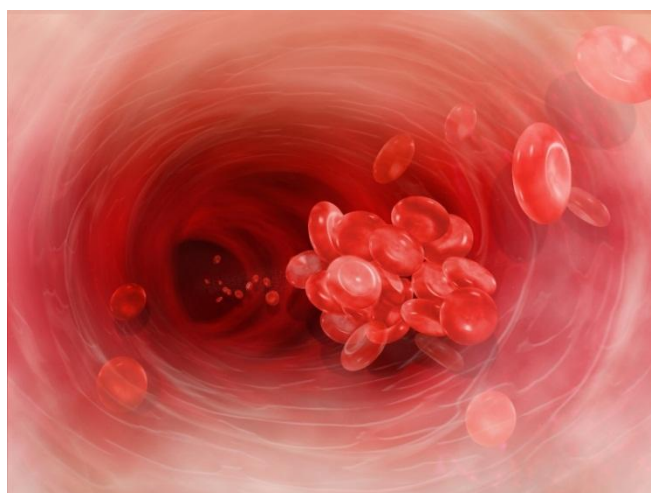


# **Forekomst av kreft og VTE hos pasienter med hjerteinfarkt uten koronare stenoser**

5.årsoppgave i Stadium IV

– Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø –



**Therese Johansen**

**thj022@post.uit.no**

**Universitetet i Tromsø – Kull 2006**

Veileder: Ellen Brodin

ellen.brodin@uit.no

Tromsø september 2011

*Nøkkelord: Hjerteinfarkt, kreft, trombose, koagulasjon*

## INNHold

<b>SAMMENDRAG</b> .....	<b>3</b>
<b>1.0 INTRODUKSJON</b> .....	<b>4</b>
<b>2.0 KREFT OG HYPERKOAGULABILITET</b> .....	<b>5</b>
2.1 PATOFYSIOLOGI BAK KREFTINDUSERT HYPERKOAGULABILITET.....	6
2.2 DET KLINISKE UTTRYKKET AV HYPERKOAGULABILITETEN ASSOSIERT MED KREFT .....	7
<b>3.0 SAMMENHENGEN MELLOM ARTERIELL OG VENØS TROMBOEMBOLISME.</b> .....	<b>8</b>
<b>4.0 HENSIKT OG HYPOTESE</b> .....	<b>9</b>
<b>5.0 MATERIALE OG METODE</b> .....	<b>9</b>
5.1 VALG AV FORSKNINGSDESIGN OG METODE .....	9
5.2 UTVALG.....	10
5.3 STATISTIKK .....	10
5.4 ETISKE BETRAKTNINGER .....	10
<b>6.0 RESULTATER</b> .....	<b>10</b>
6.1 KARAKTERISTIKA .....	10
6.2 FOREKOMST AV KREFT OG VTE I LØPET AV OPPFØLGNINGSTIDEN .....	11
6.3 ETIOLOGISKE FAKTORER HOS PASIENTENE MED HJERTEINFARKT OG NORMALE KORONARKAR. ....	12
6.4 DØDELIGHET.....	13
<b>7.0 DISKUSJON</b> .....	<b>13</b>
7.1 KARAKTERISTIKA .....	14
7.2 ETIOLOGISKE FAKTORER .....	15
7.2.1 ALKOHOL OG VASOSPASMER .....	15
7.2.2 RØYKING.....	16
7.2.3 EMBOLISERING. ....	17
7.2.4 POLYMYOSITT.....	18
7.2.5 MYOCARDIAL BRIDGING. ....	19
7.2.6 BINDEVEVSSYKDOMMER. ....	19
7.2.7 HYPERKOAGULOPATIER .....	19
7.3.1 SVAKHETER VED STUDIEN. ....	20
7.3.2 IVUS. ....	21
<b>8.0 KONKLUSJON</b> .....	<b>21</b>
<b>9.0 TABELLER</b> .....	<b>22</b>
<i>Tabell 1: Baseline karakteristika.....</i>	<i>22</i>
<i>Tabell 2: Blodprøver ved innleggelse, oppgitt som gjennomsnitt og ved standardavvik. ....</i>	<i>22</i>
<i>Tabell 3: Medisinsk behandling ved utskrivelse etter hjerteinfarkt. ....</i>	<i>23</i>
<i>Tabell 4: Forekomsten av kreft, VTE og hjerteinfarkt før og etter koronar hendelse hos henholdsvis STEMI pasientene og NSTEMI pasientene. ....</i>	<i>23</i>
<i>Tabell 5: Mulig etiologiske faktorer hos hjerteinfarktpasienter med normale koronarkar.....</i>	<i>23</i>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>24</b>
<b>VEDLEGG 1</b> .....	<b>28</b>

## Sammendrag

*Bakgrunn:* Den vanligste årsaken til hjerteinfarkt er ruptur av aterosklerotisk plakk som medfører trombedannelse og okklusjon av koronarkarene. Hos 1 – 12 % av hjerteinfarkt pasientene finner man ved koronarangiografi ingen tegn til stenoser, og andre faktorer enn aterosklerose må være forklaringen på hvorfor disse pasientene har fått hjerteinfarkt. Foreslåtte etiologiske faktorer er blant annet koronare vasospasmer, hyperkoagulopater, embolisering og malignitet. Kreft er en anerkjent hyperkoagulabel tilstand og er assosiert med økt risiko for venøstromboembolisme. Hensikten med denne studien var å se kreft også medfører en arteriell hyperkoagulabilitet, uttrykt som hjerteinfarkt uten koronare stenoser.

*Materiale og metode:* Fra UNN's eget angiografi/PCI register hentet vi ut et pasientmateriale på 144 pasienter i aldersgruppen 20-60 år som hadde gjennomgått hjerteinfarkt der koronarangiografi viste ingen koronarestenoser. Av de 144 pasientene var det 31 pasienter med STEMI og 113 pasienter med NSTEMI. Alle pasientene ble registrert med hensyn på forekomsten av kreft før og etter hendelsen, forekomsten av venøs tromboembolisme før og etter og risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom. Andre etiologiske faktorer ble også registrert. Statistisk signifikans ble beregnet med  $\chi^2$ -test ved kategoriske variabler og t-test for kontinuerlige variabler.

*Resultat:* Gjennomsnittsalderen hos STEMI pasientene var  $51 \pm 7$  og  $49 \pm 8$  hos NSTEMI pasientene. Det var en signifikant høyere andel menn i begge gruppene. Blant STEMI pasientene var det en signifikant høyere andel røykere. 3 av til sammen 31 pasienter med STEMI hadde en kreftdiagnose ved innleggelse, og ytterlige 2 av STEMI pasientene fikk kreft i løpet av oppfølgingstiden. Blant NSTEMI pasientene var der 3 av 113 som hadde kreft fra tidligere og 2 som fikk kreft i løpet av oppfølgingstiden. I hele pasient materialet var der kun 1 pasient som fikk VTE. Hyppigst forekommende etiologiske faktorer var koronare vasospasmer, myokarditt og perikarditt.

*Konklusjon:* Studien viste at det var få av hjerteinfarkt pasientene med normale koronarkar som fikk en kreftdiagnose i løpet av oppfølgingstiden. Sannsynligvis er det andre etiologiske faktorer som forklarer økt trombose tendens hos denne pasientgruppen.

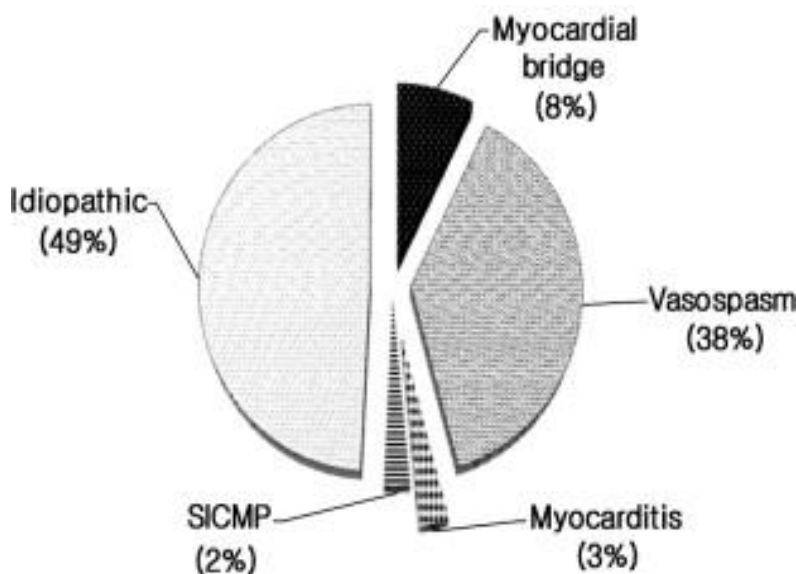
## 1.0 Introduksjon

Koronarsykdom kan oppstå på grunn av aterosklerose i åreveggen i én eller flere av koronararteriene. Aterosklerose angriper i første omgang det innerste laget i arterieveggen, intima, som består av endotelceller og tynt bindevev. Initialt lagres det fettstoffer (lipider) i intima. Dette utvikler seg til tydelige plakk når inflammatoriske celler, makrofager, går inn i åreveggen, tar opp lipidene og setter i gang en betennelsesprosess som inkluderer fibrose. De aterosklerotiske plakkene er ofte mer fremtredende i enkelte karområder, og områder med deling av arteriene er spesielt sårbare. Høy alder, hjerte- og karsykdommer i familien samt risikofaktorer som fysisk inaktivitet, røyking, høyt blodtrykk, dyslipidemi som høyt kolesterol, overvekt/fedme og diabetes gir økt risiko for koronarsykdom [1, 2]. Ruptur av et aterosklerotisk plakk er som oftest den utløsende årsaken til akutt koronarsyndrom, subendoteliale strukturer som kollagen eksponeres og medfører plate - adherering, - aggregasjon og – aktivering [3, 4]. Ruptur av aterosklerotisk plakk medfører i tillegg eksposisjon av tissue factor (TF) som initierer koagulasjonskaskaden og innen minutter kan det dannes en arteriell trombe som helt (ST-elevasjons infarkt (STEMI)) eller delvis (Non-ST elevasjons infarkt (NSTEMI)) okkluderer blodstrømmen i karet og gir iskemi. [5]

Symptomene ved NSTEMI og STEMI er forholdsvis like, de skilles fra hverandre ved forandringer på EKG. Ved NSTEMI vil det dannes en platebasert trombe (hvit trombe), som kun delvis okkluderer karet lumen, og resulterer i et subendokardielt infarkt. Mens det ved STEMI vil dannes en mer organisert rød trombe, som et resultat av aktivering av koagulasjonskaskaden og redusert blod flow i karet lumen, som vanligvis total okkluderer karet lumen, og resulterer i et transmuralt infarkt [6, 7].

I 2004 var insidensen av hjerteinfarkt i Norge 142-162 per 100 000 innbygger [8]. Hjerteinfarkt hvor angiografi viser normale koronarkar uten aterosklerose er mindre vanlig, men velbeskrevet i litteraturen. Prevalensen varierer fra 1 - 12 %, alt etter hva som defineres som ”normale” koronarkar [9]. Flere studier viser at denne pasient gruppen er yngre, har færre tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorer som hypertensjon, hyperlipidemi og diabetes mellitus, med unntak av røyking [10-12]. Prognosen er god for disse pasientene, med lavere mortalitet og morbiditet sammenlignet med pasienter med hjerteinfarkt og aterosklerotisk karsykdom [13]. Etiologien er ikke fullstendig klarlagt, men en rekke tilstander er foreslått som bakenforliggende og/eller medvirkende årsaker, deriblandt koronare vasospasmer [14],

kokain-indusert koronarspasmer [15], alkohol intoksikasjon [16], myocardial bridge [17], hyperkoagulopati [18, 19], embolisering [20, 21], stress-indusert kardiomyopati (Takotsubo kardiomyopati) [22] og malignitet [10].



Figur 1: Etiologiske faktorer hos pasienter med hjerteinfarkt og normale koronarkar [12]. Hovedårsaken er idiopatisk, andre etiologiske faktorer er vasospasmer, myokardial brigding, myokarditt og SICMP (=stress-indusert kardiomyopati)

Larsen et al fant økt forekomst av malignitet blant pasienter med hjerteinfarkt og normale koronarkar, sammenlignet med hjerteinfarkt pasienter med påviselig aterosklerotiske forandringer i koronarkarene. Dette var overraskende i og med at pasientene i gruppen med normale koronarkar var yngre og at kreftforekomsten som kjent øker med alderen. Forfatterene konkluderte med at den økte prevalensen av malignitet i denne gruppen tyder på at malignitetsindusert hyperkoagulabilitet eller inflammasjon kan være en mulig mekanisme bak hjerteinfarkt med angiografisk normale koronarkar [10].

## 2.0 Kreft og hyperkoagulabilitet

I over 150 år har det vært en kjent assosiasjon mellom venøs tromboembolisme (VTE) og kreft [23]. Idiopatisk VTE kan være det presenterende symptomet på en okkult kreftsykdom, særlig ved pankreas eller prostata kreft. Ved andre krefttyper, som bryst, lunge eller uterus cancer, er VTE vist å være en senkomplikasjon og kan være den terminale hendelsen ved kreftsykdommen [24]. Baron et al fant at pasienter med idiopatisk VTE har en 4 ganger økt risiko, i forhold til en alders-matchet

standardbefolkning, for å få en kreftdiagnose i løpet av det neste året. Disse pasientene har en særlig høy relativ risiko for kreft i lever, pankreas, ovarier og hjernen, og for Hodgkin lymfom og polycytemia vera [25]. Risikoen for å utvikle kreft er videre økt flere år frem i tid, 10 % av pasientene med idiopatisk VTE får en kreftdiagnose i løpet av de neste 5-10 årene [26]. Den arterielle hyperkoagulabiliteten i forbindelse med kreft er beskrevet, men er på langt nær så veldokumentert som VTE.

### ***2.1 Patofysiologi bak kreftindusert hyperkoagulabilitet.***

Kreft er en hyperkoagulabel- eller protrombotisk tilstand [27], mekanismen bak denne påstanden er kompleks og enda ikke fullstendig kjent. Virchows triade beskriver samspillet mellom karvegg, blod flow og blodets sammensetning, og risiko for utvikling av trombose. Den beskriver i utgangspunktet risikoen for utvikling av venøs trombose, men senere studier har vist at Virchows triade og spiller en viktig rolle på arteriell side. I forbindelse med kreft er det vist en rekke endringer i blodets sammensetning som øker risikoen for utviklingen av trombose. Man har for eksempel vist at VTE forekommer hyppigst hos pasienter med mucin-produserende adenocarcinomer, ved pankreas-, gastrointestinaltrakt-, og lunge- kreft [27]. Den normale hemostasen holdes i en fin balanse ved hjelp av aktivering og inhibering av plater, prokoagulante, antikoagulante og fibrinolytiske faktorer, men tumorceller kan forstyrre denne fine balansen [28, 29]. Tumorceller kan produsere og uttrykke prokoagulante proteiner, det er særlig to som er viet mye oppmerksomhet i litteraturen, tissue factor (TF) og cancer prokoagulant (CP) [27]. TF i kompleks med faktor VII (FVII) initierer koagulasjonskaskaden. Både endotelceller og monocytter-makrofager kan uttrykke TF, dersom stimulert til det av proinflammatoriske cytokiner som TNF og IL-1, men gjør ikke det under normale forhold [30]. Tumorceller derimot, kan ha et konstant uttrykk av TF, og vil på den måten indusere et prokoagulant miljø [27]. CP, som kan aktivere FX uavhengig av FVII, har man kun funnet uttrykt hos tumorceller, ikke normale celler [27]. Plateaktiviteten er endret hos pasienter med kreftsykdom. Det er vist at tumorceller kan øke plate aggregasjon og aktivering, og den tumor induserte plate aggregeringen er vist å være mediert av ADP [31]. I tillegg er platetallet og ”plate turnover” økt, mens platenes levetid er redusert ved en del krefttyper. Økt antall plate deriverte mikropartikler er funnet ved en rekke krefttyper, blant annet coloncancer og brystkreft [32, 33]. Mikropartikler kan bære med seg TF, og på den måten være med på å øke

hyperkoagulabiliteten hos kreftpasientene. Hron et al fant i deres studie en dobling av TF positive mikropartikler, assosiert med en 4 ganger økning i D-dimer, hos pasienter med Duke's D coloncancer, sammenliknet med friske, alders og kjønns-matchede kontroller. Det viste seg og at flesteparten av de TF bærende mikropartiklene var platederiverte [33]. D-dimer er en svært sensitiv markør for akivering av koagulasjonskaskaden, og det at de fant en korrelasjon mellom TF positive mikropartikler og D-dimer gjør at man kan anta at mikropartikler har en rolle i hyperkoagulabiliteten sett hos kreftpasienter [34]. Tumoren kan selv gi fra seg mikropartikler som kan være protrombotisk. Tumorderiverte TF bærende mikropartikler er vist å være assosiert med VTE hos kreftpasienter [35].

Tumorceller kan også produsere og utskille en rekke proinflammatoriske cytokiner, blant annet TNF- $\alpha$  og IL-1  $\beta$  [27]. I tillegg til at tumorceller skiller ut cytokiner, vil vertens respons på tumoren være protrombotisk. Monocytter og makrofager som støter på maligne celler vil frigjøre TNF, IL-1 og IL-6 [36]. Da er vi inne på det andre punktet i Virchows triade, abnormaliteter i karveggen øker risikoen for utvikling av trombose. Endotelet blir protrombotisk under påvirkning av proinflammatoriske cytokiner som TNF og IL-1. Slike cytokiner hemmer den fibrinolytiske aktiviteten, øker endotelets produksjon av IL-1 og vWF og nedregulerer uttrykket av trombomodulin slik at akivering av protein C ikke skjer i like stor grad [37]. TNF og IL-1 øker også endotelets uttrykk av TF og plateaktiverings-faktor. Det siste punktet i Virchows triade, hvordan abnormal flow virker inn på risikoen for utvikling av trombose, vies lite oppmerksomhet i litteraturen. Dette kan skyldes at det fins få kliniske bevis for at abnormal flow ved kreft virkelig er til stede.

## ***2.2 Det kliniske uttrykket av hyperkoagulabiliteten assosiert med kreft***

Den protrombotiske tilstanden som kreft medfører kan komme til varierende uttrykk, fra asymptomatisk unormale koagulasjonstester til utbredt tromboemboliske hendelser og dissimilert intravaskulær koagulasjon (DIC) [38]. Den hyppigst forekommende tromboemboliske hendelsen hos kreftpasienter er DVT i underekstremitetene, men DVT i overekstremitet, lungeemboli, cerebral sinus trombose, migrerende tromboflebitt, DIC, ikke-bakteriell trombotisk endokarditt og trombotisk angiopati har alle vært beskrevet hos kreftpasienter [38]. Ikke-bakteriell trombotisk endokarditt, som er sterile tromber på

hjerterklaffene og en sjelden tilstand i og for seg, er assosiert med underliggende malignitet. I obduksjonsstudier har man påvist cancer hos 75 % av pasientene med ikke-bakteriell trombotisk endokarditt, hvor den hyppigste forekommende neoplasmen var adenocarcinom, mer spesifikt adenocarcinom i pankreas [39]. De sterile trombenen kan embolisere arterielt, det er vist at de oftest emboliserer til nyre eller milt. Embolisering til koronarkarene kan medføre hjerteinfarkt dersom kar okklusjonen er tilstrekkelig [39].

I sjeldne tilfeller, kan cerebralt infarkt forutgå en kreftdiagnose og være det første kliniske tegnet på en underliggende malignitet. Cerebralt infarkt som tegn på okkult cancer kan skyldes ikke-bakteriell trombotisk endokarditt eller disseminert intravaskulær koagulasjon [40]. Plateaggregater er vist å kunne medføre myokardiell iskemi og til og med transmuralt infarkt. Siden plateaggregater har en levetid på 6-10 minutter, kan det tenkes at de midlertidig kan okkludere koronarkarene, forårsake infarkt, for så å gå i oppløsning av seg selv [41].

### **3.0 Sammenhengen mellom arteriell og venøs tromboembolisme.**

Man har tidligere sett på arteriell og venøs tromboembolisme som to adskilte tilstander. Nye studier har vist at der er en sannsynlig assosiasjon mellom aterosklerose og VTE. Dette understøttes blant annet av at de har en del av de samme risikofaktorene som alder, overvekt og diabetes [42]. I tillegg fins der en rekke tilstander som kan føre til både arteriell og venøs tromboembolisk hendelse: hyperhomocysteinemi, faktor V Leiden og protrombin mutasjon, antifosfolipid antistoffer, myeloproliferative sykdommer, bivirkninger av kjemoterapi blant annet. Prandoni et al oppsummerer i deres review artikkel "*Links between arterial and venous disease*" fra 2007 [42] resultatene fra 5 ulike studier hvor man har sett på risiko for arterielle kardiovaskulære hendelser i etterkant av VTE. Til sammen viser de 5 studiene at pasienter med idiopatisk VTE er under økt risiko for symptomatisk aterosklerose og arteriell kardiovaskulær hendelse i etterkant. Det motsatte, at aterosklerose predisponerer for utvikling av VTE, har man ingen bevis for, men man har vist at asymptomatisk aterosklerose ikke øker risiko for VTE. Prandoni et al vektlegger at det er nødvendig med flere studier på dette feltet.



## **4.0 Hensikt og hypotese**

Det er ikke tidligere vist i noen studier om pasienter med hjerteinfarkt med normale koronarkar påvist ved angiografi har økt insidens av cancer og derav en hyperkoagulabel tilstand som forklaring på hendelsen. Det er heller ikke tidligere sett på om denne pasient gruppen har økt forekomst av dyp vene trombose. Hvorvidt det er etiologiske forskjeller mellom pasienter med NSTEMI eller STEMI og normale kar har aldri vært undersøkt.

Hensikten med denne studien å undersøke om pasienter med hjerteinfarkt og normale koronarkar har økt forekomst av kreft, som et uttrykk for en hyperkoagulabel tilstand forårsaket av en premalign/ malign sykdom. I tillegg vil vi se om det er en sammenheng mellom tromboser på venøs og arteriell side hos denne pasient gruppen. Vi vil også se på om det er andre etiologiske faktorer som kan forklare trombose tendens i normale koronar kar.

## **5.0 Materiale og Metode**

### ***5.1 Valg av forskningsdesign og metode***

Pasienter som innlegges Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) med akutt hjerteinfarkt og gjennomfører angiografi registreres i et eget angiografi/PCI register. Med utgangspunkt i dette registeret finner man at det mellom januar 2005 og august 2009 ble utført angiografi på 51 pasienter med STEMI og 304 pasienter med NSTEMI, der pasientene fikk påvist angiografisk normale koronarkar. Normalt angiogram er definert som helt glattveggede koronarkar eller veggforandringer som ikke innsnevrer karets lumen med mer enn 30 %.

Journalene til pasientene ble gjennomgått og det ble samlet data både før og etter hendelsen (vedlegg 1-registrerings skjema). Designet var således både retrospektiv og prospektiv. Siden UNN gjør angiografi på pasienter fra hele Nord-Norge, mens pasientenes journaler hovedsakelig ligger hos lokalsykehusene, hadde vi dessverre ikke tilgang til alle pasientjournalene.

## **5.2 Utvalg**

Pasienter i aldersgruppen 20-60 år ble inkludert. Hos eldre pasienter er sannsynligheten for aterosklerotiske forandringer i koronarkarene stor selv om det ikke kan vises angiografisk, vi valgte derfor å ekskludere pasienter over 60 år.

Videre inklusjonskriterium var at hjerteinfarkt måtte være dokumentert ved økning i troponin og CK-MB sammen med klinikk eller iskemiske EKG-forandringer. Etter å ha gjennomgått journalene til alle pasientene og ekskludert de som var for gamle eller ikke hadde dokumentert hjerteinfarkt, satt vi igjen med 31 pasienter med STEMI og 113 pasienter med NSTEMI. Alle pasientene ble registrert med hensyn på forekomsten av kreft før og etter hendelsen og forekomsten av venøs tromboembolisme før og etter. Andre karakteristika som risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser som røyking, diabetes, hypertensjon, kjent arvelig disposisjon for hjertekarsykdom ble og registrert, samme med EF, BMI, kjent bindevevssykdom eller KOLS.

## **5.3 Statistikk**

Statistisk analyse ble utført ved bruk av SPSS versjon 16.0. Kontinuerlige variabler ble sjekket for normalfordeling. Statistisk signifikans mellom kategoriske variabler er beregnet ved hjelp av  $\chi^2$ -test, og  $p < 0,05$  betraktes som statistisk signifikans. For kontinuerlige variabler er det benyttet t-test for beregning av statistisk signifikans.

## **5.4 Etiske betraktninger**

Studien ble godkjent av den regionale komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK), Nord Norge. Resultatet fra studien kan ikke spores tilbake til pasient. Alle pasientopplysninger på registeringskjemaet ble anonymisert med nummer i stedet for personopplysninger.

# **6.0 Resultater**

## **6.1 Karakteristika**

Pasientmaterialet besto av til sammen 144 pasienter, 31 pasienter med STEMI og 113 pasienter med NSTEMI, som ved koronar angiografi hadde fått påvist normale koronarkar etter infarkt. Som vist i tabell 1 fikk vi ved å ekskludere pasienter over 60 år, en gjennomsnittsalder på henholdsvis  $51 \pm 7$  og  $49 \pm 8$  år. Det viste seg å være en

signifikant høyere andel menn enn kvinner både blant STEMI pasientene og NSTEMI pasientene, med p lik henholdsvis 0,007 og 0,001. Det var en signifikant høyere andel røykere blant STEMI pasientene i forhold til blant NSTEMI pasientene. Gruppen med NSTEMI viste seg å ha signifikant høyere forekomst av hyperlipidemi. Når det gjelder forekomsten av diabetes, hypertensjon og arvelig disposisjon for hjertekarsykdom var det ingen signifikant forskjell mellom STEMI og NSTEMI pasientene. Alle pasientene med STEMI hadde brystmerter i forløpet, mens 5,3 % av NSTEMI pasientene hadde ikke brystmerter. Det var heller ingen signifikant forskjell i forekomsten av KOLS mellom pasientgruppene.

Tabell 2 viser gjennomsnittlig blodprøve svar ved innleggelse til henholdsvis STEMI og NSTEMI pasientene. STEMI pasientene hadde signifikant høyere verdi av leukocytter og trombocytter i forhold til NSTEMI pasientene. Tabell 3 viser hvilken medisinsk behandling STEMI og NSTEMI pasientene ble skrevet ut med etter hendelsen. Tabellen viser at det var lite som skilte disse to pasientgruppene, med unntak av at signifikant flere av STEMI pasientene mottok betablokker og albyl-E.

## ***6.2 Forekomst av kreft og VTE i løpet av oppfølgingstiden***

Forekomsten av kreft og VTE blant STEMI og NSTEMI pasientene er illustrert i tabell 4. Oppfølgingstiden varierte mellom 5 år og 5 mnd (median oppfølgingstid var 2 år og 6 mnd). Det viste seg at svært få av pasientene med hjerteinfarkt og normale koronarkar fra før av hadde en kreftdiagnose eller fikk diagnostisert kreft i løpet av oppfølgingstiden.  $\chi^2$ -test viste ingen statistisk signifikant forskjell ( $p = 0,065$ ) i kreftforekomsten mellom STEMI og NSTEMI pasientene før og etter den koronare hendelsen. Blant STEMI pasientene var det tre tilfeller av kreft diagnostisert før hjerteinfarkt (tabell 4). Av disse var det en pasient med Cancer Coli Duke C, en med ovarial cancer, mens den siste pasienten hadde en svulst av ukjent malignitetspotensiale (pasienten døde før svulsten lot nærmere klassifiseres). To av STEMI pasientene fikk en kreftdiagnose i etterkant av hjerteinfarkt. En ble diagnostisert med basalcellecarcinom av infiltrerende type, og en med menigeom av ukjent malignitetspotensiale da der var gjennomvekst av bein. Tid fra koronarhendelse til kreftdiagnose var henholdsvis 1 år og 2 mnd. Av NSTEMI pasientene hadde tre en kreftdiagnose på innleggelsestidspunktet for angiografi (tabell 4), det dreide seg om ett tilfelle av malignt melanom, ett tilfelle av corpus cancer og ett tilfelle med basalcellecarcinom. Etter hjerteinfarkt var det to av

NSTEMI pasientene som fikk diagnostisert kreft, derav ett tilfelle med lungekreft og ett tilfelle med akutt myelogen leukemi, type M3. Tid fra koronarhendelse til kreftdiagnosen var her henholdsvis 2 år og 10 mnd og 3 år og 7 mnd. Pasientene som hadde en kreftdiagnose før de ble innlagt for angiografi var i alderen 49 – 60, og pasientene som fikk en kreftdiagnose etter hjerteinfarkt var i alderen 53 – 60.

Det ble også registrert hvor mange av pasientene som tidligere hadde hatt hjerteinfarkt, og antall pasienter som fikk hjerteinfarkt i etterkant av hendelsen. Blant STEMI pasientene hadde 5 av pasientene tidligere hatt hjerteinfarkt, og der var 3 tilfeller av hjerteinfarkt etter hendelsen. Hos NSTEMI pasientene var der 14 tilfeller av hjerteinfarkt før og 5 tilfeller etter innleggelsen for hjerteinfarkt med normale koronarkar.

Av hele pasient kohorten var det bare en pasient som tidligere hadde hatt en venøs tromboembolisk hendelse i form av lungeemboli (tabell 4).

### ***6.3 Etiologiske faktorer hos pasientene med hjerteinfarkt og normale koronarkar.***

Som vist i tabell 5 fant man hos 31 av NSTEMI pasientene en mulig forklaring på hvorfor disse pasientene gjennomgikk hjerteinfarkt når de tilsynelatende hadde normale koronarkar. Hyppigst forekommende årsak var koronarspasmer, perikarditt og myokarditt. Tre av pasientene hadde samtidig symptomer og tegn på embolisering til andre organer. Tre av pasientene var ilagt i forbindelse med alkoholmisbruk innlagt med brystmerter og stigende troponin. Tre av pasientene med NSTEMI ble skrevet ut med diagnosen atrieflimmer. En pasient hadde polymyositt og en pasient fikk diagnostisert polymyositt i etterkant. To av pasientene utviklet hjerteinfarkt som følge av medikamenter gitt av helsepersonell. I det ene tilfellet ble adrenalin administrert ved en feil istedenfor atropin, ved det andre tilfellet fikk pasienten solu-cortef og adrenalin pga allergisk reaksjon med dyspné, og fikk i etterkant av det stigning av myokardenzymmer samt brystmerter. I pasientens journal er det sagt at stigningen i myokardenzymmer kunne skyldes adrenalin som ble gitt ved den allergiske reaksjonen. En av pasientene hadde kjent Systemisk lupus erytematosus (SLE). En pasient hadde mulig Takutsu kardiomyopati. En av pasientene med NSTEMI fikk ved angiografi påvist "myocardial brigding", med intramuralt forløp av distale tredjedel av LAD. En av pasientene med NSTEMI fikk påvist APC-resistens ved trombofiliutredning under oppholdet. I tillegg

var det en av pasientene med NSTEMI, med kjent KOLS st. IV som fikk hjerteinfarkt i forbindelse med KOLS eksacerbasjon, hos denne pasienten ble det sagt at hjerteenzym stigningen muligens kunne forklares av hypoksi i forbindelse med eksacerbasjon.

Ingen av STEMI pasientene med normal angiografi ble utskrevet med en mulig forklaring på hendelsen. Ved å gå gjennom blodprøvesvarene ved innleggelse fant vi imidlertid trombocytose, trombocytter over 500, hos tre av pasientene. Til sammen ble 78,5 % av pasientene utskrevet uten at det i journalen var angitt en mulig bakenforliggende og /eller medvirkende årsak til hvorfor de fikk hjerteinfarkt når angiografi viste normale koronarkar.

#### **6.4 Dødelighet.**

I løpet av oppfølgingstiden (avsluttet desember 2009) døde 2 av de 113 NSTEMI pasientene (1,8 %), mens 3 av 31 STEMI (10,6 %) pasientene døde. Dødsårsak hos STEMI pasientene var ovarialcancer, multiorgansvikt som følge av septisk embolisering til hjerne, hjerte, nyre og milt, sekundært til aortaklaff endokarditt forårsaket av *Staphylococcus aureus*, og ukjent årsak, men der pasienten var multimorbid med atrie septum defekt (ASD) med mulig Eisenmenger syndrom, lungetumor med ukjent malignitetspotensiale og anorexia nervosa. Den ene av de to NSTEMI pasientene som døde ilt oppfølgingstiden døde av respirasjonssvikt som følge av aspirert ventrikelinnhold med underliggende cerebralt infarkt som følge av sepsis med endokarditt og septisk embolisering. Den andre pasienten hadde ukjent dødsårsak, men siden pasienten hadde polymyositt med ledsagende hjerte- og lungesvikt er det nærliggende å tro at dette var årsak/ eller medvirkende årsak. Det er oppsiktsvekkende at to av pasientene døde som følge av septisk embolisering.

### **7.0 Diskusjon**

Hensikten med denne studien var å se på forekomsten av kreft hos hjerteinfarkt pasienter med normale koronarkar, for å se om den hyperkoagulable- og protrombotiske tilstanden som kreft gir, kunne være en mulig forklaring på hendelsen. I tillegg har man ikke tidligere vist en sammenheng mellom tromboser på arterie og venesiden hos denne pasientgruppen. Det viste seg derimot at svært få av pasientene hadde eller fikk en kreftdiagnose i løpet av oppfølgingstiden. Vi fant heller ingen økt innsidens av VTE hos

denne pasientgruppen. Mest sannsynlig er det andre etiologiske faktorer som forklarer trombosetendens hos denne pasientgruppen.

Koronarspasmer, perikarditt og myokarditt var de hyppigst forekommende etiologiske faktorene til hjerteinfarkt med normale koronarkar i vårt pasientmateriale. Dette samsvarer med tidligere studier gjort på denne pasientgruppen [12, 43]. Hos 78,5 % av pasientene fant man ingen medvirkende eller bakenforliggende årsak. Studier gjort på denne pasientgruppen har vist at man ofte ikke klarer identifisere årsaken bak hendelsen. Årsaken til hjerteinfarkt med normale koronarkar forblir idiopatisk hos 49 – 67 % av pasientene [12, 43].

I denne studien ble pasienter over 60 år ekskludert, derfor vil forekomsten av kreft i vårt pasientmateriale være lavere enn om høyere aldersgrupper ble inkludert. I Norge i dag blir alle tilfeller av kreft registrert i kreftregisteret. Kreftregisteret har som formål å kartlegge utbredelsen av kreft i landet og endringer over tid. I 5-årsperioden 2005 – 2009 var aldersspesifikke insidensrate for kvinner i aldersgruppen 45 – 59 år: 421 – 803 / 100 000, mens den for menn i samme aldersgruppe var: 221 – 827 / 100 000 [44]. Om man ser på ser nærmere statistikken fra Kreftregisteret ser man at den aldersspesifikke insidensraten øker etter 60 år til 1412 – 3884/ 100 000 (aldersgruppe 60 – 84 år) [44]. Våre tall på baserer seg på et lite pasientmateriale det er derfor vanskelig å sammenligne kreftforekomsten med statistikk fra kreftregisteret.

## **7.1 Karakteristika**

NSTEMI pasientene hadde signifikant høyere forekomst av hyperlipidemi sammenlignet med STEMI pasientene (tabell 1). Hyperlipidemi ble i denne studien definert som påvist hyperlipidemi ved innleggelse eller bruk av serum-lipid senkende midler. Det er da interessant at STEMI pasientene hadde en tendens til høyere målt verdi av LDL ved innleggelse ( $p=0,051$ ) (tabell 2). Andre studier har vist at hjerteinfarkt pasienter med normale koronarkar har en signifikant lavere forekomst av hyperlipidemi sammenlignet med hjerteinfarkt pasienter med koronare stenoser [43], men disse studiene har ikke skilt mellom STEMI og NSTEMI pasienter. Hyperlipidemi, og spesielt forhøyet nivå av LDL, regnes som en anerkjent risikofaktor for koronarkar sykdom [45].

Som vist i tabell 4 kan det se ut som at det blant NSTEMI pasientene var flere tilfeller av tidligere infarkt, sammenlignet med STEMI pasientene, og det kan virke som

om NSTEMI pasientene har en høyere tendens til reinfarkt. Det samme gjelder ikke for STEMI pasientene, men det lave antall pasienter gjør at man ikke kan si dette med sikkerhet. NSTEMI pasientens høyere tendens til reinfarkt kan skyldes mikrovaskulær aterosklerose som ikke var synlig ved angiografi. At NSTEMI pasientene hadde en høyere forekomst av hyperlipidemi understøtter teorien om at pasientene kan ha hatt mikrovaskulær aterosklerose, som igjen kan gi økt risiko for reinfarkt. En annen teori er at NSTEMI pasientene har en høyere tendens til reinfarkt på grunn av en hyperkoagulabel tilstand. Nyere studier har vist at pasienter med metabolsk syndrom, en tilstand som blant annet innebærer dyslipidemi og insulin resistens, også har en protrombotisk profil på koagulasjonsfaktorene [45]. Mekanismen bak er ikke fullstendig kjent, men det er blant annet vist signifikant høyere nivå av sirkulerende tissue faktor (TF) aktivitet hos pasienter med hyperlipidemi sammenlignet med friske personer [46, 47].

STEMI pasientene hadde signifikant høyere leukocytter og trombocytter ved innleggelse (tabell 2). Dette samsvarer med det som tidligere er vist i andre studier, at STEMI pasientene har signifikant høyere verdier av inflammatoriske markører sammenlignet med NSTEMI pasientene [48]. Det må nevnes at disse studiene er gjort på pasienter med hjerteinfarkt og koronare stenoser, men ut fra vår studie ser dette altså ut til og også gjelde pasienter med hjerteinfarkt uten koronare stenoser.

Som vist i tabell 3 ble de fleste av STEMI pasientene utskrevet med standard medisinsk behandling for koronarkar sykdom, det er også dette som er anbefalt da man antar disse pasientene er under økt risiko for akutt koronar syndrom [49]. Det at det var færre av NSTEMI pasientene som mottok samme medisinsk behandling skyldes sannsynligvis at man hos flere av disse pasientene konkluderte med andre etiologiske faktorer som perikarditt og myokarditt.

## ***7.2 Etiologiske faktorer***

### ***7.2.1 Alkohol og vasospasmer***

Massivt alkoholinntak er foreslått som mulig årsak hos 3 av NSTEMI pasientene i vår kohorte. Avhengig av konsentrasjonen kan etanol føre til vasokonstriksjon av koronarkarene, vasospasme og iskemi [50].

### **7.2.2 Røyking**

I vårt materiale var det en signifikant høyere andel røykere blant STEMI pasientene i forhold til blant NSTEMI pasientene. Røyking er en anerkjent risikofaktor for kardiovaskulær sykdom, og er assosiert med økt risiko for hjerteinfarkt og plutselig hjertedød [51]. Studier har vist at røyking skaper en endotelial dysfunksjon gjennom hele sirkulasjonen [52]. Mekanismen bak er ikke fullstendig kjent, men økende antall bevis sier det skyldes en ubalanse mellom økt oksidativt stress og svekket antioksidant forsvar, hvor særlig inaktivering av NO av superoxide og andre reaktive oksygen ”species” er med på å bidra til endotelial dysfunksjon [53].

Røyking er en risikofaktor for koronare vasospasmer [54]. I vårt materiale ble 5 av 113 NSTEMI pasienter skrevet ut med koronar vasospasme som årsak til den koronare hendelsen. Kun en av disse fem pasientene var røyker ved innleggelsen. Hos en av pasientene var det ikke registrert om pasienten var røyker eller ikke, og en av pasientene, som var ikke-røyker, hadde mulig psykofarmaka induserte vasospasmer som årsak til hjerteinfarkt. Det sist nevnte tilfellet dreide seg om akutte brystmerter under innleggelse for intoksikasjon med benzodiazepiner og ketorax. Etter angiografi som viste normale koronarkar ble det konkludert med psykofarmaka induserte koronarspasmer med forbigående/trombotisk okklusjon. For verken benzodiazepiner eller ketorax er vasospasmer en velkjent bivirkning i følge fellekatalogen [55].

Røyking har en protrombotisk effekt og fører blant annet til endringer i platefunksjonen med økt tendens til aggregabilitet [56], og høyere nivå av fibrinogen sammenlignet med ikke røykere og eks-røykere [57]. Det er og vist en sterk assosiasjon mellom antall sigaretter røkt hver dag og sirkulerende TF aktivitet [47]. I tillegg vil økt antall røde blodceller, hematokrit, blodets viskositet og den stadige inflammatoriske prosessen røyking medfører, være med på å bidra til den protrombotiske prosessen røyking er assosiert med [58]. I vårt pasientmateriale var fibrinogen målt hos til sammen 22 pasienter, men vi kunne ikke finne en statistisk signifikant forskjell i fibrinogennivået mellom røykere og ikke-røykere målt ved innleggelse.

At røyking er vanligere hos pasienter som presenterer seg med STEMI sammenlignet med pasienter med NSTEMI er beskrevet tidligere. Björk et al fant i deres studie fra 2009, basert på 90 000 innleggelser med akutt hjerteinfarkt i svenske sykehus, en økt forekomst av røyking blant pasienter med STEMI sammenlignet med NSTEMI. Denne forskjellen var signifikant også etter justering for alder, hypertensjon,



diabetes, tidligere revaskularisering og medikamentell behandling. De viste at røyking var sterkt assosiert med at pasientene presenterte seg med STEMI, spesielt blant kvinner og yngre pasienter (<65 år). De konkluderte ut i fra dette at røyking er en uavhengig determinant for å presentere seg med STEMI i forhold til NSTEMI, særlig blant yngre pasienter og kvinner, og at røyking er en av de viktigste risikofaktorene for å presentere seg med ett større infarkt [59]. Dette er også vist i andre studier [60]. Björk et al fant ingen forskjell i risikoen for å presentere seg med STEMI mellom pasienter som var tidligere røykere (>1 mnd siden de sluttet) og pasienter som aldri hadde røkt. Som mulig forklaring på dette har man sett at risikoen for kardiovaskulær sykdom forbundet med røyking reduseres raskt etter man har sluttet å røyke [61]. Ut i fra dette postulerer Björk et al at de kortsiktige effektene røyking har, på blant annet koagulasjon- og fibrinolyse systemet, er mer viktig enn den langsiktige effekten på utvikling av aterosklerose.

### **7.2.3 Embolisering.**

Som tidligere nevnt hadde tre av pasientene med NSTEMI samtidig tegn på embolisering til andre organer. En av disse pasientene, en mann på 37, hadde samtidig symptomer på embolisering til venstre overekstremitet i form av kalde, blåligmispfargede fingre, smerter i armen, nedsatt kraft og nummenhetsfølelse. Diverse undersøkelser ble gjort for å finne årsaken, men ekko cor avslørte ingen åpenbar embolikilde, CT thorax viste ingen patologi, angiografi av venstre overekstremitet viste ingen synlige embolier, og blodprøver med hensyn på trombofili var alle normale. De andre to tilfellene av embolisering dreide seg om symptomer på TIA samtidig som markørstigning og EKG endringer. Begge pasientene ble utredet med tanke på eventuelle embolikilder ved ekko cor og UL carotis uten at man fant noe, og også hos disse to pasientene var trombofili-prøvene normale, forutenom en svak økning i serum-homocystein hos den ene pasienten og positiv Cardiolipin IgG hos den andre pasienten. Her har vi altså tre pasienter som samtidig som de innfridde infarktkriteriene også hadde symptomer på embolisering til andre organer, uten at man fant en åpenbar forklaring på hendelsene. Om embolisering er en etiologisk faktor ved hjerteinfarkt med normale koronarkar er diskutert i litteraturen. Teoretisk sett disponerer klaffesykdom, endokarditt og murale tromber for embolisering til hjertet med påfølgende hjerteinfarkt [20]. Samtlige av disse tre pasientene ble nøye utredet for eventuelle embolikilde uten at man fant det.

### **7.2.4 Polymyositt**

Et noe overraskende funn var at to av pasientene med NSTEMI og angiografisk normale koronarkar hadde diagnosen Polymyositt. Polymyositt er en ervervet kronisk, inflammatorisk myopati, som affiserer tverrstripet muskulatur. Det er en sjelden sykdom med en årlig innsidens på 5-10/1 000 000. Tilstanden er klinisk karakterisert ved symmetrisk kraftnedsettelse i proksimal ekstremitetsmuskulatur, men kan også affisere lunge, hjerte, tarm og øsofagus. Patologisk er det en inflammatorisk sykdom med betennelsesinfiltrater av CD8+ T-lymfocytter i endomysiet. I biopsier er det funnet økt uttrykk av cytokiner som TNF  $\alpha$ , IL-6 og IL-15 [62]. Den ene av pasientene hadde på tidspunktet for angiografi allerede hatt polymyositt diagnosen i 8 år, og hadde både hjerte- og lunge affeksjon i form av respirasjonssvikt og hjertesvikt. Ekko cor hos denne pasienten viste dilaterte ventrikler og nedsatt funksjon i begge ventrikler, som tegn på dilatert kardiomyopati. Denne pasienten døde ila oppfølgingstiden, men eksakt dødsårsak er ukjent. Den andre pasienten fikk polymyositt diagnosen 18 mnd etter han var til angiografi pga NSTEMI. Det skal nevnes at markør stigningen kom samtidig som anfall med atrieflimner. Begge pasientene hadde glattveggede koronarkar, helt uten veggforandringer.

Polymyositt affiserer primært skjelettmuskulatur, men i 6-75 % av tilfellene, avhengig av definisjon, vil hjertet også affiseres. De vanligste kardiovaskulære manifestasjonene er hjertesvikt, ledningsforstyrrelser og koronarkarsykdom. Ekstramuskulære affeksjoner er assosiert med dårligere prognose hos polymyositt pasientene, og kardiovaskulære manifestasjoner er vanligste årsak til død av polymyositt [63]. Hjerteraffeksjon er hyppigst forekommende ved avansert og langtkommende tilfeller av polymyositt, men det er rapportert om enkelte pasienter med hjerterytmeforstyrrelser i opptil tre år i forkant av kliniske symptomer og laboratoriemessige funn på polymyositt [64]. Odabasi et al rapporterte i deres artikkel fra 2009 om to pasienter som presenterte seg med kardielle manifestasjoner der den bakenforliggende årsaken viste seg å være polymyositt. Den ene av disse pasientene presenterte seg med hjertesvikt, en av de vanligste komplikasjonene ved mer avansert polymyositt. Mens den andre pasienten presenterte seg med symptomer og funn (både ekg-endringer og hjerteenzymstigning) på et hjerteinfarkt, men angiografi viste helt normale koronarkar. Polymyositt diagnosen ble i begge tilfeller stilt under sykehusoppholdet i forbindelse med hjerteinfarkt. [65]

### **7.2.5 Myocardial bridging.**

Myocardial bridging er en medfødt anomali av koronarkarene der et segment av et av de store epicardielle karene forløper intramuralt gjennom myokardium. Dette medfører kompresjon av koronarkaret i systolen. Dette oppfattes som en benign tilstand, men er assosiert med blant annet iskemi, akutt koronar syndrom, arytmier, koronarspasmer og nedsatt venstre ventrikel funksjon. Frekvensen av tilstanden varierer fra 40 – 80 % i obuksjonsstudier til 0,5 – 16 % i angiografiske studier [66]. Tilstanden kan gi hjerteinfarkt ved at vasospasme, takykardi eller hard fysisk aktivitet gir en plutselig innsnevring av det segmentet av karet som er dekket med myokard [17]. Det er òg beskrevet tilfeller der det under hard fysisk aktivitet har oppstått trombedannelse i det intramurale segmentet som igjen medførte hjerteinfarkt [67]. I området under en ”myocardial bridge” finner man mindre aterosklerose, mens karet proksimalt er som regel mer utsatt for aterosklerose [66]. I vårt materiale hadde en av NSTEMI pasientene denne tilstanden, pasienten hadde intramuralt forløp av distale tredjedel av LAD, noe som gav lett systolisk avklemming, ved angiografi så man kun minimale veggforandringer. I materialet til Kang et al var ”myocardial bridge” årsaken til hjerteinfarkt med normale koronarkar hos 8 % av pasientene [12].

### **7.2.6 Bindevevssykdommer.**

I vårt pasientmateriale var det en av pasientene med NSTEMI som hadde kjent SLE. Pasienten var 48 år og hadde hatt SLE diagnosen i 9 år, 2 år tidligere gjennomgikk pasienten et miltingfarkt. Flere studier har vist at pasienter med SLE kan få hjerteinfarkt til tross for normale koronarkar [43, 68]. SLE er en kronisk inflammatorisk, autoimmun sykdom som er karakterisert med en rekke kliniske manifestasjoner inkludert økt produksjon av autoantistoffer [69]. Disse pasientene har betydelig økt risiko for utvikling av kardiovaskulær sykdom og hjerteinfarkt [70]. Hos 30 % av SLE pasientene finner man antifosfolipid antistoffer som gir økt risiko for utvikling av arteriell og venøs trombose [71], dette kan være årsaken til utviklingen av hjerteinfarkt med normale koronarkar hos disse pasientene.

### **7.2.7 Hyperkoagulopati**

En av pasientene med NSTEMI og normale koronarkar fikk ved trobafiliutredning påvist APC-resistens. Aktivert protein C (APC) fungerer normalt som antikoagulant,

ved at den med protein S som kofaktor inaktiverer aktivert faktor V og VIII, og er på den måten med på å opprettholde den fine balansen i hemostasen. De fleste tilfeller av APC-resistens skyldes en punktmutasjon i genet for faktor V (Leiden-mutasjon), som gjør at APC ikke klarer å inaktivere aktivert faktor V [72]. Om det ble gjort genetisk testing for faktor V Leiden mutasjon på denne pasienten fremkommer ikke i pasientens journal. APC-resistens er nokså vanlig og man antar at 3 - 7 % av den norske befolkningen er heterozygot for faktor V Leiden mutasjon, mens 0,02 – 0,13 % er homozygot [72]. En pasient som er heterozygot for mutasjonen vil ha en 7 ganger økt risiko for venøs tromboembolisk hendelse sammenlignet med normalbefolkningen [73], mens en homozygot pasient vil ha opptil 80 ganger økt risiko [74]. Risikoen for utvikling av arteriell trombose er ikke like uttalt, men studier har vist at forekomsten av faktor V Leiden mutasjon og protrombin G20210A er økt hos pasienter under 50 som går hjerteinfarkt uten at det påvises signifikante stenoser ved angiografi [18]. Det kan nevnes at det ikke er vist noen assosiasjon mellom faktor V Leiden mutasjon og hjerteinfarkt hos pasienter med påvisbar aterosklerotiske forandringer i koronarkarene [75].

### **7.3.1 Svakheter ved studien.**

En av svakhetene ved studien er den korte oppfølgingstiden. Oppfølgingstiden varierte mellom 5 år og 5 mnd (median oppfølgingstid var 2 år og 6 mnd). Som tidligere nevnt er risikoen for å utvikle kreft økt i opptil 10 år etter en venøs tromboembolisk hendelse [26], og gitt at hjerteinfarkt med normale koronarkar er forårsaket av en hyperkoagulabilitetstilstand som igjen er forårsaket av en premalign tilstand, kunne det hendt at vi fant flere tilfeller av kreft ved lengre oppfølgingstid. I tillegg er pasientmaterialet lite da dette er en relativt sjelden tilstand.

En annen svakhet er at studien er basert på journalgjennomgang, det er derfor ikke alltid de dataene vi var interessert i var tilgjengelig. Ideelt sett skulle man prospektivt ha fulgt pasientene med klinikk og blodprøvetakning.

Den tredje svakheten med denne studien er at man ikke har hatt tilgjengelig all informasjon om pasienten ved å kun ha tilgang til pasientens journal på UNN. UNN Tromsø mottar pasienter til koronar angiografi fra hele Nord-Norge, mens annen behandling eller kreftdiagnostikk kan ha foregått på lokalsykehus uten at dette er anført i de journalene som er blitt gjennomgått ved denne studien. Det samme gjelder blant

annet dødsårsak, med mindre pasienten døde på UNN finner man den ikke i pasientens journal.

### **7.3.2 IVUS.**

Hos pasienter med angiografisk normale koronararterier vil intravaskulær ultralyd (IVUS) kunne avsløre eventuell ekstraluminal karsykdom. Mens angiografi gir kun en to-dimensjonal fremstilling av karlumen, vil man ved IVUS kunne si noe om lumens areal, plakkets størrelse, fordeling og sammensetning [76]. I vårt pasientmateriale ble ikke IVUS benyttet på noen av pasientene med angiografisk normale koronararterier. Poyet et al publiserte i 2010 en studie der de hadde utført IVUS på 17 pasienter innlagt med STEMI eller NSTEMI der angiografi, gjort innen 72 timer, ikke kunne påvise lesjoner >30%. Studien viste at man ved hjelp av IVUS klarte å detektere en diskret lesjon, som uttrykk for mulig distal embolisering av en fersk trombose, hos alle pasientene og hos 76,4 % var denne proksimalt lokalisert. Forfatterne konkluderte med at til tross for normalt angiogram er disse pasientene under økt risiko for akutt koronar syndrom og bør få standard behandling for koronarkar sykdom med betablokkade, statiner og platehemmere. [49]

## **8.0 Konklusjon**

I denne studien finner vi at hjerteinfarkt der angiografi viser normale koronarkar forekommer hyppigere hos menn enn hos kvinner, både ved STEMI og NSTEMI. Det er en høyere andel røykere blant STEMI pasientene. Kun et fåtall av pasientene utviklet kreft i løpet av oppfølgingstiden, og det er heller ingen økt forekomst av VTE i denne pasientgruppen. Mest sannsynlig er det andre etiologiske faktorer som forklarer trombosetendens hos denne pasientgruppen, i vårt pasientmateriale var koronare vasospasmer, pericarditt og myocarditt hyppigst forekommende. Videre studier vil være nødvendig for å finne etiologien bak denne tilstanden. Det kunne vært interessant å koblet seg opp mot data fra kreftregisteret for å få en nøyaktig insidens av kreft i denne pasientgruppen. Videre kunne man så gjort en matchet case-controll studie for å sammenligne infarktpasienter med og uten aterosklerose.

## 9.0 Tabeller

Tabell 1: Baseline karakteristika.

	<b>STEMI n = 31</b>	<b>NSTEMI n = 113</b>	<b>p-verdi</b>
<b>Alder, år (SD)</b>	50,9 (± 6,78)	49,4 (± 8,42)	Ikke signifikant
<b>Kjønn<sup>1</sup> %</b>			
<b>Menn (n)</b>	74,2 % (23)	65,5 % (74)	Ikke signifikant
<b>Kvinner (n)</b>	25,8 % (8)	34,5 % (39)	
<b>Brystsmerter % (n)</b>	100% (31)	94,7% (107)	Ikke signifikant
<b>Diabetes % (n)</b>	10,0 % (3)	13,3 % (15)	Ikke signifikant
<b>Røyking %<sup>2</sup> (n)</b>	80,6 % (25)	55,0 % (61)	p = 0.012
<b>Hypertensjon<sup>3</sup> % (n)</b>	35,7 % (10)	30,0 % (33)	Ikke signifikant
<b>Hyperlipidemi<sup>4</sup> % (n)</b>	35,5 % (11)	61,1% (69)	p = 0.014
<b>Arv<sup>5</sup> % (n)</b>	54,8% (17)	42,2% (46)	Ikke signifikant
<b>KOLS % (n)</b>	12,9% (4)	4,4%(5)	Ikke signifikant

1: Ingen statistisk signifikans i kjønnsfordeling mellom gruppene, men det er statistisk signifikant forskjell mellom kjønn innad i gruppene, flere menn enn kvinner med p = 0,007 for STEMI og p = 0,001 for NSTEMI.

2: Tidligere røykere er definert som ikke-røykere dersom det var >1mnd siden de sluttet.

3: Hypertensjon definert som BT over 140/90 eller antihypertensivbehandling.

4: Hyperlipidemi definert som påvist hyperlipidemi eller bruk av serumlipidsenkende midler ved innleggelse

5: Arvelig disposisjon for hjerteinfarkt; definert som hjerteinfarkt hos førstegradslektning under 60 år.

Tabell 2: Blodprøver ved innleggelse, oppgitt som gjennomsnitt og ved standardavvik.

<b>Blodprøver ved innleggelse. (gj.snitt) (SD)</b>	<b>STEMI n=31</b>	<b>NSTEMI n=113</b>	<b>p-verdi</b>
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	13,8 (1,6)	14,2 (1,3)	Ikke signifikant
<b>Leukocytter (x 10<sup>9</sup>/L)</b>	12,1 (4,5)	8,5 (3,2)	0,0000
<b>Trombocytter (x 10<sup>9</sup>/L)</b>	332 (118)	256 (68)	0,002
<b>Kolesterol (mmol/L)</b>	4,9 (1,3)	4,7 (1,1)	Ikke signifikant
<b>LDL(mmol/L)</b>	3,4 (1,2)	2,9 (1,0)	0,051
<b>HDL(mmol/L)</b>	1,3 (0,4)	1,2 (0,3)	Ikke signifikant
<b>Fibrinogen<sup>1</sup> (g/L)</b>	5,38 (3,3)	3,78(0,65)	Ikke signifikant
<b>D-dimer<sup>2</sup> (µg/ml)</b>	2,67 (2,57)	0,56 (0,19)	Ikke signifikant
<b>HbA<sub>1c</sub><sup>3</sup> (%)</b>	-	6,56 (1,59)	

1: D-dimer ble tatt på 19 av NSTEMI pasientene og 6 av STEMI pasientene.

2: Fibrinogen ble tatt på 17 av NSTEMI pasientene og 5 av STEMI pasientene.

3: HbA<sub>1c</sub> ble tatt på 8 av NSTEMI pasientene, men ingen av STEMI pasientene.

Tabell 3: Medisinsk behandling ved utskrivelse etter hjerteinfarkt.

	STEMI n =31	NSTEMI n = 113	p-verdi
<b>Betablokker</b>	27 (87,1%)	67 (59,3%)	p = 0,005
<b>Statiner</b>	29(93,5%)	91 (80,5%)	Ikke signifikant
<b>Plavix</b>	25 (80,6%)	72 (63,7%)	Ikke signifikant
<b>Albyl-E</b>	30 (96,8%)	91 (80,5%)	p = 0,049
<b>Nitrater</b>	3 (9,7%)	20 (17,7%)	Ikke signifikant
<b>ACE-hemmere</b>	9 (29,0%)	19 (16,8%)	Ikke signifikant

Tabell 4: Forekomsten av kreft, VTE og hjerteinfarkt før og etter koronar hendelse hos henholdsvis STEMI pasientene og NSTEMI pasientene.

	STEMI n = 31	NSTEMI n = 113
<b>Kreftdiagnose før</b>	3	3
<b>Kreftdiagnose etter</b>	2	2
<b>VTE før</b>	0	1
<b>Hjerteinfarkt tidligere</b>		
- siste året	1	7
- 1-2 år siden	1	5
- over 2 år siden	3	2
<b>Hjerteinfarkt etter</b>	3	5

Tabell 5: Mulig etiologiske faktorer hos hjerteinfarktpasienter med normale koronarkar

	STEMI n =31	NSTEMI n = 113
<b>Coronarspasmer</b>	0	5
<b>Pericarditt</b>	0	5
<b>Myocarditt</b>	0	3
<b>Embolisering <sup>1</sup></b>	0	3
<b>Alkoholmisbruk</b>	0	3
<b>Atrieflimmer</b>	0	3
<b>Polymyositt</b>	0	2
<b>Reaksjon på legemidler <sup>2</sup></b>	0	2
<b>SLE</b>	0	1
<b>Takutsubo</b>	0	1
<b>Myocardial bridging</b>	0	1
<b>APC-resistens</b>	0	1
<b>KOLS eksacerbasjon<sup>3</sup></b>	0	1
<b>Trombocytose<sup>4</sup></b>	3	0

1: Samtidig symptomer og tegn på embolisering til andre organer, og hjerteinfarkt

2: Reaksjon på legemidler: Ved det ene tilfellet solu-cortef + adrenalin, det andre tilfellet adrenalin

3: KOLS i stadium 4, med eksacerbasjon, der markørstigningen ble antatt å skyldes hypoksi.

4: Trombocytose definert som trombocytter over 500.

## Referanser

1. Libby P, B.R., Zipes, DP, Mann DL. , *Braunwald's heart disease*. 2007, London: Saunders.
2. Wallentin, L., *Akut kranskärlssjukdom*. 2005, Stockholm: Liber.
3. Kumar, V.A., A. Fausto, N. Mitchell, R. , ed. *Robbins Basic Pathology*. 8 th ed. 2007. p 390-397.
4. Davies, M.J., *The composition of coronary-artery plaques*. N Engl J Med, 1997. **336**(18): p. 1312-4.
5. Jude, B., et al., *Relevance of tissue factor in cardiovascular disease*. Arch Mal Coeur Vaiss, 2005. **98**(6): p. 667-71.
6. Kumar, A. and C.P. Cannon, *Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I*. Mayo Clin Proc, 2009. **84**(10): p. 917-38.
7. Mizuno, K., et al., *Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 1992. **326**(5): p. 287-91.
8. Reikvam, T.P.H.K.S.A.Å., *Hjerteinfarkt i Norge 1991 - 2007*, in Nr. 8 2010, Tidsskriftet for den Norske Lægeforening.
9. Alpert, J.S., *Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries*. Arch Intern Med, 1994. **154**(3): p. 265-9.
10. Larsen, A.I., et al., *Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries*. Am J Cardiol, 2005. **95**(2): p. 261-3.
11. Ahmar, W. and J. Lefkovits, *Acute ST elevation myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries: causes and outcomes*. Int J Cardiol, 2008. **128**(1): p. 131-3.
12. Kang, W.Y., et al., *Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe?* Int J Cardiol, 2011. **146**(2): p. 207-12.
13. Terefe, Y.G., et al., *Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries in the contemporary era*. Coron Artery Dis, 2007. **18**(8): p. 621-6.
14. Gersh, B.J., et al., *Coronary artery spasm and myocardial infarction in the absence of angiographically demonstrable obstructive coronary disease*. Mayo Clin Proc, 1981. **56**(11): p. 700-8.
15. Zimmerman, F.H., G.M. Gustafson, and H.G. Kemp, Jr., *Recurrent myocardial infarction associated with cocaine abuse in a young man with normal coronary arteries: evidence for coronary artery spasm culminating in thrombosis*. J Am Coll Cardiol, 1987. **9**(4): p. 964-8.
16. Moreyra, A.E., et al., *Acute myocardial infarction in patients with normal coronary arteries after acute ethanol intoxication*. Clin Cardiol, 1982. **5**(7): p. 425-30.
17. Kacmaz, F., O. Alyan, and E. Ilkay, *Systolic total narrowing of left anterior descending coronary artery and flow interruption secondary to myocardial bridge: a rare case report and review of literature*. Clin Cardiol, 2008. **31**(10): p. 457-60.
18. Van de Water, N.S., et al., *Prevalence of factor V Leiden and prothrombin variant G20210A in patients age <50 years with no significant stenoses at*



- angiography three to four weeks after myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(3): p. 717-22.
19. Doix, S., et al., [*Factor V Leiden and myocardial infarction: a case, review of the literature with a meta-analysis*]. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2003. **52**(3): p. 143-9.
  20. Chandrasekaran, B. and A.S. Kurbaan, *Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries.* J R Soc Med, 2002. **95**(8): p. 398-400.
  21. Gonzalez, M., et al., *Acute myocardial infarction due to intracoronary occlusion after elective cardioversion for atrial fibrillation in a patient with angiographic nearly normal coronary arteries.* Am Heart J, 1981. **102**(5): p. 932-4.
  22. Lee, S.Y., et al., *Stress-induced cardiomyopathy presenting as acute myocardial infarction.* Yonsei Med J, 2002. **43**(5): p. 670-4.
  23. Trousseau, A., *Phlegmasia alba dolens.* 1865.
  24. Monreal, M., et al., *Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers.* Thromb Haemost, 1997. **78**(5): p. 1316-8.
  25. Baron, J.A., et al., *Venous thromboembolism and cancer.* Lancet, 1998. **351**(9109): p. 1077-80.
  26. Lee, A.Y. and M.N. Levine, *Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes.* Circulation, 2003. **107**(23 Suppl 1): p. I17-21.
  27. Caine, G.J., et al., *The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate.* Neoplasia, 2002. **4**(6): p. 465-73.
  28. Evensen SA., B.G., Tjønnfjord GE., Holte H., *Blodsykdommer.* 6. utgave ed. 2008.
  29. Blann, A.D. and S. Dunmore, *Arterial and venous thrombosis in cancer patients.* Cardiol Res Pract, 2011. **2011**: p. 394740.
  30. Semeraro, N. and M. Colucci, *Tissue factor in health and disease.* Thromb Haemost, 1997. **78**(1): p. 759-64.
  31. Hara, Y., M. Steiner, and M.G. Baldini, *Characterization of the platelet-aggregating activity of tumor cells.* Cancer Res, 1980. **40**(4): p. 1217-22.
  32. Toth, B., et al., *Platelet-derived microparticles and coagulation activation in breast cancer patients.* Thromb Haemost, 2008. **100**(4): p. 663-9.
  33. Hron, G., et al., *Tissue factor-positive microparticles: cellular origin and association with coagulation activation in patients with colorectal cancer.* Thromb Haemost, 2007. **97**(1): p. 119-23.
  34. Rauch, U. and S. Antoniak, *Tissue factor-positive microparticles in blood associated with coagulopathy in cancer.* Thromb Haemost, 2007. **97**(1): p. 9-10.
  35. Zwicker, J.I., et al., *Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy.* Clin Cancer Res, 2009. **15**(22): p. 6830-40.
  36. Bick, R.L., *Cancer-associated thrombosis.* N Engl J Med, 2003. **349**(2): p. 109-11.
  37. Pober, J.S., *Warner-Lambert/Parke-Davis award lecture. Cytokine-mediated activation of vascular endothelium. Physiology and pathology.* Am J Pathol, 1988. **133**(3): p. 426-33.
  38. Lip, G.Y., B.S. Chin, and A.D. Blann, *Cancer and the prothrombotic state.* Lancet Oncol, 2002. **3**(1): p. 27-34.
  39. Deppisch, L.M. and A.O. Fayemi, *Non-bacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic correlations.* Am Heart J, 1976. **92**(6): p. 723-9.

40. Giray, S., et al., *Recurrent ischemic stroke as an initial manifestation of an concealed pancreatic adenocarcinoma: Trousseau's syndrome*. Chin Med J (Engl), 2011. **124**(4): p. 637-40.
41. Haerem, J.W., *Sudden, unexpected coronary death. The occurrence of platelet aggregates in the epicardial and myocardial vessels of man*. Acta Pathol Microbiol Scand Suppl, 1978(265): p. 1-47.
42. Prandoni, P., *Links between arterial and venous disease*. J Intern Med, 2007. **262**(3): p. 341-50.
43. Da Costa, A., et al., *Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram; a 3-year follow-up study of 91 patients*. Eur Heart J, 2001. **22**(16): p. 1459-65.
44. *Cancer in Norway 2009*. 30.06.2011 08.09.11]; Available from: [http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/Cancer%20in%20Norway/Cancer\\_in\\_Norway\\_2009.pdf](http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/Cancer%20in%20Norway/Cancer_in_Norway_2009.pdf).
45. Grundy, S.M., *Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome*. Am J Cardiol, 1998. **81**(4A): p. 18B-25B.
46. Meerarani, P., et al., *Atherothrombosis: role of tissue factor; link between diabetes, obesity and inflammation*. Indian J Exp Biol, 2007. **45**(1): p. 103-10.
47. Sambola, A., et al., *Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity*. Circulation, 2003. **107**(7): p. 973-7.
48. Di Stefano, R., et al., *Inflammatory markers and cardiac function in acute coronary syndrome: difference in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and in non-STEMI models*. Biomed Pharmacother, 2009. **63**(10): p. 773-80.
49. Poyet, R., et al., *Coronary wall characteristics after myocardial infarction without significant coronary angiographic lesion: an intravascular ultrasound study*. Acta Cardiol, 2010. **65**(6): p. 627-30.
50. Altura, B.M., B.T. Altura, and A. Carella, *Ethanol produces coronary vasospasm: evidence for a direct action of ethanol on vascular muscle*. Br J Pharmacol, 1983. **78**(2): p. 260-2.
51. Doll, R., et al., *Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors*. BMJ, 2004. **328**(7455): p. 1519.
52. Tanriverdi, H., et al., *Cigarette smoking induced oxidative stress may impair endothelial function and coronary blood flow in angiographically normal coronary arteries*. Circ J, 2006. **70**(5): p. 593-9.
53. Heitzer, T., et al., *Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease*. Circulation, 2001. **104**(22): p. 2673-8.
54. Sugiishi, M. and F. Takatsu, *Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm*. Circulation, 1993. **87**(1): p. 76-9.
55. *Felleskatalogen*. 6. september 2011 [cited 2011 07.09.11]; Available from: <http://www.felleskatalogen.no/>.
56. Rival, J., J.M. Riddle, and P.D. Stein, *Effects of chronic smoking on platelet function*. Thromb Res, 1987. **45**(1): p. 75-85.
57. Kannel, W.B., R.B. D'Agostino, and A.J. Belanger, *Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study*. Am Heart J, 1987. **113**(4): p. 1006-10.

58. Ambrose, J.A. and R.S. Barua, *The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(10): p. 1731-7.
59. Bjorck, L., et al., *Smoking in relation to ST-segment elevation acute myocardial infarction: findings from the Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions*. Heart, 2009. **95**(12): p. 1006-11.
60. Polonski, L., et al., *A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database Are non-ST myocardial infarctions associated with worse long-term prognoses?* Int J Cardiol, 2010.
61. Critchley, J. and S. Capewell, *Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(1): p. CD003041.
62. Ove B Schaffalitzky de Muckadell, S.H., Hendrik Vilstrup, ed. *Medicinsk Kompendium*. 17. utgave ed. Vol. Bind 1 2009, Nyt nordisk forlag Arnold Busck. p 478-482.
63. Lundberg, I.E., *The heart in dermatomyositis and polymyositis*. Rheumatology (Oxford), 2006. **45 Suppl 4**: p. iv18-21.
64. Rechavia, E., et al., *Polymyositic heart disease*. Chest, 1985. **88**(2): p. 309-11.
65. Odabasi, Z., R. Yapundich, and S.J. Oh, *Polymyositis presenting with cardiac manifestations: Report of two cases and review of the literature*. Clin Neurol Neurosurg, 2010. **112**(2): p. 160-3.
66. Alegria, J.R., et al., *Myocardial bridging*. Eur Heart J, 2005. **26**(12): p. 1159-68.
67. Agirbasli, M., et al., *Myocardial bridge as a cause of thrombus formation and myocardial infarction in a young athlete*. Clin Cardiol, 1997. **20**(12): p. 1032-6.
68. Jim, M.H., et al., *Electrocardiographic characteristics of patients with inferior myocardial infarction but angiographically normal coronary arteries*. Int J Cardiol, 2008. **128**(1): p. 142-4.
69. Woo, K.S., et al., *Prevalence and clinical associations of lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with systemic lupus erythematosus*. Korean J Lab Med, 2010. **30**(1): p. 38-44.
70. Manzi, S., et al., *Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study*. Am J Epidemiol, 1997. **145**(5): p. 408-15.
71. Love, P.E. and S.A. Santoro, *Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance*. Ann Intern Med, 1990. **112**(9): p. 682-98.
72. *Brukerhåndbok i klinisk kjemi 2004 - Analyser*. 06.09.2005 08.09.11]; Available from: <http://www.uus.no/brukerhandbok/index.asp?bok=2&Kap=9&unit=252&par=6&boknavn=Brukerhåndbok%20i%20klinisk%20kjemi%202004>.
73. Koster, T., et al., *Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study*. Lancet, 1993. **342**(8886-8887): p. 1503-6.
74. Rosendaal, F.R., et al., *High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance)*. Blood, 1995. **85**(6): p. 1504-8.
75. Gowda, M.S., et al., *Incidence of factor V Leiden in patients with acute myocardial infarction*. J Thromb Thrombolysis, 2000. **9**(1): p. 43-5.
76. Nissen, S.E. and P. Yock, *Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications*. Circulation, 2001. **103**(4): p. 604-16.

### Registreringsskjema

Forekomst av VTE og kreft hos pasienter med hjerteinfarkt og “normale” koronar kar

KLINIKK (baseline)

Alder \_\_\_\_\_ (hele år)

Kjønn \_\_\_\_\_ (0=kvinner, 1=mann)

BT \_\_\_\_\_ (ved ankomst?)

BMI \_\_\_\_\_

EF \_\_\_\_\_ (%)

Brystsmerter(0=nei, 1=ja) \_\_\_\_\_

EKG forandringer (0=nei, 1=ja , 2=ST elevasjoner) \_\_\_\_\_

Ekko funn(0=nei, 1=ja) \_\_\_\_\_

Hvis ja, hvilke: \_\_\_\_\_

Angiofunn ((0=nei, 1=ja) \_\_\_\_\_

Hvis ja: \_\_\_\_\_ (1= 1 åre, 2=2årer, 3=3 eller flere årer)

Hvis nei: IVUS utført: \_\_\_\_\_(0=nei, 1=ja)

Hvis ja: \_\_\_\_\_(0=ingen aterosklerose påvist, 1=signifikant aterosklerose påvist)

RISIKOFAKTORER (0=nei, 1=ja)

Diabetes \_\_\_\_\_

Røyk \_\_\_\_\_

Hypertensjon \_\_\_\_\_ (BT  $\geq$  140/90 eller antihypertensiv medikasjon)

Arv \_\_\_\_\_ (hjerteinfarkt hos førstegradsslektninger < 60 år)

### Blodprøver ved innleggelse

Hb \_\_\_\_\_

Hvite \_\_\_\_\_

Trc\_\_\_\_\_

Mean Platelet volume\_\_\_\_\_

Fibrinogen\_\_\_\_\_

D-dimer\_\_\_\_\_

Total kolesterol\_\_\_\_\_

LDL kolesterol\_\_\_\_\_

HDL kolesterol\_\_\_\_\_

HbA1c \_\_\_\_\_

### **Blodprøver ved tidligere innleggelser**

MPV\_\_\_\_\_

Fibrinogen\_\_\_\_\_

d-dimer\_\_\_\_\_

### **Blodprøver ved senere innleggelser**

MPV\_\_\_\_\_

Fibrinogen\_\_\_\_\_

d-dimer\_\_\_\_\_

### **Medikamenter ved innleggelse**

Betablokker\_\_\_\_\_

Statiner\_\_\_\_\_

Plavix\_\_\_\_\_

Albyl - E\_\_\_\_\_

Nitrater\_\_\_\_\_

ACE\_\_\_\_\_

Hormoner (østrogener)\_\_\_\_\_

### **Medikamenter ved utskrivelse**

Betablokker\_\_\_\_\_

Statiner\_\_\_\_\_

Plavix\_\_\_\_\_

Albyl - E\_\_\_\_\_

Nitrater\_\_\_\_\_

ACE\_\_\_\_\_

**Andre sykdommer (ASYK): Innleggelser før (F) eller etter (E) hjerteinfarkt**

Hjerteinfarkt tidligere: \_\_\_\_\_ (0=ingen, 1=siste året, 2=1-2 år siden, 3=>2 år siden\_\_\_\_\_

Venøs tromboembolisme tidligere: \_\_\_\_\_(0=ingen, 1=\_\_\_siste året, 2=>1 år

Lungeemboli (1)\_\_\_\_\_

DVT(2)\_\_\_\_\_

Begge (3)\_\_\_\_\_

Kreft:\_\_\_\_\_ (0=ingen, 1=manifest, 2= kreftdiagnose før coronar hendelse  
2=kreftdiagnose etter koronar hendelse)

Type kreft\_\_\_\_\_

Tid til kreftdiagnose (KREFTTID)\_\_\_\_\_

KOLS\_\_\_\_\_

Bindevevssykdommer (SLE)\_\_\_\_\_

Fosfolipidantistoff\_\_\_\_\_

Kronisk infeksjon\_\_\_\_\_

Død\_\_\_\_\_ (påfølgende år)

Dødsårsak\_\_\_\_\_ (0=ingen, 1=kreft, 2=hjertesykdom, 3=annet)