

Betydning av endret troponingrense i diagnostikk av hjerteinfarkt, med henblikk på påvisning av koronare stenoser ved ulike typer akutt koronarsyndrom.

MED-3950 5.årsoppgaven– Profesjonsstudiet i medisin ved
Universitetet i Tromsø
Martine Sletteberg, MK-10

Veileder: Professor Henrik Schirmer, IKM, UiT

Våren 2015, Tromsø

Innholdsfortegnelse

Resymé	3
Innledning	4
<i>Patofysiologi og diagnostikk av hjerteinfarkt</i>	4
<i>Troponin</i>	4
<i>Angiografi/behandling</i>	5
<i>Epidemiologi</i>	6
Metode	7
<i>Arbeidsprosessen</i>	10
Resultater	11
Diskusjon	13
Konklusjon	16
Litteraturliste	17
Tabeller	19

Resymé

Bakgrunn

1. mai 2013 ble 99-prosentilen for troponin (TnT) innført som øvre grense for hjerteinfarkt i Norge. Vår målsetting var å estimere hvor stor andel av pasienter med akutt koronarsyndrom som reklassifiseres fra USAP til NSTEMI ved bruk av 99-prosentilen, og hvordan dette påvirket forekomsten av stenoser i de to gruppene.

Metode

Alle øyeblikkelig hjelp-angiografier i lokalsykehusområdet til UNN ble i perioden 2005-2012 fortløpende registrert i en database med kliniske opplysninger, funn og behandling. Dette registeret ble kvalitetssikret og koblet til maksimal TnT-verdi ved innleggelse.

Resultater

Totalt 4531 angiografier ble foretatt, hvorav 32% av kvinner og 68% av menn. Disse var knyttet til 4107 innleggelser av 3476 ulike personer mellom 1 og 6 innleggelser i tidsperioden, hvorav 3329 av pasientene ble diagnostisert med akutt koronarsyndrom. Innføring av 99-prosentilen som cut-off for TnT, ville ført til reklassifisering til NSTEMI av 163 pasienter (11,5%) av 1423 med USAP. Andel individer med TnT over og under 30 ng/L var stabil før og etter 2009, men andelen 15-29 ng/L øket betydelig etter skiftet til høysensitiv TnT. Før 2010 ville 5,6% blitt reklassifisert, fra 2010 25,6%. Etter reklassifisering endres andel med stenose ved USAP fra 51% til 47,7%, og ved NSTEMI fra 92,2% til 91,1%. Det sees en reduksjon i andel med stenose over tid. Dette skyldes hovedsakelig et fall i stenoseprevalens ved TnT < 15ng/L fra 64,2% i 2005 til 35% i 2012 ($p < 0,0001$). I denne gruppen hadde eldre menn med kjent koronarsykdom, som var daglig eller tidligere røykere, høyest risiko for stenose.

Konklusjon

Endring av grenseverdi til hs-TnT ≥ 15 ng/L, reklassifiserer 11,5% av USAP-pasientene uten å påvirke andel med stenose i den nye NSTEMI-gruppen nevneverdig. Det er et fall i stenoseforekomst i USAP-gruppen på 3,3%, og i tillegg et fall i andel med stenose over tid.

Innledning

Patofysiologi og diagnostikk av hjerteinfarkt

Ubalanse mellom oksygenbehov og –tilbud i koronararteriene medfører iskemi i myokard. Den hyppigste årsaken til dette er aterosklerose i karene oppstått som følge av endotelial dysfunksjon¹. Viktige risikofaktorer for utvikling av aterosklerose er kolesterolnivå, blodtrykk, røyking, diabetes, inaktivitet, alder og familiehistorie med tidlig hjertekarsykdom². En lumenforsnevring på >50% regnes som signifikant stenose. Oksygenmangel i hjertemuskulaturen kan vise seg i form av retrosternale brystmerter med eller uten utstråling til venstre arm og/eller kjeve. Dette kan utvikle seg gradvis som stabil angina eller som et akutt koronarsyndrom. Akutt koronarsyndrom skyldes hovedsakelig plakkruptur eller erosjon, med eller uten trombose i tillegg, og deles inn i tre hovedgrupper; USAP (ustabil angina pectoris), NSTEMI (non-ST-elevasjon myokardielt infarkt) og STEMI (ST-elevasjon myokardielt infarkt)³. Disse har et likt klinisk bilde, skilles ved hjelp av EKG-funn og troponinverdier, og verifiseres ved hjelp av angiografi. Signifikant troponinstigning indikerer myokardnekrose. For å stille infarktdiagnosen kreves, i tillegg til troponin i blod, minst ett av følgende: typiske symptomer på koronar iskemi, typiske EKG-forandringer, bildediagnostiske funn eller påvisning av intrakoronar trombe ved angiografi eller autopsi⁴. NSTEMI og STEMI skilles ved hjelp av EKG, mens USAP defineres av gruppen uten infarkt med typiske symptomer på koronar iskemi, eventuelt med dynamiske EKG-forandringer og normale troponinverdier.

Troponin

Troponin er et enzymkompleks som sammen med tropomyosin medvirker i reguleringen av muskelkontraksjoner i tverrstripet muskulatur. Tropomyosin dekker bindingssetene for myosinhodene på aktinfilamentet, slik at kontraksjon utgår. Troponin består av tre subenheter: I (TnI) som inhiberer interaksjon mellom aktin og myosin, C (TnC) som danner bindingssete for kalsium, og T (TnT) som binder til tropomyosin. Når kalsium binder til TnC, vil troponinkomplekset endre konformasjon slik at tropomyosinet forskyves. Slik avdekkes myosinhodene, og en muskelkontraksjon kan utføres. Alle subenhetene i troponinkomplekset finnes i både skjelett- og hjertemuskulatur, men siden TnI og TnT er strukturelt ulike i disse to muskeltypene, kan subenhetene brukes som markører på myokardskade. Det finnes en liten mengde troponin i cytoplasma. Denne vil lekke ut ved myokardskade. Ved nekrose, med andre ord infarkt, vil strukturelt bundet troponin gradvis frigjøres. Enzymnivået vil begynne å

øke 3-4 timer etter symptomstart og når en topp etter 18-36 timer. Deretter synker konsentrasjonen langsomt. Verdiene kan være forhøyet i opptil 14 dager. Målinger bør gjøres ved innkomst og 3-6 timer senere. For å diagnostisere et hjerteinfarkt må det påvises minst ett troponinresultat $\geq 15\text{ng/L}$ og en signifikant endring i to påfølgende troponinkonsentrasjoner. Med initial konsentrasjon $< 15\text{ng/L}$ skal endringen på første og senere måling være minst 50%. Er initial konsentrasjon $\geq 15\text{ng/L}$, må endringen være minst 20% for å være signifikant⁵. Høyt serumnivå av troponin er en negativ prognostisk faktor⁶, da graden av utslipp er proporsjonal med grad av myokardskade. Forhøyede troponinverdier kan også forekomme ved blant annet kronisk nyresvikt, sepsis, traume og maratonløp. Dette alene gir ikke grunnlag for å stille diagnosen akutt koronarsyndrom. Ved kronisk nyresvikt kan Troponin T være kronisk forhøyet, og endring i prøvesvar mellom første og senere analyseresultat, kombinert med øvrige kriterier, er viktig for å stille rett diagnose.

Den høysensitive Troponin T-metoden ble implementert i Norge i 2009. Grenseverdien for å diagnostisere hjerteinfarkt ble da redusert fra ≥ 100 til $\geq 30\text{ng/L}$. Sensitiviteten ved lave konsentrasjoner er bedre med denne metoden sammenlignet med den gamle⁷. 1. mai 2013 ble grenseverdien for høysensitiv Troponin T (hs-TnT) i diagnostikk av hjerteinfarkt redusert fra $\geq 30\text{ng/L}$ til $\geq 15\text{ng/L}$, for å samordne norske og europeiske retningslinjer⁴.

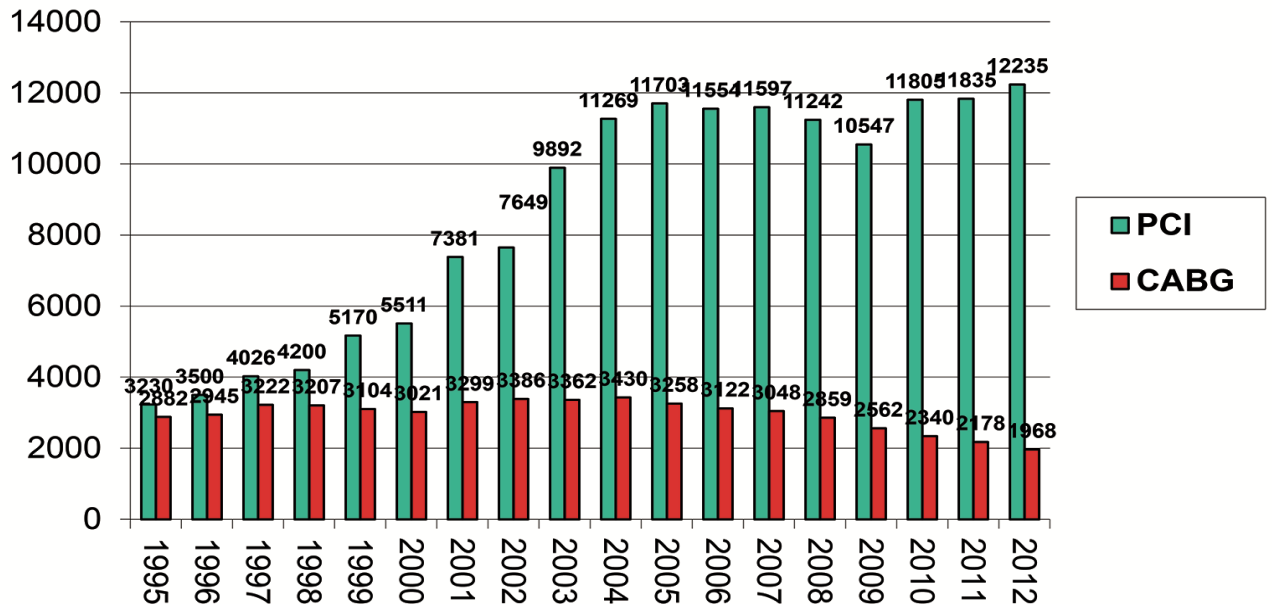
Angiografi/behandling

50 % av pasienter som mottar trombolytisk behandling har fortsatt reststenose, som gir risiko for reokklusjon og nytt infarkt. I tillegg finnes kontraindikasjoner for trombolysbehandling. Studier har vist at angioplastisk behandling gir bedre flow i arterien, bevarer ventrikkelfunksjon bedre, gir færre reinfarkt og har lavere dødelighet enn trombolytisk behandling⁸.

Det gjøres årlig ca. 3500 koronare angiografier ved UNN. Som det kommer frem i definisjonen av hjerteinfarkt⁴, er det flere måter å detektere hendelsen i tillegg til troponinverdier i blod. EKG, ekko- og angiografi er gode hjelpemidler i diagnostikken, hvor sistnevnte er gullstandard. Dette er en invasiv undersøkelse der et kateter føres inn til koronararteriene, først via femoral-, radial- eller brachialarterien, deretter via aorta. Det sprøytes inn røntgenkontrast slik at årene visualiseres, og forsnevrede partier eller okklusjoner detekteres. Under undersøkelsen er det også mulighet for å behandle stenosene ved å dilatere

stenosen med en ballong, og deretter eventuelt å implantere en stent for å sikre at lumen ikke kollaberer. Hos pasienter med stenoser i alle tre koronarkar eller i venstre hovedstamme, anbefales revaskularisering med by-pass-kirurgi⁹.

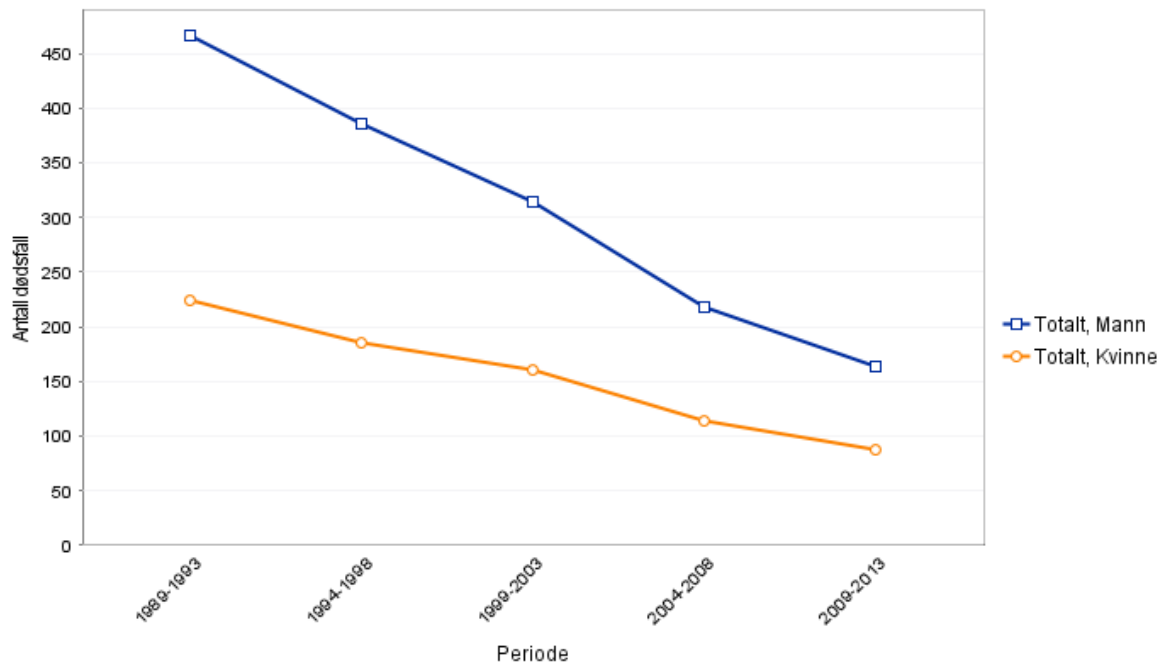
Antall pasienter



Figur 1: Invasiv behandling av koronarsykdom i Norge; PCI vs. kirurgi (CABG)¹⁰.

Epidemiologi

Iskemisk hjertesykdom er den hyppigste dødsårsaken i Norge, til tross for en betydelig reduksjon de siste årene¹¹. Iskemisk hjertesykdom fører til flere dødsfall blant menn enn kvinner i alle aldergrupper under 85 år. Ved 85 år snur kjønntrenden, og antall kvinner med død forårsaket av iskemisk hjertesykdom er høyere enn antall menn.¹²



Figur 2: Dødelighet av iskemisk hjertesykdom per 100 000 innbyggere i perioden 1989-2013¹².

Målsetting

Vår målsetting var retrospektivt å estimere hvor stor andel av pasienter innlagt med akutt koronarsyndrom som ville blitt reklassifisert fra USAP til NSTEMI ved bruk av 99-prosentilen, og hvordan endringen ville påvirket forekomsten av stenoser i disse to gruppene. I tillegg ønsket vi å kartlegge eventuelle forskjeller i risikofaktornivå i den nye USAP-gruppen hos pasienter med og uten påvist obstruktiv aterosklerose.

Metode

Datasettet er hentet fra Kardiologisk laboratoriums register over koronare angiografier ved Universitetssykehuset Nord-Norge i tidsperioden 2005-2012. Prosedyreutøvende kardiolog har registrert data om pasienter ut fra 244 forhåndsdefinerte kategorier som omhandler kliniske opplysninger, funn og behandling. Kategoriene som har vært aktuelle for denne oppgaven er følgende:

- Alder og kjønn.

- Antall innleggelser og antall angiografier per innleggelse.
- Innleggesår.
- Innleggesdiagnose ved øyeblikkelig hjelp, som har blitt delt inn i USAP, NSTEMI, STEMI og annet.
- Tidligere hjerteinfarkt, PCI-behandling, ACB-operasjon eller slag. Det er også laget en samlevariabel for kjent koronarsykdom, det vil si pasienter med en tidligere infarktdiagnose, PCI-behandling eller ACB-operasjon.
- Risikofaktorer som diabetes, hypertensjonsbehandling, hyperlipidemibehandling, BMI og kreatininnivå. Røyking graderes i ikke-røker, tidligere røyker (>1 mnd) og røyker.
- Funn ved angiografisk undersøkelse inndelt i normal, veggforandringer (20-49% stenose) og stenose (>50% stenose og okklusjon).

Inklusjonskriterium var øyeblikkelig hjelp-innleggelse i UNN sitt lokalsykehusområde. 4531 enkeltangiografier oppfylte dette kriteriet. Innleggesdato og utskrivelsesdato var ikke registrert, derfor ble avgrensning til enkeltopphold gjort ved klassifisering av angiografiene i CAG (første angiografi), DKCAG (påfølgende angiografi), DNPCI (første PCI under samme seanse som angiografi), DKPCI (andre PCI under et opphold) og PCIUO (PCI etter en egen angiografi). Ø-hjelp-angiografier klassifisert som PCIE (elektiv angiografi), ble kontrollsjekket i journal og omkodet til PCIUO eller ekskludert som elektiv angiografi etter tidligere opphold. Deretter ble alle angiografier med under 21 dagers intervall, kodet som samme opphold med fortløpende nummerering av angiografier innen hvert opphold. Der kontroll av klassifisering av angiografi tilsa flere opphold i tidsperioden på 21 dager, ble journal kontrollert og klassifisering omkodet eller angiografiene delt i flere opphold, avhengig av hva journal viste. Etter denne kvalitetssikringen ble settet koblet ved hjelp av personnummer og første angiografidato per opphold mot DIPS for innhenting av troponinverdier. Denne oppkoblingen avdekket feilpunching av personnummer i 3% av tilfellene. Disse ble så rettet opp ved hjelp av navn og angiografidato, før endelig påkobling av første og maksimale troponinverdi under oppholdet. 81 personer lot seg ikke identifisere med rett personnummer og har derved ikke troponinverdier. Troponinverdiene ble så

omregnet til ng/L der annen benevning var angitt. Personene ble så gitt individuelle løpenummer, og personnummer og navn avkoblet for videre anonymisert analyse. Tidligere kvalitetssikring har vist ca. 10% feil i operatørs innføring av pasientenes røykestatus i forhold til informasjon som forelå i journal, mens feil i de andre risikofaktorene (tidligere hjerteinfarkt, diabetes, hypertensjon, hyperkolesterolemi og tidligere slag) ble påvist hos ca. 1-2%.

Omkoding av datasettet fra enkeltangiografier til enkeltopphold ble gjort i SAS (SAS statistical software, SAS institute, Cary, ND, USA). Datastruktur med enkeltangiografier ble beholdt, og sluttresultat med hensyn til totalt antall angiografier og nummer i rekken av opphold, samt den aktuelle angiografis nummer i rekken under et opphold, kodet per angiografi. Der det var mismatch mellom angivelse av røykestatus mellom angiografier, ble røyking gitt forrang. Tilsvarende ble kjent koronarsykdom, antihypertensiv eller kolesterolsenkende behandling gitt forrang fremfor fravær av samme. Alle videre analyser ble gjort på anonymiserte data i SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences). For å analysere statistisk forskjell i karakteristika hos dem med og uten stenose, ble chi-kvadrattest brukt for kategoriske data, og ANOVA ble brukt for kontinuerlige data. For de kontinuerlige variablene troponinnivå, BMI, alder og antall innleggelser, ble signifikanstesten Mann Whitney benyttet. Testing av forskjeller mellom menn og kvinners risikofaktornivå ble i tillegg aldersjustert. Risikofaktoranalysen er begrenset til første innleggelse. Cochran Armitage trend-test ble brukt for å signifikanteste observerte trender i prevalenser over år, og prediksjon av stenose ble utført med logistisk regresjon, med undersøkelsesår som uavhengig variabel, for å kunne kontrollere fall i stenoseandel for endring i karakteristika over år. Pasienter i ulike akutt koronarsyndrom-grupper, og de uten tidligere kjent koronarsykdom ble i tillegg analysert hver for seg. Statistisk signifikans ble satt som $p < 0,05$.

Prosjektet er meldt inn til og godkjent av Personvernombudet UNN Tromsø, hvor det lokale angiografiregisteret er godkjent som et kvalitetssikringsregister. REK Nord ble forespurt og fant ikke prosjektet meldepliktig til REK, da det dreier seg om kvalitetssikring av arbeid innen et helseforetak.

Arbeidsprosessen

Da jeg ønsket å lære mer om hjerte-karsykdom, valgte jeg å skrive 5.årsoppgave innenfor dette feltet. Arbeidet med oppgaven, som omhandler akutt koronarsyndrom, har gitt meg større innblikk i risikofaktorer, kjønnsforskjeller og diagnostikk. Dette er nyttig kunnskap å ta med seg videre både på studiet og i arbeidslivet, uavhengig av valg av retning. Det har vært lærerikt å analysere et datasett, noe som også har gitt meg større innblikk i hvilke utfordringer man kan møte ved bearbeiding av data for vitenskapelige publikasjoner. Tidsskjemaet skissert i protokollen ble forskjøvet, ellers ble arbeidet gjennomført som planlagt.

Tidspunkt	Arbeid	Kommentar
Des. 13- jan. 14	Leste meg opp på temaet.	- Lærebøker - Artikler
Des. 13 – jan. 14	Utformet prosjektbeskrivelse.	Veiledet av Henrik Schirmer
Feb. 14	Skrev introduksjonen til oppgaven.	Veiledet av Henrik Schirmer
Juni 14	Innføring i SPSS.	- Lærebok - Kurs i regi av UiT
Aug. 14	Leste meg mer opp på temaet.	- Lærebøker - Artikler
Okt. 14	Mottok kvalitetssikrede anonymiserte data fra Klinisk Forskningsavdeling etter påkobling av blodprøvesvar.	Datasettet er hentet fra Kardiologisk laboratoriums register over koronare angiografier ved UNN (2005-2012). Prosedyreutøvende kardiolog har registrert data om pasientene. Datasettet ble så kvalitetssikret av ifm masteroppgave av studentene Benedicte Frøland og Morten Pedersen, og Henrik Schirmer. I samarbeid med Inger Sperstad, forskningsavdelingen UNN ble datasettet påkoblet blodprøvesvar ved innleggelse.
Okt. 14	Utarbeidet analyseplan. Tabeller ble klargjort.	Med hjelp fra Henrik Schirmer
Okt. 14 – apr. 15	Analyserte data i SPSS og diskuterte funn underveis.	Veiledet av Henrik Schirmer. Analysene er gjort kronologisk; i samme rekkefølge som tabellene presenteres.
Apr. 15 - mai 15	Skrev oppgaven. Først et sammendrag, deretter metode, resultater, diskusjon og konklusjon.	Med hjelp og veiledning av Henrik Schirmer

Resultater

Blant øyeblikkelig hjelp-innleggelser ble det foretatt totalt 4531 angiografier. Disse var knyttet til 4107 innleggelser av 3476 unike personer med mellom 1 og 6 innleggelser i tidsperioden, hvorav 3329 av pasientene ble diagnostisert med akutt koronarsyndrom. 87 % innlegges kun én gang og 79% angiograferes kun én gang (tabell 1 og 2). Med et befolkningsgrunnlag på 120 627 innbyggere gir dette et antall øyeblikkelig hjelp-innleggelser med angiografi på 4,9 ‰/år.

Tabell 3 beskriver karakteristika for studiepopulasjonen ved første ø-hjelp-innleggelse med angiografi. Antall menn er dobbelt så høyt som antall kvinner ($p < 0,0001$), og kvinner er i gjennomsnitt 4,8 år eldre ved første innleggelse ($p < 0,0001$). Det er ingen kjønnsforskjell i antall innleggelser. Den hyppigste hjertekar-risikofaktoren for begge kjønn er røyking hvor 70,7 % av mennene og 52,3 % av kvinnene oppgir at de har røkt eller røyker daglig ($p \text{ diff.} < 0,0001$). Dette, sammen med behandling for hyperkolesterolemi og tidligere påvist sykdom i koronararteriene, er de 3 viktigste karakteristika hos menn. Bortsett fra antihypertensiv medikasjon hvor 49% av kvinner er behandlet mot 34% av menn ($p < 0,0001$), har menn signifikant høyere nivå av røyking, tidligere koronarsykdom, BMI og kreatinin. Blant de angiograferte kvinnene behandles 49% for hypertensjon og 45% for høyt kolesterol. Median maksimal troponinverdi er over dobbelt så høy hos menn som hos kvinner ($p < 0,001$).

Tabell 4 og 5 viser at USAP er hyppigste diagnose, også blant dem uten kjent koronarsykdom. Blant sistnevnte er andelen USAP lavere, og andelen STEMI betydelig høyere. Stenoseprevalensen er høyest ved STEMI, og lik blant dem med og uten tidligere koronarsykdom, 94,3%. Ser man alle diagnosene under ett, er andelen med stenose noe høyere blant de med tidligere sykdom sammenlignet med de uten. I begge grupper er normalfunn ved angiografi blant pasienter med akutt koronarsyndrom hyppigst ved USAP. Andel obstruktiv aterosklerose er lavest blant dem uten kjent sykdom.

Tabell 6 viser at 99-prosentil som cut-off for Troponin T ville ført til en reklassifisering til NSTEMI av 163 pasienter (11,5%) av 1423 med USAP. Andelen individer med troponinverdi over og under 30 ng/L var stabil før og etter 2009, men andel med 15-29 ng/L øker betydelig etter skiftet til høysensitiv Troponin T. Før 2010 ville 5,6 % blitt reklassifisert, fra 2010 stiger

andelen til 25,6%. Over tidsperioden skjer det et fall i andel med TnT > 100ng/L og < 15ng/L ($p < 0,0001$).

I tabell 7 og 8 sees en reduksjon i andel med stenose over tid. Dette skyldes hovedsakelig et fall i stenoseprevalens ved TnT < 15 ng/L fra 64,2% i 2005 til 35% i 2012 ($p < 0,0001$). For dem uten kjent koronarsykdom før innleggelse, var fallet fra 48,6% til 21% ($p < 0,0001$). I begge grupper skjer det største fallet etter skiftet i 2009. Blant pasienter med kjent koronarsykdom og troponinverdi < 15ng/L sees en signifikant falltrend ($p = 0,03$) for stenose med en reduksjon fra 78,2% til 61,9% fra 2005 til 2012. Etter reklassifisering endres andel med stenose ved USAP fra 51% til 47,7%, og ved NSTEMI fra 92,2% til 91,1%. Andel innleggelser blant dem uten tidligere koronarsykdom er stabil gjennom tidsperioden ($p = 0,41$).

Karakteristika for menn og kvinner, med og uten stenose, er beskrevet i tabell 9 og 10. 93,6% av menn og 87% av kvinner med TnT ≥ 15 ng/L, har stenose ($p \text{ diff.} < 0,0001$). Ved TnT < 15ng/L reduseres andelen hos menn til 56,8 % og hos kvinner til 40,2 % ($p \text{ diff.} < 0,0001$). Blant både menn og kvinner med TnT ≥ 15 ng/L, har de med funn av stenose høyere alder (hhv. $p = 0,04$ og $p = 0,02$), høyere troponinverdier ($p < 0,0001$ begge kjønn), høyere andel som røyker eller har røkt (hhv. $p = 0,01$ og $p = 0,04$) og hyppigere forekomst av tidligere koronarsykdom ($p < 0,0001$ for begge kjønn) i forhold til dem uten funn av stenose. Menn med stenose har en signifikant høyere andel som behandles for hypertensjon ($p = 0,01$) eller hyperkolesterolemi ($p = 0,03$) sammenlignet med menn uten stenose. Menn med TnT ≥ 15 ng/L har en median maksimalverdi av Troponin T på 3073 ng/L ved stenose og 754 ng/L uten stenose. Kvinnenes verdier er betydelig lavere, med medianverdi på 2308 ng/L ved stenose og 374 ng/L uten stenose ($p \text{ diff.} = 0,004$). Kvinner har størst aldersforskjell mellom pasienter med og uten stenose ($p \text{ diff.} < 0,0001$). Også i USAP-gruppen har de med stenose høyere alder (menn: $p = 0,04$, kvinner: $p = 0,02$) og høyere andel med tidligere koronarsykdom ($p < 0,0001$ hos begge kjønn), sammenlignet med de uten stenose. Forskjellen i statinbehandling blant pasienter med og uten stenose er større i denne gruppen, sammenlignet med pasienter med TnT ≥ 15 ng/L ($p < 0,0001$ begge kjønn). Også ved TnT < 15 ng/L behandles en høyere andel menn med stenose for hypertensjon, sammenlignet med menn uten stenose. Det er en forskjell i røykevaner mellom menn med og uten stenose ($p = 0,003$), som vi ikke finner igjen hos kvinner. Ved TnT < 15ng/L er det ingen forskjell i troponinverdier, verken mellom angiografifunn eller mellom kjønnene.

Tabell 11 gir en oversikt over de ulike variablenes assosiasjon med funn av stenose ved første innleggelse, korrigert for de andre variablene i modellen. Blant de 2828 angiograferte fikk 2212 påvist stenose, hvor de fleste av disse hadde $TnT \geq 15$ ng/L. Kvinner har lavere risiko enn menn for å få påvist stenose uavhengig av troponinnivå og tidligere koronarsykdom (OR totalt = 0,45). Odds for stenose øker gradvis med alder til OR = 8,4 for dem over 85 år i totalmaterialet. Denne økningen med alder er sterkere ved USAP (OR = 9,7) enn ved hjerteinfarkt (OR = 3,5). Ser man på hele utvalget under ett, har ikke røykeslutt effekt på funn av stenose ved angiografi. Kun ved $TnT \geq 15$ ng/L vil dette kunne gi en reduksjon i stenoseprevalens (OR = 0,63), og det å aldri ha røkt reduserer risikoen for stenose i begge grupper (OR totalt = 0,55). Tidligere koronarsykdom (OR totalt = 4,2) øker risikoen for stenose betydelig. Fallet i stenose over tid er kun signifikant i USAP-gruppen (OR = 0,46 fra første til siste 2års-periode) når fallet i stenoseforekomst justeres, og ikke for pasienter med hjerteinfarkt - etter justering for endring i alder, tidligere koronarsykdom og røyking.

Diskusjon

Endring av grenseverdi for hjerteinfarkt fra $TnT \geq 30$ ng/L til $TnT \geq 15$ ng/L, medfører en reklassifisering av 163 pasienter (11,5%) innlagt med akutt koronarsyndrom fra USAP til NSTEMI i perioden 2005-2012. USAP-gruppen har lavest andel med funn av stenose ved angiografi, og STEMI-gruppen størst andel. Stenose tendensen er fallende over år hos pasienter med $TnT < 15$ ng/L. Menn har både høyest troponinverdier og stenoseprevalens, og kvinner er eldre ved første innleggelse. Pasienter med stenose er eldre enn pasienter uten stenose. Hyppigste karakteristika både for menn og kvinner ved første innleggelse er røyking. Å være mann, eldre og ha hatt koronarsykdom tidligere øker oddsen for funn av stenose.

Etter skiftet til Høysensitiv Troponin T i 2009 har andel med $TnT 15-29$ ng/L økt betydelig. Dette kan indikere at den nye metoden er mer sensitiv og dermed fanger opp høyere nivå i de nedre områdene. Laboratoriemedisin UNN Tromsø skiftet Troponin-kit 9. juli 2009. De analyserte i den forbindelse EDTA-plasma fra 60 pasientprøver både på gammel og ny metode over en periode på 12 dager, og kom da frem til at Troponin T hs har økt sensitivitet og spesifisitet i forhold til den gamle metoden. De fikk som forventet høyere verdier med Troponin T hs, spesielt i det lave måleområdet. Xu R-Y et al. skriver i en artikkel at den økte

sensitiviteten kommer på bekostning av redusert spesifisitet. Den nye målemetoden skulle derfor stille strengere krav til signifikant endring i troponinnivå ved seriemåling, klinikk og tidligere sykdom¹³.

Våre funn viser en reduksjon i stenoser ved TnT < 30 ng/L over tid. Dette gjelder primært TnT < 15 ng/L, men det er også en trend for verdier mellom 15 – 29 ng/L. Årsaken til at pasienter med TnT 15-29 ng/L har redusert stenoseprevalens etter skiftet i forhold til før kan skyldes den økte sensitiviteten til TnT hs som medfører en forflytning av pasienter til en gruppe med høyere troponinverdier. En annen mulighet er at angiograferte USAP-pasienter tidligere ble valgt ut på klinikk, og dermed ble det angiografert færre pasienter med TnT 15-29 ng/L. Dette vil gi større andel stenose før, i forhold til etter skiftet i 2009. Innføringen av Troponin T hs kan ha medført et større fokus på troponinverdier i utvelgelsen, og etter 2010 gjennomgikk flere pasienter med TnT 15-29 ng/L angiografi, og dermed faller stenoseandelen. I følge artikkelen til Mannsverk fra 2011 var det i tidsperioden 1974-79 til 2004 en reduksjon i hjerteinfarkt hos menn mellom 35-79 år, og en økning blant kvinnene i samme aldersgruppe¹⁴. Våre analyser viser at antall ø-hjelpinnleggelser for akutt koronarsyndrom er stabil i perioden 2005-2012. Det er en stabil høyere andel menn innlagt over tid (data ikke vist, p trend 0,48). Vi finner en signifikant lavere odds for påvisning av stenose hos kvinner uavhengig av undersøkelsesperiode, og fallende trend for påvisning av stenose hos begge kjønn (data ikke presentert, p trend kvinner = 0,01, menn = 0,02).

Andel pasienter med falsk positiv STEMI er identisk på 5,7 % for dem med og uten kjent koronarsykdom. Dette samsvarer med en nederlandsk studie fra 2011-2012¹⁵, som fant at 8,2 % av mistenkt STEMI-pasienter var uten stenose ved angiografi. Disse var karakterisert av lavere alder, lavere forekomst av hyperkolesterolemi og høyere puls. Årsaken bak falsk positiv STEMI var hovedsakelig ukjent (41%). En lignende studie fant at 4-5 % av pasienter med troponinverdier og funn svarende til NSTEMI, hadde normale kar ved angiografi. Noen av pasientene ble diagnostisert med type 2-infarkt, myokarditt eller takotsubo, men heller ikke i denne studien ble årsaken klarlagt hos alle pasientene. Noen av dem med normale kar, klassiske risikofaktorer for aterosklerose og typiske tegn på hjerteinfarkt, fikk mer uvanlige diagnoser som koronararterieemboli eller regional myokarditt. Aldrovandi et al gjorde en studie på infarktpasienter uten stenose. De fant at plakket i koronararteriene som forsynte et infarkttrammet myokard, var mer sårbart enn plakket i koronararteriene uten relasjon til

nekrotisk myokard. Disse ustabile plakkene kan embolisere eller medføre vasospasme, som igjen gir oksygenmangel i cellene¹⁶.

Troponinverdiene er betydelig høyere blant menn sammenlignet med kvinner. En arbeidsgruppe nedsatt av Norsk Selskap for Medisinsk Biokjemi og Norsk Cardiologisk Selskap har diskutert valg av kjønns- og aldersstratifiserte 99-prosentiler. De har konkludert med at effekten av dette foreløpig ikke er godt nok dokumentert, og at det er fare for å komplisere den kliniske hverdagen og vanskeliggjøre en enhetlig infarktdiagnostikk. Den nye grenseverdien på $< 15\text{ng/L}$, er 99-prosentilen som er funnet i en hjertefrisk populasjon med både menn og kvinner, og gjelder for begge kjønn i alle aldersgrupper⁵. På tross av at færre kvinner enn menn får påvist en økning av kjønns spesifikk TnT over 99-prosentilen, viser våre data at det ikke fører til noen kjønnsforskjell i påvisning av stenoser. Det synes derfor som et velbegrunnet valg retrospektivt.

Det er langt flere menn enn kvinner som legges inn for akutt koronarsyndrom, og kvinner er eldre ved første innleggelse. Dette er funn som er kjent fra tidligere. Verken epidemiologiske data eller kontrollerte kliniske studier kan dokumentere at det er østrogen som gir kvinner beskyttelse mot hjerteinfarkt, men siden kjønnsforskjellen gjenfinnes i flere land og kulturer antas det at kjønns hormoner er involvert. En alternativ hypotese publisert av Bønaa i 2002 går ut på at forskjellen mellom kjønnene skyldes at menn har høyere risiko enn kvinner for å utvikle lipidholdige, ustabile og trombogene plakk i koronararteriene, og at dette kan skyldes forskjeller i HDL-nivå som påvirkes av testosteron¹⁷. Andre studier har vist at insidensen av iskemisk hjertesykdom kan øke ved å gi postmenopausale kvinner østrogentilskudd¹⁸. Røyking gir økt trombosetendens. Vår studie fant at betydningen av røykevaner for funn av stenose er større for menn enn kvinner. Yahagi K. et al. skriver det motsatte i en artikkel om kjønnsforskjeller ved akutt koronarsyndrom. De angir at røyking har en mer negativ effekt for kvinner enn for menn med tanke på koronarsykdom¹⁹. Årsaken til denne forskjellen i funn er uviss. Nærmere halvparten av mennene som ble innlagt, mottok kolesterolsenkende behandling, og 48,9 % av kvinnene stod på antihypertensive medikamenter. Statiner virker ved å redusere kolesterolproduksjonen, men virker også på trombosemekanismer, endotelfunksjoner og inflammasjonsreaksjoner. Det er veletablert at statiner senker kolesterolverdiene betydelig, slik at både sykdom og dødelighet reduseres²⁰. Til tross for denne behandlingen får altså mange av pasientene akutt koronarsyndrom. Manglende måloppnåelse hos de pasientene som er satt på statin kan være en årsak. En studie fra

Storbritannia fant at minst 80% av kardiovaskulære hendelser blant middelaldrende menn kan tilskrives de tre klassiske risikofaktorene røyking, hypertensjon og høyt kolesterol. Disse faktorene stemmer overens med de hyppigst forekommende risikofaktorene i vår studie.

Datasettet brukt i denne oppgaven inneholder et stort antall undersøkte pasienter over flere år. Dette reduserer sannsynligheten for at funnene skyldes tilfeldige variasjoner. Alle angiografier og PCIer i regionen er gjort ved UNN Tromsø, da dette er eneste stedet i Nord-Norge som utfører disse prosedyrene. At alle angiografiene er utført ved samme angiografilaboratorium minsker sannsynligheten for ulik vurdering av obstruksjonsgrad, noe som styrker analysene. Data er registrert av ulike personer, noe som kan medføre feil i datasettet, som vist primært for røykevaner. Inkonsistens mellom innlagte data er blitt kontrollert og rettet opp, slik at bias på grunn av punchefeil er redusert betydelig.

Konklusjon

Endring av grenseverdi for hjerteinfarkt til $TnT \geq 15\text{ng/L}$, reklassifiserer 11,5 % av USAP-pasientene. Det skjer et fall i stenoseintensitet over tid hos pasienter med $TnT < 30\text{ ng/L}$. Dette gjelder primært $TnT < 15\text{ ng/L}$, men er også en trend for verdier mellom 15 – 29 ng/L. Pasienter med stenose i den nye USAP-gruppen kjennetegnes av mannlig kjønn, høyere alder, tidligere koronarsykdom og statinbehandling. Mennene kjennetegnes også av røyking og hypertensjonsbehandling. Totalt sett har menn både høyest troponinverdier og stenoseprevalens, mens kvinner har høyest alder ved første innleggelse. Reklassifisering medfører en reduksjon i stenoseforekomst i USAP-gruppen på 3,3%, uten at det påvirker andel med stenoser i den nye NSTEMI-gruppen nevneverdig.

Litteraturliste

- ¹ Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-1695
- ² U.S Department of Health & Human Services, Who is at risk for atherosclerosis? <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/atherosclerosis/atrisk>. (04.08.2014)
- ³ Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation (Management of). *Eur Heart J*. 2011; 32:2999-3054
- ⁴ Wiseth R, Fanebust R. Third universal definition of myocardial infarction. *Hjerteforum* 2013; 26(2): 31-33
- ⁵ Aakre KM, Rotevatn S, Hagve T-A, Bendz B, Landaas S, Trovik T. Nasjonale anbefalinger for tolkning av troponinverdier ved diagnostikk av akutt hjerteinfarkt. *Tidsskr Nor Legeforen* nr. 21, 2013; 133
- ⁶ Kumar P, Clark M (2012). *Kumar & Clark's Clinical Medicine* 8th ed. Edinburgh; Elsevier Saunders, s. 734
- ⁷ Aakre KM, Landaas S, Hagve T-A. Bruk av Troponinmålinger i norske sykehus. *Tidsskr Nor Legeforen* nr. 3, 2010; 130:278-81
- ⁸ Steigen TK, Wiseth R, Nordrehaug JE. Prehospital trombolytisk behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 5, 2004; 124:640-3
- ⁹ Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010; 31:2501-2555
- ¹⁰ Melberg T, Svennevig JL. Hjertekirurgisk og koronar intervensjonsstatistikk for Norge 2011-12. *Hjerteforum* 2014; 27(2):43-46

¹¹ Folkehelseinstituttet, dødsårsaker 2013.

http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6496&Main_6157=6261:0:25,9086&MainContent_6261=6496:0:25,9090&Content_6496=6178:113361:25,9090:0:6562:1:::0:0. (06.05.2015)

¹² Folkehelseinstituttet, Dødsårsaksregisteret. <http://statistikkbank.fhi.no/dar>.

¹³ Xu R-Y, Zhu X-F, Yang Y, Ye P. High-sensitive cardiac Troponin T. *J Geriatr Cardiol*. 2013 Mar; 10(1):102–109

¹⁴ Mannsverk J, Wilsgaard T, Njølstad I, Hopstock LA, Løchen ML, Mathiesen EB et al. Age and gender differences in incidence and case fatality trends for myocardial infarction: a 30-year follow-up. The Tromso Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Okt; 19(5):927-34

¹⁵ Groot HE, Wieringa WG, Mahmoud KD, Lexis CP, Hiemstra B, van der Harst P et al. Characteristics of patients with false- ST-segment elevation myocardial infarction diagnoses. *Eur Heart J. Acute Cardiovasc Care*. 2015 Apr 14

¹⁶ Kovacic JC, Fuster V. Smoking Gun Theory: Angiographically Normal or Mild Coronary Plaque as a Cause of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2012; 126:2918-2920

¹⁷ Bønnaa KH. En alternativ hypotese som forklarer kjønnsforskjellene i risiko for koronar hjertesykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 18, 2002; 122:1783 – 7

¹⁸ Ostadal B, Ostadal P. Sex-based differences in cardiac ischemic injury and protection: therapeutic implications. *Br J Pharmacol*. 2014 Feb; 171(3):541-54

¹⁹ Yahagi K, Davis HR, Arbustini E, Virmani R. Sex differences in coronary artery disease: pathological observations. *Atherosclerosis*. 2015 Mar; 239(1):260-7

²⁰ Madsen S, Reikvam Å. Statiner – er det forskjell i klinisk effekt? *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 08, 2001; 121:948 – 50

Tabeller

Alle innlagt som øyeblikkelig hjelp i perioden 2005 til og med 2012 i lokalsykehusområdet til UNN. Totalt 4531 angiografier, hvorav 32% av kvinner og 68% av menn. Disse angiografiene er foretatt i forbindelse med 4107 innleggelser av 3476 unike personer med fra 1 til opptil 6 innleggelser i tidsperioden (se tabell 1 og tabell 2). 87 % innlegges kun 1 gang og 79% angiograferes kun 1 gang. Med et befolkningsgrunnlag på 120 627 gir dette et antall øhj-innleggelser med angiografi på 4,9 %/år. Av disse har 3329 pasienter 3577 innleggelser på grunn av akutt koronarsyndrom. 81 personer har feil personnummer og lar seg ikke koble mot blodprøver. Karakteristika per individ ved første innleggelse sees i tabell 3.

Tabell 1. Antall angiografier (%) per individ for kvinner og menn.

Antall angiografier	Kvinner	Menn	Total
1	896 (81,1)	1841 (77,7)	2737 (79)
2	156 (14,1)	395 (16,7)	551 (16)
3	31 (2,8)	84 (3,5)	115 (3)
4	15 (1,4)	31 (1,3)	46 (1)
5	3 (0,3)	10 (0,4)	13 (0,4)
6	0	6 (0,3)	6 (0,2)
7	2 (0,2)	2 (0,1)	4 (0,1)
8	1 (0,1)	1 (0,04)	2 (0,1)
9	1 (0,1)	1 (0,04)	2 (0,1)
Total	1105 (32)	2371 (68)	3476

Kjønnsforskjell i antall angiografier $p=0,09$ Cochran Armitage trend-test.

Tabell 2. Antall innleggelser (%) per individ for kvinner og menn.

Antall innleggelser	Kvinner	Menn	Total
1	969 (87,7)	2056 (86,7)	3025 (87)
2	105 (9,5)	231 (9,7)	336 (10)
3	18 (1,6)	55 (1,6)	73 (3)
4	9 (0,8)	18 (0,8)	27 (0,8)
5	1 (0,1)	6 (0,3)	7 (0,2)
6	3 (0,3)	5 (0,2)	8 (0,2)
Total	1105 (32)	2371 (68)	3476

Kjønnsforskjell i antall innleggelser $p = 0,37$ Cochran Armitage trend-test.

Tabell 3. Karakteristika ved første innleggelse

Variabel	Menn	Kvinner	P-verdi kjønnsforskjell
Antall pasienter (%)	2371 (68,2)	1105 (31,8)	< 0,0001
Gj.snitt antall innleggelser (SD)	1,45 (0,9)	1,44 (0,9)	0,60
Alder år (SD)	63,1 (12,3)	67,9 (12,4)	< 0,0001
Kjent koronarsykdom* % (n)	37,7 894	36,5 (293)	< 0,0001
Hjerteinfarkt % (n)	26,1 (617)	16,1 (178)	< 0,001
PCI % (n)	24,3 (576)	15,8 (175)	< 0,001
ACB % (n)	12,1 (287)	7,9 (87)	0,0002
Slag % (n)	8,1 (191)	8,2 (97)	0,46
Diabetes % (n)**	18,1 (342)	19,2 (164)	0,49
Antihypertensiv medikasjon	34,4 (623)	48,9 (402)	< 0,0001
Kolesterolsenkende medikasjon	47,2 (842)	45,2 (366)	0,36
Røykevaner % (n) n=3227			< 0,0001
Aldri	29,3 (647)	47,7 (485)	
Tidligere	32,3 (715)	20,9 (212)	
Daglig	38,4 (849)	31,4 (319)	
BMI gjennomsnitt (SD)	27,3 (4,7)	26,7 (5,6)	0,02
Kreatinin micromol/L	92,4 (55,5)	75,3 (48,3)	< 0,0001
Troponin max ng/L median (IQR)	190,0 (11-1740)	82,5 (7,0-930)	<0,001

* Koronarsykdom grunnet kjent hjerteinfarkt eller tidligere PCI- eller ACB-operasjon.

**Valid diabetes om selvrapportert eller HbA1c \geq 6,5%

Tabell 4. Angiografiresultat i henhold til henvisningsdiagnose

	STEMI	NSTEMI	UAP	Annet	Total
% av henvisninger	17,9	27,1	42,1	12,9	
Resultat av angio					
Normal	19 (2,6)	28 (2,5)	269 (15,6)	106 (20,0)	422 (10,3)
Non-obstruktiv aterosklerose	23 (3,1)	79 (7,1)	347 (20,1)	103 (19,5)	552 (13,5)
Obstruktiv aterosklerose	692 (94,3)	1005 (90,4)	1110 (64,3)	320 (60,5)	2652 (76,4)
Total	734 (100)	1112 (100)	1726 (100)	529 (100)	4101 (100)

6 non-konklusive angiografier ekskludert.

Obstruktiv aterosklerose; 50% eller mer lumenforsnevring i ett eller flere koronarkar.

Tabell 5. Angiografiresultat i henhold til henvisningsdiagnose for pasienter uten kjent koronarsykdom

	STEMI	NSTEMI	UAP	Annet	Total
% av henvisninger	24,2	27,6	34,7	13,5	
Resultat av angio					
Normal	18 (3,0)	28 (4,1)	262 (30,8)	104 (31,5)	412 (16,8)
Non-obstruktiv aterosklerose	16 (2,7)	65 (9,6)	168 (19,7)	68 (20,6)	317 (12,9)
Obstruktiv aterosklerose	558 (94,3)	584 (86,3)	421 (49,5)	158 (47,9)	1721 (70,2)
Total	592 (100)	677 (100)	851 (100)	330 (100)	2450 (100)

3 non-konklusive angiografier ekskludert.

Obstruktiv aterosklerose; 50% eller mer lumenforsnevring i ett eller flere koronarkar.

Tabell 6. Andel av innleggelser for akutt koronarsyndrom ved økende nivå av Troponin T over år.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
≥100 ng/L	263 (57,4)	220 (54,1)	212 (50,6)	215 (50,5)	244 (50,6)	213 (46,4)	211 (53,8)	223 (49,3)	1801 (51,5)
30-99 ng/L	40 (8,7)	22 (5,4)	27 (6,4)	33 (7,8)	66 (13,7)	89 (19,4)	51 (13,0)	66 (14,6)	394 (11,3)
15-29 ng/L	7 (1,5)	6 (1,5)	12 (2,9)	13 (3,1)	10 (2,1)	41 (8,9)	34 (8,7)	40 (8,9)	163 (4,7)
≤ 14 ng/L	148 (32,3)	159 (39,1)	168 (40,1)	165 (38,7)	162 (33,6)	116 (24,5)	96 (24,5)	123 (27,2)	1260 (31,6)
Total	458 (100)	407 (100)	471 (100)	426 (100)	482 (100)	459 (100)	392 (100)	452 (100)	3495 (100)
Missing	9	7	11	12	10	9	12	12	82

Overall p Chi-kvadrat < 0,0001. Endring fra Troponin T til Hypersensitiv Troponin T i juni 2009.

Totalt = 3579 – 82 missing troponin verdi = 3495

Tabell 7. Andel obstruktiv koronarsykdom for økende Troponin T-nivå ved innleggelse for akutt koronarsyndrom over år.

Total n	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	total	p-verdi
	467	414	430	438	492	468	404	464	3577	ns
≥ 100 ng/L n (%)	239 (90,9)	210 (95,6)	201 (94,8)	202 (94,0)	229 (93,9)	200 (93,9)	199 (94,3)	207 (92,8)	1687 (93,7)	0,70
30-99 ng/L n (%)	35 (87,5)	21 (95,5)	22 (81,5)	33 (100)	57 (86,4)	69 (77,5)	42 (82,4)	57 (86,4)	336 (85,3)	0,17
15-29 ng/L n (%)	6 (85,7)	5 (83,3)	11 (91,7)	12 (92,3)	7 (70,0)	29 (70,7)	24 (70,6)	31 (77,5)	125 (76,7)	0,16
≤ 14 ng/L n (%)	95 (64,2)	93 (58,5)	105 (62,5)	86 (52,1)	93 (57,4)	50 (43,1)	36 (37,5)	43 (35,0)	601 (52,9)	<0,0001
Manglende troponin n (%)	5 (50,4)	4 (57,1)	9 (81,8)	11 (91,7)	7 (70,0)	7 (77,8)	9 (75,0)	8 (66,7)	60 (73,2)	na
Total prevalens obstruktiv aterosklerose n (%)	308 (81,4)	333 (80,4)	348 (80,9)	344 (78,5)	393 (79,9)	355 (75,9)	310 (76,7)	346 (74,6)	2809 (78,5)	0,001

P-verdiendring over år; Cochran Armitage Trend-test for stenose hvert Troponin stratum.

Tabell 8. Andel obstruktiv koronarsykdom for økende Troponin T-nivå ved innleggelse for akutt koronarsyndrom over år hos pasienter uten kjent koronarsykdom.

Innleggelsesår	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	total	p-verdi
n uten kjent koronarsykdom (% av total)	280 (60,0)	247 (59,7)	245 (57,0)	249 (56,9)	295 (60,0)	270 (57,7)	258 (63,9)	279 (60,1)	2123 (59,4)	0,41
≥100 ng/L n (%)	163 (89,6)	150 (94,9)	138 (93,2)	132 (93,0)	156 (92,3)	122 (92,4)	132 (93,0)	129 (91,5)	1122 (92,4)	0,88
30-99 ng/L n (%)	14 (82,4)	9 (90,0)	9 (69,2)	11 (100)	23 (79,3)	30 (68,2)	21 (72,4)	28 (82,4)	145 (77,5)	0,44
15-29 ng/L n (%)	3 (75,0)	3 (100)	4 (80,0)	2 (66,7)	1 (25,0)	14 (63,6)	9 (64,3)	10 (66,7)	46 (65,7)	0,42
≤ 14 ng/L n (%)	34 (48,6)	30 (42,9)	31 (43,1)	35 (40,7)	32 (36,8)	15 (23,4)	19 (29,2)	17 (21,0)	213 (35,8)	<0,0001
Manglende troponin n (%)	4 (57,1)	3 (50,0)	5 (71,4)	6 (85,7)	3 (50,0)	6 (75,0)	6 (75,0)	5 (62,5)	38 (66,7)	na
Total prevalens obstruktiv aterosklerose n (%)	218 (77,9)	195 (79,0)	197 (71,6)	186 (74,7)	215 (72,9)	187 (69,3)	187 (72,5)	189 (67,7)	1564 (73,7)	0,0003

Tabell 9. Kjønnforskjeller ved første innleggelse for akutt hjerteinfarkt (TnT ≥ 15 ng/L) i forhold til angiografiresultat.

	Menn			Kvinner			p-verdi kjønns- forskjell
	Stenose	Ingen stenose	p-verdi	Stenose	Ingen stenose	p-verdi	
Prosent (n)	93,6 (1372)	6,4 (94)		87,1 (504)	13,0 (75)		<0,0001
Innlegelsesdiagnose			0,0001			<0,0001	<0,0001
STEMI % (n)	34,8 (477)	17,0 (16)		33,7 (170)	8,0 (6)		
NSTEMI % (n)	43,9 (602)	45,7 (43)		45,2 (228)	56,0 (42)		
USAP (før endring av TnT-grense) % (n)	21,3 (292)	37,2 (35)		21,0 (106)	36,0 (27)		
Alder, år (SD)	64,1 (12,0)	60,8 (15,3)	0,04	70,6 (11,9)	67,0 (12,5)	0,02	<0,0001
Troponin T ng/L (SD)	3073 (5839)	754 (1795)	<0,0001	2308 (3707)	374 (686)	<0,0001	0,004
BMI, Kg/m ² (SD)	27,1 (4,2)	27,1 (8,1)	0,98	26,7 (5,8)	26,8 (6,4)	0,90	0,09
Statinbehandling % **	40,2	28,4	0,03	37,7	25,7	0,06	0,13
Hypertensjonsbehandling % **	35,0	21,9	0,01	52,7	47,2	0,40	<0,0001
Røykevaner %			0,01			0,04	0,006
Daglig	42,3	33,3		35,2			
Tidligere	30,9	26,7		19,3	25,0		
Aldri	26,8	40,0		45,5	16,2 58,8		
Diabetes % **	17,5	13,0	0,30	21,3	16,4	0,40	0,46
Tidligere koronarsyk %	38,3	17,0	<0,0001	29,3	6,7	<0,0001	<0,0001
Andel med påfølgende Øhj-angiografi%	14,2	6,4	0,03	11,5	6,7	0,21	0,23

* Aldersjustert forskjell mellom kjønn. Ingen av de signifikante kjønnforskjellene interagerer med andel med stenose (testet med modell; stenose= kjønn + variabel + stenose*kjønn). ** Selvrappert diabetes, statinbehandling og hypertensjonsbehandling foreligger kun for 2005-2010.

Tabell 10. Kjønnforskjeller ved første innleggelse for ustabil angina (TnT <15 ng/L) i forhold til angiografiresultat.

	Menn		p-verdi	Kvinner		p-verdi	p-verdi kjønns- forskjell*
	Stenose	Ingen stenose		Stenose	Ingen stenose		
Prosent (n)	56,8 (306)	43,2 (233)		40,2 (139)	59,8 (207)		<0,0001
Alder, år (SD)	63,3 (10,8)	55,6 (10,9)	<0,0001	68,1 (9,9)	60,0 (12,2)	<0,0001	<0,0001
TnT ng/L (SD)	7,6 (1,5)	7,4 (1,5)	0,22	7,5 (1,3)	7,3 (1,0)	0,06	0,13
BMI, Kg/m ² (SD)	27,9 (5,0)	27,7 (5,5)	0,73	27,2 (4,6)	26,9 (5,3)	0,66	
Statinbehandling % **	63,9	29,4	<0,0001	65,5	36,9	<0,0001	0,39
Hypertensjonsbehandling % **	36,2	25,4	0,02	44,3	37,6	0,32	0,11
Røykevaner %			0,003			0,20	0,06
Daglig	32,2	34,1		32,1	28,9		
Tidligere	42,9	29,7		26,9	20,8		
Aldri	24,9	36,2		41,0	50,3		
Diabetes % **	14,2	10,4	0,20	18,0	9,9	0,07	0,84
Tidligere koronarsyk %	56,7	19,7	<0,0001	48,9	12,1	<0,0001	0,0002
Andel med påfølgende angiografi%	20,9	8,1	<0,0001	32,4	11,1	<0,0001	0,02

* Aldersjustert forskjell mellom kjønn. Ingen av de signifikante kjønnforskjellene interagerer med andel med stenose (testet med modell; stenose= kjønn + variabel + stenose*kjønn). ** Selvrappertert diabetes, statinbehandling og hypertensjonsbehandling foreligger kun for 2005-2010.

Tabell 11. Stenoseprediktorer ved første innleggelse for akutt koronarsyndrom. Multivariabel analyse.

	Hele utvalget 1. innleggelse OR (95%CI)	TnT \geq 15 ng/L OR (95%CI)	TnT <15 ng/L OR (95%CI)	TnT <15 ng/L uten kjent sykdom OR (95%CI)
Andel m stenose/total	2212/2828	1726/1884	435/861	200/557
USAP	ref	-	-	-
NSTEMI	6,3 (4,81-8,20)	-	-	-
STEMI	11,4 (7,89-16,4)	-	-	-
Kjønn (kvinne vs mann)	0,45 (0,36-0,56)	0,49 (0,35-0,71)	0,48 (0,35-0,67)	0,43 (0,29-0,64)
Alder				
<55 år	ref	Ref	ref	ref
55-64 år	1,8 (1,40-2,42)	1,5 (0,94-2,43)	2,1 (1,41-3,13)	2,0 (1,26-3,19)
65-74 år	2,9 (2,15-3,96)	1,7 (1,03-2,82)	3,5 (2,22-5,40)	3,3 (1,94-5,54)
75-84 år	3,8 (2,62-5,45)	1,9 (1,09-3,20)	4,9 (2,76-8,60)	5,5 (2,65-11,2)
85+	8,4 (4,10-17,4)	3,5 (1,33-8,91)	9,7 (2,25-41,5)	11,7 (1,88-72,9)
Røykevaner				
Daglig	ref	ref	ref	ref
Tidligere	0,80 (0,60-1,06)	0,63 (0,39-1,02)	0,97 (0,65-1,44)	1,1 (0,67-1,77)
Aldri	0,55 (0,42-0,71)	0,41 (0,27-0,62)	0,61 (0,41-0,90)	0,70 (0,44-1,29)
Tidligere koronarsyk	4,2 (3,16-5,41)	4,0 (2,38-6,62)	4,0 (2,82-5,59)	-
Undersøkelsesår				
2005-6	ref	ref	ref	ref
2007-8	0,85 (0,63-1,15)	1,2 (0,69-1,98)	0,73 (0,49-1,10)	0,78 (0,47-1,29)
2009-10	0,78 (0,58-1,05)	0,68 (0,43-1,06)	0,66 (0,43-1,01)	0,56 (0,33-0,93)
2011-12	0,77 (0,57-1,04)	0,86 (0,54-1,38)	0,46 (0,29-0,73)	0,43 (0,25-0,74)
C statistikk	0,83	0,72	0,78	0,70