

Svensk

KARDIOLOGI

nr. 3 | 2022



Artificiell intelligens för kardiologer

ESC Barcelona

Highlights
Hot Line sammanfattningar

Intervju med professor Kurt Boman | Guidelines | Krönika | Avhandlingar

Utökad subvention och lägre nettopris för Repatha®

Från 1/1 2022

Repatha är nu subventionerat för behandling av patienter med lägre LDL-nivåer och med ett lägre nettopris än tidigare.



- **Repatha® subventioneras för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom** som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på $\geq 2,0$ mmol/l.
- **Subventioneras för patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi** som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på $\geq 2,6$ mmol/l.
- **Subventioneras för patienter med diagnostiserad homozygot familjär hyperkolesterolemi.**

Repatha® minskar risken för kardiovaskulära händelser hos patienter med mycket hög risk, såsom patienter med tidigare hjärtinfarkt som står på maximal tolererbar dos statin och ezetimib.^{1,2}

Repatha® (evolokumab) R_x, (F), ATC: C10AX13. 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna för engångsbruk.

Indikation - Etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom: Repatha® är avsett för behandling av vuxna med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (hjärtinfarkt, stroke eller perifer artärsjukdom) för att sänka kardiovaskulär risk genom att sänka nivåerna av LDL-C, som tillägg till korrigerande av andra riskfaktorer: ■ i kombination med den högsta tolererade dosen av en statin med eller utan andra blodfettssänkande behandlingar eller, ■ ensamt eller i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar när en statin inte tolereras eller är kontraindicerad. **Indikation - Hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi:** Repatha® är avsett för behandling av primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär och icke-familjär) eller blandad dyslipidemi hos vuxna och hos barn 10 år och äldre med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, som tilläggsbehandling till kostomläggning: ■ i kombination med en statin eller statin i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar hos patienter som inte kan uppnå målet för LDL-C med den maximalt tolererade dosen av en statin eller, ■ ensamt eller i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar när en statin inte tolereras eller är kontraindicerad. **Indikation - Homozygot familjär hyperkolesterolemi:** Repatha® är avsett för behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi hos vuxna och barn 10 år och äldre, i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar.

För fullständig information vid förskrivning, aktuella priser samt produktresumé, Amgen april 2022, se www.fass.se

1. Sabatine MS, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376:1713–1722

2. Repatha (evolocumab) produktresumé, november 2021

SE-REP-0122-00001 sept 2022. ©2020 Amgen Inc. All rights reserved.

SVENSK KARDIOLOGI

Artiklar som belyser forskning, utbildning
och kliniska frågor inom kardiologi. www.sls.se/SVKF

ANSVARIG UTGIVARE

Professor Bengt Johansson
Hjärtcentrum, Norrlands Universitetssjukhus
Umeå Universitet
901 87 Umeå

EDITOR-IN-CHIEF

Professor Claes Held
Uppsala Akademiska Sjukhuset
751 85 Uppsala
claes.held@ucr.uu.se

SKRIBENT

Med Dr Martin Stagmo
martin.stagmo@gmail.com

PRODUKTION

Åtta45 Tryckeri
Telefon: 040-642 07 00
E-post: original.malmo@atta45.se
Produktionsansvarig: Magnus Grafosson
(magnus.grafosson@atta45.se)
Layout: Åtta45, Malmö

UTGIVNING 2022

Nr 1: vecka 16
Nr 2: vecka 26
Nr 3: vecka 41
Nr 4: vecka 51

ANNONSFÖRSÄLJNING

Claes Held
claes.held@ucr.uu.se

ANNONSMATERIAL

Åtta 45, Malmö
E-post: original.malmo@atta45.se

ANSÖK OM MEDLEMSKAP

www.cardio.se

ÅRSPRENUMERATION

Prenumeration ingår i medlemskap
i Svenska kardiologföreningen.
Upplaga: 2 300

ADRESSÄNDRING

E-post: info@mkon.se



5	Ledare
10	ESC Highlights
14	ESC Barcelona Hot Line sammanfattningar
20	Artificiell intelligens för kardiologer
26	En introduktion till den artificiella intelligensen
30	Krönikan
32	ESC:ERS 2022 Pulmonary Hypertension Guidelines
34	Vad är nytt i 2021 ESC/EACTS riktlinjer om klaffsjukdomar?
37	Intervju med professor Kurt Boman
39	HRG-nytt
40	Avhandlingar
53	Ledare
55	ESC congress 2022 Barcelona On site and online

VAD SKULLE DU SKRIVA UT TILL DIG SJÄLV?

ELIQUIS® är den **enda** faktor Xa-hämmaren som vid icke-valvulärt förmaksflimmer visat **både**:

- Signifikant bättre reduktion av **stroke/systemisk embolism** jämfört med warfarin^{1*}
- Signifikant bättre säkerhet avseende **allvarlig blödning** jämfört med warfarin^{1*}

*Stroke/systemisk embolism p=0,01. Allvarlig blödning p<0,0001.

Referens: 1. Produktresumé för Eliquis®



Bästa kardiologkollegor,

När denna text publiceras har vi lämnat sommaren bakom oss. Som tröst kan man se fram emot en höst fylld med spännande aktiviteter inom kardiologin, inte minst sådana som arrangeras av vår egen förening. För första gången efter pandemins kulmen genomfördes ESC Congress på plats, eller i vart fall huvudsakligen fysiskt på plats i Barcelona. Det fanns också möjligheter att delta på distans för de som ville. Personligen tyckte jag att kongressen var lyckad. Känslan var dock att vi var färre deltagare än vanligt men jag har inte sett några officiella siffror som bekräftar det.

Nytt för i år var att alla abstrakt presenterades muntligt i någon form. Det fanns alltså ingen traditionell posterutställning med uppnådde papperspostrar. De flesta nyheter för tyvärr med sig barnsjukdomar. Jag tycker att ljudet var alldeles för dåligt men att det ganska lätt hade åtgärdats om moderatorerna sett till att publiken kom närmare. På plussidan, och jag tycker att den överväger, finns glädjen att få presentera sitt arbete för publik, bra möjligheter till interaktion och framför allt den träffpunkt för personer i forskningsfältet som presentationerna utgör. Jag hoppas att ESC behåller formatet men fortsätter att utveckla de fysiska förutsättningarna. Ett förslag är att ge värdarna på plats mer ansvar för ljudmiljön.

Även i år hade kardiologföreningen reserverat ett stort antal rum på ett av kongresshotellen och vi kunde konstatera att intresset för bo på "vårt" hotell var stort. Detta liksom det avslutande "highlights-mötet" har blivit värdefulla traditioner som förhoppningsvis kommit för att stanna.

Även i år uppmärksammas ett stort antal nya specialister i samband med kardiologföreningens årsmöte. De har genomfört den europiska examinationen och dessutom en lokal svensk praktisk examination. Det innebär en betydande personlig insats att passera dessa nålsögon och alla nyligen examinerade kardiologer har all anledning att känna sig nöjda och stolta. Jag vill också passa på att tacka för allt arbete som föreningens utbildningsutskott

gjort för att möjliggöra proven och inte minst de praktiska prov som arrangeras hemma i Sverige.

För att ta olika uppdrag inom ESC, men också av andra skäl, kan man ansöka om att bli Fellow of the European Society of Cardiology – FESC. Tidigare har kandidater ansökt direkt till ESC som genomfört en central bedömning av ansökningarna. Från och med i år läggs nominering och i praktiken ansvaret för bedömning av ansökningar på de nationella föreningarna. Man kan söka via ett kliniskt eller vetenskapligt spår. Under mina år i styrelsen har det rört sig om 3-5 ansökningar per år. Min uppfattning är att sökande från vår förening med råge uppfyllt krav på både vetenskaplig och klinisk kompetens. I år har vi styrelsen givit intresserade rådet att söka individuellt precis som tidigare men vi har också parallellt nominerat alla som sökt. För den som är intresserad av att bli FESC finns info både på vår och givetvis ESC hemsida.

Med denna ledare vill jag tacka för förtroendet att vara Svenska kardiologföreningens ordförande under de senaste 2 åren och rikta ett stort tack till tidigare och nuvarande medlemmar i styrelsen för vänskap och fint samarbete under de senaste fyra åren. Min förhoppning är att föreningens verksamhet alltmer kan återgå till det normala och lämna pandemiåren bakom oss.

Bengt Johansson
Ordförande





forxiga
(dapagliflozin)

Den enda SGLT2-hämmaren med visad mortalitetsreduktion för både kronisk hjärtsvikt (HFrEF) och kronisk njursjukdom (CKD)¹

Forxiga® (dapagliflozin) är idag den enda SGLT2-hämmaren som visat signifikant förlängd överlevnad hos såväl patienter med kronisk hjärtsvikt (HFrEF) som kronisk njursjukdom (CKD), med eller utan typ 2-diabetes (T2D).¹

- Forxiga förlänger överlevnaden och minskar sjukhusinläggning pga hjärtsvikt med **26%** hos patienter med kronisk hjärtsvikt (HFrEF), jämfört med placebo, RRR (ARR 4,9%, $p < 0,0001$).[†]
- Forxiga bromsar sjukdomsförloppet och förlänger överlevnaden med **39%** hos patienter med kronisk njursjukdom (CKD), jämfört med placebo, RRR (ARR 5,3%, $p < 0,0001$).[‡]

Enkel behandling vid CKD, HFrEF och T2D

Behandling med Forxiga kan initieras ner till eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m², oavsett indikation. Enkel dosering, 10 mg en gång dagligen, utan titrering.¹

SUBVENTION VID KRONISK NJURSJUKDOM:
SUBVENTIONERAS ENDAST SOM TILLÄGG TILL BEHANDLING MED RAAS-BLOCKAD, ELLER DÄR BEHANDLING MED RAAS-BLOCKAD INTE ÄR LÄMPLIG.

UTÖKAD SUBVENTION VID KRONISK HJÄRTSVIKT:
SUBVENTIONERAS ENDAST FÖR PATIENTER MED SYMTOMATISK KRONISK HJÄRTSVIKT MED NEDSAT EJEKTIONSFRAKTION.

[†] Primärt sammansatt effektmått för kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt eller akutbesök för hjärtsvikt.

[‡] Primärt sammansatt effektmått $\geq 50\%$ varaktigt försämring av eGFR, terminal njursvikt (ESKD), kardiovaskulär eller renal död.

1. Forxiga produktresumé 2022-07-15

Forxiga® (dapagliflozin) 10 mg filmdragerade tabletter SGLT2-hämmare. Rx, (F).

Indikationer: Diabetes mellitus typ 2: Forxiga är avsett för vuxna och barn i åldern 10 år och äldre för behandling av otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som ett komplement till diet och motion 1) som monoterapi när metformin inte anses lämplig på grund av intolerans 2) som tillägg till andra läkemedel för behandling av diabetes mellitus typ 2. Subventioneras endast som tillägg till behandling med metformin eller när metformin inte är lämplig. **Hjärtsvikt:** Forxiga är avsett för vuxna för behandling av symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion. Subventioneras endast för patienter med symtomatisk kronisk hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion. **Kronisk njursjukdom:** Forxiga är avsett för vuxna för behandling av kronisk njursjukdom. Subventioneras endast vid kronisk njursjukdom som tillägg till behandling med RAAS-blockad, eller där behandling med RAAS-blockad inte är lämplig. **Varningar och försiktighet:** På grund av begränsad erfarenhet är det inte rekommenderat att initiera behandling med Forxiga hos patienter med GFR < 25 ml/min. Den glukossänkande effekten av Forxiga är beroende av njurfunktionen och är reducerad hos patienter med GFR < 45 ml/min och saknas sannolikt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Om GFR sjunker under 45 ml/min bör därför ytterligare glukossänkande behandling övervägas hos patienter med diabetes mellitus om ytterligare glukossänkande behandling behövs. SGLT2-hämmare ska användas med försiktighet hos patienter med förhöjd risk för diabetesketoacidosis. **Viktig säkerhetsinformation:** Vid misstanke om den sällsynta men livshotande infektionen Fourniers gangrän (nekrotiserande fasciit i perineum) ska SGLT2-hämmare sättas ut och akut behandling påbörjas. Senaste översyn av produktresumén: 2022-07-15.

För ytterligare information och priser se www.fass.se. AstraZeneca AB. www.astrazeneca.se.



Kära kardiologvänner,

Vilken sommar! Sol, värme, bad och friluftsföraktiviteter var härliga men fick ett abrupt slut under augusti. Hösten har anlänt med vackra höstfärger, svala kvällar och nätter även om sommarvärmerna dröjer sig kvar på dagarna. För många i sjukvården har det varit tufft med brist på personal, vårdplatser och långa köer på våra akut-mottagningar. Elektiv vård har fått stå tillbaka så vårdskulden ökar. Och Covid återkom under sommaren med en ny peak med den mycket smittsamma Omikron-varianten BA.5. Lyckligtvis har de flesta klarat av smittan bra med lindrigare förkylningssymtom. Och så valet. Sjukvårdsfrågor generellt och personalbristen/vårdplatsbristen i synnerhet har i mitt tycke fått stå tillbaka för kriminalitet och klimatfrågor men ändå varit ett hot topic på agendan. Det var knivskarpt jämnt in i det sista men nu när allt är färdigräknat har den borgerliga oppositionen vunnit med knapp marginal. När detta skrivs vet vi inte mycket mer men förhoppningsvis kommer den nya regeringen även satsa på sjukvårdsfrågorna som är så otroligt viktiga för ett modernt fungerande samhälle. Alla förväntar sig att bli omhändertagna när det behövs. Hur skall vi stoppa personalflykt och behålla välmående personal i en god arbetsmiljö och som trivs och är stolta för sina insatser? Det är en av våra stora utmaningar men som måste få en lösning.

En ny sjukvårdstermin är igång och världens största kongress inom kardiiovaskulär sjukdom, European Society of Cardiology i Barcelona har nu avslutats. Det var glädje och uppsluppen stämning när ca 20 000 delegater kunde ses fysiskt för första gången sedan 2019. Många studier och nyheter presenterades och i detta nummer sammanfattar vi några av de viktigaste resultaten. Roligt också att det var många fina svenska bidrag runt om i salarna! Minst lika viktigt kändes det att mingla, knyta kontakter och hitta nya samarbeten. Mycket lyckat och trevligt var även ESC highlights, en av kardiologföreningens stora evenemang i samstöd med industrin.

I höstnumret får du läsa om några av ESC nya guidelines bland annat riktlinjer för pulmonell hypertension. Förra året 2021 gav ESC ut nya riktlinjer för klaffsjukdomar och dessa sammanfattas också. Referat av andra nya guidelines för 2022 får vi vänta på till kommande nummer.

Läs också sammanfattningarna av tre nyligen genomförda avhandlingar; av Moa Simonsson, Stockholm, Marcus Hjort i Västerås och Ayesha Fawad, Lund – grattis! Som alltid får vi bidrag från HRG-gruppen som är så aktiva och sprider sin kunskap till kardiolog-Sverige.

Vad är Artificiell intelligens (AI) egentligen? Hur fungerar det? Vad kan man använda det till? I detta nummer försöker två mycket insatta kollegor, Markus Lingman och Johan Sundström förklara och ge sin syn på AI och hur framtiden kan se ut och hur man kan tillämpa AI i framtidens vardag.

Till sist - ett porträtt av en välkänd färgstark norrbottensk profil inom kardiologin, Kurt Boman, Professor i Umeå och verksam i Skellefteå än idag. Full av energi och goda idéer och ett föredöme för svensk kardiologi.

Ser fram emot en intensiv och spännande höst!

Claes Held
Redaktör



VÄRLDENS FÖRSTA OCH ENDA GLP-1 RA I EN TABLETT

För vuxna med typ 2-diabetes



Signifikant* bättre HbA_{1c}-sänkning jämfört med Januvia® och Jardiance®



Viktninskning upp till 4,3 kg i genomsnitt och signifikant** bättre än Victoza®



Upp till 7 av 10 patienter uppnådde HbA_{1c}-målvärdet på <53 mmol/mol

Besök www.novonordisk.se för mer information.

* $p < 0,05$ (ej kontrollerat för multiplicitet) Rybelsus® 14 mg vs Januvia® 100 mg (vecka 78) och Jardiance® 25 mg (vecka 52)
** $p < 0,05$ (ej kontrollerat för multiplicitet) Rybelsus® 14 mg vs Victoza® 1,8 mg (vecka 52)

GLP-1 RA = glukagon-liknande-peptid-1 receptagonist

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Rybelsus®** (semaglutid) Rx, (F), ATC-kod: A10BJ06 Rybelsus 3, 7 och 14 mg tabletter. Diabetesmedel. Glukagonlikpeptid-1-receptor (GLP-1) analoger. **Indikation:** Behandling av vuxna med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes mellitus för att förbättra glykemisk kontroll som ett komplement till kost och motion; som monoterapi när metformin anses olämpligt på grund av intolerans eller kontraindikationer eller i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes. **Varningar och försiktighet:** Semaglutid ska inte användas till patienter med typ 1-diabetes mellitus eller vid behandling av diabetesketoacidosis. Det finns ingen erfarenhet från patienter med kronisk hjärtsufficiens NYHA-klass IV och semaglutid rekommenderas därför inte till dessa patienter. Akut pankreatit är en sällsynt biverkan av Rybelsus®. Patienter bör informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit. Vid misstänkt pankreatit ska behandlingen med semaglutid upphöra. Om pankreatit fastställs, ska semaglutid inte sättas in igen. Hos patienter med diabetesretinopati som behandlas med insulin och semaglutid har en ökad risk för att utveckla komplikationer av diabetesretinopati observerats. Försiktighet ska vidtas när semaglutid används till patienter med diabetesretinopati som behandlas med insulin. **Graviditet och amning:** Semaglutid ska inte användas under graviditet och under amning. Fertila kvinnor rekommenderas att använda en preventivmetod när de behandlas med semaglutid. Semaglutid ska sättas ut minst 2 månader före en planerad graviditet på grund av den långa halveringstiden. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Datum för översyn av produktresumén 12/2021. **Subventioneras endast för patienter som först har prövat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga.** SE21RYB00073

Referens: Rybelsus® produktresumé, se fass.se



Novo Nordisk Scandinavia AB
Tel 040-38 89 00 www.novonordisk.se

RYBELSUS®
oral semaglutid



Vetenskaplig sekreterares ledare

Detta nummer kommer ut efter årsmötet och det här är den sista ledaren jag skriver som vetenskaplig sekreterare i Svenska kardiologföreningen. Det har varit fyra spännande år. Först kom pandemin, som transformerade vår uppfattning om vad som är normalt och hur snabbt livet kan vändas upp och ner. Just när vi hade hunnit att lära oss leva i det nya normala kom det brutala krig som visade att själva existensen av vårt samhälle inte kan tas för givet, men även det har vi lärt oss att leva med. Under dessa fyra år har vi i styrelsen fortsatt att anpassa våra utbildningsaktiviteter till det ständigt föränderliga läget, och personligen känner jag mig nöjd med resultatet.

Forskarmöten har blivit alltmer populära. Det har säkerligen något att göra med "postcovid-abstinensen." I år fick vi dock för första gången tacka nej till sent ankomna anmälningar till det nästkommande mötet i Mölle 23-25 november. Antalet som önskar att delta överstiger helt enkelt programmets kapacitet. Jag beklagar verkligen detta. Vi i styrelsen får fundera på om det finns ett sätt att utöka antalet deltagare utan att förlora möjligheten till diskussioner, men även behålla andan av öppenhet som av många uppskattats så mycket. Kom ihåg att registrera er tidigt nästa år! Återigen, det är inte presentationen av färdiga forskningsresultat som är det primära syftet. Mötet handlar framför all om att diskutera pågående forskningsprojekt, få feedback från andra doktorander och mer seniora forskare, samt knyta kontakter med kollegor i landet.

Slutligen vill jag gratulera årets vinnare av forskningsstipendium inom akut koronart syndrom, hjärtsvikt och arytmier som utlyses av Svenska kardiologföreningen i samarbete med industri:

- Kajsa Strååt för hennes projekt "Atrial fibrillation screening post ischemic cerebrovascular events" (Boehringer Ingelheim)
- Kerstin Welén Schef för hennes projekt "Prevalence and predictors of angina pectoris after MINOCA, the association to sick-leave, myocardial ischemia, and coronary microvascular dysfunction" (AstraZeneca)
- Per Arvidsson för hans projekt "Illuminating the grey zone: Cardiac energetics in mild systolic dysfunction"



Allt gott!

Pyotr Platonov
Vetenskaplig sekreterare



ESC Highlights

Text: Claes Held

Vad är väl ESC utan ESC Highlights? Så var det då dags igen för ett nytt traditionsenligt ESC Highlights som arrangeras av Svenska Kardiologföreningen med stöd av industrin. Efter tre års pandemiuppehåll kunde nu alla träffas, utbyta erfarenheter och umgås. Det är ingen överdrift att påstå att det blev en succé. Ca 200 anmälda glada deltagare träffades på ett hotell i Barcelona. Utvalda presentatörer fick dela med sig av vad de tyckte var de största, viktigaste och mest intressanta rapporter och resultat inom alla kardiologiska ämnesområden. Flera av HotLine-studierna som togs upp finns sammanfattade i en separat artikel. En livlig diskussion med frågor följde lett av Annica Ravn Fischer och Jonas Oldgren. Det blev en fin och varm sommarkväll i spansk miljö. Alla var mycket nöjda med kvällen som avslutades med ett fint tapasmingel på takterrassen.





Talarpanelen



Moderatorerna Annica Ravn Fischer och Jonas Oldgren





Gabriel Arefalk, Cecilia Gunnarsson, Johan Sundström och Eva Swahn



Linda Mellbin och Robin Hofmann



Sofia Sederholm Lawesson och Maria Ericsson



Katarina Saldeen Nihlén, Fredrik Schersten, Anna Egerstedt, m.fl.



ESC Barcelona

Hot Line sammanfattningar

Text: Claes Held och Martin Stagmo

Äntligen!

Efter två långa pandemiår med inställda och virtuella möten kunde årets ESC kongress till slut ta plats "in real life" i Barcelona. Vi som deltog på plats kände oss lite som kalvar på grön bete och alla man pratade med var överens om att TEAMS- och Zoom-möten nog är bra och praktiska men att inget slår det fysiska mänskliga mötet. Dryga 20.000 kardiologer, främst från Europa samlades till 4 dagar av vetenskap och diskussion. Det svenska deltagandet var glädjande nog stort, både på kongressen som helhet och med avseende på vetenskapliga presentationer. Vart man än gick såg man bekanta ansikten och på Kardiologföreningens gemensamma highlightskväll träffades nästan alla som var där till en fantastisk genomgång av allt nytt och viktigt inom olika kardiologiska områden. Tack till alla moderatörer, presentatörer, engagerade deltagare och de företag som tillsammans med Kardiologföreningen gjorde kvällen möjlig! Nästa år ses vi förhoppningsvis i Amsterdam.

Som vanligt följer här ett litet axplock från alla spännande och viktiga studier som presenterades under årets ESC. Många svenska bidrag i form av moderated posters eller föredrag fanns förstås också, vilket är uppmuntrande – Sverige är definitivt med på kartan!



TIME

Det har sedan länge cirkulerat tankar, till viss del underbyggda av mindre studier samt experimentella data, tydande på att det finns fördelar om blodtrycksmedicin tas på kvällen istället för på morgonen. Rationalen bakom det är bland annat att de patienter som inte sänker sitt blodtryck under natten, non-dippers, i observationella studier, har visat sig ha en sämre outcome än de som gör det, dippers. I ett mycket ambitiöst försök att studera detta genomfördes TIME-studien där inte mindre än 21 104 hypertoniker randomiserades till att ta sin blodtrycksmedicin antingen på morgonen eller kvällen. Patienterna som gick in i studien var välbehandlade och det genomsnittliga blodtrycket vid randomisering var 135/79 mmHg. Patienterna följdes upp i genomsnitt 5.2 år men en del patienter följdes ända upp till 9 år efter randomisering. Den primära effektvariabeln var en kombination av icke-fatal hjärtinfarkt, stroke och vaskulär död. Vid studiens slut sågs ingen signifikant skillnad i denna mellan grupperna (HR 0.95). Ett liknande resultat sågs bland alla sekundära endpoints och i alla subgrupper. Dr Tom McDonald från Dundee presenterade på ett mycket klart och underhållande sätt studien och avslutade med orden "There's nothing to see - not a smidge of a difference.."

ALL-HEART

Det har under flera år presenterats data från mindre observationella eller experimentella studier som tyder på att allopurinol kan ha gynnsamma effekter

för patienter med kranskärslsjukdom. I ett försök att utröna detta ytterligare genomfördes ALL-HEART studien som är en prospektiv randomiserad open-label studie med 600mg allopurinol i tillägg till ordinarie behandling i interventionsgruppen. Studien inkluderade 5721 patienter med känd ischemisk hjärtsjukdom men utan gikt. Den genomsnittliga uppföljningstiden var 4.8 år och den primära effektvariabeln var icke-fatal hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död. Vid studiens slut hade mer än hälften av patienterna som randomiserats till allopurinolbehandling avslutat denna i förtid. Det sågs ingen skillnad mellan grupperna avseende vare sig den primära (HR 1.04) eller de sekundära effektvariablerna så studien kan sägas ha utfallit helt neutralt. Någon plats för sekundärpreventiv allopurinolbehandling hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom men utan gikt kan inte sägas föreligga.

SECURE

Den gamla idén om ett "polypill" med flera sekundärpreventiva läkemedel i ett testades i SECURE studien som presenterades av Valentin Fuster. Detta var en randomiserad open-label studie på 2500 patienter över 65 år med genomgången hjärtinfarkt inom 6 månader innan randomisering samt ytterligare minst en riskfaktor (diabetes, njurfunktionsnedsättning, tidigare koronar revaskularisering). Patienterna lottades till antingen ett polypill innehållande ASA 100mg, atorvastatin 40mg, ramipril 10 mg. Det fanns också varianter av polypillret





Artur Fedorowski



innehållande lägre dos atorvastatin och/eller ramipril om patienterna inte tålde standarddosen. Kontrollgruppen erbjöds optimal behandling enligt behandlande läkare. Medelåldern i studien var 76 år. 31% var kvinnor och en stor del av patienterna hade hypertoni (78%) och/eller diabetes (57%). Studien pågick i 3 år och den primära effektvariabeln MACE (CV död, stroke, hjärtinfarkt eller koronar revaskularisering) reducerades med 24 % (RRR) i behandlingsgruppen vilket var statistiskt signifikant jämfört med kontrollgruppen. Det var ingen skillnad i adverse events mellan grupperna. I den efterföljande diskussionen menade Salim Yusuf att eftersom idén med polypill nu har mer än 15 år på nacken och att detta är den fjärde positiva studien bör vi agera och börja implementera denna strategi.

Dancavas

I Dancavasstudien randomiserades 46 611 danska män i åldern 65-74 år i ett 1:2 förhållande till kardiovaskulär screening med ett brett undersökningsbatteri innefattande med EKG-gated CT utan kontrast för bedömning av calciumscore, förekomst av aneurysm och förmaksflimmer; ankel-brakialindexmätning för bedömning av perifer artärsjukdom; blodtrycksmätning och blodprover för bedömning av diabetes och hyperkolesterolemi eller till ingen screening. Av de 16 736 män som allokerades till screeninggruppen och inbjöds till undersökning kom 10 471 (62.6%). Studiedeltagarna följdes sen under median i 5.6 år och den primära effektvariabeln var totalmortalitet. Denna påverkades inte sig-

nifikant i screeninggruppen jämfört med kontrollgruppen (12.6% vs. 13.1%). Subgruppsanalyser av en yngre patientkohort (65-59 år) visade dock på en signifikant lägre totalmortalitet i screeninggruppen med en HR på 0.89. Screeningpatienter förskrevs mer trombocythämmare och lipidsänkare än kontrollgruppen. I den efterföljande diskussionen framhövdes att det relativt låga deltagandet i den screeninglottade gruppen (62%) kan ha påverkat möjligheten att få signifikans på totalmortalitet men att det finns många data som tyder på en effekt, särskilt i den yngre populationen. En svaghet med studien är att det endast var män som undersöktes varför vidare studier av en screeningeffekt hos kvinnor är av stort värde.

ADVOR

Utvecklingen kring behandling av akut hjärtsvikt har stått stilla i flera decennier. Vi har en behandlingstradition och guidelines som rekommenderar att behandla med loop-diuretika, exempelvis furosemid när patienterna uppvisar stassymtom och tecken på övervätskning på akutmottagningen. Uppfattningen är dock att många patienter underbehandlas. Azetazolamid reducerar återresorptionen av natrium i proximala tubuli och kombinerat med loop-diuretika kan behandlingen potentieras. Detta var bakgrunden till ADVOR-studien som med en dubbel-blind design randomiserade 519 patienter med akut hjärtsvikt, tecken på övervätskning och förhöjt NTproBNP till enbart loop-diuretika eller kombinerat med azetazolamid 500 mg



Gaudí hus

iv. Primär endpoint var regress av tecken på övervätskning inom 3 dagar. Resultatet var att lyckad urvätskning inträffade oftare i behandlingsgruppen med azetazolamid (42,2% vs 30,5%) med en HR 1.46 (1.17 - 1.82; $P < 0.001$). Man såg dock ingen trend mot färre dödsfall eller inläggning för hjärtsvikt.

BOX

Denna intressanta danska studie testade två viktiga kliniska frågeställningar hos komatösa patienter som överlevt ett hjärtstopp. Den ena frågan gäller om det finns någon skillnad i överlevnad beroende på om man ger oxygen frikostigt eller restriktivt. Den andra frågan man studerade var om det spelar någon roll vilket blodtryck man bör eftersträva på intensivvårdsavdelningen. Guidelines rekommenderar generellt ett systoliskt blodtryck (SBP) > 65 mm Hg men detta baserar sig på ett konsensusråd utan evidens. Totalt 789 patienter randomiserades i en 2x2 faktoriell design till en syrgas nivå mellan 9-10 kPa eller till 13-14 kPa och ett SBP till 77 resp 63 mmHg, dvs 70 mm Hg +10%. Primär endpoint i studien var total död eller en allvarlig cerebral störning eller koma med ett Cerebral Performance Score (CPC) mellan 3 och 4 vid utskrivning. Blodtrycket randomiserades till de två måltrycken dubbel-blindt med hjälp av en genialisk device där sköterskan ställde in 70 mm Hg men i praktiken uppnådde hälften av patienterna 77 och hälften 63 mm Hg. Intressant nog såg man ingen skillnad i primär outcome oavsett oxygenkoncentration. Inte

heller fanns det någon signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna oavsett målblodtrycken. Dessa resultat täcker in en viktig kunskapslucka och kommer sannolikt att påverka hur vi vårdar hjärtstoppspatienter som överlever i framtiden. De inotropa läkemedel som idag ingår i rutinvården kommer troligtvis att ifrågasättas.

DELIVER

SGLT2-hämmare är idag förstahandsläkemedel i internationella guidelines för behandling av hjärtsvikt hos patienter med nedsatt EF (HFrEF). Kunskapsläget har dock varit svagare för patienter med HFpEF men nyligen presenterades positiva resultat för empagliflozin hos dessa patienter. I DELIVER-studien undersökte man frågan på liknande sätt kring den eventuella effekten av dapagliflozin till patienter med hjärtsvikt med lindrigt nedsatt eller normal EF ($> 40\%$). Totalt 3 131 patienter randomiserades dubbel-blindt till dapagliflozin 10 mg dagligen eller till placebo. Primär outcome var en komposit av kardiovaskulär död och försämrad hjärtsvikt, definierad som oplanerad hospitalisering eller akut besök för hjärtsvikt. Medianuppföljningstiden var 2,3 år. Medelåldern var ca 72 år och majoriteten var i NYHA klass II. En tredjedel hade EF 40-49%, drygt en tredjedel hade EF 50-60% och resten hade EF $> 60\%$. Ca 45% hade diabetes. Primär outcome inträffade i 16,4% i dapagliflozingruppen vs 19,5% i placebogruppen (HR 0,82 (0,73–0,92; $p < 0,001$)). Försämrad hjärtsvikt inträffade i motsvarande 11,8% vs 14,5% (HR 0,79





Sacrada famiglia



Barcelona old town

(0,69–0,91) och kardiovaskulär död i 7,4% vs 8,3% (HR 0,88 (0,74–1,05). Liknande resultat sågs vid analys av patienter med EF <60% eller hos de med EF >60%. Resultaten var konsistenta i alla pre-specifierade subgrupper, även de med eller utan diabetes mellitus. Studien bekräftar fynden i EMPEROR-preserved och stöder att man uppnår en riskreduktion även hos de med helt normal ejektionsfraktion (EF >60%). SGLT2-hämmare blir ett viktigt tillskott i behandlingsarsenalen för patienter med HFpEF.

Meta-analys av SGLT2-hämmare

Under samma session presenterades därefter en meta-analys av SGLT2-hämmare med poolade studiedata från fem stora hjärtsviktsstudier; DELIVER, EMPEROR-preserved, DAPA HF, EMPEROR-reduced och SOLOIST-WHF. Dessa täcker in hjärtsviktpatienter med en ejektionsfraktion (EF) över hela spannet från nedsatt (HFrEF) till HFpEF och helt normal EF med avseende på effekter av dapagliflozin, empagliflozin och sotagliflozin. Primärt utfall var kardiovaskulär död och hospitalisering för hjärtsvikt. SGLT2-hämmare minskade risken för primär outcome (HR 0,80; 0,73–0,87) med konsistent effekt på kardiovaskulär död (HR 0,88; 0,77–1,00) och på hospitalisering för hjärtsvikt (HR 0,74; 0,67–0,83). Sammantaget för alla ingående 21 947 patienter såg man en minskad risk för primär outcome (HR 0,77; 0,72–0,82), kardiovaskulär död enbart (HR 0,87; 0,79–0,95) och för hjärtsviktshospitalisering (HR 0,72; 0,67–0,78) och för total död (HR 0,92; 0,86–0,99). Slutsatsen från artikeln var att SGLT2-hämmarna bör ha en grundläggande plats i hjärtsviktsterapin, oavsett

ejektionsfraktion eller vårdinrättning. Dock kvarstår det fortfarande en evidenslucka avseende effekten av dessa läkemedel efter en akut hjärtinfarkt. Två pågående studier försöker besvara dessa frågor.

Revived

Denna studie försökte besvara en viktig frågeställning kring huruvida patienter med ischemisk hjärtsjukdom och hjärtsvikt drar nytta av revaskularisering med PCI. Man randomiserade 700 patienter med ischemisk kardiomyopati och EF <35% till antingen enbart optimal medicinsk behandling (OMT) eller OMT plus revaskularisering med PCI. Hypotesen bygger på att om man revaskulariserar hibernerande myokard kan man förbättra prognosen, något som man fick en signal på i en gammal studie (STICH) där mortaliteten efter CABG var lägre efter 10 års uppföljning. Alla patienter hade genomgått viabilitetstest (huvudsakligen med MR) och uppvisat ischemi i minst 4 behandlingsbara segment. Primärt utfallsmått var total död eller hospitalisering för hjärtsvikt. Uppföljningstiden var 41 månader. Totalt var det 129 patienter (37,3% i PCI gruppen som drabbades av ett primärt event och 134 (38%) i OMT-gruppen, med ett HR 0,99 (0,78–1,27; p=0,96). Uppföljande EKO efter 6 månader visade ingen förändring av EF mellan grupperna. Livskvalitetsmått var något bättre i PCI-gruppen men denna skillnad försvann efter 24 mån. Studien ger inget belägg för att rutinmässigt utreda dessa patienter med angio och revaskularisering utan symtombilden bör styra denna strategi.



Skydda det som är värdefullt för din patient med **förmaksflimmer och diabetes**

Effekt och säkerhet för Xarelto är, jämfört med alla andra NOAK, studerat i en patientpopulation:^{1,2*}

- med högre risk för stroke
- varav 40 % hade diabetes

*ROCKET AF. NOAK = peroral antikoagulantia icke-vitamin K-antagonist.

Referenser: 1. Xarelto produktresumé, juni 2022. 2. Produktresumé Pradaxa, Eliquis, Lixiana.



Xarelto
rivaroxaban

Xarelto (rivaroxaban), antitrombotiskt medel, R (B01AF01). Tabletter 15 mg och 20 mg (F). **Indikation:** Förebyggande

av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller flera riskfaktorer, såsom hjärtsvikt, hypertoni, ålder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack. **Dosering:** rekommenderad dos 20 mg en gång dagligen, vilket också är den rekommenderade maxdosen. För patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–49 ml/min) är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen. Behandling med Xarelto kan initieras eller fortskrida hos patienter som kan behöva konvertering. Rekommenderad dos för patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI (perkutan koronarintervention) med stentinsättning: Det finns begränsad erfarenhet om användning av reducerad dos, 15 mg Xarelto

en gång dagligen (eller 10 mg Xarelto en gång dagligen för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion [kreatininclearance 30–49 ml/min]) med tillägg av P2Y₁₂-hämmare i högst 12 månader till patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som behandlas med oral antikoagulation och som genomgår PCI med stentinsättning. **Kontraindikationer:** Aktiv, kliniskt signifikant blödning. Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Samtidig behandling med andra antikoagulantia. Leversjukdom förknippade med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirro-tiska patienter med Child Pugh B och C. Graviditet och amning. **Varningar och försiktighet:** Xarelto ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min. Användning av Xarelto hos patienter med kreatininclearance < 15 ml/min rekommenderas inte. Om blödning

kan kontrolleras kan antingen tillförsel av ett specifikt medel för reversering av faktor Xa-hämmare (andexanet alfa), som motverkar den farmakologiska effekten av rivaroxaban, eller ett specifikt prokoagulat medel, såsom protrombinkomplex-koncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplekxkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), övervägas. Datum för senaste översynen av produktresumén juni 2022. Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00. För ytterligare information, pris samt före förskrivning vänligen läs produktresumé på www.fass.se.

MA-M_RIV-SE-0142-2 Aug 2022

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.



Artificiell intelligens för kardiologer

Text: Johan Sundström, kardiolog och professor i epidemiologi
Thomas B. Schön, civilingenjör och professor i artificiell intelligens

Tänk om läkaren kan få all information hon behöver på 2 minuter och sen kan ägna 13 minuter åt att tala med patienten, istället för att ägna 13 minuter åt att leta efter information och 2 minuter åt att tala med patienten

Det ställs på goda grunder stort hopp till teknisk utveckling för att lösa många av världens problem, men frågan är om inte förhoppningarna kring artificiell intelligens, AI, är de största och mest oprecist formulerade på länge. För att kalibrera förväntningarna vill vi här ge en introduktion för kliniker i ämnet, passa på att beröra några etiska aspekter, och ge några exempel på utvecklingen inom kardiologin. En mer djuplodande beskrivning av AI av Markus Lingman finns att läsa härintill, för den mer intresserade.



Johan Sundström



Thomas B. Schön





"Maskininlärning (ML) är en central del av nästan alla moderna lösningar för artificiell intelligens, och handlar om att ge datorer möjligheten att lära sig utan att vara explicit programmerade för uppgiften."

Hur ska man förstå artificiell intelligens och maskininlärning?

Artificiell intelligens (AI) är en bred term som beskriver system som uppvisar något som liknar intelligent beteende genom att de analyserar sammanhang och vidtar åtgärder för att uppnå vissa mål. Maskininlärning (ML) är en central del av nästan alla moderna lösningar för artificiell intelligens, och handlar om att ge datorer möjligheten att lära sig utan att vara explicit programmerade för uppgiften.¹

De fyra hörnstenarna för ML är data, matematisk modell, inlärningsalgoritm och beslut. Data lämpliga för ML produceras i allt högre grad i världen, och moderna ML-lösningar som djupinlärning kräver vanligtvis mycket stora datamängder. Den andra hörnstenen är den matematiska modellen, som i en matematisk form fångar de viktigaste egenskaperna hos den underliggande situationen; för det mesta ökar prestandan ju mer flexibel modellen är. Inlärningsalgoritmen används för att anpassa modellen till data, eller "träna" den. Den fjärde och sista hörnstenen består av algoritmer som med ledning av output från modellen automatiskt fattar beslut för att påverka omgivningen på ett eller annat sätt, som till exempel att automatiskt bromsa en bil. Mycket få system i dagens sjukvård använder denna sista hörnsten.

I den vanligaste formen av ML, övervakad inlärning (supervised learning), tränas en modell med data där det finns ett facit. När modellen väl är tränad kan den användas för att göra förutsägelser för nya "osedda" data. Ett alternativ är icke-övervakad

inlärning (unsupervised learning), där data inte har ett facit utan modellen till exempel får försöka skapa meningsfulla kategorier i data.

De minsta byggstenarna i ML-modellerna, de enskilda funktionerna, kan ha vitt skilda utformningar, som logistiska eller linjära regressioner och beslutsträd, men har det gemensamt att de var och en för sig är "svaga klassificerare", dvs har mycket låg prestanda. Dessa kombineras sedan på olika sätt för att uppnå hög prestanda. Precis som ett enskilt neuron i den mänskliga hjärnan är en svag klassificerare, medan många i kombination ger hög prestanda.

Ett exempel på kombinationer av dessa små byggstenar är boosting, en sekventiell kombination av de svaga klassificerarna (seriekoppling av funktionerna) där varje funktion försöker korrigera för de misstag som gjorts av den föregående. XGBoost är ett mycket populärt exempel på boosting-idén.

Men de mest använda kombinationerna för närvarande är djupinlärning (deep learning), som använder strukturen djupa neurala nätverk (deep neural networks, DNN). Denna struktur är en kombination av enkla byggstenar uppställda i lager (där varje lager innehåller parallellkopplade funktioner), där det första lagret, input-lagret, tar emot data, och varje funktion i input-lagret ger varsitt estimat, som sedan läses av nästa lager, och så vidare i ett antal nivåer till output-lagret som ger det slutliga modellestimatet. Lagren i mitten som inte är input- eller output-lager kallas "dolda" lager, och man kan därför tänka sig modellstrukturen som "djup". Lagren är alltså seriekopplade med varandra, och varje seriekopplad del kan ses som en linjär regression åtföljt av en olinjär funktion, vars resultat sedan förs vidare till ytterligare en linjär regression följt av en ny olinjär funktion och så fortsätter det fram till utsignalen. En intuitiv förståelse för modellen är att de första lagren skapar enkla "features" som sedan sätts samman till mer komplexa features djupare in i modellen.

Djupa neurala nätverk och djupinlärning ger mycket flexibla modeller, vilket ligger till grund för deras användbarhet,² och olika sätt att kombinera funktioner och lager utvecklas ständigt för att lösa olika sorters problem. Nya och mindre datahungriga sätt att bygga flexibla modeller är också under utveckling.³

Andra exempel på kombinationer är så kallade ensemblemodeller, där man för ökad extern validitet låter ett antal modeller producera varsitt estimat, och estimaten kombineras på slutet.



När är maskininlärningsmodeller att föredra över mer traditionella statistiska modeller?

Situationer som är mer lämpade för traditionell statistisk modellering är de där man vill testa hypoteser om en enskild oberoende variabel, till exempel i en klinisk prövning; i situationer med lågt signal-brus-förhållande, såsom de flesta kliniska riskprediktionsscenarier; eller om man vill ange konfidensintervall kring en prediktion, vilket borde vara fallet inom klinisk vård.

Situationer mer lämpade för ML är de där man är intresserad av klassificering av tillstånd med högt signal-brus-förhållande men inte behöver dra slutsatser om enskilda oberoende variabler. Exempel är mönsterigenkänning i digitala bilder eller digitala EKG:n.

En nackdel med ML-modeller är att de oftast behöver mycket stora datamängder. Traditionella statistiska modeller har i allmänhet ganska långtgående antaganden om de mekanismer som genererar data, medan ML-metoder ofta saknar sådana antaganden eller har mer flexibla antaganden, vilket gör dem mycket mindre stabila i små datamängder. Medan många har en uppfattning om de sampelstorlekar som behövs för traditionell statistisk modellering, är de sampel som behövs för ML-metoder ofta minst tio gånger större.⁴

En annan aspekt av ML-modeller byggda på ostrukturerade vårddata⁵ är att de har lite större risk än enklare statistiska modeller att bli överanpassade till den miljö där modellen utvecklades, även om problemet finns även för traditionella modeller. Vi har validerat några sådana ML-modeller från amerikanska miljöer, med överraskande dåliga prestanda i svenska data.

Varför är det så många etiska frågor kring artificiell intelligens?

ML-fältet genomsyras av viktiga frågor om etik, juridik och ansvar. Europeiska forskningsrådet ERC har till exempel följande överväganden kring ML-utveckling som finansieras av dem:

I utvecklingen av ML-modeller måste man säkerställa att inte osaklig diskriminering av patienter fortplantas från de system som behandlade patienterna till ML-modellen.^{6, 7} Det kan hända om modeller (inte bara ML-modeller förstås) tränas på data som genererats av ett diskriminerande vårdssystem. Man kan därför behöva göra en konsekvensanalys för mänskliga rättigheter (en human rights impact assessment plan, HRIA) för modellen. En

"I utvecklingen av ML-baserade vårdssystem kan man därför behöva upplysa patienter och personal om att de interagerar med ett ML-baserat system; begränsningar, risker och fördelar med ML-systemet; och hur beslut fattas och logiken bakom dem."

viktig fördel med att utveckla ML-modeller i Sverige är – förutom det självklara i att vi tack vare våra personnummer har en närmast komplett uppföljning av alla individer – att den svenska sjukvården är solidariskt finansierad (än så länge...) med en så låg patientavgift att i princip alla svenskar har möjlighet att få grundläggande sjukvård. I internationella jämförelser har Sverige en låg ojämlikhet i utnyttjandet av specialiserad öppenvård och slutenvård,⁸ och bland de bästa hälsopolitiska måluppfyllelseerna i Europa.⁹ Det gör att vi har en låg osaklig diskriminering, där patienter behandlas utifrån behov oavsett socioekonomiska, funktionsmässiga och andra omständigheter (visat för hjärtinfarktvården, till exempel¹⁰).

Det kan också vara svårt att såväl vara ansvarig som att ta ansvar i en situation där ML-modeller används. ML-modeller är till sin natur "black box"-tekniker, vilket gör att det kan vara svårt att bedöma hur beslutsfattandet sker och därmed var ansvaret ligger.¹¹ I utvecklingen av ML-baserade vårdssystem kan man därför behöva upplysa patienter och personal om att de interagerar med ett ML-baserat system; begränsningar, risker och fördelar med ML-systemet; och hur beslut fattas och logiken bakom dem. Det behövs också beskrivning av hur människor kommer att behålla kontrollen över de viktigaste aspekterna av beslutsprocessen. Arbetar användarna i ett human-in-the-loop-system, där alla åtgärder alltid beslutas om av en människa, ett human-on-the-loop-system, där systemet själv kan fatta viktiga beslut men övervakas av en människa, och/eller ett human-in-command-system, där en människa alltid kan bestämma när den ska använda respektive inte använda systemet?¹²





Vad kan kardiologer se fram emot inom kort?

Det gick att tillbringa nästan hela ESC-kongressen härom veckan med att bara gå på pass som handlade om AI, så det händer otroligt mycket inom kardiologin just nu. En hel del överoptimism och ovana hos granskare när det kommer till att bedöma dessa studier kunde noteras, med många studier gjorda på alldeles för små material, och modeller ofta utvärderade med suboptimala metoder. Det var glädjande att många pass handlade om viktiga etiska och juridiska aspekter. Av de pass där teknisk utveckling presenterades handlade de flesta om bild- eller videotolkning (t ex EKGn, ekon, MR, CT, fotografier) medan en mindre andel handlade om användning av journaluppgifter.

Stora framsteg ses nu inom EKG-diagnostik, där ML är mycket lovande¹³ för såväl vanliga EKG-diagnoser¹⁴ som tillstånd med okända eller oklara EKG-kriterier och tillstånd som normalt inte betraktas som EKG-diagnoser.¹⁵⁻¹⁷ Även EKGn som tycks normala för det mänskliga ögat kan bära information som är användbar för ML-modeller.¹⁷ ML är mycket lovande vid diagnos av hjärtinfarkt,¹⁹⁻²¹ men många studier har använt begränsade eller kraftigt tillrättalagda sampel,^{19, 20, 22-24} vilket kan äventyra den externa validiteten. Vi har tränat en modell²¹ för att diagnostisera såväl ST-höjnings- som icke-ST-höjningsinfakter i en viktigare population – alla som får ett EKG taget på en akutmottagning – och noterat mycket hög prestanda i denna kliniska miljö, vilket även uppnått av några andra modeller.^{19, 20}

Ekokardiografi är också ett fält som ser snabb utveckling just nu. Flera utställare på mässan i anslutning till ESC-kongressen visade system som antingen använder sig av AI för att ta bilder, eller för att tolka bilder, eller både och. Ett exempel är EchoNous system KOSMOS, en handhållen eko-enhet som med hjälp av AI gör den där ovanliga fjärde AI-hörnstenen, dvs försöker påverka sin omgivning, genom att ge råd om hur proben ska vinklas för att optimera bildtagningen. Vi kommer med början i vår att använda ett par sådana enheter i en klinisk prövning tillsammans med mjukvaran Us2. AI, som ger en mycket snabb automatiserad bildtolkning med bra prestanda.²⁵ Dessa system är CE-märkta och FDA-godkända, men det är en gåta varför AI-baserade system (och övrig diagnostik) i dagsläget inte behöver ha utvärderats i randomiserade kliniska prövningar för att få dessa godkännanden. Ett exempel på en randomiserad studie som försökt komma till rätta med detta är EchoNet-RCT, som presenterades vid ESC-kongressen.²⁶ Där blev kardiologer randomiserade till att få se en skattning av LVEF som antingen var gjord av en AI eller av en biomedicinsk analytiker (i båda fallen baserade på linjering av endokardiet i ett eller två plan), och kardiologerna höll med om den AI-baserade metodens skattning i större utsträckning.

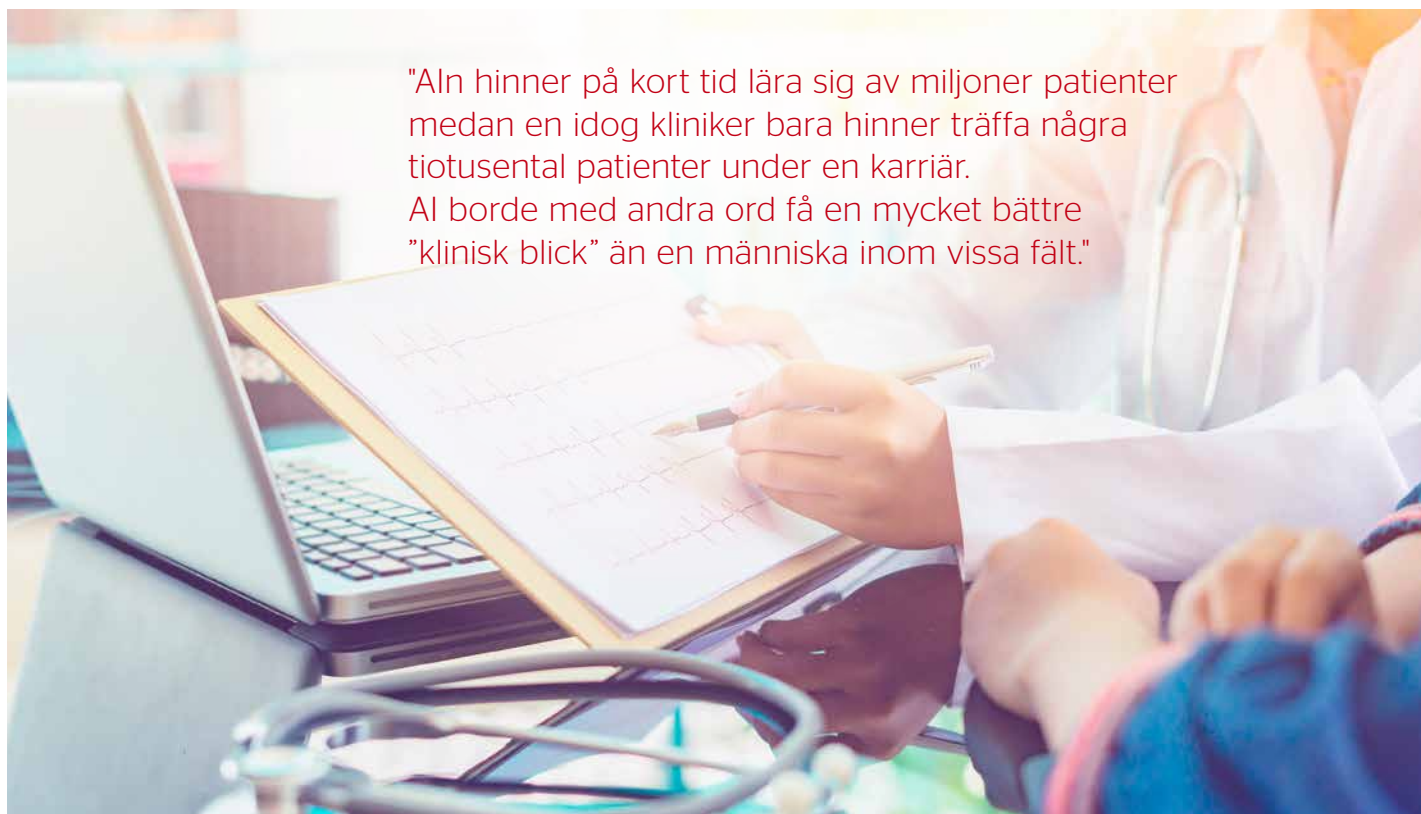
Implikationerna av både EKG- och eko-utvecklingarna blir kanske i första läget tidsbesparing i befintliga vårdkedjor, men inom kort kommer förbättrad säkerhet visas och nya vårdkedjor möjliggöras. Akutkardiologi, och akutsjukvård i allmänhet, är verksamheter där mönsterigenkänning i en kaotisk och stressad miljö skulle kunna ge både ökad säkerhet och tidsbesparing. Det pågår AI-projekt inom akutsjukvård i bland annat Lund²⁷ och Uppsala.²⁸ Och vi leder ett projekt baserat på 6 miljoner akutmottagningsbesök med en halv miljon digitala EKGn; just nu är vår målsättning att inom ramen för ett ERC-anslag²⁹ sammanfoga ML-modeller tränade på olika sorters vårddata för att skapa beslutsstöd för akutmottagningen. Siktet är inställt på både kortare vårdtider och förbättrad säkerhet.

Du sköna nya värld

Vi tror till skillnad från Aldous Huxley att den kardiologiska framtiden är ljus. När vi nu fått datorer att lära sig på ett sätt som liknar hur människor lär sig, så har vi stort hopp om att de kan bli våra bästa vänner i vården. AI:n hinner på kort tid lära sig av miljoner patienter medan en idog kliniker bara hinner träffa några tiotusental patienter under en karriär. AI borde med andra ord få en mycket bättre ”klinisk blick” än en människa inom vissa fält. AI:n hinner ju också till skillnad från en människa läsa en närmast ändlös patientjournal medan ambulansen rullar in, och jämföra den med sitt enorma referensbibliotek. Att i en framtid kunna stämma av vår jämförelsevis begränsade kliniska erfarenhet med någon som sett miljoner patienter låter ju lockande. Men det vi alla kan bidra med redan nu är att inte låta oss förblindas av den nya tekniken utan ställa krav på att utveckling och utvärdering av ML-metoder görs på samma sätt som för alla medicinska innovationer avsedda för klinisk användning, som en del av evidensbaserad medicin.³⁰

Referenser

1. Lindholm A, Wahlström N, Lindsten F and Schön TB. *Machine Learning - a first course for engineers and scientists*. Cambridge University Press; 2022.
2. LeCun Y, Bengio Y and Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521:436-444.
3. Ghahramani Z. Probabilistic machine learning and artificial intelligence. *Nature*. 2015;521:452-9.
4. van der Ploeg T, Austin PC and Steyerberg EW. Modern modeling techniques are data hungry: a simulation study for predicting dichotomous endpoints. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:137.
5. Rajkomar A, Oren E, Chen K, Dai AM, Hajaj N, Hardt M, Liu PJ, Liu X, Marcus J, Sun M, Sundberg P, Yee H, Zhang K, Zhang Y, Flores G, Duggan GE, Irvine J, Le Q, Litsch K, Mossin A, Tansuwan J, Wang, Wexler J, Wilson J, Ludwig D, Volchenboum SL, Chou K, Pearson M, Madabushi S, Shah NH, Butte AJ, Howell MD, Cui C, Corrado GS and Dean J. Scalable and accurate deep learning with electronic health records. *NPJ Digit Med*. 2018;1:18.
6. Götzmann N, Bansal T, Wrzoncki E, Poulsen-Hansen C, Tedaldi J and Hovsgaard R. Human Rights Impact Assessment: Guidance and Toolbox. *Danish Institute for Human Rights*. 2016.
7. Natour F and Pluess JD. Conducting an Effective Human Rights Impact Assessment: Guidelines, Steps, and Examples. *Business for Social Responsibility*. 2013.
8. San Sebastián M, Mosquera PA, Ng N and Gustafsson PE. Health care on equal terms? Assessing horizontal equity in health care use in Northern Sweden. *Eur J Public Health*. 2017;27:637-643.



"AI:n hinner på kort tid lära sig av miljoner patienter medan en idog kliniker bara hinner träffa några tiotusental patienter under en karriär.
AI borde med andra ord få en mycket bättre
"klinisk blick" än en människa inom vissa fält."

9. Mackenbach JP and McKee M. A comparative analysis of health policy performance in 43 European countries. *Eur J Public Health*. 2013;23:195-201.
10. Bodén R, Molin E, Jernberg T, Kieler H, Lindahl B and Sundström J. Higher mortality after myocardial infarction in patients with severe mental illness: A nationwide cohort study. *Journal of Internal Medicine*. 2015;277:727-736.
11. Latonero M and Agarwal A. Human Rights Impact Assessments for AI: Learning from Facebook's Failure in Myanmar. *Carr Center Discussion Paper Series*. 2021.
12. High-Level Expert Group on Artificial Intelligence. Assessment List for Trustworthy AI (ALTAI). 2020.
13. Siontis KC, Noseworthy PA, Attia ZI and Friedman PA. Artificial intelligence-enhanced electrocardiography in cardiovascular disease management. *Nature reviews Cardiology*. 2021.
14. Ribeiro AH, Ribeiro MH, Paixao GMM, Oliveira DM, Gomes PR, Canazart JA, Ferreira MPS, Andersson CR, Macfarlane PW, Meira W, Jr., Schon TB and Ribeiro ALP. Automatic diagnosis of the 12-lead ECG using a deep neural network. *Nat Commun*. 2020;11:1760.
15. Tison GH, Zhang J, Delling FN and Deo RC. Automated and Interpretable Patient ECG Profiles for Disease Detection, Tracking, and Discovery. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12:e005289.
16. Cohen-Shelly M, Attia ZI, Friedman PA, Ito S, Essayagh BA, Ko WY, Murphree DH, Michelena HI, Enriquez-Sarano M, Carter RE, Johnson PW, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F and Oh JK. Electrocardiogram screening for aortic valve stenosis using artificial intelligence. *Eur Heart J*. 2021.
17. Raghunath S, Ulloa Cerna AE, Jing L, vanMaanen DP, Stough J, Hartzel DN, Leader JB, Kirchner HL, Stumpe MC, Hafez A, Nemani A, Carbonati T, Johnson KW, Young K, Good CW, Pfeiffer JM, Patel AA, Delisle BP, Alsaïd A, Beer D, Haggerty CM and Fornwalt BK. Prediction of mortality from 12-lead electrocardiogram voltage data using a deep neural network. *Nature medicine*. 2020;26:886-891.
18. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, Carter RE, Yao X, Rabinstein AA, Erickson BJ, Kapa S and Friedman PA. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet*. 2019;394:861-867.
19. Liu WC, Lin CS, Tsai CS, Tsao TP, Cheng CC, Liou JT, Lin WS, Cheng SM, Lou YS, Lee CC and Lin C. A Deep-Learning Algorithm for Detecting Acute Myocardial Infarction. *EuroIntervention*. 2021.
20. Cho Y, Kwon JM, Kim KH, Medina-Inojosa JR, Jeon KH, Cho S, Lee SY, Park J and Oh BH. Artificial intelligence algorithm for detecting myocardial infarction using six-lead electrocardiography. *Sci Rep*. 2020;10:20495.
21. Gedon D, Gustafsson S, Lampa E, Ribeiro AH, Holzmann M, Schön T and Sundström J. ResNet-based ECG Diagnosis of Myocardial Infarction in the Emergency Department. Paper presented at: NeurIPS; 2021.
22. Zhao Y, Xiong J, Hou Y, Zhu M, Lu Y, Xu Y, Teliewubai J, Liu W, Xu X, Li X, Liu Z, Peng W, Zhao X, Zhang Y and Xu Y. Early detection of ST-segment elevated myocardial infarction by artificial intelligence with 12-lead electrocardiogram. *Int J Cardiol*. 2020;317:223-230.
23. Makimoto H, Hockmann M, Lin T, Glockner D, Gerguri S, Clasen L, Schmidt J, Assadi-Schmidt A, Bejinariu A, Muller P, Angendorh S, Babady M, Brinkmeyer C, Makimoto A and Kelm M. Performance of a convolutional neural network derived from an ECG database in recognizing myocardial infarction. *Sci Rep*. 2020;10:8445.
24. Al-Zaiti S, Besomi L, Bouzid Z, Faramand Z, Frisch S, Martin-Gill C, Gregg R, Saba S, Callaway C and Sejdic E. Machine learning-based prediction of acute coronary syndrome using only the pre-hospital 12-lead electrocardiogram. *Nat Commun*. 2020;11:3966.
25. Tromp J, Seekings PJ, Hung CL, Iversen MB, Frost MJ, Ouwerekker W, Jiang Z, Eisenhaber F, Goh RSM, Zhao H, Huang W, Ling LH, Sim D, Cozzzone P, Richards AM, Lee HK, Solomon SD, Lam CSP and Ezekowitz JA. Automated interpretation of systolic and diastolic function on the echocardiogram: a multicohort study. *Lancet Digit Health*. 2022;4:e46-e54.
26. Ouyang D. EchoNet-RCT: Blinded, Randomized Controlled Trial of Sonographer vs. Artificial Intelligence Assessment of Cardiac Function. <https://esc365cardio.org/presentation/255290>. 2022.
27. Blom MC, Ashfaq A, Sant'Anna A, Anderson PD and Lingman M. Training machine learning models to predict 30-day mortality in patients discharged from the emergency department: a retrospective, population-based registry study. *BMJ open*. 2019;9:e028015.
28. Spangler D, Hermansson T, Smekal D and Blomberg H. A validation of machine learning-based risk scores in the prehospital setting. *PLoS One*. 2019;14:e0226518.
29. Sundström J. Enhancing emergency department safety, efficacy and cost-effectiveness by artificial intelligence (EmergAI). 2022.
30. Sundström J and Schön TB. Machine Learning in Risk Prediction. *Hypertension*. 2020;75:1165-1166.



En introduktion till artificiell intelligens

Text: Markus Lingman, Kardiolog, adj professor



Markus Lingman

Artificiell intelligens (AI) är ett begrepp som dyker upp i allt fler sammanhang. Inte minst inom de medicinska vetenskaperna. Om man söker på *machine learning* i PubMed indikerar sökresultaten en i det närmaste exponentiell ökning av vetenskapliga studier där metodiken används. För många är dock ämnet fortfarande nytt och obekant även om flera av metodikerna har mer än 50 år på nacken. I grunden handlar den typ av AI vi pratar om idag om att, med hjälp av ickelinjära multidimensionella statistiska modeller, få ut mer av stora mängder icke nyttiggjord data. Begreppet artificiell *intelligens* kan förleda en att tro att det att AI-modeller är intelligenta i någon mänsklig mening. De tillämpningar som finns inom vården och den medicinska forskningen idag är dock utvecklade för att utföra någon väldigt specifik uppgift, såsom att hitta en avvikelse i en röntgenbild eller att förutspå en oönskad klinisk händelse. Det är inom bildbaserad diagnostik som AI har tagit sina första steg in i vården. I USA, där Food and Drug Administration (FDA) har arbetat aktivt för att underlätta tillämpningen av denna nya verktygslåda, är det just inom radiologi och patologi som flest godkända tillämpningar återfinns. Men kardiologin kommer inte långt efter med fokus på EKG- och ultraljudsdiagnostik. Läkemedelsverket bygger just nu upp sin kompetens i ämnet för att kunna vara en relevant aktör och utföra sitt myndighetsuppdrag kopplat till AI-teknikerna som ofta faller under den juridiska definitionen av en medikinteknisk produkt.





Vad är AI?

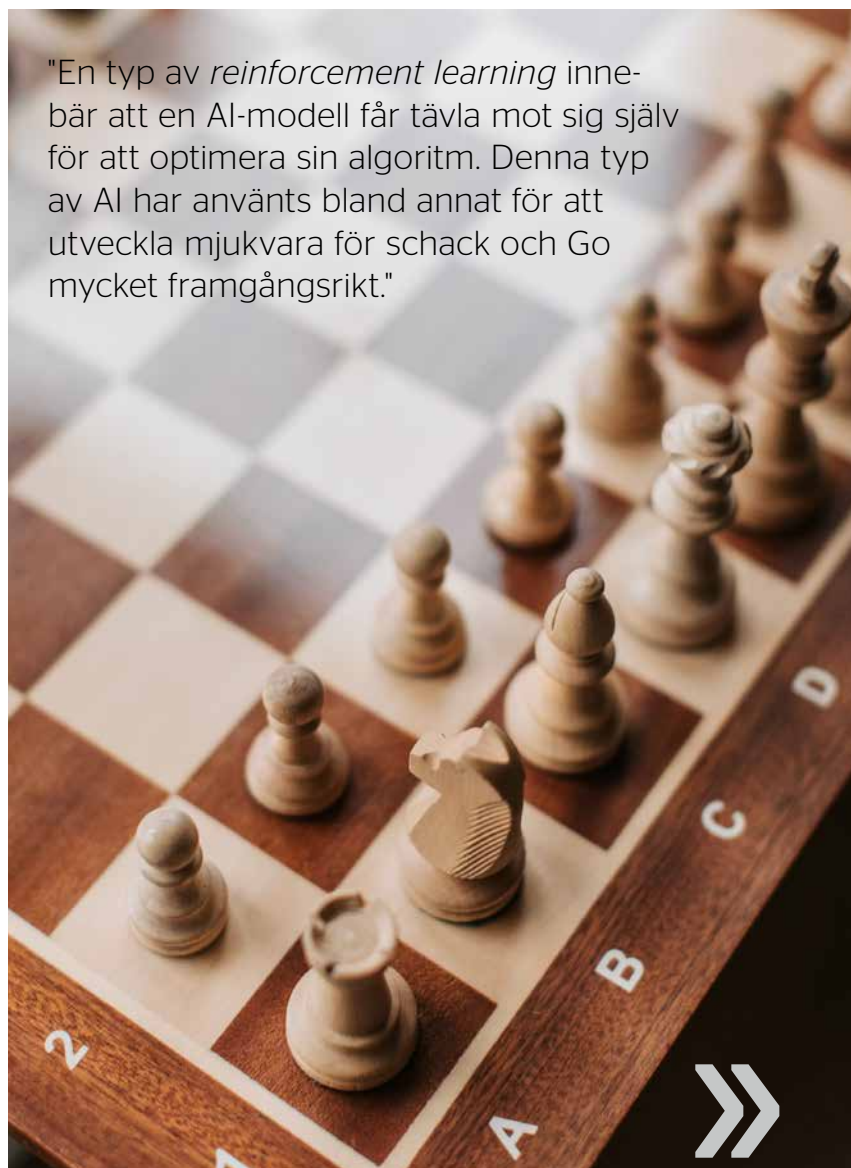
Artificiell intelligens är ett samlingsbegrepp för olika statistiska modeller inom ämnesområdet *data science*. Det som kännetecknar AI är att modellerna ofta kräver väldigt stora mängder data när man tränar dem för olika tillämpningar. Datatillgång är därmed den kanske tydligaste begränsande faktorn för AIs tillämpning i världen idag. Värden sitter på stora mängder data, men den är ofta uppstyckad och svårtillgänglig av juridiska eller tekniska skäl. I den allmänna debatten refereras ibland till AI som "tar över" och som därför uppfattas som ett hot. Det man då sannolikt tänker på är artificiell *generell* intelligens (AGI). Den typen av AI hör möjligen framtiden till, men det vi har att lära oss om i världen är AI som är tränad att utföra en väldigt specifik analys och den kommer att göra det på bara exakt det sätt som den tränades att göra varje gång. I debatten refereras också möjligen till AI som tar över genom att fatta egna beslut, tex om diagnos-sättning, men i dagsläget saknas lagstöd för autonomt automatiserat kliniskt beslutsfattande.

Begreppsfloran inom AI är stor och inte helt vedertagen. Men vid beskrivning av olika typer av AI återkommer i åtminstone en del benämningar i litteraturen. *Supervised machine learning* innebär att AI-modellen tränas att "svara rätt" baserat på en större eller mindre mängd parametrar som man tillgängliggjort modellen. Parametrarna (eller features som de ofta benämns) kan vara i form av pixlar på en bild eller olika mätvärden som beskriver en patient. I träningsmomentet lär sig modellen hur dessa indata är associerade med utfallet. Fördelen med AI-modeller är att de kan hantera en stor mängd indata-variabler, men det är också detta som gör att det krävs stora mängder data. En intressant aspekt här är att AI-modellen ibland kommer fram till sin slutsats baserat på andra data eller kombinationer av data än de vi primärt trodde var viktiga. Vi pågående studier ser vi att andra delar av EKG-kurvan än de vi traditionellt tittar på har betydelse för risken för plötslig hjärtdöd (i manuskript). *Unsupervised learning* innebär att AI-modellerna letar mönster i datamängder för att se om datan innehåller undergrupper eller kluster. Även sådana som en människa kan ha svårt för att identifiera. Detta har tillämpats inom diabetespopulationen liksom många andra och genererat hypoteser om mer nyanserad uppdelning av tex sjukdomsgrupper. En typ av *reinforcement learning* innebär att en AI-modell får tävla mot sig själv för att optimera sin algoritm.

Denna typ av AI har använts bland annat för att utveckla mjukvara för schack och Go mycket framgångsrikt. Denna teknik kan användas för att optimera vägar fram till en diagnos, men begränsas av att den behöver tämligen "fyrkantiga" regelsystem, vilket inte alltid är fallet i klinisk diagnostik.

Vanliga mjukvaror för AI-programmering är R och Python. Dessa bygger på att man skriver kod. Det är vanligt att man delar kod med varandra genom att lägga upp den och annan information på exempelvis GitHub.

"En typ av *reinforcement learning* innebär att en AI-modell får tävla mot sig själv för att optimera sin algoritm. Denna typ av AI har använts bland annat för att utveckla mjukvara för schack och Go mycket framgångsrikt."





Att tänka på

En AI-modell består i praktiken av programkod. Denna kod går att kopiera upp och använda i oändlighet. Det innebär att även små fel och brister får konsekvenser vid väldigt många tillämpningstillfällen. AIs skalbarhet gör därför att små inbyggda fel kan få stora konsekvenser.

Detta föranleder behov av noggrannhet redan vid val av indata och utfallsmått då det är i detta moment som man först riskerar att bygga in våra mänskliga eller tekniska bias i modellen. Om utfallsmåttet är något vi, som kliniker, har annoterat inför träning av algoritmen så kommer modellen bara bli så bra (eller dålig) som en kliniker är. Inom AI-forskningen strävar man därför ofta efter att träna modellerna mot ”ground truth” och inte någon människas värdering av sanningen då den riskerar att vara behäftad med bias eller vara fel.

En annan risk som ofta lyfts i AI-diskussionerna är AIs ”black-box”. Många ofta tillämpade AI-tekniker såsom neuronnätverk medger inte transparens på ett sätt som möjliggör förståelse för hur modellen kom fram till sin slutsats. Följden är att det blir svårt att fastställa orsakssamband liksom att felsöka tex ett AI-baserat triageringssystem, vilket skiljer sig från expertbaserade enklare algoritmer. Intensiv forskning och utveckling pågår dock för att ta fram tekniker som är mer transparenta – *explainable AI*. Dessa transparenta modeller förekommer allt oftare i studier.

Flera aspekter från den klassiska statistiken behöver vara föremål för eftertanke även vid träning av AI-modeller. Inte minst reproducerbarhet och generaliserbarhet. En önskad effekt av AI-modellers högdimensionella förmåga att diskriminera mellan utfall är så kallad *overfitting*. Det innebär, något förenklat, att AI modellen blir för bra på att exempelvis prediktera ett utfall i det sammanhang (det datamaterial) den tränats på bekostnad av dess tillämpbarhet i andra datamaterial eller patientpopulationer. Detta belyser vikten av att AI-modeller tränas och testas i populationer som är skilda från varandra. Eftersom det dessutom är vanligt att populationen man tillämpar AI-modellen på ändras i sin sammansättning över tid kan man behöva övervaka AI-modellens prestanda och ibland träna om den.

Vad påverkar tillämpningen?

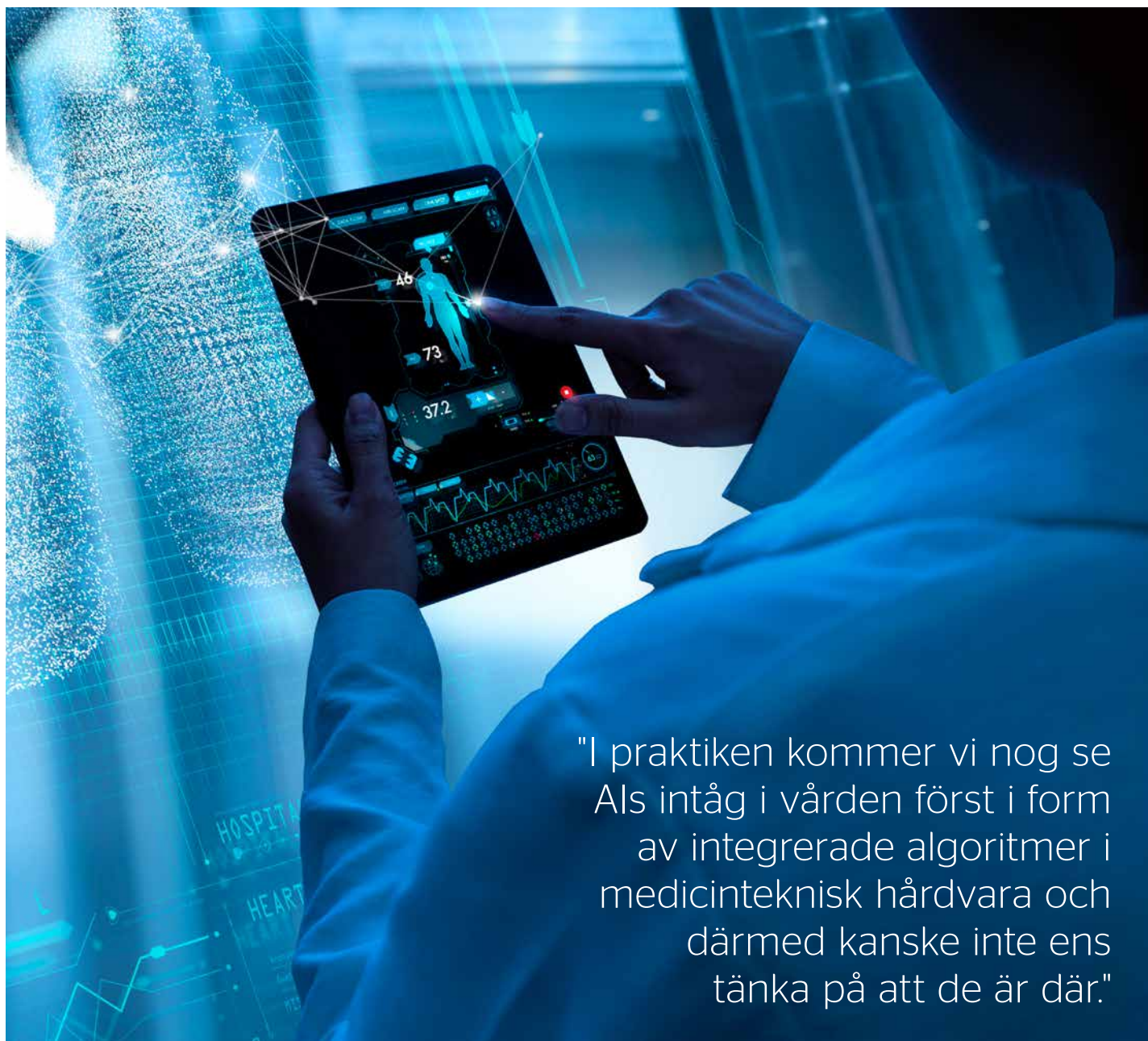
Trots en stor uppmärksamhet kring och forskning på AI i medicinska sammanhang är AIs intåg i den kliniska vardagen återhållet. De största förväntningarna på AI ligger i dess förmåga att utgöra beslutsstöd, men möjligen även att automatisera arbetsuppgifter. Kliniska beslutsstöd är vi vana vid i vården. Inte minst risk scorer och ”träd-algoritmer”. Gemensamt för dessa är att de uppfattas som begripliga. Intåget av AI har dock satt ökat fokus på vad vi skall kräva av ett beslutsstöd liksom hur ansvarsfördelningen ser ut när de används. När det gäller AI-baserade beslutsstöd är det idag oklart hur bra de behöver vara för att accepteras i kliniskt bruk. Räcker det att de är lika bra som en läkare? Eller skall de ha högre träffsäkerhet? Måste klinikern förstå *hur* den fungerar eller bara *att* den fungerar och vilka risker som finns (såsom är fallet med vissa läkemedel)?

AI:s intåg i vården påverkas av flera faktorer. Det handlar om att vårdgivaren behöver ha ordning på den data som krävs för tillämpning av AI-modellen eller inneha dataprocessorer med stor beräkningskraft. Vidare behövs kunskap om juridiska aspekter av hantering av stora mängder som kan innehålla, eller summerat utgöra, personuppgifter i lagens mening. En begränsning här är att det inte är uttalat att personuppgifter från EU kan behandlas i molnlösningar med utomeuropeiskt ägarskap. En AI-modell som tillämpas på individer i vården är dessutom i de flesta fall att betrakta som en medicinteknisk produkt och faller därmed under Medical Device Regulations (MDR), vilket i praktiken gör att AI-modellen behöver produktifieras för att introduceras i vården med CE-märkning. Egentillverkning är möjlig men regulatoriskt krävande.

Inom forskningen har AI dock redan fått betydande genomslag. Då kanske främst som explorativ och hypotesgenererande även om RCTer successivt och med nödvändighet blir vanligare.

Framåt

I praktiken kommer vi nog se AIs intåg i vården först i form av integrerade algoritmer i medicinteknisk hårdvara och därmed kanske inte ens tänka på att de är där. Potential ses inom EKG-tolkning i flera olika nya syften, tex för att prediktera hjärtsvikt (Akbulgic O et al. EHJ – Digital health, 2021;2:626-634), och ultraljudsdiagnostik för att värdera EF (EchNet-RCT. HotLine at ESC



"I praktiken kommer vi nog se Als intåg i vården först i form av integrerade algoritmer i medicinteknisk hårdvara och därmed kanske inte ens tänka på att de är där."

220827). Utvecklingen inom AI går dock rasande fort. Intresset för AI-modeller som inte är beroende av strukturerad eller kategoriserad data – natural language processing (NLP) – är betydande och relevant för vården då mycket av informationen (data) om patienterna lagras i form av fritext.

Tekniker för att samanalysera data utan att samlokalisera den – federated learning – tillämpas allt oftare (exempel hypertrof kardiomyopati från september i år; Goto S et al. *Circulation* 2022;146:00-00). För att tillgängliggöra data utan att äventyra den personliga integriteten utvecklas också nya metoder för att generera syntetisk data som återspeglar den verkliga datan utan att ha med sig verkliga personers *features*. Förhoppningen med syntetisk data ligger i att skapa effektivare analyser genom att generera hypoteser samt förträna model-

ler i den syntetiska datan, som sedan "bara" behöver verifieras i den verkliga datan. Därmed blir risken att arbetet med att nå verklig data var för gäves mindre.

AI-hypen har frammanat en del opportunistisk utveckling såväl som forskning. Jag ser fram emot en mer robust utveckling och tillämpning av AI för att frigöra dess betydande potential att göra den kliniska vardagen bättre och vården för patienterna mer träffsäker.

Vi forskare och vårdanställda gör klokt i att försöka förstå ämnet för att kunna vara med och påverka dess framtid och realisera dess nyttor.



CARLOS REFLEKTIONER

Den andfådde patienten

Text: Carlos Valladares



Under mina tio år som privat praktiserande kardiolog har jag haft patienter jag följt upp årligen av olika anledningar. Ett vanligt återkommande klagomål hos flera är trötthet och andfåddhet. När jag går igenom deras tidigare anteckningar framkommer detta klagomål besök efter besök. Många tillägger att det har blivit värre, men kan inte påpeka just när eller hur. Något som jag också antecknat i journalen.

När jag penetrerar anamnesen på patienter som remitteras på grund av dyspné frågar jag hur länge de har känt sig tungandade och hur de började märka av det. Jag ber om exempel på aktiviteter som framkallar besväret. En del svarar att de "egentligen" har känt sig andfådda i flera år. En del har sökt sin vårdcentral just på grund av det. Hos andra dyker upp andfåddhet som ett allmänt symptom -bland flera andra- i samband med en hälsokontroll. Vissa patienter undrar hur de kan ha dålig kondition när de går ut med hunden varje dag. Jag förklarar att hundpromenader är bra men att de inte räcker för att få kondition, man måste lämna sin bekvämlighetszon och bli lite svettig och lite andfådd. Andra blir förvånade över att de blir andfådda när de går upp i trappor. Trappor är extra tunga delvis eftersom man har tyngdkraften emot sig och dessutom kräver trappuppgång att stora muskelgrupper som låren engageras. Det finns några som upplever andfåddhet när de böjer sig ner, i många fall finns bukfetma med i bilden. Bendopné -som detta symptom kallas för- förekommer annars hos patienter med grav hjärtsvikt, men inte

som isolerat symtom. Det finns patienter som kallar andfåddhet behovet att ta djupa andetag för att syresätta blodet.

En del patienter blir medvetna om deras dåliga kondition när de börjar träna. Några kanske börjar ta promenader med andra personer och reagerar på att de inte orkar lika bra som resten av sällskapet. De är inte medvetna om att de kanske jämför pären och äpplen i och med att människor har olika grundkondition. Dem som patienten jämför sig med kan vara yngre. De kan ha tränat länge, kanske äter de inga mediciner och/eller väger mindre. Inte så sällan är det någon eller några i sällskapet som påpekar att patienten i fråga verkar andfådd. Om det råkar finnas någon läkarkollega i gruppen kan det ibland hända att vederbörande rekommenderar personen i fråga att be sin doktor skicka remiss för en specifik undersökning, som exempelvis DT-kranskärl. Det är ofarligt och enkelt för att avsluta förträningarna, får hen veta. I många fall kan sådana råd ställa till det, framför allt när man saknar hela bilden och ett objektivt perspektiv. Så länge man inte kan ta en fullständig anamnes eller status, tycker jag att det är bra att avstå från sådana rekommendationer och likaså från "mingelkonsultationer" på en fest eller en after work. Istället får man råda vederbörande att ta kontakt med sin doktor eller vårdcentral för en bedömning, tycker jag.

Differentialdiagnostiken för andfåddhet är stor och varierar också på vilken nivå av vården patienten har vänt sig till. Det är skillnad på orsaken till



”

Vissa patienter undrar hur de kan ha dålig kondition när de går ut med hunden varje dag. Jag förklarar att hundpromenader är bra men att de inte räcker för att få kondition, man måste lämna sin bekvämlighetszon och bli lite svettig och lite andfådd.

dyspné på en akutmottagning eller på en öppenvårdsmottagning till exempel. Anamnesen spelar som sagt en mycket stor roll, och visserligen kan hjärtsjukdomar föreligga hos en otränad överviktig person såsom hos en tränad normalviktig person. Det är en utmaning att inte missa ett allvarligt tillstånd utan att beställa alla möjliga utredningar för att hålla ryggen fri. Framför allt så länge resurserna är begränsade. Och även om vi hade obegränsade resurser, får man inte glömma att vissa fynd av tveksam betydelse kan skapa oro hos vissa patienter.

Arbetsprov har ingen större plats vid utredning av kroniska koronara syndrom enligt de senaste riktlinjerna från ESC. Dock arbetsprov - och ekokardiografi förstås - är viktiga redskap när anamnes och eller status motiverar vidareutredning och/eller mer objektiv information om andfåddhet och hur

begränsande den är. Billiga och icke-invasiva undersökningar som kan spara resurser. Med ett arbetsprov kan man ibland hitta orsaker till dyspné som inte beror på obstruktiv koronarsjukdom. Kronotrop insufficiens, brady- och takyarytmier, luftvägsobstruktivitet, är några exempel. Ibland har ett arbetsprov till och med en pedagogisk och terapeutisk effekt, när patienter är rädda att ”ta i” när de vill förbättra konditionen.

Om det finns femtio nyanser av grått, så finns det lika många nyanser av andfåddhet. Anamnesen kräver tid och detalj för att inte riskera att missa något eller göra onödiga undersökningar. För oss som jobbar i öppen vårdens barrikad är andfåddhet en daglig utmaning. Arbetsprov är fortfarande ett viktigt instrument i diagnostiken och kan vägleda i val av eventuell vidareutredning samt avlasta de lokala resurserna från onödiga undersökningar.



ESC:ERS 2022 Pulmonary Hypertension Guidelines

Text: Martin Stagmo

På ESC i Barcelona presenterades i år de nya ESC:ERS riktlinjerna för Pulmonell hypertension. En av medlemmarna i den under arbetet konfidentiella "Task Force gruppen" som deltagit i framtagandet av de nya riktlinjerna är överläkare och docent Göran Rådegran (GR), vid Skånes Universitetssjukhus i Lund, tillika ordförande i Svensk Förening för Pulmonell Hypertension (SveFPH). I denna utgåva beskriver GR kort bakgrunden och arbetet med att ta fram dessa riktlinjer samt kommenterar några av de viktigaste punkterna.

Guidelines summerar och evaluerar aktuell evidens för att på bästa sätt hjälpa professionen att välja rätt behandlingsstrategi och för att underlätta beslutsfattande. Det är viktigt att understryka att guidelinens inte är en ersättning för en klinisk bedömning och den viktiga patient-läkarrelationen. Det slutgiltiga avgörandet av vilken behandling som ska sättas in måste ske av ansvarig läkare inom ramen för en förtroendefull diskussion med patienten, säger Göran Rådegran.

Arbetsgruppen bestod av 29 experter från såväl ESC som ERS, varav GR var en av dessa. Experterna fick genomgå en jävsgenomgång för att undvika intressekonflikter och potentiell bias. Riktlinjerna togs fram på ett predefinierat och strukturerat sätt enligt ESC/ERS's protokoll för att innefatta vetenskap och medicinsk kunskap samt tillgänglig evidens. Publikationerna är tillgängliga gratis via ESC/ERS's hemsidor och tidskrifter.

Svenska Kardiologföreningen, som är en del av ESC, uppmuntras att stödja och lokalt anpassa dessa riktlinjer till svenska förhållanden. Här har Svensk Förening för Pulmonell Hypertension enligt Göran Rådegran en viktig uppgift att fylla genom att förmedla denna information till sjukvården,

härmed inlett genom Kardiologföreningen och Svensk Kardiologi.

Nedan följer några av nyheterna i riktlinjerna som Göran Rådegran särskilt vill lyfta fram:

- En ny definition av PH har tagits fram vilken inkluderar reviderade "cut-off" nivåer för medelpulmonalstryck (MPAP) > 20 mmHg och PVR > 2 WU för pre-kapillär & kombinerad post- & pre-kapillär PH; PVR ≤ 2 WU för isolerad post-kapillär PH, samt en ny definition på arbetsinducerad PH.
- Klassifikationen av PH har uppdaterats där akuta vaso-respons patienter inkluderas i IPAH, en revision av grupp 5 PH, inkluderas för flyttning av PH på basen av leiomyomatosis till grupp 3.
- En ny utredningsalgoritm för oklar dyspné och PH utredning har tagits fram. Snabbare remittering samt screening strategier har föreslagits.
- Riskstratifieringen vid PAH har expanderats att även innehålla nya EKO, MR och hemodynamiska variabler.



"Svenska Kardiologföreningen, som är en del av ESC, uppmuntras att stödja och lokalt anpassa dessa riktlinjer till svenska förhållanden."

- Rekommendationen för initial läkemedelsbehandling har förenklats, baserat på en reviderad 3-strata strategi vid "baseline" samt en förenklad 4-strata strategi vid uppföljning, vilken kategoriserar patienterna i låg, intermediär-låg, intermediär-hög och hög risk avseende ett-års mortalitet.
- PAH behandlingsalgoritmen har modifierats, och lyfter fram betydelsen av kardio-pulmonella komorbiditeter, riskstratifiering både vid diagnos och uppföljning samt betydelsen av kombinationsterapi.
- Rekommendationerna för handläggning av PH associerad med vänstersidig hjärtsjukdom respektive lungsjukdom har uppdaterats, inklusive en ny hemodynamisk definition av svår PH vid lungsjukdom.
- Vid grupp 4 PH, har kronisk tromboembolisk sjukdom (CTEPD), med eller utan PH, introducerats.
- Värdet av ballongdilatation ("balloon pulmonary angioplasty", BPA) i kombination med medicinsk terapi har uppgraderats i behandlingsalgoritmen för CTEPH.
- En ny standard för PH center har presenterats och för första gången deltog patient- samt patientrepresentanter aktivt i utvecklandet av de nya riktlinjerna.
- Framför oss har vi nu ett spännande arbete att inom ramen för SveFPH, vid kommande SveFPH höstmöte i Sigtuna i Oktober, diskutera dessa nya guidelines och arbeta för implementering av i kliniken på ett likvärdigt sätt i hela landet. Förhoppningsvis får vi möjligheten att ytterligare presentera och diskutera de nya riktlinjerna vid det Kardiovaskulära vårmötet i April 2023, säger Göran Rådegran.





Vad är nytt i 2021 ESC/EACTS riktlinjer om klaffsjukdomar?

Text: För arbetsgruppen för hjärtsvikt och klaffsjukdomar
Frank Flachskampf, Krister Lindmark, Gerhard Wikström

En ny version av riktlinjer för handhavande av patienter med klaffsjukdomar har utgivits under 2021 från ESC och EACTS¹.

Riktlinjer för ESC är genomarbetade state-of-the-art dokument skrivna av auktoriteter på området som tillsammans går igenom tillgänglig evidens på området och som även försöker att göra kloka sammanvägningar och komma med kloka kliniska riktlinjer även där evidensen saknas. I höstas kom förnyade riktlinjer för klaffsjukdomar och det är en nyttig läsning för den som är intresserad av fältet och det fungerar bra som uppslagsverk för den som behöver läsa på ett specifikt område. Det finns rikligt med referenser för den som vill få fördjupad kunskap. Tyvärr är det fortfarande alldeles för många områden som har rekommendationer med evidensgrad C, dvs att rekommendationen baseras på expertkonsensus snarare än robusta kliniska studier.

Behovet av nya guidelines på området motiveras av flera utvecklingar på området de senaste åren, främst:

- Den fortsatta åldersutvecklingen i befolkningen leder till att fler blir drabbade av klaffsjukdomar.
- Ökningen av kateterburna klaffinterventioner, inkluderande transcatheter aortic valve implantation (TAVI) och transcatheter mitral edge-to-edge repair (TEER), men även tricuspidalisinterventioner samt kateterburna klaff-i-klaff interventioner i bioprotetiser.
- Utvecklingen av thoraxkonferenser som

beslutsorgan för val av det bästa behandlingsalternativet infattande intervention på klaffcentra.

- Ny evidens baserad på resultat från kliniska och registerstudier.
- Att valmöjligheterna mer öppet diskuteras med patienterna.

Här följer en kort sammanfattning av de viktigaste förändringarna i guidelines. Evidensgraden graderas som A - data finns från metaanalys eller minst två randomiserade studier, B -data finns från enstaka randomiserad studie eller stora icke-randomiserade studier, samt C -expertkonsensus. Utöver evidensgraden graderas åtgärderna som I - rekommenderas, IIa - skall övervägas, IIb - kan övervägas, samt III - rekommenderas inte.

Aortastenos:

- Klaffarea ($\leq 1 \text{ cm}^2$ or $\leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) har adderats som definition av tät aortastenos som tidigare endast definierades av v_{max} och medelgradient
- Intervention vid tät asymptomatisk aortastenos rekommenderas när ejektionsfraktionen (EF) faller under 55% (klass IIa, ny rekommendation), eller EF $>55\%$ och något av följande:
 - Uttalat tät aortastenos ($v_{\text{max}} > 5 \text{ m/s}$ eller medelgradient $>60 \text{ mmHg}$)
 - V_{max} progredierar med mer än $0,3 \text{ m/s/år}$
 - Svår kalcifikation av aortaklaffen mätt med hjärt-CT (CCT)

"I höstas kom förnyade riktlinjer för klaffsjukdomar och det är en nyttig läsning för den som är intresserad av fältet och det fungerar bra som uppslagsverk för den som behöver läsa på ett specifikt område."



- Rekommendationen om intervention vid svår pulmonell hypertension som fanns i 2017 års rekommendation har försvunnit
- I valet mellan TAVI och öppen kirurgi så fortsätter indikationen för TAVI att expandera. Öppen kirurgi rekommenderas fortfarande till patienter <75 år med låg kirurgisk risk samt för alla patienter som är operabla och olämpliga för transfemoral TAVI. Övriga patienter är nu främst kandidater för TAVI och patienten bör erhålla adekvat information och delta i beslutet.
- Vad gäller patienter som bedöms som inoperabla för öppen kirurgi och olämpliga för transfemoral TAVI så är rekommendationsgraden IIb för non-transfemoral TAVI.

Kronisk primär mitralisinsufficiens

- Vid asymptomatisk svår primär mitralisinsufficiens och en slutsystolisk vänsterkammardiameter (LVESD) rekommenderas cut-off vid ≥ 40 mm istället för ≥ 45 mm som rekommenderades i 2017 års riktlinjer. För EF gäller fortfarande $\leq 60\%$, såväl som nytillkommet förmaksflimmer eller PA-tryck >50 mmHg i vila.
- Hos asymptomatiska lågriskpatienter har nu en IIa-rekommendation för mitralisplastik även utan tecken på vänsterkammardysfunktion men med förmaksförstoring förutsatt att ingreppet utförs på ett kirurgiskt centrum med hög sannolikhet för ett bestående gott resultat efter plastik.

Sekundär mitralisinsufficiens

- För detta tillstånd har en ny rekommendation formulerats: Intervention med kirurgi TEER rekommenderas endast hos patienter som förblir symptomatiska trots optimal medicinsk behandling, inkluderande biventrikulär pacemaker, där det bedöms lämpligt och beslut om intervention skall tas av ett "structured heart team", vilket motsvaras av deltagare på thoraxkonferens kompletterat med en interventionist. Klass I – indikation.
- För patienter som är symptomatiska och inte har indikation för kirurgi men som uppfyller gynnsamma kriterier som gör det troligt med förbättring efter TEER är detta en IIa-rekommendation.
- Hjärt-teamet (thoraxkonferensen) kan också överväga TEER hos selekterade övriga patienter med svår sekundär mitralisinsufficiens som

inte har några andra rimliga behandlingsmöjligheter.

- Om kranskärllssjukdom bedöms som underliggande etiologi, rekommenderas revaskularisering med samtidig klaffkirurgi utifrån det blir CABG. Utan CABG kan man överväga TEER vid symptomatisk persisterande uttalad mitralisinsufficiens (klass IIa).

Aortainsufficiens

- Cut-off värdena för intervention vid uttalad asymptomatisk aortainsufficiens (LVESD >50 mm eller 25 mm/m², EF $\leq 50\%$) kvarstår med grad I-indikation. Däremot har en separat indikation på extrem slutdiastolisk dilatation tagits bort.
- Kirurgi kan nu övervägas hos asymptomatiska patienter med LVESD >20 mm/m² BSA (särskilt hos patienter med liten kroppsstorlek), eller EF $< 55\%$ vid förväntad låg kirurgisk risk (klass IIb-indikation).
- Klaffbevarande kirurgi kan övervägas på centra med hög erfarenhet (klass IIb-rekommendation).
- Vad gäller TAVI vid aortainsufficiens så finns endast en ograderad rekommendation om att det kan övervägas i centra med hög erfarenhet hos selekterade patienter med svår aortainsufficiens som bedömts som inoperabla med öppen kirurgi.

Tricuspidalisinsufficiens

- Kirurgi rekommenderas för asymptomatisk uttalad isolerad primär tricuspidalisinsufficiens om det förekommer högerkammardilatation (klass IIa). Kriterierna att det behövs progressiv högerkammardilatation eller funktionell försämring har tagits bort.
- För symptomatisk, svår sekundär tricuspidalisinsufficiens hos inoperabla patienter kan perkutant ingrepp övervägas på centra med expertis inom området (klass IIb-rekommendation).

Klaffprotesdysfunktion

- Transkateter klaff-i-klaff intervention hos patienter med hög kirurgisk risk har nu fått en klass IIa-rekommendation hos patienter med dysfunktion i klaffprotes i aortaposition.
- Kateterburna interventioner har nu en IIb-rekommendation vid fallerande bioproteser i mitralis- och tricuspidalisposition hos högriskpatienter.



- Vid beslut om kateterburen- eller kirurgisk slutning av paravalvulära läckage skall man ta i beaktande såväl klaffmorfologi, patientkarakteristika och lokala möjligheter (klass IIa)
- Hos patienter med biopotes som utvecklar förtjockade klaffblad, minskad rörlighet eller ökade transvalvulära gradienter som indikerar möjlig klafftrombos bör man överväga antikoagulation (klass IIa).

Klaffproteser och antikoagulation

Hela detta kapitel har blivit extensivt reviderat jämfört med 2017 års guidelines och detta kapitel lämpar sig extra väl att läsa igenom även för den som inte är specialintresserad av klaffsjukdomar då det är så pass många vardagliga kliniska beslut som rör den här patientgruppen. Detaljerade anvisningar finns bl.a. hur man skall hantera antitrombotisk behandling i denna patientgrupp när de behöver genomgå oplanerade/akuta ingrepp.

- Det finns en ny klass I-indikation för val av biopotes hos patienter där man misstänker risk för dålig följsamhet till behandling eller vid hög blödningsrisk.

- För TAVI-proteser rekommenderas nu livslång trombocythämmande behandling (nu klass I-rekommendation, tidigare klass IIb) om det inte finns indikation för annan antitrombotisk behandling. Antikoagulation i avsaknad av annan indikation avrådes ifrån.
- Nya orala antikoagulantia rekommenderas före vitamin K antagonister när tre månader passerat efter implantation av biopotes hos patienter med samtidigt förmaksflimmer (klass IIa).
- Efter kirurgisk biopotes i aortaposition och utan annan indikation för antikoagulation rekommenderas lägdos ASA eller vitamin K antagonister de första tre månaderna (klass IIa).

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2022;43(7):561-632



SVENSKA
HJÄRTFÖRBUNDET

Anmälan öppnar
i december

24:E SVENSKA KARDIOVASKULÄRA VÅRMÖTET

26-28 APRIL 2023, STOCKHOLM



www.varmotet.se



Intervju med professor Kurt Boman, Skellefteå

Intervjuare: Martin Stagmo

Hallå där, Kurt Boman vad gör du nu för tiden?

- Jag är (lite motvilligt) pensionerad från min kliniska tjänst men arbetar som professor emeritus med forskning på ca 30%. Jag hade gärna fortsatt som klinisk läkare men fick tyvärr inte det pga. ålder. Jag kan beklaga att regionen inte ser behov och möjligheter att tillvarata ålders- och erfarenhetsrika läkares kunskaper även efter den officiella pensionsåldern. Jag träffar dock ändå patienter inom ramen för forskningsmottagning där jag just nu sysslar med hjärtsvikt och kardiomyopati samt är specialintresserad av Skelleftefjuk eller ATTR-amyloidos. Detta är en hårt drabbad patientgrupp och jag är glad att vi nu börjar få behandlingar som kan påverka sjukdomen.

Du har ju också varit ganska engagerad i den allmänna sjukvårdspolitiska debatten. Hur kommer det sig?

- Jag har ju varit med i många år och sett att det professionella inflytandet över vården sakta men

säkert minskar. Genom New Public Management har ekonomiska överväganden överordnats medicinsk vetenskap och forskning. Jag upplever också att läkaretiken och patientens bästa inte alltid hålls i främsta rummet i dagens sjukvårdsverige. Ekonomin ska vara medlet, inte målet! Så vi måste först ta reda på patientens behov.

Du har ju utfört större delen av din läkar- och forskargärning på ett mindre lasarett, på ett relativt långt avstånd från universitetssjukhusvärlden. Hur har det varit?

- När jag skrev min avhandling och disputerade 1983 var jag den första läkare som disputerade i Skellefteå. Någon har sagt att detta var den första avhandling från ett länsdelssjukhus. Om detta är sant eller ej låter jag vara osagt men det var i alla fall ytterst ovanligt då. När jag började min forskargärning kände jag ett stort stöd både från Umeå och lokalt på sjukhuset. Jag hoppas och tror att jag inspirerade andra, särskilt Jan-Håkan Jansson, professor och min första doktorand. Vi byggde upp en



Kurt Boman

1972	Läkarlegitimation
1978	Specialist Kompetens i allmän internmedicin och allmänläkarcompetens
1983	Med doktorsgrad, med avhandling; "On the clinical use of digitalis - with reference to its prescription, maintenance therapy, intoxication and the patient's knowledge"
1990	Docent i invärtes medicin, Umeå universitet
1991	Specialistkompetens i kardiologi
1996	Universitetslektor, Umeå universitet
2001	Professor i medicin
2012-2020	Senior professor
2020-	Professor emeritus

Andra uppdrag

- Ledare för Norsjöprojektet sedermera aktivt deltagande i Västerbottens- och WHO:s MONICA-projekt för norra Sverige från 1985
- Utsedd till ambassadör för Skellefteå 1998
- Projektledare för EU-projektet HeartNet 2001-2004
- Ledare för HOPP-projektet 2010,2013
- Margareta och Eric Modigs pris Umeå universitet 2005
- Deltagit i Socialstyrelsens hjärt-kärlråd
- Medlem i European Society of Cardiology; Working Group on Heart Failure.
- På uppdrag av medicinska institutionen, Umeå universitet med ansvar för forskningsutveckling inom norra regionen. Examinator för forskarutbildningskurs i Sundsvall våren 1997.
- Medlem av SBU's expertråd



"Engagera er tillsammans! Ställ krav på ledningen! Samarbeta! Hävda alltid patientens intresse och integritet utifrån ett medicinskt professionellt förhållningssätt!"

välfungerande forskningsenhet i Skellefteå som fortfarande fungerar väl. Jag var bland annat involverad i det välkända hälsoprojektet i Västerbotten "Norsjöprojektet" som startade efter att epidemiologiska studier visat på högre sjuklighet/dödlighet i hjärt-kärlsjukdom än landet i övrigt. Det är intressant och viktigt att en populationsstrategi som denna kan påverka riskfaktornivåer i befolkningen och prognos och vi har sett stora effekter på såväl kolesterol, rökning och blodtryck där Västerbotten, nu ligger på riksnivå. Databaser från bland annat detta projekt är en guldgruva till fortsatt forskning och har legat till grund för flera avhandlingar. Det faktum att vi har en lokal forskningsstiftelse i Skellefteå sjukvårdsdistrikt som kan stödja lokal forskning ekonomiskt är också viktigt, inalles ca 35 avhandlingar och fler är på gång.

Har du några andra projekt som du är särskilt stolt över?

- Jag och Mona Olofsson, BMA, Med.dr., utvecklade och genomförde inom EU-projektet HeartNet, ultraljud av hjärtat på distans med samtidig kardiologkonsultation. På bland annat sjukstugan i Storuman, 22 mil från Skellefteå. Där placerades en ultraljudsapparat som med en robotarm styrdes från Skellefteå där undersökningen sen genomfördes i realtid med en gemensam konsultation med distriktsläkare och patient. Detta var ett mycket lyckat projekt som tyvärr lades ner och inte implementerades i klinisk praxis av för mig oklara skäl. Det medförde så många positiva effekter; Inga resor, inga remisser, inga journaler som skulle överlämnas, tid till diagnos minskades till en bråkdel. Alla tyckte att arbetssättet var bra. Inte minst internationellt. I stora städer med trafikproblem är det lika användbart som i glesbygd. Ändå gick det inte få genomslag i vården. Det fastnade på frågor hur ska man ta betalt, och så vidare. Men modellen sparar tid och pengar. Patienten vinner på det och det är det är kostnadseffektivt!

Vidare så var jag med att starta ett palliativt hjärtsviktsprojekt, tillsammans med Margareta Brännström. Projektet baserades på en helhetssyn och avseende såväl medicinska som omvårdnadsmässiga aspekter. En utvärdering visade att patienterna som deltog mätte bättre, kände sig tryggare och behövde färre akutbesök. Tyvärr lades detta också ner efter projektiden av landstinget vilket gör mig mycket besviken.

- Jag vill också lyfta fram mitt engagemang i Kardiologföreningen, som legat mig varmt om hjärtat genom alla år. Jag satt i styrelsen under flera år under 90-talet med Nina Rehnqvist och Leif Erhardt och Karl Swedberg. Jag bildade också arbetsgruppen för hjärtsvikt på uppdrag av Leif Erhardt. Jag var också delaktig i arbetsgruppen för prevention och rehabilitering tillsammans med Joep Perk och Bo Hedbäck. Detta resulterade i att Nordiska kongressen för rehabilitering förlades till Skellefteå 1998. Många fina minnen från en fantastiskt fin tid.

Vi ses ju i värmen i Barcelona. Vad tar du med dig hem till Skellefteå från årets ESC?

- Jag är glad att se det stora amyloidosintresset även här. Det har skett stora framsteg i behandlingen av denna sjukdom de senaste åren och mer är att komma. Bland annat har olika genterapier visat lovande resultat på denna autosomalt dominant nedärvda åkomma. Jag hoppas och tror att vi i framtiden kommer att kunna behandla och kanske till och med bota många av dessa patienter.

Kurt Boman, tack för detta trevliga och intressanta samtal och lycka till med alla dina fortsatta projekt. Har du något slutord du vill skicka med till dina yngre kollegor?

- Engagera er tillsammans! Ställ krav på ledningen! Samarbeta! Hävda alltid patientens intresse och integritet utifrån ett medicinskt professionellt förhållningssätt!

HRG-nytt

Text: David Mörtzell

HjärtRytmGruppen (HRG) samlades ånyo traditionellt på Noors slott 5-6:e september (se bild) för att summera året som gått och planera var arbetsgruppen ska lägga sitt fokus i framtiden. Mötet präglades som vanligt av livliga diskussioner under trevliga former och utmynnade i ett digert protokoll (som inom kort kommer att finnas på hemsidan, cardio.se, se HRG) men 4 punkter upptog det mesta av vår tid:

1. Temadagarna i arytm (Stockholm 5/10, Lund 12/10 och Umeå 19/10) har färre anmälda än 2019. Vi hoppas förstås att ytterligare kollegor anmäler sig så här i sista stund, mer information finns på hrg.nu
2. Elfyskolan som samlar Sveriges blivande elektrofysiologer i en serie utbildningsdagar under 3 år går av stapeln som planerat. Inte mindre än 15 blivande invasiva elektrofysiologer kommer till Lund 11/10 för en utbildningsdag om basal elektrofysiologi och supraventrikulära takykardier. Målet för elfyskolan är inte bara utbildning utan också nätverksbyggande för framtiden och vi glädjer oss över att återväxten på elektrofysiologer i Sverige förefaller vara god.
3. Implementeringen av certifiering, "körkort" för pacemakerassistenter (steg 1 pacemaker, steg 2 ICD) går nu vidare. HRG kommer att samverka med VIC (Vårdprofessioner inom Kardiologi) för att uppmuntra certifiering. På hemsidan (cardio.se, se HRG) kommer vidare information och ansökningsformulär för steg 1 resp steg 2 finnas.
4. Målbeskrivningen för specialistutbildning i kardiologi (2008, revision 2015) kommer inom kort i en ny revision. Utbildningsmålen inom arytmologi är väl formulerade men HRG rekommenderar en mer detaljerad beskrivning om hur målen ska uppfyllas vad gäller praktiska moment (pacemaker-/ICD-programmering tex). Den färdiga målbeskrivningen kommer att publiceras inom kort.



HRGs medlemmar (från vänster till höger: Karl-Jonas Axelsson, Helena Malmberg, Anette Jemtrén, Michael Ringborn, Anna Björkenheim, David Mörtzell, Anneli Svensson, Natalia Landström)



Avhandling: Bleeding complications following acute myocardial infarction: Temporal trends, risk assessment and associated prognosis

Text: Moa Simonsson

Handledare: Tomas Jernberg, Peter Ueda, Karolina Szummer, Joakim Alfredsson



Moa Simonsson

Bakgrund

Blödningskomplikationer efter akut hjärtinfarkt är vanliga och associerade med sämre prognos¹⁻³.

Under de senaste två decennierna har implementering av perkutan koronar intervention (PCI), mer aggressiv antitrombotisk behandling och bättre sekundärpreventiv behandling lett till ökad överlevnad och minskat återinsjuknande efter akut hjärtinfarkt^{4,5}, dock till priset av ökad risk för blödningar. I takt med ökad insikt om att blödningskomplikationer är associerade med sämre prognos har det under det senaste decenniet lagts stort fokus på att hitta antitrombotiska strategier som minskar risken för blödning utan att kompromissa med det ischemiska skyddet^{6,7}.

Denna avhandling belyser olika aspekter av blödningskomplikationer hos patienter med akut hjärtinfarkt. Samtliga studier är registerbaserade kohortstudier med utgång från SWEDEHEART registret⁸ samt de Svenska Nationella Registren⁹⁻¹² (Bild 1).

Delarbete I: Temporala trender

Delarbete I beskriver hur kort och långtids incidensen av blödning hos patienter med akut hjärtinfarkt utvecklats i Sverige över två decennier från 1995-2018 (n= 371 431) parallellt med kort och långtids incidensen av ischemiska utfall och invasiv samt antitrombotisk behandling.

Över de två senaste decennierna hade incidensen av blödningar i relativa tal dubblats medan ischemiska utfall halverats parallellt med ökad användning av PCI och mer aggressiv antitrombotisk behandling (Bild 2a och 2b). I absoluta tal var dock minskningen av ischemiska utfall inklusive mortalitet större än den absoluta ökningen av blödningar (Bild 3).

Delarbete II: Blödningsriskscore

I Delarbete II deriverades och validerades ett nytt blödningsriskscore för in-hospital blödning hos patienter med akut hjärtinfarkt inkluderade i SWEDEHEART från 2009-2014 (n= 97 597). In-hospital blödning definierades som fatal, intrakraniell eller blödning krävande blodtransfusion eller kirurgisk åtgärd. Med hjälp av logistisk regression skapades ett blödningsriskscore, the SWEDEHEART score, bestående av fem variabler; hemoglobin (Hb), ålder, kön, kreatinin, samt C-reaktivt protein (CRP). Lab variablerna (Hb, kreatinin och CRP) mättes vid ankomst och samtliga kontinuerliga variabler (ålder, Hb, kreatinin och CRP) hanterades i restricted cubic splines. Prestandan i form av diskriminering och kalibrering jämfördes med the CRUSADE score. The CRUSADE score var dåligt kalibrerat och blev därför rekalerat (Bild 4). The SWEDEHEART score hade högre diskriminativ förmåga (C-statistika 0.80) jmf med det rekalerade CRUSADE score (0.72) (Tabell 1).

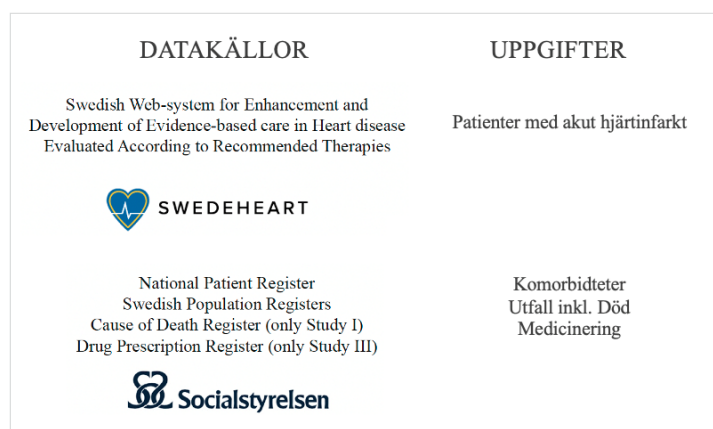


Bild 1

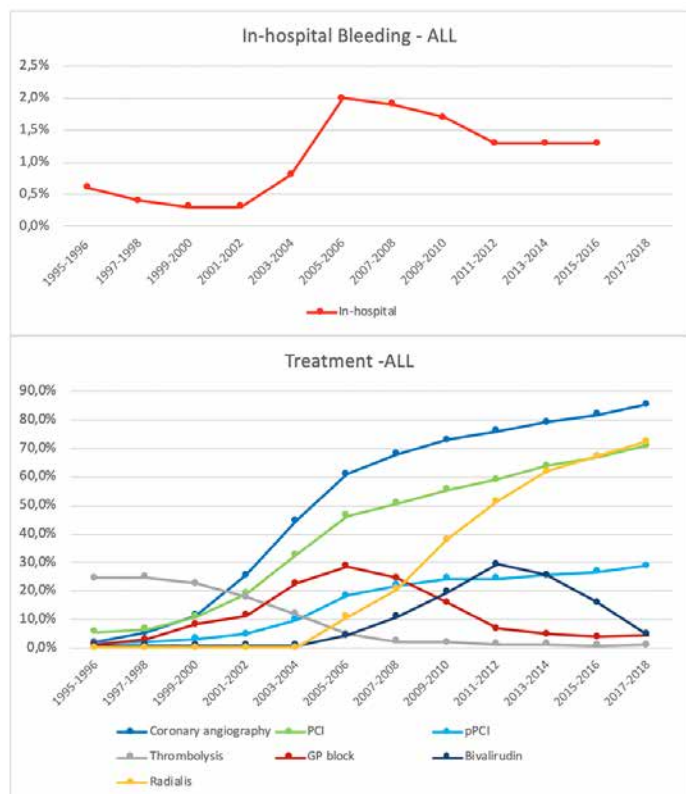


Bild 2A Delarbete I: In-hospital blödning parallellt med behandling under sjukhusvistelsen

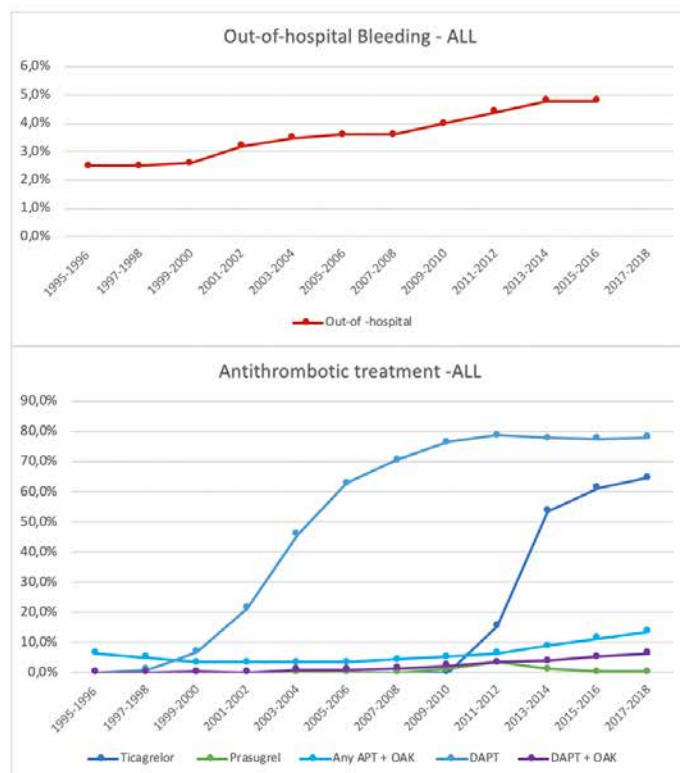


Bild 2b Delarbete I: Out-of-hospital blödning parallellt med antitrombotisk behandling

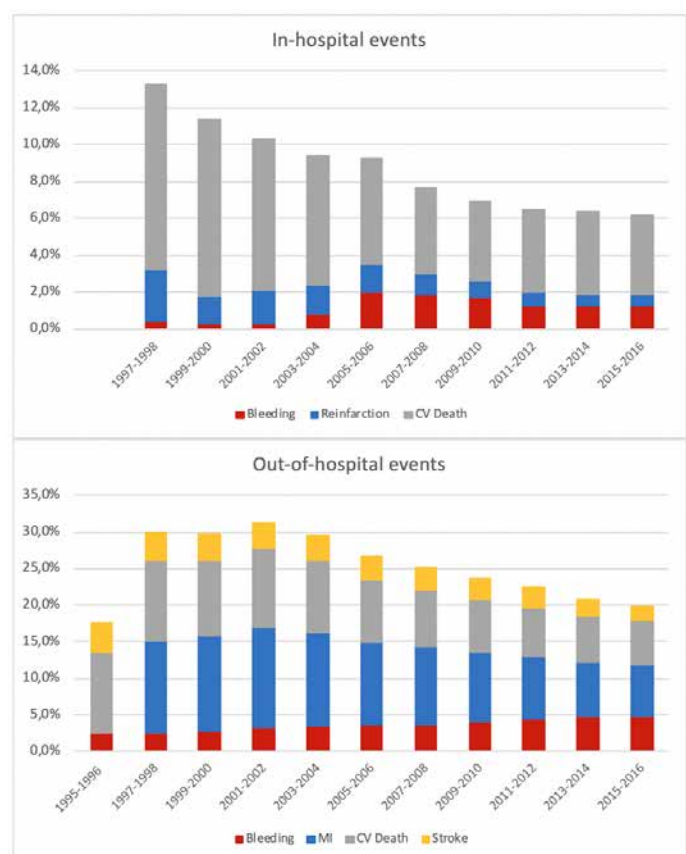


Bild 3 Delarbete I: Blödnings och ischemiska utfall adderade. In-hospital i övre bilden och out-of-hospital i nedre bilden.

"Över de två senaste decennierna hade incidensen av blödningar i relativa tal dubblerats medan ischemiska utfall halverats parallellt med ökad användning av PCI och mer aggressiv antitrombotisk behandling."



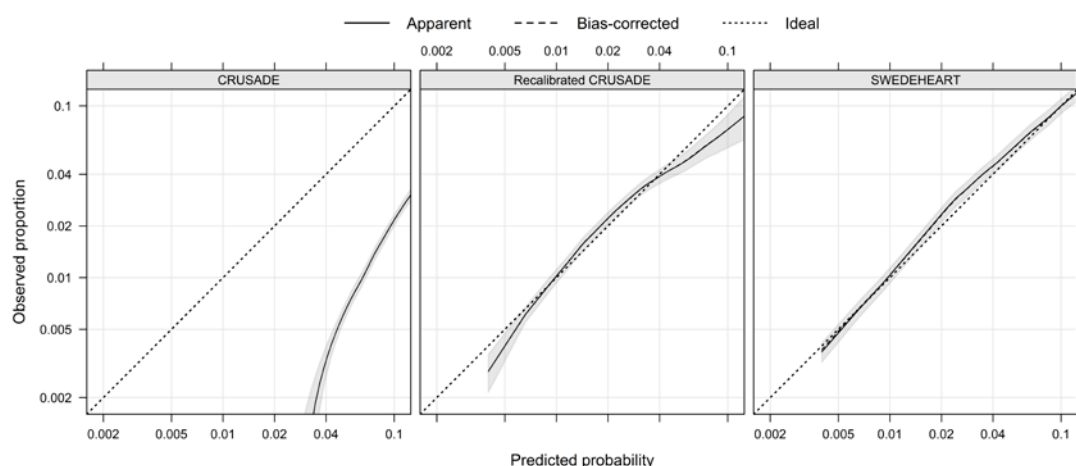


Bild 4 Delarbete II: Kalibrerings grafer för CRUSADE, rekalibrerat CRUSADE och SWEDHEART score

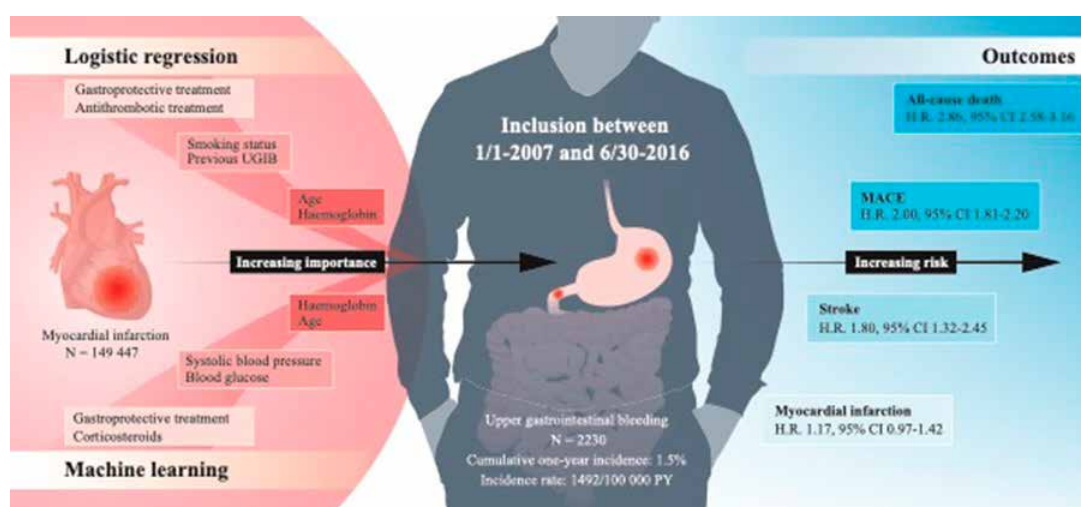


Bild 5 Delarbete III: Grafiskt abstrakt Övre GI blödning

Delarbete III: Övre Gastrointestinal Blödning

I Delarbete III undersöktes förekomst, associerade utfall och prediktorer för övre gastrointestinal (GI) blödning hos patienter med akut hjärtinfarkt inkluderade i SWEDHEART och utskrivna vid liv från 2007 – 2016 ($n = 149\,477$). Övre GI blödning definierades som sjukhusinläggning med hjälp av logistisk regression samt machine learning (ML). Incidensen av övre GI blödning var 1.5 per 100 person år. Övre GI blödning var associerad med ökad risk för död, justerad hazardkvot (HR) (95% CI) 2.86 (2.58-3.16) och stroke, justerad HR (95% CI) 1.80 (1.32-2.45) men ej signifikant associerad med risk för en ny hjärtinfarkt, justerad HR (95% CI) 1.17 (0.97-1.42). De mest betydelsefulla prediktorerna i den logistiska regression var hemoglobin, ålder, tidigare GI blödning, rökning status, antitrombotisk behandling och gastroprotektiv behandling. De mest betydelsefulla prediktorerna i den bästa ML modellen (random forest) var hemoglobin, ålder, systoliskt blodtryck, blodsocker, gastroprotektiv behandling och kortikosteroid behandling. (Bild 5).

Delarbete IV: Associerad mortalitet

I Delarbete IV undersöktes den associerade risken för död efter en ischemisk versus blödnings händelse hos patienter med akut hjärtinfarkt inkluderade i SWEDHEART och utskrivna vid liv från 2012-2017 ($n = 86\,736$). I en separat analys undersöktes huruvida den relativa mortalitetsrisken av ischemisk vs blödningshändelse hade förändrats över de senaste två decennierna och i denna analys inkluderades patienter från 1997 -2017 ($n = 273\,869$). Ischemisk händelse definierades som återläggning med akut hjärtinfarkt eller sjukhusinläggning med ischemisk stroke. Blödningshändelse definierades som sjukhusinläggning med blödning.

Efter en akut hjärtinfarkt var ischemiska händelser vanligare (5.7 jmf med 4.8/100 person år) och associerade med ökad risk för mortalitet jämfört med blödningshändelser (justerade HRs (95% CI) 4.16 (3.91-4.43) vs 3.43 (3.17 -3.71)) (Tabell 2). Det var ingen signifikant förändring av den associerade relativa mortalitetsrisken över tre tidsperioder från 1997-2017 (Tabell 3).

		N	Events	C-index	
				SWEDEHEART	CRUSADE
Overall		97597	1356	0.80 [0.79, 0.81]	0.72 [0.71, 0.74]
Sex	Female	34400	621	0.74 [0.72, 0.76]	0.66 [0.64, 0.68]
	Male	63197	735	0.83 [0.81, 0.84]	0.76 [0.74, 0.77]
	Missing	0			
Age	< 75	56002	572	0.82 [0.80, 0.83]	0.76 [0.74, 0.78]
	≥ 75	41594	784	0.76 [0.75, 0.78]	0.65 [0.64, 0.67]
	Missing	1			
Anticoagulation	No	91204	1228	0.80 [0.79, 0.81]	0.72 [0.71, 0.74]
	Yes	5525	108	0.77 [0.73, 0.82]	0.70 [0.65, 0.74]
	Missing	868			
Angiography	No	22541	584	0.76 [0.74, 0.79]	0.60 [0.57, 0.62]
	Yes	75056	772	0.79 [0.78, 0.81]	0.74 [0.72, 0.76]
	Missing	0			
STEMI	No	64730	896	0.82 [0.80, 0.83]	0.72 [0.71, 0.74]
	Yes	31304	447	0.77 [0.75, 0.79]	0.73 [0.70, 0.75]
	Missing	1563			
GFR	≥ 60	63999	578	0.79 [0.77, 0.81]	0.71 [0.68, 0.73]
	< 60	28236	715	0.75 [0.74, 0.77]	0.65 [0.63, 0.67]
	Missing	5362			

Tabell 1 Delarbete II: C-statistik för SWEDHEART och CRUSADE score i hela populationen (överst i fetstil) samt subgrupper

	N (%)	Events per 100 person-years	N deaths	Deaths per 100 person-years	Event vs no event		Ischemic event vs bleeding event	
					Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI) **
No event	-	-	7 664	6.2	Ref.	Ref.	N/A	N/A
Ischemic event	4 039 (4.7%)	5.7	1 292	46.2	9.01 (8.48 – 9.58)	4.16 (3.91 – 4.43)	1.65 (1.51 – 1.82)	1.27 (1.15 – 1.40)
Bleeding event	3 399 (3.9%)	4.8	715	27.1	5.25 (4.86 – 5.68)	3.43 (3.17 – 3.71)	Ref.	Ref.

* Adjusted for age (restricted cubic splines), sex, year of discharge, STEMI, hypertension, diabetes, previous MI, previous PCI, previous CABG, previous stroke, previous bleeding, previous HF, previous cancer, previous LEAD, COPD, previous renal failure, coronary angiography, in-hospital PCI, in-hospital CABG, antithrombotic treatment strategy at discharge (SAPT, DAPT, dual, triple) and discharge medication (beta blocker, calcium blocker, digoxin, diuretics and statins).

** Adjusted for covariates listed above and time from discharge to the event in days

CI: confidence interval, HR: hazard ratio

Tabell 2 Delarbete IV: Ojusterade och justerade hazardkvoter för död efter en ischemisk händelse och blödnings händelse bland patienter utskrivna efter hjärtinfarkt 2012-2017

Time period	Ischemic events per 100 person-years	Bleeding events per 100 person-years	Deaths per 100 person-years after ischemic event	Deaths per 100 person-years after bleeding event	Adjusted HR* (95% CI) for death after ischemic vs bleeding event	P-value for interaction
1997-2000	11.6	2.5	52.3	39.5	1.17 (1.02 -1.35)	Reference
2001-2011	9.6	3.5	49.5	31.8	1.18 (1.11-1.27)	0.91
2012-2017	5.7	4.8	46.2	27.1	1.27 (1.15-1.40)	0.65

* Adjusted for age (restricted cubic splines), sex, year of discharge, STEMI, hypertension, diabetes, previous MI, previous PCI, previous CABG, previous stroke, previous bleeding, previous HF, previous cancer, previous LEAD, COPD, previous renal failure, coronary angiography, in-hospital PCI, in-hospital CABG, antithrombotic treatment strategy at discharge (SAPT, DAPT, dual, triple) and discharge medication (beta blocker, calcium blocker, digoxin, diuretics and statins).

Tabell 3 Delarbete IV: Incidence rate och justerade hazardkvoter för död efter en ischemisk eller blödnings händelse över tre tidsperioder från 1997-2017

Slutsats

Under de senaste två decennierna har förekomsten av blödningskomplikationer dubblats parallellt med införandet av invasiv reperfusions behandling och mer aggressiv antitrombotisk behandling. Det nya SWEDHEART score baserat på fem variabler kan predicera in-hospital blödning bättre än the CRUSADE score. Riskscores behöver valideras och vid behov rekalkuleras om de används utanför den kohort de skapats. Övre GI blödning utgör majoriteten av blödningar efter utskrivning och är associerad med sämre prognos. Utöver de vanliga prediktorerna för blödning finns eventuellt andra prediktorer för övre GI blödning. Efter akut hjärtinfarkt är en ny ischemisk händelse vanligare och associerad med sämre prognos än en blödningshändelse.

Övergripande sammanfattning

- Blödning efter akut hjärtinfarkt är en oundviklig konsekvens av effektiv antiischemisk behandling och utgör ett ökande problem med prognostisk betydelse
- Alla kliniskt verksamma kardiologer behöver ta ställning till blödningsrisk oavsett om det är via ett riskscore eller med klinisk bedömning
- Framtida antitrombotiska strategier för att minska risken för blödningar utan att samtidigt öka risken för ischemiska händelser är under utveckling





Avhandlingen bygger på följande delarbeten:

I: Simonsson M, Wallentin L, Alfredsson J, et al. Temporal trends in bleeding events in acute myocardial infarction: insights from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*. Sep 1 2019;doi:10.1093/eurheartj/ehz593

II: Simonsson M, Winell H, Olsson H, et al. Development and Validation of a Novel Risk Score for In-Hospital Major Bleeding in Acute Myocardial Infarction-The SWEDEHEART Score. *J Am Heart Assoc*. Mar 5 2019;8(5):e012157. doi:10.1161/JAHA.119.012157

III: Sarajlic P, Simonsson M, Jernberg T, Bäck M, Hofmann R. Incidence, associated outcomes, and predictors of upper gastrointestinal bleeding following acute myocardial infarction: a SWEDEHEART-based nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. Aug 23 2021;doi:10.1093/ehjcvp/pvab059

IV: Simonsson M, Alfredsson J, Szummer K, Jernberg T, Ueda P. Association of Ischemic and Bleeding Events With Mortality Among Patients in Sweden With Recent Acute Myocardial Infarction Receiving Antithrombotic Therapy. *JAMA Netw Open*. Aug 01 2022;5(8):e2220030. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.20030

1. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. Oct 2003;24(20):1815-23. doi:10.1016/s0195-668x(03)00485-8
2. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114(8):774-782.
3. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. Nov 1 2005;96(9):1200-6. doi:10.1016/j.amjcard.2005.06.056
4. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J*. Nov 1 2017;38(41):3056-3065. doi:10.1093/eurheartj/ehx515

5. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014. *Eur Heart J*. Nov 7 2018;39(42):3766-3776. doi:10.1093/eurheartj/ehy554
6. O'Donoghue ML, Murphy SA, Sabatine MS. The Safety and Efficacy of Aspirin Discontinuation on a Background of a P2Y12 Inhibitor in Patients after Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. Jun 19 2020;doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046251
7. Laudani C, Greco A, Occhipinti G, et al. Short Duration of DAPT Versus De-Escalation After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. Feb 14 2022;15(3):268-277. doi:10.1016/j.jcin.2021.11.028
8. Jernberg T, Attebring MF, Hambræus K, et al. The Swedish Web-system for enhancement and development of evidence-based care in heart disease evaluated according to recommended therapies (SWEDEHEART). *Heart*. Oct 2010;96(20):1617-21. doi:10.1136/hrt.2010.198804
9. Ludvigsson JF, Andersson E, Ekbom A, et al. External review and validation of the Swedish national inpatient register. *BMC Public Health*. Jun 09 2011;11:450. doi:10.1186/1471-2458-11-450
10. Ludvigsson JF, Almqvist C, Bonamy AK, et al. Registers of the Swedish total population and their use in medical research. *Eur J Epidemiol*. Feb 2016;31(2):125-36. doi:10.1007/s10654-016-0117-y
11. Brooke HL, Talback M, Hornblad J, et al. The Swedish cause of death register. *Eur J Epidemiol*. Sep 2017;32(9):765-773. doi:10.1007/s10654-017-0316-1
12. Wettermark B, Hammar N, Forel CM, et al. The new Swedish Prescribed Drug Register--opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. Jul 2007;16(7):726-35. doi:10.1002/pds.1294

Preventiv kardiologi

20-21 oktober 2022

www.mkon.nu/preventiv_kardiologi



Hjärtligt välkommen till Sigtuna 20-21 oktober och kurs i Preventiv kardiologi!

Kursen riktar till specialistläkare eller ST-läkare i slutet av sin utbildning inom kardiologi eller internmedicin med speciellt intresse för kardiologi, samt kranskärlssjuksköterskor.

Syftet är att deltagarna ska få en övergripande men ändå snabb genomgång av det nyaste som händer inom området Preventiv Kardiologi, med fokus på aktuella riktlinjer, ny vetenskap från år 2021 och vad som förväntas komma nytt under år 2022.

Program och anmälan finns på hemsidan: www.mkon.nu/preventiv_kardiologi



Avhandling: Proneurotensin and cardiometabolic diseases

Text: Ayesha Fawad

Diabetes and cardiovascular disease are the most common causes of death today. Risk factors such as high blood pressure, smoking habits, blood lipid disorders and blood sugar levels, help us to estimate an individual's risk of suffering from diseases like diabetes and cardiovascular disease. But still, half of those who later become ill from these diseases are missed in the clinical settings. To find those hidden high-risk individuals, it is needed to explore new mechanisms that detect cardiovascular diseases at the earlier stages of the disease.

Proneurotensin (Pro-NT) is a gut-hormone released from the gastrointestinal tract after fat ingestion. Studies have shown its association in different pathological conditions such as obesity, cardiovascular diseases, diabetes, and cancer. In this thesis, we studied the association between fasting Pro-NT, cardiometabolic diseases and mortality. Pro-NT is a stable precursor of neurotensin hormone. It is studied in relation to diet-induced obesity, cardiovascular diseases, dyslipidemia, diabetes, and impaired glucose regulations across the populations of Middle Eastern and Caucasian origins. Furthermore, the association of Pro-NT with all-cause and cause-specific mortality is investigated. This thesis is based on data from three community-based cohorts, The Malmö Preventive Project (MPP), The Malmö Diet and Cancer study- cardiovascular cohort (MDC-CC) and The MEDIM (impact of Migration and Ethnicity on Diabetes in Malmö) study.

Pro-NT and Cardiometabolic risk prediction:

In total, 456 incident CVD and 222 incident diabetes cases were observed in the first study. Evidence of significant associations of fasting plasma *Pro-NT* and risk of CVD were previously explored in the middle-aged Swedish and United States popula-

tions. The first article in this thesis (**Paper I**) reported that even in the elderly Swedish population of mean age of 70 years, plasma Pro-NT independently predicted development of CVD in both men and women. However, there were lack of gender-specific associations between Pro-NT and CVD in the elderly population.

In the study of *Pro-NT and incident diabetes risk* in the same elderly population in **Paper I**, fasting plasma Pro-NT independently predicted development of diabetes only in women but not in men. A possible explanation for this female-specific association between Pro-NT and diabetes are estrogen hormone. Studies have shown that effects of neurotensin are upregulated by estrogen hormone and even though women in this study were predominantly post-menopausal, but the lifelong exposure of estrogen hormone on the neurotensin system in women partly explains its significant role in the development of diabetes in women as compared to men.



Ayesha Fawad

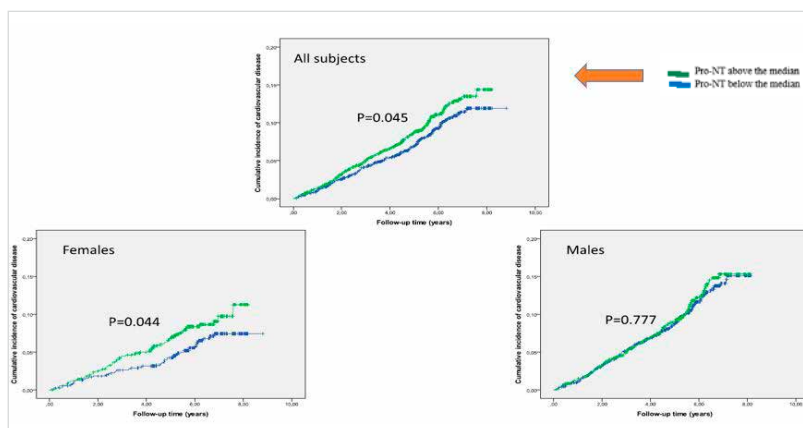


FIGURE: Kaplan-Meier plots showing the cumulative incidence of cardiovascular disease in all subjects, women and men.





In the second study of this thesis, individuals (n= 2155, age 30-75 years) from Middle Eastern and Caucasian origins, were recruited from **The MEDIM (impact of Migration and Ethnicity on Diabetes in Malmö) study** and followed between 2010 and 2012 to study the differences in the levels of fasting Pro-NT across the populations and to see its association with the indices of glucose regulations. As immigrants from the Middle Eastern countries to Sweden were at high risk of developing cardiometabolic diseases, we studied the associated risk of T2D and obesity in the Mid-

dle Eastern and Swedish Population with Pro-NT. Results showed that fasting Pro-NT levels were significantly higher in the Middle Eastern (Iraqi-born) immigrants as compared to Swedish-born population. Furthermore, a modifying effect of Middle Eastern origin on the indices of glucose regulations in Iraqi-born population as compared to Swedish-born population, explained a part of the excess risk of T2D in the Middle Eastern population.

Pro-NT, Lipid digestion and mortality

Pro-NT facilitates fat absorption in the small intestines and food rich in fats are potent stimulator of Pro-NT secretion. In the animal studies, NT-deficient mice were protected from the obesity, hepatic steatosis and insulin resistance after high-fat diet showing the result of significant reduction in Pro-NT induced intestinal fat absorption. In humans, Pro-NT levels were lower in individuals with morbid obesity than in normal-weight individuals. However, elevated Pro-NT were observed in subjects with obesity and/or insulin resistance. Similarly subjects with NAFLD had elevated Pro-NT as compared to those without NAFLD and there was a positive correlation between circulating levels of Pro-NT and severity of NAFLD in obese and non-obese individuals. Additionally, NT and its receptors have recently been expressed in colitis-associated visceral adipose tissue inflammation and macrophage migration involving IL-6 release. Relationship between high Pro-NT levels and visceral adipose tissue dysfunction, increased fatty acid concentration, systemic low-grade inflammation, and aberrant fat deposition in the liver represents Pro-NT as a possible biomarker of metabolic impairment in obesity.

In **Paper III**, 22 healthy Swedish individuals with received 150ml of milk cream (50g fat) and 59 ml of pure olive oil (50g fat) in the fasted state, at two different occasions with one-week apart and immediate effects of oral lipid load on proneurotensin and plasma triglycerides were observed. Results of **Paper III** showed that there is a relationship between the rise of plasma Pro-NT and plasma triglycerides after an oral lipid load in humans. As previously published studies have shown a possible role of NT in intestinal fat absorption in animal studies, this study contributes to the possible explanation of NT induced fat absorption in humans.

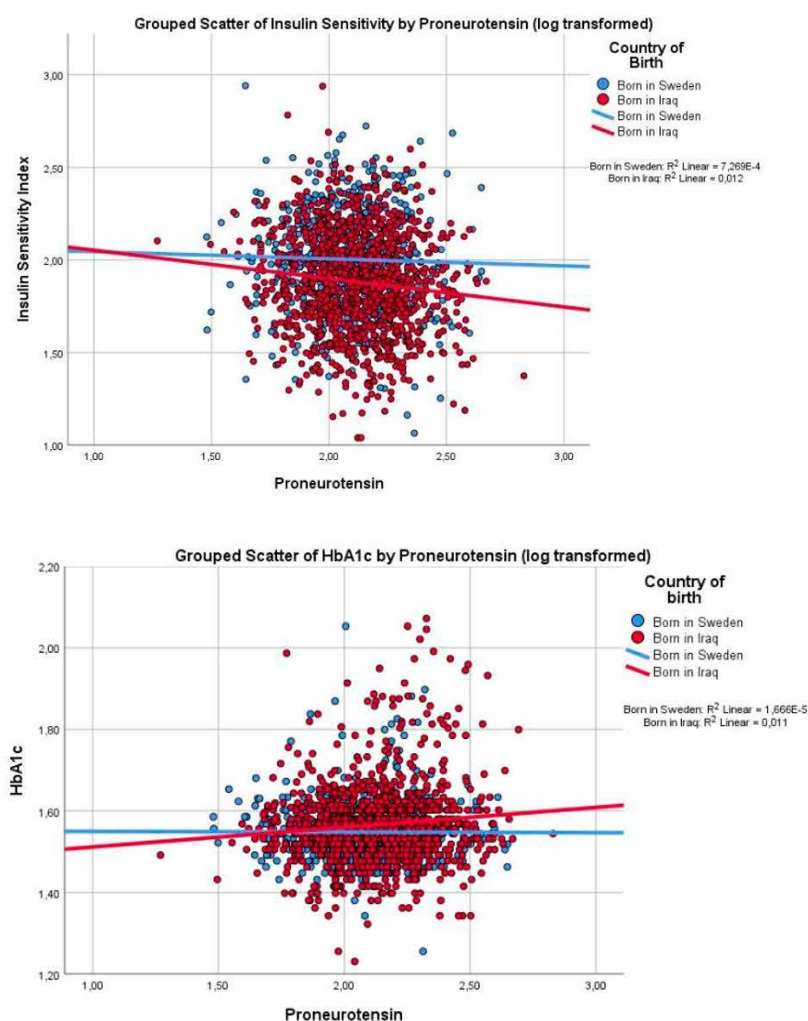


FIGURE: Association between insulin action (insulin sensitivity index, ISI) (Figure 1) and HbA1c (Figure 2) as dependent variabel and Pro-NT as the independent variabel in regression model adjusted for anthropometrics and country of birth (In the Iraqi-born population).

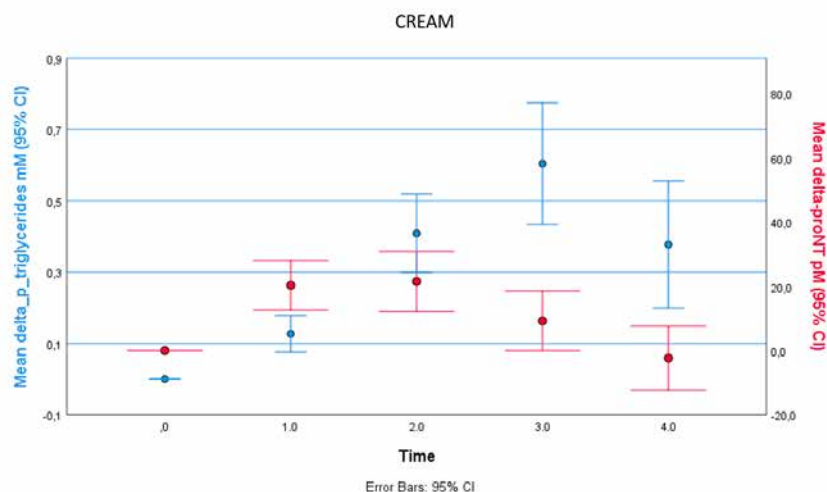


Figure: Changes of Pro-NT and triglycerides after cream and correlation of post-lipid load Area Under Curve (AUC) for Pro-NT with the AUC for triglycerides after ingestion of cream.

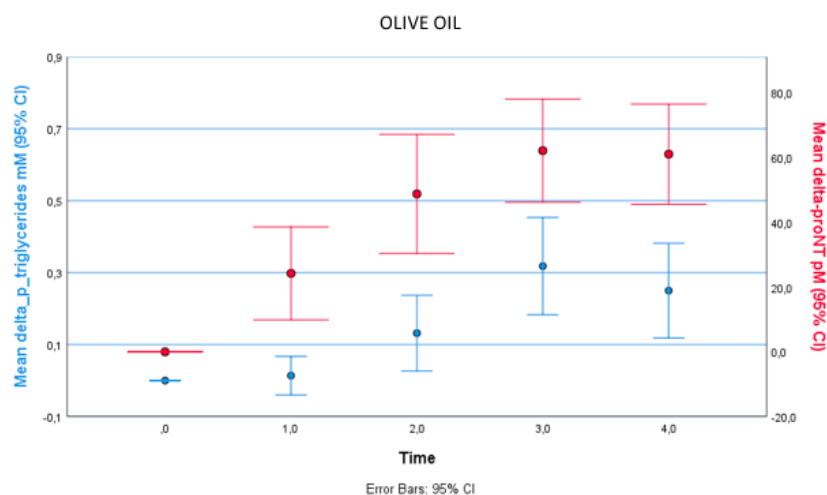


Figure: Changes of Pro-NT and triglycerides after olive oil and correlation of post-lipid load Area Under Curve (AUC) for Pro-NT with the AUC for triglycerides after ingestion of olive oil.

In **Paper IV**, our main finding was that elevated plasma Pro-NT is positively associated with all cause mortality and deaths due to CVD, gastrointestinal diseases, mental and behavioral diseases, and diseases due to unspecific causes. To our knowledge, this is the largest epidemiological study to date exploring the relationship between elevated plasma Pro-NT and cause specific mortality. The results of our study are in line with previous studies regarding association of Pro-NT and cardiovascular mortality. However, we have seen robust significant associations in both sexes during a long-term follow-up.

Conclusion:

This thesis shows that circulating proneurotensin is a biomarker that independently predicts cardiovascular diseases and reflects insulin resistance, the risk of developing diabetes, diet-induced obesity, and mortality risk. Furthermore, oral fat load increases proneurotensin and triglyceride levels in normal healthy individuals, which indicates the need of early interventions to minimize the cardiometabolic disease risk. The emerging role of Pro-NT in obesity encourages further studies to analyse long-term consequences of a pharmacological blockade of the neurotensin system as well as rebound effects after the therapy is ended. As Pro-NT interacts with the NT- receptors, the possibility to antagonize the NT/NTSR axis can provide further insights into the processes connecting central and peripheral control of appetite and nutrient (fat) absorption

KOLESTEROLSÄNKNING PÅ ETT ANNAT SÄTT²

Ett. Två. **LEQVIO**[®]

1 Halverar LDL-C med bibehållen
kolesterolsänkning över tid^{2-5*}

2 Två injektioner per år,
efter startdoser²

Som ett alternativ för patienter med;

- aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med LDL-C $\geq 2,0$ mmol/L trots maximal tolererbar dos statin och ezetimib
- heterozygot familjär hyperkolesterolemi med LDL-C $\geq 2,6$ mmol/L trots maximal tolererbar dos statin och ezetimib

LEQVIO (INKLISIRAN) – DET ENDA siRNA^{**}-LÄKEMEDET FÖR KOLESTEROLSÄNKNING²

* 50,5% sänkning vid tillägg till oral lipidsänkande behandling jämfört med placebo²⁻⁵

Tidsjusterad procentuell ändring mellan dag 90 och dag 540: (95% KI: -52,1% till -48,9%; $p < 0,0001$)⁴

**siRNA = liten interfererande ribonukleinsyra

Referenser: 1. [https://www.janusinfo.se/download/18.1929b39183790c32f45466/1664354910477/Leqvio-\(inklisiran\)-220928](https://www.janusinfo.se/download/18.1929b39183790c32f45466/1664354910477/Leqvio-(inklisiran)-220928). 2. Leqvio produktresumé, fass.se 2022-08-18. 3. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. N Engl J Med. 2020;1:1-11.doi:10.1056/NEJMoa1913805. 4. Wright RS, Ray KK, Raal FJ et al. Am J Coll Cardiol 2021;77(9):1182-1193. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.058. 5. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. N Engl J Med. 2020;382(16):1507-1519.

LEQVIO[®] (inklisiran) Rx, EF, ATC kod C10AX16. Beredningsform: 284 mg förfylld spruta avsedd för subkutan injektion. LEQVIO är en kolesterolsänkande, dubbelsträngad, liten interfererande ribonukleinsyra (siRNA). **Indikation:** Leqvio är avsett för behandling av vuxna med primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär och icke-familjär) eller blandad dyslipidemi, som tillägg till diet: i kombination med en statin, eller statin i kombination med annan lipidsänkande behandling, hos patienter som inte når målvärdet för LDL-kolesterol med högsta tolererade statindos, eller ensamt eller i kombination med annan lipidsänkande behandling hos patienter som är statintoleranta eller när statinbehandling är kontraindicerad. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** LEQVIO bör inte användas under graviditet och amning. Hemodialys bör inte genomföras förrän tidigast 72 timmar efter dosering. LEQVIO ska användas med försiktighet till patienter med grav nedsatt njur- och leverfunktion. **För ytterligare information** se www.fass.se. **Datum för senaste översynen av produktresumén:** 2022-08-18.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning



Avhandling: Biomarkörer vid olika typer av hjärtinfarkt - fokus på MINOCA, STEMI och NSTEMI

Text: Marcus Hjort, disputerad vid Uppsala Clinical Research Center och Institutionen för medicinska vetenskaper, Kardiologi, Uppsala universitet.
ST-läkare i kardiologi vid Danderyds sjukhus, Stockholm
Handledare: Huvudhandledare professor Bertil Lindahl och bihandledare docent Kai Eggers, Uppsala universitet

Avhandlingen "Identification of pathophysiological and prognostic biomarkers in different types of myocardial infarction" försvarades vid Uppsala universitet den 23 maj 2022 inför opponent professor Helge Røsjø Rørvik, Akershus universitetssykehus, Oslo universitet. Min avhandling belyser skillnader i biomarkörmönster mellan hjärtinfarkt med icke-obstruktiva (MINOCA) och obstruktiva kranskärl (MI-CAD) samt skillnader mellan hjärtinfarkt med ST-höjning (STEMI) och icke-ST-höjning (NSTEMI).

Patofysiologin bakom MINOCA (kranskärlstenoser <50%) är i stor del okänd eller otillräckligt förstådd^{1,2}. Det är en möjlig orsak till att det inte finns några enhetliga behandlingsriktlinjer för tillståndet^{1,2}. MINOCA är förknippat med en bättre prognos än MI-CAD (kranskärlstenoser ≥50%) men MINOCA-patienter har trots allt en förhöjd 1-årsmortalitet på 3,4%³. Även om patofysiologin bakom STEMI och NSTEMI i sin tur är bättre förstådda så är vissa aspekter fortfarande svårförklarade. STEMI-patienter har exempelvis oftare en total okklusion av culprit-artären⁴ - men ungefär 20-30% av patienter med misstänkt MINOCA och icke-obstruktiva kranskärl har faktiskt ST-höjning på första EKG^{3,5}. Patienter med STEMI har också en sämre kortidsprognos⁶ men bättre långtidsprognos⁷ än de med NSTEMI, vilket antyder att det kan finnas underliggande mekanismer mellan infarkttyperna som inte är helt kartlagda.

Det övergripande syftet med denna avhandling var därför att undersöka om koncentrationer av kardiovaskulära biomarkörer under den akuta och stabila fasen vid olika typer av hjärtinfarkt kan erbjuda nya patofysiologiska och prognostiska insikter. Denna information skulle kunna användas för att förbättra behandling, prognosbedömning och uppföljning av dessa patienter. Ett ytterligare mål för avhandlingen

var att kombinera epidemiologi med avancerade laboratoriemetoder och statistiska analyser.

I **delstudie I** undersöktes det prognostiska värdet av högkänsligt troponin T (hs-cTnT) under sjukhusvistelsen hos 1639 MINOCA-patienter i jämförelse med 17 304 MI-CAD-patienter i SWEDEHEART-registret, varav den högst uppmätta hs-cTnT-koncentrationen för varje inläggande patient användes. Hs-cTnT var överlag lägre vid MINOCA än MI-CAD (180 [69-467] vs 618 [150-2346] ng/L). Hos MINOCA-patienter var hs-cTnT högre hos de som inom ett år drabbades av en kardiovaskulär händelse (MACE) (Bild 1). De som tillhörde kvartilen med högst hs-cTnT (≥467 ng/L) hade sämre prognos än övriga kvartiler (Bild 2). I justerad Cox-analys var även högre hs-cTnT (ln) hos MINOCA-patienter associerat med högre risk för MACE (HR 1,44 [1,20-1,72]) inom ett år, vilket var drivet av kardiovaskulär mortalitet (HR 2,11 [1,51-2,96]) och inläggning för hjärtsvikt (HR 1,51 [1,14-2,00]). Dessutom var hs-cTnT (ln) minst lika prediktivt för MACE hos patienter med MINOCA som de med MI-CAD (1,44 [1,20-1,72] vs 1,23 [1,19-1,27]; $p_{interaktion}=0,155$).



Marcus Hjort



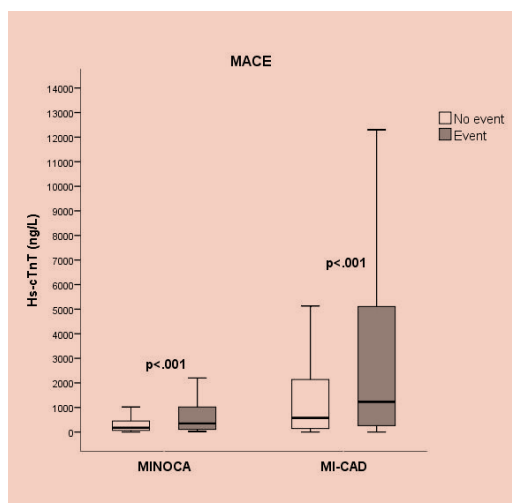


Bild 1. Koncentrationer av hs-cTnT i relation till MACE inom ett år hos MINOCA- och MI-CAD-patienter. Data presenteras som box (25:e percentil, median, 75:e percentil) and whiskers (10:e och 90:e percentilen)-diagram.

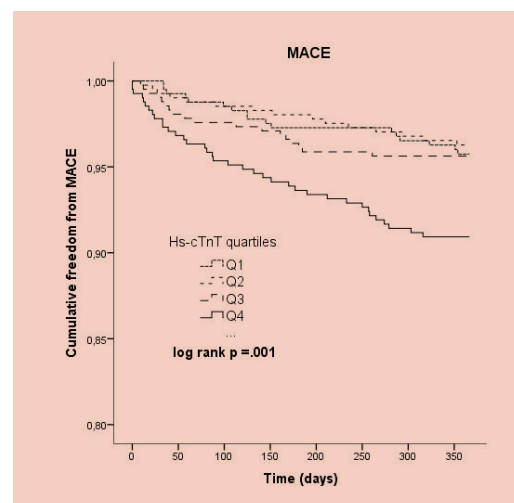


Bild 2. Kaplan-Meier-kurvor för händelsefrihet från MACE under ett år hos MINOCA-patienter uppdelat efter hs-cTnT-kvartiler. Q1: hs-cTnT <69 ng/L; Q2: 69-179 ng/L; Q3: 180-466 ng/L; Q4: ≥467 ng/L.

A) Total cohort at baseline				
Biomarker	Biological function	MINOCA (n=554)	MI-CAD (n=11,106)	Multiple linear regression
		Biomarker concentration		Geometric mean ratio (95% CI)
hs-cTnT (ng/L)	Myocardial damage	241 (86-630)	242 (78-735)	0.77 (0.68-0.88)
NT-proBNP (ng/L)	Myocardial dysfunction	572 (199-1823)	451 (149-1218)	1.10 (0.99-1.23)
hs-CRP (mg/L)	Pro-inflammation	4.8 (1.9-14.0)	3.6 (1.6-9.0)	1.21 (1.08-1.37)
GDF-15 (ng/L)	Inflammation	1454 (1075-2099)	1513 (1129-2144)	1.06 (1.02-1.11)
B) Follow-up cohort at one month				
Biomarker	Biological function	MINOCA (n=107)	MI-CAD (n=2755)	Multiple linear regression
		Biomarker concentration		Geometric mean ratio (95% CI)
hs-cTnT (ng/L)	Myocardial damage	9 (6-14)	13 (9-22)	0.71 (0.60-0.84)
NT-proBNP (ng/L)	Myocardial dysfunction	224 (92-437)	566 (243-1230)	0.45 (0.36-0.56)
hs-CRP (mg/L)	Pro-inflammation	1.5 (0.9-3.4)	2.3 (1.1-4.9)	0.68 (0.53-0.86)
GDF-15 (ng/L)	Inflammation	1196 (889-1718)	1366 (1027-1891)	0.95 (0.88-1.02)

Biomarker data presented as medians (with interquartile ranges). For the linear regression, data are presented as geometric means and were calculated using the antilogs of the model-adjusted means of the ln-transformed concentrations and thus, the comparisons between MINOCA and MI-CAD are presented as adjusted geometric mean ratios (GMR). A GMR >1 corresponds to a higher biomarker concentration in MINOCA and a GMR <1 corresponds to a higher biomarker concentration in MI-CAD.

Tabell 1. Biomärkoncentrationer och resultat från justerad multipel linjär regression för MINOCA- och MI-CAD-patienter. A) Totala kohorten vid baseline; B) Kohorten vid en månads uppföljning.

I **delstudie IV** studerades hs-cTnT men även N-terminal B-typ natriuretisk peptid (NT-proBNP), högkänsligt C-reaktivt protein (hs-CRP) och growth differentiation factor 15 (GDF-15) under både den akuta och stabila fasen för att kartlägga koncentrationsskillnader över tid mellan MINOCA- och MI-CAD-patienter. Blodprover analyserades från sjukhusvistelsen (baseline) i den multinationella PLATO-studien, men även en månad senare vid uppföljning av ett mindre antal patienter. I justerad multipel linjär regression så hade MINOCA lägre koncentrationer än MI-CAD vid baseline av hs-cTnT men högre av hs-CRP och GDF-15 (Tabell 1A). Vid uppföljningen en månad senare så hade däremot MINOCA lägre nivåer av hs-cTnT, NT-proBNP och hs-CRP (Tabell 1B). Koncentrationerna var likvärdiga mellan grupperna för NT-proBNP vid baseline och för GDF-15 vid uppföljningen. Sammantaget så indikerar detta en högre grad av inflammation, lägre grad av myokardskada och likvärdig myokarddysfunktion i akutskedet hos MINOCA i jämförelse med MI-CAD, men också att dessa processer är snabbare övergående hos MINOCA.

I **delstudie II** undersöktes biobankade blodprover från deltagare i SMINC-studien, vilket inkluderade MINOCA- (här definierat som kranskärlsstenoser <30%) och MI-CAD-patienter vid tre månader efter infarkten, men även kranskärlsfriska kontroller. 91 kardiovaskulära biomarkörer från varje deltagare analyserades med antikroppsbaseade proximity extension assay (PEA). För statistiken utnyttjades Lasso-analys, en typ av avancerad logistisk regression som med hjälp av penalisering selekterar fram de biomarkörer vars associationer star-

kast skiljer infarktgrupperna åt. Dessutom användes multipel linjär regression för att justera för variabler som kan påverka biomarkörsnivåerna. Flera biomarkörer indikerade högre kronisk inflammatorisk aktivitet hos MINOCA i lugnt skede (till skillnad från hs-CRP i **delstudie IV**) i jämförelse med både MI-CAD och kontroller, men även lägre grad av myokarddysfunktion och koagulationsaktivering i jämförelse med MI-CAD (Tabell 2). MINOCA hade också högre grad av kvarvarande myokarddysfunktion i jämförelse med kontroller.

I **delstudie III** jämfördes STEMI- och NSTEMI-patienter. Samma 91 biomarkörer som i **delstudie II** undersöktes med PEA och dessutom tillägg av ytterligare 84 unika biomarkörer med multiple reaction monitoring (MRM), vilket är en variant av masspektrometri. Blodproverna insamlades från biobankat material i Uppsala, Stockholm och Lund och var tagna från inläggande patienter registrerade i SWEDEHEART. I justerad Lasso-analys identifierades sju biomarkörer med högre oddskvoter (OR) och koncentrationer hos STEMI (Tabell 3A) samt fyra biomarkörer med lägre OR och högre koncentrationer hos NSTEMI (Tabell 3B). Dessa pekade på högre grad av inflammation, myokardskada och myokarddysfunktion i det akuta skedet hos STEMI-patienter. NSTEMI-patienter uppvisade istället ett mer diversifierat och svårtolkat biomarkörsmonster. När alla de 11 biomarkörerna utvärderades prognostiskt i justerade Cox-regressioner med interaktionsanalyser så uppvisade samtliga en likvärdig koppling till risk för MACE infarktgrupperna emellan ($p > 0,05$) efter en mediantid på 5,8 år.

Sammanfattningsvis kan vi konstatera flera intressanta biomarkörsfynd. Hs-cTnT-nivåer i akutskedet är viktiga att ta hänsyn till vid riskskattning av MINOCA-patienter. Det verkar finnas större inslag av kronisk inflammation hos MINOCA-patienter än både MI-CAD-patienter och kontroller. Det finns också högre grad av kvarvarande myokarddysfunktion hos MINOCA-patienter än kontroller. I lugnt skede noterades även lägre grad av persisterande koagulationsaktivitet vid MINOCA än MI-CAD. Detta för tankarna till att antiinflammatorisk behandling och RAAS-blockad skulle kunna vara gynnsamt hos MINOCA-patienter, medan trombocythämning kanske är mindre viktig. Hos STEMI- och NSTEMI-patienter i akutskedet så indikerade biomarkörerna som väntat en

A) MINOCA vs MI-CAD				
Biomarker	Suggested principal biological function	Biomarker concentration (log 2)		Lasso analysis
		MINOCA (n=97)	MI-CAD (n=97)	Odds ratio (per SD)
tPA	Coagulation/fibrinolysis	8.17 (7.34-8.55)	8.32 (7.87-9.00)	0.65
PSGL-1	Pro-inflammation	0.28 (0.04-0.53)	0.17 (0.00-0.42)	1.33
BNP	Myocardial dysfunction	0.82 (0.67-1.51)	1.40 (0.80-2.35)	0.79
CXCL1	Pro-inflammation	8.24 (7.69-8.78)	7.96 (6.62-8.73)	1.11
TRANCE	Pro-inflammation	3.97 (3.44-4.48)	3.82 (3.43-4.17)	1.11
MPO	Arteriosclerosis	4.40 (3.97-4.62)	4.55 (4.20-4.94)	0.92
IL-1RA	Anti-inflammation	4.16 (3.54-4.68)	4.41 (3.95-4.86)	0.94

B) MINOCA vs control				
Biomarker	Suggested principal biological function	Biomarker concentration (log 2)		Lasso analysis
		MINOCA (n=97)	Control (n=98)	Odds ratio (per SD)
NT-proBNP	Myocardial dysfunction	4.58 (3.79-5.19)	3.84 (3.05-4.57)	1.27
NEMO	Pro-inflammation	4.69 (3.54-5.49)	4.01 (2.99-4.76)	1.19
PAPPA	Arteriosclerosis	2.28 (1.57-2.67)	1.83 (1.48-2.22)	1.19
IL-6	Pro-inflammation	4.26 (3.79-4.88)	3.83 (3.46-4.46)	1.13
suPAR	Pro-inflammation	9.33 (8.94-9.67)	9.05 (8.75-9.41)	1.01

Biomarker concentrations are reported as medians with 25th and 75th percentiles. Positive and negative odds ratios (per standard deviation [SD]) represent higher and lower biomarker concentrations in MINOCA, respectively. tPA: Tissue-type plasminogen activator; PSGL-1: P-selectin glycoprotein ligand 1; BNP: B-type natriuretic peptide; CXCL1: C-X-C motif chemokine 1; TRANCE: TNF-related activation-induced cytokine; MPO: Myeloperoxidase; IL-1RA: Interleukin-1 receptor antagonist protein; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NEMO: NF- κ B essential modulator; PAPPA: Pappalysin-1; IL-6: Interleukin-6; suPAR: Soluble urokinase plasminogen activator surface receptor.

Tabell 2. Biomarkörskoncentrationer och resultat från Lasso-regression efter justering i multipel linjär regression. A) MINOCA- i jämförelse med MI-CAD-patienter; B) MINOCA-patienter i jämförelse med kontroller.

A)		Biomarker concentration (log 2)		Penalized OR (Lasso analysis)
Biomarker	Suggested biological function	STEMI	NSTEMI	
Myoglobin	Myocardial damage	6.76 (6.14-7.64)	6.35 (5.84-6.98)	1.42
NT-proBNP	Myocardial function	5.69 (5.35-5.88)	5.47 (4.87-5.79)	1.27
SAA1	Acute phase reactant	9.59 (7.95-11.31)	8.28 (7.17-9.75)	1.00
ST2 protein	Myocardial damage	4.60 (3.96-5.49)	4.11 (3.61-4.67)	1.06
Interleukin-6	Pro-inflammatory	6.49 (5.78-7.41)	5.95 (5.11-6.76)	1.03
CHI3L1	Pro-inflammatory	6.04 (5.20-7.10)	5.54 (4.85-6.45)	1.06
SAA2	Acute phase reactant	4.83 (3.27-6.74)	3.52 (2.34-4.99)	1.13

B)		Biomarker concentration (log 2)		Penalized OR (Lasso analysis)
Biomarker	Suggested biological function	STEMI	NSTEMI	
FGF 23	Phosphate regulation	3.07 (2.67-3.55)	3.32 (2.93-3.81)	0.95
MAMP	Kinin metabolism	2.12 (1.31-2.89)	2.34 (1.40-3.11)	0.97
TRANCE	Pro-inflammatory	2.80 (2.38-3.31)	3.24 (2.74-3.67)	0.83
Apolipoprotein C-I	Lipid metabolism	5.17 (4.85-5.47)	5.24 (4.94-5.52)	0.94

Biomarker concentrations are reported as medians with 25th and 75th percentiles. CHI3L1: Chitinase-3-like protein 1; FGF 23: Fibroblast growth factor 23; MAMP: Membrane-bound aminopeptidase P; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; SAA1/SAA2: Serum amyloid A-1/A-2 protein; TRANCE: Tumor necrosis factor-related activation-induced cytokine.

Tabell 3. Biomarkörskoncentrationer och resultat från justerad Lasso-regression. A) Biomarkörer med högre koncentrationer hos STEMI-patienter; B) Biomarkörer med högre koncentrationer hos NSTEMI-patienter.



ökad grad av inflammation, myokardskada och myokarddysfunktion hos STEMI, men samma biomarkörer hade också ett likvärdigt prognostiskt värde mellan infarkttyperna – således finner vi inga tydliga hållpunkter för att differentiera behandlingen för STEMI och NSTEMI utifrån dessa patofysiologiska processer. Våra resultatets validitet begränsas dock av att vi inte kan bestämma kausala förhållanden, men också av små och heterogena MINOCA-kohort, utmaningar att diagnosticera och definiera MINOCA, tidsaspekter för provtagning samt svårigheter att kategorisera biomarkörer efter entydig biologisk funktion. Därför behövs i första hand validering av fynden i andra kohorter, samt mekanistiska studier.

Referenser

1. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, Lerman A, Cushman M, Kumbhani DJ, Arslanian-Engoren C, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e891-e908. doi: 10.1161/CIR.0000000000000670
2. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen S, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38:143-153. doi: 10.1093/eurheartj/ehw149
3. Pasupathy S, Lindahl B, Litwin P, Tavella R, Williams MJA, Air T, Zeitz C, Smilowitz NR, Reynolds HR, Eggers KM, et al. Survival in Patients With Suspected Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis From the MINOCA Global Collaboration. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021;14:e007880. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.121.007880
4. Khan AR, Golwala H, Tripathi A, Bin Abdulhak AA, Bavishi C, Riaz H, Mallipeddi V, Pandey A, Bhatt DL. Impact of total occlusion of culprit artery in acute non-ST elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017;38:3082-3089. doi: 10.1093/eurheartj/ehx418
5. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131:861-870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201
6. Chung SC, Gedeberg R, Nicholas O, James S, Jeppsson A, Wolfe C, Heuschmann P, Wallentin L, Deanfield J, Timmis A, et al. Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and the UK. *Lancet*. 2014;383:1305-1312. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62070-X
7. Vora AN, Wang TY, Hellkamp AS, Thomas L, Henry TD, Goyal A, Roe MT. Differences in Short- and Long-Term Outcomes Among Older Patients With ST-Elevation Versus Non-ST-Elevation Myocardial Infarction With Angiographically Proven Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9:513-522. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002312

FORTBILDNINGSDAGAR i KARDIOLOGI 2023

9-10 februari 2023 • Stockholm

Nylinföreläsning av professor
Barbara Casadei, Oxford,
kommer att hållas i samband
med mötet



WWW.MKON.NU/UPDATE



Välkomna till en höst i utbildningens tecken!

Text: Maria Liljeroos



Jag hoppas ni alla haft möjlighet att njuta av sommaren och ladda upp inför höstens alla aktiviteter. Flera av VIC:s arbetsgrupper kommer hålla utbildningsdagar under hösten och vintern. Glöm inte att anmäla er då kompetensutveckling många gånger fått stå tillbaka under pandemin. Dessa dagar är ett gyllene tillfälle att lära nytt och att bredda sitt kontaktnät samt ha trevligt tillsammans.

I detta nummer kan ni också läsa en reserapport från ESC som i år gick av stapeln i Barcelona och också online. Programmet var som vanligt späckat med nyheter och intressanta presentationer.

Organisationskommittén för Kardiiovaskulära vårmötet 2023 har också startat sitt arbete för att få till ett bra program. På sidan 24:e Svenska Kardiiovaskulära Vårmetet (mkon.nu) kommer ni så småningom hitta information om abstraktinlämning med mera så håll utkik.

Med önskan om en fin höst!

Maria Liljeroos
Ordförande i VIC



PCI-gruppen VIC inbjuder till

IX PCI-dagarna 2022

24-25 november

Elite Stadshotellet Västerås

[PCI-gruppen - Vårdprofessioner Inom Cardiologi \(sls.se\)](https://www.vic.se/PCI-gruppen-Vardprofessioner-Inom-Cardiologi-sls.se)



MINSKAD RISK FÖR NYA KARDIOVASKULÄRA HÄNDELSE** EFTER AKS[†]

**Praluent subventioneras för patienter med aterosklerotisk
hjärt- och kärlsjukdom med LDL $\geq 2,0$ mmol/l[‡]**

- Praluent sänker LDL med 50–60 %¹
- Allvarliga biverkningar i paritet med kontrollgruppen^{§1,3}
- Den enda PCSK9-hämmaren för injektion en gång i månaden i en förfylld penna*¹
- **NYHET!** Utökad subvention och lägre nettopris^{2,4}

* lämplig startdos till patienter med LDL 2,0 till 3,6 mmol/l är Praluent 75 mg varannan vecka. Vid behov kan dosen upptitreras till 300 mg en gång i månaden eller 150 mg varannan vecka för maximal LDL-sänkande effekt av Praluent.

** koronar hjärtdöd, icke-fatal hjärtinfarkt, ischemisk stroke, instabil angina pectoris som kräver sjukhusvård.

† akut koronart syndrom.

‡ trots maximalt tolererad dos statin i kombination med ezetimib.

§ I den kardiovaskulära utfallsstudien Odyssey Outcomes jämfördes Praluent med placebo hos 18 895 patienter med AKS. Den enda biverkan som signifikant skiljde sig mellan behandlings- och kontrollgrupp var injektionsställesreaktioner ($p < 0,001$) (Praluentgruppen (3,8 %), kontrollgruppen (2,1 %)).

Referenser: 1. Praluent produktresumé, www.fass.se. 2. TLV beslut 23 april 2022. 3. Schwartz GG, *et al.* NEJM 2018 DOI: 10.1056/NEJMoA1801174. 4. För mer information om avtalen, kontakta din representant i fullmaktgruppen <http://surl.sanofi.com/fullmaktsguppfeb2022>.

Praluent[®] (alirokumab), injektionsvätska, lösning i förfyllda injektionspennor 75 mg, 150 mg och 300 mg, Rx, F, C10AX14. **Indikation:** Praluent är indicerat hos vuxna med primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär samt icke-familjär) eller blandad dyslipidemi, som tillägg till diet samt hos vuxna med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom för att reducera kardiovaskulär risk genom att sänka nivåerna av LDL-kolesterol, i tillägg till korrigering av andra riskfaktorer. Praluent ges i kombination med maximalt tolererad statindos med eller utan annan lipidsänkande behandling, ensamt eller i kombination med annan lipidsänkande behandling hos patienter som är statinintoleranta, eller där statinbehandling är kontraindicerad. **Varning och försiktighet:** Praluent ska användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njur- och leverfunktion. För ytterligare information, se www.fass.se. **Kontaktuppgifter:** Praluent tillhandahålls av Sanofi AB, tel +46 8 634 50 00, www.sanofi.se. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av produktresumé: juni 2022.

Begränsningar: Subventioneras för patienter med diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximalt tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,6 mmol/l eller högre samt för patienter med diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximalt tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 2,0 mmol/l eller högre.



ESC congress 2022 Barcelona

On site and online

Text: Doktorand Emma Säfström, Avdelningen för omvårdnad och reproduktiv hälsa, Linköpings universitet

Årets upplaga av ESC lockade som vanligt många deltagare både på plats i Barcelona och via Internet. Nedan följer ett axplock från de sessioner jag hade möjlighet att lyssna på.

Acute hospitalized heart failure: recent positive trials and their clinical relevance.

Acute hospitalized heart failure: sacubitril/valsartan. Michele Senni)

PIONEER-HF studien undersökte sacubitril/valsartan vs Enalapril. Bland de patienter som fick sacubitril/valsartan minskade BNP-värde mer än bland gruppen som fick Enalapril, redan efter en veckas behandling. Även avseende kliniska outcome, till exempel kardiovaskulär död eller återinläggning på sjukhus så var behandling med sacubitril-valsartan mer fördelaktig jämfört med Enalapril. Patienter med De-novo hjärtsvikt (nydiagnostiserade) hade också nytta av sacubitril-valsartan jämfört med Enalapril avseende BNP och kardiovaskulär död.

När ska sacubitril-valsartan sättas in? TRANSITION-studien startade behandlingen kort före utskrivning eller kort efter utskrivning. För båda grupperna av patienter tog det ca 10 veckor innan måldos uppnåddes. Man såg att patienter med njursjukdom var svårare att titrera upp och det var vanligare att de måste avsluta behandlingen jämfört med patienter utan njursjukdom.

Viktigt att komma ihåg är att systoliskt blodtryck måste vara över 100 när behandlingen börjar. Reducerad dos i början av behandlingen till de som har SBT <120.

Acute hospitalized heart failure: ferric carboxymaltose (FCM) (Piotr Ponikowski)

Epidemiologiska data visar att dödligheten minskar, men behovet av sjukhusvård ökar fortfarande bland personer med hjärtsvikt. Återinläggning och död oavsett de-novo eller kronisk hjärtsvikt är fortsatt alltför hög. Behandling av hjärtsvikt bör initieras redan under vårdtiden och sedan är det viktigt med tidig uppföljning och fokus på transition till kronisk vård.

Järnbrist med eller utan anemi är vanligt hos patienter med akut hjärtsvikt. Järnbrist är även predicerande för dålig outcome. AFFIRM-AHF studien undersökte effekten av behandling med ferric carboxymaltose (FCM). Man fann att preparatet var säkert att använda och att risken för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt var lägre i gruppen som fick FCM. Järnbrist bör undersökas hos alla patienter som läggs in på grund av akut hjärtsvikt. Behandling av järnbrist inte bara minskar behovet av sjukhusvård men förbättrar också hälsorelaterad livskvalitet.

Framtiden – även 25% av patienterna som fått behandling hade fortsatt järnbrist. Och 25% av patienterna som fick placebo hade blivit av med järnbrist. Definitionen av järnbrist bör förbättras. Enligt senaste ESC guidelines för hjärtsvikt bör alla patienter med HF screenas regelbundet avseende järnbrist. Patienter med symptomgivande hjärtsvikt som nyligen vårdats på sjukhus och med LVEF <50% och järnbrist bör få intravenös behandling med FCM.



Emma Säfström





Acute heart failure: SGLT2 inhibitors (Shelly Zieroth)

SOLOIST-WHF studien inkluderade patienter både med bevarad och reducerad EF, men alla patienter hade diabetes. Testade preparatet Sotagliflozin GLT1 and SGLT2 hämmare (som verkar både i mag-tarmkanalen och i njurarna). Studien avbröts i förtid på grund av pandemin. Men, man såg en 33% reduktion i relativ risk avseende död och sjukhusvård på grund av hjärtsvikt för gruppen som fått Sotagliflozin. Den gruppen hade också bättre livskvalitet (mätt med KCCQ) jämfört med placebogruppen. Preparatet hade god effekt oavsett om patienten hade reducerad EF eller inte. Behandlingen bör starta under vårdtiden eller snart efter utskrivning.

EMPULSE studien inkluderade patienter mellan 1–5 dygn efter utskrivning från sjukhus. Inkluderade både de-novo och kronisk hjärtsvikt. Patienterna behandlades med Empagliflozin, som var signifikant bättre avseende kliniska outcomes jämfört med placebogruppen. Behandlingen medförde färre ”adverse events” än för placebogruppen. Ytterligare en studie pågår, DAPA ACT HF där läkemedlet Dapagliflozin testas. Här inkluderas endast akut hjärtsvikt.

Putting it all together: drug treatment of acute hospitalized heart failure.

Risken för återinläggning är högre för dem som nyligen vårdats på sjukhus. Klinisk förbättring kan uppstå redan efter att vätskevolymen minskat minimalt, men patienten kan fortfarande vara övervätskad. Att skriva ut patienter som fortfarande är övervätskade ökar risken för återinläggning. Kom ihåg att alla övervätskade patienter inte är likadana, de kan ha olika symtom och resultat på blodprover. Dessutom finns de patienter som inte är övervätskade, men får lungödem på grund av högt tryck. Dekompensation ska inte ses som en isolerad händelse, man bör övervaka patienternas tillstånd över tid, under vårdtiden och tidig uppföljning. Patienterna bör stratifieras utifrån risk. Högriskpatienter bör behandlas inlaggande på sjukhus. Många sjukhusinläggningar orsakas av infektion samt bristande följsamhet till behandling.

De som inte svara på diuretika behöver ofta 2–3 gånger så hög dos diuretika jämfört med dosen de hade före försämringen. Även om vissa patienter får högt kreatinin av höga doser av diuretika, så leder högre doser till bättre outcomes. Mer finns att läsa i artikeln **Brisco MA et al J Cardiac Fail 2016;22:753-760.**

When and how to do patient workup for genetic cause of heart failure

When to suspect a generic cardiomyopathy (Yvonne Hoedemaekers)

Det finns 4 typer av kardiomyopati som kan vara genetiskt betingade: Hypertrofisk (HCM), Dilaterad (DCM), Arrhythmogen Left Ventricular Cardiomyopathy (ARVC), och Restrictiv kardiomyopati (RCM). När misstänka: när en phenotyp är icke signifikant, när patienten är ung eller vid hereditet.

Samma mutation kan orsaka olika typer av kardiomyopati. Kardiomyopati förekommer även vid andra sjukdomar orsakade av genmutationer t ex Pompe disease, Barth syndrome, Ahlstroms syndrome, och andra neurologiska sjukdomar. Även om andra externa orsaker hittas, t ex alkoholutlöst kardiomyopati, kan det ändå finnas genetiska orsaker bakom. Take home message – misstänk alltid genetisk kardiomyopati.

From 2022 to 2033; Where will cardiovascular medicine take us?

How will we approach coronary artery disease in 2033 (Patrick Serruys)

Hyperlipidemi kommer vara under kontroll med hjälp av lipidsänkande läkemedel. Nu finns det läkemedel som verkar mot LDL, Triglycerider, Lp(a) och HDL. Antiinflammatoriska läkemedel kommer vara vanligare.

Cardiac CT kan ersätta flera olika undersöknings-tekniker, ex angiografi och hjärteko. Ger också möjlighet att genomföra bypass operationer utan angiografi, utan radiologi.

Användandet av VR kommer vara vardag och ger möjlighet att se anatomi i 3D. Kommer användas både i konsultationer med andra läkare, och i operationsrummet. Stentar kommer utvecklas med ämnen som triggar kroppens egen läkningsförmåga.

Management of valvular heart disease in 2023 (Martin Leon)

VHD Valvular Heart Disease. >150 million aortastenosen. Underdiagnostisering kommer öka.

AS Aorta stenosis

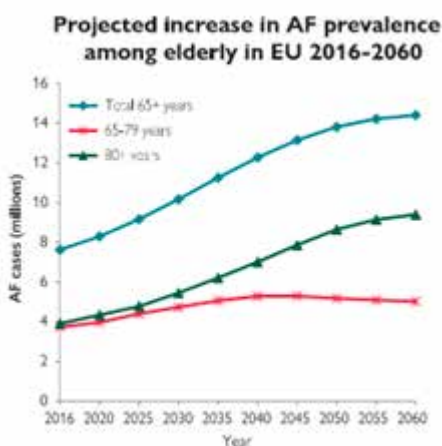
Artificiell intelligens lär sig diagnosticera AS genom att läsa av EKG och EKO. Screening kan göras i två steg på alla personer över 65 år. Första steget är ett EKG och andra steget är EKO på de personer där EKG visat att det finns något att undersöka vidare. Tidigare diagnostik och behandling redan innan symtom uppstår blir vanligare. Kan ex använda biomarkörer för att hitta riskpatienter. Studier visar att när symtom uppstår har redan

skada på hjärtat uppstått och därmed också en ökad risk för tidig död. Nya materialval till klaffar utvecklas av Ex Foldax TRIA Polymer Valve.

Screening, preventing and treatment of atrial fibrillation in 2033

(Gerhard Hindricks).

Förmaksflimmer är en av de snabbast ökande hjärtsjukdomarna. Vikten av screening och tidig riskbedömning är viktig. Man bedömer att prevalensen för förmaksflimmer kan öka med 60–80%.



(Figur från ESC guidelines atrial fibrillation)

Sverige tillhör de länder i världen där förmaksflimmer är vanligast. Låg och medelinkomstländer kommer ha den största ökningen. Digital teknik blir kommer leda till stora förändringar (förbättringar) vad gäller global tillgång till vård.

Utökat utbud av digitala verktyg för att hitta förmaksflimmer ex via smartphone, smart-klockor, ringar etc. Hembaserad vård kommer också öka, där patienter själva via digital teknik kan övervaka sin hälsa. Attia, Z.I., Kapa, S., Lopez-Jimenez, F. et al. har använt maskininlärning för att lära AI att hitta och förutspå förmaksflimmer.

Utveckling inom stroke-prevention – nya läkemedel. PACIFIC trial. Använda NOAK och LAAO (preparat) men också invasiva åtgärder i kombination med medicinsk behandling kommer utvärderas. Rate control – Pacing. Leadless pacing. AV-nod ablation kommer bli vanligare.

Kateterburen ablation kommer vara den dominerande behandling. Finns så många fördelar jämfört med antiarytmiska. Nya ablationstekniker kommer också vara säkrare. Reddy V, Anic A, Koruth J, et al. *Pulsed Field Ablation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation*. J Am Coll Cardiol. 2020 Sep, 76 (9) 1068–1080 utvärderar "Single shot" tekniker. Behandlingen tar bara några minuter, kan ske som dagvård och uppföljningen kan ske digitalt.

Management of heart failure in 2033 (Joann Lindenfeld)

Vad kommer *inte* förändras: RCT' sker fortfarande, men kortare studier som rapporteras i fallrapporter.

Vad förändras: Patienter kommer övervaka sin vätskenivå via digital teknik. Device kommer bli mindre. Patienter kommer övervaka annan data än nu. Fyllnadstryck som ökar är första tecknet på försämrad hjärtsvikt.

HeartO app som kan bedöma eventuell försämrad hjärtsvikt genom att man pratar in några meningar i appen som sedan gör en bedömning. "Using only the patient speech, sampled via mobile device, Cordio HearO™ can sense fluid accumulation related to CHF and alert prior to hospitalization"

Annat exempel på övervakning är en device som man lägger in i inferior vena cava och sedan övervakar trycket där. Ger tidigt signal om försämring. Ytterligare exempel på övervakningssystem är Non-Invasive Venous waveform analysis NIVA.

Ökat fokus på att utreda vilken typ av hjärtsvikt (bakomliggande orsak ex ischemisk eller inte "phenotype") i kombination med snabba läkemedelsstudier kommer ge information för att förutse vilka patienter som kommer tolerera olika preparat. Vi vet att HFpEF vanligare hos kvinnor. 2033 kommer vi också veta varför och hur det går att förebygga. Det man kan se redan nu är att fysisk aktivitet hos kvinnor minskar ca 2 år innan klimakteriet. Man vet inte varför, men man har sett samma mönster hos möss. Om kvinnorna då i stället skulle öka sin aktivitet skulle hjärtsvikt förebyggas.

Digital cardiology and artificial intelligence in 2033.

Det gäller att hitta områden där digital teknik kan ge mervärde. Pandemin ha lett till en accelererad utveckling av digital hälsa. Remote consultation är nu en del av den kliniska vardagen. Remote monitoring kommer nog allt mer ersättas av att patienterna övervakar sig själva.

AI kommer bli vanligare, behovet av AI kommer också öka eftersom vi samlar in allt mer data. Behöver AI för att kunna analysera allt. Behöver AI för att sammanfatta stora datavolymer och fatta klokare beslut. AI är ett verktyg, kommer inte ersätta läkare. Ett exempel är att AI använt EKG samt uppgifter om vikt, längd, kön, ålder för att diagnosticera hjärtsvikt. AI kan också komma att hjälpa till med att triagera patienter på akuten samt skriva i journalen.





Adult congenital heart disease patient with acute decompensated heart failure: what do the guidelines say? (Jolien W Roos-Hesselink)

Incidensen av ACHD ökar. Guidelines från 2020. ACHD är en livslång sjukdom. 20–50% av patienter med ACHD utvecklar hjärtsvikt. Patienten bör remitteras till specialiserat mottagning. Biomarkörer ger en bra indikation för att utveckla hjärtsvikt.

Take Home:

Använd biomarkörer för att hitta patienter i risk för att utveckla hjärtsvikt.

Behandla alltid det underliggande problemet.

Träning är viktigt!

En tydlig vårdplan är viktigt (Advanced care planning needs more attention).

Viktigt att remittera patienterna till rätt vårdnivå.

I sessionen *Self-care and quality of life* presenterade Emma Säfström resultatet av en studie där man i en konceptuell modell undersökt samband mellan patientens upplevelse av kontinuitet i vården, upplevd kontroll över hjärtsjukdom, egenvård och hur dessa påverkar faktorer som livskvalitet och återinläggningar bland patienter med kronisk sjukdom som nyligen sjukhusvårdats på grund av hjärtsjukdom. Modellen visade att patienter som upplever högre grad av kontinuitet i vården, också upplever högre grad av kontroll samt utför egenvård i större utsträckning. Detta leder i sin tur till förbättrad livskvalitet och minskade återinskrivningar. Detta innebär exempelvis att när man planerar interventioner för att förbättra patienters livskvalité och minska återinskrivningar så är det viktigt med insatser som främjar vårdens kontinuitet, patientens upplevelse av kontroll och egenvården.



Nationella utbildningsdagar VIC

Medfödda hjärtfel

2 - 3 februari 2023 Göteborg

Ett medfött hjärtfel – vad händer sedan?

”Upptäckten av ett hjärtfel”, ”Fysisk aktivitet och levnadsvanor”, ”Intellectuella utmaningar bland barn och ungdomar”, ”Långtidskomplikationer”, ”Covid-19 och medfödda hjärtfel” och ”Graviditet, förlossning och föräldraskap vid medfödda hjärtfel” mm

Kursinnehåll och anmälan:

[Kommande utbildningar/kurser - Vårdprofessioner Inom Cardiologi \(sls.se\)](https://www.vgregion.se/utbildning/kurser-och-konferensier/vardprofessioner-inom-cardiologi)

Anmälan är bindande, öppnas 1/9–2022 och sista anmälningsdag är 6/1–2023.

Kursavgift:

3000 kr för VIC-medlemmar och 4000 kr för icke-VIC medlemmar.

Måltider och konferensmiddag inkluderade.

Ansök om medlemskap: [Bli medlem - Vårdprofessioner Inom Cardiologi \(sls.se\)](https://www.vgregion.se/utbildning/kurser-och-konferensier/vardprofessioner-inom-cardiologi)

Vid frågor kontakta:

Anna-Klara Zetterström, anna-klara.zetterstrom@vgregion.se

Camilla Sandberg, camilla.sandberg@umu.se

Målgrupp:

Sjuksköterskor, sjukgymnaster/fysioterapeuter, arbetsterapeuter, dietister, biomedicinska analytiker, undersköterskor, psykologer och kuratorer.

Plats:

Humlen, Östra sjukhuset Göteborg

Tidpunkt:

Registrering 2:a februari 08.30-9.00

Avslutas 3:e februari ca 14.30

VÄLKOMMEN TILL UTBILDNINGSMÖTET HJÄRT- LUNG DAGARNA

HJÄRT-LUNGSJUKDOM I ETT BRETT PERSPEKTIV

**STOCKHOLM WATERFRONT CONGRESS CENTRE,
9-10 FEBRUARI 2023**

Välkommen till två dagars sessioner, föreläsningar och diskussioner om sjukdomsgrupper som läkare och vårdpersonal ofta ser i sitt kliniska arbete. Programkommittén bygger vidare på erfarenheterna från det årliga mötet "Kardiovaskulär sjukdom i ett brett perspektiv". Innehållet har breddats och inkluderar nu även aktuell forskning och behandlingsmetoder för lungsjukdom – därav namnbytet till Hjärt-Lungdagarna.

**Se alla programpunkter och anmäl dig på
hjart-lungfonden.se/hjartlungdagarna**

INTE BEHANDLAR DU VÄL ALLA DINA FLIMMERPATIENTER LIKA? Vi är alla olika, välj LIXIANA® – för dina äldre patienter

- ✓ Enkel dosering – en tablett om dagen¹ Med eller utan mat
- ✓ Inga signifikanta läkemedelsinteraktioner med CYP450-enzym¹ <10 % metaboliseras via CYP3A4/5
- ✓ Dokumenterad effekt- och säkerhetsprofil^{1,2} 40 % av patienterna i ENGAGE-TIMI 48 var ≥75 år*

ENDA FAKTOR XA-HÄMMAREN I EN DOS MED FÄRRE ALLVARLIGA BLÖDNINGAR**
JÄMFÖRT MED WARFARIN^{1,2}



organon.com/sweden



Product under license of Daiichi Sankyo Europe GmbH
Copyright © 2022 Daiichi Sankyo.



Allvarliga blödningar: Definierat av International Society of Thrombosis and Haemostasis.³

*n=21 105. N-tal inkluderar patienter som behandlades med warfarin och Lixiana i lågdos. Lixiana i lågdos (15 mg) är inte godkänt för behandling. **p=0,0009.

Referenser: 1. SPC Lixiana 03/2021. 2. Kato et al. J Am Heart Assoc. 2016;5(5): e003432. 3. Schulman S et al. J Thromb Haemost. 2005;3(4):692-694.

LIXIANA® (edoxaban) filmdragerade tabletter 15 mg, 30 mg, 60 mg. Övriga antitrombotiska medel. Rx, Subventionerad.

INDIKATIONER: Profylax av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer (NVAF) med en eller flera riskfaktorer. Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungembolism (LE), samt profylax av reciderande DVT och LE hos vuxna. **KONTRAINDIKATIONER:** • Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. • Kliniskt signifikant, aktiv blödning. • Leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk. • Organskada eller tillstånd som anses ge en ökad risk för större blödning. • Okontrollerad svår hypertoni. • Graviditet och amning. • Samtidig behandling med andra antikoagulantia, t.ex. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin, heparinderivat, orala antikoagulantia förutom vid byte av oral antikoagulationsbehandling under speciella omständigheter eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:** Edoxaban ökar risken för blödning och bör användas med försiktighet hos patienter

med ökad blödningsrisk. Hos patienter med CrCl >15–50 ml/min, låg kroppsvikt eller vid samtidig användning vissa P-gp-hämmare bör dosen reduceras. Lixiana rekommenderas ej till patienter med: • CrCl < 15 ml/min eller vid dialysbehandling. • Svårt nedsatt leverfunktion. • Mekanisk hjärtklaffprotes eller med måttlig till svår mitralisstenos. • Antifosfolipidsyndrom. Hos patienter med NVAF och ökad kreatininclearance bör den individuella tromboemboliska risken och blödningsrisken värderas. Samtidig administrering av edoxaban och acetylsalicylsyra hos äldre patienter ska användas med försiktighet på grund av en potentiellt högre blödningsrisk. **VIKTIGA BIVERKNINGAR:** Blödningar, andra vanliga rapporterade biverkningar inkluderar till exempel; huvudvärk, yrsel, anemi, och onormala leverfunktionsvärden. Enligt SPC 03/2021. **FÖR FULLSTÄNDIG INFORMATION, PRISER OCH FÖRPACKNINGAR, SE www.fass.se** Organon Sweden AB Office # 06B117; WeWork. Regeringsgatan 29, 111 53, Stockholm, Sverige Tel: +46 8 502 597 00. Organon.com/Sweden © 2022 Organon group of companies. All rights reserved. SE-OCP-110038 06/22