

Kjønnsforskjeller i forekomst, presentasjon og risikofaktorer ved koronarsykdom

5.års oppgave i Stadium IV – Profesjonsstudiet i medisin ved

Universitetet i Tromsø

Benedicte Frøland MK 07

Veileder: Førsteamanuensis Henrik Schirmer, IKM, UiT

Overlege Thor Trovik, Hjertemedisinsk avdeling, UNN

Våren 2012, Tromsø

Nøkkelord: Koronarsykdom, angiografi, kjønnsforskjeller, risikofaktorer, tidstrender.

Innholdsfortegnelse

Resymè	s. 3
Innledning	s. 4
Definisjon, patofysiologi og sykdomsutvikling	s. 4
Epidemiologi	s. 4
Deteksjon og diagnostikk	s. 6
Utvikling og historikk	s. 7
Metode	s. 8
Datasettet	s. 8
Studiepopulasjon	s. 10
Kvalitetssikring av data	s. 10
Statistikk	s. 11
Resultat	s. 11
Diskusjon	s. 13
Konklusjon	s. 15
Tabeller og figurer	s. 17
Litteraturliste	s. 21

Resymè

Jeg valgte å benytte valgfriheten 5. årsoppgaven ga meg, til å skrive om påvisning av hjertesykdom. Dette er et spennende felt innen klinisk medisin. Oppgaven har gitt meg et større innblikk i feltets symptomatologi, kjønnsforskjeller, diagnostikk og behandlingsformer. Jeg sitter igjen med viktig kunnskap til min videre karriere. Ved å analysere et datasett, har jeg fått et innblikk i hvilke utfordringer man møter og forberedelser det kreves å rydde råmateriale for å klargjøre data til vitenskapelige analyser.

Hjerte-karsykdom er for begge kjønn ledende årsak til død i Norge. Menn har en høyere risiko for hjerteinfarkt og død i alle aldersgrupper. Først i de eldste aldersgrupper utjevnes kjønnsforskjellen. På kardiologisk laboratorium ved UNN, har alle angiografiundersøkelser av pasienter i helseregionen vært registrert siden 2005. I dette materialet har jeg sett på kjønnsforskjeller i om koronarsykdom oppdages elektivt eller ved øyeblikkelighjelpsundersøkelse (ø-hjelp) og endring av dette over tid, om det er kjønnsforskjeller i sannsynlighet for funn og om det er kjønnsforskjeller i risikoprofil til de med påviste stenoser ved undersøkelsen.

Dette er altså en prospektiv studie av klinisk praksis. 18804 av 20033 undersøkelser utført mellom 2005 og 2010 oppfylte kriteriene satt for inklusjon. Gjennom hele perioden er det for begge kjønn flere som får påvist sykdom ved ø-hjelpsundersøkelse enn elektivt. Påvisningsmåte avhenger i liten grad av antallet utførte elektive undersøkelser. Yngre, røykende pasienter uten blodtrykksbehandling, statinbehandling eller påvist perifer karsykdom har økt risiko for å få påvist sykdom ved øyeblikkelighjelpsundersøkelse. Overraskende har ikke-røykere 25% høyere risiko for ø-hjelpspåvisning enn tidligere-røykere.

Det er vanskelig å selekttere pasientgruppen med nytte av elektiv koronar angiografi, dette gjenspeiles i det høye antallet som har normale koronarkar. Særlig gjelder dette for kvinner. Det er gjennom perioden en høyere forekomst av funn blant menn enn kvinner. Det er for begge kjønn en reduksjon i antallet som får påvist stenose og en økning i andelen med veggforandringer. Andelen med normale koronarkar er stabilt. Det å være eldre mann som røyker, har diabetes, bruker statin-, og blodtrykksbehandling gir alt økt uavhengig risiko for å få påvist stenose. Perifer karsykdom er kun en risikofaktor hos kvinner.

Innledning

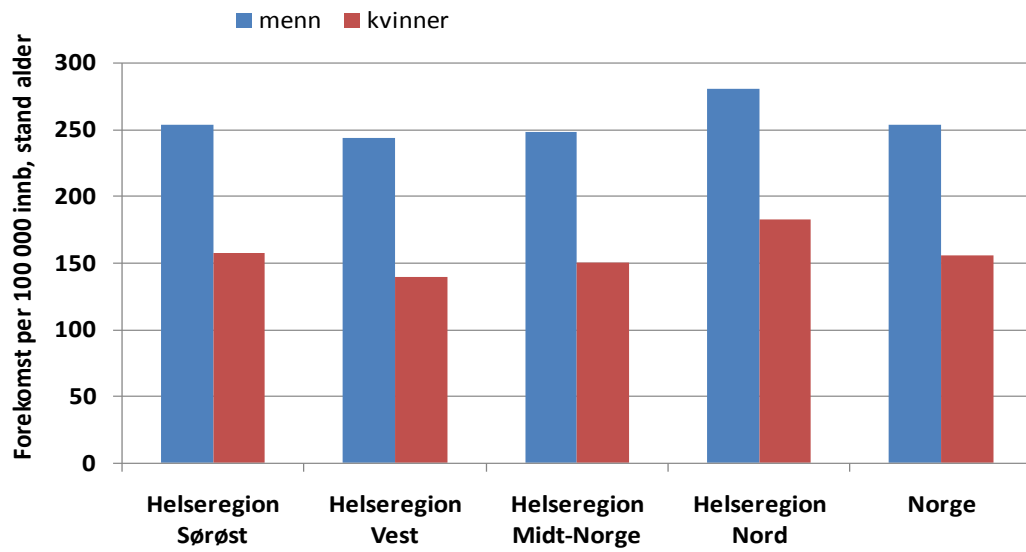
Definisjon, patofysiologi og sykdomsutvikling

Iskemisk hjertesykdom oppstår når det er en ubalanse mellom tilbudet av oksygenrikt blod, og kravet fra myokard ¹. Aterosklerose i koronarkarene og dets komplikasjoner er den dominerende årsaken til iskemisk hjertesykdom ². Noen opplever symptomer på aterosklerose i koronarkarene i form av angina pectoris med press i brystet, dyspnoe og utstråling til venstre arm og/eller kjeve som klassiske symptomer. Oftest oppstår dette ved aktivitet ³. Disse symptomene kan også presenteres som akutt koronarsyndrom (AKS), som er en fryktet komplikasjon til aterosklerose i koronararteriene. AKS kan være i form av nonST-elevasjon myokardielt infarkt (NSTEMI) eller ST-elevasjon myokardielt infarkt (STEMI) der man kan detektere enzymutslipp av troponin og creatinine kinase isoenzyme muscle brain type (CKMB), i plasma ved blodprøvetaking, eller ustabil angina pectoris (UAP) uten enzymutslipp som indikasjon på at celledød ikke har inntruffet ⁴. Nyere forskning har vist at blant dem som ankommer sykehus med NSTEMI har 25% okkluderte kar ⁵. Ubehandlet leder dette til tap av myokardiell funksjon og dårlig langtidsoverlevelse. Justert for tidligere infarkt, alder, kjønn og diabetes kommer gruppen med NSTEMI like dårlig ut mtp langtidsoverlevelse som dem med STEMI ⁶.

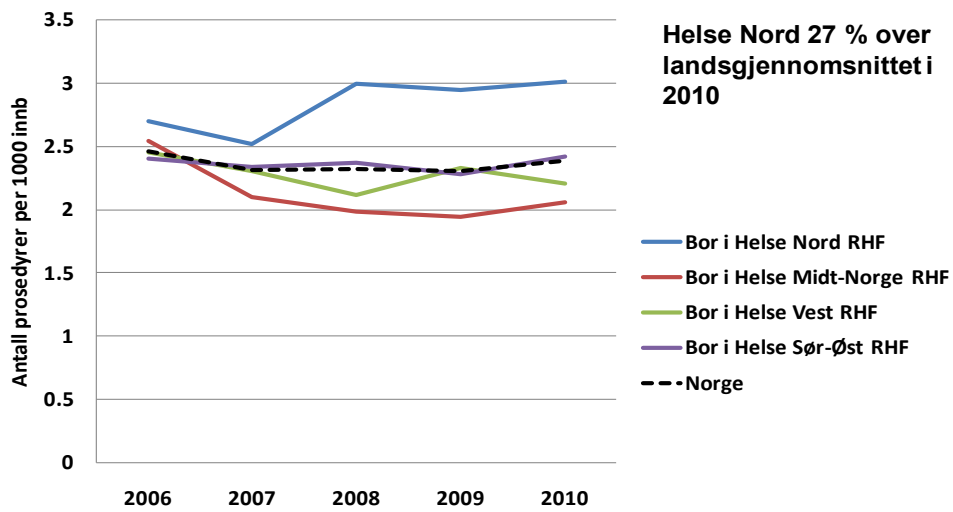
Epidemiologi

Hjerte-karsykdom er den ledende årsak til død i Norge, dette gjelder både menn og kvinner. I alle aldersgrupper har menn en større risiko for hjerteinfarkt og død sammenlignet med kvinner. Årsaken til dette er ukjent. Kjønnforskjellen jevnes først ut i aldersgruppen over 80 år ⁷. Tall fra Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE), viser at helseregion nord kommer dårligere ut enn landsgjennomsnittet når det gjelder dødelighet av hjerte-karsykdom, dette til tross for at man i samme region har den høyeste behandlingsraten med perkutan koronar intervensjon (PCI) og aorta coronar bypass-(ACB) operasjon (Figur 1-3) ⁸.

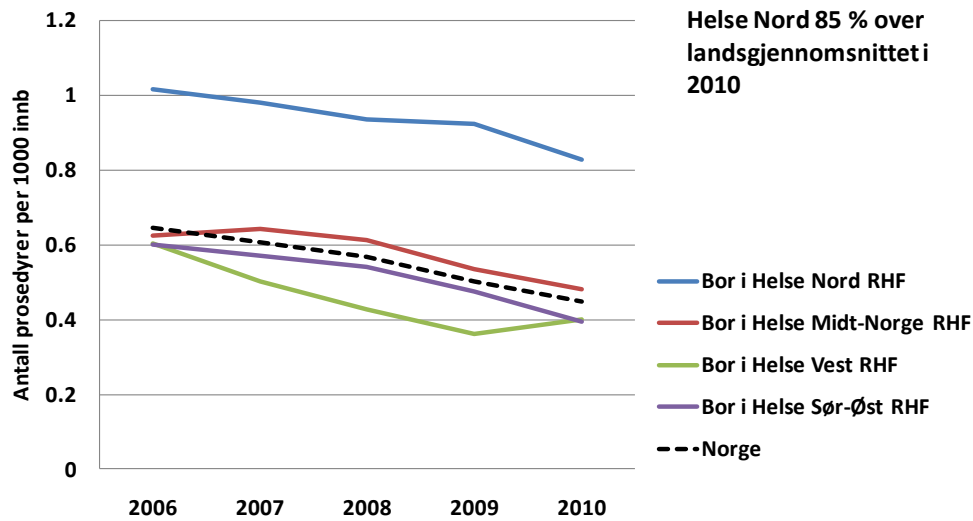
Figur 1: Dødlighet av hjerte-karsykdom pr. landsdel ⁸.



Figur 2: PCI-behandlinger pr. landsdel ⁸.



Figur 3: ACB-opererte pr. landsdel ⁸.



Deteksjon og diagnostikk

Sammen med anamnese og pasientens risikoprofil for hjerte-karsykdom, har man flere deteksjonsmetoder for å avdekke patologi i koronarkar. EKG, belastnings-EKG, stress EKKO, scintigrafi, CT-angio, MR og koronar angiografi. Gullstandard er koronar angiografi, som er en invasiv undersøkelse der en går opp til koronararteriene ved hjelp av et kateter og bruker røntgenkontrast for å framstille anatomien av disse. Man har ved samme undersøkelse mulighet til å behandle forsnevrede partier direkte med stentimplantasjon, PCI. Hos pasienter med stenoser i alle 3 kargebet eller stenose i venstre hovedstamme er behandlingen revaskularisering med by-pass kirurgi ⁹.

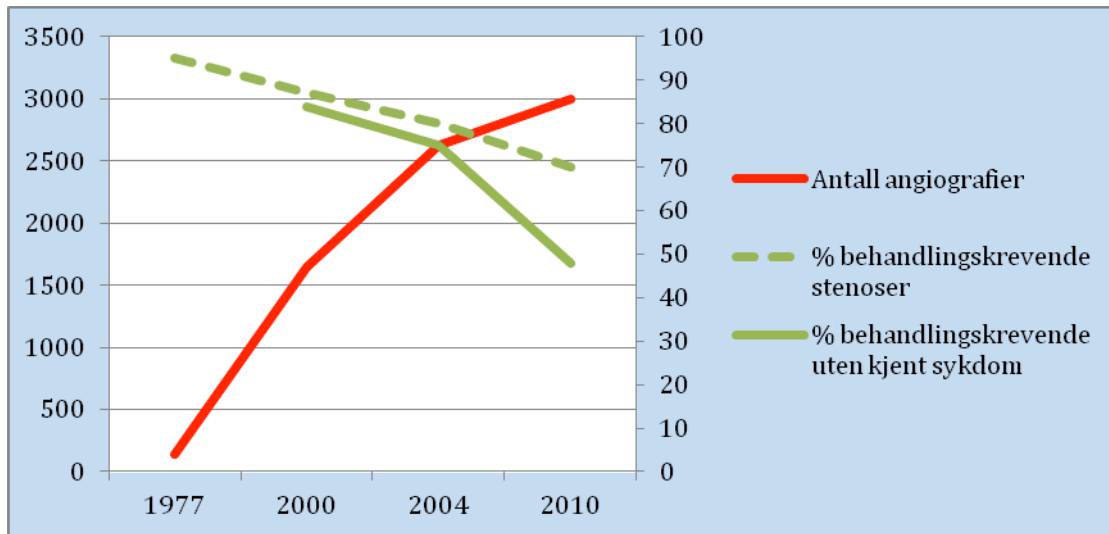
I 2005 startet man ved UNN med Fractional Flow Reserve (FFR) måling, for å måle og gradere fysiologisk stenosegrad i koronarkarene. Dette fordi studier hadde vist at kun behandling av stenoser med reelt trykkfall ga overlevelsesgevinst ¹⁰. Dette har vært tolket som en bekreftelse på tidligere studier som har vist at kun pasienter med mer enn 12% av myokard affisert med iskemi har en overlevelsesgevinst av revaskularisering ¹¹. Koronar angiografi, med eventuell FFR-måling er en kostbar, resurskrevende, invasiv metode forbundet med en potensiell fatal risiko (mortalitetsrate på < 1 av 1000 undersøkelser) ¹². Dette gjør at det er en uegnet metode å benytte som screeningsverktøy for alle som utredes for brystsmertesmerter. Belastnings-EKG eller arbeids-EKG, er den vanligste ikke-invasive utredningsmetoden som benyttes i Norge. Hville-EKG tas alltid før belastningen starter. Ved hjelp av

ergometersyssel belastes pasienten og det tas kontinuerlig EKG for å avdekke eventuell iskemi. I en meta-analyse ble det funnet at denne testen hadde en gjennomsnittlig sensitivitet på 68% og spesifisitet på 77%¹³. Noen få studier er utført der pasientene på forhånd samtykker i å utføre både arbeids-EKG og koronar angiografi. Dette resulterte i en sensitivitet på 50%, og en spesifisitet på 90%¹⁴. Koronar scintigrafi kan avdekke koronar patologi og iskemi ved måling av nedsatt regional radioaktivitet i hjertet etter injisering av radioaktive isotoper før og etter belastning. Sensitivitet og spesifisitet for denne undersøkelsen er henholdsvis 87% - 89% og 73% - 75%¹⁴. Stress-EKKO brukes for å avdekke om det er anormal bevegelse i ventrikkelveggen ved belastning, som tegn på mulig koronar patologi; sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 85% og 77%¹⁵. Koronar CT framstiller hjertet og koronarkarene. Ved koronar angiografi som referanse har 64 slice CT undersøkelse en sensitivitet på 96% og en spesifisitet på 86%¹⁶. Siden man ved alle disse utredningsformene ikke sikkert kan bekrefte eller avkrefte patologi, vil ikke alle med sykdom fanges opp, samtidig som pasienter vil ende opp med å undersøkes invasivt med koronar angiografi uten at det er noe patologi i deres koronarkar.

Utvikling og historikk

Siden innføringen av angiografi ved UNN i 1975, har det vært en enorm økning i andelen undersøkte (figur 4). Da det ble innført, var angiografi et verktøy for å finne pasienter velegnet til koronar kirurgi. På grunn av knapphet i tilbudet av en slik undersøkelse var det strenge krav som måtte oppfylles før man fikk utført undersøkelsen. I 1984 skrev Knut Rasmussen artikkelen, ”kliniske konsekvenser av angiografi”. Studien bygget på 138 angiografiundersøkelser utført i 1977 og 1979. Kun 5% av de undersøkte hadde negativ angiografi. Dette tallet lå under det man rapporterte i andre deler av landet, blant annet Rikshospitalet som rapporterte 20% normale koronarkar¹⁷. Geir Bjørsvik skrev i sin hovedoppgave, ”normal coronary arteries in coronary angiography”, at det blant 6617 elektivt førstegangundersøkte mellom 2000 og 2005 henholdsvis forekom 35,7% og 10,1% normale koronararterier for kvinner og menn¹⁸. Man ser at Nord-Norge med tiden har fått et tilbud som bedre dekker behovet for en slik undersøkelse, slik at flere med sykdom fanges opp og får behandling. (Jfr. Figur 1 og 4).

Figur 4: Angiografier og funn ved UNN



Metode:

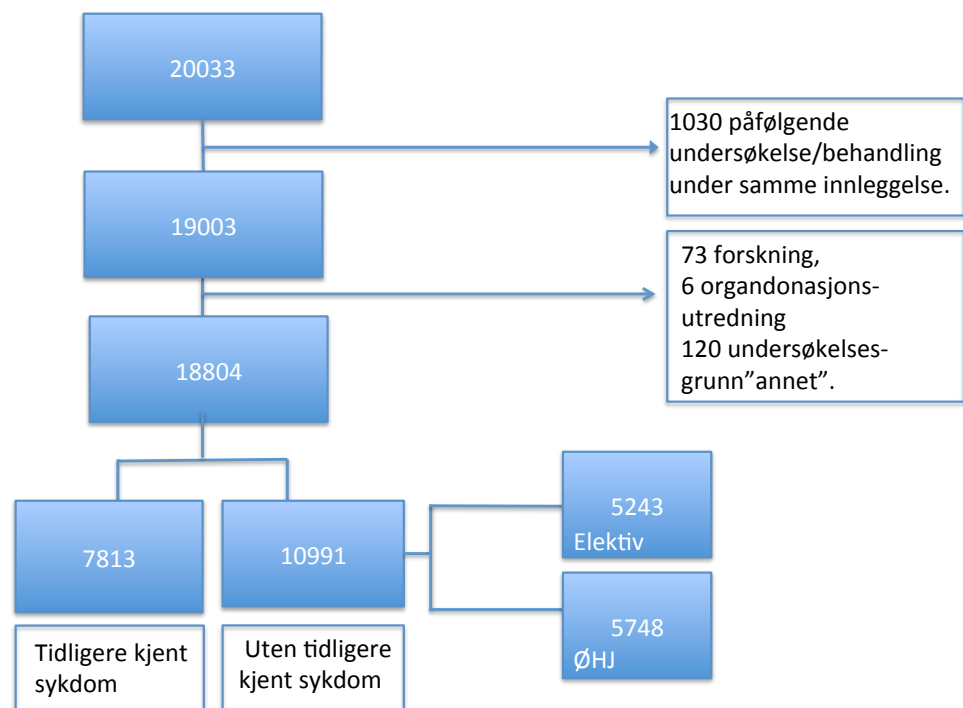
Datasettet

Kardiologisk laboratorium ved Universitetssykehuset Nord-Norge har siden 2005 registrert data for koronare angiografiundersøkelser. Det er en fortløpende registrering i excel, der den prosedyreutøvende invasive kardiolog registrerer data om pasienten. Dette skjer ut fra 244 forhåndsdefinerte kategorier. De som har vært aktuell for min problemstilling følger her:

- Alder og kjønn.
- Innleggesgrunn, som kan være øyeblikkelig hjelp eller elektiv undersøkelse.
- Innleggesdiagnose, som kan være stabil koronarsykdom, ustabil koronarsykdom, NSTEMI, STEMI, UAP, hjertesvikt, klaffefeil, aortadisseksjon, arytmie eller annet.
- Hvilken prosedyre som er utført, som kan være angiografi, de novo PCI, PCI under opphold, påfølgende PCI når det dreier seg om flere prosedyrer under samme opphold.

- Tidligere hjerteinfarkt, slag, perifer karsykdom, ACB-operasjon, PCI-behandling, ventiloperasjon (=klaffeoperasjoner).
- Risikofaktorer, der røyking graderes i ikke-røyker, tidligere røyker (>1 mnd siden røykeslutt) og røyker, om de har diabetes, om de står på hypertensjonsbehandling og/eller hyperlipidemibehandling, samt BMI.
- Funn ved undersøkelsen, gradert i:
1: normalt, 2: veggforandringer og 3: stenose (3 innebefatter også okklusjon).
- Grad av koronarsykdom gradert i normalt, veggforandring, eller hvor mange kar som er affisert med stenose, 1-, 2-, 3-karssykdom eller hovedstammestenose.
- Hvilken type behandling som er gitt; ingen, videre utredning, medikamentell behandling alene, revaskularisering med PCI eller ACB-operasjon, eller klaffeoperasjon.

Da dette ikke er et nasjonalt godkjent register og heller ikke en samtykkebasert registrering, er prosjektet søkt til og godkjent av personvernombudet UNN. Da dette kun dreide seg om en kartlegging av nytten av angiografi, ble ikke prosjektet sendt til vurdering ved regional etisk komité, REK Nord Norge.



Figur 5: Studiepopulasjon

Studie populasjon

Antallet prosedyrer som er utført for denne perioden er totalt 20033. Da det er noen pasienter som har fått utført flere prosedyrer under samme opphold, er antallet innleggelser 19003. De som har fått utført undersøkelsen for andre årsaker som ikke er klart kardiologisk betinget, men et ledd i utredning av annen sykdom, er ekskludert fra materiale, dette er dem som kommer inn under undersøkelsesgrunnen ”annet”. Det samme gjelder dem som har fått utført undersøkelsen på bakgrunn av forskning eller som forundersøkelser for organdonasjon. Studiepopulasjonen for denne studien er derfor 18804 innleggelser hvor noen pasienter er innlagt flere ganger. Av disse er 7813 innleggelser av pasienter med kjent hjertesykdom. Disse ble i denne perioden undersøkt på mistanke om stabil koronarsykdom, NSTEMI, STEMI, UAP, stenttrombose, klaffefeil, abdominal aortadisseksjon, arrytmie, hjertesvikt og annet. De fire førstnevnte er de største bidragsyterne i denne gruppen. For samme periode er det 10991 pasienter uten tidligere kjent sykdom, av disse var det 5243 som fikk utført en elektiv undersøkelse, de fleste pga mistenkt koronarsykdom. Analysene etter kvalitetssikring er avgrenset til de 10991 uten tidligere kjent sykdom.

Kvalitetssikring av data

Før jeg kunne gå i gang med framstilling av resultater måtte råmateriale i datasettet kontrolleres med logiske kontroller. Den første kontrollen gikk ut på å kontrollere at innleggelsesårsak stemte overens med om undersøkelsen var utført som ø-hjelp eller ikke. Dette utgjorde ca 200 undersøkelser hovedsakelig fra 2005, der denne kontrollen ikke var gjort fra før. Dette gjorde jeg for å sikre at pasienter innlagt akutt ikke utgjorde pasienter med diagnosen stabil angina som tilhører den elektive gruppen og motsatt. Når jeg rettet opp i disse, sjekket jeg samtidig overensstemmelsen for risikofaktorene mellom databasen og pasientens journal. Jeg fant da at det var ca 10% feil i datasettets innføring av pasientenes røykestatus, mens feil i de andre risikofaktorene (tidligere hjerteinfarkt, diabetes, hypertensjon, hyperkolesterolemi og tidligere slag) utgjorde ca 1-2 %. Jeg regner med at feilmarginen i datasettet generelt ikke er høyere enn dette. Deretter kjørte jeg feilsøk og rettet opp der det ikke var korrelasjon mellom grad av koronarsykdom og funn ved angiografi. Alle rettingene ble gjort ved å hente opp pasientens journal for den aktuelle innleggelsesdato i DIPS. Etter at feilsøkingen var gjort ble dataene fra de seks årene lagret i en SAS-fil.

Statistikk

Ved Chi- kvadrat testing har jeg funnet ut om det er noen statistisk forskjell i funn mellom menn og kvinner som kommer inn som ø-hjelp og dem som undersøkes elektivt, om det er noen statistisk kjønnsforskjell i hvordan koronarsykdom ble oppdaget, pr år og samlet gjennom perioden fra 2005 til 2010, og om hvordan stenoser påvises er avhengig av hvor mange elektive undersøkelser man gjør. Odds ratio for å få påvist stenose ved ø-hjelpsundersøkelse for ulike risikofaktorer hos de uten tidligere kjent sykdom ble analysert ved logistisk regresjon. Dette er kjørt både univariabelt og multivariabelt. Samme analyse er brukt for å se på om det var noen sammenheng mellom risikofaktorer og prediksjon av funn. Signifikans ble satt til et 95% konfidensintervall for odds ratio som ikke omsluttet 1. Signifikans for eventuelle kjønnsforskjeller ble testet med interaksjonsanalyse. Bortsett fra Chi- kvadrat testing ble alle analyser gjort i SAS statistical software package versjon 9.2, Cary NJ, USA.

Resultat

Tabell 1 beskriver karakteristika av studiepopulasjonen. For både ø-hjelpsundersøkelser og elektive undersøkelser er det flere menn enn kvinner ($p < 0,05$). For både ø-hjelp og elektive er det en høyere gjennomsnittsalder hos kvinner enn hos menn. Det er klart flere med mulig behandlingskrevende stenoser blant menn enn blant kvinner, dette gjelder både elektive- og ø-hjelpsundersøkelser ($p < 0,001 / < 0,001$). For de med påviste stenoser er gjennomsnittsalderen 63 år for menn og 68 år for kvinner. De elektivt undersøkte har lavest påvisning av koronarsykdom, 49,3% for menn og kvinner samlet.

Figur 6 viser at det gjennom hele perioden er en høyere prosentandel som diagnostiseres ved ø-hjelpsundersøkelse i forhold til ved en elektiv undersøkelse ($p < 0,005$). Ser man hvert år for seg, er forskjellen kun signifikant i 2010. Figuren viser også antallet som angiograferes elektivt og man ser en markant økning fra 2005 til 2006. 30,6% flere menn og 64,7% flere kvinner ble undersøkt i 2006 i forhold til i 2005. Dette korresponderer med et fall i andel stenoser påvist som ø-hjelp på 2,7% for menn og 7,1% for kvinner ($p = 0,34$ menn/ $0,05$ kvinner).

Figur 7 og figur 8 viser endringer i angiografifunn over tid hos henholdsvis menn og kvinner. Andelen påviste stenoser som revaskulariseres ligger jevnt ca. 6% og 7%

lavere enn andel påviste stenoser, for henholdsvis menn og kvinner gjennom hele perioden. Det er for begge kjønn en reduksjon i funn av stenose gjennom den undersøkte perioden. Fra 2005 til 2010 er det for menn en reduksjon fra 78,4% til 65,3%, mens det for kvinner er en reduksjon fra 60,6% til 41,2%. For begge kjønn samsvarer fallet i påviste stenoser med en nesten tilsvarende økning i påviste veggforandringer. Andelen undersøkte med normalt funn ligger derimot stabilt gjennom hele perioden.

Odds ratio for å få påvist koronarsykdom ved ø-hjelp vs. elektiv undersøkelse er signifikant økt for menn, tidligere røykere, yngre pasienter, og de uten diabetes, blodtrykksbehandling, statinbehandling eller påvist perifer karsykdom (tabell 2). Overraskende er det ikke bare røyking som gir en økt risiko for ø-hjelpspåvisning med en OR 2,86 (95%CI 2,5 – 3,3), men også ikke-røykere har en økt risiko i forhold til eks-røykere med en OR 1,30 (1,1-1,5). Ved multivariabel analyse er det fortsatt en økt risiko for ø-hjelp påvisning av koronarsykdom for yngre pasienter uten blodtrykksbehandling, statinbehandling eller påvist perifer karsykdom. Her gir også tidligere slag en 34% økt risiko. Den økende risiko for ikke-røykere og røykere i forhold til tidligere røykere, svekkes kun minimalt. Kjønn er ikke lenger en signifikant risikofaktor, da den økende risiko for ø-hjelpspåvisning hos menn blir borte etter justering for alder. BMI og diabetes faller bort grunnet justering for andre risikofaktorer.

Tabell 3 viser prediktorer for funn hos de uten tidligere kjent sykdom. I multivariabel analyse er det for begge kjønn en økt sjans for påvisning av stenose ved økende alder, ø-hjelp, statinbehandling, røyking og tidligere røyking. Røyking er en signifikant sterkere prediktor for kvinner enn menn. Det å være ikke-røyker er beskyttende for begge kjønn. For kvinner er det å ha diabetes og perifer karsykdom prediktorer for påvisning av stenose ved undersøkelse. For menn kommer perifer karsykdom ut som en beskyttende faktor, denne kjønnsforskjellen er høysignifikant ($p < 0,0001$). Om en ser bort fra ø-hjelpsundersøkelse, er det daglig røyking som kommer ut som den risikofaktoren som best predikerer sannsynlighet for sykdom hos begge kjønn. Økende alder er en signifikant sterkere risikofaktor for kvinner enn menn. I tillegg er tidligere røyking og bruk av statin prediktorer for stenose hos begge kjønn. Diabetes er kun en uavhengig risikofaktor hos kvinner, men denne kjønnsforskjellen er ikke signifikant og estimatet for menn indikerer en økt risiko både ved univariabel- og multivariabel

analyse selv om det kun er signifikant ved univariabel analyse. Hypertensjon er ikke en uavhengig signifikant prediktor. Ved nærmere undersøkelse av dette, ser man at denne risikofaktoren har en signifikant forskjellig effekt hos menn og kvinner. Om man ser på veggforandringer og stenoser samlet er hypertensjonsbehandling en risikofaktor for koronarpatologi hos begge kjønn. For menn er det en like stor prosentandel med stenoser blant dem med og uten antihypertensiv behandling. Dette er ikke tilfelle for kvinner, der flere som står på antihypertensiv behandling får påvist stenose i forhold til dem uten antihypertensiv behandling. Dette forklarer forskjellene i den multivariable analysen. Analyse uten ø-hjelp som prediktor endrer ikke hvilke øvrige variabler som forblir signifikante.

Diskusjon

Det er i denne oppgaven funnet at koronarsykdom påvises relativt oftere hos menn enn hos kvinner henvisst til koronar angiografi. Den største andel får påvist koronarsykdom ved ø-hjelpsundersøkelse, særlig gjelder dette yngre menn uten diabetes, hypertensjonsbehandling, statinbehandling eller perifer karsykdom. Kvinner har generelt større sannsynlighet for å få sin koronarsykdom påvist elektivt enn menn. Gjennom den registrerte perioden finner man en reduksjon av påviste stenoser hos begge kjønn.

Det er vanskelig å predikere hvem som har nytte av en elektiv undersøkelse, dette viser seg i den lave forekomsten av funn hos elektive. Særlig gjelder dette for kvinner (tabell 1). Arbeids-EKG, den ikke-invasive utredningsmetoden som oftest benyttes i Norge for elektive pasienter, har en sensitivitet på 50%, og en spesifisitet på 90%¹⁴. Prediksjon av stenose ut fra funn på arbeids-EKG er altså vanskelig, og mange sendes videre til invasiv utredning tross negativt funn ved denne undersøkelsen. I en amerikansk studie ble det funnet at for elektivt undersøkte pasienter var vurdering av risikofaktorer og pasientens symptomer av større verdi for prediksjon av koronarsykdom enn utredning ved ikke-invasive tester¹⁹. Likevel fant de at et negativt AEKG var en signifikant prediktor for normalt funn ved angiografi. I vår studie ser vi også at de tradisjonelle risikofaktorene som alder, røyking, diabetes, perifer karsykdom og hypertensjon predikerer funn av stenoser. Odds ratio er gjennomgående noe høyere for kvinner, men kun signifikant forskjellig for alder og perifer karsykdom.

(tabell 3). Dette styrker sannsynligheten for at å legge større vekt på risikofaktorskår hos dem som utredes elektivt, vil øke antall med funn og minke andel med normale kar også i vår befolkning.

Rundt 60% får sykdom påvist ved ø-hjelpsundersøkelse (figur 6). Dette til tross for at det i denne tidsperioden tilbys elektiv undersøkelse til nesten 1000 personer årlig. Hva som er årsaken til at koronar arterie sykdom i størst grad oppdages når pasienten innlegges med akutt koronarsyndrom er ikke godt kartlagt. Vår studie finner økt risiko ved røyking og fravær av blodtrykks- eller statinbehandling. Dette er faktorer som dels gir akutt effekt med økt trombositendens (røyking), og som gir beskyttelse ved stabilisering av plakk ved tilstedeværelse (statiner)²⁰. Økning av andelen utførte elektive undersøkelser har en minimal gevinst i reduksjon av ø-hjelpspåvisning. Som vist i figur 6 gir selv en økning på over 50% flere elektivt undersøkte kvinner kun en grensesignifikant reduksjon på 7,1% av ø-hjelpspåvisning av stenoser. Dette kan indikere at elektive utførte undersøkelser til dels gjøres på en annen populasjon enn de som får påvist sykdom ved ø-hjelp. Til tross for betydelig økning i dekning, er det ventetid for å få utført angiografi elektivt (fra 1-6 mnd i perioden). Trolig er ikke dette en forklarende faktor alene, men det kan tenkes å påvirke hvordan sykdom påvises. Ellisiv Mathiesen skriver i sin artikkel om ”risiko for hjerneslag ved carotisstenose” at lavekkogene plakk forekommer hyppigere hos menn enn hos kvinner, basert på ultralydundersøkelse av carotidene. De lavekkogene plakkene tenderer til å rumpere, i motsetning til stabile, høyekkgogene plakk. Lavt HDL-nivå sammen med høyt triglyseridnivå og hypertensjon er prediktorer for å danne slike plakk²¹. Menn har lavere HDL enn kvinner og Ellisiv Mathiesen og Odmund Joakimsen påviser hos dem hyppigere lavekkogene plakk. I vår studie er de også sjeldnere behandlet for hypertensjon. Dette kan være faktorer som forklarer at de er mer utsatt for akutt koronarsyndrom, og ø-hjelpsinnleggelse. Bønaa argumenterer i 2002 særlig for HDL forskjellen for å forklare menns høyere risiko for hjerteinfarkt og koronar død²².

Det er et fall i funn av stenose ved undersøkelse gjennom hele den undersøkte perioden for begge kjønn (figur 7 og 8). Det er også en økning i andelen undersøkte med veggforandring som funn. Innføring av FFR-måling kan forklare en del av dette skifte, i og med at tilsynelatende stenotiske lesjoner blir vurdert med FFR og funnet ikke å gi klinisk signifikant trykkfall. Jan Mannsverk skrev i sin artikkel fra 2011 at det fra 1974/79 til 2004 var en reduksjon i hjerteinfarkt hos menn mellom 35-79 år,

hos kvinner i den samme aldersgruppen var det en økning²³. Det ville være spennende å følge utviklingen i infarktforekomst etter 2004 for å se om fall i påvisning av stenoser i begge kjønn også reflekteres i et fall i infarktforekomst. Dette kan da indikere at reduksjonen i andelen med påvist stenose for begge kjønn ikke kan forklares av innføring av FFR-måling, men at det viser en reell reduksjon av hjerte-karsykdom i de tre nordligste fylkene. Om dette bekreftes tyder det på at man i Nord-Norge begynner å nærme seg landsgjennomsnittet i forekomst av hjerte-karsykdom.

Styrken ved analysene gjort i denne oppgaven er at de bygger på et stort antall undersøkte. Dette gjør at det er lite sannsynlig at funnene skyldes tilfeldige variasjoner. Kontroller er kjørt for å minimere feil ytterligere. UNN er det eneste senter som gjør angio/PCI i regionen sett bort fra en liten og avtagende lekkasje til Feiringklinikken på Østlandet gjennom denne perioden. Dette gjør at datasettet har nesten alle undersøkelser gjort i regionen som grunnlag. Begrensninger er at data er registrert av ulike personer, som kan være med å påvirke feil i data ut over de vi har fanget opp. Det er ikke tilgang på den enkeltes blodtrykk eller kolesterolverdier. Slike data ville kunne belyse betydningen av hypertensjon- og statinbehandling bedre. Er det forskjell i behandlingseffekt mellom kjønnene og skyldes statineffekten at kun de med høyest kolesterol får behandling, eller er det stabilisering av plakket som gjør at disse i større grad får sykdommen oppdaget ved elektiv undersøkelse? At statinbehandling i vår studie predikerer både funn av stenose og at funnet gjøres elektivt indikerer at begge deler er tilfelle.

Konklusjon

Koronarsykdom påvises i størst grad som akutt koronarsyndrom. Av dem som undersøkes er det hyppigere funn hos menn og hos begge kjønn en fallende forekomst av påvist stenose. Samtidig er det for menn en relativ økning i andel som får påvist stenose ved ø-hjelp, mens hos kvinner faller også ø-hjelp andelen. Sannsynligvis reflekterer fall i andel stenoser et fall av hjerteinfarkt i helseregionen, mens kjønnsforskjellen i ø-hjelp påvisning skyldes forskjell i risikofaktornivå.

Videre studier: Å koble pasientenes blodprøveverdier til datasettet for å se hvordan effekt av for eksempel diabetes-, hypertensjon- og kolesterolbehandling påvirker funnene ville kunne gi nyttig informasjon. Det ville også være interessant å følge dem

uten kjent sykdom som får påvist veggforandring, for å se om de kommer tilbake for undersøkelse senere, enten som ø-hjelp eller elektivt. Dette vil gi en indikasjon på om det er noen kjønnsforskjell i hvordan plakk utvikler seg for menn og kvinner.

Angiografi er en hyppig brukt undersøkelse. Identifisering av faktorer som kan bedre både sensitivitet og spesifisitet i utvelgelsen til denne ressurskrevende og til dels farlige undersøkelsen ville gitt store gevinster både for den enkelte pasient og for samfunnet.

Tabeller og figurer

Tabell 1: Baseline tabell som beskriver utvalget i studiepopulasjonen.

	Ø-hjelp		Elektiv	
	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner
Gjennomsnittsalder	60,7	66	61,9	65,1
Angiografier (%)	3881 (67,5%)	1867 (32,5%)	3030 (57,8%)	2213 (42,2%)
Arytmi	96 (2,5%)	39 (2,1%)	33 (1,1%)	14 (0,6%)
AA/disseksjon	7 (0,2%)	6 (0,3%)	31 (1,0%)	27 (1,2%)
Hjertesvikt	96 (2,5%)	39 (2,1%)	97 (3,2%)	32 (1,5%)
Klaffefeil	76 (1,9%)	55 (2,9%)	285 (9,4%)	262 (11,8%)
Stabil CAD			2584 (85,3%)	1878 (84,8%)
ACS	3606 (92,9%)	1728 (92,6%)		
Risikofaktorer (%)				
Røyker	1666 (45,7%)	605 (34,9%)	784 (26,3%)	449 (20,8%)
Tidligere røyker	943 (25,8%)	352 (20,3%)	1135 (38,2%)	603 (27,9%)
Ikke-røyker	1042 (28,5%)	777 (44,8%)	1056 (35,5%)	1111 (51,3%)
Hypertensjonsbehandling	1241 (32,0%)	853 (45,7%)	1288 (42,5%)	1066 (48,1%)
Hyperlipidemibehandling	1704 (43,9%)	945 (50,6%)	1842 (60,8%)	1305 (58,9%)
Slag/TIA	228 (5,9%)	130 (7,0%)	180 (5,9%)	124 (5,6%)
Perifer karsykdom	256 (7,8%)	121 (7,8%)	308 (11,9%)	215 (11,0%)
Diabetes	384 (9,9%)	247 (13,2%)	380 (12,5%)	268 (12,1%)
Gjennomsnittlig BMI	27,2	27,0	27,5	27,4
Funn (%)				
Normalt	358 (9,2%)	337 (18,1%)	646 (21,3%)	873 (39,5%)
Veggforandring	349 (9,0%)	327 (17,5%)	600 (19,8%)	536 (24,2%)
Stenose	3174 (81,7%)	1203 (64,4%)	1785 (58,9%)	804 (36,3%)

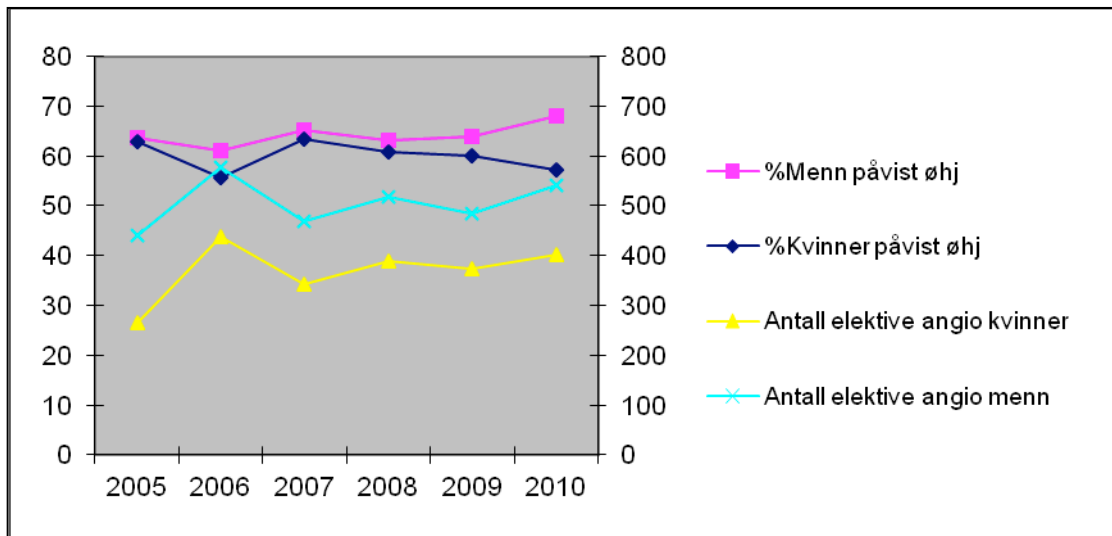
Tabell 2: Odds ratio for at påvist koronarsykdom skal oppdages ved ø-hjelpsundersøkelse vs elektiv undersøkelse, for dem uten kjent sykdom.

	Alle uten kjent sykdom univariabel OR(CI95%)	som får påvist CHD Multivariabel OR(CI95%)
N		5358
Kvinne	0,80 (0,7-0,9)	-
Alder (1 år)	0,98 (0,97-0,98)	0,99 (0,98-0,99)
BMI (1 kg/m ²)	0,99 (0,98-0,1)	-
Tidligere slag	1,01 (0,81-1,25)	1,34 (1,1-1,7)
Diabetes	0,68 (0,59-0,80)	-
Hypertensjonsbehandling	0,60 (0,54-0,67)	0,83 (0,7-0,9)
Statinbehandling	0,38 (0,34-0,43)	0,44 (0,4-0,5)
Perifer karsykdom/ Aortasykdom	0,55 (0,46-0,65)	0,64 (0,5-0,8)
Daglig røyking	2,86 (2,49-3,29)	2,5 (2,2-2,9)
Tidligere røyking (>1 mnd)	1	1
Ikke røyker	1,30 (1,13-1,48)	1,26 (1,1-1,5)
AUC		0,68

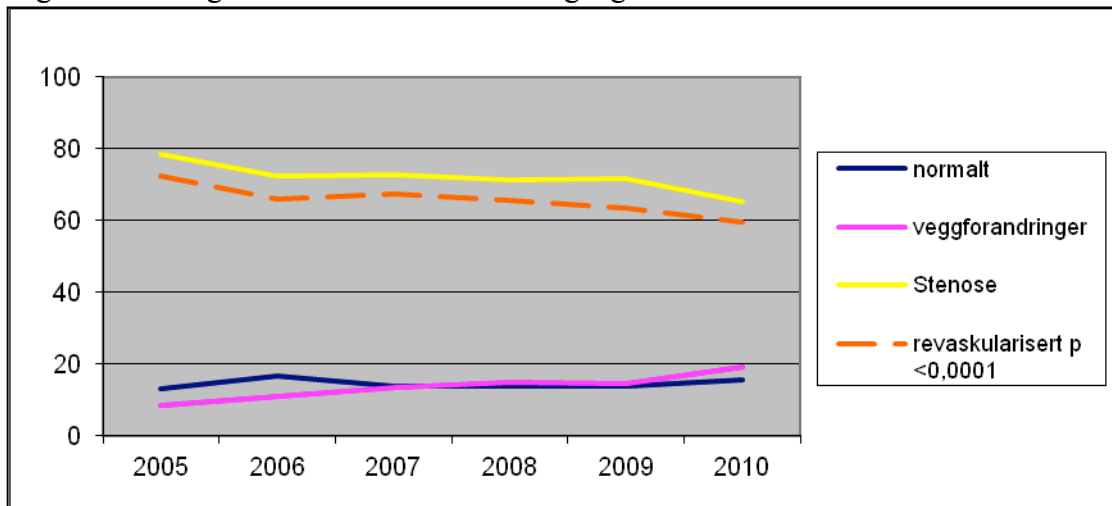
Tabell 3: Prediksjon av funn hos alle uten kjent sykdom.

	Menn		Kvinner		Sex diff p verdi
	Univariabel	Multivariabel	Univariabel	Multivariabel	
	OR(CI95%)	OR(CI95%)	OR(CI95%)	OR(CI95%)	
N		5491		3259	
Alder (1 år)	1,04 (1,03-1,04)	1,05 (1,04-1,06)	1,05 (1,05-1,06)	1,07 (1,06-1,08)	<0,0001
BMI kg/m2	0,99 (0,98-1,00)	-	0,99 (0,98-1,00)	-	
Øyeblikkelig hjelp innleggelse	3,13 (2,79-3,54)	3,71 (3,25-4,24)	3,20 (2,77-3,69)	3,30 (2,81-3,87)	0,10
Tidligere slag	1,31 (1,01-1,70)	0,99 (0,75-1,32)	1,42 (1,06-1,90)	0,89 (0,64-1,24)	0,68
Diabetes	1,26 (1,04-1,53)	1,19 (0,96-1,47)	1,55 (1,26-1,90)	1,47 (1,16-1,86)	0,20
Hypertensjon	1,08 (0,96-1,22)	0,97 (0,85-1,11)	1,47 (1,28-1,69)	1,09 (0,93-1,28)	0,08
Statinbehandling	1,49 (1,33-1,67)	1,78 (1,57-2,03)	1,57 (1,38-1,81)	1,63 (1,38-1,92)	0,88
Perifer karsykdom/ Aortasykdom	1,02 (0,84-1,24)	0,78 (0,62-0,97)	1,79 (1,41-2,27)	1,44 (1,10-1,88)	<0,0001
Røyking	1,64 (1,43-1,89)	1,83 (1,56-2,14)	1,60 (1,35 - 1,88)	2,17 (2,20 - 3,33)	0,10
Tidligere røyking	1,30 (1,13 - 1,50)	1,27 (1,04 - 1,48)	1,11 (0,94 - 1,32)	1,45 (1,20 - 1,76)	
Ikke røyker	1	1	1	1	
AUC		0,72		0,76	

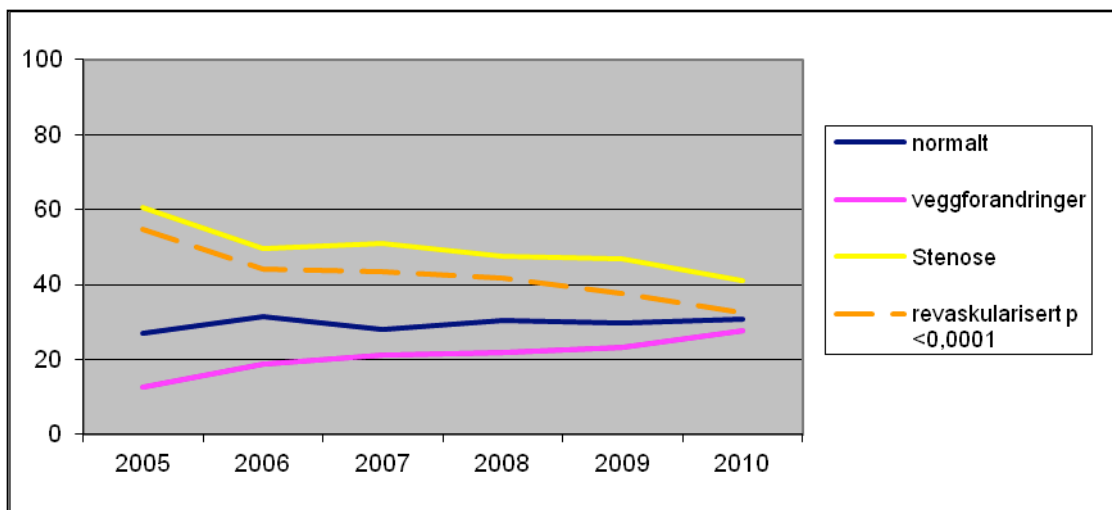
Figur 6: Elektivt angiograferte og andel som får sykdom påvist ved ØHJ innleggelse



Figur 7: Endringer i funn over tid for førstegangsundersøkte menn.



Figur 8: Endringer i funn over tid for førstegangsundersøkte kvinner.



Litteraturliste

1. Kumar, P. J. and M. L. Clark (2009). Kumar & Clark's clinical medicine. Edinburgh, Saunders Elsevier. p. 743.
2. Falk, E., P. K. Shah, et al. (1995). "Coronary plaque disruption." Circulation **92**(3): 657-671.
3. Kumar, P. J. and M. L. Clark (2009). Kumar & Clark's clinical medicine. Edinburgh, Saunders Elsevier. p. 748.
4. Hamm, C. W., J. P. Bassand, et al. (2011). "ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." Eur Heart J **32**(23): 2999-3054.
5. Grenne, B., C. Eek, et al. (2010). "Changes of myocardial function in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome awaiting coronary angiography." Am J Cardiol **105**(9): 1212-1218.
6. Aune, E., J. Hjelmessaeth, et al. (2006). "High mortality rates in conservatively managed patients with acute coronary syndrome." Scand Cardiovasc J **40**(3): 137-144.
7. http://www.ssb.no/emner/03/01/10/nos_dodsarsak/nos_d411/tab/tab3.html . Statistisk sentral byrå, dødsårsaker - 28.05.2012.
8. Lise Balteskard, Sannsynlighet for revaskularisering etter diagnostisk coronar angiografi, Norge 2008-10. Geografisk variasjon i revaskulariseringsteknikk,- PCI vs kirurgi. Foredrag på den regionale hjertekongressen i NordNorge Hjerter i Nord 26.4.12 Tromsø
9. Wijns, W., P. Kolh, et al. (2010). "Guidelines on myocardial revascularization." Eur Heart J **31**(20): 2501-2555.
10. Tonino, P. A., B. De Bruyne, et al. (2009). "Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention." N Engl J Med **360**(3): 213-224.
11. Hachamovitch, R., S. W. Hayes, et al. (2003). "Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography." Circulation **107**(23): 2900-2907.
12. Kumar, P. J. and M. L. Clark (2009). Kumar & Clark's clinical medicine. Edinburgh, Saunders Elsevier. p. 749.
13. Gianrossi, R., R. Detrano, et al. (1989). "Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis." Circulation **80**(1): 87-98.

14. Gibbons, R. J., G. J. Balady, et al. (1997). "ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing)." J Am Coll Cardiol **30**(1): 260-311.
15. Fleischmann, K. E., M. G. Hunink, et al. (1998). "Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance." JAMA **280**(10): 913-920.
16. Gorenoi, V., M. P. Schonemark, et al. (2012). "CT coronary angiography vs. invasive coronary angiography in CHD." GMS Health Technol Assess **8**: Doc02.
17. Rasmussen, K., H. Wang, et al. (1984). "[Clinical consequences of coronary angiography]." Tidsskr Nor Laegeforen **104**(7): 514-517.
18. Bjørsvik, G. Normal coronary arteries in coronary angiography. Hovedoppgave. Master i Folkehelsearbeid. UiT.
19. Patel, M. R., E. D. Peterson, et al. (2010). "Low diagnostic yield of elective coronary angiography." N Engl J Med **362**(10): 886-895.
20. Undas, A., K. E. Brummel-Ziedins, et al. (2005). "Statins and blood coagulation." Arterioscler Thromb Vasc Biol **25**(2): 287-294.
21. Mathiesen, E. B. (2003). "[Risk of stroke in carotid stenosis--what is the role of plaque morphology?]." Tidsskr Nor Laegeforen **123**(6): 782-784.
22. Bonna, K. H. (2002). "[An alternative hypothesis explaining the gender differences in risk of coronary heart disease]." Tidsskr Nor Laegeforen **122**(18): 1783-1787.
23. Mannsverk, J., T. Wilsgaard, et al. (Epub ahead of print Aug. 2011). "Age and gender differences in incidence and case fatality trends for myocardial infarction: a 30-year follow-up. The Tromso Study." Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.