

Nr. 6 1998

En klinisk vejledning

Forebyggelse af
iskæmisk hjertesygdom
i almen praksis
– med særligt henblik
på dyslipidæmi

Udgivet af:

Dansk selskab for almen medicin

i samarbejde med, og med støtte fra

Fonden for Tidsskrift for praktisk lægegering

INDHOLD

Forord	1
Resumé	2
Livsstilsændringer	2
Forebyggelse ved hjerteriske personer	2
Forebyggelse ved personer med iskæmisk hjertesygdom	2
Introduktion	2
Patologi	3
Epidemiologi	4
Risikobegrebet	4
Risikovurdering	4
Risikovurdering i konsultationen	5
Valg af behandling	5
Risikovurdering hos patienter med iskæmisk hjertesygdom	7
Måling af lipider – hvornår og hvordan?	8
Skal alle med forøget risiko behandles?	8
Formidling af gevinsten ved forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom	8
Livsstilsændringer	8
Tobak	8
Kost	9
Overvægt	10
Alkohol	10
Motion	10
Psykosociale faktorer	11
Hypertension – ikkefarmakologisk behandling	11
Sukkersyge – ikkefarmakologisk behandling	11
Familiær hyperkolesterolemie	11
Forebyggelse med medicin hos hjerteriske	11
Acetylsalicylsyre	11
Lipidsænkende medicin	11
Antihypertensiv behandling	12
Behandling af sukkersyge	12
Forebyggelse med medicin hos iskæmisk hjertesygdom	13
Behandling med dokumenteret effekt	13
Veldokumenterede lægemidler på særlig indikation	14
Lægemidler med et usikkert grundlag	14
Efterskrift	14
Appendiks	15
Anbefalinger ved ordination af lipidsænkende midler	15
Litteratur	15

Arbejdsgruppen bestod af

Praktiserende læge, lektor, ph.d. *Bo Christensen*,
Låsby (formand)
Praktiserende læge *Niels Chr. Heebøll-Nielsen*, Allerød
Praktiserende læge *Lars Dudal Madsen*, Holstebro
Lektor, dr.med. *Jørgen Lous*, Århus
Professor, overlæge, dr.med., *Ole Færgeman*, Århus
Professor, administrerende overlæge, dr.med.
Steen Stender, København
Læge *Asmus Thun Bisgaard*, København
(lægefaglig konsulent, DSAM)

Ovenstående, på nær sidstnævnte, har lejlighedsvis foredrags- og konsulentvirksomhed for medicinalfirmaer, hvoraf nogle sælger lægemidler til forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom.

DSAM har modtaget økonomisk støtte fra:
Lægemiddelstyrelsen
Sundhedsstyrelsens Institut for Medicinsk Teknologivurdering

FORORD

Bredden i praktiserende lægers kliniske hverdag, samt den hastigt stigende mængde af publicerede undersøgelser gør det svært, eller endda umuligt for den enkelte praktiserende læge at overskue den mængde af viden, som har relevans for almen praksis.

DSAM har derfor valgt at udarbejde evidensbaserede, patientcentrerede, kliniske vejledninger. Dette er den første af flere vejledninger. Vejledningerne vil blive fulgt af implementeringsstrategier i amterne, ligesom de vil blive evaluerede.

DSAM nedsatte i 1998 en arbejdsgruppe med det formål at udarbejde en vejledning til forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom. Der er her lagt vægt på dyslipidæmien og den sammenhæng dette indgår i. Det har ikke været muligt på den korte tid, der har været til rådighed at vurdere den evidens, der findes på det adfærdsvidenskabelige og psykosociale område.

Sideløbende med dette initiativ udarbejder en tværfaglig gruppe i Sundhedsstyrelsens regi (DSAM's repræsentant er *Bo Christensen*) materiale, som kan benyttes til kostvejledning af patienter i almen praksis. Dette arbejde forventes udsendt primo 1999.

Definitioner anvendt i denne vejledning:

IHS: Iskæmisk hjertesygdom

NNT: Number needed to treat. Antal personer i et givent tidsrum, der skal behandles for at undgå et uønsket tilfælde af fx IHS eller død og angives ofte i behandlingsår (for én person).

CER: Control event rate. Hyppighed i kontrolgruppen.

EER: Experimental event rate. Hyppighed i forsøgsgruppen.

RR: Relativ risiko. $RR = EER/CER$.

RRR: Relativ risikoreduktion. $RRR = 1 - RR$.

ARR: Absolut risikoreduktion. $ARR = CER - EER$.

10 års absolut risiko: Risikoen for at blive ramt af fx IHS inden for 10 år.

Dyslipidæmi er en sammensætning af blodets lipider, der adskiller sig fra en vedtaget hensigtsmæssig sammensætning.

HDL: High density lipoprotein.

LDL: Low density lipoprotein.

VLDL: Very low density lipoprotein.

Totalkolesterol: HDL-kolesterol + VLDL-kolesterol + LDL-kolesterol.

Det skal pointeres, at denne vejledning ikke er en facitliste, men angiver en opdateret måde til håndtering af forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom, og det er et oplæg til diskussion lokalt i bl.a. uddannelsesgrupper.

Arbejdsgruppen havde følgende kommissorium:

1. Vejledningen skal redegøre for forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom med fokus på dyslipidæmi som risikofaktor. Udgangspunktet er en vurdering af den enkelte persons risiko og mulighed for at forebygge, og der skal angives en model for beregning af risiko for udvikling af iskæmisk hjertesygdom.
2. Der skal redegøres for fordele og ulemper af livsstilsændringer, fx kost, rygeophør og motion.
3. Vejledningen skal omfattet såvel forebyggelse ved hjerterasker som iskæmisk hjertesygdom.
4. Vejledningen skal anvendes af læge og patient i fællesskab. Synsvinklen skal være patientcentreret.
5. Det skal fremgå, hvilke synspunkter der er forskningsbaserede, samt hvilke der er udtryk for god klinisk praksis.

Ved sammensætningen af arbejdsgruppen har DSAM/koordinationsgruppen udpeget de praktiserende læger og godkendt relevante samarbejdspartnere.

Arbejdsgruppen takkes for hurtigt og veludført arbejde, ligeledes de praktiserende læger, som har bidraget i høringsfasen. Endvidere takkes de praktiserende læger, som har bidraget i høringsfasen. Endvidere takkes koordinationsgruppen og DSAM's sekretariat.

Det er selskabets håb, at konstruktive tilbagemeldinger kan medvirke til endnu bedre vejledninger i fremtiden.

På DSAM's bestyrelses vegne ønskes der god læselyst med håb om at den fremsendte vejledning kan bruges af de praktiserende læger til at bedre hjertesundheden i befolkningen.

Torsten Lauritzen

Formand for DSAM, praktiserende læge, professor, dr.med.

RESUMÉ

Livsstilsændringer

Livsstilsændringer er hjørnестenen i forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom, og kan eventuelt suppleres med medicinsk behandling. Livsstilsændringerne gælder for såvel raske personer som personer med iskæmisk hjertesygdom. De livsstilsændringer der er tale om er:

- Rygeophør.
- Kostomlægning som skitseret i denne vejledning.
- Motion i ½-1 times moderat aktivitet 3-4 gange per uge.

Forebyggelse ved hjerterasker personer

Personer med en absolut 10-års-risiko for iskæmisk hjertesygdom på under 20%, bør ikke behandles medikamentelt. Personer med en absolut 10-års-risiko på mellem 20% og 40% skal anbefales livsstilsændringer i 6 måneder. Medicinsk behandling kan overvejes ved

manglende effekt, idet der tages hensyn til risikofaktorens tyngde. Ved en absolut 10-års-risiko på over 40% skal der først foretages livsstilsændringer, derefter suppleres med medicinsk behandling. Disse overvejelser gælder ved forebyggelse hos hjerterasker og ved forebyggelse hos personer med iskæmisk hjertesygdom, se nedenfor.

Acetylsalicylsyre anbefales ikke generelt ved forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom hos hjerterasker. Personer med velreguleret hypertension kan dog have gavn af acetylsalicylsyre.

Der stiles mod total-kolesterol < 5,0 mmol/l og LDL-kolesterol < 3,0 mmol/l. Ved meget høje niveauer er dette mål urealistisk, og der tilstræbes en reduktion på 20% for total-kolesterol og en reduktion på 30% for LDL-kolesterol. Ovennævnte ændringer søges opnået gennem kostomlægning, og om nødvendigt med lipidsænkende medicin på ubestemt tid. HDL-kolesterol < 1,0 mmol/l og triglycerider > 2 mmol/l er begge markører for øget risiko. HDL-kolesterol > 1,0 mmol/l og triglycerider < 2 mmol/l skal ikke opfattes som mål for behandling.

Blodtryk under 140/90 mmHg på ubestemt tid, søges opnået ved kostomlægning eller om nødvendigt medikamentelt. Betablokkere og thiazider er førstevalgspræparater.

Forebyggelse ved personer med iskæmisk hjertesygdom

Acetylsalicylsyre 75-150 mg daglig på ubestemt tid, og betablokkere i 2 år efter AMI anbefales generelt.

Der stiles mod total-kolesterol < 5,0 mmol/l og LDL-kolesterol < 3,0 mmol/l. Ved meget høje niveauer er dette mål urealistisk, og der tilstræbes en reduktion på 20% for total-kolesterol og reduktion på 30% for LDL-kolesterol. Ovennævnte ændringer søges opnået gennem kostomlægning, og, om nødvendigt, med lipidsænkende medicin på ubestemt tid. HDL-kolesterol < 1,0 mmol/l og triglycerider > 2 mmol/l er begge markører for øget risiko. HDL-kolesterol > 1,0 mmol/l og triglycerider < 2 mmol/l skal ikke opfattes som mål for behandling.

Blodtryk under 140/90 mmHg på ubestemt tid søges opnået ved kostomlægning eller om nødvendigt medikamentelt. Betablokker og ACE-hæmmere er førstevalgspræparat.

ACE-hæmmer gives på ubestemt tid til patienter med nedsat pumpefunktion vurderet som venstre ventrikel uddrivningsfraktion mindre end 40%.

INTRODUKTION

Denne vejledning søger at opsummere en række nyere undersøgelser der findes om forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom. Den fokuserer på den multifaktorielle indsats i forebyggelsen af iskæmisk hjertesygdom både ved livsstilsændringer og farmakologisk behandling. Ved denne indsats kan man nedsætte personens risiko for iskæmisk hjertesygdom, men risikoen kan ikke fjer-

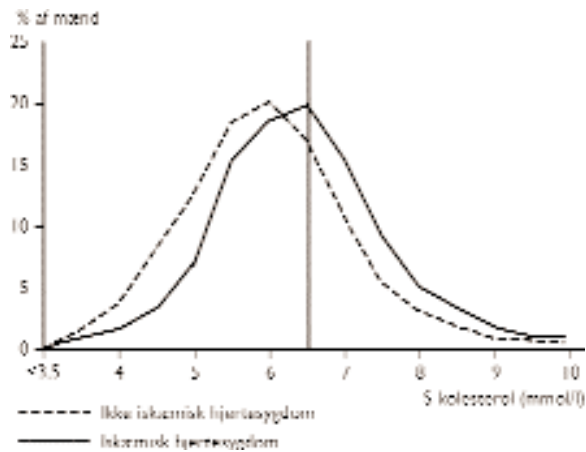


Fig. 1. Fordelingen af S-kolesterol blandt britiske mænd med og uden iskæmisk hjertesygdom over 15 års follow-up. Kilde: British regional Heart study.

nes. Det skal endvidere understreges, at eliminationen af en påvist risikofaktor ikke nødvendigvis vil give personen samme risiko som personer, der ikke har den pågældende risikofaktor.

Vejledningen er udformet således, at den tager udgangspunkt i det enkelte individ, og giver lægen og personen mulighed for i fællesskab at vælge strategi for forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom. I denne beslutning indgår såvel de lægefaglige vurderinger som personens egen opfattelse af problemstillingen. Vejledningen tager udgangspunkt i det traditionelle risikobegreb, og søger at »oversætte« det i relation til den enkelte, således at personen har mulighed for at forstå behandlingens præmisser.

Dyslipidæmi er en vigtig risikofaktor ved iskæmisk hjertesygdom, og det gennemsnitlige kolesterolniveau i et land er med visse undtagelser en god prædikator for hyppigheden af hjertesygdom i befolkningen. Problemet med dyslipidæmi er, at det er en svag prædikator for hvem der inden for en befolkning udvikler iskæmisk hjertesygdom. Kun 42% af britiske mænd, som fik et

Tabel 1. Øverst: Multivariat analyse af effekten af den enkelte risikofaktor som relativ risiko, hvor ingen risikofaktorer er indeks 1. Nederst: Betydningen af én eller flere risikofaktorer for udviklingen IHS og død over en observationsperiode (1).

	RR IHS		RR død		Andel af befolkn. %
	♀	♂	♀	♂	
Hypertension	1,4	1,4	1,4	1,2	
Højt kolesterol	1,1	1,5	1,0	1,1	
Overvægt	1,3	1,3	1,0	1,1	
Rygning	1,7	1,4	1,6	1,7	
Diabetes	2,2	2,0	1,9	1,8	
0 risikofaktorer	1,0	1,0	1,0	1,0	25
1 risikofaktor	1,6	1,6	1,2	1,2	33
2 risikofaktorer	2,3	2,0	1,3	1,4	28
3 risikofaktorer	2,8	2,9	1,6	1,9	12
4-5 risikofaktorer	3,8	5,9	2,7	4,0	2

Det er fedt-, og ikke kalkaflejringen, der giver anledning til symptomerne ved IHS. Det ville derfor have været mere beskrivende at kalde sygdommen for åreforfedtning.

akut myokardieinfarkt (AMI), havde forhøjet S-kolesterol ($\geq 6,5$ mmol/l) (Fig. 1). Risikoen for iskæmisk hjertesygdom skal derfor ikke alene vurderes på baggrund af S-kolesterol, men på baggrund af personens totale risiko for at dø af iskæmisk hjertesygdom (Tabel 1).

PATOLOGI

Årsagen til iskæmisk hjertesygdom er næsten altid koronar aterosklerose. Selve åreforkalkningslæsionen i pulsårevæggen består blandt andet af kolesterol, som er lokaliseret inde i cellerne, de såkaldte skumceller, samt mellem cellerne (Fig. 2). Aflejringen af kalk ses på et sent stadium i læsionens udvikling, og selvom denne kalk har givet anledning til benævnelsen åreforkalkning, tillægges kalkaflejringen ingen væsentlig betydning. Det er fedtaflejringen, der giver symptomerne. Det ville derfor have været mere beskrivende at kalde sygdommen for åreforfedtning.

Det kolesterol, der sidder i læsionen, stammer fra blodets kolesterol. Blodets kolesterol er fordelt i små fedtpartikler (lipoproteiner), som trænger fra blodet ind i karvæggen med en hastighed, der vokser med koncentrationen af den pågældende lipoproteinfraktion i blodet.

Endotelcellerne danner en lang række stoffer med virkning på de glatte muskelceller i karvæggen, og de hvide blodlegemer i blodet herunder monocytterne. Disse stoffer kan på den ene side – blodsiden – kon-

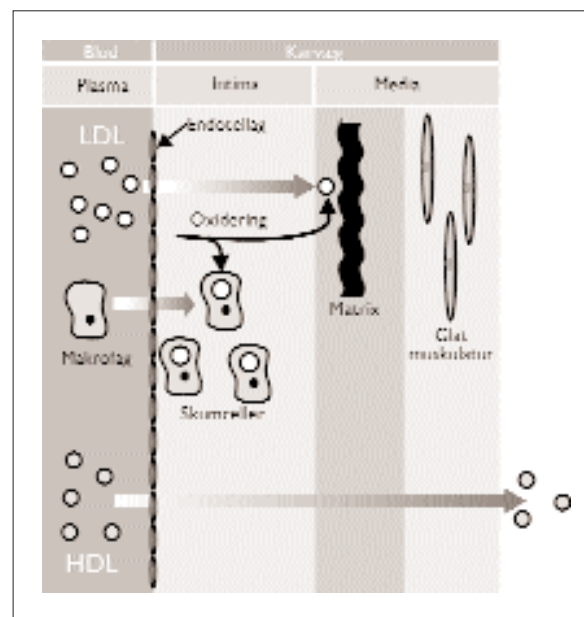


Fig. 2. LDL ophobes og oxideres i karvæggen lamina intima i makrofager som skumceller, og i lamina media i matrix. Tykkelsen af lagene i karvæggen er tilpasset for oversigtens skyld.

trollere blodpladerne og de hvide blodlegemers samspil med endotelcelleoverfladen, og på den anden side, ind mod karvæggens glatte muskelceller, påvirke karvæggens sammentrækning og muskelcellernes vækst. Endotelcellerne frigør blandt andet nitrogenoxid (NO), og denne frigørelse hæmmes af en række af de faktorer, der fremmer udvikling af åreforkalkning, som rygning, høj kolesterolkoncentration i blodet, blodtryksforhøjelse og sukkersyge. Det tyder på, at en ændring i endotelcellernes produktion af de forskellige signalstoffer er et meget tidligt skridt i udviklingen af åreforkalkning.

Mens LDL og et andet lav-densitets-lipoprotein (VLDL) kan ophobe sig under endotelcellerne, kan HDL bevæge sig gennem hele karvæggens tykkelse, og forlade denne via de såkaldte vasa vasorum, der fra arterievæggens yderside trænger ind i karvæggens mange muskelcellelag. I karvæggen kan LDL oxideres, og efterfølgende optages af makrofager, der er vandret fra blodet ind i karvæggen. Makrofagernes kolesteroloptagelse kan resultere i fremkomsten af skumceller, nøglecellerne i åreforkalkningslæsionen. HDL kan muligvis hæmme denne oxidation og transportere kolesterol fra LDL ud af arterievæggen.

LDL-partiklen indeholder fedtopløselige antioxidanter som fx vitamin E, der kan mindske LDL-oxidationen og dermed hindre skumcelledannelsen. Ophobningen af skumceller kan blive så stor, at læsionen brister og giver anledning til blodproppdannelse på baggrund af sammenklumpning af blodpladerne, og udfældning af blodets størkningsproteiner i bristningssåret. Blodproppen kan blive så stor, at hele karret tillukker, og sker det i en kranspulsåre, fremkommer det akutte myokardieinfarkt.

Det fremgår af ovenstående gennemgang, at der er gode mekanismemæssige holdepunkter for, at høje LDL-koncentrationer fremmer og høje HDL-koncentrationer hæmmer udviklingen af åreforkalkning, men også at der er mulighed for at påvirke åreforkalkningsprocessen på mange andre niveauer end via blodets koncentration af LDL og HDL, fx også via blodpladerne og størkningsproteinernes tendens til at danne blodpropper, monocytterne evne til at vandre ind i karvæggen, endotelcellernes gennemtrængelighed for lipoproteiner, lipoproteinernes tendens til at blive bundet til grundsubstansen inde i arterievæggen, lipoproteinernes tendens til at blive oxideret osv.

EPIDEMIOLOGI

Iskæmisk hjertesygdom er den hyppigste dødsårsag i Danmark. Hvert år får 16.000 danskere et førstegangs-hjerteinfarkt, og hos yderligere 14.000 danskere debuterer sygdommen med angina pectoris, arytmi eller hjertesvigt. Det skønnes at 150.000 danskere har symptomatisk iskæmisk hjertesygdom.

Den aldersstandardiserede dødelighed af myokardieinfarkt er i Danmark faldet 25% fra 1982 til 1992 (2). Dette forhold skyldes et fald i såvel incidens som dødelighed. Incidensen er faldet med knap 2% årligt, og etårsdødeligheden med 0,5-1% årligt. Incidensfaldet kan skyl-

des et fald i befolkningens gennemsnitlige S-kolesterol, men der er tillige blevet færre rygere, især blandt mænd.

Faldet i dødeligheden skyldes måske bedre behandling, fx anvendelse af trombolyse i sygdommens akutte fase, og mere brug af acetylsalicylsyre og betablokade i året derefter. En del af faldet kan måske også forklares ved ændrede diagnostiske kriterier ved udarbejdelse af dødsattester.

Selvom dødeligheden og incidensen af iskæmisk hjertesygdom er faldet, dør der totalt flere af sygdommen, idet antallet af midaldrende og ældre i befolkningen stiger, netop den gruppe hvor iskæmisk hjertesygdom er hyppigst (3).

RISIKOBEGREBET

Risiko er blevet et nøglebegreb i kampen mod sygdom og tidlig død, og indgår nu også i vor opfattelse af sundhed. Risikobegrebet har oprindelse i spilteori og sandsynlighedstænkning, men har også været været anvendt i forsikringsbranchen. Sygdommes forløb kan sjældent forudses med sikkerhed. De fleste fænomener er forårsaget af mange, ofte kun delvis kendte faktorer. Samspillet mellem disse faktorer er kompliceret. Man kan ikke beskrive en simpel sammenhæng, men må benytte statistiske beregninger og modeller baseret på observationsundersøgelser.

Risikovurdering

Relativ risiko, absolut risiko og number needed to treat (NNT)

Hvis den gennemsnitlige risiko for sygdom i en befolkning er lav, kan en fordobling af risikoen være uden større interesse for den enkelte. Er risikoen høj, har det større konsekvens for den enkelte, hvis den fordobles.

Tilsvarende gælder, at en halvering af risiko, fx som følge af lægelig intervention, er uden større betydning, hvis risikoen i forvejen er lav (4).

4S-undersøgelsen vurderede effekten af behandling af personer med iskæmisk hjertesygdom med simvastatin (5). I løbet af de 5,4 år undersøgelsen varede, døde 11,5% af patienterne i kontrolgruppen, mens 8,2% af patienterne, som blev behandlet med simvastatin døde.

Den relative risiko (RR) for de behandlede var $8,2\%/11,5\% = 0,71$.

Den relative risikoreduktion (RRR) var $1-0,71 = 0,29$ eller 29%.

Den absolutte risikoreduktion (ARR) var $11,5\%-8,2\% = 3,3\%$ over en periode på 5,4 år.

4S-undersøgelsens resultater gør det muligt at beregne hvor mange, der skal behandles, for at udsætte ét dødsfald.

I Danmark får hvert år:

- 16.000 AMI for første gang.
- 14.000 angina, arytmi eller hjertesvigt.
- 150.000 har iskæmisk hjertesygdom i Danmark.

Ved at behandle 2.221 patienter i 5,4 år er 74 dødsfald udsat.

NNT for at udsætte 1 dødsfald på 5,4 år: $2.221/74 = 30$, dvs. 30 personer skal behandles i 5,4 år eller 162 behandlingsår.

Matematisk kan NNT beregnes som den reciprokke værdi af den absolutte risikoreduktion (ARR), altså $1/0,033 = 30$.

Det er fristende at anvende NNT som grundlag for valg af behandling til den enkelte patient og for sundhedspolitiske beslutninger (Fig. 3). Man skal dog huske, at beregningens gyldighed har visse begrænsninger afhængig af de tilgrundliggende videnskabelige data, som fx signifikansniveau og sikkerhedsgrænser. Iden for forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom foreligger der velgennemførte interventionsundersøgelser, der dokumenterer gevinsten ved statinbehandling, hvilket muliggør at NNT kan udregnes. Ved en lang række andre behandlinger foreligger der ikke interventionsundersøgelser, der dokumenterer gevinsten. NNT vil da ikke kunne udregnes eller vil blive nær uendelig stor. Al-

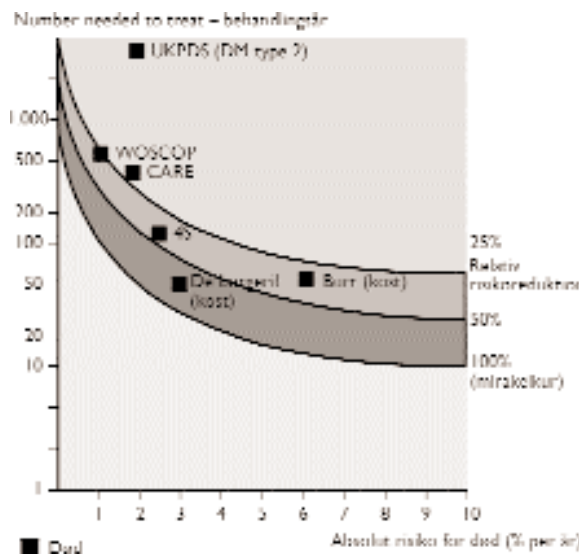


Fig. 3. Forholdet mellem den absolutte risikoreduktion (ARR), relative risikoreduktion (RRR) og number needed to treat (NNT). X-aksen angiver den absolutte risiko for fx iskæmisk hjertesygdom per år. Den nederste linie angiver NNT for en behandling, hvor der er 100% reduktion af den relative risiko (mirakelkuren). Mirakelterapi til en gruppe med en absolut risiko på 5% per år kræver 20 behandlingsår for at forebygge/udsætte ét tilfælde. 50%-linien angiver sammenhængen mellem NNT og den absolutte risiko ved en behandling, der giver en relativ risiko på 50%. Der skal dobbelt så mange behandlingsår til for at udsætte ét tilfælde, sammenlignet med mirakelkuren. 25%-linien angiver sammenhængen mellem NNT og den absolutte risiko ved en behandling, der giver en relativ risikoreduktion på 25%. Der skal her fire gange så mange behandlingsår til for at udsætte/forebygge ét tilfælde sammenlignet med mirakelkuren. De fleste behandlinger har en relativ risikoreduktion på 25-50%. Figurens hovedbudskab er at uanset hvor effektiv behandlingen er, så skal behandlingen anvendes på en gruppe med høj absolut risiko for at få et lavt antal behandlingsår per udskudt sygdomstilfælde.

4S-undersøgelsen:

5,4 år. Sekundær forebyggelse. 4.444 patienter fordelt på 2.223 i placebogruppen og 2.221 i behandlingsgruppen. Der døde 256 (11,5%) i placebogruppen og 182 (8,2%) i behandlingsgruppen. RRR = 29%. ARR = 3,3%. NNT (død): 30 patienter i 5,4 år = 162 behandlingsår. NNT (AMI): 9 patienter i 5,4 år = 48,6 behandlingsår.

ligevel kan behandlingstiltag anbefales, hvis der foreligger solid dokumentation i form af observations- eller mekanismeundersøgelser.

Risikovurdering i konsultationen

Risikovurdering ved forebyggelse hos personer uden iskæmisk hjertesygdom

Det er umuligt nøjagtigt at bestemme den asymptomatiske persons risiko for at udvikle iskæmisk hjertesygdom i løbet af fx 10 år. Resultater fra observationsundersøgelser kan dog give et godt grundlag for vurdering af den enkelte patients risiko for iskæmisk hjertesygdom (Fig. 4, side 6) (6). Ved anvendelse af data fra danske befolkningsundersøgelser er modellen fundet valid (7). Ved værdier uden for intervallet, må risikofaktorerne vurderes separat. Ved høj S-kolesterol (> 8 mmol/l), uanset fravær af andre risikofaktorer, er risikoen for iskæmisk hjertesygdom betydelig.

I beregningerne indgår følgende risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom: Køn, alder, rygevaner, systolisk blodtryk, diabetes og S-kolesterol, der synes at forstærke hinandens effekt på sygdomsrisikoen. Farveskalaen angiver den absolutte 10-års-risiko for iskæmisk hjertesygdom.

I fravær af skemaet kan følgende tommelfingerregel give et fingerpeg om den absolutte årlige risiko:

$$(\text{Total-kolesterol} + 1 \text{ for hver risikofaktor})/3$$

En mand med S-kolesterol (total) på 6,2, som er 60 år, som ryger, som er overvægtig og har hypertension, har en årlig absolut risiko på $(6+4) 3\text{-}4\%$ for iskæmisk hjertesygdom.

Valg af behandling

Livsstilsændringerne er hjørnestenen i forebyggelse af IHS. Dette gælder ikke kun raske personer, hvis risiko for iskæmisk hjertesygdom ofte er et resultat af levevaner, men gælder også patienter med iskæmisk hjertesygdom. Ved at gennemføre livsstilsændringerne kan mange personer med øget risiko for iskæmisk hjertesygdom givet nedsætte deres risiko for iskæmisk hjertesygdom, og patienter med iskæmisk hjertesygdom kan nedsætte risikoen for AMI og progression af deres hjertesygdom.

Hvor grænsen for intervention skal lægges, kan ikke fastlægges alene på baggrund af lægefaglige overvejelser. Specielt ved farmakologisk behandling af dyslipidæmi, hypertension eller hyperglykæmi skal man nøje

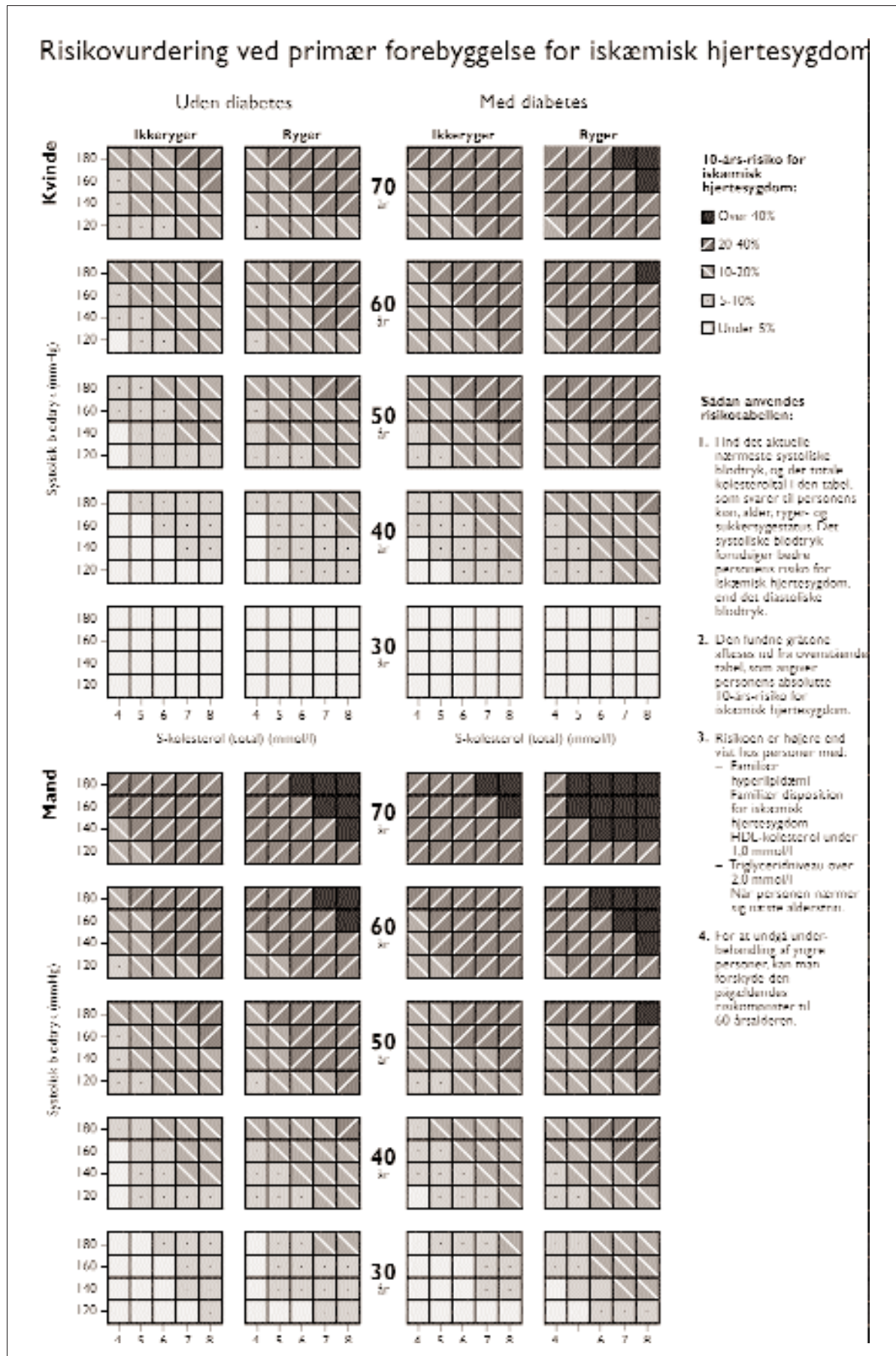


Fig. 4. Risikotabel til vurdering af den absolute 10-års-risiko for iskæmisk hjertesygdom hos i forvejen hjerteriske personer.

Tommelfingerreglen:

Med udgangspunkt i S-kolesterolværdien lægges der 1 til for hver risikofaktor og divideres med 3 for at undgå den årlige risiko.

Mandligt køn – Rygning – Overvægt –
HDL < 0,9 mmol/l – Triglycerid > 2,0 mmol/l –
Diabetes mellitus – Arvelig disposition – Hypertension –
Alder over 50 år.

overveje interventionsgrænsen, fordi behandlingen principielt er livsvarig og ikke uden omkostninger, bivirkninger og sygeliggørelse.

Farmakologisk behandling bør derfor begrænses til personer i høj risiko (8). Arbejdsgruppen mener, at personer med en absolut 10-års-risiko på under 20%, ikke bør behandles medikamentelt. Personer med en absolut 10-års-risiko på mellem 20% og 40% skal anbefales livsstilsændringer i 6 måneder. Medicinsk behandling kan herefter overvejes ved manglende effekt, idet der tages hensyn til risikofaktorerne tyngde, fx storrygere, familiær disposition, HDL- og triglyceridniveau. Ved en absolut 10-års-risiko på over 40% skal der først foretages livsstilsændringer i 6 måneder, derefter påbegyndes medicinsk behandling som supplement til livsstilsændringerne. Disse overvejelser gælder kun ved forebyggelse hos hjerteriske (Fig. 5). Når man anvender risikotabellen til at beregne en persons risiko for at udvikle iskæmisk hjertesygdom, skal man være opmærksom på, at tabellen angiver personens 10-årsrisiko. Når en person har udviklet IHS er det resultatet af mange års påvirkning af forhold som rygning, hypertension, diabetes, dyslipidæmi m.v. Det betyder, at man med risikotabellen har tendens til at underbehandle de yngre. Det vil være logisk at forsøge at korrigere risikofaktorer hos en yngre person, selvom den aktuelle 10-års-risiko for iskæmisk hjertesygdom ikke er høj. Man kan få indtryk af, hvordan risikoen vil udvikle sig ved at forskyde personens risiko til 60-årsalderen. En 30-årig mandlig ryger uden sukkersyge med S-kolesterol på 8 mmol/l og systolisk BT på 160 mmHg vil ifølge skemaet have en 10-års-risiko for at udvikle IHS på 5-10%. Hvis risikofaktorerne ikke ændres, vil risikoen som 60-årig være over 40%.

For at undgå underbehandling af yngre personer, kan man derfor forskyde den pågældendes risiko-



Fig. 5. Behandlingsstrategier på baggrund af absolut 10-års-risiko.

mønster til 60-årsalderen. Hvis den absolutte 10-års-risiko herefter er mellem 20% og 40% eller over 40%, følges anbefalingerne om stillingtagen til medikamentel behandling, som angivet i Fig. 5.

For ikke at overbehandle ældre dvs. over 70 år, anbefales medicinsk behandling ikke rutinemæssigt med mindre 10-års-risikoen er over 40%.

Kvinder har en lavere absolut risiko for iskæmisk hjertesygdom end mænd. Kvinder får deres iskæmiske hjertesygdom med ca. 10 års forsinkelse, formentlig på grund af en hormonel beskyttelse. Kvinders åreforkalkning udvikler sig herefter som hos mændene. Kvinder ser i flere observationsundersøgelser ud til at være mere følsomme over for rygning end mændene. Undersøgelser mht. forebyggelse af iskæmisk hjertesygdomme er overvejende gennemført hos mænd, men der foreligger ikke holdepunkter for at gevinsten ved forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom skulle være relateret til køn. Køn har kun betydning for vurdering af den absolutte risiko.

Valget af behandlingsgrænser har stor betydning for hvor mange der skal i forebyggende behandling. På baggrund af engelske undersøgelser kan man beregne, at 3,4% af den engelske befolkning har en 10-års-risiko på 30%, og 15% af befolkningen har en 10-års-risiko på 20%.

Risikovurdering hos patienter med iskæmisk hjertesygdom

Hos patienter med manifest iskæmisk hjertesygdom (post-AMI, angina pectoris) kan Fig. 4 ikke bruges til at vurdere personens absolutte risiko for nyt myokardieinfarkt. Patienter med manifest iskæmisk hjertesygdom har minimum 25% risiko for nyt myokardieinfarkt i løbet af 10 år men ofte væsentligt højere. Risikoen for nyt myokardieinfarkt i placebogruppen i 4S-undersøgelsen var 28% i løbet af observationsperioden på 5,4 år, dvs. en 10-års-risiko på formentlig over 50%. Dødeligheden i placebogruppen var 11,4% i løbet af 5,4 år, dvs. en 10-års-dødelighed på formentlig over 20%. Risikoen for død og nyt myokardieinfarkt hos patienter med manifest iskæmisk hjertelidelse stiger med antallet af risikofaktorer.

Arbejdsgruppen mener på baggrund af ovenstående, at alle patienter med manifest iskæmisk hjertesygdom bør anbefales supplerende medicinsk behandling, såfremt behandlingsmålene (som er beskrevet nedenfor) ikke opnås gennem livsstilsændring i løbet af 6 måneder.

For at undgå underbehandling af yngre personer, kan man forskyde den pågældendes risikomønster til 60-årsalderen.

Hvis den absolutte 10-års-risiko herefter er mellem 20% og 40% eller over 40%, følges anbefalingerne som angivet i Fig. 5.

3,4% af den engelske befolkning har en 10-års-risiko på 30%, og 15% af befolkningen har en 10-års-risiko på 20%.

Måling af lipider – hvornår og hvordan?

Generel screening for hyperkolesterolemie frarådes, da det vil sætte fokus på S-kolesterol frem for det vigtigste, nemlig at tælle risikofaktorer og vurdere absolut risiko for IHS.

Kolesterolmåling er indiceret ved arteriosklerotisk sygdom (fx post AMI-behandling), til vurdering af absolut risiko og som led i behandlingskontrol af kostændring og/eller medicinering.

Ved tolkning af en kolesterolværdi er det vigtigt at vide, at den kan variere op til 10% fra undersøgelse til undersøgelse. Den vigtigste årsag til variationen er personens position under blodprøvetagningen. I stående stilling er S-kolesterolkoncentrationen højere end i liggende stilling, også stasevarighed har betydning. Den laboratoriebetingsede variation er som regel mindre end 2% for totalkolesterol og mindre end 5% for HDL-kolesterol.

En behandlingsindikation bør derfor altid stilles på baggrund af gennemsnittet af to målinger og helst tre. Ved kolesterol over 5 mmol/l er en fastende fraktioneret analyse af LDL- og HDL-kolesterol indiceret, fordi lav HDL er forbundet med høj risiko.

Totalkolesterol kan de første to måneder efter AMI være nedsat, hvilket der bør tages hensyn til ved vurdering lipidprofilen efter AMI.

Skal alle med forøget risiko behandles?

I praksis møder man fra tid til anden personer med betydelig øget risiko for udvikling af iskæmisk hjertesygdom, hvor rimeligheden af medicinsk behandling kan diskuteres. Det kan være personer, som har haft AMI, og som fortsætter med at ryge og spise fedt og som ikke ønsker at motionere, eller det kan være svært overvægtige personer, som har fået forhøjet blodtryk og måske udvikler type 2-diabetes.

Nogle vil finde det urimeligt, at samfundet skal være med til at betale for en kostbar kolesterolnedsættende behandling af personer, som ikke vil/kan medvirke til at ændre livsstil. Den pædagogiske udfordring for den praktiserende læge kan være meget stor. Det er ikke muligt for arbejdsgruppen at give præcise retningslinier for, hvem der skal have medicinsk behandling ud over ovennævnte anbefalinger.

Generelt er det de personer med højest risiko for iskæmisk hjertesygdom, der har størst effekt af behandlingen (Fig. 4, side 6).

Patienter med manifesteret iskæmisk hjertesygdom anbefales supplerende medicinsk behandling, såfremt behandlingsmålene ikke opnås gennem livsstilsændring.

Måling af totalkolesterol og HDL-kolesterol er uafhængig af forudgående faste.
Triglycerid, der bruges til beregning af VLDL-kolesterol er afhængig af forudgående faste.

Formidling af gevinsten ved forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom

Når man i forsøg på at forebygge iskæmisk hjertesygdom anvender risikotænkning, kan det medføre, at raske personer sygeliggøres. Denne ulempe skal sammenholdes med den gevinst, man ifølge videnskabelige undersøgelser får ved at anvende metoden.

Det kan være svært at formidle den videnskabelige dokumentation for gevinsten ved forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom. Til patienten, som har haft et AMI, kan man med baggrund i 4S-undersøgelsen (5) sige:

Formidling ved brug af relativ risiko:

Risikoen for at få et myokardieinfarkt nedsættes med 32% ved at tage statin, og risikoen for at dø nedsættes med 30%

Formidling ved brug af absolut risiko:

Risikoen for at få et myokardieinfarkt i løbet af godt 5 år nedsættes fra 28% til 19% og risikoen for at dø i løbet af godt 5 år fra 11,4% til 8,2% ved at få statiner.

Formidling ved brug af rådata:

Hvis 100 patienter som dig ikke får statin i godt 5 år, vil 88 være levende og 12 være døde; om du er en af de 88 eller 12, ved jeg ikke. Hvis de 100 patienter fik statin hver dag i 5 år, ville 92 være levende og 8 døde; om du er en af de 92 eller 8, ved jeg ikke.

Formidling ved anvendelse af Number Needed to Treat (NNT):

Får at undgå et nyt myokardieinfarkt skal man behandle 9 patienter med statin i godt 5 år, og for at undgå et dødsfald skal 30 patienter behandles med statin i godt 5 år.

Alle fire ovenstående formuleringer er korrekte, men giver et forenklet billede af gevinsten ved forebyggelse. Arbejdsgruppens flertal mener at number needed to treat (NNT) er en god måde at formidle og vurdere gevinsten på. Vejledningen indeholder NNT for de enkelte risikofaktorer, hvor der foreligger data, som gør det muligt at beregne NNT. Der henvises i øvrigt til side 4, hvor NNT diskuteres.

LIVSSTILSÆNDRINGER

Tobak

Rygning er en vigtig risikofaktor med omkring en fordobling af risikoen for iskæmisk hjertesygdom, især hos personer med højt S-kolesterol sammenlignet med ikkerygere uden højt S-kolesterol (Tabel 1).

Screening for kolesterol er indiceret ved:
Arteriosklerotisk sygdom.
Vurdering af absolut risiko.
Behandlingskontrol.

Personer med højest risiko for iskæmisk hjertesygdom, har størst effekt af behandlingen.

Ved fortsat rygning efter et AMI var risikoen for nyt myokardieinfarkt 37% højere sammenlignet med dem, der holdt op med at ryge i en amerikansk observationsundersøgelse med godt 7.000 patienter (9-11). Efter ca. 2 år var mortaliteten for tidligere rygere med AMI den samme som for ikkerygere med AMI. Ryningens virkningsmekanismer er delvis ukendte, men flere forhold har betydning, nemlig øget kulilte i blodet, dårligere respiration, påvirkning af karvæggen og hjertemusklens iltforsyning, påvirkning af koagulationssystemet og måske øget vasokonstriktion pga. nikotinen.

Der er udført få randomiserede interventionsstudier af effekten af rygeophør ved iskæmisk hjertesygdom. *Rose* fandt ikke signifikant (13%) færre dødsfald forårsaget af iskæmisk hjertesygdom og ingen effekt på antallet af dødsfald, og NNT er derfor ikke beregnet. Data fra observationsundersøgelser er imidlertid så overbevisende, at der ikke er nogen væsentlig tvivl om berettigelsen af råd om rygestop til personer i høj risiko for hjertesygdom og ikke mindst til patienter med hjertesygdom.

Lægen kan hjælpe på flere måder. Blot det at spørge til rygesituationen og patientens egne tanker om den, har i flere undersøgelser fordoblet ophørsraten.

Ryger patienterne mere end 10-15 cigaretter dagligt, har talrige interventionsundersøgelser vist, at nikotinsubstituering med enten tyggegummi, plaster, næsespray eller inhalator, eller en kombination af disse, yderligere kan fordoble ophørsraten (12). Nyere undersøgelser har vist, at patienter med iskæmisk hjertesygdom tåler nikotinsubstituering uden ekstra problemer, men behandlingen må først påbegyndes en uge efter myokardieinfarkt (13).

Kost

Der er en relativ lav forekomst af iskæmisk hjertesygdom i Japan og navnlig i Kina, hvor kød, fedt og mælkeindtagelsen er lille, og ris og fiskeindtagelsen er høj. Der er en lav forekomst i middelhavslandene og høj forekomst i lande, hvor der indtages meget smør, mælk og svinekød.

Friske grønsager og frugt synes at have en beskyttende virkning mod IHS. Virkningsmekanismer for ko-

stens betydning synes at være flere. Det mættede fedt, fx dyrefedt, medfører højere LDL-kolesterol. Komplekse kulhydrater, fx kornprodukter og grønsager, nedsætter LDL-kolesterol. Frugt og grønt har en gavnlig antioxidativ virkning. Fisk indeholder bl.a. fiskeolier, der formentlig nedsætter risikoen for udvikling af ventrikelflimmer efter AMI (15).

Der er gennemført flere interventionsundersøgelser mht. betydningen af kostomlægning til post AMI-patienter (14-16). Ernæringsrådet har foretaget en samlet vurdering af disse studier, og konkluderer, at effekten af kostændring kan være betragtelig og af samme størrelsesorden som den, der er opnået med medicinsk behandling (17). Vælges patientgrupper med en 10-års-dødelighed på 20-40%, skal der ved en behandlingsbetinget risikoneedsættelse på 50%, behandles 50-100 patienter med kostændring eller med medicin for at spare 1 dødsfald om året. Vælges patientgrupper med højere årlig dødelighed, er der mulighed for tilsvarende højere gevinst. Sammenlignet med de medikamentelle undersøgelser, er antallet og omfanget af kostundersøgelserne begrænsede, og derfor behæftede med større usikkerhed. På den anden side er risikoen for uheldige effekter af kostomlægning, som anført nedenfor, negligeabel.

Selvom det ikke er vist i randomiserede interventionsundersøgelser, er det sandsynligt, at personer uden manifest iskæmisk hjertesygdom, men med øget risiko herfor, vil have samme relative udbytte af en kostændring, som personer, der har høj risiko på grund af manifest iskæmisk hjertesygdom.

Danske undersøgelser af kostintervention på hospitalsklinikker har vist, at diætrådgivning har kunnet reducere S-kolesterol med 8-14%, og i almen praksis har der med assistance fra diætister kunnet opnås 85% del-

Ryging fordobler risikoen for AMI.
Den der fortsatte med at ryge havde 37% højere risiko for AMI end den der holdt op med at ryge.
Efter 2 års rygeophør efter AMI, var mortaliteten den samme, som hos dem med AMI, der ikke røg.

Kost bør sammensættes således:

- Det daglige indtag af frugt og grønsager, inkl. kartofler bør være 500-600 gram, gerne mere. Det nuværende indtag er 400 gram.
- Der bør indtages 300 gram fisk ugentligt, gerne i form af fede fisk. Det nuværende indtag er 150 gram, svarende til en portion om ugen.
- Indholdet af fedt begrænses til 25-30% af energiindtaget.
- Højest 10% af fedtsyrerne bør være mættede, højest 10% bør være flerumættede, og resten bør være enkeltumættede. For eksempel foranstaltet ved mere end en halvering af fedt fra mejeri- og kødprodukter i forhold til det nuværende.
- Kcalorieindtaget bør være således at patienten ikke bliver overvægtig.

Fig. 6. Kostråd ved iskæmisk hjertesygdom eller risiko herfor (Ernæringsrådet).

Danskerne kan reducere S-kolesterol med 8-14% ved kostomlægning, evt. med diætist.

Effekten af kostomlægning kan ikke alene forklares ud fra kolestrolsænkning, vægttab eller sænkning af blodtryk, men formidles over andre mekanismer, dvs. at kosten har en effekt, selvom blodets kolesterol ikke sænkes.

tagelse og en reduktion af S-kolesterol på 10% ved S-kolesterol mellem 7 og 9 mmol/l og 17% ved S-kolesterol over 9 mmol/l.

Arbejdsgruppen lægger vægt på, at praktiserende læger prioriterer kostomlægning som en central del af forebyggelse hos patienter med iskæmisk hjertesygdom, hvad enten der suppleres med kolesterolsænkende medicin eller ej. Alle patienter med iskæmisk hjertesygdom skal tilbydes en professionel rådgivning til kostomlægningen, evt. gennem henvisning til diætist. Der henvises dels til Ernæringsrådets rapport om kostens betydning for patienter med åreforkalkning i hjertet samt Sundhedsstyrelsens materiale om hjertevenlig kost (Fig. 6).

Kostomlægning i den skitserede retning vil også have en række andre gavnlige effekter, nemlig på vægten, blodtrykket og især på en eventuel tilstedeværende diabetes mellitus, uanset om det er type I eller type II. Disse forhold er måske medvirkende til at effekten af kostomlægning alene vurderet på baggrund af en reduktion af S-kolesterol, er mere effektiv end ved den samme reduktion i S-kolesterol opnået ved medicinsk behandling.

Overvægt

Overvægt (BMI over 25 kg/m²), især central overvægt med stort abdominalt omfang i forhold til hoftemålet, er en vigtig risikofaktor, både direkte og indirekte. Direkte fordi den øgede kropsmasse kræver mere ilt med øget belastning af hjertet til følge, og fordi respirationen ved overvægt ofte er overfladisk og besværet. Indirekte fordi overvægten øger risikoen for diabetes mellitus, hypertension og forhøjet S-kolesterol (18, 19).

Lægen kan fokusere på overvægten gennem en motiverende samtale, hvor patientens oplevelse af fordele og ulemper ved overvægten og vægttab tages op til vurdering. Gammeldags slankekur, hvor man holder op med at spise, virker relativt dårligt, fordi kroppen ned sætter stofskiftet, når der ikke spises. Derfor er det vigtigt at spise lidt og tit, og det rigtige dvs. især frugt og grønt til mellemmåltider og komplekse kulhydrater til at mætte, fisk og kun meget lidt fedt, magre mejeriprodukter og kun lidt kød, fordi det ofte indeholder skjult fedt.

Kostomlægning kan med fordel kombineres med øget motion.

NNT kan ikke udregnes eller bliver nær uendelig stor, fordi der ikke foreligger velgennemførte interven-

Body mass indeks: vægt (kg)/(højde (m))²

Normal: 20-25 kg/m²

Overvægtig: 25-30 kg/m²

Fed: >30 kg/m²

tionsundersøgelser, der dokumenterer gevinsten ved vægttab ved IHS. Vægttab anbefales, idet der foreligger solid dokumentation i form af observations- og mekanismeundersøgelser.

Alkohol

Observationsundersøgelser har vist, at personer, som indtager 2-3 genstande dagligt, har en nedsat risiko for IHS sammenlignet med personer, som ikke har noget alkoholinntag (20-22). Ved højt indtag af alkohol ses øget dødelighed af andre årsager end IHS. Alkohol kan også forårsage kardiomyopati. Der er ikke udført interventionsundersøgelser mht. alkohols effekt på iskæmisk hjertesygdom.

Motion

Hos personer, der motionerer, er risikoen for iskæmisk hjertesygdom 2-3 gange mindre end hos personer der ikke motionerer (23). Metaanalyser af undersøgelser af effekten af rehabilitering efter myokardieinfarkt, hvori der bl.a. indgår fysisk aktivitet, viser, at personer der var fysisk aktive havde en 25% lavere risiko for recidiv og pludselig død, end personer, der ikke var fysisk aktive (24, 25).

Virkningsmekanismen er kompliceret, og omfatter kredsløbsfysiologiske, muskuloskeletale og metaboliske ændringer herunder øget HDL-kolesterol. Motion har også en neurohormonal stimulerende effekt med øget optimisme og bedre humør. Forhold der også bør tillægges stor vægt i en rekonvalescens efter AMI.

Stor fysisk udfoldelse i ungdommen er ikke forbundet med lavere forekomst af IHS senere i livet. Det er de aktuelle motionsvaner, der er afgørende. Moderat aktivitet er tilstrækkelig. Moderat aktivitet øger puls- og respirationsfrekvensen, men den udsætter ikke kredsløbet for meget svær belastning. Hjerterefrekvensen skal øges til 50-70% af maksimal hjerterefrekvens, der temmeligt groft kan skønnes som en puls på 220 minus alderen i år. Hvis patienten ikke kan eller ikke ønsker at måle pulsfrekvensen, kan reglen om synge/snakke/gispe anvendes. Hvis man kan synge under motionen, er aktiviteten ikke stor nok. Hvis man gisper efter vejret, motionerer man for meget. Man skal lige netop kunne tale i hele sætninger under motionen.

Praktiserende læger bør anbefale patienter i dårlig form, at de motionerer kortvarigt (10 minutter), flere

Hjerterefrekvensen skal øges til 50-70% af maksimal hjerterefrekvens, der temmeligt groft kan skønnes som en puls på 220 minus alderen i år ganget med 0,5-0,7.

gange dagligt, mens personer i god form kan motionere mere langvarigt (30 minutter) flere gange ugentlig. Opvarmnings- og afkølingsperioder med lav aktivitet på hver 10-15 minutter skal indgå i programmet.

Træningen er kontraindiceret hos patienter med angina pectoris i hvile eller dyspnø i hvile.

Interventionsstudier giver holdepunkt for anbefalingen mht. motion.

Psykosociale faktorer

På baggrund af observationsundersøgelser synes stress, social tilpasning, selvtillid, almen tilfredshed og glæde ved livet at være af betydning for IHS. I den sammenhæng er det påfaldende, at selv vurderet helbred er en vigtig prædikator for en lang række sygdomme, herunder også iskæmisk hjertesygdom, og for forløbet af rekonvalescens.

Hypertension – ikkefarmakologisk behandling

Hypertension (blodtryk over 140/90 mm Hg) er en risikofaktor både for iskæmisk hjertesygdom, andre iskæmiske karsygdomme og apopleksi (27, 28). Ved hypertension skal hjertet arbejde mere, med øget risiko for angina pectoris, hjerteinsufficiens, arytmier, AMI samt nyreinsufficiens. Der gøres opmærksom på, at systolisk blodtryk er en bedre prædikator for IHS end diastolisk blodtryk (29, 30).

Ved hypertension er det altid vigtigt at forsøge ikkefarmakologisk reduktion af blodtrykket. Det vil bl.a. sige vægttab, hvis der er overvægt. Selv et mindre vægttab kan have stor effekt på blodtrykket. Øget motion har også en gavnlig effekt på blodtrykket. Mindre alkohol er i nogle tilfælde nøglen til et lavere blodtryk. Betydningen af saltreduktion har været diskuteret i flere år, men især overvægtige synes i nogle undersøgelser at have effekt af saltreduktion. Vedrørende medikamentel behandling ved hypertension henvises til nedenstående afsnit.

Sukkersyge – ikkefarmakologisk behandling

Diabetes er den risikofaktor der har størst betydning for udviklingen af IHS i flere observationsundersøgelser. Effekten af diabetes bør søges minimeret primært ved at bedre den metaboliske situation ved vægttab, motion og en hjertevenlig kost, uden almindelig sukker, men med mange komplekse kulhydrater. Insulinbehandlet sukkersyge bør naturligvis kontrolleres regelmæssigt mht. den metaboliske balance, men også her er de ikkefarmakologiske elementer vigtige. Der foreligger heller ikke klinisk kontrollerede undersøgelser som dokumenterer gevinsten på mortalitet og incidens af iskæmisk hjertesygdom af ikkefarmakologisk behandling af diabetes mellitus.

Familiær hyperkolesterolæmi

Familiær hyperkolesterolæmi (FH) er en autosomal dominant arvelig sygdom, der giver moderat til svær forhøjelse af S-kolesterol pga. høje koncentrationer af LDL-

kolesterol. FH optræder med en hyppighed på 1 ud af 500. Diagnosen familiær hyperkolesterolæmi er en specialistudredning, og stilles på basis af familiær disposition til hyperkolesterolæmi, koronar hjertesygdom, evt. ekstravaskulære aflejringer og evt. på grundlag af DNA-undersøgelse. Risikotabellen (Fig. 4) kan ikke anvendes på patienter med familiær hyperkolesterolæmi. For det første har patienter med familiær hyperkolesterolæmi haft hyperkolesterolæmi siden fødslen, og med samme grad af kolesterolforhøjelsen har de derfor mere arteriosklerose. For det andet har de ofte kolesterol over det interval, 4-8 mmol/l, som indgår i tabellen. Patienter med familiær hyperkolesterolæmi har næsten altid behov for medikamentel såvel som diætisk behandling, og enkelte patienter har behov for LDL-ferese.

FOREBYGGELSE MED MEDICIN HOS HJERTERASKE

Hvor grænsen for intervention skal lægges, kan ikke alene afgøres på baggrund af lægelige overvejelser. Vejledning om forbedring af levevis med ændring af kost-, motions-, og rygevaner, bør tilbydes alle patienter. Derimod bør farmakologisk behandling af dyslipidæmi, hypertension eller hyperglykæmi først påbegyndes efter nøje overvejelse, fordi behandlingen principielt er livsvarig og ikke nødvendigvis harmløs. Der henvises til tidligere afsnit om valg af behandlingsgrænse.

Acetylsalicylsyre

Acetylsalicylsyre (ASA) kan ikke anbefales generelt ved forebyggelse af iskæmisk hjertesygdomme hos hjerterasker, da der ikke foreligger dokumentation for gevinsten ved denne behandling. Personer med velreguleret hypertension og høj risiko for iskæmisk hjertesygdom anbefales at tage ASA 75 mg daglig (33).

Lipidsænkende medicin

Den kliniske beslutning om at ordinere lipidsænkende behandling tages på grundlag af den samlede absolutte risiko for iskæmisk hjertesygdom og lipidprofilen. Hos personer med særlig høj risiko for iskæmisk hjertesygdom, og hvor kostomlægninger ikke har resulteret i gunstig lipidprofil, er der gevinst ved medicinsk behandling. Hvis man vælger at behandle med lipidsænkende behandling er målet for behandlingen:

Der stiles mod total-kolesterol < 5,0 mmol/l og LDL-kolesterol < 3,0 mmol/l. Ved meget høje niveauer er dette mål urealistisk, og der tilstræbes en reduktion på 20% for total-kolesterol og en reduktion på 30% for LDL-kolesterol. Ovennævnte ændringer søges opnået gen-

Diagnosen familiær hyperkolesterolæmi er en specialistudredning og stilles på basis af familiær disposition til hyperkolesterolæmi, koronar hjertesygdom, evt. ekstravaskulære aflejringer og evt. på grundlag af DNA-undersøgelse.

WOSCOPS-undersøgelsen:

Primær forebyggelse. 6.595 patienter i 4,9 år. Relativ risikoreduktion (død): 22%. Absolut risikoreduktion (død): 0,9%.

NNT (totaldød) = 555 behandlingsår. NNT (AMI) for rygere = 162 behandlingsår. NNT (AMI) for hypertonikere = 210 behandlingsår.

nem kostomlægning, og om nødvendigt med lipidsænkende medicin på ubestemt tid. HDL-kolesterol < 1,0 mmol/l og triglycerider > 2 mmol/l er begge markører for øget risiko. HDL-kolesterol > 1,0 mmol/l og triglycerider < 2 mmol/l skal ikke opfattes som mål for behandling.

Effekten af intervention hos hjerteriske med statinbehandling ved dyslipidæmi er belyst ved flere randomiserede kontrollerede undersøgelser blandt andre West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) (33) og Texcap (41). I WOSCOP-undersøgelsen som løb over 5 år, indgik 6.595 mænd, hvor 95% ikke havde tegn på hjertesygdom. Deres gennemsnitlige S-kolesterol var 7,0 mmol/l. Den samlede mortalitet var 4,1% i kontrolgruppen og 3,2 i interventionsgruppen. Risikoen for AMI faldt fra 7,9% til 5,5%. Subanalyser med baggrund i den enkeltes risiko for iskæmisk hjertesygdom viste at NNT (AMI) faldt med øget risiko således at NNT (AMI) var 152 behandlingsår for rygere, medens NNT (AMI) var 210 behandlingsår både for hypertensionspatienter, og for patienter der var disponeret for iskæmisk hjertesygdom.

Antihypertensiv behandling

Medikamentel behandling af hypertension har i metaanalyser af randomiserede undersøgelser vist sig at have effekt med reduceret dødelighed og sygelighed.

Nyere kontrollerede undersøgelser af antihypertensiv behandling har vist, at der ikke kun er gavnlige effekt på risikoen for apopleksi men også på risikoen for iskæmisk hjertesygdom hos hypertonikere (30, 33). Det er især personer med høj risiko på grund af andre risikofaktorer (fx alder over 60 år) der har gavn af behandlingen, dvs. også ved hypertension skal man ikke kun se isoleret på hypertension men på alle risikofaktorer.

Principper for behandling af forhøjet blodtryk:

1. Systolisk blodtryk > 180 mmHg og/eller diastolisk blodtryk > 100 mmHg anbefales medicinsk behandling uanset øvrige risikofaktorer, da risiko for apopleksi og iskæmisk hjertesygdom her er særlig høj.
2. Systolisk blodtryk mellem 160 og 179 mmHg og/eller diastolisk blodtryk mellem 95 og 104 mmHg vil ofte indikere medicinsk behandling.
3. Systolisk blodtryk mellem 140 og 159 mmHg og/eller diastolisk blodtryk mellem 90 og 94 mmHg indikerer kun medicinsk behandling hos personer med særlig høj risiko for iskæmisk hjertesygdom.

NNT ved antihypertensiv behandling af ældre:

- NNT (død) = 416 behandlingsår.
NNT (AMI) = 500 behandlingsår.

rerne. Systolisk blodtryk er en bedre prædiktør for iskæmisk hjertesygdom end diastolisk blodtryk

Med baggrund i klinisk kontrollerede undersøgelser anbefales følgende grænser for behandling:

1. Systolisk blodtryk >180 mmHg og/eller diastolisk blodtryk > 100 mmHg anbefales medicinsk behandling uanset øvrige risikofaktorer, da deres risiko for apopleksi og iskæmisk hjertesygdom er særlig høj.
2. Systolisk blodtryk mellem 160 og 179 mmHg og/eller diastolisk blodtryk mellem 95 og 104 mmHg vil ofte indicere medicinsk behandling.
3. Systolisk blodtryk mellem 140 og 159 mmHg og/eller diastolisk blodtryk mellem 90 og 94 mmHg indikerer kun medicinsk behandling hos personer med særlig høj risiko for iskæmisk hjertesygdom.

Som mål for behandling tilstræbes et blodtryk mindre end 140/90 mmHg.

Interventionsundersøgelser af antihypertensiv behandling ved ældre viser at NNT (død) = 416 behandlingsår, og NNT (AMI) = 500 behandlingsår (28-30). Der er solid dokumentation for effekten af diuretika (thiazider) og betablokkere. Nyere undersøgelser giver et vist holdepunkt for effekten af visse calciumblokkere og ACE-hæmmere. Effekten af de forskellige antihypertensiva opfattes som en generel effekt på blodtrykket og ikke en klasseeffekt mellem de forskellige antihypertensiva. Valg af antihypertensiva bør derfor ske på baggrund af bivirkningsprofil og pris i relation til blodtryksreducerende effekt.

Ved medicinsk behandling af blodtrykket hos ældre bør blodtrykket sænkes gradvist pga. dårlig autoregulering ved aterosklerose.

Behandling af sukkersyge

Diabetes er en meget vigtig risikofaktor for IHS. Der er flere forhold som kræver speciel opmærksomhed i relation til forebyggelse ved diabetespatienter. UKPDS (UK prospective diabetes study) viste tendens til at intensiv blodglukosekontrol ved type 2-diabetes reducerede 10-års-risikoen for iskæmisk hjertesygdom fra 17,4% til 14,7%, men der var ingen forskel i totaldødelighed (42). Et af hovedfundene var, at der ikke var specifikke kardiovaskulære bivirkninger ved behandling med sulfonurea, som man har fundet ved tidligere undersøgelser.

Principper for antihypertensiv behandling ved type 2-diabetes:

1. BT: 135/85 mmHg.
2. Behandling med ACE-hæmmer og/eller betablokker.

UKPDS viste, at den største gevinst ved forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom hos type 2-diabetes blev nået gennem intensiv blodtrykskontrol. Såfremt der er påvirkning af nyrefunktion vurderet ved mikroalbuminuri, skal den antihypertensive behandling være meget intensiv med blodtryk under 135/85 mmHg.

Diabetespatienten vil ofte have dyslipidæmi, og dermed en høj absolut risiko for IHS. Man bør ved kontrol af diabetes derfor være meget opmærksom på patientens lipidprofil, da lipidsænkning kan nedsætte patientens risiko for IHS væsentligt. Behandlingsmålene for lipider er som anført ovenfor.

FOREBYGGELSE MED MEDICIN HOS ISKÆMISK HJERTESYGGE

Patientgruppen omfatter såvel post-AMI-patienten, samt patienter med tegn på iskæmisk hjertesygdom i form af angina pectoris, bypass-opererede, ballondilatation og patienter med hjerteinsufficiens/arytmier på aterosklerotisk grundlag. I det følgende omtales i oversigtsform de former for medikamentel behandling, som kan overvejes ved forebyggelse hos iskæmisk hjertesygge, indtelt i følgende afsnit: Behandling dokumenteret for alle med iskæmisk hjertesygdom, behandling dokumenteret på særlig indikation og behandlingsformer, som ikke er dokumenteret.

Behandling med dokumenteret effekt

Acetylsalicylsyre

Patienter, som har overlevet et infarkt i hjertet, er i høj risiko for ny kardiovaskulær sygdom. Hos patienter nedsætter acetylsalicylsyre i doser mellem 75 og 150 mg dagligt i 2 år risikoen for et nyt infarkt fra 15,9% til 12,8%. NNT for at undgå nyt AMI er 64 behandlingsår (34). Acetylsalicylsyre bør derfor indgå i standardbehandlingen af patienter efter myokardieinfarkt eller ikke-hæmorrhagisk apopleksi. Behandlingen er livsvarig.

Lipidsænkende lægemidler

Der foreligger store velgennemførte randomiserede undersøgelser, som dokumenterer gevinsten ved behandling med lipidsænkende medicin både hos mænd og kvinder (5, 35, 36). Jo mere kolesterol og LDL-kolesterol blev sænket, desto mere blev forekomsten af myokardieinfarkt nedsat.

Derimod afhæng det kliniske resultatet ikke af udgangsværdierne, idet behandling nedsatte infarktincidensen i samme grad hos patienter med høje (7-8

NNT (AMI) ved sekundær forebyggelse med ASA er 64 behandlingsår.

mmol/l) og med normale koncentrationer (5,5-6 mmol/l) af S-kolesterol før behandling, hvilket også understøttes af andre undersøgelser.

Reduktion af LDL i blodet reducerer de arteriosklerotiske forandringer og tilbøjelighed til ruptur, normaliserer endotelfunktion og nedsætter trombocytaggregation. Behandlingen er tillige antianginøs.

Der stiles mod total-kolesterol < 5,0 mmol/l og LDL-kolesterol < 3,0 mmol/l. Ved meget høje niveauer er dette mål urealistisk, og der tilstræbes en reduktion på 20% for total-kolesterol og en reduktion på 30% for LDL-kolesterol. Ovennævnte ændringer søges opnået gennem kostomlægning, og om nødvendigt med lipidsænkende medicin på ubestemt tid. HDL-kolesterol < 1,0 mmol/l og triglycerider > 2 mmol/l er begge markører for øget risiko. HDL-kolesterol > 1,0 mmol/l og triglycerider < 2 mmol/l skal ikke opfattes som mål for behandling.

NNT for død ved lipidsænkende behandling til den hjertesygge er 162 behandlingsår.

Antihypertensiv behandling

Blodtryk tilstræbes at være under 140/90 mmHg. Såfremt målet ikke nås gennem livsstilsændringer bør man vælge:

- Betablokkere, såfremt der er angina (calciumantagonister, såfremt betablokker ikke tåles) (37).
- ACE-hæmmere, såfremt der tegn på venstresidig ventrikulær dysfunktion (38). Der henvises i øvrigt til afsnittet om hypertension ved forebyggelse hos hjertesygge.

Betablokkere

Randomiserede undersøgelser viser, at ved behandling med betablokkere i et år efter AMI opnås en relativ risikoreduktion (RRR) for død på 22%, og en absolut risikoreduktion (ARR) på 1,9% (39). Nedsættelsen af risikoen for nyt myokardieinfarkt er af samme størrelsesorden. Størst effekt opnås hos patienter i højest risiko dvs. patienter med store infarkter eller i hjertesvigt. Det gør ingen forskel, om betablokkeren er kardioselektiv eller non-selektiv, men betablokkere med egenstimulerende virkning er mindre effektive.

Betablokade i mindst 2 år efter myokardieinfarkt bør være standardbehandling. Pulsfrekvensen i hvile for patienter i sinusrytme bør være mellem 50 og 65 per minut. NNT for død er 50 behandlingsår.

Acetylsalicylsyre, betablokkere og kolesterolsænkende lægemidler skal overvejes hos alle patienter med iskæmisk hjertesygdom. Ved diabetespatienter med manifest IHS henvises til tidligere afsnit om diabetes.

Total-kolesterol < 5,0 mmol/l og LDL-kolesterol < 3,0 mmol/l, og såfremt dette ikke kan opnås, skal der tilstræbes en reduktion på 20% for total-kolesterol eller reduktion på 30% for LDL-kolesterol. HDL-kolesterol < 1,0 mmol/l og triglycerider > 2 mmol/l er begge markører for øget risiko. HDL-kolesterol < 1,0 mmol/l og triglycerider > 2 mmol/l skal ikke opfattes som mål for behandling.

NNT (død) ved lipidsænkende behandling er 162 behandlingsår.

NNT (død) ved betablokkerbehandling er 50 behandlingsår.

Veldokumenterede lægemidler på særlig indikation

ACE-hæmmere

Hæmmere af angiotensinkonverterende enzym (ACE) nedsætter dødeligheden efter myokardieinfarkt hos patienter der har større eller mindre grader af hjertesvigt (38). Der foreligger interventionsundersøgelser, som dokumenterer dette. ACE-hæmmere skal rutinemæssigt anvendes til patienter med klinisk hjertesvigt eller ekkokardiografiske tegn på latent hjertesvigt, dvs. nedsættelse af venstre hjertekammers uddrivningsfraktion (EF=ejection fraction) til under 40%. Behandlingen er på ubestemt tid.

NNT for at undgå død, afhænger af venstre ventrikel-funktion. For patienter med EF < 40% er NNT (død) 66 behandlingsår.

Antikoagulation

Antikoagulation med kumariner (K-vitaminantagonister) efter AMI kan nedsætte dødelighed og reinfarkter (40). De pågældende undersøgelser blev imidlertid udført før rutinemæssig trombolyselbehandling og rutinemæssig efterbehandling med acetylsalicylsyre. Da både trombolysel og acetylsalicylsyre har angrebepunkter fælles med antikoagulation, hersker der usikkerhed om værdien af samtidig rutinemæssig antikoagulation, som derfor almindeligvis kun bruges på bestemte indikationer: Kronisk atrieflimren hos visse patienter, svær nedsættelse af venstre hjertekammers funktion, og vægtromber i venstre hjertekammer, hvis de er bevægelige eller rager ind i lumen.

Lægemidler med et usikkert grundlag

Calciumantagonister

De såkaldte calciumantagonister er virksomme antianginøse midler, men de nedsætter ikke dødeligheden efter myokardieinfarkt. Klassen er imidlertid meget heterogen.

Dihydropyridinerne som nifedipin er vasodilaterende, og den resulterende reflektoriske takykardi er muligvis en forklaring på, at nifedipin kan øge dødeligheden, især hos patienter med ustabil angina pectoris. Verapamil nedsætter hjertefrekvensen, og hos patienter, der ikke er i hjertesvigt, er behandling forbundet med lavere forekomst af nye myokardieinfarkter og tendens til lavere dødelighed. Diltiazem indtager en mellemstilling mellem nifedipin og verapamil.

NNT (død) ved ACE-hæmmerbehandling ved EF under 40% er 66 behandlingsår.

Calciumkanalhæmmere skal anvendes selektivt hovedsageligt til patienter, som ikke kan tåle betablokkere.

Østrogener

Østrogener anvendes i stigende omfang, men på et usikkert grundlag, til forebyggelse af kardiovaskulær sygdom hos hjerteriske og iskæmisk hjertesygde kvinder efter menopausen. Grundlaget er et stort antal observationsundersøgelser, der tyder på at kvinder, som vælger postmenopausal østrogenbehandling, har lavere forekomst af bl.a. myokardieinfarkt. Disse resultater kan imidlertid meget vel skyldes forskellige former for systematisk bias (compliance bias, healthy user bias). Der foreligger nu en interventionsundersøgelse af postmenopausal hormonbehandling af kvinder med iskæmisk hjertesygdom, der viste, at der ikke var effekt på forekomst af reinfarkter og død, trods 15% reduktion i LDL-kolesterol og en 10% forøgelse af HDL-kolesterol.

EDTA

Der er ingen dokumentation for virkningen af intravenøs infusion af etylendiamintetraacetat til patienter med claudicatio intermittens. Behandling af aterosklerotiske patienter med EDTA bør ikke finde sted.

EFTERSKRIFT

Elementerne i denne vejledning supplerer hinanden. Gevinsten ved forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom såvel farmakologisk som ikke farmakologisk er veldokumenteret i mange undersøgelser (Tabel 2). Vejledningen har opsummeret en række nyere undersøgelser og forsøgt at give praktiske råd mhp. den bedste håndtering. Det er vigtigt, at man ikke kun fokuserer på en enkelt risikofaktor men tager udgangspunkt i den enkelte persons absolutte risiko for at udvikle eller videreudvikle iskæmisk hjertesygdom. Kvalitetsregistrering

Tabel 2. Dokumentation for at en række risikofaktorer for udviklingen af iskæmisk hjertesygdom også er årsagsfaktorerne.

	Højt kolesterol i blodet	Ryging	Kost	Højt blodtryk	Overvægt	Motion	DM*)
Observerende undersøgelser .	++	++	++	++	++	+	++
Mekanismeundersøgelser .	++	+	+	++	+	+	++
<i>Ekspimentelle undersøgelser . . .</i>							
<i>(intervention):</i>							
IHS	++	-	+	+	+	+	-
Livslængde . . .	++	-	+	+	-	-	-

*) Diabetes mellitus regulation.

Interventionsundersøgelser viser ingen effekt på IHS mht. hormonbehandling.

af den iværksatte behandling er et vigtigt element, som imidlertid ikke er berørt i nærværende vejledning.

APPENDIKS

Anbefalinger ved ordination af lipidsænkende midler

Anbefalinger ved ordination af lipidsænkende midler

De i Danmark registrerede farmaka til behandling af dyslipidæmi kan opdeles i 4 grupper: Statiner, fibrater, nikotinsyrepræparater og anionbyttere.

Statiner er førstevalgspræparat ved primær dyslipidæmi. De virker ved at hæmme den hepatiske kolesterolsyntese. Som compensation øges levercellernes optagelse af kolesterol fra blodet via LDL-receptorerne, hvorved plasmakolesterol falder. Denne behandling kan sænke LDL-kolesterol med 30-40% (dosisafhængigt). Ofte ses en moderat stigning af HDL-kolesterol (5-15%) og et fald i triglyceriderne (10-30%). Effekten af statiner på kolesterolniveauet må regnes som en gruppeeffekt, det vil sige, at effekten på iskæmisk hjertesygdom af sænkning af plasmakolesterol 1 mmol/l er ens for de forskellige statiner. Dosering kan være forskellig for at opnå den tilstræbte reduktion i S-kolesterol. Der kan være forskel i bivirkningsprofil, og der foreligger kun interventionsundersøgelser med registrering af dødelighed og sygelighed som endemål for pravastatin, simvastatin og lovastatin. De klinisk vigtigste bivirkninger er myopati (< 0,1%) og forhøjede leverenzymmer (2% – dosisafhængig). De ovenfor refererede undersøgelser (4S, CARE, WOSCOP og Texcap) er baseret på statinbehandling.

Fibrater kan anvendes på særlig indikation ved høje triglycerider og lave HDL-værdier.

Der henvises i øvrigt til Lægemeddelkataloget.

LITTERATUR

1. Yusuf HR, Giles WH, Croft JB, Anda RF, Casper ML. Impact of multiple risk factor profiles on determining cardiovascular disease risk. *Prev Med* 1998; 27: 1-9.
2. Osler M, Sørensen TI, Sørensen S, Rostgaard K, Jensen GB, Iversen L, Kristensen TS, Madsen M. Udviklingen af dødelighed, incidens og letalitet af iskæmisk hjertesygdom i Danmark 1982-1992. *Ugeskr Læger* 1997; 159: 5508-13.
3. Juel K, Sjø A. Fald i dødeligheden af hjertesygdomme i Danmark: nogle metodeproblemer. *Ugeskr Læger* 1996; 158: 5161-5.
4. Davey SG, Effer M. Who benefits from medical interventions? *BMJ* 1994; 308: 72-4.
5. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
6. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä KJ. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Hypertens* 1998; 10: 1407-14.
7. Troels Thomsen, personlig meddelelse.
8. University of Leeds & University of York. Cholesterol; screening and treatment. *Effective Health Care* 1993; 1: 1-8.
9. Rose G. Smoking and cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973; 85: 838-40.
10. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975 Feb 22; 1: 415-20.
11. Law M, Tang JL. An analysis of the effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1933-41.
12. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139-42.
13. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, Sherman SE, Cleveland M, Antonuccio DO, Hartman N, McGovern PG. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 1792-8.
14. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-9.
15. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial. *Lancet* 1989; 2: 757-61.
16. Singh RB, Rastogi SS, Verma R, Laxmi B, Singh R, Ghosh S, Niaz MA. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *BMJ* 1992; 304: 1015-9.
17. Stender S, Astrup AV, Dyerberg J, Færgeman O, Godtfredsen J, Lind EM, Marckmann P, Viggers L. Kostens betydning for patienter med iskæmisk hjertesygdom. *Ugeskr Læger* 1996; 158: 6885-91.
18. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Pekkanen J, Puska P. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15-year follow-up of middle-aged men and women in eastern Finland. *Circulation* 1996; 93: 1372-9.
19. Shaper AG, Wannamethee SG, Walker M. Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus in a cohort study of middle aged men. *BMJ* 1997; 314: 1311-7.
20. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 911-8.
21. Shaper AG, Wannamethee G, Walker M. Alcohol and coronary heart disease: a perspective from the British Regional Heart Study. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 482-94.
22. Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Alcohol consumption, serum low density lipoprotein cholesterol concentration, and risk of ischaemic heart disease: six year follow up in the Copenhagen male study. *BMJ* 1996; 312: 736-41.
23. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 612-28.
24. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988; 260: 945-50.
25. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr, Hennekens CH. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 234-44.
26. Møller LF, Kristensen TS, Hollnagel H. Selvvurderet helbred som prædikator for udvikling af iskæmisk hjertesygdom. *Ugeskr Læger* 1998; 160: 4063.
27. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-6.
28. Dahlof B, Ekblom T, Hansson L, Lindholm L, Schersten B, Wester PO. Antihypertensive treatment reduces the risk of stroke even in elderly hypertensive patients. *Lakartidningen* 1991; 88: 4229-30.
29. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
30. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F,

- Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
31. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 463-524.
 32. Yudkin JS, Blauth C, Drury P, Fuller J, Henley J, Lancaster T, Lankester J, Lean M, Pentecost B, Press V, Rothman D. Prevention and management of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus: an evidence base. *Diabet Med* 1996; 13: S101-21
 33. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7
 34. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
 35. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
 36. LIPID study group. Design features and baseline characteristics of the LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) Study: a randomized trial in patients with previous acute myocardial infarction and/or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76: 474-9.
 37. Cruickshank JM. Beta-blockers: primary and secondary prevention. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: S55-69.
 38. Latini R, Maggioni AP, Flather M, Sleight P, Tognoni G. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction. Summary of evidence from clinical trials. *Circulation* 1995; 92: 3132-7.
 39. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
 40. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147-52.
 41. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
 42. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.