabil kranskärlssjukdom. Två kommande doktorsavhandlingar från Linköping ska till exempel analysera data om akuta koronara syndrom i Riks-HIA, med avseende på olika typer av hjärtinfarkt. Thoraxkirurger och kärlkirurger har också börjat intressera sig för forskningsprojekt som kan utreda de genusrelaterade skillnadernas betydelse för exempelvis operationsmortaliteten.

– Ju fler som verkligen går in på djupet av det här, desto lättare blir det att få ut budskapet och få det integrerat i all forskning,



i instabil kranskärlssjukdom

säger Eva Swahn. Här hos mig försöker vi fortfarande reda ut vilka könsskillnader man faktiskt kan påvisa i randomiserade internationella studier.

Hon påminner om att de allra flesta forskningsstudier som gjorts hittills är gjorda på män, varefter man extrapolerat resultaten till att gälla hela befolkningen. Inga särskilda hänsyn har tagits till ålder, kön eller etnisk tillhörighet, trots att dessa faktorer utgör grund för betydande skillnader i sjukligheten. Den kunskapen börjar bli utbredd bland dagens kardiologer men var inte alls självklar för bara några år sedan.

I dagens kardiologiska forskning har man börjat sträva efter att ändra patientsammansättningen i de stora kliniska hjärtstudierna, ett nytänkande som Eva Swahn också har kämpat för. Dagens studier inkluderar även patienter högre upp i åldrarna, vilket automatiskt medför att andelen kvinnor blir större. Det beror på att kvinnor statistiskt sett drabbas av hjärtinfarkt senare i livet än män.

– Andelen kvinnor med akuta koronarsyn-

drom blir aldrig större än 20-30 % i prospektiva studier, vilket beror på att incidensen av den diagnosen är lägre bland kvinnorna, förklarar Eva Swahn. Om man däremot inkluderar tillräckligt många individer tillräckligt högt upp i åldrarna så får man lika många kvinnor som män i studien. Men det sker inte rutinmässigt än så länge.

Eva Swahn ingår numera i ett internationellt nätverk av kvinnliga (och manliga) kardiologer med intresse för att diskutera hjärtsjukdom ur specifikt kvinnligt perspektiv.

Bland annat jobbar hon och kollegorna för att återuppväcka den nedlagda arbetsgruppen "Women in Cardiology" inom ramen för Europeiska Cardioloföreningen. En långsiktig målsättning är att initiera och samordna forskningsstudier tillsammans.

År 2005 blev extra hektiskt: Sverige var värdland för Europeiska Cardioloföreningens kongress och Eva Swahn hade en hel del att göra i egenskap av Svenska Cardioloföreningens ordförande. Särskilt aktiviteterna i samband med den svenska delen av interna-

tionella informationskampanjen "Women at Heart" har krävt sin kvinna.

– Den kampanjen kom till på initiativ från Europeiska Cardioloföreningen som vill att varje nationell förening skulle engagera sig i en sådan, berättar Eva Swahn. Syftet var inte att generera pengar till hjärtsjukdomsforskning ur genusperspektiv, utan att få ut information till kvinnorna – och deras män.

Att sprida ordet om kardiell folkhälsa i allmänhet och om genusperspektiv på hjärtsjukdomar i synnerhet ser Eva Swahn som en av sina viktiga uppgifter. Hon har medvetet gått in för att nå ut med budskapet genom att delta i föreläsningsturnéer runtom i Sverige, ställa upp på intervjuer i massmedia och skriva debattartiklar i olika publikationer.

Under hennes ordförandeskap utvecklades också samarbetet med 1,6-miljonersklubben, en riksomfattande sammanslutning av ideellt arbetande kvinnor som sprider information och samlar in bidrag till hjärtsjukdomsforskningen. En annan viktig samarbetspartner sedan lång tid är Hjärt-Lungfonden.



Aurora – en utbildning för dig som möter människor med akut hjärtsvikt.

Att i tidigt skede identifiera en patient med akut hjärtsvikt är avgörande för behandlingsutgången och kan bromsa sjukdomsutvecklingen. Aurora är en ny, patientfallsbaserad utbildning med syfte att öka kunskapen om hjärtsvikt, diagnostisering och behandlingsalternativ.

Under utbildningen kommer stor vikt att läggas vid diskussioner och interaktiva övningar. Tanken är att främja utbytet av kunskap och erfarenheter mellan specialister som möter hjärtsviktpatienter under olika förhållanden.

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



Under hösten '06 och våren '07 kommer utbildningen att hållas på preliminärt 10 orter. Detaljerad kursinformation hittar du på www.ipuls.se (IPULS-nr: 2006-0147).

EN INTERAKTIV UTBILDNING MED DEN AKUTA HJÄRTSVIKTPATIENTEN I FOKUS

Orion Pharma AB | Box 334 | 192 30 Sollentuna | Telefon 08-623 64 40 | Telefax 08-623 64 80 | www.orionpharma.se



– Vi specialister kan inte sitta och ruva på våra kunskaper, fastslår Eva Swahn. Vi måste berätta för folk om de nya rönen i våra studier.

Hon berättar också om långsiktiga mål som till exempel att få till stånd en nationell ”TV-gala för kvinnohjärtan”. En sådan skulle kunna samla in pengar till könsrelaterad forskning kring hjärtsjukdomar.

Samtidigt vill Eva Swahn varna för att framhäva skillnaderna på bekostnad av likheterna som faktiskt finns mellan kvinnors och mäns hjärtsymtom.

Av samma orsak är hon tveksam till att införa särskilda riktlinjer för prevention eller omhändertagande riktade särskilt mot kvinnliga hjärtpatienter. Och hon stöder inte heller tanken på ”symposier enbart för kvinnohjärtan” för hon ser en risk att genusforskningen isoleras från övrig kardiologi.

– Jag tycker att man bör vara strikt vetenskaplig i den här forskningen, utan att ha ett politiskt feministperspektiv, säger hon. Det gäller att behålla helheten och se till att såväl kvinnliga som manliga kardiologer samarbetar för att öka våra kunskaper på området.

Ville inte bli läkare

I likhet med många läkare ville Eva Swahn inte heller bli läkare. Naturvetenskapligt begåvad och intresserad som hon var började hon läsa kemi vid Stockholms universitet. Men kemistudierna tycktes inte leda till något ”yrke”, så hon lydde ett gott råd från sin medicinstuderande syster och sökte in på Karolinskas läkarlinje. Och när hon kom in 1969 var det bara att fortsätta.

– De första fem terminerna var inte roliga, rena råplugget, berättar Eva Swahn. Den pedagogik vi utsattes för var ganska otidsenlig, kan jag säga nu när jag har sett hur läkarstudenterna här i Linköping får jobba med PBL.

PBL (problembaserat lärande) är en metod som konfronterar studenterna med ett konkret problem som de får lösa under handledning av sina lärare. Precis som man jobbar i ”verkligheten” ute på klinikerna.

Som färdig läkare och nybliven småbarnsmamma ville Eva Swahn bort från Stockholm. Hon sökte och fick AT i Jönköping – ”en lagom stor stad med stort sjukhus och belägen där tågen går”. Det var mot slutet av hennes fem år i Jönköping som tanken på forskning och disputation i kardiologi dök upp.

– När jag gick min grundutbildning på Södersjukhuset i Stockholm, ett mycket bra utbildningssjukhus, hörde jag en av de stora kardiologerna föreläsa, berättar Eva Swahn. Och då sa jag direkt: aldrig att jag ska bli kardiolog, det verkar för jobbigt och svårt. Men sedan träffade jag en superentusiast i Olof



Eva Swahn har blivit något av en kändis i hemstaden Linköping. År 2005 röstades hon fram som den tredje populäraste Linköpingsbon i Östgöta Correspondentens telefonomröstning.

Svensson i Jönköping, och efter att ha jobbat hos honom i ett halvt år väcktes intresset.

Det blev naturligt att söka en utbildningstjänst i kardiologi vid närmaste universitetssjukhus och sikta på att disputera.

– Linköping var som en helt annan värld, minns Eva Swahn. Här fanns resurser, stimulans och folk som var intresserade och nappade på att diskutera idéer.

Tre världar

Eva Swahn säger att hon lever i ”tre världar” i dag: Den första, närmast hjärtat, är universitets- och forskningsvärlden där hon kan driva sina projekt och inspirera sina doktorander, företrädesvis i forskning ur genusperspektiv.

Den andra världen är den administrativa verksamhetschefens verklighet som är hennes sedan knappt fem år och mest upptas av budget- och personalfrågor.

– Sedan är jag nöjd och lycklig de gånger jag kan hoppa in på HIA, för i grund och botten är jag mest HIA-människa, säger Eva Swahn. Det är ju rollen som kliniker jag är utbildad för från början, och det är ju klinisk praxis som min forskning brygger på.

Eva Swahn jobbar ”hur mycket som helst” men fokuserar inte i första hand på att producera största möjliga antal pek. Däremot har hon ”bestämda idéer och en klar inriktning” på den forskning hon vill bedriva tillsammans med sina doktorander.

– Målet för vår forskning är egentligen det att vi kardiologer ska göra oss överflödiga, säger hon. Om alla människor, kvinnor som män, har god hjärtskärphälsa, så behövs ju inga doktorer. Vi kommer aldrig att nå dit, men vi kommer att nå en bit på vägen om vi jobbar för att ge patienterna en bättre livskvalitet.

Hälsouniversitetet och universitetssjukhuset i Linköping har fem strategiområden. Ett av dem arbetar med ateroskleros-inflammation och ischemisk hjärtsjukdom. Eva Swahn är med i styrelsen och ser det som sin uppgift att främja integreringen mellan prekliniker och kliniker för att få till ett samarbete på effektivast möjliga sätt. Bättre samarbete ger bättre resultat, som genererar mer forskningspengar, vilket i sin tur ger ännu mer pengar och ännu bättre resultat.

– En sådan god cirkel vill jag verka för att skapa för kardiologin här i Linköping, förklarar Eva Swahn.

Årets Linköpingbo 2005

Hon trivs bra i östgötametropolen – och stan tycks trivas bra med henne. Hon har faktiskt blivit något av en lokal kändis. I Östgöta Correspondentens telefonomröstning om ”Årets Linköpingbo 2005” kom hon på tredje plats, knappt distanserad av vinnaren, förre rikspolischefen Björn Eriksson, numera landshövding.

– Jag blev både paff och glad över att få pris, säger Eva Swahn och misstänker att hennes kändisstatus beror på arbetet med hjärtsjukdom ur könsperspektivet.

Hon betonar dock att hon ”även haft ett liv” vid sidan av karriären. Hennes dotter och son är vuxna och utflugna, båda har akademisk utbildning – men ingen av dem valde att bli läkare. Barnbarnet har just fyllt ett år, och Eva Swahn säger att den bästa titeln just nu är att vara mamma och mormor.

När det är dags att koppla av åker hon gärna till norra Gotland. Där på västkusten har hon sitt hus, egenhändigt byggt i natursten.

– Jag byggde det huset på 80-talet, sam-



tidigt som jag skrev min avhandling, det var mitt sätt att koppla av, berättar hon.

En annan förklaring till varför hon lärde sig kallmurning, den urgamla gotländska tekniken att rada sten på sten utan murbruk, är att hon var fattig som doktorand och stenen var gratis. Efteråt, när hela huset är uppfört, slänger man kalkbruk på murarna från bägge sidor, så att alla hål täpps till och huset blir isolerat.

Gotland är på sätt och vis ”hemma” för Eva Swahn, för det var i Visby hon gick i skolan från och med andra klass. Familjen flyttade dit från Hasseludden utanför Stockholm när hennes far köpte en gård och förverkligade sin dröm att bli bonde.

Fritidshuset är perfekt miljö för läsning, en annan kär sysselsättning för Eva Swahn.

– Jag klarar mig inte utan skönlitteratur, förklarar hon och berättar att hon slukat böcker ända sedan skoltiden.

Idag är det lättsmält text som gäller på fritiden: deckare av alla de slag och relationsromaner, till exempel av Barbara Vine. *Damernas detektivbyrå* av Alexander McCall Smith visade sig vara en komisk höjdare.

– Den trodde jag inte så mycket på från början, men den var jättehärlig. ■

Svårare att förutsäga hjärthändelser hos kvinnor

Eva Swahns doktorsavhandling, *Unstable Coronary Artery Disease – a Study of Risk Indicators*, kom 1987. Målsättningen med arbetet var att med hjälp av kliniska data och arbetsprov, före utskrivning från sjukhuset, undersöka möjligheten att förutsäga graden av risk för insjuknande, respektive återinsjuknande, i hjärtinfarkt hos patienter med instabil kranskärlssjukdom.

Studien inkluderade 400 patienter – 282 män och 118 kvinnor – som lagts in på HIA för återkommande bröstsmärtor, akut angina pectoris eller efter att ha överlevt en mindre (icke-Q-vågs-) hjärtinfarkt.

Hos en subgrupp av patienterna togs även blodprov under första dygnet på HIA för bestämning av halter av plasmafibrinogen och graden av trombocytreaktivitet.

Patienter som trots medicinsk behandling under vistelsen på HIA eller under uppföljningen under ett år hade kvar en funktionsnedsättande angina remitterades till kranskärlsvidgning.

Inga allvarliga komplikationer inträffade i samband med arbetsproven. Tecken på ischemi under testet förekom oftare hos äldre än hos yngre manliga patienter, och konstaterades oftare hos patienter som under vistelsen på HIA uppvisade sjukliga förändringar i vilo-EKG, än hos patienter med normalt EKG. Hos kvinnor över 55 år förekom ischemiska symtom under arbetsprovet endast i obetydligt högre grad än hos de yngre kvinnorna.

Multipel regressionsanalys tillämpades vid bestämningen av de variabler vid kliniska tester och arbetsprov som var av prognostisk betydelse med avseende på behovet av kranskärlsvidgning, Q-vågs-hjärtinfarkt eller hjärtdöd. I kvinnogruppen var diagnosen icke-Q-vågsinfarkt den enda variabel som kunde kopplas till sådana hjärthändelser. Kliniska variabler av prognostisk betydelse hos män var ålder, tidslängden på anginabesvären, ST- eller T-segmentförändringar vid vilo-EKG, samt förvärrade anginasymtom eller icke-Q-vågsinfarkt.

Symptom på ischemi i samband med arbetsprovet visade sig ha större prognostiskt värde för framtida hjärtsjukdomer än vad analysen av provsvaren på någon klinisk variabel hade. Bästa sättet att identifiera patienter med låg risk för kommande hjärtsjukdomer, däremot, var att väga samman de kliniska fynden med resultaten från det tidiga arbetsprovet.

I subgruppen konstaterades förhöjda nivåer av fibrinogen i plasma i samband med den akuta fasen av instabil kranskärlssjukdom. Fetma, rökning och inflammatoriska tillstånd bidrog var för sig till att öka plasmahalten av fibrinogen. Trombocytreaktiviteten verkade också vara förhöjd i det akuta skedet av den instabila kranskärlssjukdomen i samband med att trombocyternas känslighet för prostacyclin minskade. Dessa fynd tycktes peka på en hyperkoagulativ fas som kan bidra till utvecklingen av kranskärlsskador vid instabil kranskärlssjukdom.



QuickOpt™
TIMING CYCLE OPTIMIZATION
ESSENTIAL EFFICIENT EFFECTIVE

“Nu kan jag optimera mina patienter med AV och VV-tider vid varje uppföljningsbesök”

Cheklista vid uppföljningar

- ☒ QuickOpt™ Timing Cycle Optimization
- ☐ Tröskeltest
- ☐ Kontroll av impedanser
- ☐ Översikt av diagnostik

Optimering av tidsintervaller är bevisat att förbättra livskvalitet vid resynkroniseringsterapi. Inom två minuter beräknar QuickOpt™ de optimala AV och VV-tiderna. Med 96% korrelation till EKO, erbjuder QuickOpt™ vid varje återbesök.

QuickOpt™ Timing Cycle Optimization finns tillgänglig i St. Jude Medicals programmerare Merlin™ och 3510.

För mer information, www.sjm.com/QuickOpt eller www.sjm.se.

Kardiologin vid Länssjukhuset

För fem år sedan ändrade kardiologin vid Länssjukhuset i Halmstad kurs och påbörjade ett omfattande utvecklingsarbete.

Text och bild:
Peter Hårdhammar

Kardiologsektionen i Halmstad är medicinklinikens största sektion och består i sin tur av ett flertal verksamheter. Länssjukhuset i Halmstad var länge känt för att satsa på en mera konservativ kardiologi. Det fanns dock en strävan hos de nuvarande kardiologerna att expandera kardiologin och även ändra kurs till en mera invasiv inriktning. Som stöd för kursändringen hade man bland annat data från Riks-HIA. Verksamhetschef Anders Dybjer delade de nuvarande kardiologernas vision om att kraftigt utveckla kardiologin och fick även gehör för detta hos sjukhusdirektör Jan Eriksson. Kardiologin vid Länssjukhuset ändrade kurs för ca fem år sedan och startade ett förändrings- och utvecklingsarbete som fortfarande pågår.

Coronarangiografiverksamheten, som startade 2001, fick två år senare i uppdrag att påbörja PCI-verksamhet. I samband med det fick kardiologsektionen vid medicinkliniken det fulla ansvaret för verksamheten. Utvecklingen på coronarangiologilaboratoriet ökade

möjligheterna att undersöka kranskärlen invasivt och man är nu uppe i riksgenomsnittet vad gäller utredning av kranskärlssjuka patienter. Pacemakerverksamheten är ett annat område som expanderat kraftigt under de senaste åren. Speciella CABG/PCI- och flimmermottagningar har startat. En GUCH-mottagning har startat upp och drivs i samarbete med Universitetssjukhuset i Lund.

Coronarangiografi/PCI-verksamheten är länsövergripande, vilket innebär ett upptagningsområde på ungefär 285 000 invånare, varav hälften tillhör Varbergs och andra hälften tillhör Halmstads upptagningsområde. PCI startade i december 2003. Hittills är Peter Hårdhammar, som är sektionsansvarig för kardiologienheten, den enda självständiga operatören, men innan årsskiftet kommer även Ann-Charlotte Karlsson, som utbildats i Umeå och Gävle och numera finputsar i Halmstad, vara färdigutbildad. Under nästa år blir även Ali Tabandeh klar PCI-operatör.

Under det senaste året har vi haft hjälp av vikarier för att klara PCI-volymer, som har stigit kraftigt. I år beräknar vi utföra runt 1 000 angiografier och 450-500 PCI-interventioner. Vi har beredskap efter utförda PCI-ingrepp, men har hittills inte resurser att ta hand om ST-höjningsinfarkter nattetid, utan dessa patienter sänds till Lund respektive SU. Innan årsskiftet hoppas vi vara redo att utföra PCI på ST-höjningsinfarkter även nattetid.

Det finns ett fint samarbete med Region-sjukhusen. Digitala thoraxkonferenser hålls Halmstad-Lund och Varberg-SU.

Hjärtavdelningen består av en del med sex renodlade HIA-platser samt en del

med 14 eftervårdsplatser (EVA). Dessutom finns tre vårdplatser för polikliniska angiografi/PCI-patienter. Samtliga vårdplatser har möjlighet till telemetri med ischemiövervakning.

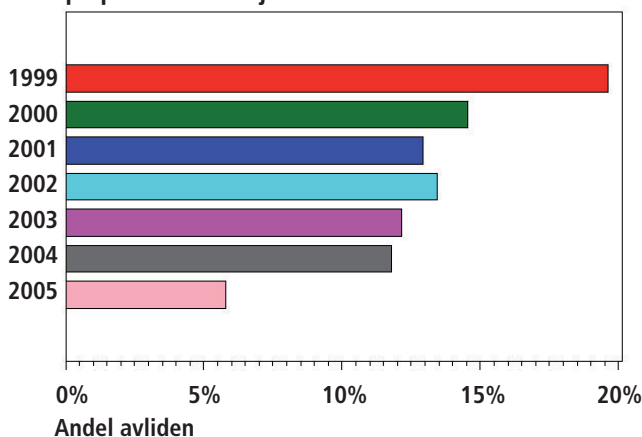
På hjärtavdelningen, där Mats Lindgren är ansvarig, bedrivs akut hjärtsjukvård. Det finns möjlighet till UCG-undersökningar och arbetsprov på inläggande patienter. År 2005 utfördes drygt 300 arbetsprov och över 600 ultraljudsundersökningar på dessa patienter. Bemanningen utgörs av en överläkare och underläkare på HIA respektive EVA. Hjärtavdelningen har nära kontakt med Hjärtskolan och Hjärtrehabiliteringen.

MAVA har åtta vårdplatser för patienter med hjärtsjukdom. Samtliga har möjlighet till telemetriövervakning. Även på MAVA finns möjlighet att utföra arbetsprov.

Hjärtsviktenheten består framförallt av poliklinisk verksamhet som drivs av två erfarna specialsköterskor, Kent-Ove Alfredsson och Anna Jakobsson, under ledning av Per-Anders Johansson. Hjärtsvikt-mottagningen har gett patienterna tryggheten att med kort varsel kunna komma till en kvalificerad sköterska och har även förkortat vårdtiderna betydligt, då upptitrering av medicineringen kunnat ske polikliniskt. Dr Johansson ansvarar även för GUCH-mottagningen, som drivs i samarbete med överläkare Ulf Thilen vid Universitetssjukhuset i Lund.

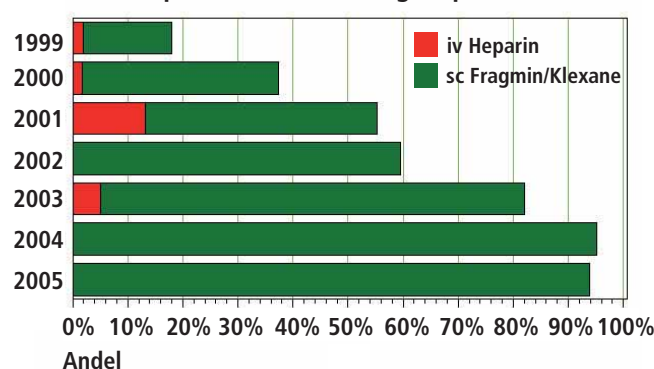
Klinisk fysiologiska avdelningen tillhör likaledes kardiologsektionen. Vi har ingen klinisk fysiolog, utan alla UCG-undersökningar (TTE, TEE) utförs av kardiologer och BMA. Dessutom finns bandspelar-EKG och arbets-EKG. På avdelningen finns även pacemaker-mottagning, som drivs av pacemakersköterskor och pacemaker-BMA under ledning av

Mortalitet på sjukhus 1999 - 2005 på patient med hjärtinfarkt



Mortaliteten i hjärtinfarkt har minskat kraftigt på Länssjukhuset i Halmstad och ligger nu under riksgenomsnittet.

LMW/Heparin vid instabil angina pectoris



i Halmstad

ansvarig överläkare. Pacemakeroperationerna utfördes tidigare av kirurg, men inläggningarna görs de senaste åren nästan uteslutande av Rikard Berggren, som ansvarar för klinisk fysiologiska avdelningen. Under 2005 utfördes ungefär 100 pacemakeroperationer, varav två tredjedelar var nyinläggningar. Verksamheten omfattar enbart södra Halland, då Varberg har egen pacemakerverksamhet.

Enligt ett samarbetsavtal sker implantation av ICD och biventrikulära pacemakrar vid sjukhuset i Varberg, där Cecilia Rorsman-Söderström besitter specialkunskap inom detta område.

Hjärtskolan och hjärtrehabiliteringen har under många år varit en väl fungerande verksamhet. Till denna verksamhet är två sjukgymnaster, två specialsköterskor, dietist, psykolog samt en läkare kopplade. Samtliga patienter med coronarsjukdom, som passerar hjärtavdelningen erbjuds hjärtkola och efter behov erbjuds även rehabilitering, sjukgymnastik, dietråd, rökavvänjning, psykologkontakt med mera. Naturligtvis kan även polikliniska patienter eller patienter från andra avdelningar remitteras till denna verksamhet.

Vår verksamhet styrs av de nationella riktlinjerna och vi mäter våra insatser framförallt med hjälp av Riks-HIA-registret. Vi deltar även i SCAAR och pacemakerregistret. Avsikten är att ansluta till fler register, såsom Riks-svikt.

På sektionen finns ett stort intresse för forskning och utveckling. Vi deltar i ett flertal kliniska studier, som bland annat finansierar en forskningssköterska. Johan Engdahl, som nyligen återvänt ifrån Sahlgrenska Universitetssjukhuset promoverade i våras. Av våra tre ST-läkare, Jörgen Hallgren, Rasmus Havemöller och Marcus Lingman, är två doktorander.

Vid Länssjukhuset finns en FOU-enhet (forsknings- och utvecklingsenheten) under ledning av Professor Birger Wandt. Enheten kommer inom kort att flytta till moderna lokaler, bland annat med möjlighet till digitala konferenser, såväl nationellt, som internationellt. I en idéplan finns ett kardiovaskulärt kompetenscentrum beskrivet, med ytterligare möjligheter till forskning och utveckling.

Bengt Sallerfors, som nyligen tillträtt som verksamhetschef vid medicinkliniken, har fortsatt att arbeta för kardiologins utveckling. Inom sjukhuset finns långt gångna planer på ett hjärtcentrum. Ny CT-apparatur med möjlighet till kranskärlsdiagnostik finns i



Under nästa år blir Ali Tabandeh klar PCI-operatör.



Dr Ann-Charlotte Karlsson (i mitten) assisteras på PCI-lab av sjuksköterskorna Annika Knutson (t v) och Anna Jacobsson (t h).



Dr Rikard Berggren bedömer UCG bilder tillsammans med BMA Kristina Davidsson, dr Peter Thomasson och BMA Kirsti Moberg.



Johan Engdahl, som nyligen återvänt ifrån Sahlgrenska Universitetssjukhuset, promoverade i våras. Här omgiven av Elisabeth, Ann-Margreth och Susanne.

pipeline. I samarbete med röntgenkliniken håller kunskaper i MR-hjärt Diagnostik på att utvecklas av bland andra David Löfgren, som även har en viktig roll vid utveckling av non-invasiv teknik.

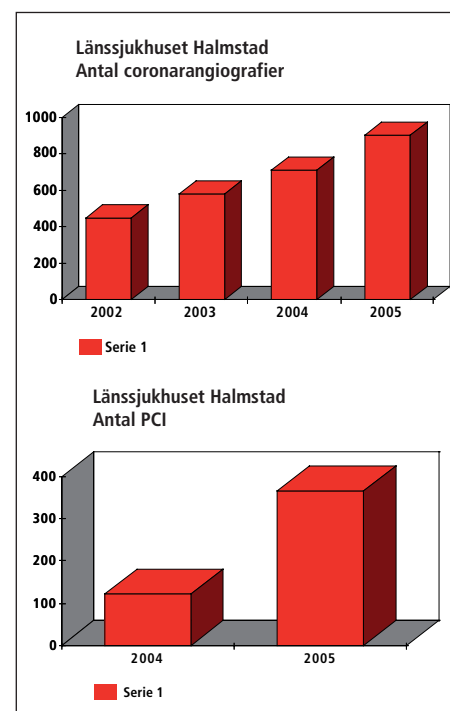
Massmedia och resultat

För några år sedan uppmärksammades kardiologsektionen vid Länssjukhuset tillsammans med några andra kardiologkliniker i Sverige på grund av avvikande Riks-HIA-siffror; bland annat låg frekvens av invasiv utredning och behandling, samt hög mortalitet vid hjärtinfarkt.

Förändringsarbetet hade då redan påbörjats, men syntes ännu inte i statistiken. Uppmärksamheten i medierna gav oss emellertid ytterligare bränsle till utvecklingsarbetet. Idag kan vi i samma register konstatera att vi på flertalet områden "hunnit ikapp" och inom något område även placerat oss bättre än riksgenomsnittet när det gäller utrednings- och behandlingsaktivitet. Det finns naturligtvis flera områden som återstår att förbättra.

Men viktigast av allt: Hur har det gått för hjärtpatienterna? Även om vi är väl medvetna om att många faktorer kan påverka resultatet, får vi en känsla av att vi är på rätt väg när vi ur

Riks-HIA registret för 2005 kan utläsa att mortaliteten vid hjärtinfarkt minskat kraftigt på Länssjukhuset och är nu under riksgenomsnittet (se diagram på föregående sida).



AKUT OCH AVANCERAD HJÄRTSVIKT VID VÄLBESÖKT MÖTE

I midsommartid strålade många sviktintresserade samman i Helsingfors för ESC:s kongress Heart Failure 2006.

Text: Hans Persson

Helsingfors är spännande att besöka, från det en gång mäktiga Sveaborg som möter oss redan i hamninloppet, via svenska ambassadens fasad kopierad från Stockholms slott, till något helt annat. Ett annat språk varvat med svenska skyltar, lök-kupoler på ryska ortodoxa kyrkan på Skatudden, det lite tysta, och en fläkt av sisu som går mellan gatorna runt esplanaden och vidare genom staden, med den särskilda finska versionen av jugendbyggnader och ett ultramodernt museum som Chiasma. Lägg till det ett fantastiskt midsommarvader så förstår ni att vi hade det bra.

Akut hjärtsvikt

Kongressen är stor och välbesökt, det är svårt att välja mellan alla bra sessioner. Jag var bland annat på sessionen om akut hjärtsvikt. Jag hörde Cohen-Solal från Paris diskutera när man ska använda inotropa läkemedel, och i så fall vilket? Det enkla svaret var att använda inotropi vid nedsatt kontraktilitet/vänsterkammare-ejektionsfraktion (VKEF). Vid bevarad VKEF är användandet av inotropi troligen helt fel, bland annat för att diastolisk störning kan vara kopplad till ökad arteriell styvhet (cardiovascular coupling), vilken ytterligare ökas vid inotrop användning.

Istället bör vi vid bevarad VKEF använda vendilaterande substanser i första hand. Ett användbart 4-fältsschema för hantering av akut svikt är för övrigt publicerat av LW Stevenson i European Journal of Heart Failure 1999 (warm and dry /warm and wet /cold and dry/cold and wet), som kan relateras till hemodynamisk värdering av hjärtminutvolym och fyllnadstryck. Vid höga fyllnadstryck och låg hjärtminutvolym kan man ha antingen normal eller hög systemresistens.

De inotropa fosfodiesterashämmarna kan ha en plats hos hjärtsviktpatienter som

behandlas med betablockad, vilka då får bättre inotrop svar än med dobutamin. Noradrenalin ökar systemresistens vilket är olämpligt för patienter med hög sådan. Även levosimendan är troligen ett bra alternativ hos betablockerade patienter.

Avancerad hjärtsvikt

Vid sessionen om avancerad hjärtsvikt diskuterade Metra avigsidorna med diuretika, vilka kanske i själva verket bidrar till den ökade mortaliteten hos dessa patienter. Traditionellt har man betraktat höga dosers koppling till



Hans Persson rapporterar från Heart Failure 2006.

mortalitet som ett uttryck för sjukdomens svårighetsgrad. Metra menade att detta borde studeras ytterligare och han såg fram emot fler resultat, bland annat från Evereststudien med vasopressinantagonisten tolvaptan, samt från studier av nesiritide/BNP-analoger. Levosimendans roll har tyvärr inte blivit så mycket tydligare av senare tiders resultat, men Metra tog upp att hos subgrupper med tidigare svikt, alltså ej nydebuterad svikt, gav levosimendan en minst 40 procents sänkt risk för hårda endpoint.

Claes-Håkan Bergh redogjorde för transplantationsresultaten, baserade på 70 000 transplanterade. Aktuell 10-årsöverlevnad

är 50 procent, och i Sverige omkring 60 procent.

Leventhal från Bern diskuterade palliation vid svår hjärtsvikt, gav länken till www.who.int/cancer/palliative/en/ och tog också upp frågan om smärtor vid svår hjärtsvikt som ett viktigt och tidigare bristfälligt belyst problem.

Jag lyssnade också på sessionen om hur hjärtsvikt ska behandlas hos patienter med kranskärslsjukdom. Cleland diskuterade om vi ska vara mer offensiva i att behandla med revaskularisering, samt studera effekterna av detta, hos patienter med hjärtsvikt och påvisad ischemi. Mycket stöder detta, såsom att påvisad ischemi vid postinfarktsvikt predicerar senare återinsjuknande i hjärtsvikt och död.

Stephen Ball berörde osäkerheten med ASA/clopidogrel just hos hjärtsviktpatienter med kranskärslsjukdom, samt den pågående Coronastudien med statiner vid hjärtsvikt.

Diagnos av diastolisk hjärtsvikt

Sist ett bra symposium om en av mina hjärtefrågor: Hur ska man diagnostisera diastolisk hjärtsvikt? Kontroversen om det finns diastolisk hjärtsvikt blev mycket tydlig genom framförallt John McMurrays inlägg. Det utgick från hans arbete där ett hundratal patienter med misstänkt hjärtsvikt och bevarad VKEF inte hade hjärtsvikt, då det nästan alltid fanns bakomliggande faktorer som kunde förklara andnöd och nedsatt ork, såsom övervikt, KOL och ischemi.

Jag tycker det är värt att poängtera att diastolisk VK-funktion inte är mätt i det arbetet och att Sanderson påpekade att t ex övervikt och ischemi är kopplade till diastolisk VK-dysfunktion. Tschope från Charité i Berlin visade egna övertygande invasiva data där styvhetskonstant med höga förklaringsvärden kunde kopplas till bl a ökat kollageninnehåll i hypertrofiert myokard, Nt-proBNP, fyllnadstryck och E/E med transmitral- och vävnads-Doppler. Det bjöds således på en livlig och spännande debatt där även våra ekoresultat från CHARM-Preserved dök upp i diskussionen, i vågskålen för oss som tror på diastolisk hjärtsvikt. ■

Inflammation and matrix degrading proteases in coronary artery disease

Ann Samnegård, biträdande överläkare vid sektionen för hjärtmedicin på medicinkliniken vid Danderyds sjukhus i Stockholm disputerade 16:e juni 2006 med avhandlingen *Inflammation and matrix degrading proteases in coronary artery disease*. Hon fick sin läkarlegitimation 1994 och har sedan vidareutbildat sig till specialist i både internmedicin och kardiologi. I dag är hon verksam inom interventionell kardiologi, koronar-angio och PCI samt HIA-vård.

Bakgrund

Kranskärslssjukdom är en av de viktigaste orsakerna till död och sjuklighet i världen. Den underliggande sjukdomsprocessen, ateroskleros, vet vi idag orsakas av lipidinlagring

och inflammation i det innersta lagret av kärlväggen, intiman. Stabil kranskärslssjukdom karaktäriseras av successivt tilltagande aterosklerotiska plack som inskränker lumen i de epikardiella kranskärlen och på så sätt min-

skar blodflödet och ger upphov till ischemiska symptom som angina pectoris. Akuta koronara syndrom däremot orsakas vanligen av instabila plack, kännetecknade av en högre grad av inflammation, större lipidrik kärna



Ann Samnegård (t h) tillsammans med fakultetsopponent Professor Christina Jern från Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet.

TABELL 1
De viktigaste matrix metalloproteinaser (MMP) och deras substrat

Grupp	MMP	Namn	SubstratCV
Kollagenaser	MMP-1	Interstitiellt kollagenas	Kollagen typ I, II, III, VII, VIII och X, MMP-2, MMP-9
	MMP-8	Neutrofilt kollagenas	Kollagen typ I, II, III, V, VII, VIII och X, fibronectin
Gelatinaser	MMP-13	Kollagenas-3	Kollagen typ I, II, III och V
	MMP-2	Gelatinas A	Gelatin, kollagen typ I, IV, V, VII, X, XI och XIV, elastin, fibronectin, MMP-9, MMP-13
	MMP-9	Gelatinas B	Gelatin, kollagen typ IV, V, VII, X och XIV, elastin, fibronectin
Stromelysiner	MMP-3	Stromelysin-1	Kollagen typ III, IV, IX och X, elastin, laminin, proteoglykaner, fibronectin, MMP-1, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-13
	MMP-10	Stromelysin-2	Kollagen typ III, IV och V, elastin, fibronectin, MMP-1, MMP-8
	MMP-11	Stromelysin-3	
Membrantyp	MMP-14	MT1-MMP	Kollagen typ I, II och III, fibronectin, laminin vitronektin, MMP-2, MMP-13
	MMP-15	MT2-MMP	Fibronectin, laminin, MMP-2
	MMP-16	MT3-MMP	MMP-2
	MMP-17	MT4-MMP	
Övriga	MMP-7	Matrilysin-1	Kollagen typ IV och X
	MMP-12	Metalloelastas	Kollagen typ IV, elastin, fibronectin, vitronektin, laminin

Modifierad efter Beaudoux et al. 2004

och tunnare fibrös kapsel, som rupturerar eller eroderar och därigenom initierar trombocytbildning i kärlet. Denna inskränker då plötsligt blodflödet till myocardiet och kan ge upphov till akut hjärtinfarkt.

Matrixmetalloproteinaser (MMP:s) är en familj av ett tjugotal zink- och calciumberoende endopeptidaser involverade i omsättning av den extracellulära vävnaden (Se tabell 1). Flera MMP:s har visat sig vara betydelsefulla för kärlväggs ombyggnad i samband med aterosklerotisk plackbildning och plackruptur. Redan 1991 påvisade Henney et al. MMP-3 mRNA i aterosklerotiska plack och tre år senare publicerade Galis et al. en studie där de påvisade MMP-1, MMP-2, MMP-3 och MMP-9 i aterosklerotiska plack. Senare har även andra MMP, däribland MMP-7, MMP-12 och MMP-13 påvisats i plackvävnad. Både inflammatoriska celler och kärlväggs celler är kapabla att producera MMP:s. Den rådande uppfattningen har varit att samtliga MMP:s, på olika sätt, bidrar till försvagningen av placket och därigenom ger upphov till ruptur. Idag börjar dock denna uppfattning ifrågasättas och vi har, bl.a. genom djurstudier, fått indikatio-

ner på att de olika MMP:s kan ha delvis skilda funktioner vid ateroskleros. Hur de olika MMP samspelar med varandra och med inflammatoriska cytokiner är dåligt klarlagt.

Vanligt förekommande polymorfier i mänskliga gener har visat sig kunna ge upphov till förändrad produktion och/eller funktion av genprodukten, proteinet. Sådana funktionella polymorfier har visat sig vara värdefulla verktyg för att bättre förstå de mänskliga genernas roll vid sjukdomsutveckling. Så har t ex flera polymorfier i MMP:s promotorregioner visat sig vara associerade med aterosklerosutveckling. En av de mer studerade polymorfierna i detta sammanhang är MMP-3 -1612 5A/6A promotor polymorfin där de två allelerna innehåller antingen fem eller sex adenosin i rad. Denna polymorfi har befunnits associerad med både utbredning av kranskärslssjukdomen (främst 6A-allelen) och risken för att drabbas av hjärtinfarkt (främst 5A-allelen). Litteraturen är dock inte helt entydig i dessa resultat.

Målsättningen med den nu framlagda avhandlingen har varit att fördjupa kunskapen om betydelsen av två av medlemmarna i MMP-familjen, MMP-1 (interstitiellt kollagenas) och MMP-3 (stromelysin-1), vid kranskärslssjukdom och hjärtinfarkt och hur uttrycket av dessa influeras av genetiska skillnader och inflammation. MMP-1 har förmåga att bryta ned intakt strukturellt kollagen, en viktig beståndsdel i det aterosklerotiska plackets fibrösa kapsel. MMP-3, däremot, har ett mycket brett spektrum av substrat men har inte förmågan att ensamt bryta ned intakt kollagen.

Material och metoder

I avhandlingens delarbeten analyserades kända och nya polymorfier i generna kodande för MMP-1 och MMP-3 med hjälp av pyro-

TABELL 2
Karaktäristik av patienter och kontrollpersoner i SCARF

	Patienter (n=387)	Kontroller (n=387)	p-värde
Ålder	54 (49-57)	54 (49-57)	
Män/Kvinnor (%)	82/18	82/18	
Rökare (%)	50	25	< 0.0001
Hereditet (%)	42	21	< 0.0001
Diabetes (%)	11	0	< 0.0001
Hypertoni (%)	34	6	< 0.0001
Hyperlipidemi (%)	70	16	< 0.0001
BMI (kg/m ²)	26.8 (24.7-29.7)	25.6 (23.8-27.8)	< 0.0001
Syst BT (mmHg)	130 (118-140)	128 (118-140)	ej sign
Diast BT (mmHg)	80 (75-88)	80 (78-88)	ej sign
Glukos (mmol/l)	5.3 (5.0-5.9)	4.8 (4.6-5.2)	< 0.0001
Plasma kolesterol (mmol/l)	5.0 (4.3-5.7)	5.4 (4.7-6.1)	< 0.0001
Plasma triglycerider (mmol/l)	1.6 (1.2-2.2)	1.2 (0.8-1.6)	< 0.0001
LDL-kolesterol (mmol/l)	3.2 (2.5-3.9)	3.4 (2.9-4.2)	< 0.0001
HDL-kolesterol (mmol/l)	1.1 (0.9-1.3)	1.4 (1.1-1.6)	< 0.0001
Insulin (pmol/l)	47.0 (32.0-69.0)	36.0 (27.5-50.5)	< 0.0001
Pro-insulin (pmol/l)	5.1 (3.4-7.5)	3.5 (2.6-5.4)	< 0.0001
CRP (mg/l)	1.5 (0.7-3.4)	1.0 (0.5-1.8)	< 0.0001
Cystatin C (mg/l)	0.81 (0.73-0.93)	0.83 (0.77-0.90)	ej sign
Fibrinogen (g/l)	3.8 (3.3-4.4)	3.5 (3.1-4.0)	< 0.0001
PAI-1 (IU/ml)	12.6 (4.8-22.8)	7.5 (3.0-17.6)	< 0.0001
Median (25e-75e percentilen)			

sekvensering och RFLP (Restriction fragment length polymorphism). Cirkulerande nivåer av MMP-1, MMP-3 och inflammatoriska cytokiner i plasma och serum kvantifierades med ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay). Datoriserad kvantitativ analys (QCA) av koronarangiografier användes för att analysera utbredningen av kranskärslssjukdomen hos en undergrupp av patienterna i SCARF-studien (*se nedan*). Funktionell karaktäristik av MMP-1 genens promotoraktivitet utfördes med EMSA (Electrophoretic

mobility shift assay), transient transfektion och realtids RT-PCR (Reverse transcriptase polymerase chain reaction).

Studierna har utförts i tre olika patientkohorter;

- 1) SCARF-projektet (Stockholm Coronary Atherosclerosis Risk Factor project) inkluderande 387 patienter under 60 års ålder med genomgången hjärtinfarkt som vårdades på Danderyds sjukhus, Karolinska sjukhuset, Solna eller Norrtälje sjukhus under åren 1996-2000, samt till dessa 387 ålders- och könsmatchade kontrollpersoner från samma upptagningsområde (*Se tabell 2*);
- 2) 164 patienter med hjärtinfarkt som krävde trombolytisk behandling (ST-höjningsinfarkt) ur den prospektiva TREOC-studien (Thrombolysis REOCclusion study) som bedrevs på Danderyds sjukhus åren 1991-1995;
- 3) 1 177 patienter med diagnostiserad kranskärslssjukdom med eller utan hjärtinfarkt, från The Southampton Atherosclerosis Study (SAS) som bedrevs vid Southampton General Hospital.

Resultat

Cirkulerande nivåer av MMP-1 och MMP-3
De cirkulerande nivåerna av MMP-3 befanns vara lägre hos patienter med genomgången hjärtinfarkt än hos friska kontrollpersoner i SCARF-studien (16,2 ± 6,9 jmf 19,2 ± 8,2 ng/ml



Ann Samnegårds största fritidsintresse är segling och hon har bland annat deltagit i tre Gotland Runt.

(medelvärde $\pm$ standardavvikelse), $p < 0,0001$, delarbete I). Nivåerna av MMP-1 skilde sig däremot inte mellan patienter och kontrollpersoner (4,29 [3,98-4,51] jmf 4,25 [3,98-4,54] ng/ml (median [25e-75e percentilen]), $p = 0,70$, delarbete IV).

I TREOC-studien (delarbete II) hade vi möjlighet att studera de cirkulerande nivåerna av MMP-3 både akut under infarktskedet och under uppföljningen, tre månader efter den akuta hjärtinfarkten. Denna studie visade att MMP-3 nivåerna var lägre under det akuta skedet (vid inkomst till sjukhus och 48 timmar efter inkomsten) än vid tremånadersbesöket.

Det fanns en tydlig könsskillnad i nivåerna av både MMP-1 och MMP-3. För MMP-3 var nivåerna hos männen nästan dubbel så höga som hos kvinnorna (figur 1). För MMP-1 var skillnaden inte lika stor men fortfarande signifikant.

I TREOC-studien sågs också en viss korrelation mellan de cirkulerande nivåerna av MMP-3 och utbredning av kranskärlssjukdomen genom att patienter med 2- och 3-kärlssjukdom hade högre MMP-3 nivåer än patienter med 1-kärlssjukdom. Detta samband sågs däremot inte i den större SCARF-

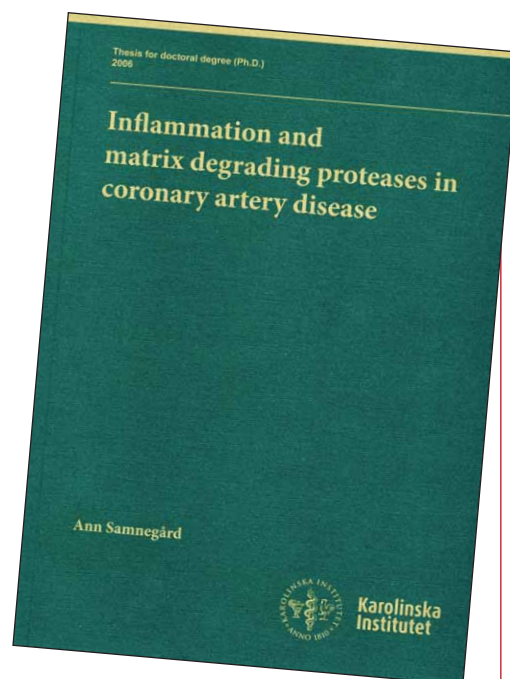
studien varför sambandet inte kan sägas vara helt tydligt.

MMP-3 genotyp och MMP-3 nivåer

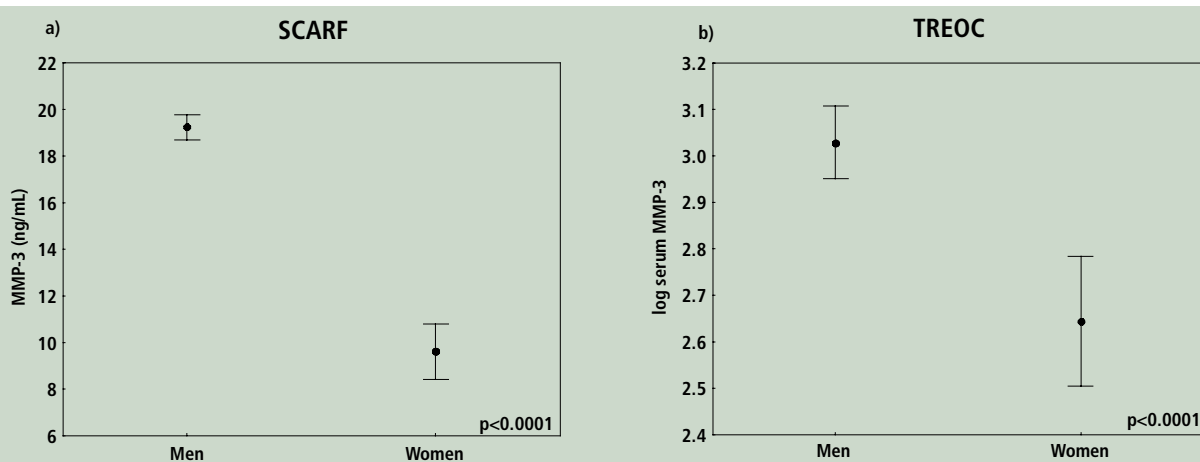
I både SCARF (delarbete I) och TREOC (delarbete II) sågs ett tydligt samband mellan MMP-3 -1612 5A/6A genotyp och serumnivåer av MMP-3; homozygoter för 6A-allelen hade signifikant högre MMP-3 nivåer än heterozygoter som i sin tur hade signifikant högre nivåer än homozygoter för 5A-allelen (figur 2). Allelfrekvensen skilde sig inte mellan patienter och kontrollpersoner i SCARF (delarbete I).

MMP-1 haplotyp

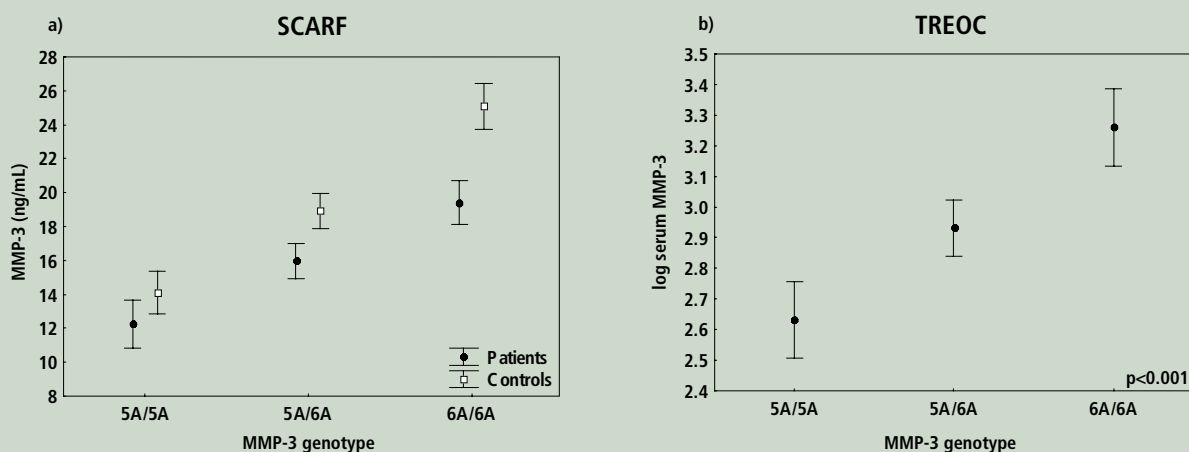
Sju polymorfier identifierades i promotorregionen för MMP-1 genen. Av dessa är två, -519 A/G och -340 T/C, lokaliserade i väl bevarade regioner hos mus, råttor och människor, vilket indikerar att de ligger i funktionellt viktiga promotorregioner. Haplotypanalys av samtliga sju polymorfier i SAS-studien visade att samma två polymorfier, i kombination, var associerade med risk för att drabbas av hjärtinfarkt. Jämfört med A₋₅₁₉-T₋₃₄₀ haplotypen så



visade både A₋₅₁₉-C₋₃₄₀ och G₋₅₁₉-T₋₃₄₀ haplotypen en minskad risk för hjärtinfarkt, medan G₋₅₁₉-C₋₃₄₀ haplotypen visade en ökad risk. Detta förhållande kunde sedan konfirmeras i den helt oberoende SCARF-studien. Uppföljande *in vitro* försök med transient trans-



Figur 1. Könsskillnader i sMMP-3. Medelvärde och 95% konfidensintervall a) SCARF-studien, b) TREOC-studien, obs logaritmerade värden på Y-axeln.



Figur 2. sMMP-3 i relation till MMP-3 -1612 5A/6A genotyp. Medelvärde och 95% konfidensintervall, a) SCARF-studien, patienter och kontroller, b) TREOC-studien, obs logaritmerade värden på Y-axeln.

► fektion visade att A₅₁₉-C₃₄₀ och G₅₁₉-T₃₄₀ haplotyperna hade lägre promotoraktivitet än A₅₁₉-T₃₄₀ haplotypen. Mätningar av mRNA med realtids RT-PCR i human aterosklerotisk plackvävnad från karotider visade på minskad expression av MMP-1 mRNA hos individer med haplotyp A₅₁₉-C₃₄₀ och G₅₁₉-T₃₄₀ än hos individer med haplotyp A₅₁₉-T₃₄₀.

Inflammatoriska cytokiner och MMP

I det fjärde delarbetet analyserades plasmanivåer av ett flertal inflammatoriska cytokiner och deras korrelation till nivåerna av MMP-1 och MMP-3. Plasmanivåerna av interleukin-2 (IL-2), IL-6, IL-8 och tumour necrosis factor- α (TNF- α) var högre hos patienter jämfört med hos kontrollpersoner i SCARF-studien, vilket sannolikt reflekterar patienternas inflammatoriska status. Ett viktigt fynd var också att nivån av MMP-1 korrelerade till flertalet av de inflammatoriska cytokinerna medan däremot nivån av MMP-3 endast korrelerade till ett fåtal av dem.

Slutsatser

Nivåerna av MMP-3 befanns vara lägre hos patienter med genomgången hjärtinfarkt än

hos friska kontrollpersoner och dessutom lägre under det akuta infarktskedet vilket talar emot att MMP-3 är direkt involverat i plackrupturen som oftast föregår en akut hjärtinfarkt. Inte heller sågs nivån av MMP-3 samvariera med inflammatoriska cytokiner i samma utsträckning som nivån av MMP-1, vilket gör att MMP-1 framstår som starkare kopplad till inflammation än MMP-3. Den starka kopplingen mellan MMP-3 -1612 5A/6A promotorpolymorfin och de cirkulerande nivåerna av MMP-3 i blodet talar för att det verkligen är produktionen av MMP-3 som vi ser återspeglat i cirkulationen och inte ett resultat av t ex en förändrad elimination av proteinet.

De MMP-1 haplotyper som befanns associerade med lägre risk för hjärtinfarkt i de kliniska studierna var desamma som tycktes ha sänkt uttryck av MMP-1 i de experimentella studierna, vilket förstärker hypotesen om att MMP-1 har betydelse för uppkomsten av plackruptur och hjärtinfarkt.

Sammanfattningsvis understryker avhandlingens resultat den alternativa uppfattningen att olika MMP:s kan ha skilda effekter på aterosklosutveckling och plackruptur ledande till hjärtinfarkt. ■

INGÅENDE DELARBETEN

- I. Samnegård A, Silveira A, Lundman P, Boquist S, Odeberg J, Hulthe J, McPheat W, Tornvall P, Bergstrand L, Ericsson CG, Hamsten A, Eriksson P.
Serum matrix metalloproteinase-3 concentration is influenced by MMP-3 -1612 5A/6A promoter genotype and associated with myocardial infarction.
J Intern Med 2005; 258: 411-9.
- II. Samnegård A, Silveira A, Tornvall P, Hamsten A, Ericsson CG, Eriksson P.
Lower serum concentration of matrix metalloproteinase-3 in the acute stage of myocardial infarction.
J Intern Med 2006; 259: 530-6.
- III. Pearce E, Tregouet DA, Samnegård A, Morgan AR, Cox C, Hamsten A, Eriksson P, Ye S.
Haplotype effect of the matrix metalloproteinase-1 gene on risk of myocardial infarction.
Circ Res 2005; 97: 1070-6.
- IV. Samnegård A, Hulthe J, Silveira A, Ericsson CG, Hamsten A, Eriksson P.
Matrix metalloproteinase -1 (MMP-1) but not MMP-3 concentration is associated with levels of circulating inflammatory cytokines.
Manuscript



Den nyligen publicerade SCD-HeFT studien visar att behandling med ICD signifikant minskar mortaliteten hos patienter i funktionsklass II/III (NYHA) samt låg ejektion fraktion (< 35%).

Enligt *New England Journal Of Medicine*

läkemedel är inte den enda behandlingen av hjärtsvikt!

Hjärtsviktpatienter, med redan optimal läkemedelsbehandling, uppvisade en 23 % mortalitets reduktion med skydd av en implanterbar defibrillator. Plötslig hjärtdöd (SuddenCardiacDeath) är den främsta mortalitets orsaken för patienter med låg EF. Nu kan du ordinera den bästa "medicinen" för dina hjärtsviktpatienter.

Besök www.medtronic.se för mer Information!

RENINHÄMMARE

– steget före ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare (ARB)

Vid ASH:s årliga vetenskapliga möte presenteras både resultat från basforskning och en stor mängd kliniska data som rör de flesta aspekter på hypertonsjukdomens patofysiologi, dess epidemiologi, prognostiska betydelse, interaktioner med andra kardiovaskulära riskfaktorer och olika behandlingsalternativ. Arrangemanget är ett välorganiserat tillfälle för såväl uppdatering som vidareutbildning, förmedlad av framstående forskare och välkända auktoriteter. Vid årets ASH-möte närvarade fler än 3 200 delegater från hela världen.

Text och foto: Kent Forsén, Mölndal,
Fristående konsult
kent.forsen.mma@telia.com

Denna rapport sammanfattar ett satellitsymposium om RAAS och det kliniska värdet av RAAS-hämning. Data från en rad studier med både ACE-hämmare och ARB refererades. Vidare presenterades erfarenheter med reninhämmaren aliskiren, som påverkar renin-angiotensinkaskaden på en tidigare nivå än andra RAAS-hämmande medel.

Optimal organprotektion

Symposiets moderator MATTHEW WEIR, Baltimore, höll en presentation med titeln "Providing Optimal End-Organ Protection: Blood Pressure Reduction, RAAS Blockade, or Both"? Dessa frågeställningar belystes med referens till en rad välkända epidemiologiska undersökningar och interventionsstudier. ASH har nyligen antagit en "ny" definition av hypertoni, som förutom blodtrycket (BT) även tar hänsyn till övriga kardiovaskulära riskfaktorer.





► Hypertoni är "ett progressivt kardiovaskulärt syndrom med komplex etiologi. Progressen är starkt kopplad till strukturella och funktionella vaskulära och kardiella störningar som skadar hjärta, hjärna, njurar, kärl samt andra organ och leder till prematur morbiditet och död". Detta synsätt är inte nytt för oss europeer och i moderna riktlinjer betonas betydelsen av att patientens totalrisk värderas. En välkänd meta-analys av resultaten från 61 prospektiva studier som inkluderar nästan 1 miljon individer i åldrarna 40-89 år och omfattar 12,7 miljoner personår, visar att ett starkt positivt samband föreligger inom varje 10-årsperiod för både kvinnor och män, mellan risken att avlida i kardiovaskulär sjukdom (och totalt) vid BT-nivåer från 115/75 mm Hg, dvs även vid BT-nivåer som betraktas som normala. En ökning av det systoliska blodtrycket med 20 mm Hg eller det diastoliska blodtrycket med 10 mm Hg över nivån 115/75 mm Hg efter 40 års ålder, beräknas fördubbla risken att avlida i kardiovaskulär sjukdom.

Enligt *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC7), är normalt BT <120/80 mm Hg, medan BT 120-139/80-89 mm Hg klassificeras som "pre-hypertension". Cirka 75-80 % av patienter med högre BT är även belastade med andra kardiovaskulära riskfaktorer. I likhet med övriga riktlinjer rekommenderas i JNC7 att all behandling individualiseras och inleds med livsstilsförändringar. De flesta patienter behöver fler än ett antihypertensivt medel. Medel nummer två är beroende av samtidig förekomst av andra kardiovaskulära tillstånd. Vidare påpekades att förekomst av mikroalbuminuri, kronisk njursjukdom och diabetes ur risk-synpunkt är ekvivalent med koronar hjärtsjukdom. Weir menade att ordet "hypertoni" saknar mening och bör utgå och att mål-BT bör definieras för varje enskild patient.

Vid aktivering av RAAS ökar angiotensin II (AII) såväl i cirkulationen som lokalt i olika vävnader, med bland annat strukturella och funktionella kärlförändringar som följd. Tidig BT-kontroll och farmakologisk hämning av RAAS förespråkades för att nå optimal kärlskyddande effekt. Som "hårda" effektmått i interventionsstudier brukar användas total kardiovaskulär mortalitet, hjärtinfarkt, hjärtsvikt, slaganfall, njursjukdom i slutstadiet eller fördubblat serumkreatinin, medan "mjuka" effektmått är minskad albuminutsöndring, regress av vänsterkammahypertrofi, lägre incidens nydiagnostiserad diabetes och lägre incidens hjärtsvikt. Positiv behandlingseffekt på dessa "surrogatmått" talar för att utvecklingen av organskada

Figur 1. RAAS-hämmande vs icke RAAS-hämmande regimer

	HOPE N=9.297	ALLHAT N=33.257	LIFE N=9.193	VALUE N=15.245	ASCOT N=19.257
Ålder (år)	66	67	67	67	63
Koronarsjukdom (%)	80	25	16	46	17
Diabetes	39	35	13	33	27
Systolisk BT-skilnad	3 mm Hg	2-4 mm Hg	1,3 mm Hg	2,5 mm Hg	2,7 mm Hg
Störst BT-sänkning	RAAS-regimen	Icke RAAS-regimen	RAAS-regimen	Icke RAAS-regimen	RAAS-regimen
Kardiovaskulär mortalitet	-26 %	Ingen skillnad	-13 %	Ingen skillnad	-24 %
Surrogateffekter					
Minskad vänsterkammahypertrofi	Inte redovisat	Inte redovisat	Ja	Inte redovisat	Inte redovisat
Minskad albuminutsöndring	Ja	Inte redovisat	Ja	Inte redovisat	Inte redovisat
Utveckling av ny diabetes	-34 %	-43 %	-25 %	-23 %	-30 %
Utveckling av hjärtsvikt	-23 %	-20 %	Ingen skillnad	-11 % (ns)	-16 % (ns)

bromsas. Med referens till resultaten i välkända undersökningar som HOPE, ALLHAT, LIFE, VALUE och ASCOT på ett stort antal patienter, i vilka effekterna av RAAS-hämmande regimer jämförs med icke RAAS-hämmande regimer på såväl hårda som mjuka effektmått, rekommenderades både BT-sänkning och hämning av RAAS. (se figur 1)

Weir refererade även data från undersökningar på patienter med kronisk njursjukdom, med eller utan diabetes typ 2. Med tiden utvecklas hos dessa patienter allt tydligare ett starkt samband mellan systoliskt BT och risken att fördubbla serumkreatinin eller utveckla njursjukdom i slutstadiet. På grund av en hög komplikationsrisk är aggressiv antihypertensiv behandling särskilt angelägen för dessa patientgrupper. Flera studier visar att RAAS-hämning bromsar progressen av njursjukdom hos patienter med hypertoni, diabetes, kreatinintegring och förhöjd albuminutsöndring. Jämförelse har även gjorts med andra typer av BT-sänkande medel, varvid BT-kontrollen varit likvärdig med dessa. Att den renoprotektiva effekten av RAAS-hämning åtminstone delvis kan hänga samman med effekter som är oberoende av BT-sänkning kan därför inte uteslutas.

Vad är optimal dosrespons för att förebygga kardiovaskulära och renala händelser vid RAAS-hämning? En rad uppmärksammade studier ger stöd för att högre måldoser av t ex ARB ger en mer uttalad neuro-endokrin hämning och därmed en bättre klinisk effekt. I positiva studier med ARB har högre dagsdoser använts, inom hypertoni (LIFE, losartan

100 mg), hjärtsvikt (Val-HeFT, valsartan 320 mg, CHARM, kandesartan 32 mg), hjärtinfarkt (VALIANT, 320 mg) och diabetesnefropati (IDNT, irbesartan 300 mg, IRMA-2, irbesartan 300 mg, RENAAL, losartan 100 mg), medan lägre doser har använts i studier där resultaten inte har varit lika uppmuntrande inom hypertoni (SCOPE, kandesartan 8-16 mg, VALUE, valsartan 80-160 mg), hjärtsvikt (ELITE II, losartan 50 mg) och hjärtinfarkt (OPTIMAAL, losartan 50 mg). Efter presentation av data som visar att kombination av ACE-hämmare och ARB ger en mer uttalad klinisk effekt än när medlen ges var för sig, återkom Weir till de inledande frågorna. Till vilken nivå skall BT sänkas? Skall alla patienter behandlas med RAAS-hämmande medel? Ger kombinationen av BT-reduktion och RAAS-hämning optimal effekt? Efter den övertygande presentationen var det lätt att avge svaren – mål-BT bör vara <120/80 mm Hg, det stora flertalet patienter med högt BT behöver fler än ett antihypertensivt medel för att nå tillfredsställande BT-kontroll och ett av dessa bör vara en RAAS-hämmare. För optimal organprotektion bör således både BT-sänkning och RAAS-hämning användas.

RAAS – ett fascinerande neuro-endokrint system

NORMAN HOLLENBERG, Boston, talade om "The Promise of Renin Inhibition: Scientific and Clinical Considerations". Kunskapen om den roll som hämning av angiotensin converting enzyme (ACE) spelar vid behandling av sjukdomar i det kardiovaskulära systemet har kommit att bli ett av de största medicinska fram- ►



CRESTOR ger mer

sänkning av LDL-C än atorvastatin och är ett mer kostnadseffektivt alternativ till patienter som inte når behandlingsmål med simvastatin.¹⁻⁵

CRESTOR sänker LDL-C signifikant mer effektivt än atorvastatin.¹⁻⁴ Eftersom priset för dessa båda läkemedel är detsamma, mg för mg,⁵ är CRESTOR det mer kostnadseffektiva alternativet. Dessutom höjer CRESTOR HDL-C effektivt över hela dosintervall.^{1,4}

Sedan introduktionen 2003 har över 6,5 miljoner patienter behandlats med CRESTOR.⁶



CRESTOR[®]
rosuvastatin

Läkemedelsförmånsnämnden har beslutat att subvention av CRESTOR föreligger i de fall patienten inte når behandlingsmålet med simvastatin. För information om LFN:s beslut, se www.lfn.se CRESTOR (rosuvastatin). Kolesterol synteshämmare. Tablett 5, 10, 20 och 40 mg. Hyperkolesterolemi och dyslipidemi. CRESTOR 10 mg är startdos för de flesta patienter. 5 mg är rekommenderad startdos för patienter med asiatiskt ursprung samt patienter med ökad risk för muskelsvikt. Om nödvändigt kan dosjustering till nästa dos göras efter 4 veckor. Dosjustering till dosen 40 mg bör endast göras hos patienter med svår hyperkolesterolemi och hög risk för kardiovaskulär sjukdom som inte når behandlingsmål med 20 mg och som inte har ökad risk för muskelsvikt. Samråd med specialist samt rutinuppföljning rekommenderas när behandling med 40 mg startas. Faktorer som predisponerar för myopati/rabdomyolys är: tidigare muskelsjukdom eller årtlighet av sådan sjukdom, tidigare muskelsymtom vid behandling med annan statin eller fibrat, hypotyreos, nedsatt njurfunktion, alkoholmissbruk, situationer där ökade plasmakoncentrationer kan uppstå, ålder >70 år, samtidig användning av fibrater. För vidare information se FASS.se CRESTOR är ett registrerat varumärke som ägs av AstraZeneca. Licensierat av Shionogi & Co.Ltd, Osaka, Japan. REFERENSER: 1. Jones PH et al. Am J Cardiol 2003;92:152-60. 2. Shepherd J et al. Am J Cardiol 2003;91(suppl.):11c-19c. 3. Schuster H et al. J Am Coll Cardiol 2003 (suppl):227A-228A. Abstract 1010-149. 4. Schneck DW et al. Am J Cardiol 2003;91:33-41. 5. www.fass.se 6. Data on file, mars 2006.

► stegen de senaste dekaderna. Hollenberg beskrev RAAS som ett komplext neuroendokrint system samt fokuserade på den roll som prorenin och renin spelar för renin-angiotensin-kaskaden. Senare tids forskning har visat att det finns intrarenala receptorer som aktiveras av både prorenin och renin. Detta är en fascinerande upptäckt, vars kliniska betydelse ännu inte är klarlagd. RAAS är kanske det viktigaste reglersystemet för tryck, volym och elektrolytbalans. Likaväl som renin spelar en viktig roll vid systemets aktivering, är angiotensin II (AII) en nyckelsubstans för följderna av denna aktivering. Renin bildas, lagras och frisätts från de juxtaglomerulära cellerna som härstammar från glatta muskelceller lokaliserade i kärlväggen nära slutet av njurarnas afferenta arterioler där de gränsar till glome-

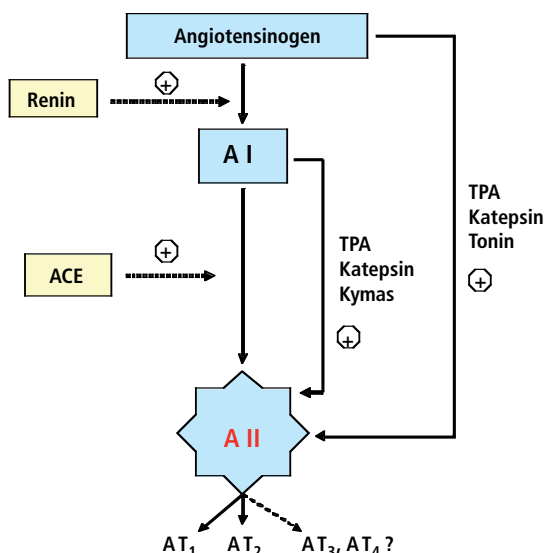
rulus och makula densa. Via renin-mRNA bildas initialt en intermediär form preprorenin, från vilket 23 aminosyror spjälkas av och ett inaktivt prorenin produceras. Från detta spjälkas ytterligare 43 aminosyror och en enzymatisk biologiskt aktiv form av renin bestående av 340 aminosyror bildas. Hollenberg refererade även till ett par studier, som visade ett klart samband mellan höga proreninnivåer i plasma och risken att utveckla både retinopati och nefropati hos patienter med diabetes. Normalt frisätts renin i cirkulationen och svarar där för en basal plasmarenin-aktivitet (PRA) och cirkulerande mängd AII. Basalt finns även 2-5 gånger så höga nivåer prorenin som renin i cirkulationen. När sekretionen av aktivt renin stimuleras tenderar mängden cirkulerande inaktivt renin att

minska. Viktigaste mekanismen för frisättning av aktivt renin anses vara svaret på minskat renalt perfusionsstryck via baroreceptorer i afferenta arterioli. Vidare är de juxtaglomerulära cellerna direkt innervade av sympatiska nerver, som vid stimulering medierar frisättning av renin via adrenerga β_1 -receptorer framförallt vid behov av akut RAAS-aktivering, t ex i samband med stress. Ett kroniskt adaptativt system för reninfrisättning är lokaliserat till makula densa, som vid minskad tillgång till natrium via flera feedback-mekanismer stimulerar reninsekretionen.

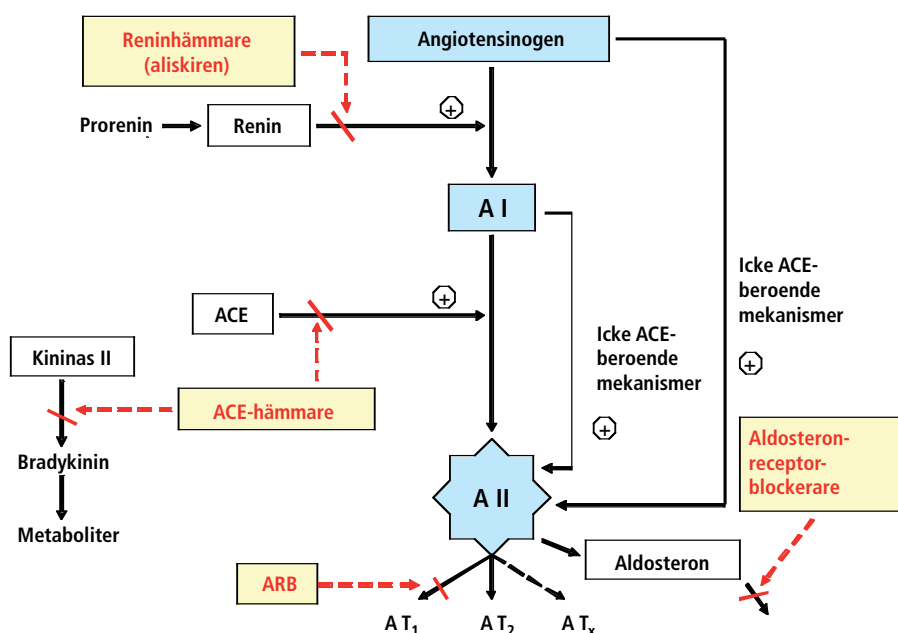
Angiotensinogen är ett protein som bildas företrädesvis i hepatocyter, men har på senare tid även påvisats i fettväven. Denna polypeptid är substrat för och interagerar med aktivt renin varvid bildas den inaktiva decapeptiden angiotensin I (AI), som i sin tur påverkas av ACE, vilket resulterar i produktion av okta-peptiden AII, som har en lång rad direkta och indirekta fysiologiska och patofysiologiska effekter på det kardiovaskulära systemet men även i andra organsystem. ACE kan bidra till BT-stegring dels genom konvertering av AI till AII och dels genom att inducera inaktivering av den vasodilaterande substansen bradykinin. AII kan höja BT via endotelinfrisättning och vasokonstriktion, men även via en rad andra mekanismer. AII har såväl direkta renala effekter som ökar absorptionen av salt och vatten, som indirekta effekter genom att öka frisättningen av aldosteron som i sin tur stimulerar natrium- och vattenretention samt utsöndringen av kalium. AII har även flera centrala effekter, genom att aktivera sympatikus, stimulera törst och öka ADH-sekretionen. AII är även involverat i den aterosklerotiska processen, utveckling av kärlskada, celltillväxt, kardiovaskulär hypertrofi och ökad syntes av PAI-1, och spelar således en viktig roll i utvecklingen av en rad kardiovaskulära sjukdomstillstånd som hypertoni, njursjukdom, vänsterkammarhypertrofi, hjärtsvikt och ischemisk hjärtsjukdom.

Både AI och AII kan bildas via enzymatiska mekanismer som involverar kymaser, katepsin, tonin, trypsin och TPA, oberoende av ACE. Studier från senare tid talar för att upp till 40 % av AII lokalt i kärl, hjärta och njurar bildas via framförallt kymas men även andra enzymer. I aterosklerotiska kärl är kymas-medie-rad AII-bildning än mer uttalad. Det anses även att den lokala AII-produktionen, åtminstone under normala förhållanden, är beroende av att renalt renin tas upp från cirkulationen. AII utövar sina effekter via AII-receptorer av typ 1 (AT_1 -receptorer) och typ 2 (AT_2 -receptorer). Det är inte klarlagt om det finns ytterligare undergrup-

Figur 2. Mekanismer för AII-produktion



Figur 3. Farmakologisk hämning av RAAS



per av dessa receptortyper. Även AII-receptorer av typ 3 och 4 har identifierats, men dessas funktion är i det närmaste okänd. De flesta ogynnsamma kardiovaskulära och andra effekter av AII anses vara medierade via AT_1 -receptorn. Om AT_2 -receptorn vet man mindre, men den förekommer fram-förallt under fosterlivet och har även påvisats hos vuxna i kärlendotel, hjärta, njurar, hjärna och andra organ. Stimulering av AT_2 -receptorn tycks motverka ogynnsamma effekter som medieras av AT_1 -receptorn och inducerar vasodilatation och natriures samt hämmar celltillväxt och utveckling av hypertrofi (se figur 2).

RAAS kan hämmas farmakologiskt på olika nivåer och det kliniska värdet av läkemedel som hämmar detta neuroendokrina system är odiskutabelt. ACE-hämmare minskar produktionen av AII genom att minska ACE-inducerad konvertering av AI till AII men minskar även ACE-inducerad nedbrytning av bradykinin, som bildas via interaktion mellan kallikrein och kininogen. De effekter av AII som bildats oberoende av ACE, kan inte motverkas av ACE-hämmare, men väl av ARB som binds direkt till AII-receptorerna.

Denna skillnad mellan medlen medför inte att ARB sänker BT effektivare än ACE-hämmare, men kan vara förklaringen till att ARB tolereras bättre av patienterna. Detta gäller särskilt improduktiv hosta och angioödem, vilket anses bero på att ARB till skillnad från ACE-hämmare inte bidrar till ökad ansamling av bradykinin. ARB verkar genom att selektivt binda sig till AT_1 -receptorn, medan AT_2 -receptorn samtidigt är tillgänglig för stimulering av AII.

Försök att utveckla medel med direkt reninhämmande effekt har pågått i flera decennier. Angiotensinogenanaloger som kompetitivt binds till renin har prövats, likaså antikroppar mot renin. Ett flertal substanser som remikiren, enalkiren, zankiren, ciprokiren och terlakiren har tidigare testats, men dessa har varit behäftade med olika problem och givit otillräcklig klinisk effekt. Mot denna bakgrund är det upp-muntrande att den första icke-peptida reninhämmande aliskiren nu är under utveckling. Erfarenheterna med aliskiren är lovande (se figur 3).

Reninhämning – steget före ACE-hämmare och ARB

MICHAEL WEBER, New York, höll som alltid en uppskattad presentation, denna gång med titeln *"Differing Therapeutic Strategies to Inhibit the RAAS"*. Inledningsvis refererades en klassisk undersökning, som visar att PRA är en oberoende prediktor för risken att drabbas av hjärtinfarkt bland patienter med

hyper-toni. Vidare framhölls att prorenin har visats korrelera med albuminutsöndringens svårighetsgrad hos patienter med diabetes typ 2 och att prorenin även korrelerar med förekomsten av retinopati hos dessa patienter. Reninhämning med aliskiren reducerar både AI- och AII-nivåerna och åstadkommer därigenom RAAS-hämning tidigt i renin-angiotensin-kaskaden. Aliskiren har hög affinitet till reninmolekylen och binder sig till en "ficka" i denna, varigenom reninets förmåga att spjälka angiotensinogen går förlorad. Aliskiren har i prekliniska modeller vid jämförelse med andra reninhämmare visats vara den mest potenta hämmaren av humant renin genom att ge en uttalad reduktion av PRA, AII och BT enligt ett dosberoende mönster. Den biologiska tillgängligheten efter peroral tillförsel är endast ca 2,6 %, men detta kompenseras av substansens övriga farmakologiska egenskaper. Maximal plasmakoncentration nås 2-4 timmar efter peroralt intag och halveringstiden är 25-30 timmar. Effektdurationen är lång och kliniskt relevant BT-sänkning fås 24 timmar med endos-regim. Aliskiren metaboliseras i ringa utsträckning (ca 10-12 %).

Aliskiren ingår i ett omfattande kliniskt prövningsprogram och resultat från en rad studier, av både mekanistiskt och kliniskt intresse presenterades. Den RAAS-hämmande effekten av aliskiren har jämförts med den av ARB. I en undersökning randomiserades 12 normotensiva friska män med måttligt reducerat saltintag, till dubbelblind crossoverbehandling med singeldoser av aliskiren 300 mg, valsartan 160 mg, kombinationen av aliskiren 150 mg plus valsartan 80 mg respektive placebo. PRA, AI och AII reducerades signifikant under 48 timmar med aliskiren 300 mg. Kompensatorisk reninfrisättning, sannolikt medierad via feedback-mekanism som svar på minskad tillgång till AII, var mer uttalad och urinutsöndringen av aldosteron reducerades under längre tid med aliskiren 300 mg, jämfört med valsartan 160 mg. Med kombinationen av de båda medlen erhöles

Figur 4. Förändring av 24 tim ambulatoriskt BT och PRA

	Aliskiren				Losartan
	37,5 mg n=39	75 mg n=41	150 mg n=41	300 mg N=40	100 mg n=36
Reduktion av Ambulatoriskt Systoliskt BT (mm Hg)	-0,4	-5,3 *	-8,0 *	-11,0 *	-10,9 *
Reduktion av Ambulatoriskt Systoliskt BT (mm Hg)	-55 **	-60 **	-77 **	-83 **	+110 **

* $p=0.0002$, ** $p=0.0008$

ingen signifikant ökning av PRA, AI och AII, medan effekterna på renin och aldosteronutsöndring var likvärdiga med de som erhöles med aliskiren 300 mg, men mer uttalade än med valsartan 160 mg. Effekten på BT av kombinationen och de högre doserna av medlen var likvärdig. Kombinationen hade en synergistisk effekt på reninfrisättningen. Studien visar att aliskiren enbart eller tillsammans med valsartan har en lång effektduration och att kombination av medlen ger en fullständig RAAS-hämning än när medlen används var för sig. Resultatet talar således för att kombinerad RAAS-hämning kan göra det möjligt att använda lägre doser av varje medel för att åstadkomma en effektivare och långvarig RAAS-hämning.

I en annan studie jämfördes effekten av aliskiren med den av losartan, på 226 kvinnor och män, 21-70 år, med hypertoni (ambulatoriskt systoliskt BT dagtid (09.00-21.00) i medel >140 mm Hg). Patienterna randomiserades till 4 veckors dubbelblind behandling med aliskiren i dagsdoser om 37,5 mg (n=39), 75 mg (n=41), 150 mg (n=41) och 300 mg (n=40) eller losartan 100 mg. Preparaten doserades en gång dagligen. Aliskiren reducerade ambulatoriskt mätt systoliskt BT under dagtid enligt ett dosberoende mönster. Med dagsdosen 37,5 mg erhöles i medel ingen signifikant BT-sänkande effekt, medan doserna 75 mg, 150 mg och 300 mg aliskiren och 100 mg losartan reducerade ambulatoriskt mätt systoliskt BT under dagtid med 5,3 mm Hg, 8 mm Hg, 11 mm Hg respektive 11 mm Hg ($P=0.0002$). Skillnaden mellan de tre högsta doserna aliskiren och losartan var inte statistiskt signifikant. PRA minskade signifikant med alla doser aliskiren, men ökade kraftigt med losartan ($P=0.0008$). (Se figur 4)

Studien visar att aliskiren sänker ambulatoriskt mätt systoliskt BT under dagtid enligt ett dosberoende mönster och vidare att denna effekt är likvärdig med den effekt som fås med losartan. Den visar vidare att de båda RAAS-hämmarna har diametralt motsatt inverkan på PRA.



Figur 5. Förändring av 24 tim ambulatoriskt BT

	Placebo (n=53)	Aliskiren (endosregim)		
		150 mg (n=52)	300 mg (n=56)	600 mg (n=55)
Systoliskt BT mm Hg	1.75 ± 0.95	11.39 ± 1.31	10.52 ± 1.29	11.67 ± 1.29
Diastoliskt BT mm Hg	1.61 ± 0.67	8.16 ± 0.92	7.56 ± 0.90	9.04 ± 0.91

* Aliskiren vs placebo, alla värden p <0.0001)

► I en större dosresponsstudie randomiserades 672 kvinnor och män med hypertoni (diastoliskt BT 95-110 mm Hg) efter 2-4 veckors inledande placeboperiod till 8 veckors dubbelblind behandling med aliskiren i dagsdoser om 150 mg, 300 mg, 600 mg eller placebo. Den BT-sänkande effekten av aliskiren var signifikant mer uttalad på alla dosnivåer under 24 timmar, jämfört med placebo.

Detta gällde såväl systoliskt som diastoliskt BT (13,0/10,3 mm Hg, 14,7/11,1 mm Hg respektive 15,8/ 12,5 mm Hg vs 3,8/4,9 mm Hg). Studien visar att aliskiren sänker BT effektivt under 24 timmar, jämfört med placebo och att preparatets dosresponskurva är relativt flack. I en subgrupp om 216 patienter, gjordes även 24 timmars ambulatorisk BT-mätning initialt och efter 8 veckors behandling med aliskiren i dags-doser om 150 mg, 300 mg, 600 mg eller placebo. Alla dosnivåer av Aliskiren reducerade såväl systoliskt som diastoliskt ambulatoriskt mätt BT under 24 timmar, jämfört med placebo, även under de kritiska morgontimmarna före nästa dosering. Undersökningen bekräftar att aliskiren givet i endosregim reducerar BT under 24 timmar och således har en lång effektduration. (Se figur 5)

Aliskiren har även jämförts med irbesartan, varvid 652 kvinnor och män med hypertoni (95-110 mm Hg) randomiserades till 8 veckors dubbelblind behandling med dagsdoserna 150 mg, 300 mg eller 600 mg aliskiren, 150 mg irbesartan eller placebo. Alla dosnivåer aliskiren reducerade både systoliskt och diastoliskt BT signifikant mer än placebo (11,4/9,3 mm Hg, 15,8/11,8 mm Hg respektive 15,7/11,5 mm Hg vs 5,3/6,3 mm Hg). Den BT-sänkande effekten av aliskiren 150 mg var likvärdig med den av irbesartan 150 mg, medan både 300 mg och 600 mg aliskiren sänkte BT signifikant mer än irbesartan 150 mg. Andelen responders som nådde BT <140/90 mm Hg var signifikant större med både aliskiren 150 mg och irbesartan 150 mg, jämfört med placebo (38 % och 34 % vs 21 %). Andelen responders var även signifikant

större med aliskiren 300 mg och 600 mg, jämfört med irbesartan 150 mg (50 % och 46 % vs 34 %). Studien visar att den BT-sänkande effekten av aliskiren var jämförbar med den av irbesartan. Alla dosregimer tolererades lika väl och antalet oönskade effekter var på placebonivå, med huvudvärk, yrsel och diarré som vanligaste biverkan.

Under ASH-mötet presenterades även en undersökning där aliskiren både jämfördes och kombinerades med hydroklortiazid. Efter 2-4 veckors runinperiod med placebo, randomiserades inte mindre än 2.776 kvinnor och män, medelålder 54 år, med hypertoni (diastoliskt BT 95-110 mm Hg), till 8 veckors dubbelblind behandling med aliskiren 75 mg, 150 mg eller 300 mg, hydroklortiazid 6,25 mg, 12,5 mg eller 25 mg, aliskiren plus hydroklortiazid eller placebo, enligt en faktoriell design. Alla regimer gavs i endos till 173-194 patienter. Alla dagsdoser aliskiren i monoterapi (75-300 mg) reducerade BT signifikant mer än placebo (9,4/8,7 mm Hg, 12,2/8,9 mm Hg, 15,7/10,3 mm Hg vs 7,5/6,9 mm Hg). Detsamma gällde för hydroklortiazid (6,25-25 mg, 11,0/9,1 mm Hg, 13,9/10,1 mm Hg, 14,3/9,4 mm Hg vs 7,5/6,9 mm Hg). Den BT-sänkande effekten av kombinationsterapi var signifikant mer uttalad, jämfört med monoterapi. Störst effekt erhöles som väntat med kombinationer av de högsta doserna (300/25 mg: 21,2/ 14,3 mm Hg, 300/12,5 mg: 19,8/13,9 mm Hg, 150/25 mg: 19,5/12,7 mm Hg och 75/25 mg: 17,3/11,5 mm Hg, p<0.0001 i samtliga fall). Antalet responders (diastoliskt BT <90 mm Hg eller reduktion >10 mm Hg) var signifikant större med aliskiren 300 mg (64 %) och alla kombinationer (58-81 %), än med placebo (46 %), p<0.05. Behandlingen tolererades relativt väl.

Antalet rapporterade oönskade effekter var ungefär detsamma i behandlingsgrupperna (placebo 44 %, aliskiren 37-39 %, hydroklortiazid 39-42 %, kombinationen 35-45 %). Antalet patienter där behandlingen avbröts på grund av oönskade effekter varierade mellan 0 och 4,4 % i behandlingsgrup-

perna. Studien visar att aliskiren är ett effektivt BT-sänkande medel i monoterapi och vidare att preparatet är lämpligt att använda i kombination med hydroklortiazid, varvid den antihypertensiva effekten förstärks signifikant.

Aliskiren värderas även på hypertensiva patienter med stabil hjärtsvikt (NYHA II-IV). "Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment" (ALOFT) är en pilotstudie, där syftet är att undersöka om den kliniska situationen hos patienter med både hypertoni och hjärtsvikt som behandlas med standardterapi, förbättras om patienterna får tilläggsbehandling med aliskiren. Ca 300 kvinnor och män randomiserades till 3 månaders dubbelblind behandling med aliskiren 150 mgx1 eller placebo. Primärt studeras säkerhet och tolerabilitet. Sekundära effektmått är behandlingens inverkan på biokemiska markörer som natriuretiska peptider (NT-proBNP, BNP) och aldosteron samt patienternas funktionsförmåga och BT. Även ekokardiografisk undersökning görs. Effekten av aliskiren på olika surrogatmått som vänsterkammahypertrofi och proteinutsöndring värderas även. I flera av studierna görs direkta jämförelser mellan aliskiren och ARB och i flera undersökningar kombineras preparatet med ARB. Därtill kan läggas att flera stora primär- och sekundärpreventiva är planerade och beräknas vara slutförda år 2011-2013.

Weber sammanfattade med att aliskiren är det första nya antihypertensiva medlet sedan introduktionen av ARB i mitten av 1990-talet. Preparatet är den första peroralt användbara reninhämmaren och ger enligt ett dosberoende mönster en uttalad reduktion av PRA, AI och AII. Aliskiren sänker BT likvärdigt med andra RAAS-hämmare och vid kombination med dessa eller diuretika förstärks den antihypertensiva effekten, utan att avkall på tolerabiliteten behöver göras. Aliskiren har en lång effektduration som ger kliniskt relevant antihypertensiv effekt under 24 timmar och är därför lämpligt att använda i endos. Det sammanfattande intrycket är att aliskiren är en spännande substans som hämmar RAAS på ett sätt som skiljer sig från idag befintliga RAAS-hämmare. Preparatet prövas även på patienter med hjärtsvikt och på patienter med diabetes. Framtida studier får visa vilka fördelar som står att vinna genom att hämma RAAS "at the point of activation" och vilken inverkan reninhämning med aliskiren har på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Mot bakgrund av hittills gjorda erfarenheter tycks emellertid preparatet ha goda förutsättningar att bli medlem i den kardiovaskulära terapiarsenalen. ■

CARDIAC MEMORY STUDIES IN TWO HUMAN MODELS

Liliane Wecke disputerade 3:e mars 2006 vid Karolinska institutet med en avhandling om kardiellt minne. Arbetet har handletts av professor Lennart Bergfeldt. Liliane Wecke är verksam vid hjärtkliniken på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna.

Introduktion

Kardiellt minne – Cardiac Memory – är ett begrepp som myntats av den argentinske kardiologen Maurice Rosenbaum 1982, för att beskriva en viss typ av T-vågsförändringar.

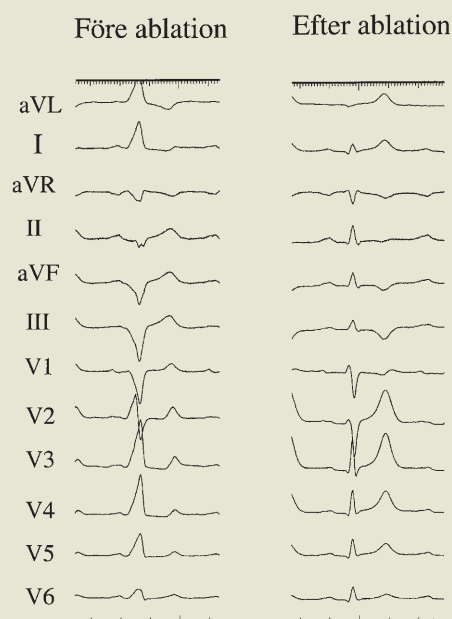
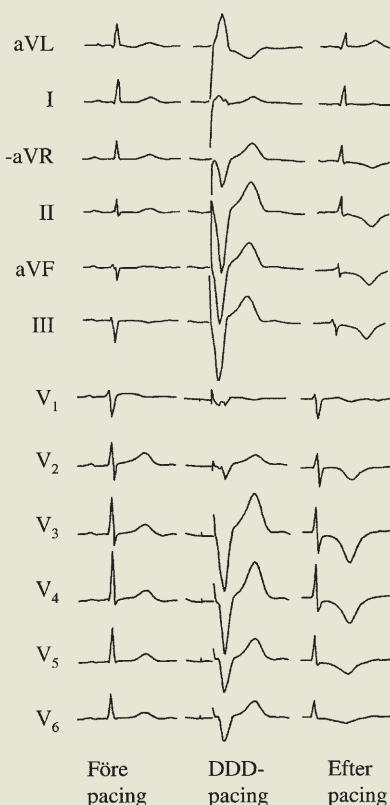
Negativa T-vågor på EKG betraktades fram till 1960-talet som uttryck för ischemi, även om patienten varken hade symptom på eller riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom. Chatterje et al rapporterade emellertid 1969 om T-negativitet efter perioder av högerkammarpacing och senare beskrevs T-negativitet efter övergående vänster grenblock (LBBB) samt efter perioder av preexcitation hos patienter med Wolff-Parkinson-Whites syndrom (WPW-syndrom). Dessa T-negativiteter kom att betraktas som kuriosa, men ovan beskrivna situationer har en sak gemensamt: hjärtats kammare har under en viss tid aktiverats (depolariserats) i en annan ordning än normalt (beroende på pacing, LBBB eller preexcitation), och när aktiveringsmönstret åter normaliseras ses en T-negativitet som långsamt avklingar.

Rosenbaum och hans medarbetare upptäckte att upprepade perioder av kammarpacing ledde till mer uttalade T-vågsförändringar, en form av "accumulation" som även ses hos minnesfunktionen i hjärnan. Detta, i kombination med att negativa T-vågor under normal aktivering uppträdde i de EKG-avledningarna som uppvisade negativa QRS-komplex under kammarpacing, dvs T-vågen "minde" det tidigare förändrade QRS-komplexet, gav fenomenet namnet "Cardiac memory".

Kardiellt minne föreligger således när T-vågens vektor följer QRS-vektorn under det tidigare förändrade aktiveringsmönstret, vilket på EKG tydligast ses som negativa T-vågor vid normal depolarisation som föregåtts av en period av förändrat depolarisationsmönster (Se Figur 1). T-vågen normaliseras successivt vid fortsatt normal kammaraktivering.

Studier av tänkbara mekanismer för kardiellt minne har utförts i en djurmodell av

Figur 1a. EKG som visar kardiellt minne efter högerkammarpacing. Längst till vänster EKG före pacemakerimplantation, i mitten EKG under högerkammarpacing och till höger EKG vid normal AV-överledning efter 7 veckors kammarpacing, dvs. vid kardiellt minne. T-vågs-vektorn vid kardiellt minne följer ("minns") QRS-vektorn under pacing. Utan kännedom om patientens anamnes kan detta EKG väcka misstanke om utbredd ischemi. Modifierad från Nowinski K, Wecke L, Gadler F, et al. *PACE* 2005;28:561-567.



Figur 1b. EKG före och omedelbart efter ablation av en posteroseptal accessorisk bana hos en patient med WPW-syndrom. Före ablationen syns negativa delta-vågor i avledningarna II, aVF, III och V1. I samma avledningar syns negativa T-vågor efter ablationen, dvs. kardiellt minne. Utan kännedom om patientens anamnes kan detta EKG väcka misstanke om inferior/diafragmal ischemi. Modifierad från Aunes-Janson M, Wecke L, Lurje L, et al. *Int J Cardiol* 2006;106:75-81.

kanaler som sannolikt är involverade är angiotensin II, gap junctions, kalciumkanaler, kaliumkanalen svarande för Ito (transient outward current) som ger upphov till fas 1 i aktionspotentialen samt troligen ytterligare kaliumkanaler.

Avhandlingens målsättning var att studera förekomst, utveckling och avveckling av kardiellt minne hos människa i två olika modeller, kammarpacing och ablation av WPW-syndrom.

I pacingmodellen kan både utveckling och avveckling av kardiellt minne studeras, eftersom pacingen kan slås på och av. Vi ville också jämföra humandata med tidigare data från hund. WPW-modellen är en för människa unik modell med en medfödd förändrad

pacing på hund av professor Rosens grupp vid Columbia University i New York. Troligen leder kammarpacing till en förändring i "stress-strain relationship", vilket aktiverar olika kardiella signalsystem som i sin tur leder till modifiering av jonkanaler (troligen genom fosforylering), samt även ändrat genuttryck resulterande i en förändrad proteinsyntes. Signalsystem och jon-

► aktivering, som i många fall varit livslång.

För att lättare kunna kvantifiera elektriska förändringar samt för att kunna se förändringar i samtliga riktningar använde vi vektorkardiografi (VKG) istället för konventionellt EKG. Förutom analys av den maximala T-vektorns längd och riktning i tre dimensioner, analyserades morfologin av T-vektorns loop. Se Figur 2.

Delarbete I och II:

Utveckling (fas 1) och avveckling (fas 2) av kardiellt minne studerades i en grupp patienter som erhöll DDDR-pacemaker på grund

av symptomatisk sinusbradykardi. EKG och VKG registrerades dygnet före pacemakerimplantationen (baseline). Efter implantationen programmerades pacemakern till ett kort AV-intervall för att uppnå maximal preexcitation vid högerkammarpacing. Vid varje återbesök avlästes pacemakerns diagnostikregister för information om procent pacing sedan förra besöket, varefter pacemakern tillfälligt programmerades om till AAI-mode för att erhålla normal aktivering av kammaren och EKG/VKG registrerades.

Den första gruppen (LT=long term, 14 patienter) följdes dagen efter implantationen

och sedan en gång per vecka i 5-8 veckors tid. Då det kardiella minnet utvecklades mycket snabbare än förväntat utifrån djurexperiment, inkluderades ytterligare 6 patienter (ST=short term), vilka följdes dagligen veckan efter pacemakerimplantationen.

Under fas 2 programmerades pacemakern till ett för varje patient optimalt AV-intervall för att minimera andelen högerkammarpacing, och patienterna kom på ett sista återbesök efter 4-5 veckor.

EKG analyserades både kvalitativt (delarbete I) och kvantitativt (delarbete II) med mätning av QRS, QT, QTc, JT och JTc under både normal AV-överledning och under kammarpacing.

VKG analyserades med avseende på den maximala T-vektorns amplitud och riktning i rummen samt T-loops morfologi.

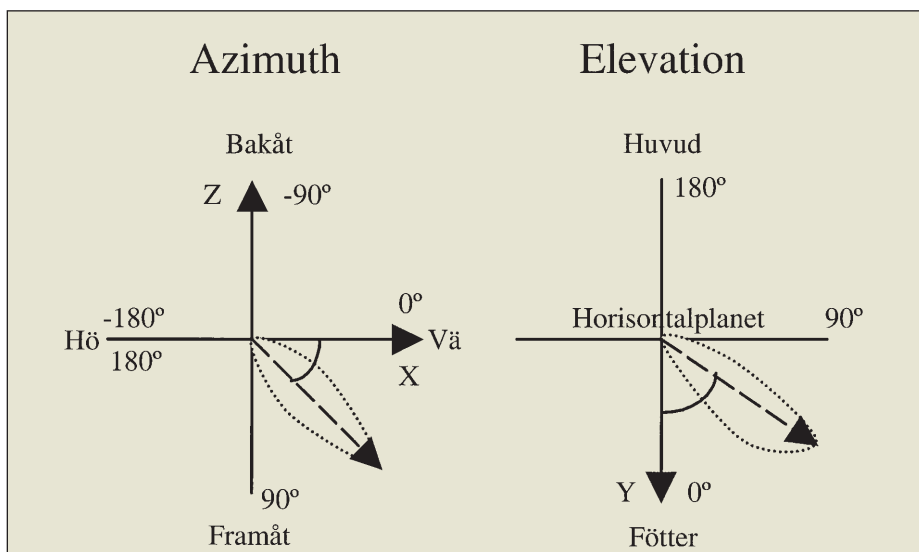
Resultat: Redan efter ett dygn med högerkammarpacing sågs repolarisationsförändringar under normal AV-överledning i form av en minskning av maximala T-vektorns amplitud och T-loops area. I medeltal ett dygn senare utvecklades negativa T-vågor på EKG. Efter ytterligare i medeltal två dygn förändrades den maximala T-vektorns riktning i rummen (T-elevation och T-azimuth). "Steady-state" värden på EKG och VKG parametrar uppnåddes inom 1 vecka efter pacemakerimplantationen.

QTc vid normal AV-överledning förlängdes med 6 % efter 5-6 veckors kammarpacing jämfört med baseline. I motsats till detta förkortades QTc under kammarpacing med 9 %. Det var ingen skillnad i JTc vid normal AV-överledning och under kammarpacing direkt efter pacemakerimplantationen, men 5-8 veckor senare var JTc under kammarpacing 12 % kortare jämfört med normal AV-överledning.

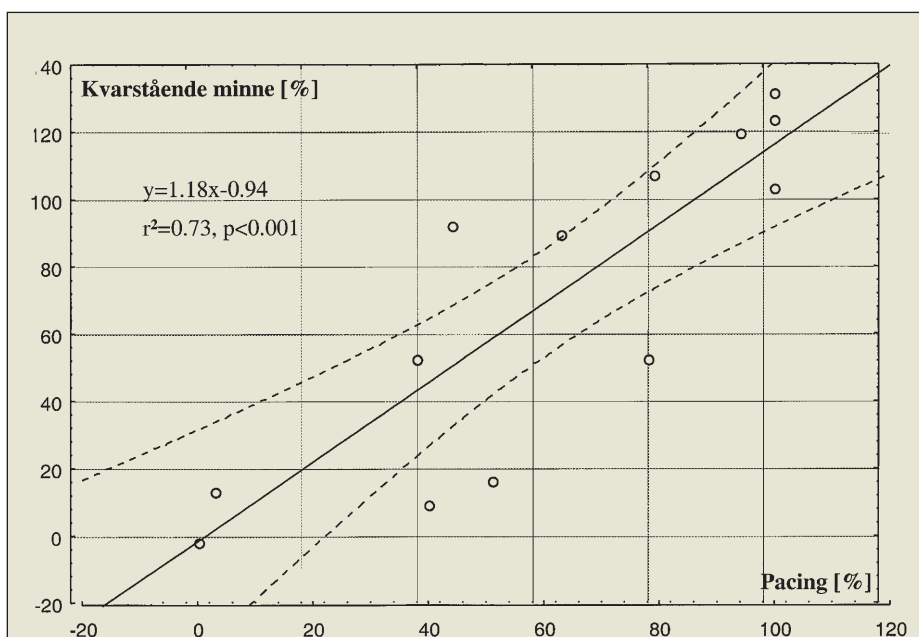
Under fas 2 var patienterna kammarpaced i olika grad, från 100 % av tiden (patienter med AV-block I) till 0 % för dem med helt normal AV-överledning. Det fanns en linjär relation mellan kvarvarande kardiellt minne (i procent av minnet under "steady state") och procent kammarpacing under fas 2 (Se Figur 3). Om kammarpacingen upphörde helt försvann minnet inom 4 veckor.

Delarbete III:

Utvecklingen av kardiellt minne och associerade repolarisationsförändringar jämfördes vid högerkammarpacing av patienter med hypertrof obstruktiv kardiomyopati (HOCM) och strukturellt hjärtfriska. Femton HOCM-patienter jämfördes med LT-gruppen från delarbete I och II (14 patienter). EKG registrerades före pacemakerimplantationen samt efter 3 månaders högerkammarpacing med kort AV-intervall. EKG analyserades kvalitativt



Figur 2: Vektorkardiogram (VKG) av T-vektor-loopen (prickad) och den maximala T-vektorn i rummen (streckad pil). Azimuth definieras som vektorn i horisontalplanet (X-Z-planet) och elevation som vinkeln mellan vektorn och en axel (Y-axeln) som är vinkelrät mot horisontalplanet. Andra vektorparametrar är längden av den maximala vektorn (T-amplitud) samt olika mått på loopens morfologi (Tarea, Tavplan, Tegenv). Modifierad från Wecke L, Gadler F, Linde C, et al. *Heart Rhythm* 2005;2:28-34.



Figur 3: Kvarstående kardiellt minne vid sista besöket (i procent av minnet under "steady state") i förhållande till procent kammarpacing under fas 2. Modifierad från Wecke L, Gadler F, Linde C, et al. *Heart Rhythm* 2005;2:28-34.



Liliane Wecke disputerade i mars i år med avhandlingen *Cardiac Memory Studies in Two Human Models*.

tivt och kvantitativt såsom beskrivits ovan.

Resultat: HOCM-patienterna utvecklade EKG-tecken på kardiellt minne i form av negativa T-vågor på samma sätt som kontrollgruppen (LT-gruppen), men däremot sågs ingen förlängning av QTc under normal AV-överledning.

Delarbete IV

Förekomst och avveckling av kardiellt minne efter ablation av WPW-syndrom med en overt posteroseptal (PS) accessorisk bana studerades retrospektivt hos 125 patienter. Denna grupp valdes eftersom tidigare rapporter från mindre grupper av WPW-patienter talat för att minnesutveckling på EKG efter ablation var tydligast och vanligast vid posteroseptalt belägna extra-banor. Alla tillgängliga EKG upp till 1 år efter ablationsbehandlingen analyserades kvalitativt med avseende på QRS-area och deltavågs-polaritet före ablationen samt T-vågs-polaritet efter ablationen. Dessutom mättes QRS-durationen före och efter ablationen.

Resultat: Kardiellt minne i form av negativa T-vågor inferiort sågs hos 123/125 (98 %) av patienterna inom första dygnet efter ablationsbehandling. Dagen efter ablationen sågs mer uttalade T-vågsförändringar hos patienter äldre än 50 år jämfört med dem yngre än 20 år. En vecka efter ablationsbehandlingen hade 40/49 (82 %) av patienterna fortfarande negativa T-vågor inferiort och hos några patienter fanns T-vågsförändringar kvar även efter 6 månader.

Delarbete V

Förekomsten av kardiellt minne efter WPW-ablation av overta accessoriska banor i olika

lokaliseringer jämfördes i denna prospektiva studie. Enligt tidigare EKG-studier var kardiellt minne vanligare efter ablation av overta PS accessoriska banor än efter overta vänstersidiga laterala (LL) banor (se ovan). Vår hypotes var att detta beror på begränsningar hos EKG att registrera förändringar i samtliga riktningar. Vi valde därför att använda VKG för att jämföra repolarisationsförändringar efter ablation av overta posteroseptala (n=11), overta vänstersidiga laterala (n=6) samt dolda (n=5) accessoriska banor.

EKG och VKG registrerades före samt 3 och 6 timmar efter ablationsbehandlingen, dagen efter samt 1-2 gånger per vecka i upp till 5 veckor, följt av ett sista besök efter 3 månader.

EKG analyserades kvalitativt avseende negativa T-vågor. VKG analyserades kvantitativt avseende den maximala T-vektorns längd och riktning i 3 dimensioner.

Resultat: EKG visade negativa T-vågor inferiort efter ablationen hos alla patienter i gruppen med posteroseptala banor, däremot sågs inga negativa T-vågor i någon avledning vare sig i gruppen med vänstersidig lateral eller i gruppen med dold accessorisk bana.

VKG visade att den maximala T-vektorn ändrades i vertikal riktning (ökad elevation) efter ablation av overta posteroseptala banor och i horisontell riktning (ökad azimuth) efter ablation av overta vänstersidiga laterala banor.

Sammanfattning

- Kardiellt minne ("Cardiac memory") är en form av elektrisk remodellering som uppkommer vid förändrad kammaraktivering (depolarisation). T-vektorn vid efterföljande normal kammaraktivering följer ("minns") QRS-vektorn från det tidigare förändrade aktiveringsmönstret.
- VKG detekterade repolarisationsförändringar inom 24 timmar, dvs. innan T-negativitet kunde ses på EKG. Vid endokardiell högerkammar pacing utvecklades kardiellt minne och uppnådde "steady state" inom 1 vecka. Efter 4 veckors pacing med ett längre AV-intervall kvarstod det kardiella minnet i proportion till procent pacing, en relation som var linjär. Efter 5-8 veckor med full högerkammar pacing tog det upp till 4 veckor för det kardiella minnet att helt försvinna.
- Repolarisationsförändringarna vid kardiellt minne pga. högerkammar pacing var annorlunda hos patienter med HOCM

jämfört med strukturellt hjärtfriska.

- Kardiellt minne sågs efter ablation av overta accessoriska banor oavsett lokalisation. Efter ablation av posteroseptala banor sågs förändringar framförallt i vertikal riktning och efter ablation av vänstersidiga laterala banor framförallt i horisontalplanet. Det kardiella minnet försvann i de flesta fall inom tre månader.

Slutsatser

- Kardiellt minne är troligen en elektrisk anpassningsmekanism hos hjärtat där repolarisationen anpassar sig efter rådande depolarisation i en möjlig antiarytmisk riktning. Vid snabb växling mellan olika aktiveringsmönster finns däremot risk för potentiellt farliga repolarisationsförändringar, vilket förändringar i QT-intervall och T-loops morfologi antyder.
- Analys av VKG i 3 dimensioner, inklusive T-vektor loops morfologi, är en användbar metod för analys av repolarisationsförändringar.
- Fenomenet kardiellt minne är viktigt för kliniker att känna till för att undvika onödiga utredningar av misstänkt ischemi. Förändringarna kan kvarstå i flera månader efter WPW-ablation och livslångt hos pacemakerpatienter med intermittent kammarstimulering.

Implikationer

Kardiellt minne kan ge relativt uttalade repolarisationsförändringar, men dess eventuella kliniska betydelse är fortfarande okänd. Man kan dock reflektera över följande:

- Det är idag väl känt att repolarisationen påverkar arytmirisken och att många antiarytmika verkar genom att påverka repolarisationen.
- Interaktioner mellan läkemedel och kardiellt minne finns beskrivet hos hundar. Vissa läkemedel (ACE-hämmare, angiotensinreceptor-blockare, kalciumblockare, kinidin) påverkar utvecklingen av kardiellt minne, och kardiellt minne kan även påverka effekten av läkemedel (kinidin). Om detta har betydelse för exempelvis pacemakerpatienter som står på antiarytmika är idag okänt.
- Parallellt med utvecklingen av kardiellt minne har man sett tecken på diastolisk dysfunktion efter en vecka med kammar pacing. Likaså visade både MOST- och DAVID-studierna en relation mellan andelen kammar pacing och vårdbehov pga. hjärtsvikt. Huruvida kardiellt minne är ett förstadium till hjärtsvikt eller om det bara är parallella fenomen i vissa kliniska situationer är okänt.



cypHer select™+
Sirolimus-eluting Coronary Stent

**Superior Efficacy & Safety
+ Exeptional Deliverability**

The 4 Dimensions of Exceptional Outcomes



**Only CYPHER SELECT™+ Stent
brings them together**

**Consistently lower late loss, leading to
lower restenosis, TLR and MACE rates**

Proven superiority in a broad range of patients
and complex lesions:

- AMI
- Diabetes
- Long Lesions
- Multi-Vessel Disease
- In-Stent Restenosis
- Small Vessels

Cordis®
a Johnson & Johnson company

Ground breaking, Life changing™

Sirolimus-eluting Stent made by Cordis pursuant to a license from Wyeth Pharmaceuticals © Johnson & Johnson Medical NV/SA

DPC®
dpcweb.com

Dedicated to Predict Cardiac events

Acute Myocardial Infarction and Congestive Heart Failure
are real challenges in our healthcare system worldwide

DPC offers real solutions for laboratories to aid in diagnosing these
events by providing a complete cardiac menu on one single system



Troponin I

CK-MB

Myoglobin

NT-proBNP

Homocysteine

D-Dimer

hsCRP

IL-6



DPC®
Scandinavia

DPC Scandinavia AB • Kärragatan 8, 431 53 MÖLNDAL • Tel: 031-86 64 00 • E-mail: dpcmoelndal@dpc.se

4.3 million cases under management

One proven cardiology solution.

Agfa's Heartlab solution connects thousands of physicians to the information they need. Improve delivery of care with fast access to patient information, diagnostic images and clinical reports—on the Web.

www.agfa.com/healthcare

AGFA 

MISSA INTE CARDIOLOG- FÖRENINGENS HEMSIDA



www.cardio.se



EKG-utrustningar från Schiller



Välkommen till vår monter B01:23 på Riksstämman den 29 november - 1 december där vi kommer att ställa ut tillsammans med Monark Sports & Medical
www.aiolos.se, tel 054-53 48 05

Ett företag i  gruppen

24 tim blodtrycksmätning

ABP från Spacelabs
The gold standard



**MEDICAL
MARKETAB**

Försäljning – utbildning – service
www.medicalmarket.se
08-7315850





PACING PACING PACING

We are 100% dedicated to pacemakers
and to pacemakers only

Vitatron Sweden AB

Isafjordsgatan 1
Box 1147, S-164 22 KISTA
Tel.: 08-584 302 30
Fax.: 08-584 302 39
www.vitatron.se

vitatron • The Pace Makers



**Modern sjukvård behöver en länk
mellan IT och medicinsk teknik**

syngo®Dynamics

Diagnos- och arkivsystem för dynamiska bilder.
Integrerat evidensbaserat svarssystem för effektiva
och säkra kliniska processer.

Siemens **Medical Solutions** that help

SIEMENS
medical



Redefining performance



Unique features
deliver superior performance

CHRONO
CORAIL CHROME CARBOSTENT

SORIN GROUP
AT THE HEART OF MEDICAL TECHNOLOGY
For information please contact:
+46 702 249140 • +47 909 48 123
www.sorin.com



Freedom to enjoy life

AAIR 
NATURAL RHYTHM

All patients, all situations

naturally...

- Monitor AV conduction
& avoid unnecessary
ventricular pacing

PARAD+ 
OPTIMAL ARRHYTHMIA MANAGEMENT

One of a kind

- Freedom from painful shocks



SORIN GROUP
AT THE HEART OF MEDICAL TECHNOLOGY

Per Öhrn, Sales Manager
+46 702 249140
per.ohrn@sorin.com

Patric Halénus, Product Manager
+46 708 529961
patric.halenus@sorin.com

www.sorin.com

En fullspäckad höst



Mona Schlyter,
Ordförande

Ärade medlemmar! Åter står vi i verkligheten efter en fantastisk sommar som snabbt övergått i höst. En sommar där förhoppningsvis alla fått sol och värme under sin ledighet.

Som alltid tar dock både sommar och ledighet slut och vardagen vid. Förhoppningsvis känns det bra att återgå till fasta rutiner och se fram emot en spännande höst och vinter. Nu har alla aktiviteter startat med vad som känns som turbofart. Det gäller att se till att det finns ett och annat andningshål när alla möten, utbildningar och aktiviteter skrivs in i almanackan.

Nyss avslutades World Congress of Cardiology 2006 i ett mycket varmt Barcelona och där var utbudet enormt. Det fanns inte möjlighet att lyssna ens på tillnärmelsevis allt som fångade ens intresse. Årets genomgående tema var åldrandet och hur vi tar hand om våra äldsta patienter. Det är ett både tankvärt och spännande ämne. Vi ser hela tiden att vi får allt äldre patienter på våra avdelningar och mottagningar. Mer om kongressen kommer på annan plats i tidningen.

Under kongressen var jag inbjuden till möte tillsammans med ordföranden för den globala motsvarigheten till VIC. Totalt var 16 länder representerade vid detta möte. Avsikten med mötet var att knyta kontakter och att informera om respektive lands förening och verksamhet. De allra flesta är undergrupper till sina fackföreningar och har från dem relativt stora ekonomiska bidrag. VIC är den förening som funnits längst och har flest arbetsgrupper och medlemmar. Ett kontaktnät håller på att skapas för att medlemmar i samtliga föreningar ska kunna ha utbyte både i forskningssammanhang och för att kunna göra studiebesök. Så nu är det upp till er kära medlemmar att fundera över hur ni bäst kan dra nytta av detta

VIC:s styrelse har fått i uppdrag att till nästa årsmöte efterhöra och planera för ett vetenskapligt råd. Det kan tyckas mycket teoretiskt, men jag tror att vi framöver

kommer att ha stor nytta av att bilda ett vetenskapligt råd för att applicera teori i praktiken. Vi kommer att ha en bank med avhandlingar, publicerade artiklar och få hjälp att söka information. I samtliga våra nordiska grannländer har man sedan ett par år tillbaka startat vetenskapliga råd och funnit att man, efter de första trevande stegen, har fått stor respons från medlemmarna.

I övrigt vill styrelsen fortsätta att arbeta för att stärka inflytandet för VIC:s medlemmar inom det kardiovaskulära området. Vi ska också arbeta vidare för att man som VIC-medlem erbjuds specifikt riktad utbildning. Med detta följer förstås ny kunskap och utveckling som i slutändan även kommer arbetsplatserna till godo.

Många tillfällen till utbildning både nationellt och internationellt kommer under hösten och våren. Du kan läsa mer om det i kalendariet på vår hemsida.

Vi i styrelsen har diskuterat ett namnbyte eller att man lägger till ett namn till VIC med tanke på att alla medlemmar inte känner att de hör hemma under benämningen Vårdpersonal Inom Kardiologi. När VIC startade var vi just personal inom kardiologi – sjuksköterskor och sjukgymnaster. Idag är vi lyckliga över att ha medlemmar från alla professioner med olika inriktning kring den hjärtsjuka patienten, varför ett namn som omfattar oss alla kunde vara mer lämpligt. Synpunkter och förslag på detta och även vad ni anser om att få igång ett vetenskapligt råd tas tacksamt emot.

Till sist hoppas jag på att vi alla kan se fram emot en höst med lagom mycket aktiviteter både vad gäller utbildning och arbete.

VIC:s styrelse har beslutat att tilldela projektstipendium till Annika Pehrsson, sjukgymnast, 18 500 kronor för projektet "Upplevelsen av rörelserädsla hos patienter med kärlkramp efter elektiv kranskärlsintervention – en fenomenografisk studie" och till Eva Linder Klingsell, biomedicinsk analytiker, 16 500 kronor för projektet "Cardiovascular manifestations in chronic renal disease".

DIGERT PROGRAM I BARCELONA



Barcelonas attraktionskraft består till stor del av det stora utbudet av sevärdheter. En obeskrivbar arkitektur som måste ses med egna ögon. Därtill konst, kultur, shopping, restauranger, klimatet och läget vid havet.

Text: Kerstin Nordin och Ann Flensmark, sjuksköterskor, Kardiologmottagningen/Kardiologlaboratoriet, Universitetssjukhuset i Lund. Foto: Christer Höglund

Fick nöjet att resa till W.C.C 2-6 september 2006. Ankom lördag kväll. Temperaturen visade runt +30 grader. Den stora invigningen av kongressen hade redan hållits. Tidigt söndag morgon tog vi tunnelbanan till Plaza Espanya och sedan vidare med shuttlebuss-service till kongresscentrat Fira Gran Via M2. Centrat bestod av fyra jättehallar inredda med åtskilliga föreläsningssal, posterhall och en enorm utställningsdel.

Programmet bestod av ett häfte på 735 sidor. Minst sagt svårt att välja. Beslutsångesten kom smygande...

Vi fastnade för ett symposium rörande prevention "När börjar det kardiovaskulära åldrandet?". Ordförande var P A Pool-Wilson, England och H. Faella, Argentina. Här tog man upp riskfaktorer och förebyggande arbete mot hjärtsjukdom riktat mot barn och ungdom. Barnfetma är ett växande världsproblem. I många delar av världen ökar stadigt barns medelvikt och därmed risk för hypertoni, diabetes samt hjärtsjukdom i tidig ålder.

Ett annat allvarligt globalt problem är det utbredda tobaksmisbruket med allt tidigare debut.

Här diskuterades vad som kan göras för att hindra utvecklingen av dessa problem. Det krävs ett stort arbete och engagemang för att genomföra åtgärdsprogram mot tidig hjärtsjukdom, med WHO och World Heart Federation med flera som ledande.

Program kan innefatta att påverka massmedia, bearbeta livsmedels- och tobaksindustrin, upprätta program via skolhälso, ha mentor i skolan för att uppmuntra till ökad fysisk aktivitet, nyttig kost samt nej till tobak. Därtill en mycket viktig del: föräldrainformation. För intresserade sjuksköterskor är detta ett enormt viktigt arbetsområde.

Vi fortsatte dagen inom området prevention. Nästa symposium innehöll olika perspektiv på kvinnor och hjärtsjukdom samt riskfaktorer och prevention. Det kan vara globala skillnader i riskfaktorer.

K. Steyn från Sydafrika berättade om våra kulturella skillnader vad gäller att se övervikt som riskfaktor. I vissa delar av Afrika och en del arabländer krävs det av tradition att man som kvinna är mullig/fet för att betraktas som attraktiv. Fetman blir därmed en förutsättning för äktenskap. I Afrika kan en smal kvinna anklagas för att ha aids och därmed betraktas som dålig kvinna, än mindre "bli gift".

S. Nishtar från Pakistan höll ett tänktvårt och rörande föredrag om den obefintliga möjligheten till sjukvård och än mindre förebyggande åtgärder mot kvinnors hjärtsjukdom. I vissa samhällen i Pakistan är fattigdomen mycket stor och familjen kan bestå av 10-11 personer. Här ingår även den äldre generationen. Mormor och farmor kan ha både hypertoni och diabetes. Familjens pengar räcker knappt till mat. Den äldre genera-

tionens läkarbesök och medicinska behandling får då väljas bort.

Indien och Pakistan är bland de länder som har ökande fall av hjärtsjukdom och stroke. Som orsak ges den ökande industrialiseringen.

S. Nishtar har sedan 2003 startat ett samarbete med hälsoministeriet i Pakistan för att verkställa en handlingsplan för prevention av hjärtsjukdom och stroke.

Symposiets sista anförande hölls av J. Voute från Schweiz. Hon talade mycket varmt och engagerat för sitt ämne "Go red for women".

ESC har initierat Women at heart-programmet för att koordinera riskerna och kunskapen om kvinnors hjärt- och kärlsjukdomar. 55% av alla kvinnor i Europa dör i hjärt- och kärlsjukdomar. Kvinnor i fertil ålder har lägre risk att drabbas av hjärt- och kärlsjukdomar. Efter menopausen är bröstcancer en barriär i systemet för att reducera kardiovaskulära risker hos kvinnorna.

Man måste designa studier som inkluderar både män och kvinnor. Se till att antalet uppnår en adekvat nivå för att uppnå statistiskt signifikanta resultat. I andra hand endast inkludera kvinnor i studierna. Man måste också titta på riskfaktorer utifrån genusperspektiv. Viktigt är att söka skillnaderna mellan män och kvinnor.

Ett av det mest välbesökta symposierna under denna kongress var nog inom området förmaksflimmer – uppdaterade rekommendationer med särskild inriktning mot tromboembolism och dess prevention. Ordförande var Lars Rydén och Valentin Fuster. Budskapet var: Läs och följ rekommendationerna. För oss kändes detta symposium mycket viktigt då vi i mycket hög grad arbetar med patientinformation, rådgivning samt sköter AK-mottagningen. Förmaksflimmerpatienterna representerar här en mycket stor grupp.

Vidare informerade Mårten Rosenqvist om det svenska förmaksflimmerregistret AURIKULA som är under uppbyggnad och redan är uppstartat på prov vid vissa centra i Sverige. Detta register är tänkt för att kunna kvalitetssäkra behandlingen av såväl redan diagnosticerade, som nyupptäckta förmaksflimmerpatienter. Därefter årlig uppföljning. Som en särskild del är registret även uppbyggt med ett ordinationssystem för kontinuerlig blodproppsförebyggande mediciner

Fulla av intryck efter konferensdagarna hade vi nöjet att få avnjuta sista kvällen i kyrkan Santa Maria Del Pi. Här gavs en mycket vacker klassisk gitarrkonsert. Barcelona besöket kunde verkligen inte avslutas bättre! ■

För din hälsa:

PREVENTION, HÄLSA OCH NÄRINGSLÄRA GENOM LIVET

American Overseas Dietetic Association 27th conference i Dublin, Irland

Vartannat år genomför AODA – American Overseas Dietetic Association – en konferens som är ett unikt forum för dietister från hela världen att utbyta och diskutera studier, idéer och erfarenheter. I årets konferens deltog 170 dietister från 26 länder. Med fokus på obesitas, metabola syndromet och evidensbaserad forskning presenterades och diskuterades studier och erfarenheter inom nutrition.

Maria K. Gustafsson, Leg. Dietist

Som utbildad dietist på the University of North Carolina at Greensboro har jag efter återkomsten till Sverige behållit kontakten med världens största organisation för dietister – the American Dietetic Association (ADA). ADA består av 65 000 medlemmar och den internationella grenen, American Overseas Dietetic Association (AODA), består av 700 medlemmar från 70 olika länder, där jag representerar Sverige. Dietist Lorraine Weatherspoon, professor på Michigan State University presenterade det ”nya” pediatrikproblemet – fetma och typ 2 diabetes mellitus (T2DM) bland barn och ungdomar. Barnfetma är ett stort globalt problem i såväl utvecklade länder som utvecklingsländer. Så många som 30% av feta barn lider av hypertoni. Av dem kan upp till 75% utveckla T2DM inom 10 år om inga livsstilsförändringar görs. Barn med T2DM har sämre självkontroll än barn med typ 1. Ett av de största problemen när det gäller barn är att man inte diagnostiserar hypertoni, hyperlipidemi och T2DM tillräckligt tidigt. Avsaknaden av riktlinjer för barn gör att diagnostiken och interventionen är svår. För barn bör man fokusera på hälsosam vikt framför idealvikt. Då barn och ungdomar lätt påverkas av kultur, familj och vänner är det av yttersta vikt att arbeta med hela familjen gällande mat-



och motionsvanor. Dr. Weatherspoon avslutade med: ”We (dietitians) need to let others know we are the nutrition experts – we don’t only cook food!”

Aldrig har behovet av forskning inom nutrition varit så stort som idag. Dietister ska sträva mot en profession som är öppen för nya idéer men som ska vara baserad på evidens. Detta för att uppnå bästa resultat och förbättra säkerhet, kvalitet och effektivitet. Dietister täcker gapet mellan klinisk verksamhet och forskning genom att översätta forskningen om nutrition till praktiska rekommendationer. Dietisters rekommendationer ska hjälpa patienter såväl som andra vårdgivare förstå vad som behövs göras ur nutritionssynvinkel. Behovet av principer och metoder avsedda att säkerställa patienters nutritionsstatus är stort. Med detta som bakgrund tillsatte ADA experter inom olika nutritionsområden som granskar publicerade studier och graderar dem utifrån evidens. Deras resultat har gett en unik webbplats för dietister att finna evidens för nutrition och kostrekommendationer. ADA Evidence Library är öppet endast för medlemmar i ADA.

En av de första sammanfattningarna om evidensbaserad forskning som presenterades var Evidence-Based Guides for Medical Nutrition Therapy of Hyperlipidemia. Dietist Judith Gilbride, professor på New York University och president för ADA, presenterade Disorders of Lipid Metabolism Evidence-

based Nutrition Practice Guidelines. Dr. Gilbride påvisade att det finns mycket stark evidens att en patient som besöker dietist 2-4 gånger sänker sitt totala fettintag med 15-22%, sänker sitt intag av mättat fett med 22-36% och får en sänkning av LDL med 7-14% jämfört med de som enbart träffar läkare och sjuksköterskor.

Forskningen visar att bästa resultat vid hyperlipidemi uppnås genom dietistbesök, följsamhet av rekommendationerna för totalt, mättat och omättat fett, fiber (i Sverige 25-35 gram) samt att man äter mat som naturligt innehåller steroler och stenoler så som baljväxter, fiberrika cerealier, frukt och grönsaker. Det finns även forskning som visar att två portioner (å 100 gram) fisk per vecka kan sänka risken för hjärtdöd och att ett högt intag av sojaprodukter såväl som nöter kan sänka risken för hjärtdöd men här krävs mer forskning då majoriteten av dessa studier är baserade på epidemiologiska data.

Det är svårt att finna fortbildning för dietister i Sverige. Efter att ha arbetat på Danderyds Sjukhus i Stockholm på Sektionen för Hjärtmedicin i drygt 4 år och som ordförande i Dietisternas Riksförbunds referensgrupp inom Kardiologi har det varit svårt för mig att vidareutbilda mig. Därför vill jag rikta ett stort tack till VIC som gjorde det möjligt för mig att åka på denna mycket intressanta konferens och tillfället att diskutera och utbyta erfarenheter med andra dietister från hela världen. ■

HEARTNET FÖRBÄTTRAR LIVSKVALITETEN

Det gränsöverskridande projektet HeartNet, som avslutades i juni 2006, har lett till ett antal nya produkter och tjänster som förbättrar livskvaliteten för patienter med hjärtsvikt.

Text: Mona Olofsson, BMA, Forskningsenheten, Skellefteå Lasarett

HearthNet är ett EU-projekt i Norr- och Västerbotten som leddes av professor Kurt Boman från Skellefteå. Projektet startade 1 januari 2001 med målet att förbättra livskvaliteten för patienter med hjärtsvikt med hjälp av telemedicin och avslutades 30/6 2006.

Tillsammans med gränsöverskridande verksamheter inom olika professioner, från forsknings-, vård- och utbildningssektorer till industri- och IT-baserade verksamheter, skapades ett spännande och intressant nytänkande som lett fram till nya produkter och tjänster inom hjärtsviktområdet.

Redan innan HeartNet startade hade initiativtagarna påbörjat ett samarbete med Heimdall vårdcentral i centrala Skellefteå för att undersöka 170 patienter som hade kliniska symptom på

misstänkt hjärtsvikt. En hjärtsviktsjournal hade utformats där primärvårdsläkaren fyllde i uppgifter om patientens symptom, bakomliggande hjärtsjukdom, mediciner, status etc. Patienterna remitterades sedan till forskningsenheten för provtagning samt ekokardiografi med efterföljande kardiologbedömning för att säkerställa respektive utesluta hjärtsvikt. Huvudresultaten från detta arbete finns i *Cardiology* 2006 Sep 1;107(4):226-232.

Eftersom avstånden är långa i Norrland inleddes samarbete med Norsjö och Tärnaby vårdcentraler i Västerbotten och Arvidsjaur i Norrbotten. Vi, Kurt Boman och undertecknad, började med att åka till vårdcentralerna med en bärbar ultraljudsapparat. Primärvårdsläkaren på vårdcentralerna följde samma rutin som vi hade gjort i Skellefteå. Jag gjorde ekokardiografi med bedömning och därefter hade vi en konsultation tillsammans med primärvårdsläkaren och patienten. Detta koncept var väldigt bra för patienten som fick rätt diagnos och behandling vid samma besök och för primärvårdsläkaren i utbildningssyfte.

Nästa steg blev att jag ensam åkte med ultraljudsapparaten till de olika vårdcentralerna och efter ekoundersökningen kopplade upp mig via ett videokonferenssystem (Migra) till Kurt Boman i Skellefteå. Han kunde ta del av EKG och hjärtsviktsjournal från en dokumentkamera och kunde även se ultraljudsbilderna. Med hjälp av kameror kunde vi se varandra när vi hade distanskonsultationen. Detta koncept fungerade också väldigt väl, förutom att det blev mycket bilkörning för min del.

Då kom Kurt på idén att man skulle skicka en robot istället för mig. Via kon-

takter som jag hade började utvecklingen av denna ultraljudsrobotarm (se bild) tillsammans med Mobile Robotics AB i Skellefteå. Robotarmen ersätter min arm för att hålla ultraljudsgivaren och styrs med hjälp av en "spaceball". Distansstyrning sker via bredband med hjälp av bland andra Alkit Communication AB från Luleå. På vårdcentralen har man robotarmen, ultraljudsapparaten (också

fjärrstyrd) och kameror och naturligtvis några datorer. På lasarettet har jag kamera, styrdon och två bildskärmar för att se alla vyerna från patientsidan. Det är väldigt angeläget att patienten ska känna närhet vid undersökningen och konsultationen och därför är det oerhört



Mona Olofsson har jobbat halvtid med HeartNet.

viktigt med kameraplaceringarna. Det är naturligtvis också viktigt för att jag ska kunna se var på patienten jag placerar ultraljudsgivaren.

Vi har testat konceptet med ekokardiografi och konsultation på distans på 28 patienter mot Norsjö vårdcentral med gott resultat och fortsätter testningen mot Arvidsjaur med ett annat videokonferenssystem. Detta har möjliggjorts genom EU-projektet CARDISTA.

Ett annat användningsområde för robotarmen är att förbättra ergonomin för ultraljudsoperatörer eftersom många av dem (ca 70%) har problem med nacke och axlar. Just nu pågår tester för det syftet i Örebro och Amsterdam.

Med utbyggt bredband möjliggör robotarmen bland annat att vården kommer närmare patienten, något som naturligtvis inte gäller bara för Sverige.

Efter projektets slut har HeartNet utmynnat i fyra fristående projekt: det ovan nämnda CARDISTA som testar distanseko och konsultation, MONITORE (telemonitorering i hemmet), Hjälpmiddel och Forskning (på forskningsenheten). CARDISTA-projektet avslutas i december 2006 och därefter hoppas vi på en kommersialisering. Därför görs också en hälsoekonomisk analys av konceptet. Vad gäller ergonomidelen av HeartNet har vi bildat ett bolag med förhoppningen att kunna börja tillverka robotarmar i Skellefteå.

För mig personligen har anställningen på 50 procent i HeartNet betytt oerhört mycket. Det har varit enormt trevligt och inspirerande att jobba med olika professioner, där man kanske inte alltid förstår varandras språk, men där det mesta är möjligt. Det har även gett mig möjligheten att påbörja egen forskning vilket är oerhört stimulerande. ■



Depression är vanligt och försämrar pr

Under det senaste decenniet har antalet patienter med hjärtsvikt i västvärlden ökat, detta framförallt som en följd av en ökad medelålder i befolkningen och förbättrad behandling av hjärtinfarkt. Trots nya och allt effektivare behandlingsmetoder har patienter med hjärtsvikt fortfarande sämre livskvalitet och sämre prognos i jämförelse med patienter med andra kroniska sjukdomar och vanliga cancerformer. Under senare år har studier även börjat uppmärksamma att depression är vanligt förekommande hos patienter med hjärtsvikt.

Text: Peter Johansson, Leg Ssk, Magister
omvårdnad, doktorand^{a, b}

Urban Alehagen, Överläkare, Med Dr^{a, b}

Ulf Dahlström, Överläkare, Professor^{a, b}

Anders Broström, Forskningssköterska, Med Dr^{b, c}

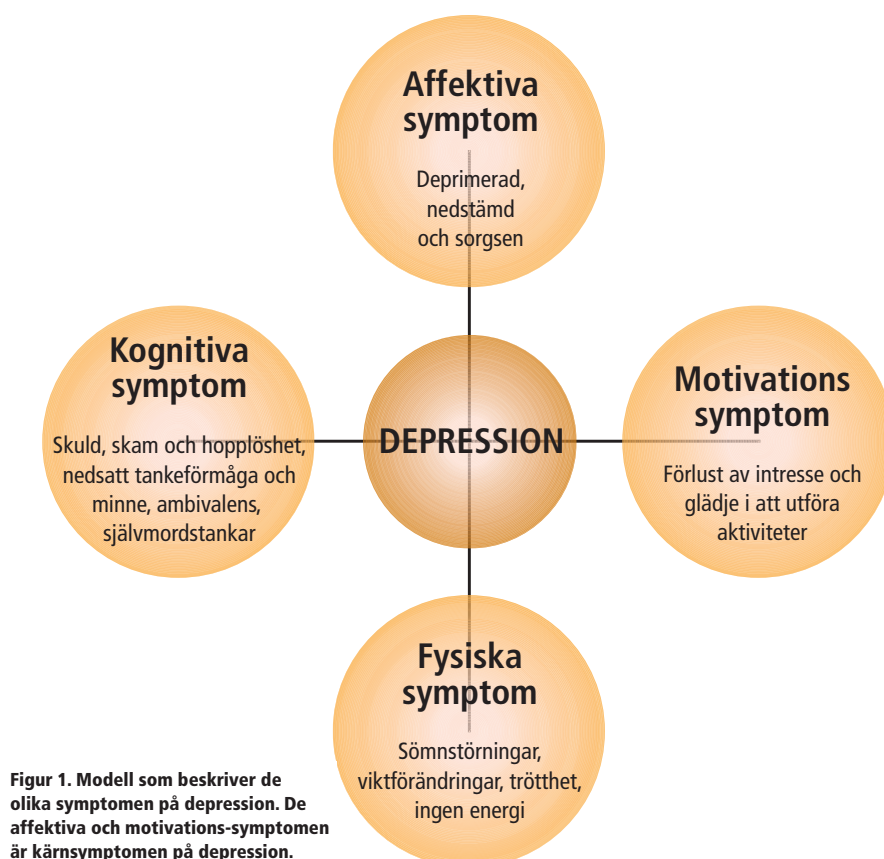
^a Kardiologiska Kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

^b Institutionen för Medicin och Vård, Hälsouniversitet, Linköpings
Universitet

^c Avdelningen för Klinisk Neurofysiologi, Universitetssjukhuset
Linköping

Depression är egentligen ett samlingsnamn för ett kluster av olika symptom; affektiva, motivations, kognitiva samt fysiska symptom (Figur 1). För att kallas depression måste individen antingen ha affektiva och/eller motivations-symptom. Utöver dessa adderas sedan de fysiska och kognitiva symptomen. Beroende på antal symptom, svårighetsgrad och duration kan individen få olika depressionsdiagnoser som exempelvis egentlig depression, dystymi (kronisk depression) eller mindre depression, så kallad subtröskeldepression.

Det finns generellt två sätt att skatta och mäta depression, frågeformulär som patienter själva fyller i eller diagnostiska skattningsinstrument som besvaras via intervju genomförd av en utbildad person (Tabell 1). Det finns fördelar och nackdelar med båda typerna. Frågeformulären är enkla och snabba att använda, men kan dock bara säga att individen har en depressiv symptomatologi som kan indikera en klinisk diagnos av depression. Ett annat problem är att hjärtsvikt



Figur 1. Modell som beskriver de olika symptomen på depression. De affektiva och motivations-symptomen är kärnsymptomen på depression.

delar samma symptomprofil som depression, t ex de fysiska symptomen, viktförändringar, trötthet och sömnstörningar. Detta kan leda till överskattning av depression framförallt då frågeformulär användes. Det finns dock idag

framtagna frågeformulär som exkluderar dessa symptom och därmed minskar risken för överskattning. Diagnostiska instrument för depression kan, som förstås av dess benämning, användas just för att hitta de med diagnosen depression. Ett problem är att dessa instrument kräver en utbildad användare och inte är testade när de används av kliniker inom den somatiska vården.

Variationer

Förekomsten av depression hos individer med hjärtsvikt varierar beroende på om frågeformulär eller diagnostiska instrument har använts. I en nyligen genomförd litteraturnomgång av 34 studier där depression och hjärtsvikt studerades, visades att prevalensen varierade mellan 10%-26% med ett medianvärde av 17% då diagnostiska instrument

Tabell 1.

Diagnostiska instrument

Frågeformulär

Primary Evaluation of Mental Disorder (PRIME-MD)	Beck Depression Inventory (BDI)
Diagnostic Interview Schedule (DIS)	Center for Epidemiological Studies Depression scale (CES-D)
Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)	Geriatric Depression Scale (GDS)
Composite International Diagnostic Interview (CIDI)	Symptom Checklist 20 Depression Scale (SCL-20)
	Zeung Self-Depression Scale (SDS)
	Hospital Anxiety Depression Scale (HAD)

Tabellen visar de mest använda diagnostiska instrumenten och frågeformulären för att skatta depression, som är använda i studier av patienter med hjärtsvikt. (Från litteratur genomgång Johansson P, Dahlström U, Broström A, The measurement and prevalence of depression in patients with chronic heart failure. Prog Card Nurs 2006;2128-36).

Prognosen hos patienter med hjärtsvikt

hade använts. Prevalensen blev dock 2-3 ggr/högre och varierade mellan 22%-77% och med ett medianvärde på 42% när frågeformulären användes.

Det finns flera förklaringar till denna skillnad, en är att frågeformuläret som tidigare nämnts kan skatta icke deprimerade patienter som deprimerade. En annan är att frågeformulär enklare fångar upp patienter med så kallade subtröskeldepressioner, vilka via diagnostiska instrument riskerar att klassas som icke-deprimerade.

Under senare år har det därför föreslagits att frågeformulären av denna anledning kan vara att föredra. Oberoende av mätinstrument blir förekomsten av depression också högre då skattning har utförts på ineliggande patienter. I jämförelse med den generella populationen där ca 5% lider av diagnosen egentlig depression kan man kanske uppskatta att det är ca 3 gånger vanligare med egentlig depression hos patienter med hjärtsvikt.

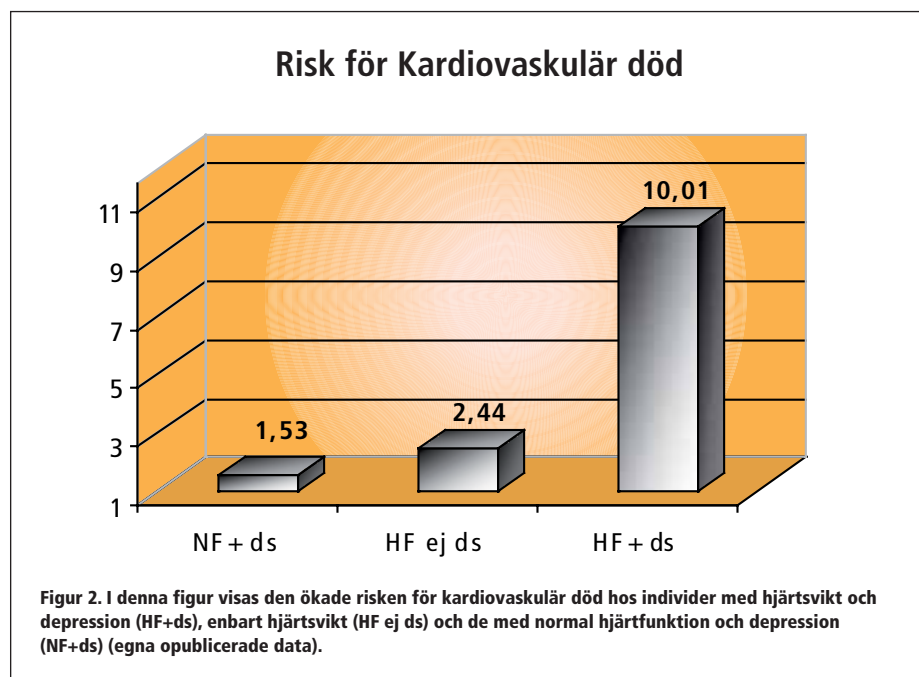
Negativa effekter

Depression leder till negativa effekter för hjärtsviktpatienten avseende överlevnad, symptomförekomst, fysisk funktionsförmåga och livskvalitet. Dessutom har man påvisat ett ökat utnyttjande av hälso- och sjukvårdens resurser. Dödligheten hos deprimerade hjärtsviktpatienter har visats kunna vara ca åtta gånger högre jämfört med icke deprimerade hjärtsviktspatienter.

Preliminära data från egen studie där sambandet mellan hjärtfunktion och depression undersökts hos 510 individer över 65 år i en svensk landsortskommun visade att de med hjärtsvikt och depression hade 10 ggr förhöjd risk i jämförelse med icke deprimerade individer med en normal hjärtfunktion (Figur 2).

Vid jämförelse med icke deprimerade individer med hjärtsvikt var risken 5 gånger högre att dö i en kardiovaskulär död inom 6 år (Figur 2). Orsaken till förhöjd dödlighet kan diskuteras både ur ett biologiskt som ett psykologiskt perspektiv. Biologiskt kan en förhöjd produktion av stresshormoner samt inflammatoriska cytokiner ses, vilket i det långa loppet är negativt för hjärtats pumpkapacitet. Depression har även visats leda till dålig följsamhet till behandling.

För att upptäcka depression hos individer med hjärtsvikt kan frågeformulär som tidigare diskuterats användas. Bedömning bör även ske under samtal, och här kan faktorer associerade till depression hos individer med



hjärtsvikt även bedömas. Sådana faktorer kan vara; lägre ålder <60-65 år, dålig självskattad hälsa, nedsatt förmåga att anpassa sig till sin sjukdom, tidigare psykisk sjukdom, missbruk, dåligt socialt nätverk, ensamboende, dålig fysisk funktionsförmåga, samt sömnproblem. Egna preliminära data visar även att insomni hos patienter med hjärtsvikt är starkt kopplat till förekomsten av depression. Behandling av depression hos patienter med hjärtsvikt är idag bristfälligt undersökt och här finns ett stort behov av ny forskning.

Läkemedel

Vad gäller antidepressiva läkemedel har de så kallade. SSRI preparaten diskuterats vara ett bättre val jämfört med de tricykliska läkemedlen då dessa har negativa effekter på hjärtat. Fysisk aktivitet, stresshantering samt stöd och utbildning är icke farmakologiska metoder som i mindre studier visats ha positiv effekt mot depression hos patienter med hjärtsvikt. Men dessa interventioner är i behov av att utvärderas i större randomiserade studier innan de kan föreslås som användbara mot depression.

Sjuksköterskor har en viktig roll att spela vad det gäller att upptäcka depression och behandla depression. Dock är det viktigt att påpeka att behandling av depression måste ske i nära samarbete med läkare, samt att remittering till psykolog och/eller psykiatriker kan vara nödvändig. Sjuksköterskans roll i behandlingen kan både vara att följa upp

insatt antidepressiv medicinering, som att själv aktivt delta genom att via ex. stöd och utbildning till patient, såväl som till anhörig internera mot depression. Omhändertagandet av anhöriga måste anses som mycket viktigt, då dessa har setts spela en mycket viktig roll för att hindra uppkomst och minska depression hos patienter med hjärtsvikt.

Som slutsummering kan det sägas att depression vid samtidig hjärtsvikt bör tas på största allvar då depression medför negativa konsekvenser för hjärtsviktpatienten såväl som för samhället.

LÄSTIPS

1. Johansson P, Dahlström U, Broström A, The measurement and prevalence of depression in patients with chronic heart failure. *Prog Card Nurs* 2006;2128-36.
2. Johansson P, Dahlström U, Broström A. Consequences and predictors of depression in patients with chronic heart failure: Implications for nursing care and future research. A review of the literature. *Prog Card Nurs* 2006
3. Jünger J, Schellberg D, Müller-Tasch T et al. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:261-67.
4. Freedland KE, Rich MW, Skala JA, Carney RM, Davila-Roman VG, Jaffe AS. Prevalence of depression in hospitalized patients with congestive heart failure. *Psychosom Med* 2003;(1):119-28.
5. Havranek EP, Spertus JA, Masoudi FA, Jones PG, Rumsfeld JS. Predictors of the onset of depressive symptoms in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(12):2333-38.

Det metabola syndromet – finns det?

Bengt W Johansson
Kardiolog och författare

En del läsare som ser den här titeln kommer säkerligen att rynka pannan av förvåning och av samma storleksordning som när jag råkade komma över Inniskillin, ett ljuvligt Icewine VQA från Niagara Peninsula, Canada eller fryna på näsan över Krönikörens okunnighet. Bakgrunden till titeln är en artikel i *JAMA* 2005; 294: October 26. No 16 pp 2010-2013 med rubriken "Does the Metabolic Syndrome Really Exist"?

Vad kan ligga bakom den provokativa titeln? En undertitel i *JAMA*-artikeln är "Emperor's New Clothes?", vilket ju är lämpligt att publicera samma år som H C Andersen-jubileet firas. Diskussionen tycks föras mellan å ena sidan American Diabetes Association, ADA, och European Association for the Study of Diabetes (EASD) och å den andra American Heart Association, AHA, och National Health, Lung and Blood Institute, NHLBI.

När man läser mellan raderna ligger det nära till hands att spekulera över om revirtänkande kan ha ett finger med i spelet. Å andra sidan tas diskussionen upp även i mer generella "tidskrifter" som *British Medical Journal*, där författaren avslutar sitt inlägg (2005; 331:1153-4) med ett försök till samordning genom att fastslå att ett proinflammatoriskt tillstånd tycks vara ett gemensamt drag för det metabola syndromet och aterosklerotisk sjukdom. Om denna förmodan är riktig bör inflammatoriska indikatorer vara orsakssamband till det metabola syndromet.

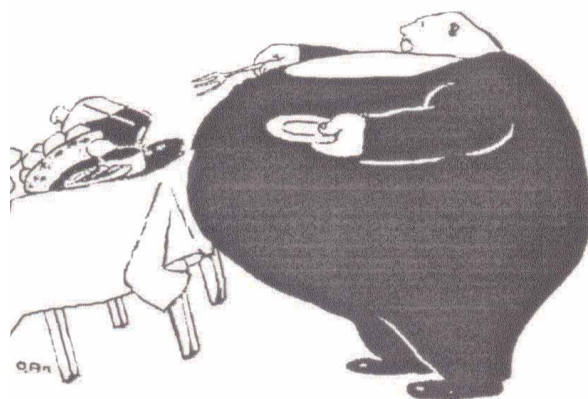
Timson et al har studerat denna problematik genom att använda mendelsk randomisering för att undvika påverkan av okända confounders samt även undvika "reverse causation". De valde ut fyra gemensamma genetiska CRP-varianter och konstruerade haplotyper med hjälp av ett genetiskt dataanalysprogram, vilket jämfördes med fenotyper av det metabola syndromet.

Resultaten var mycket olika om man använde lineär regression och mendelsk randomisering beträffande sambandet mellan CRP och BMI. Det hela tolkades som att det inte föreligger något orsakssamband mellan CRP och metaboliskt syndrom – fenotyper.

Är det någon som inte hänger med? I så fall har jag full förståelse härför. Likväl rör detta sig om en artikel, där man kan läsa om meningar och ta reda på ord som man inte förstår. Hur mycket svårare blir det inte då när man på en kongress försöker förkovra sig i medicingenetiska nyheter, där presentatören tar för givet att alla närvarande är väl förtrogna med både för- och nackdelar med Nicroarray- och SAGE-teknik för Expression Profiling.

Man använder en terminologi och tankevärld av sådan dignitet att Swedenborgs komplicerade filosofiska system ter sig lättillgängligt. Den i detta, för den oinvigde, kryptiska språk undfågnas dessutom med sekundsnabba visningar av proteinfläckar som i mångfald, men ej i harmoni och stilrenhet, överträffade de målningar som 1800-talets pointillister skapade.

Men kanske finns det hopp om att DNA-funktionstolkarnas pedagogiska förmåga kommer att förbättras. Nyligen publicerades i *Lancet* en serie artiklar om Genetisk epidemiologi. För den icke epidemiologiskt



intresserade var första artikeln (2005; 366:941-51) av störst intresse, därför att den förklarar en del viktiga termer, till exempel genetisk markör, exon, infron, haploid, mikrosatellit, allel, SNP, haplotyp och lokus. Intressant är att någon definition av gen inte gavs. Det skrevs mycket om genetiska effekter, men hur man definierar en gen får läsaren ta reda på.

Vid ett symposium som den Skåneländska Gastronomiska Akademien anordnade hösten 2005 med titeln "Rotfrukter – underjordens läckerheter" fick man reda på att en rödbeta egentligen kan se ut hur fan som helst för att travestera en klassisk fråga. Att det verkligen är en rödbeta och inte en rädisa beror på den genetiska uppsättningen säger genetikern, även om kanske Linné skulle ha haft en annan uppfattning. Låt oss nu återanknyta till den metabola syndromet – genom att avstå från det. Åtminstone i den kvalfyllda situation som OA framställer det. Viss nyss nämnda symposium presenterade Stefan Holmström från Mahults Herrgård i Simlångsdalen öster om Halmstad följande.

SAUTÉ PÅ SELLERI, ÄPPLE OCH GRÖNKÅL

Grönkål tillhör en av de få kvarstående säsongsbundna råvaror till matlagning. Bäst är den när den drabbats av den första frosten och då har äpplena inte hunnit bli vinterskrynkliga.

2 syltiga äpplen (vår egen trädgårds Cox Orange går också utmärkt) skalas och skäres i tärningar.

1/2 skalad selleri rives grovt

1 stånd grönkål sköljes och repas

1 gul/röd lök strimlas

1-2 matskedar äppelcidervinäger

2 matskedar honung

Börja med att steka sellerin i rapsolja: Nu ser jag en rynka i redaktörens panna och hör ett misslynt grymtande, en förväntad reaktion, varför jag omedelbart kan genskjuta att det går alldeles utmärkt med en mild olivolja. Sedan i med lök och äpple och när detta känns halvt, al dente, vänd i den repade kålen. Stek tills kålen börjar mjukna, rör försiktigt så att det inte bränns vid.

Smaksätt med vinäger och honung samt salt och nymalt vitpeppar.

Gott som tillhör till både kött och lämplig fisk. Kan frysas för senare konsumtion. Kalorisnål, fiberrik och med antioxidanter och hjärtvänliga fettsyror.

Bon appétit!

NYA INDIKATIONER

DIOVAN

VID HYPERTONI, POST- INFARKTSVIKT OCH KRONISK HJÄRTSVIKT

DIOVAN ger en kraftfull blodtryckssänkning¹ och har som enda ARB utöver hypertoni² båda indikationerna postinfarktsvikt² och kronisk hjärtsvikt.²

DIO0509.05

1. Mallion et al. Blood Press
2003;12(suppl1):36-43. 2. www.fass.se

Hypertoni: Behandling av essentiell hypertoni;

Postinfarktsvikt: Nyligen genomgången hjärtinfarkt: Behandling av kliniskt stabila patienter med symtomatisk hjärtsvikt eller asymtomatisk systolisk vänsterkammardysfunktion efter en nyligen (12 timmar–10 dagar) genomgången hjärtinfarkt. **Kronisk hjärtsvikt:** Behandling av kronisk hjärtsvikt när ACE-hämmare inte kan användas eller som tillägg till ACE-hämmare när betablockerare inte kan användas.

Diovan® (valsartan) är en selektiv angiotensinreceptorblockerare och finns som Diovan 40 mg, 80 mg respektive 160 mg samt i fast kombination med hydroklortiazid: Diovan Comp 80/12,5 mg, Diovan Comp 160/12,5 mg och Diovan Comp 160/25 mg. Samtliga levereras som tabletter i förpackningar om 28 eller 98 st. Diovan 40 mg finns enbart i förpackning om 14 eller 28 st.

Ta makten över blodtrycket

Från kraftfull blodtryckssänkning¹⁻⁶ till
bevisad njurskyddande effekt⁷⁻⁸ verkar Aprovel
för dina patienter dag efter dag⁹...

APROVEL[®]
(irbesartan) Tabletter
150mg 300mg

COAPROVEL[®]
(irbesartan/hydroklortiazid) Tabletter
150/12.5mg 300/12.5mg

Med kraft att skydda, dag efter dag...

Aprovel är en AT₁-receptorantagonist med indikation: Essentiell hypertoni. Behandling av njursjukdom hos patienter med hypertoni och typ 2 diabetes mellitus som del i en antihypertensiv läkemedelsregim. **Indikation för CoAprovel:** Denna kombinationstablett är indicerad för patienter vars blodtryck ej är tillfredsställande kontrollerat på irbesartan eller hydroklortiazid i monoterapi. **Förpackningar:** Aprovel; 75 mg 28 st, 150 mg 28 st, 98 st, 300 mg 28 st, 98 st. CoAprovel; 150/12,5 mg HCTZ 28 st, 98 st, 300/12,5 mg HCTZ 28 st, 98 st. **Referenser:** 1. Kassler-Taub K., et al. AM J Hypertens 1998;11:445-53. 2. Oparil S., et al. Clin Ther 1998;20:398-409. 3. Kochar M., et al. Am J Hypertension 1999;12:797-805. 4. Neutel J., et al. Am J Hypertens. 1999;12: 128A. 5. Mimran A., et al. J Hum Hypertens. 1998; 12:203-208. 6. Sumpte KO., et al. Blood Press. 1998;7:31-37. 7. Parving H-H., et al. N. Engl J Med. 2001;345:870-878. 8. Lewis EJ., et al. N Engl J Med 2001;345:851-860. 9. Pouleur HG., et al. Am. J. Hypertens., 1997;10: 318S-324S. För ytterligare information se www.fass.se

 **Bristol-Myers Squibb**

Bristol-Myers Squibb • Box 15200
167 15 Bromma • Tel: 08-704 71 00
www.bms.se

sanofi aventis

Sanofi-Synthelabo • Box 14142
167 14 Bromma • Tel: 08-470 18 00
www.sanofi-synthelabo.com/us