

Den primärpreventiva studien i Göteborg

Dag Elmfeldt

Hans Wedel

Lars Wilhelmsen

I en översikt över den primärpreventiva studien i Göteborg ger Elmfeldt, Wilhelmsen och Wedel en översikt över vilka faktorer som påverkar risken för hjärt-kärlsjukdomar, tex hjärtinfarkt. Man beskriver också den år 1970 påbörjade primärpreventiva studien, dess syfte och metodologiska uppläggning. Alla personer kommer att följas i 10 år efter första screening, vilket innebär att slutvärderingen inte kan ske förrän ett stycke in på 1980-talet. I översikten beskrivs flera problem vid interventiva studier av denna typ inklusive de stora problem som icke-deltagarna, bortfallet, utgör.

Arbetet som presenterades vid Svenska epidemiologiska föreningens första årsmöte i Göteborg mars 1979 utgår från Sektionen för preventiv kardiologi samt medicinska kliniken vid Sahlgrenska sjukhuset och Östra sjukhuset i Göteborg.

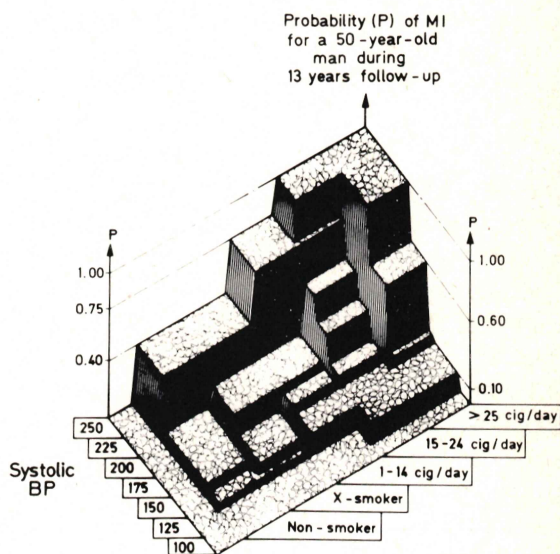
Bakgrund

Många faktorer som påverkar risken för hjärt-kärlsjukdomar, tex hjärtinfarkt, är sedan länge kända. Förutom ålder och kön ger rökningssvanor, serumkolesterol och blodtryck väsentlig information om en individs risk att drabbas av hjärtinfarkt. De

Förutom ålder och kön ger rökningssvanor, serumkolesterol och blodtryck väsentlig information om en individs risk att drabbas av hjärtinfarkt.

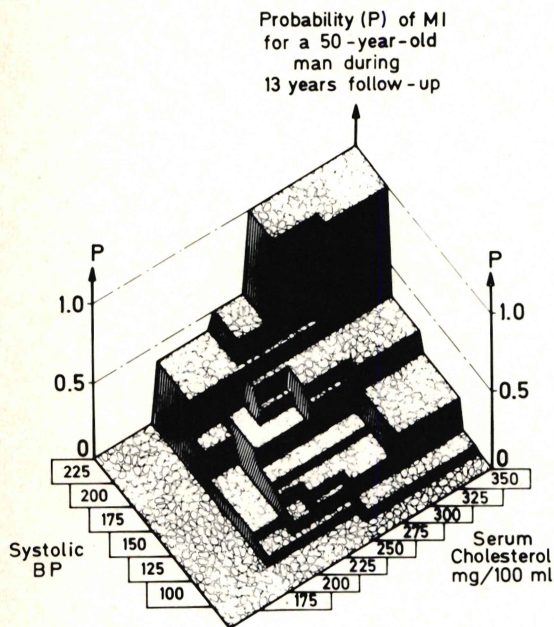
nämnda faktorerna bidrar oberoende av varandra till möjligheten att förutsäga infarktinsjuknande. Detta kan exemplifieras bla med data från studien 1913 års män (Tibblin 1967) där analys av infarktincidensen under uppföljningen med hänsyn till olika riskfaktorer har utförts (Wilhelmsen et al 1973). I figur 1 visas ett tredimensionellt diagram där risken eller sannolikheten ($p = 1,0$ innebär 100 % sannolik-

Figur 1. Sannolikheten (probability = p) för en icke dödande eller dödande hjärtinfarkt eller plötslig koronardöd för en 50-årig man under 13 års uppföljning i relation till systoliskt blodtryck och rökvanor. Från studien "1913 års män".



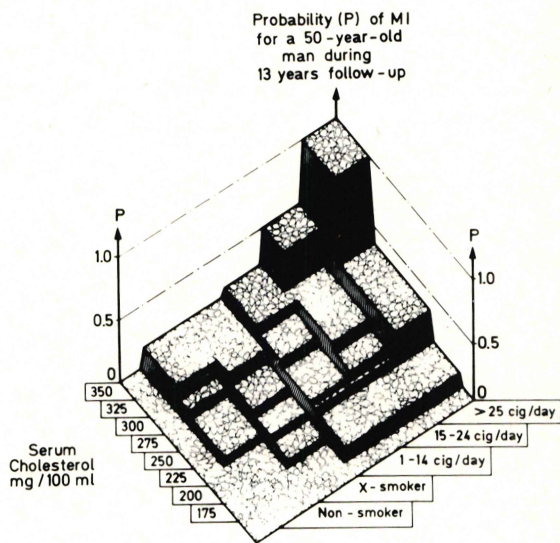
Wilhelmsen, Wedel, Tibblin, 1978

Figur 2. Sannolikheten (probability = p) för en icke dödande eller dödande hjärtinfarkt eller plötslig koronardöd för en 50-årig man under 13 års uppföljning i relation till systoliskt blodtryck och serumkolesterol. Från studien "1913 års män".



Wilhelmsen, Wedel, Tibblin, 1978

Figur 3. Sannolikheten (probability = p) för en icke dödande eller dödande hjärtinfarkt eller plötslig koronardöd för en 50-årig man under 13 års uppföljning i relation till serumkolesterol och rökvanor. Från studien "1913 års män".



Wilhelmsen, Wedel, Tibblin, 1978

het) för hjärtinfarkt under 13 års uppföljning är avsett efter den vertikala axeln och systoliskt blodtryck respektive rönkningsvana efter de horisontella axlarna. Riskfaktorerna potentierar varandra uppenbarligen, sålunda innebär tex högt blodtryck hos en storrökare en mycket högre risk än hos en icke-rökare. *Figur 2 och 3* visar kombinationseffekten av systoliskt blodtryck och serumkolesterol respektive serumkolesterol och rönkningsvana. De tre figurerna har likartat utseende och det framgår att samtliga individer med kombinationer av högsta värden på blodtryck, serumkolesterol och rökning insjuknade under uppföljningstiden.

Mot bakgrund av sådana fakta har många ansett att en minskning av hjärtinfarktincidensen i samhället måste bli följden om riskfaktorerna kunde påverkas i önskad riktning. Flera iakttagelser talar för att detta är fallet, bl a har man i USA påvisat en reduktion av hjärtinfarktincidensen parallellt med minskad tobakskonsumtion, minskat genomsnittligt se-

rumkolesterol och bättre omhändertagande av högt blodtryck (Cooper et al 1978). Ännu har ingen kontrollerad studie redovisats, som bevisar att manipulation av en eller flera riskfaktorer i gynnsam riktning ger vinster i minskad infarktincidens. Inom Sektionen för Preventiv Kardiologi i Göteborg startades emellertid 1970 en kontrollerad primärpreventiv studie (Wilhelmsen et al 1972).

Syfte

Avsikten var att interвенера mot de tre väsentligaste, påverkbara riskfaktorerna för hjärtinfarkt nämligen rökning, serumkolesterol och blodtryck.

Inom sektionen för preventiv kardiologi i Göteborg startades 1970 en kontrollerad primärpreventiv studie.

Målsättningen var att utvärdera:

- a) möjligheten att påverka riskfaktorena gynnsamt i en fritt levande befolkning
- b) effekten av denna riskfaktorpåverkan på incidensen av icke dödlig hjärtinfarkt och stroke samt mortaliteten i hjärtinfarkt och stroke och total dödlighet.

Metod

Undersökningsplanen presenteras schematiskt i *tabell 1*. Göteborgs samtliga 30 000 män födda 1915–22 och 1924–25 ingår i studien. De randomiserades till tre likstora grupper, vardera således bestående av 10 000 män. Den ena utgör interventionsgruppen och de två övriga är kontrollgrupperna. Interventionsgruppen och ett subsample i kontrollgrupp I erhöll frågeformulär per post och de som svarade inbjöds till undersökning. I frågeformulären fanns uppgifter bla om hereditet, social situation, tidigare sjukdomar, kardiovaskulär symtomatologi, eventuell medicinering, rökning etc. Undersökningen omfattade bla längd och vikt, vilo-EKG, blodtryck och serumkolesterol. Personer med screeningblodtryck ≥ 175 systoliskt eller ≥ 115 diastoliskt genomgick ny blodtrycksmätning efter cirka två veckor. Om trycket fortfarande var över denna nivå omhändertogs dessa individer för utredning och behandling vid en speciell hypertonimottagning (Berglund et al 1972). Personer som vid andra tryckmätningen hade lägre blodtryck togs tillbaka för årliga kontroller och om de ovan specificerade höga trycknivåerna igen uppmättes remitterades de till utredning och behandling. Män med serumkolesterol $\geq 6,8$ mmol/l kallades i grupper till information om riskfaktorbegreppet, studiens syfte och kostens betydelse för serumkolesterolnivån. Det önskvärda i kostomläggning för att reducera serumkolesterol framhölls. Personer med påfallande höga kolesterolvärden $\geq 7,8$ mmol/l, där kostrådgivningen inte hade effekt, gavs i vissa fall efter särskild bedömning lipidsänkande farmaka. Alla som rökte fick i samband med screening-undersökningen upplysning om rökningens skadeverkningar och råddes att sluta röka. Alla som rökte ≥ 15 g tobak/dag erbjöds hjälp med rökavvänjning.

Första screening utfördes under åren 1970–73.

Tabell 1. Primärpreventiva Studien i Göteborg
Studiegrupp: Alla män födda 1915–1922 samt 1924–1925
N = 30 000

Interven- tionsgrupp N = 10 000 Slumpmässigt urval	Kontroll- grupp I N = 10 000 Slumpmässigt urval	Kontroll- grupp II N = 10 000 Slumpmässigt urval
Frågeformulär I slumpmässigt per post till urval av samtliga Kontroll- grupp I		
Undersökning av samtliga 1970–73		
Behandling av riskfaktorerna: Hypertoni Hyperkole- sterolemi Rökning		
Frågeformulär I slumpmässigt till och åter- urval (11 %) av undersökning Kontrollgrupp I av samtliga efter 4 år (1974–77)		
Kontinuerlig end point registrering i samtliga tre grup- per		
Död – totalt samt orsaksspecifik (dödsbevis- granskning)		
Icke-dödande hjärtinfarkt (infarktregister)		
Icke-dödande cerebrovaskulär insult (strokeregis- ter)		

Re-screening utfördes under åren 1974–76. Denna omfattade hela interventionsgruppen och ett sub-sample i kontrollgrupp I.

Från studiens start 1970 har endpoints kontinuerligt registrerats i interventionsgruppen och kontrollgrupperna. Detta har skett dels genom speciella hjärtinfarkt- och strokeregister (Elmfeldt et al 1975, Harmsen & Tibblin 1972), dels genom granskning av dödsbevis för alla avlidna i Göteborgs stad.

Deltagarfrekvens, riskfaktorprevalens

Åttiotvå procent av interventionsgruppen svarade på postfrågeformuläret och 75 procent kom till förs-

ta screening, tabell 2. Ur tabellen framgår också andelen undersökta individer med blodtryck, kolesterol och rökning över de gränser, som uppsattes för interventionsansträngningar. En eller flera av riskfaktorerna blodtryck $\geq 175/115$ mm Hg vid två tillfällen, kolesterol $\geq 7,8$ mmol/l och ≥ 15 g tobak/dag fanns hos 2642 män, dvs 35 procent av de undersökta.

Tabell 2.

	N	
Interventionsgrupp	9968	
besvarade frågeformulär	8223	
kom till screening	7455	
		% av 7455
BT $\geq 175/115 \times 1$ o/el behandl	1159	16
BT $\geq 175/115 \times 2$ o/el behandl	835	11
s-CH $\geq 6,8$ mmol/l	2600	35
s-CH $\geq 7,8$ mmol/l	933	13
≥ 15 g tobak/dag	1305	18

.....

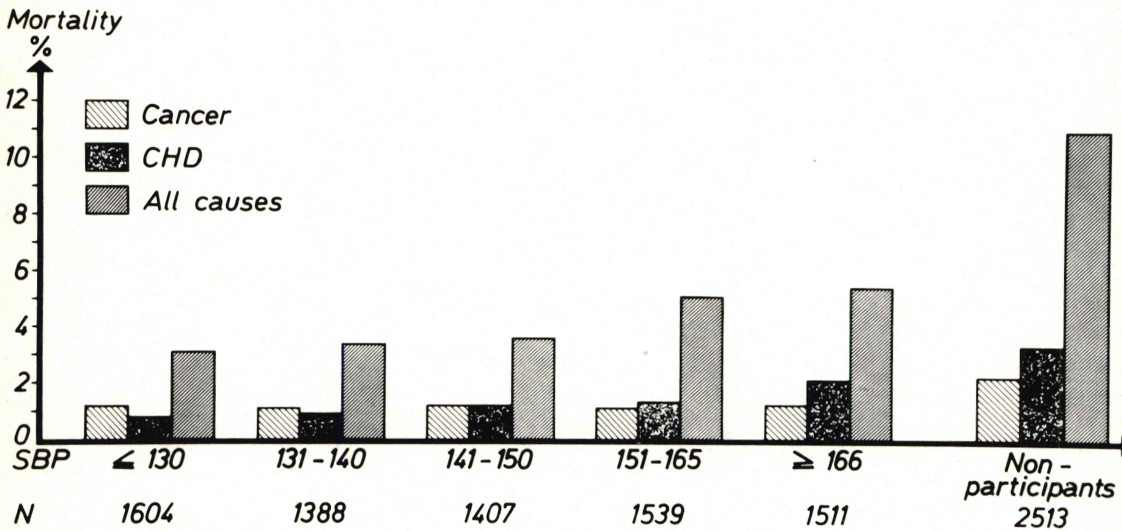
Slutvärdering av studien kan inte ske förrän ett stycke in på 1980-talet, men vissa analyser av dödlighet och sjuklighet har utförts i interventionsgruppen.

.....

Morbiditet och mortalitet i interventionsgruppen

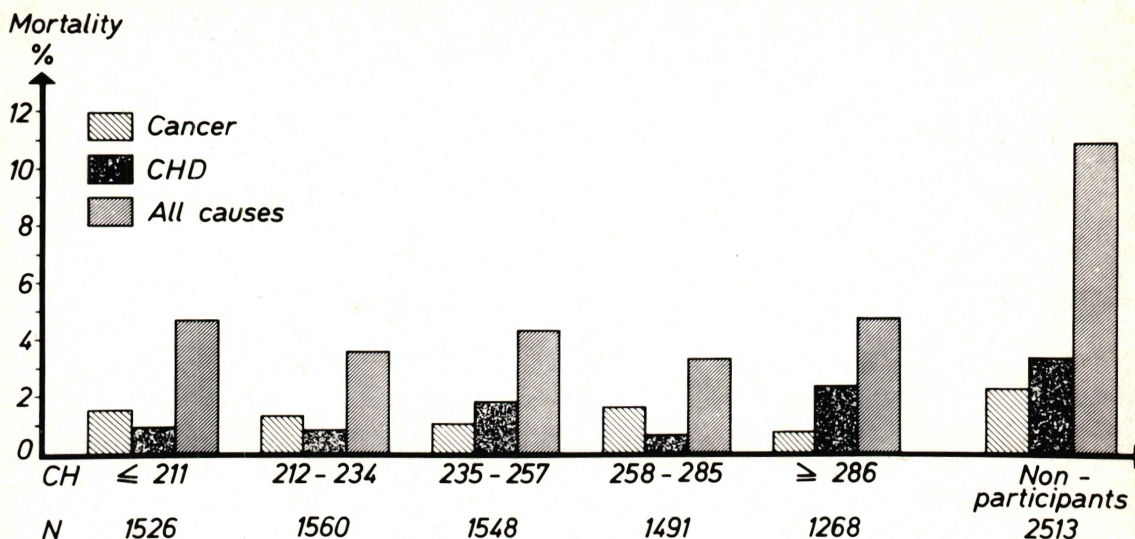
Det stod från början klart att studien måste omfatta en lång följd av år innan huvudresultatet blir tillgängligt, alla personer kommer att följas i 10 år efter första screening. Slutvärdering av studien kan alltså inte ske förrän ett stycke in på 1980-talet, men vissa analyser av dödlighet och sjuklighet har utförts i interventionsgruppen. Minskad mortalitet och minskad incidens av ischaemisk hjärtsjukdom i den grupp hypertoniker som genom två högtrycksregistreringar kvalificerade sig till behandling, jämfört med den grupp personer som endast vid screening hade högt tryck, har tidigare redovisats av Berglund et al (1978). Deltagargruppens 7500 män har i vissa avseenden jämförts med bortfallsgruppens 2500.

Figur 4. Dödlighet hos deltagare i relation till systoliskt blodtryck (kvintilsindelat) samt hos icke-deltagare. Män i åldersgruppen 47–54 år vid ingång i studien. 7 års uppföljning. Primärpreventiva studien.



The Primary Preventive Trial
Göteborg, Sweden

Figur 5. Dödlighet hos deltagare i relation till serumkolesterol (kvintilsindelat) samt hos icke-deltagare. Män i åldersgruppen 47–54 år vid ingång i studien. 7 års uppföljning. Primärpreventiva studien.



The Primary Preventive Trial
Göteborg, Sweden

Det var väntat och stod tidigt klart att bortfallsgruppen utmärkte sig bl a genom sociala problem och hög mortalitet (Wilhelmsen et al 1976).

Figur 4 visar total mortalitet och mortalitet i cancer och koronarsjukdom efter blodtryckskvintil i deltagargruppen och i bortfallsgruppen. Det framgår tydligt hur totalmortaliteten och mortaliteten i koronarsjukdom ökade med ökande systoliskt blodtryck men det bör noteras att bortfallsgruppen hade högre mortalitet totalt och i subgrupperna. Mortaliteten i deltagargruppen efter kolesterolkvintil och i bortfallsgruppen framgår av figur 5. Dödligheten i koronarsjukdom i deltagargruppen var högst i femte kvintilen, men någon tendens till successivt stigande mortalitet i koronarsjukdom med stigande kolesterolvärde fanns ej. Även här är det av intresse att jämföra mortaliteten i bortfallsgruppen, som var större än i högsta kolesterolkvintilen i deltagargruppen. Figur 6 visar mortaliteten efter rökning i deltagar- och bortfallsgrupperna. Total mortalitet och mortalitet i cancer- och koronarsjukdom ökade med rökningsexposition. Observera att cancermortaliteten (framför allt lungcancer) var högre än mortaliteten i koronarsjukdom bland storrökarna. Intressant

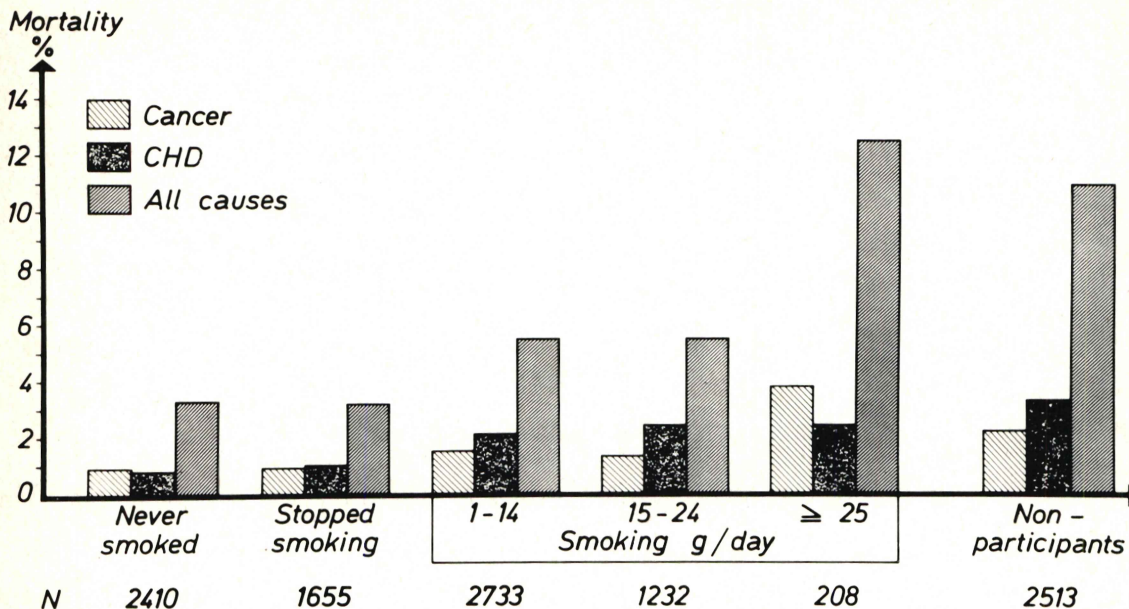
är också att notera att storrökarna i deltagargruppen hade högre mortalitet totalt och i cancer än icke-deltagarna.

Diskussion

Vid försök till primärprevention skall insatserna självklart i första hand riktas mot kända sjukdomsorsaker. När det gäller hjärt-kärlsjukdomarna är orsaksfaktorerna ej kända, men väl riskfaktorer. Det synes som flertalet riskfaktorer över hela sin distribution påverkar risken, dvs det finns ingen klar gräns vid vilken riskfaktorn ifråga börjar göra sig gällande. Blodtrycket tex påverkar risken för hjärtinfarkt redan från trycknivåer som i allmänhet anses normala, ju högre tryck desto högre risk gäller från de lägsta till de högsta trycken. Det har därför diskuterats om interventionsförsök i en stor population skall riktas mot högriskindivider, som definitions-

.....
 Cancermortaliteten (framför allt lungcancer) var högre än mortaliteten i koronarsjukdom bland storrökare.

Figur 6. Dödlighet hos deltagare i relation till rökvanor samt hos icke-deltagare. Män i åldersgruppen 47–54 år vid ingång i studien. 7 års uppföljning. Primärpreventiva studien.



The Primary Preventive Trial
Göteborg, Sweden

mässigt är relativt få, eller mot en större del av befolkningen för att få största utdelning mätt i minskad sjuklighet och dödlighet (Svärdsudd 1978).

I föreliggande studie valdes att inter文enera mot individer i den övre delen av distributionen vad gäller blodtryck, serumkolesterol och rökning. Emellertid innebär studiens uppläggning med intervention mot flera riskfaktorer samtidigt att en stor andel av populationen kommer att påverkas, ungefär den övre tredjedelen av fördelningen av multipel risk. Ett skäl att välja individer med relativt hög risk är rent praktiskt, det skulle fordras en mycket större satsning om även mellan- och lågriskindivider skulle omhändertagas. Vid studiens planläggning

.....

Det har diskuterats om interventionsförsök i en stor population skall riktas mot högriskindivider, eller mot en större del av befolkningen för att få största utdelning mätt i minskad sjuklighet och dödlighet.

.....

förelåg inte andra genomförbara alternativ till blodtrycksbehandling än medikamentell och kolesterol-sänkande farmakoterapi ansågs lovande. Eftersom det stod klart att det vore oetiskt att utsätta även normotoniker och personer med "normala" kolesterolnivåer för farmaka i ett preventivt långtidsförsök valdes högriskindivider för intervention. Tanken var också att söka påvisa preventiv effekt i högriskgruppen genom riskfaktorpåverkan "med alla medel" för att sedan kunna ge regler om blodtryckssänkande och kolesterolsänkande icke-farmakologiska åtgärder i preventivt syfte, till befolkningen, baserat på vetenskapliga fakta om värdet av riskfaktormodulering. Risker är annars att råd som viktminskning, saltinskränkning, minskning av matfet fett i kosten etc, givna i preventivt syfte till hela folket sprids utan vetenskaplig bevisning av nyttan.

I denna presentation av vissa resultat har åter framkommit det stora problem som bortfallet, icke-deltagarna, utgör. Dels därför att de har stor över-sjuklighet och överdödlighet och dels därför att de inte direkt kan påverkas. Detta är för individerna

rimligen en nackdel. Dessutom kan möjligheterna att påvisa en eventuell preventiv effekt i föreliggande studie begränsas genom att den kan maskeras av den höga morbiditeten och mortaliteten i bortfallsgruppen.

REFERENSER

1. Tibblin, G.: High blood pressure in men aged 50—a population study of Men Born in 1913. Thesis. Acta Med Scand Suppl 470, 1967.
2. Wilhelmsen, L., Wedel, H. & Tibblin, G.: Multivariate analysis of risk factors for coronary heart disease. Circulation 48: 950–958, 1973.
3. Cooper, R., Stamler, J., Dyer, A., Moss, D., Stamler, R., Soltero, J. & Lin, K.: The continuing decline in cardiovascular mortality, USA, 1968–1977: Why? VIII World Congress of Cardiology, Tokyo, 1978.
4. Wilhelmsen, L., Tibblin, G. & Werkö, L.: A primary preventive study in Göteborg, Sweden. Prev Medicine 1: 153–160, 1972.
5. Berglund, G., Hansson, L., Henning, R., Sannerstedt, R., Sivertsson, R., Stenberg, J. & Werkö, L.: Erfarenheter från hypertoniomottagningen vid Sahlgrenska sjukhuset. Läkartidningen 69(18): 2161–2162, 1972.
6. Elmfelt, D., Wilhelmsen, L., Tibblin, G., Vedin, A., Wilhelmsson, C.-E. & Bengtsson, C.: Registration of myocardial infarction in the city of Göteborg, Sweden—a community study. J Chron Dis 28: 173–186, 1975.
7. Harmsen, P. & Tibblin, G.: A stroke register in Göteborg Sweden. Acta Med Scand 191: 463–470, 1972.
8. Berglund, G., Sannerstedt, R., Andersson, O., Wedel, H., Wilhelmsen, L., Hansson, L., Sivertsson, R. & Wikstrand, J.: Coronary heart disease after treatment of hypertension. Lancet: 1–5, 1978.
9. Wilhelmsen, L., Ljunberg, S., Wedel, H. & Werkö, L.: A comparison between participants and non-participants in a primary preventive trial. J Chron Dis 29: 331–339, 1976.
10. Svärdsudd, K.: High blood pressure. A Longitudinal population study of men born in 1913, with special reference to development and consequences for health. Thesis. Uno Lundgrens Tryckeri AB, Partille, 1978.

Socialmedicinsk tidskrifts temanummer

Barn i samhället, nr 7–8/79

Klyftan är stor mellan barnets "rätt" och barnets egen verklighet — materiellt, socialt och känslomässigt. Därför behöver vi också i Sverige se över barnets situation. Detta menar numrets gästredaktör psykolog Ruth Larsson, Malmö, och redovisar artiklar kring detta tema.

Storstadsungdomars syn på tillvaron, nr 2/80

Ingrid Klackenborg-Larsson och Katarina Björkman redovisar i detta temanummer intervjuer och resultat av frågeformulär som belyser ungdomars inställning till syskon och kamrater, förhållandet till det motsatta könet, inställningen till äktenskap, familjebildning och könsroller, vuxenroll, politik och religion. Det ges också uppgifter om ungdomars bruk av alkohol, narkotika, thinner och tobak. Man har också sökt mäta ungdomars uppfattning om graden av samstämmighet mellan sig och föräldrarna, när det gäller inställning till arbete, familjesituation och samhälle.

Numren kan rekvireras från

Socialmedicinsk tidskrift
172 83 Sundbyberg
Tel 08/87 34 91 Postgiro 1179-1

Nyhyttan

Kurort och enskilt sjukhem

Storlagen bergslagsnatur — utmärkta promenadvagar — hög och torr barrskogsluft — sjukgymnastik — massage — bad.

Läkare: Med. Dr G. Smårs.

Behandling av invärtes sjukdomar, mag- och tarmsjukdomar, hjärt- och blodtryckssjukdomar, reumatiska åkommor. Konvalescens och rekreation. Prospekt och upplysningar genom rumsbeställningar. Tel 0587/604 00.

Postadress: 713 00 NORA