

Förebyggande av hjärtkärlsjukdom – levnadsvanor och farmakologi

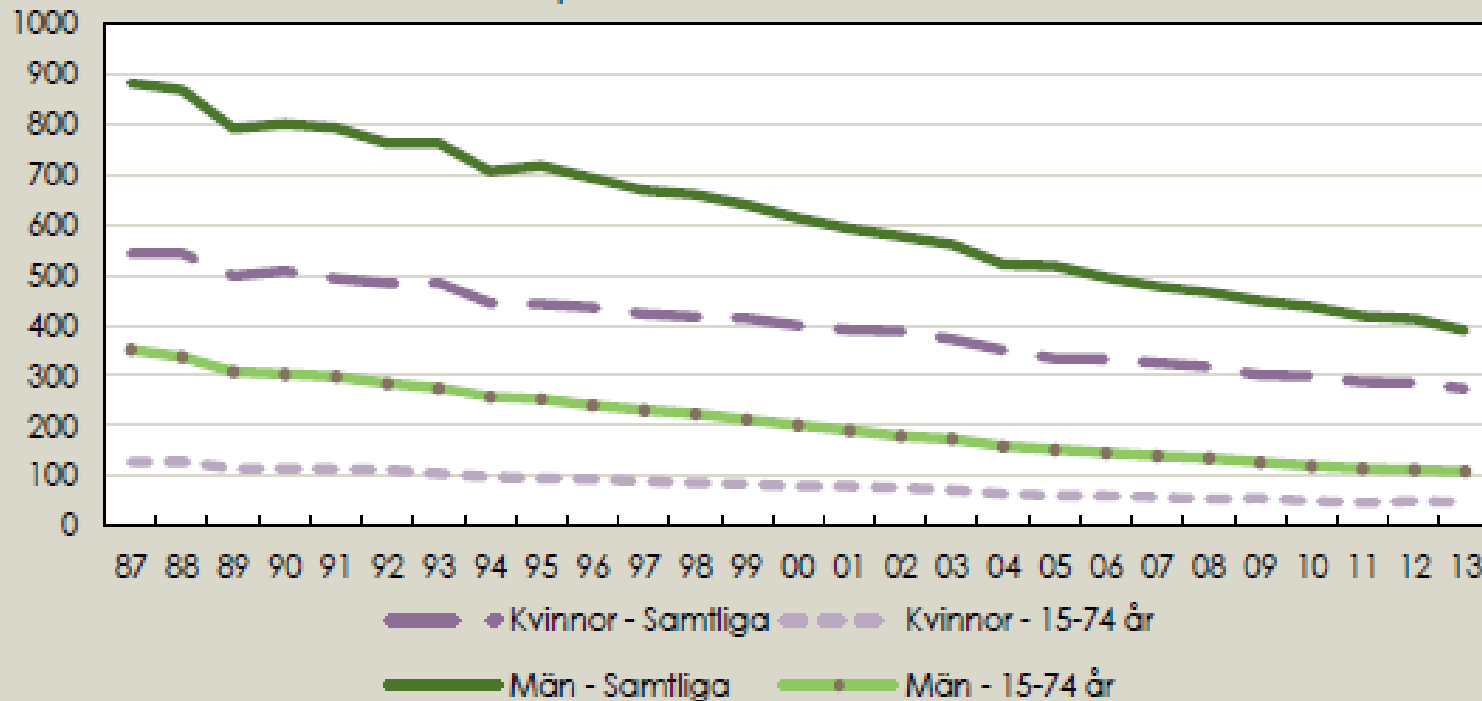
Jan Håkansson

- Distriktsläkare Krokoms HC
- Medlem i expertgrupp hjärta-kärl i Jämtlands läns läkemedelskommitté
- Ordf i SFAM.L (Svensk förening för allmänmedicin; läkemedelsrådet)
- Medlem i Läkemedelsverkets vetenskapliga råd
- Medlem i Nordic Risk Group
- Inga övriga intressekonflikter

Minskad dödlighet i cirkulationsorganens sjukdomar (Socialstyrelsen 2015) Är statistiken tillförlitlig?

Diagram 5. Dödlighet i cirkulationsorganens sjukdomar (I00-I99) 1987-2013, kvinnor resp. män totalt samt åldrarna 15-74 år

Åldersstandardiserade dödstal per 100 000 invånare

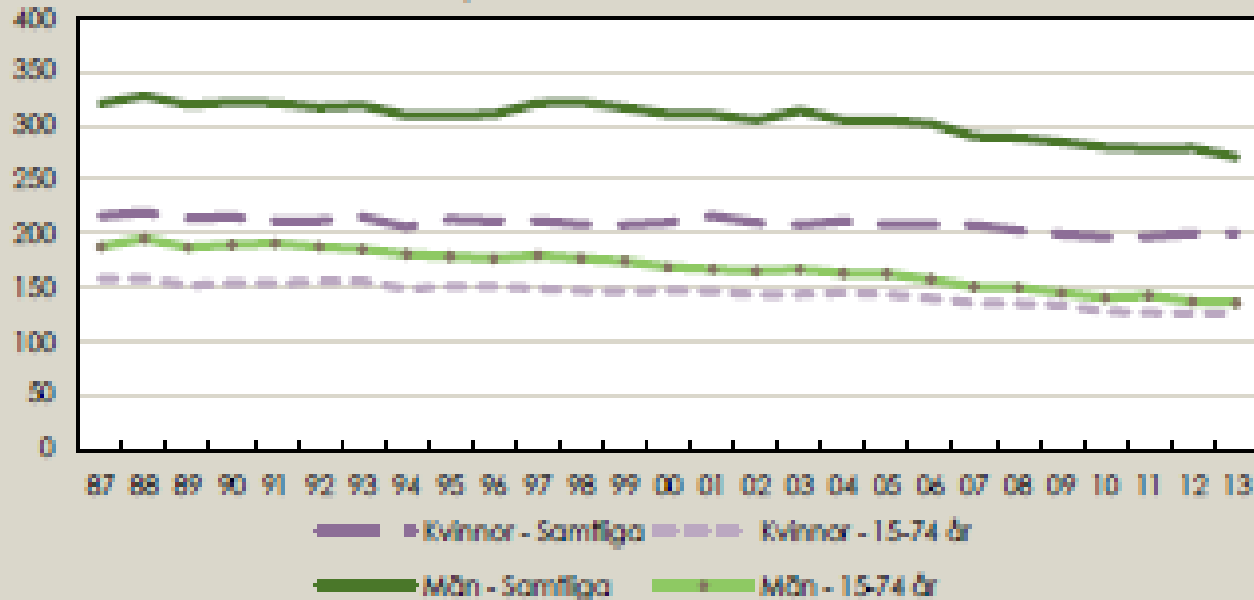


Dödlighet i cancersjukdomar

Källa: Dödsorsaker 2013 (Socialstyrelsen 2015)

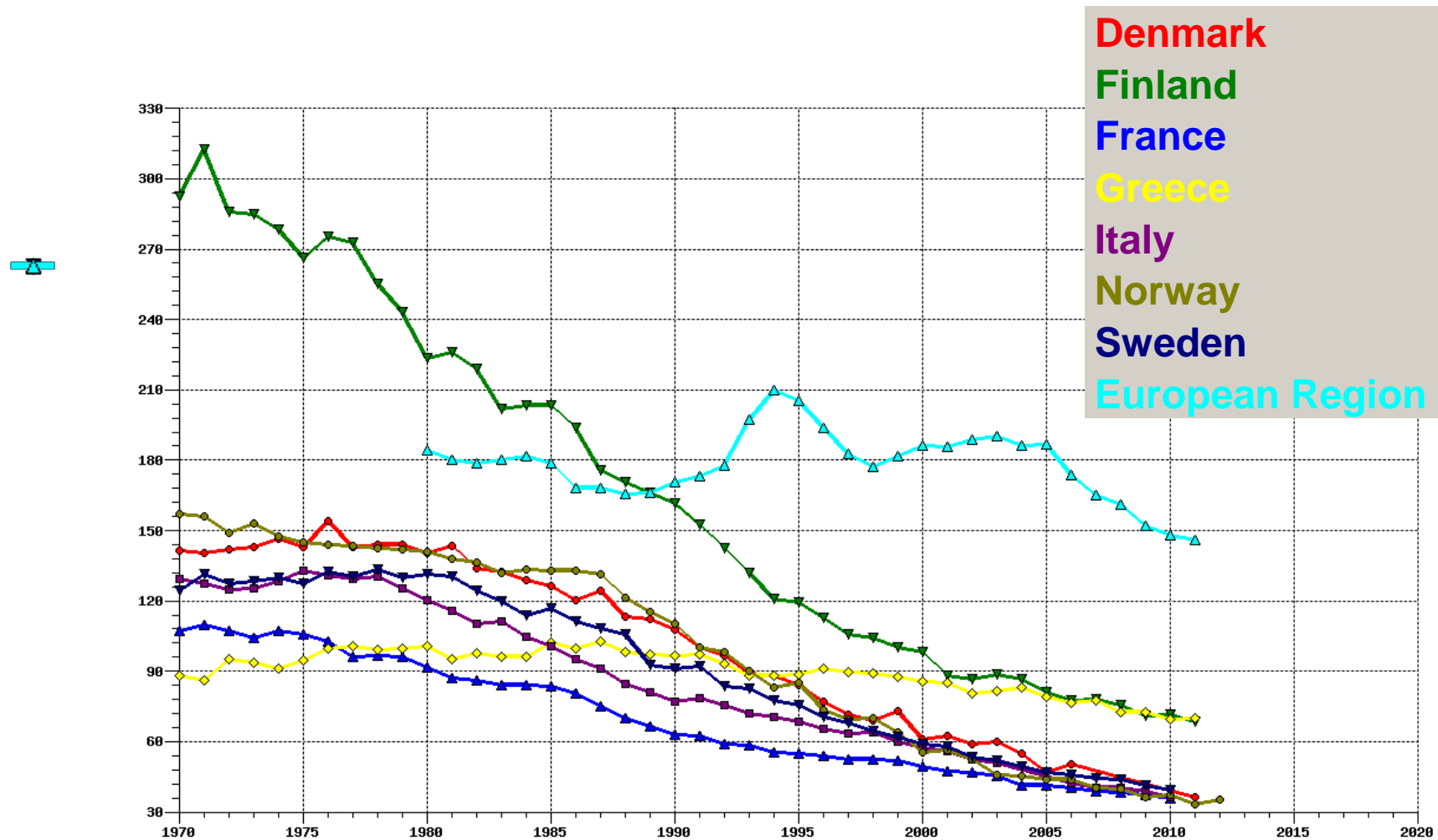
Diagram 8. Tumördödligheten (C00-D48) i riket 1987-2013, kvinnor resp. män totalt samt åldrarna 15-74 år

Ålderstandardiserade dödstal per 100 000 invånare



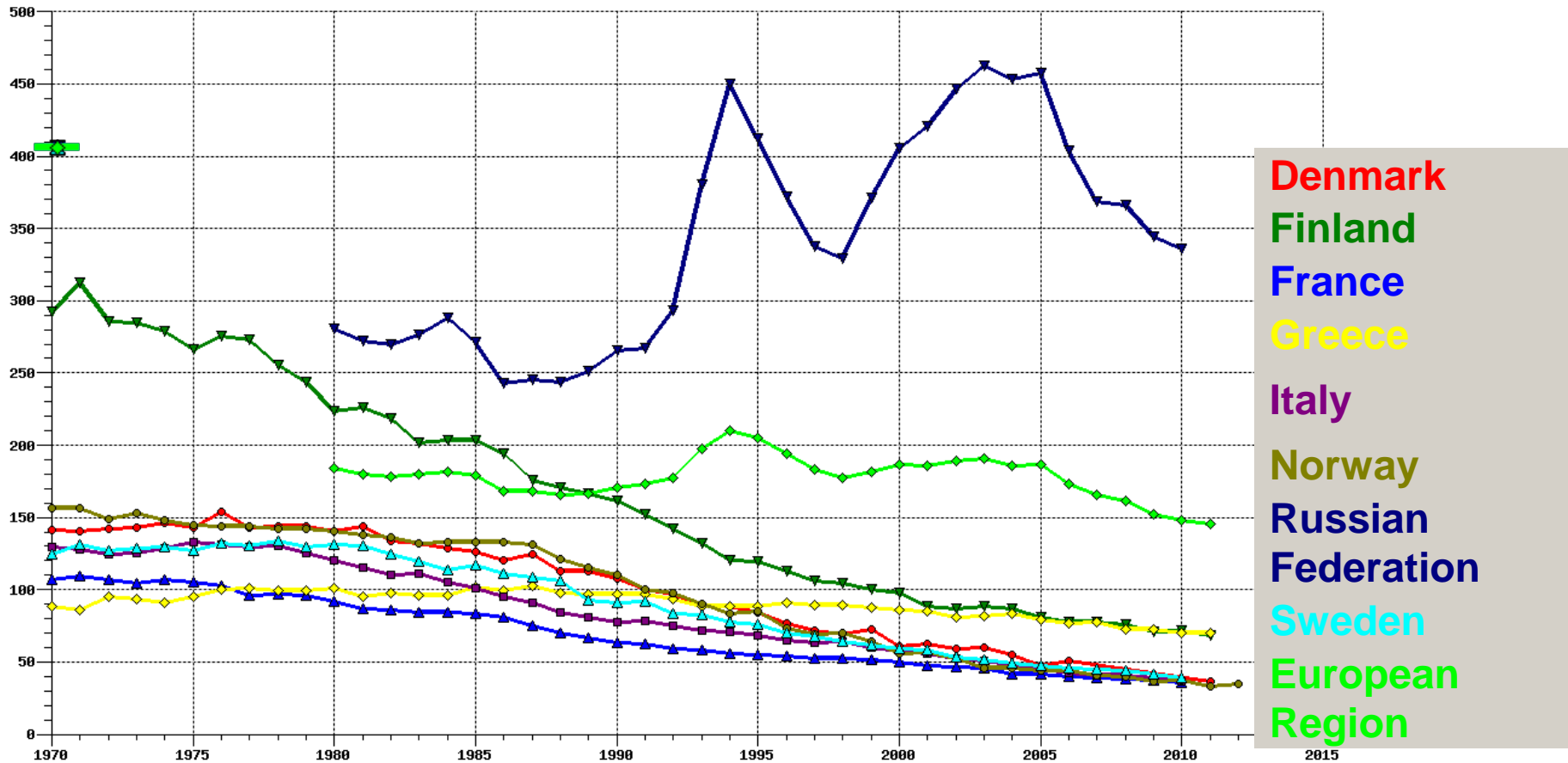
Dödlighet i cirkulationsorganens sjukdomar i de nordiska och några medelhavsländer 1970-2012 (åldersstandardiserat) män <65 år

Källa WHO:s databas feb 2015



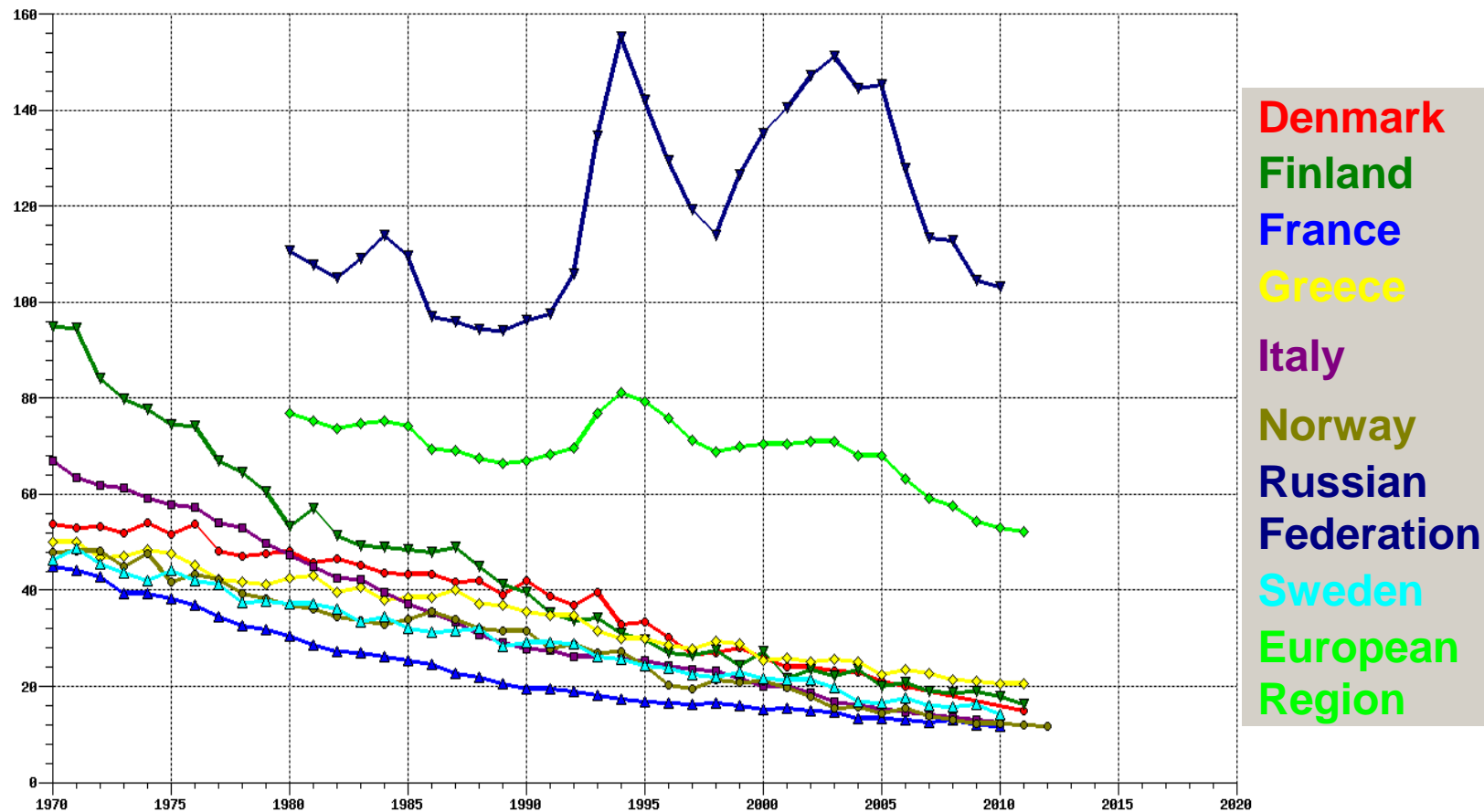
Dödlighet i cirkulationsorganens sjukdomar i de nordiska och några medelhavsländer (+ Ryssland) 1970-2012 (åldersstandardiserat) män <65 år

Källa WHO:s databas feb 2015



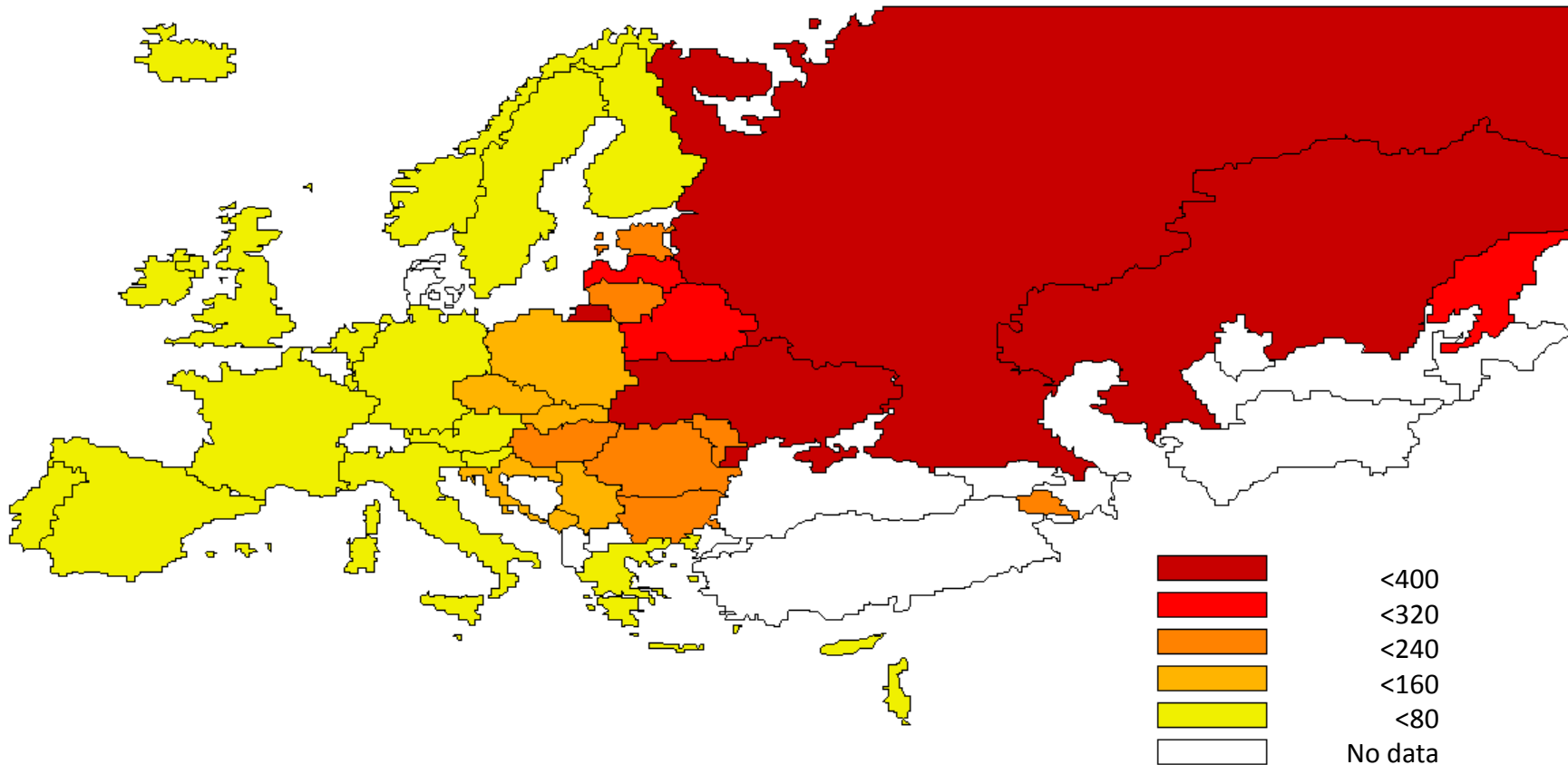
Dödlighet i cirkulationsorganens sjukdomar i de nordiska och några medelhavsländer 1970-2012 (åldersstandardiserat) kvinnor <65 år

Källa WHO:s databas feb 2015



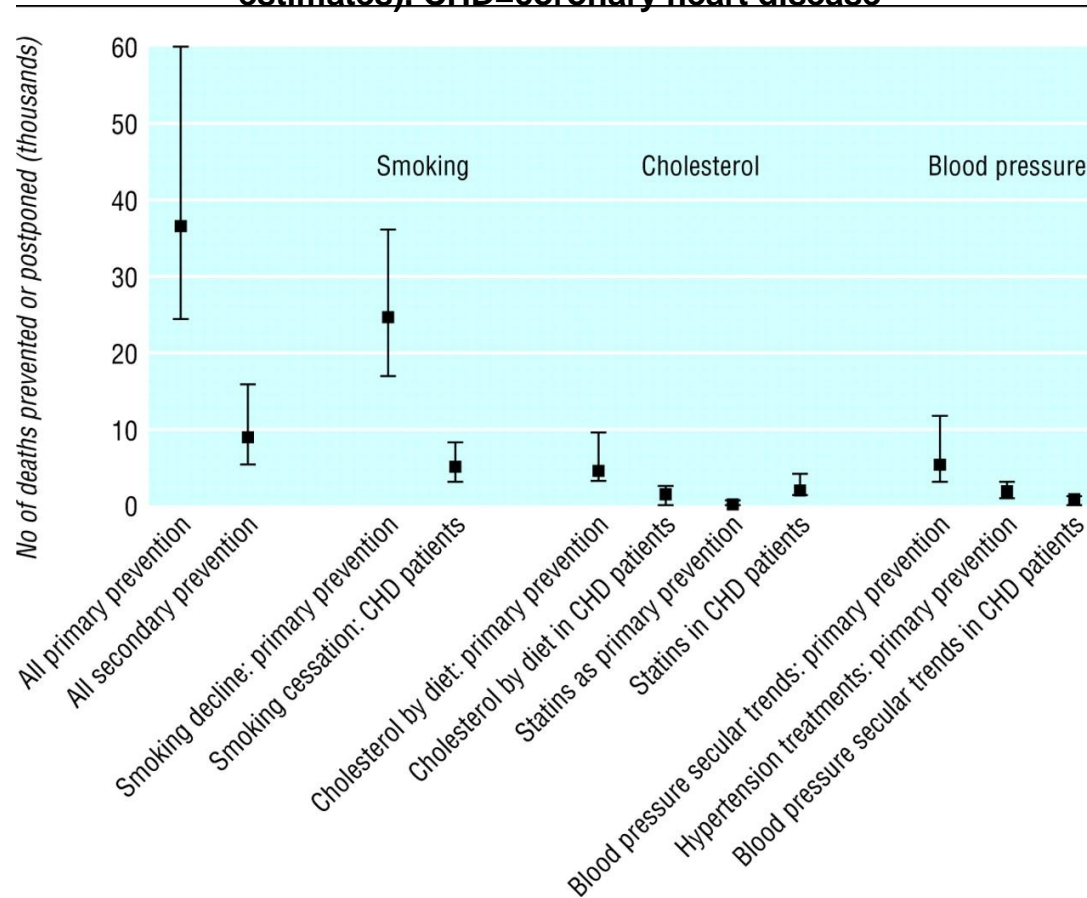
Dödlighet i cirkulationsorganens sjukdomar 2008 män < 65 år

Antal per 100 000 (åldersstandardiserat) Källa: WHO jan 2012



Effekt av olika åtgärder i primär- och sekundärprevention för att minska risken för död i hjärtinfarkt i Storbritannien 1981-2000

Sensitivity analysis comparing primary and secondary prevention: falls in coronary heart disease mortality attributable to changes in risk factors in people with and without recognised coronary heart disease in England and Wales, 1981-2000 (best estimate, with minimum and maximum estimates). CHD=coronary heart disease



Unal, B. et al. BMJ 2005;331:614

INTER-HEART: Risk of acute MI associated with risk factors in the overall population

Risk factor	Odds ratio adjusted for age, sex, and smoking (99% CI)	Odds ratio adjusted for all (99% CI)
ApoB/ApoA-1 (fifth quintile compared with first)	3.87 (3.39-4.42)	3.25 (2.81-3.76)
Current smoking	2.95 (2.72-3.20)	2.87 (2.58-3.19)
Diabetes	3.08 (2.77-3.42)	2.37 (2.07-2.71)
Hypertension	2.48 (2.30-2.68)	1.91 (1.74-2.10)
Abdominal obesity	2.22 (2.03-2.42)	1.62 (1.45-1.80)
Psychosocial	2.51 (2.15-2.93)	2.67 (2.21-3.22)
Vegetable and fruits daily	0.70 (0.64-0.77)	0.70 (0.62-0.79)
Exercise	0.72 (0.65-0.79)	0.86 (0.76-0.97)
Alcohol intake	0.79 (0.73-0.86)	0.91 (0.82-1.02)
All combined	129.2 (90.2-185.0)	129.2 (90.2-185.0)

Var går gränsen mellan primär- och sekundärprevention?

- Personer utan resp med tidigare kardiovaskulär sjukdom
- Obs! Andra definitioner förekommer t ex i folkhälsoarbete

Skillnader mellan sekundär och primär prevention (Diabetes någonstans däremellan)

	Sekundär prevention	Primär prevention
Etik	Ganska enkelt	Komplicerat
Nettoeffekt av intervention	Hög-Måttlig	Måttlig-Låg
Tolerans för skada	Någon	Låg
Kostnads-effektivitet	Ofta	Ibland
Medicinsk resursåtgång	Låg-Måttlig	Måttlig-Hög

Vilken evidens har vi?

- För levnadsvanor; tobak, fysisk aktivitet, kost psykosociala faktorer
- För farmakologisk intervention; blodtryck, blodfetter, trombocythämning

För levnadsvanor

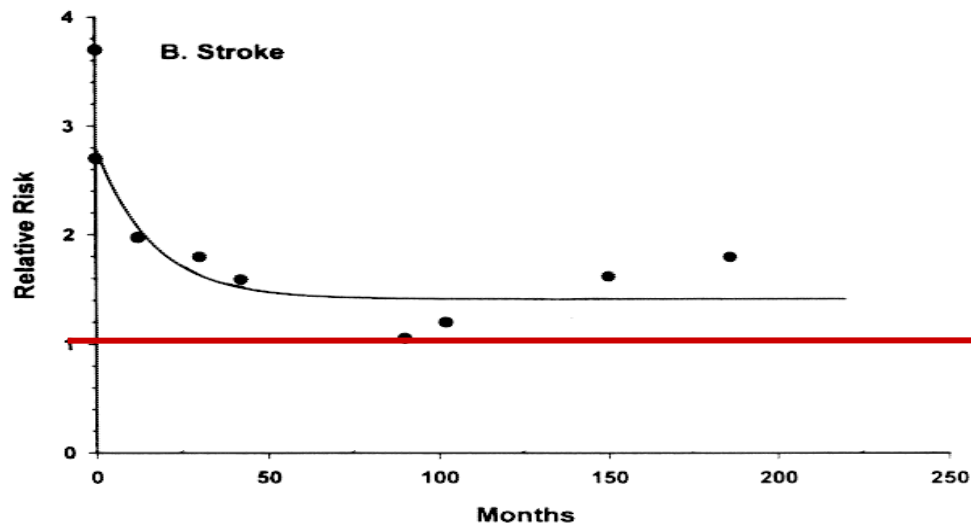
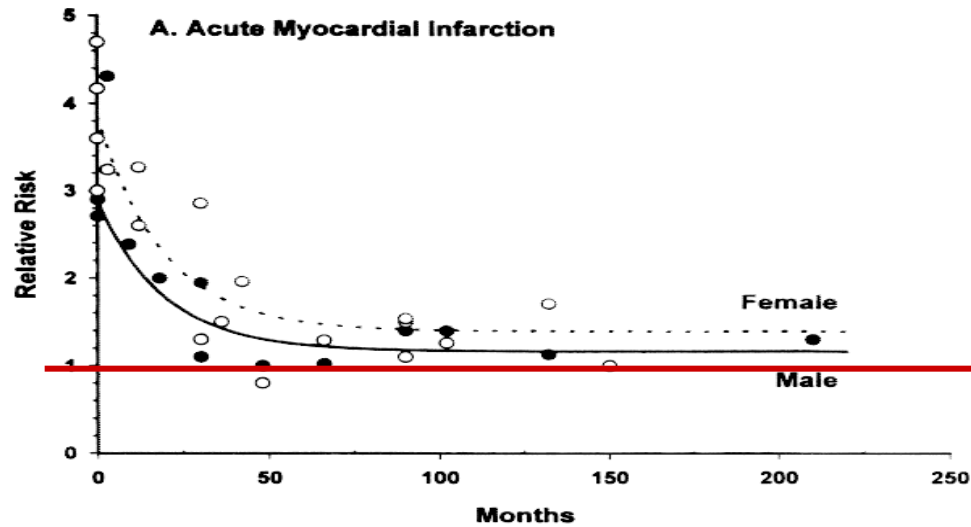
- För rökare är rökstopp den mest angelägna åtgärden!
Både primär- och sekundärprevention
- Stark evidens för fysisk aktivitet
- Måttlig evidens för kostförändringar. Starkast evidens för "medelhavskost". (Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Internal Med 2009; 167:659-669)
- Alkohol?
- Saltrestriktion?
- Psykosociala faktorer viktiga, men ofta svåra att påverka

RÖKNING



Relativ riskminskning efter rökstopp vad gäller hjärtinfarkt och stroke (aldrig rökt = 1)

Circulation 1997;96:1089-96

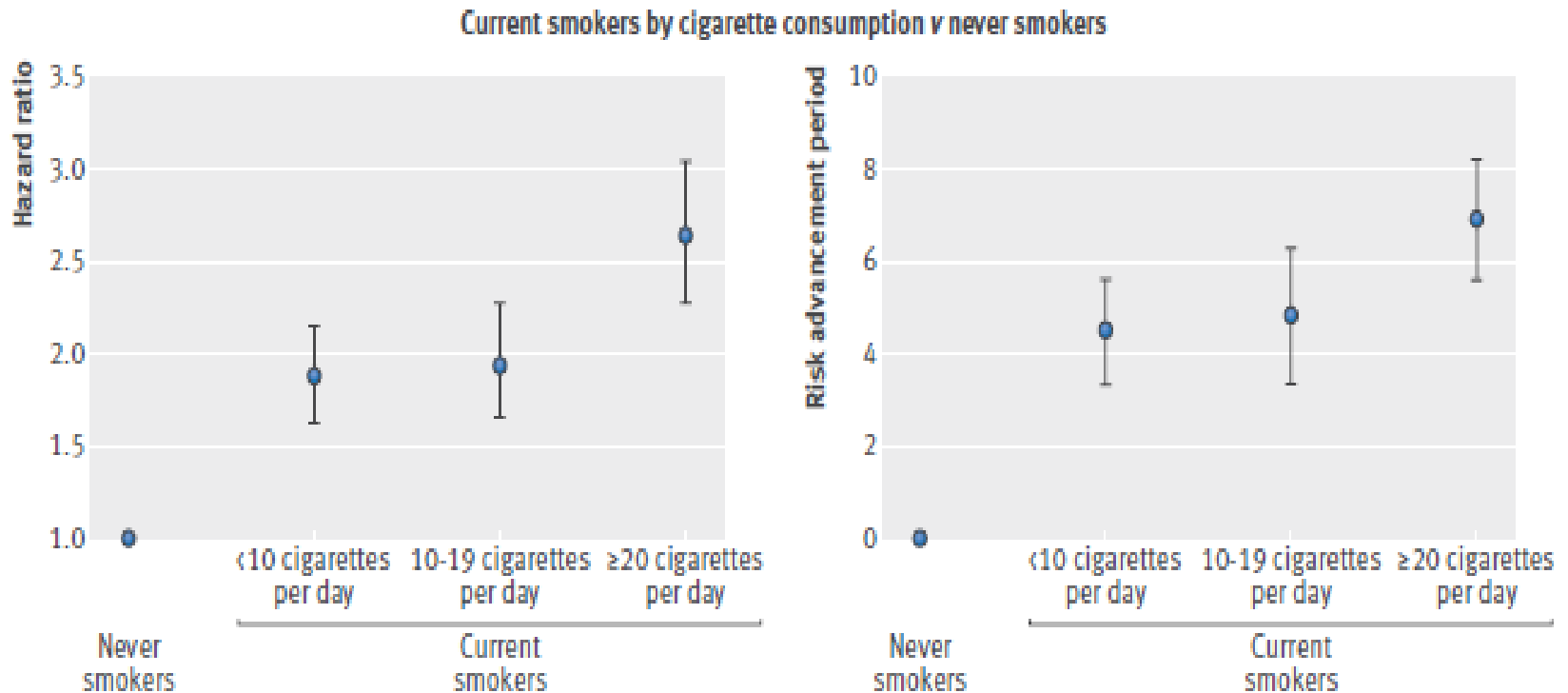


Lönar det sig för äldre att sluta röka?

- **CHANCES** BMJ 2015;350:h1551 doi:10.1136/bmj.h1551
- Metaanalys av 25 kohortstudier i Europa och Nordamerika
- > 500 000 personer (9 000 från Sverige) över 60 år
- Nästan 38 000 dödsfall i kardiovaskulär sjukdom

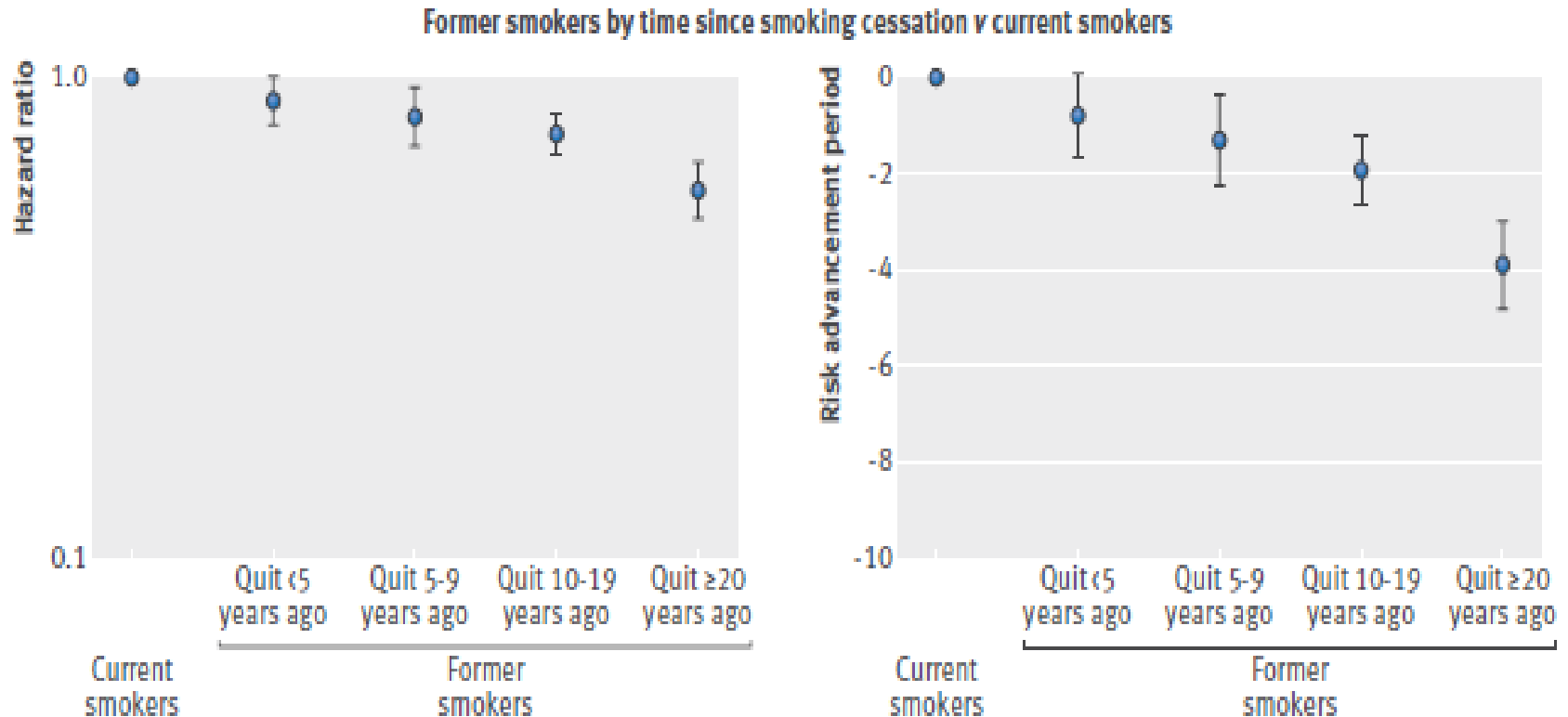
Riskkvot och tidsförskjutning kardiovaskulär död relaterat till antal cig

BMJ 2015;350:h1551 doi:10.1136/bmj.h1551



Riskkvot och tidsförskjutning kardiovaskulär död relaterat till när man slutade röka (jämförelsepunkt; pågående rökare)

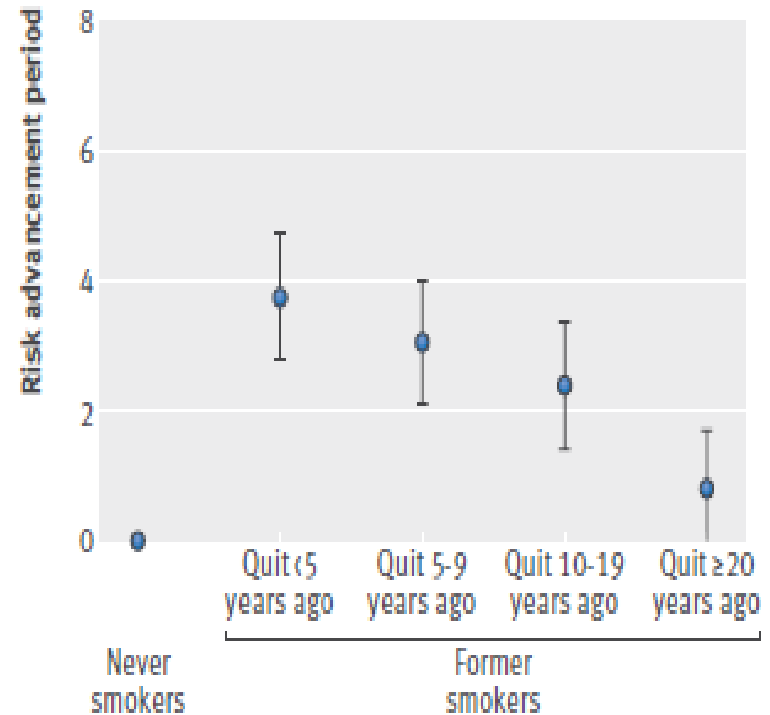
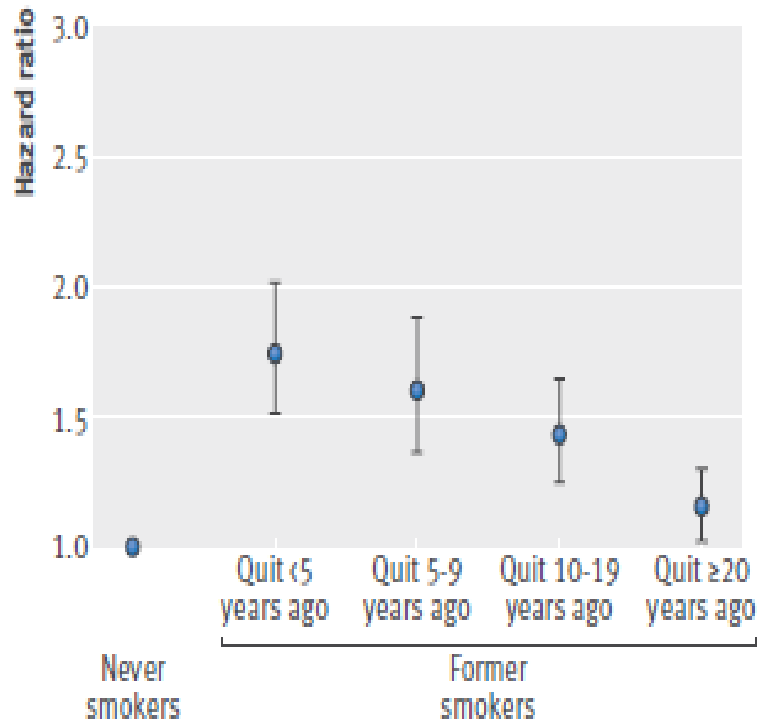
BMJ 2015;350:h1551 doi:10.1136/bmj.h1551



Riskkvot och tidsförskjutning kardiovaskulär död relaterat till när man slutade röka (jämförelsepunkt; aldrigrökare)

BMJ 2015;350:h1551 doi:10.1136/bmj.h1551

Former smokers by time since smoking cessation v never smokers



Fysisk inaktivitet – en riskfaktor!



Epidemiologiska studier: ett omvänt samband mellan fysisk aktivitet och hjärt-kärlmortalitet. Störst skillnad mellan fysiskt helt inaktiva och moderat aktiva.

Lancet 1998; **351**: 1603–08

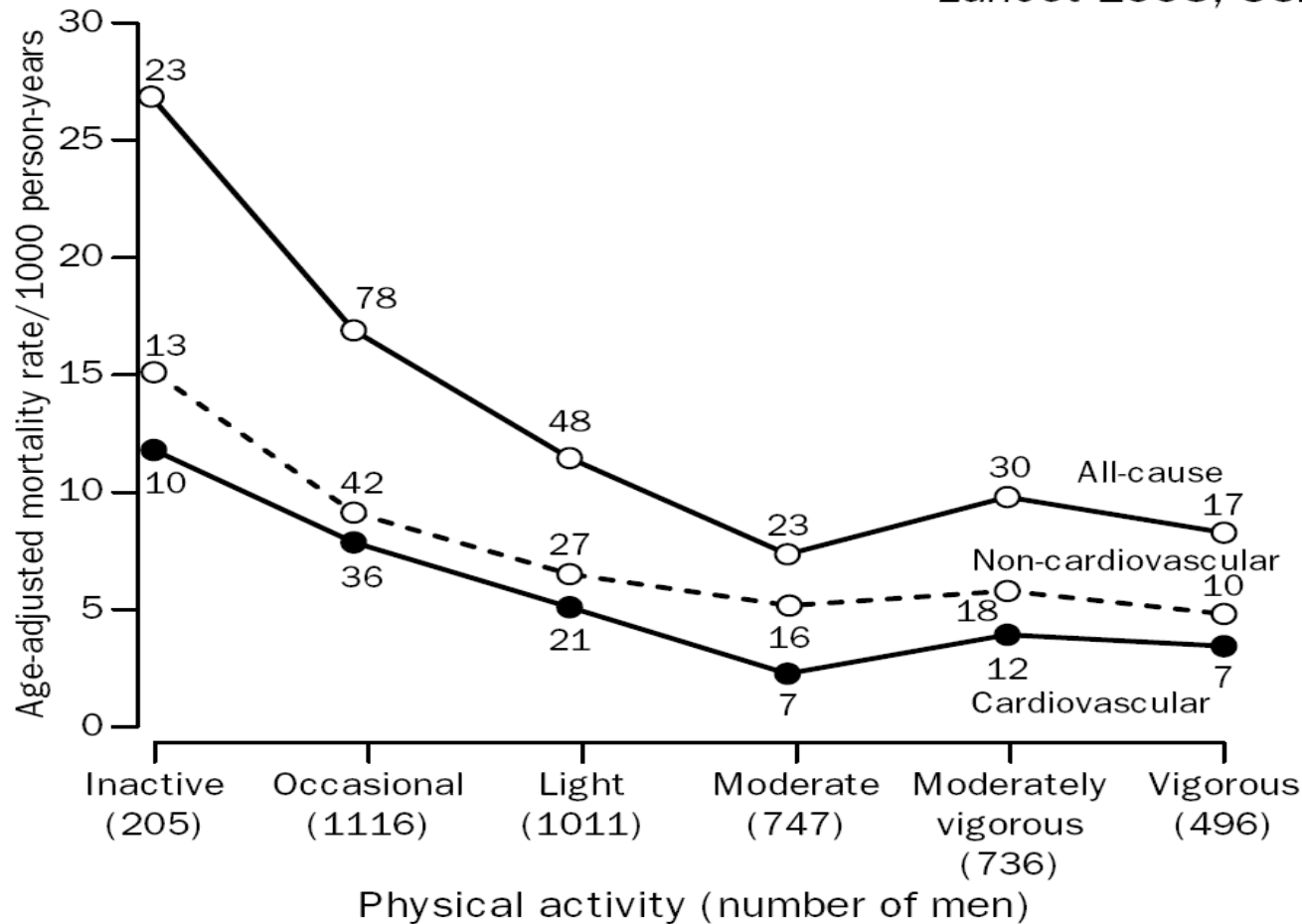
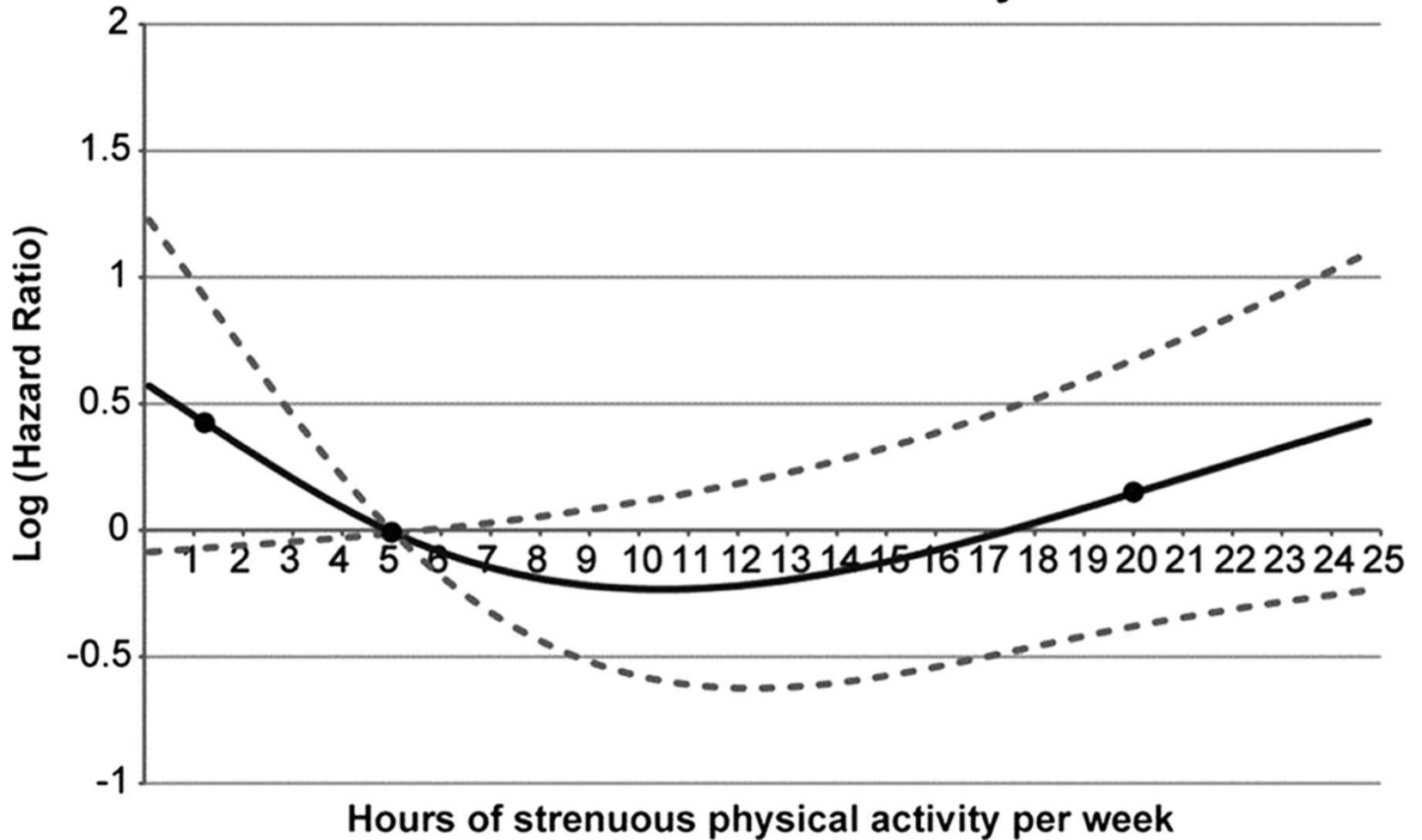


Figure 1: **Physical activity and age-adjusted mortality rates in 4311 men aged 52–72 years without cardiovascular disease or self-reported “poor health” at Q92 followed for 4 years**

Numbers on curves=deaths.

Relationship between overall duration of strenuous activity in hours per week and cardiovascular mortality.

Cardiovascular mortality



Otto C M Heart 2014;100:989-990



”Modedieter”

- Medelhavskost
- Paleolitisk kost
- Lågkolhydratkost
- 5:2
- Atkins
- Glycemic Index (GI)
- Husmanskost
- Livsmedelsverket



Vilken kost är bäst????

- Mest evidens för ”medelhavskost”

(Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Internal Med 2009; 167:659-669)

- The "Mediterranean" dietary pattern emphasizes a higher intake of vegetables, legumes, fruits, nuts, whole grains, cheese or yoghurt, fish, and monounsaturated relative to saturated fatty acids.

Vad är Medelhavskost?



Alkohol ??

- Starka epidemiologiska samband att låg-måttlig konsumtion minskar risken för hjärtinfarkt.
- Även starkt epidemiologiskt samband att hög konsumtion höjer blodtryck och risk för stroke.
- Finns "confounding factors"?



"Vin är nyttigare än motion"

- – "Det finns starkare stöd för att vin är nyttigt, än det finns för att börja motionera på doktors inrådan", säger professorn Fredrik Nyström.



Salt?

- 70-80 procent av all saltkonsumtion är ”dold” i bröd, charkuteriprodukter etc.
- Myndighetsreglerad saltrestriktion i färdigmat tillämpas i Storbrittanien, Finland m fl



Compelling Evidence for Public Health Action to Reduce Salt Intake

N Engl J Med 362:650, February 18, 2010 *Editorial*

- "...showing that a population-wide effort to reduce dietary salt in the United States could be as beneficial as interventions aimed at smoking cessation, weight reduction, and the use of drug therapy for people with hypertension or hypercholesterolemia."
- Det finns ingen randomiserad kontrollerad studie, som visar att hög saltkonsumtion leder till ökat insjuknande i hjärtkärlsjukdom. Observationsstudier ger dock stöd för att högt saltintag kan bidra till förhöjt blodtryck.

Socialstyrelsens hjärtriktlinjer 2009

Livsstilsintervention

- Evidens för att ökad motion och kostförändring minskar risken att få diabetes för personer som ligger på gränsen till diabetes. NEJM 2001;344:1343-1350 , NEJM 2002;346:393-403
- Har personer med diabetes nytta (minskad risk för allvarlig hjärtkärlsjukdom) av livsstilsintervention?

Look Ahead:

Cardiovascular effects on Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes
N Engl J Med 2013; 369:145-154

- 5145 överviktiga eller feta patienter med DM typ 2 randomiserades till intensiv livsstilsintervention med inriktning på viktminskning genom minskat kaloriintag och ökad fysisk aktivitet (interventionsgruppen) eller stöd och utbildning (kontrollgrupp)
- Primär endpoint: Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt stroke eller sjukhusvård för angina pectoris.
- Uppföljningstid: Max 13,5 år!
- Finansierad av National Institute of Health

Look Ahead:

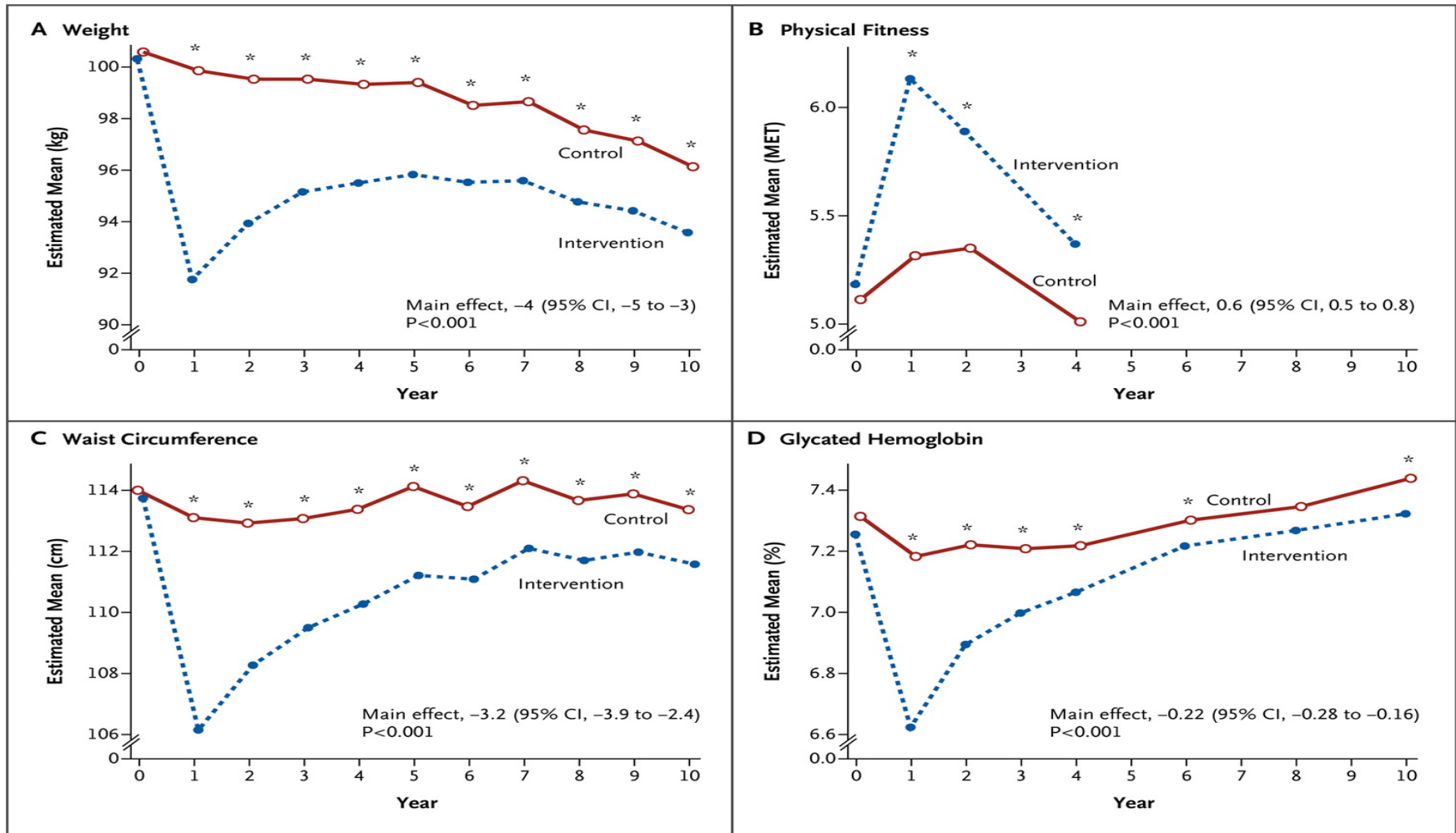
Cardiovascular effects on Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes

N Engl J Med 2013; 369:145-154

- Studien bröts efter i medeltal 9,6 år pga "futility analysis"
- Primär endpoint (Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt stroke eller sjukhusvård för angina pectoris) inträffade hos 403 (1.83/100 patientår) i interventionsgruppen och 418 (1,92/ 100 patientår) i kontrollgruppen
- Hazard ratio 0,95 (95%CI 0,83-1,09) P=0,51

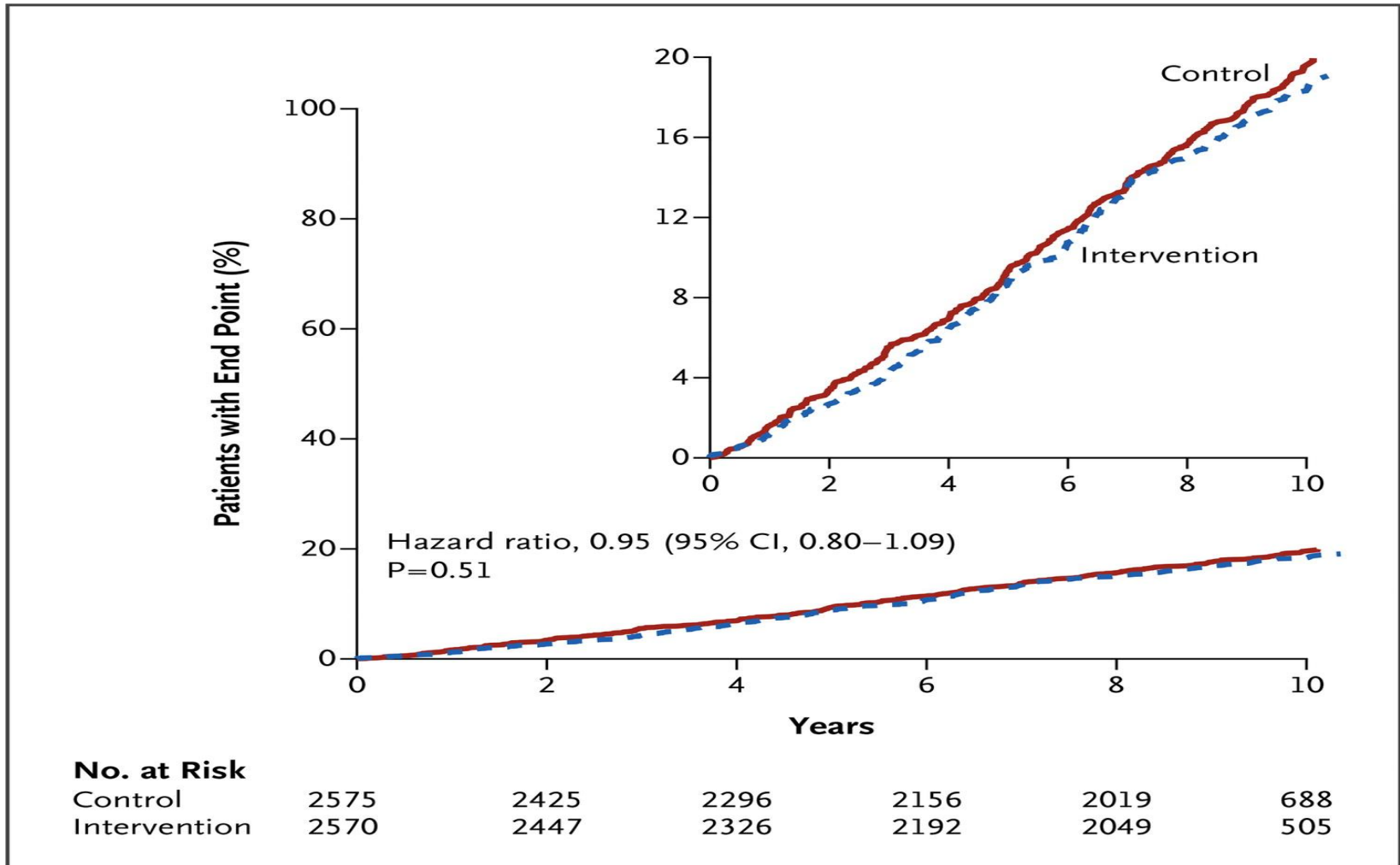
Look Ahead; Effekt på vikt, fysisk aktivitet, midjeomfang, HbA1c

N Engl J Med 2013; 369:145-154



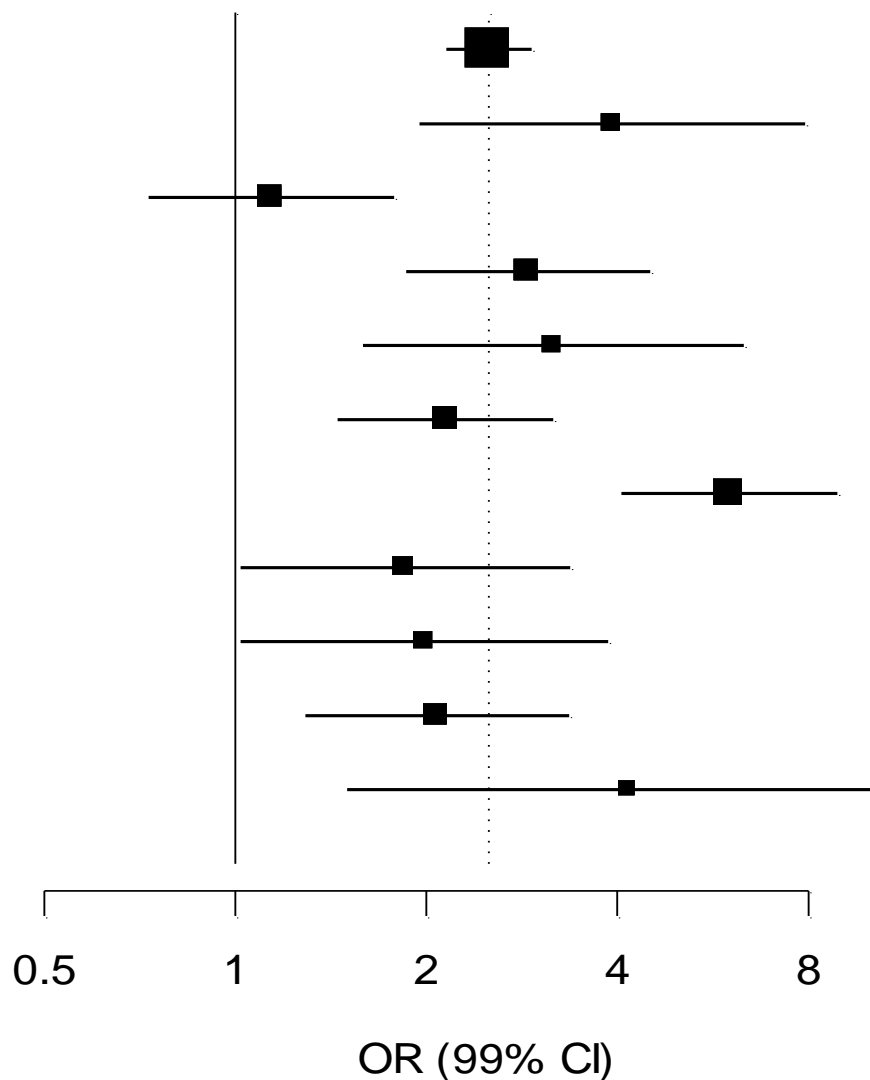
Look Ahead: Effekt på hjärtkärlkomplikationer

N Engl J Med 2013; 369:145-154



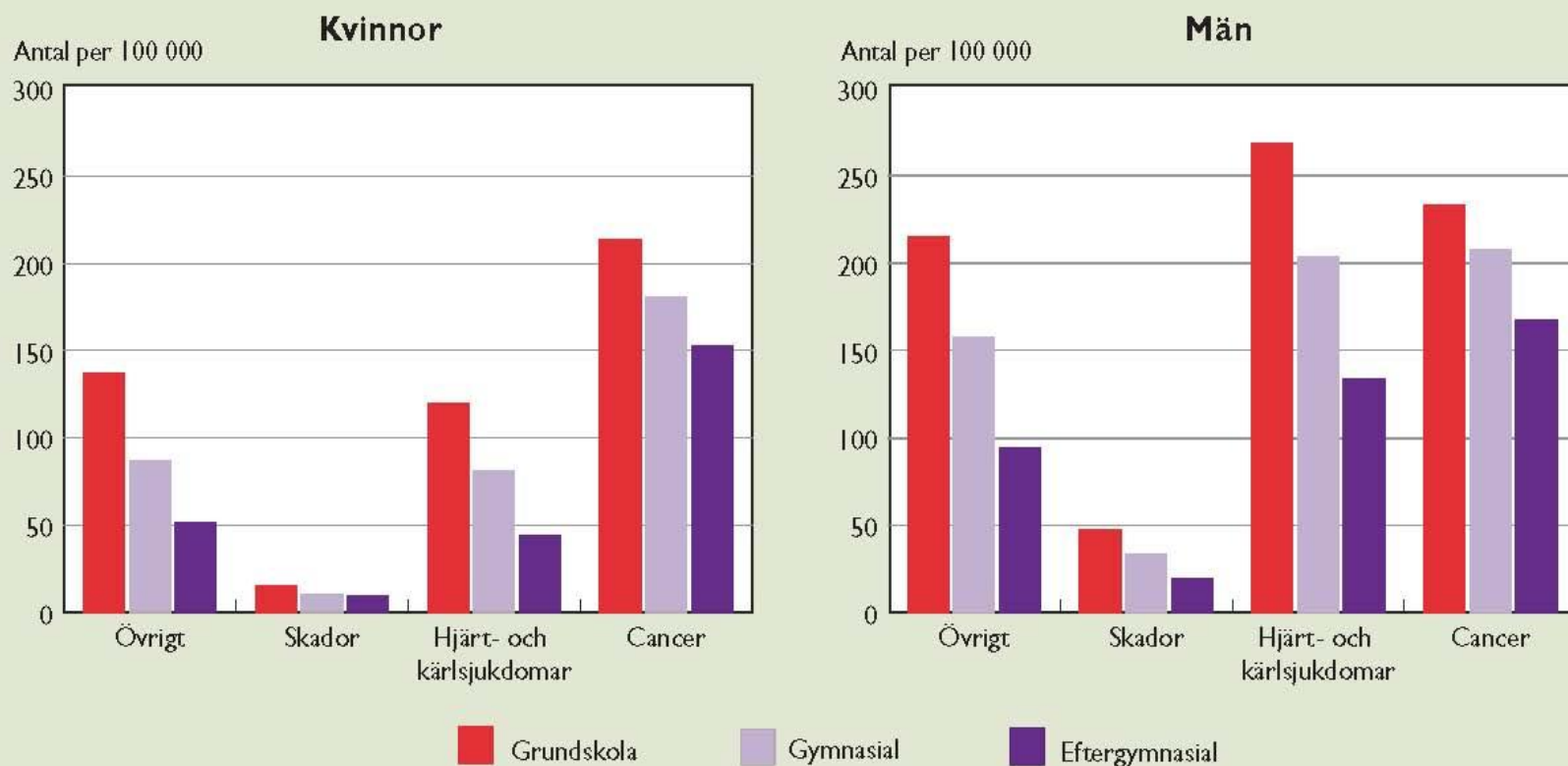
INTERHEART: Samlat Psykosocialt Index och hjärtinfarkt

Region	N	OR
Overall	24767	3.11
W.Eur	1375	4.76
C.E.Eur	3473	1.31
M East	2892	3.21
Africa	1259	4.34
S.Asia	3300	2.47
China/HK	5894	7.72
SE Asia	1921	2.76
ANZ	1255	2.81
S.Am.	2783	2.80
N.Am.	615	4.11



Figur 10. Dödlighet i några dödsorsaker efter utbildning

Antal döda per 100 000 i olika dödsorsaker bland personer med olika lång utbildning. Kvinnor och män 30–74 år, genomsnitt åren 2001–2005. Åldersstandardiserat.



Källa: Dödsorsaksregistret, Socialstyrelsen och utbildningsregistret, SCB

Dödlighet i hjärtsjukdomar efter utbildningsnivå

Källa: Dödsorsaker 2013 (Socialstyrelsen 2015)

Diagram 33. Dödlighet efter utbildningsnivå i hjärt- och kärlsjukdomar (100-199) i riket 1992-2013, kvinnor 35-79 år

Ålderstandardiserade antal per 100 000 invånare
Antal/100 000 inv.

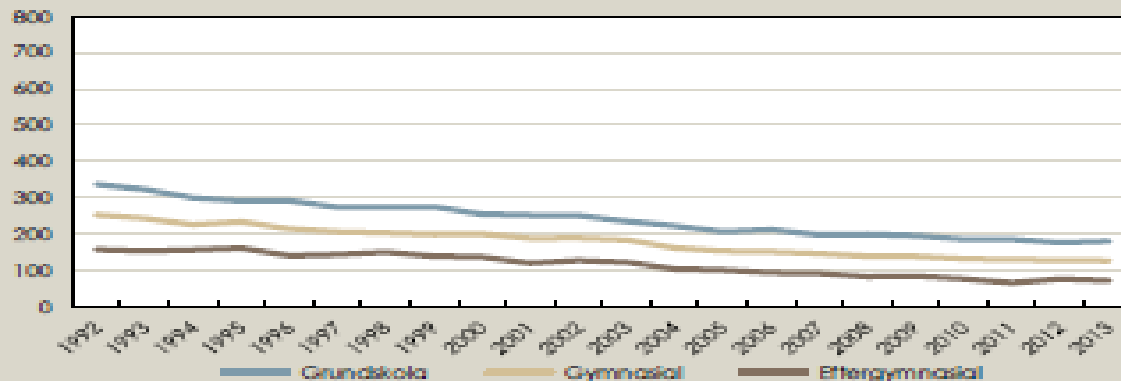
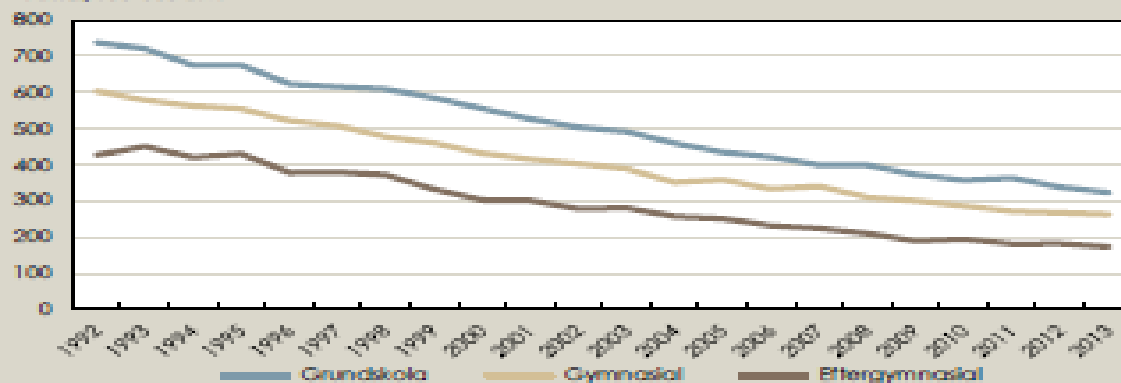


Diagram 34. Dödlighet efter utbildningsnivå i hjärt- och kärlsjukdomar (100-199) i riket 1992-2013, män 35-79 år

Ålderstandardiserade antal per 100 000 invånare
Antal/100 000 inv.



Att förebygga aterosklerotisk hjärt- kärlsjukdom med läkemedel – behandlingsrekommendation

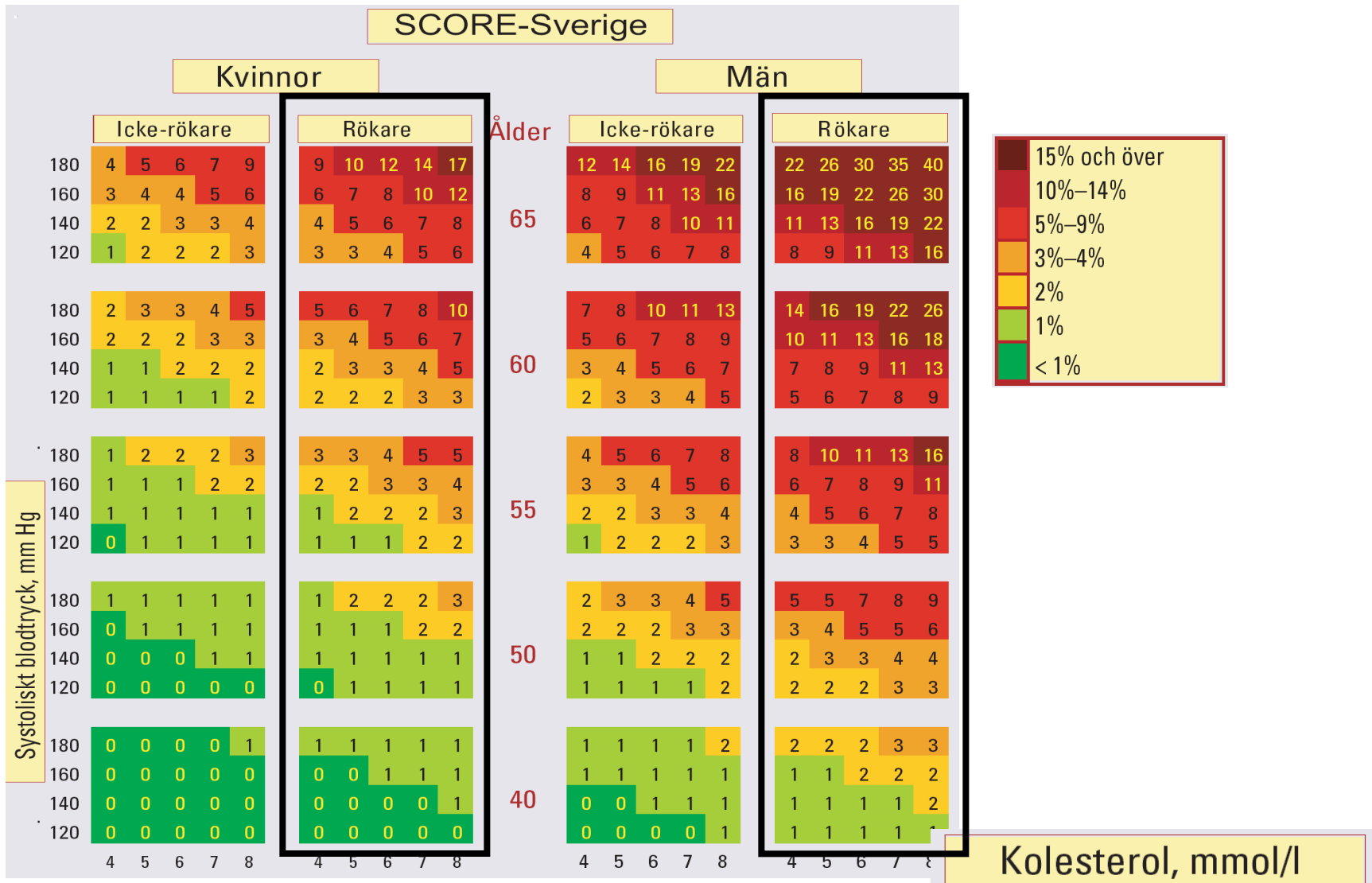
Ett konsensusdokument från expertmöte 28–29
november 2013, anordnat av Läke­medelsverket

Riskskattning med SCORE

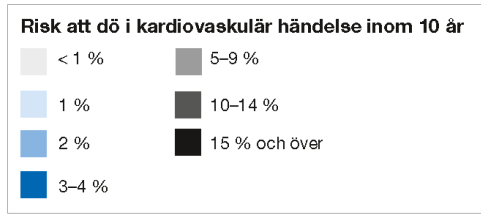
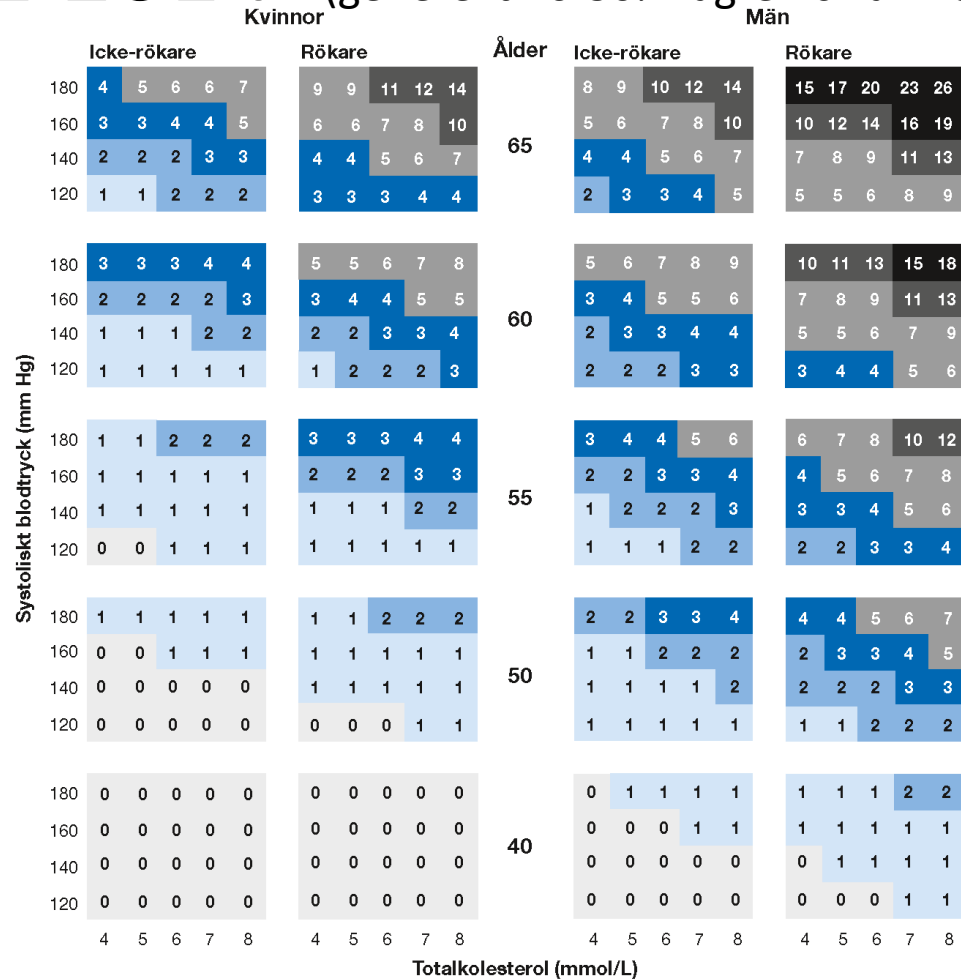
- Bygger på 12 europeiska databaser med över 2 miljoner personår
- För personer 40–65 år utan känd hjärt-kärlsjukdom eller diabetes
- Skattar 10-årsrisken för kardiovaskulär död baserat på ålder, kön, systoliskt blodtryck, total kolesterol och rökning
- SCORE finns på www.heartscore.org

SCORE-Sverige 2004

(överskattar risken?)



SCORE 2014 (generellt 20-30% lägre risk än 2004)



With permission of Oxford University Press (UK) © European Society of Cardiology, www.escardio.org/guidelines.
 Authors/Task Force Members: et al. Eur Heart J 2012;33:1635-1701.

Riskinstrument har sina begränsningar

- Många faktorer av betydelse finns inte med; ärftlighet, sociala förhållanden, andra levnadsvanor än rökning
- I SCORE skulle man önska att även risk för icke-fatala manifestationer vore med.
- Utförligare information:
Behandlingsrekommendationer från
Läkemedelsverket

http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Att_forebygga_aterosklerotisk_hjartkarlsjukdom_med%20_lakemedel_behandlingsrekommendation.pdf

Bättre riskvärderingsinstrument finns!

- <http://chd.bestsciencemedicine.com/calc2.html>

Riskvärdering kan skada din hälsa!



Riskskattning vid diabetes enligt Nationella Diabetesregistret (NDR)

- NDR:s riskmodeller skattar risk för fatala och icke-fatala hjärt-kärlhändelser över 5 år
- I NDR:s riskmodeller motsvarar riskgruppering enligt SCORE:
 - Mycket hög risk: > 20 % risk över 5 år
 - Hög risk: 8–20 %
 - Måttlig risk: 2–8 %
- Modellerna finns på www.ndr.nu/risk och bör användas vid riskskattning av svenska diabetespatienter.

Blodtrycksbehandling – rekommendationer

- Målet är minskad risk för hjärt-kärlkomplikationer
- Blodtrycksförändring god markör för behandlingsvinst
- Målblodtryck < 140/90 mm Hg
- Gäller vuxna, lika för kvinnor och män
- Dokumentation stödjer behandling upp till åtminstone 85 års ålder
- Erbjud blodtrycksmätning frikostigt
- Erbjud oftare 24-timmars ambulatorisk mätning och hemblodtrycksmätning

Blodtrycksbehandling

– särskilda patientgrupper

- Extra viktigt att nå målblodtryck vid
 - etablerad aterosklerosjukdom
 - hypertensiv njursjukdom
 - diabetes med hög eller mycket hög risk
- **Diabetes** – blodtrycksmål < 140/85 mm Hg
- **Nefropati med makroalbuminuri** – lägre målblodtryck kan vara motiverat < 130/80 mm Hg

Läkemedelsval vid hypertoni

Okomplicerad hypertoni

- ACE-hämmare (enalapril, ramipril)
- AngiotensinReceptorBlockerare (losartan, candesartan)
- Kalciumantagonist av dihydropyridintyp (amlodipin, felodipin)
- Diuretikum av tiazidtyp (Salures, Hygropax)

Om otillräcklig effekt

- ACE-hämmare *eller* ARB + kalciumantagonist av dihydropyridintyp eller tiazid

Om målblodtryck fortfarande ej nås

- ACE-hämmare *eller* ARB + kalciumantagonist av dihydropyridintyp + tiazid
- Ibland behövs tillägg: beta- eller alfa-blockerare, aldosteronantagonister
- Vid $\geq 160/100$ mm Hg krävs ofta initialt kombination av två läkemedel

Pharmacotherapy for mild hypertension (Review)

Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 8.

Antihypertensive drugs used in the treatment of adults (primary prevention) with mild hypertension (systolic BP 140-159 mmHg and/or diastolic BP 90-99 mmHg) have not been shown to reduce mortality or morbidity in RCTs. Treatment caused 9% of patients to discontinue treatment due to adverse effects. More RCTs are needed in this prevalent population to know whether the benefits of treatment exceed the harms.

Mer om hypertoni

- Zamsyn hypertoni (2014)
- Manual för sköterskemottagning för hypertoni vid HC i Jämtland (2014)
- (Sök på Insidan "hypertoni")

Behandling av hyperlipidemi

- Livsstilsåtgärder är grundläggande (kost, motion)
- Lipidsänkande läkemedelsbehandling kan övervägas, framförallt vid *hög* eller *mycket hög risk*
- Individanpassad
- Viktigt att patienten är delaktig!

Lipidsänkande läkemedelsbehandling

- Erbjud till personer med *hög* eller *mycket hög risk*
- **Statiner** förstahandsval:
 - Vid *hög risk och LDL-kolesterol < 4,9 mmol/L* – statin i ordinär dos
 - Vid *mycket hög risk* och för dem med *LDL-kolesterol > 4,9 mmol/L* – mer aktiv och individualiserad statinbehandling
 - Vid biverkningar – pröva lägsta tolererbara dos i första hand. Överväg byte till annan statin.
- Kombinationsbehandling endast till speciella patientgrupper (familjär hyperlipidemi)

Önskvärda LDL-nivåer

Riktmärken snarare än absoluta behandlingsmål

Vid mycket hög risk

- LDL 1,8 mmol/l eller 50 % reduktion av LDL-kolesterol

Vid hög risk

- LDL 2,5 mmol/l

Statiners effekt på viktiga kardiovaskulära händelser vid en LDL-sänkning om 1 mmol/L Lancet 2005;9493:1267-78

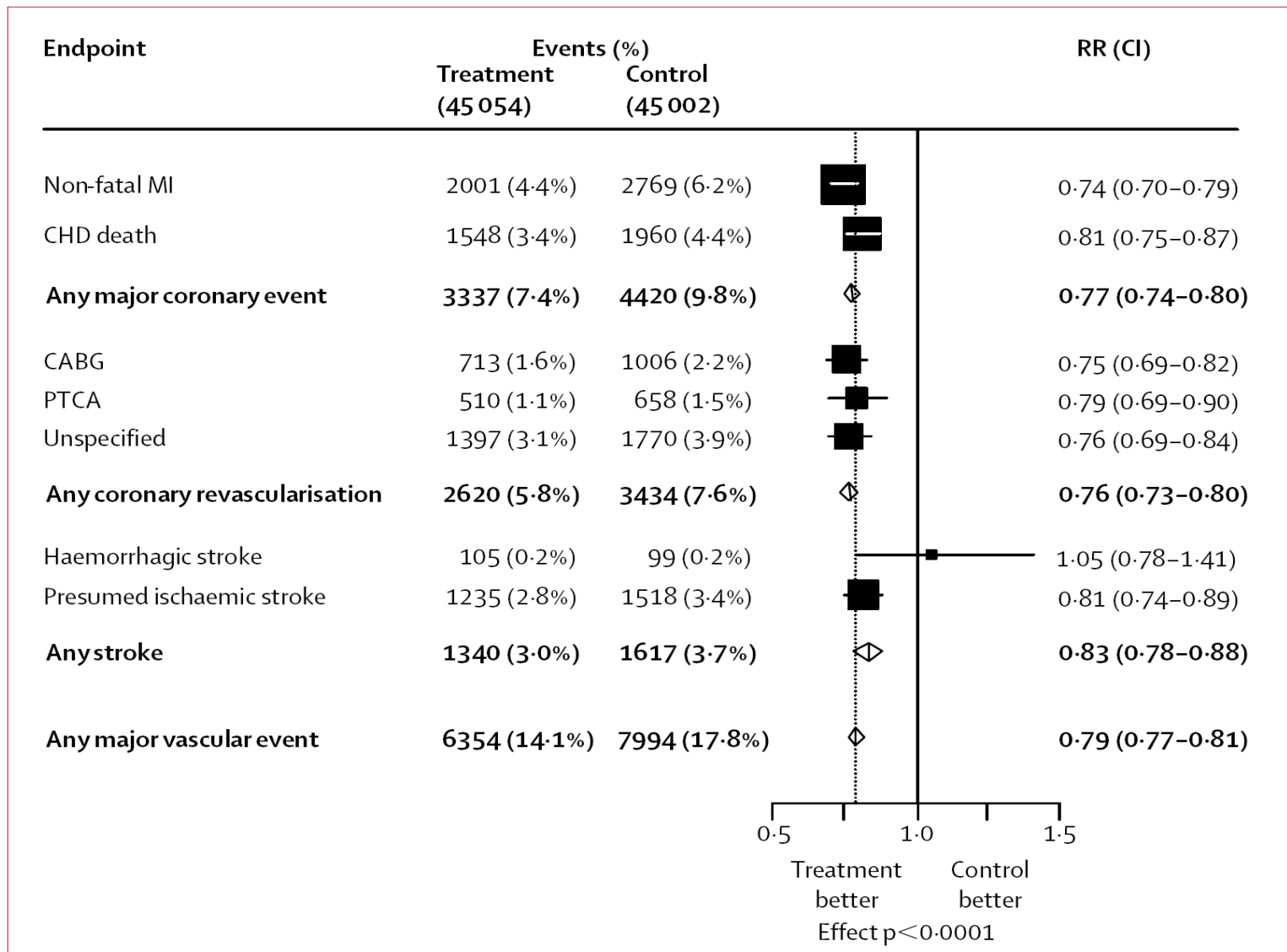
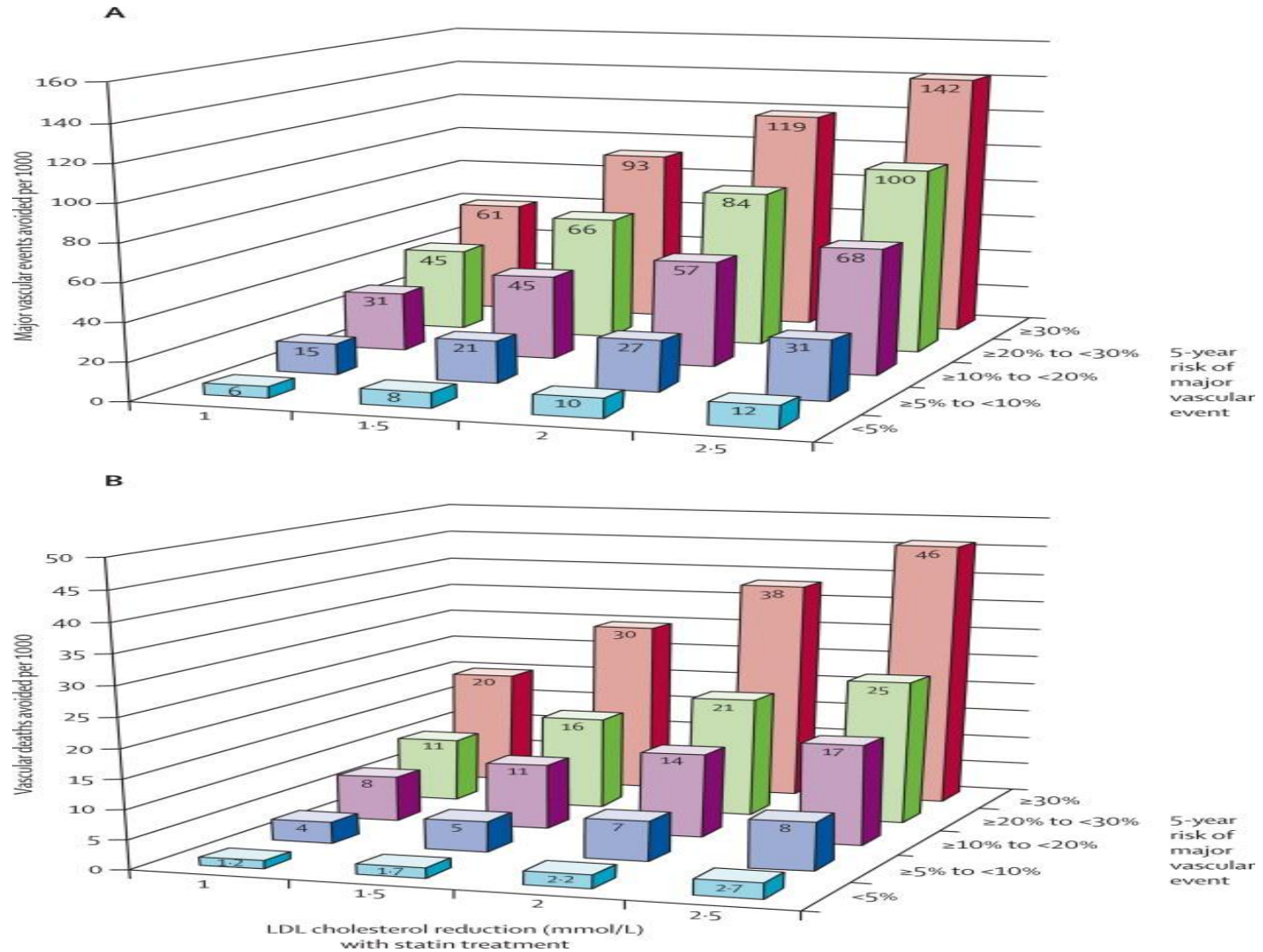


Figure 2: Proportional effects on major vascular events per mmol/L LDL cholesterol reduction

Predikterad 5-års nytta vid minskning av LDL-kolesterol med statinbehandling vid olika risknivåer (A) Större kardiovaskulära händelser och (B) vaskulär död.

(Lancet 2012;380:581-90)



Vad visar CTT:s metaanalys (2012) och Cochranerapporten (2013)?

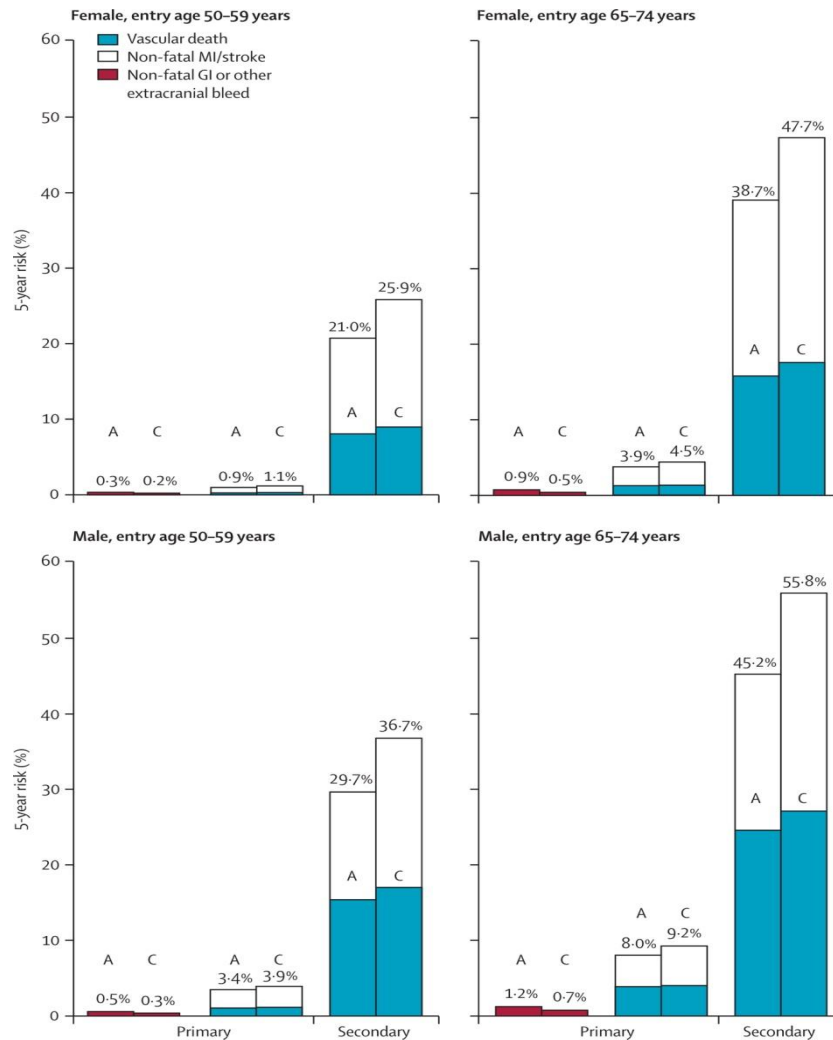
CTT=Cholesterol Treatment Trialists

- In individuals with 5-year risk of major vascular events lower than 10%.... An absolute reduction in major vascular events of about 11 per 1000 over 5 years. This benefit greatly exceeds any known hazards of statin therapy.... Guidelines might need to be reconsidered“ Lancet 2012;380:581-90
- Statins for all by the age of 50 years? Lancet 2012;380:

Primärpreventiv trombocythämmande behandling

- Stöd saknas för *primärpreventiv* behandling med ASA för att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom
 - Gäller även vid diabetes
- Ökad risk för blödning gör nytta/riskförhållandet ofördelaktigt
- OBS att trombocythämmare vid *sekundärprevention* av hjärt-kärlsjukdom har övertygande dokumentation

Jämförelse mellan primär resp sekundärprevention med ASA inkl risk för blödningar



Tobaksavvänjning

Rökning

- Ökad risk för kardiovaskulär sjukdom, 10–11 år kortare överlevnad
- 25–40 % av sökande som får rätt behandling är rökfria efter ett år
- Råd och stöd + läkemedel för rökavvänjning bör erbjudas alla rökare
- Nikotinläkemedel är förstahandsmedel, vareniklin eller bupropion andrahandsmedel

Snusning

- Risken att drabbas av hjärtinfarkt eller stroke är inte ökad men risken att avlida är större för dem som drabbas
- Svagt vetenskapligt underlag för snusavvänjning med hjälp av läkemedel, godkänt läkemedel saknas

Sammanfattning

- **Livsstilsåtgärder** utgör basen i den förebyggande behandlingen
- **Riskskatta med hjälp av algoritmer**
 - **SCORE** för personer utan känd hjärt-kärlsjukdom
 - **NDR** vid diabetes
- **Statiner**
 - för personer med hög risk
 - intensivare behandling vid mycket hög risk
- **Blodtrycksmål**
 - **<140/90 mm Hg** i allmänhet
- **Trombocythämmare** rekommenderas inte i primärprevention
- **Tobaksavvänjning:** erbjud råd och stöd + läkemedel till alla rökare

Förmaksflimmer (-och fladder)

- I genomsnitt 5 gånger ökad risk för tromboemboliska komplikationer (främst stroke) jämfört med sinusrytm
- Även för paroxysmalt FF
- Riskökningen proportionell mot ansamlingen av riskfaktorer enligt CHA2DS2-Vasc score

Risk factor-based point-based scoring system - CHA₂DS₂-VASc

Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 ans	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease*	1
Age 65-74	1
Sex category [i.e. femal sex]	1
Maximum score	9

*Prior myocardial infarction, peripheral artery disease, aortic plaque. Actual rates of stroke in contemporary cohorts may vary from these estimates.

Årlig strokerisk i förhållande till poäng enligt CHA₂DS₂-VASc

Poäng	Årlig tromboembolirisk
0	0.3
1	0.9
2	2.9
3	4.6
4	6.7
5	10.0
6	13.6
7	15.7
8	15.2
9	17.4

Indikation för antikoagulantia-profylax

... att vägas mot blödningsrisk och andra patientfaktorer

CHA2DS2-Vasc

- Vid 2 poäng eller mer rekommenderas antikoagulantia; warfarin eller NOAK (nya orala antikoagulantia); dabigatran (Pradaxa) rivaroxaban (Xarelto) apixaban (Eliquis)
- Vid 1 poäng; antikoagulantia eller ASA
- Vid 0 poäng; ingen behandling eller ASA

Nya Orala AntiKoagulantia (NOAK)

- Alternativ till warfarin (Waran)
- Faktor Xa-hämmare
 - Rivaroxaban (Xarelto)
 - Apixaban (Eliquis)
 - Trombinhämmare
 - Dabigatran (Pradaxa)
- Inte sämre än Waran (i några fall bättre) beträffande blodpropp och blödning i studier – beror i stor utsträckning på hur välreglerad Waranbehandlingen varit.

Nya Orala AntiKoagulantia (NOAK)

- Inte sämre än Waran (i några fall bättre) beträffande blodpropp och blödning i studier – beror i stor utsträckning på hur välreglerad Waranbehandlingen varit.

Fördelar NOAK vs warfarin

- Minst lika bra effekt och riskprofil
- Fast dos – kräver ej monitorering
- Mindre interaktioner

Nackdelar NOAK vs warfarin

- Finns (ännu) inga antidoter, vid behov av reversering, t ex akut operation
- Mer känsliga för bristande compliance (som kanske inte upptäcks)
- Mindre erfarenhet
- Mer övriga biverkningar
- Dyrare (c:a 10 gånger)
- Ännu ej godkänt för vissa indikationer