



Medikamentell behandling av akutt koronarsyndrom gir sjelden blødninger

MED-3950

5.-årsoppgave – Profesjonsstudiet i medisin, Universitetet i Tromsø

Martin Solstrand Drevvatne, Kull 2008

E-post: mdr000@post.uit.no

Veileder:

Knut Tore Lappegård, dr. med. og overlege ved kardiologisk avdeling, Nordlandssykehuset Bodø, Professor II ved Universitetet i Tromsø

Biveiledere:

Anders Hovland, dr.med. og overlege ved kardiologisk avdeling, Nordlandssykehuset Bodø, Førsteamanuensis II ved Universitetet i Tromsø

og

Erik Waage Nielsen, dr.med. og overlege ved akuttmedisinsk avdeling, Nordlandssykehuset Bodø, Professor II ved Universitetet i Tromsø

Bodø, 2013

I. Innholdsfortegnelse

I. Innholdsfortegnelse.....	2
II. Sammendrag.....	3
1. Bakgrunn.....	4
1.1. Epidemiologi.....	4
1.2. Diagnostikk og patofysiologi.....	4
1.3. Behandling og medikamentvirkninger.....	6
1.4. Blødning som bivirkning av blodfortynnende behandling.....	7
1.5. Disponerende faktorer for blødning/forventede funn.....	8
1.6. Fall i hemoglobinverdi som bevis for blødning.....	8
1.7. Valg av prosjektet.....	9
2. Material og metode.....	9
2.1. Dataauthenting ved hjelp av QlikView.....	9
2.2. Manuell dataauthenting.....	10
2.3. Analyse av innsamlede data.....	11
3. Resultater.....	12
3.1. Demografiske data og røykehistorikk.....	12
3.2. Sykdomshistorie og medikamentbruk.....	12
3.3. Hemodynamikk og blodprøver ved innkomst.....	13
3.4. Behandlingstid og -valg.....	14
3.5. Synlige blødninger i "blødningsgruppen".....	14
4. Diskusjon.....	15
4.1. Blødningsforekomst.....	15
4.2. Enkelte forskjeller mellom blødningsgruppen og kontrollgruppen.....	16
4.3. Bruken av QlikView og vurdering av metode.....	19
5. Konklusjon.....	20
5.1. Konklusjon.....	20
5.2. Grunnlag for videre forskning – bruken av QlikView og applikasjon av studiedesignet på andre områder.....	20
6. Takk til.....	21
7. Litteraturliste.....	21

II. Sammendrag

Bakgrunn

Ved behandling av akutt koronarsyndrom er det en viss fare for blødningskomplikasjoner. Risikofaktorer for dette har tidligere blitt anerkjent. Høy alder, kvinnelig kjønn, blødningshistorikk, diabetes mellitus, lavt hemoglobinnivå ved innkomst og svekket nyrefunksjon er etablerte risikofaktorer for blødning ved AKS-behandling. (4)

Material og metode

Studien ble gjennomført som en restrospektiv kasus-kontrollstudie. Elektroniske data for alle pasientinnleggelser med diagnose i gruppen AKS ved Nordlandssykehuset Bodø i perioden 2003-2012 ble gjennomgått, og filtrert ved hjelp av rapporteringsverktøyet QlikView. Ytterligere data ble manuelt hentet ut for undergrupper av dette, avhengig av hemoglobinfall under sykehusopphold på ≥ 3 g/dL. En kontrollgruppe med likt antall, men med hemoglobinfall på $\leq 2,5$ g/dL, ble hentet ut til statistisk sammenligning.

Resultater

Av 3213 innleggelser med AKS-diagnoser i perioden oppsto det i 56 pasientopphold hemoglobinfall på ≥ 3 g/dL, tilsvarende 1,74%. Det ble sett statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene i alder, puls, hemoglobin- og leukocytverdier ved innleggelse. Gruppen med høyt hemoglobinfall hadde i gjennomsnitt flere behandlingsdøgn, færre ble sendt til KAG og flere døde under sykehusoppholdet.

Konklusjon

Det er ved NLSH Bodø lav forekomst av blødninger ved behandling av AKS. Det eksisterer noen forskjeller mellom pasienter som blør og de som ikke blør. Rapporteringsverktøyet Qlikview er en effektiv og rimelig måte å undersøke blødningsforekomsten ved behandling av akutt koronarsyndrom.

1. Bakgrunn

1.1 Epidemiologi

Akutt koronarsyndrom (AKS) behandles hyppig på medisinske avdelinger i Norge. Ifølge Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser var det i løpet av de første åtte måneder i 2012 14564 tilfeller av AKS. Dersom trenden var lik resten av året utgjorde dette nesten 22000 tilfeller totalt.(1) Ved Nordlandssykehuset (NLSH) Bodø behandles mellom 300 og 400 pasienter årlig for AKS. (2) Mange av disse blir overført videre til Universitetssykehuset Nord-Norge eller andre sykehus for koronar angiografi (KAG) og eventuell perkutan intervensjon (*percutaneous intervention*, PCI) eller bypass-operasjon (*coronary artery bypass surgery*, CABG).

Etablerte risikofaktorer for aterosklerotisk sykdom, herunder AKS, er hyperkolesterolemi/hyperlipidemi, hypertensjon, røyking, diabetes mellitus, inaktivitet, abdominal fedme og psykososiale faktorer. Regelmessig inntak av moderate mengder alkohol samt daglig inntak av frukt og grønnsaker kan virke beskyttende. (3) Menn får oftere AKS enn kvinner, og høy alder øker også risikoen. (4)

1.2 Diagnostikk og patofysiologi

AKS skyldes fortetninger og blodproppdannelse i arteriene som sørger for sirkulasjon til hjertemuskulaturen. Fortetningene skyldes åreforkalkninger og opphopning av fett i karveggen. Plakkendringen er en kompleks prosess der også inflammasjon er et sentralt patofysiologisk element. Ved ruptur av disse plakkene kan trombosering oppstå, og kransarterienes lumen blir ytterligere forminsket. AKS kan i sjeldne tilfeller ha ikke-trombotiske årsaker som arteritt, traume, disseksjon, tromboembolisme, kongenitte vitier, kokainmisbruk eller komplikasjoner fra hjertekateterisering. For å velge rett behandlingsstrategi må sentrale patofysiologiske konsepter som skjøre plakk, koronartrombose, skrøpelig pasient, endotelial dysfunksjon, akselerert atherotrombose, og sekundære mekanismer ved myokardskade forstås. Ifølge Hamm et al er "forandringene som forutgår AKS vanligvis angiografisk milde, karakterisert av et tynnkapslet fibroatherom, av større plakkdannelse, eller av et lite lumen-areal, eller av en kombinasjon av disse karakteristika." (min oversettelse). (4) Forandringene kan gi iskemi i hjertemuskulaturene, som i verste fall fører til nekrose: definisjonen på akutt myokardinfarkt. (5)

Myokardinfarkt deles etter patofysiologi inn i type 1-5 (6):

- Type 1 kalles også spontant myokardinfarkt og skyldes underliggende kransarteriesykdom.
- Type 2 gjelder der MI oppstår sekundært til iskemisk ubalanse der årsaken ikke er kransarteriesykdom.
- Type 3 gjelder de tilfeller der MI resulterer i død før biomarkører har blitt målt.

- Type 4 gjelder de tilfeller der MI er a) forårsaket av PCI og b) forårsaket av stenttrombose.
- Type 5 gjelder de tilfeller der MI er forårsaket av CABG.

AKS fordeles på diagnosene ustabil angina pectoris (USAP, ICD¹ I20.0) og myokardinfarkt (MI, I21.0-9, I22.0-9). Denne inndelingen baserer seg på klinikk, EKG-forandringer og eventuell lekkasje av infarktmarkører (Troponin T/I, CK-MB og Myoglobin). For å stille diagnosen MI på en pasient kreves i tillegg til påvisning av infarktmarkører minst ett av følgende kriterier:

- Symptomer på iskemi
- Nye eller antatt nye betydelige ST-segment-T-bølgeforandringer eller nyoppstått venstre grenblokk
- Utvikling av patologiske q-bølger på EKG
- Billedundersøkelse som viser nytt tap av levedyktig myokard eller nye regionale abnormaliteter i hjerteveggbevegelse.
- Identifisering av en intrakoronar trombe ved KAG eller obduksjon.

Klinikk ved MI og USAP er ofte retrosternale smerter som varer over 20 minutter som ikke responderer godt på nitroglyserinmedisinering. Angina pectoris er direkte oversatt fra latin "avsnøring i brystet", på folkemunne hjertekrampe. Smertene – som ikke nødvendigvis er sterke – er ofte pressende/klemmende, i noen sjeldne tilfeller stikkende/skjærende. Smertene kan stråle til nakke, kjeve eller venstre arm, ustråling til høyre arm forekommer også. Smerter er ikke obligat for diagnosen, eksempelvis kan akutt lungeødem og dyspnoe hos mange være presentasjon ved STEMI.(7) Noen pasienter – oftest kvinner, diabetikere og eldre – har et mindre vanlig symptombilde, som kvalme/oppkast, kortpustethet, utmattelse, hjertebank eller synkope.(4; 5)

Ved mistanke om AKS fokuseres det ved fysikalsk undersøkelse av pasient i størst grad på å utelukke ikke-kardiale årsaker til brystsmertene, ikke-iskemiske hjertesykdommer eller ekstrakardielle årsaker som akutte lungesykdommer. Ikke-iskemiske hjertesykdommer kan eksempelvis være lungeemboli, aorta-disseksjon, perikarditt og hjerteklaffesykdom. Pneumothorax, lungebetennelse og plevravæske er eksempler på akutte lungesykdommer. Med dette in mente, kan forskjeller i blodtrykk mellom øvre og nedre del av kroppen, uregelmessig puls, bilyder på hjertet, palpasjonsømheter og abdominale oppfyllinger være funn som kan tyde på andre diagnoser enn AKS.(4)

MI inndeles diagnostisk og med hensyn til den akutte behandlingen i Non-ST-segmentelevasjons-MI (NSTEMI) og ST-segmentelevasjons-MI (STEMI). Før diagnostikken er fullendt med blodprøvesvar vil en skille mellom ST-AKS og NST-AKS, altså pasienter med og uten ST-elevasjoner på EKG, der klinikken tyder på AKS. (4) Kravet til ST-segmentelevasjon i EKG ved et akutt myokardinfarkt, målt fra J-punktet (punktet som skiller ST-segmentet fra QRS-komplekset), er at det skal sees i to tilgrensende avledninger og i avledning V2-V3 være $\geq 0,25$ mV

I

Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer, versjon 10 (2010).

hos menn under 40 år, 0,2 mV hos menn over 40 år, eller $\geq 0,15$ hos kvinner og/eller $\geq 0,1$ mV i andre avledninger (i fraværet av venstre ventrikkelhypertrofi eller venstre grenblokk). Hos pasienter med nedreveggsinfarkt anbefales det å utvide undersøkelsen med også høyre prekordialavledninger (V3R og V4R) for å se etter ST-elevasjon, for dermed å kunne identifisere ledsagende høyre-ventrikkelinfarkt. Også ST-segmentdepresjoner i avledning V1-V3 tyder på myokardiskemi, især når den terminale T-bølgen er positiv (ST-elevasjons-ekvivalent), og kan bli bekreftet av ledsagende ST-elevasjon $\geq 0,1$ mV sett i avledning V7-V9. (5)

Pasienter med akutte brystmerter som ikke har slike ST-segmentelevationer kan på EKG ha vedvarende eller transitoriske ST-segmentdepresjoner eller T-inversjoner, flate T-bølger, pseudonormalisering av T-bølger eller ingen EKG-forandringer, og allikevel ha et hjerteinfarkt. (4) Også pasienter med USAP kan ha slike uspesifikke EKG-forandringer ved pågående hjertekrampeanfallet. USAP vil diagnostiseres på klinikk og med eventuelle EKG-forandringer idet krampe setter inn men der det ikke etterlates noen varige endringer i EKG.

Ved klinikk som tyder på AKS vil det være ønskelig å undersøke blodet for infarktmarkører. Dette er lekkasje av hjertemuskelcelleproteinene Troponin I og T. Tidligere har myoglobin og MB-isotypen av kreatinin kinase vært brukt som infarktmarkører, men disse er i stor grad erstattet av troponin grunnet bedre sensitivitet og spesifisitet hos sistnevnte. Ved positive utslag over referanseverdier vil en kunne skille myokardinfarkt fra USAP. (4) Ved NLSH Bodø er øvre referansegrense for Troponin I 40 ng/L, men det er satt en arbitrær deteksjonsgrense for MI på 100 ng/L. Vanligvis tas det tre blodprøver for å se etter troponinverdier ved mistanke om MI, siden en troponinøkning kan komme sent i det akutte forløpet. (8)

1.3 Behandling og medikamentvirkninger

I Helse Nord RHF (Regionalt helseforetak med ansvar for spesialisthelsetjenesten i Nord-Norge og Svalbard) er basisbehandlingen ved AKS acetylsalicylsyre (heretter ASA), clopidogrel, beta-adrenerg reseptorblokker, nitroglyserin ved behov, lavmolekylært heparin, statin, og evt glykoprotein IIb/IIIa reseptorblokker. Behandlingen kalles ofte AKS-regime. Trombolyse gis dersom retningslinjene tilsier dette (avhenger av at det på EKG er nyoppståtte ST-elevationer, at transporttiden til PCI-lab er lang og at klinikken er nyoppstått). (9) Disse retningslinjene følger i stor grad European Heart Societies anbefalinger (4). Basisbehandlingen er nå i ferd med å endre seg med overgang fra clopidogrel til ticagrelor. Ticagrelor har omtrent samme blødningsrisiko som clopidogrel, men har noe lavere mortalitet.(10; 11)

Bruken av clopidogrel/ticagrelor og ASA sammen kalles ofte dobbel platehemming, fordi medikamentene hemmer blodplatene på to ulike måter. Clopidogrel er en irreversibel hemmer av blodplateaggregasjon ved å selektivt hemme bindingen av adenosindifosfat (ADP) til *P2Y₁₂-reseptorer* på blodplatene og bremser dermed den følgende ADP-medierte aktiveringen av GP IIb-IIIa-

komplekset. Blodplateaggregasjon induisert av andre agonister enn ADP hemmes også ved å hindre forsterkningen av plateaktivering av fritt ADP. Alle pasienter oppnår imidlertid ikke tilstrekkelig hemming av blodplateaggregasjonen fordi den aktive metabolitten av clopidogrel lages av CYP 450-enzymet. Noen pasienter har nedsatt Cyp 450-enzymaktivitet pga polymorfier eller pga andre legemidler. (12) ASA hemmer blodplatenes evne til å aggregere irreversibelt. En del av virkningen kan trolig forklares ved nedsatt dannelse av enkelte prostaglandiner. Blant disse protaglandinene er tromboksen A_2 , som virker på TxA_2 -reseptorer på blodplater. Den antitrombotiske effekt er mest uttalt på arteriesiden. Acetylsalisylsyrens trombocytthemmende effekt skyldes irreversibel hemming av enzymet cyclooxygenase.(13) Både ASA og clopidogrel/ticagrelor administreres oralt.

Enoksaparin – og det liknende dalteparin – inngår i gruppen antikoagulantia, og er et såkalt heparin med lav molekylær vekt ("low molecular weight heparin", LMWH). Enoksaparin virker antitrombotisk først og fremst ved å akselerere hemmingen av aktiverte koagulasjonsfaktorer gjennom kompleksbinding til antitrombin, først og fremst faktor Xa. Koagulasjonstider, eksempelvis APTT, og hemming av trombin påvirkes bare i liten grad. Enoksaparin har en relativt liten effekt på trombocytffunksjon og -adhesivitet sammenlignet med tradisjonelt heparin, og derfor liten effekt på primær hemostase. Dersom pasienten har nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon må det utøves forsiktighet. Enoksaparin inaktiveres hovedsakelig i leveren, og en leversvikt vil forsinke inaktiveringen. En nedsatt nyrefunksjon med $Cl_{CR} < 30$ ml/minutt vil også øke biotilgjengeligheten. Det er også registrert økt blødningsrisiko ved terapeutiske doser hos eldre > 80 år.(14) Enoksaparin og dalteparin administreres som injeksjoner, intravenøst og subkutant.

1.4 Blødning som bivirkning av blodfortynnende behandling

Hos enkelte pasienter oppstår det blødninger som følge av den blodfortynnende behandlingen. Ved introduksjon av medikamentene har det blitt utført store medikamentstudier. (10; 15; 16) Ved introduksjon av ticagrelor ble det blant annet sett etter forskjeller i blødningsforekomsten mellom ticagrelor og clopidogrel. I den store PLATO-studien hadde clopidogrel i løpet 30 dagers behandling en ikke-prosedyrerelatert (bl.a. CABG og PCI) blødningsforekomst på 1,05%. Tilsvarende tall for ticagrelor var i samme studie 1,25%. Pasientpopulasjonen i studien omfattet alle formene for AKS.(10) Mortaliteten (endepunkt ved vaskulær årsak, hjerteinfarkt eller hjerneslag sett ved behandling på 6-12 mnd.) i den samme studien var for clopidogrel 11,7%, mens tilsvarende tall for ticagrelor var 9,8%. (11)

Ved bruk av dalteparin sammen med ASA hos pasienter med USAP og NSTEMI forekom endepunktene dødsfall eller nytt myokardinfarkt i FRISC-studien hos 1,8% i akutfasen (seks første dager) sammenlignet med 4,7% ved placebo og hos 8% i den kroniske fasen (første 35-45 dager) sammenlignet med 10,7% ved placebo. Blødningsforekomsten ble angitt å være svært lav i studien. Ved PCI og/eller CABG ble pasientene ekskluderte fra studien.(17) Enoksaparin gir ifølge

en gjennomgang av flere studier en risiko på 4,7% for større blødninger i løpet av de syv første dagene. I denne gjennomgangen – som tar for seg pasienter med NST-AKS – er også PCI- og CABG-relaterte blødninger inkludert. (18) Blødning gir økt mortalitet og morbiditet.(19-21), og vil også gi økte behandlingskostnader i form av transfusjon av blodprodukter og lengre liggetid for pasienten.

1.5 Disponerende faktorer for blødning/forventede funn

I forbindelse med medikamentutprøving og større prospektive studier har det kommet fram risikofaktorer for blødning ved blodfortynnende behandling. Høy alder, kvinnelig kjønn, blødningshistorikk, diabetes mellitus, lavt hemoglobinnivå ved innkomst og svekket nyrefunksjon er alle etablerte risikofaktorer for blødning ved behandlingen. (4) Det har også kommet fram at høye leukocytverdier og STEMI- eller NSTEMI-diagnose ved innleggelse kan være medvirkende faktorer(20), mens andre har sett at lav vekt hos pasienten, høy puls, lavt blodtrykk, hjertesvikt ved innkomst, bruk av warfarin og tidligere perifer karsykdom kan spille inn. (22). En annen studie har påvist at også tidligere hjertesvikt og ingen tidligere PCI gir økt risiko for blødning. (23)

1.6 Fall i hemoglobinverdi som bevis for blødning

I flere blødningsrisikostratifiseringer kreves det hemoglobinfall større enn 3 g/dL for å kalle det blødning. I ACUITY og HORIZONS-AMI kreves det hemoglobinfall på > 4 g/dL dersom det ikke er synlige blødninger for at "major bleeding"-beskrivelsen brukes, mens en endring på mellom 3 og 4 g/dL ansees som "major bleeding" kun dersom blødningen er synlig. (20) I ACTION Registry®-GWTG™ kreves en forskjell på 4 g/dL. (22) GUSTO-skåren ser kun på klinikk, og der finnes ingen inndeling i blødning etter hemoglobinfall. (24) TIMI-studiens blødningsklassifisering brukes hyppig, og ser en bort fra klinikken anser den "major bleedings" som et fall på over 5 i hemoglobin, mens fall på over 4 i hemoglobin *uten* synlig blødning og fall på over 3 i hemoglobin *med* synlig blødning ansees som "minor bleeding". (25) I Catch-PCI-studien defineres det som blødning dersom endringen mellom før og etter gjennomført PCI er på minst 3 g/dL hemoglobin. (26)

Det eksisterer lite litteratur på endringer i hemoglobinnivået i plasma når pasienten går fra en dehydrert til en (over)oppvasket tilstand. I studier fra 1974 og 1999 har det blitt sett etter hvilke endringer i plasmavolum som oppstår ved dehydrering gjennom varme- og treningsbelastning. I studien fra 1999 undersøkes det også hvilke endringer væskebelastning gir plasmavolumet. Studiene beskriver at dehydrering vil endre plasmavolumet 11,4% (SEM^{II} 1,7%)

II

SEM = Standard error of the mean, standardfeil av gjennomsnittet, er i statistikk en vanlig måte å angi feilmarginen av en måling eller et estimat på. Regnes ut etter formelen:

$$\frac{\text{standardavviket}}{\sqrt{\text{antallet}}}, \frac{s}{\sqrt{n}}$$

i negativ retning, mens oppvæsking øker plasmavolumet 7,5% (SEM 1,0%) sammenlignet med euhydrert tilstand hos pasienten. (27; 28) Med et tenkt euhydrert plasma med hemoglobinnivå på 14 vil disse endringene, inklusive SEM, utgjøre 3,0 g/dL fra en pasient er dehydrert til han er (over-)oppvæsket (min utregning). En oppvæsking gir kortvarig effekt, men det er ikke usannsynlig at blodprøver blir tatt i denne fasen av maksimal blodfortynning. Beaumonts formel støtter ikke at endringen av hematokrit er proporsjonal med endringen av plasmavolum. (29) Tar en med dette forbeholdet vil hemoglobinendringen altså være noe mindre enn regnestykket viser. Men ved blodprøvetaking må en også regne med tilfeldig variasjon. (30) Ut fra disse tallene vil det å sette cutoff i hemoglobinfall lavere enn 3 g/dL kunne medføre at det inkluderes pasienter uten blødninger.

1.7 Valg av prosjektet

Ved behandling av AKS gis pasienten sterke blodfortynnende medikamenter som har potensial til å påføre pasienten blødninger. Omfanget av og risikoen for slike komplikasjoner har tidligere blitt vurdert gjennom medikamentutprøvinger i store prospektive studier. Gjenspeiler slike undersøkelser den kliniske hverdagen vi opplever i Norge? Det vil denne oppgaven forsøke å gi svar på. I motsetning til store medikamentstudier vil det i den kliniske hverdagen ikke være like tett pasientoppfølging, og inklusjonskriteriene fra medikamentutprøvingene blir ofte fraveket. Alder, compliance, nyrefunksjon med mer vil i vår studie ikke føre til eksklusjon av pasienter. I tillegg til store studier med store tall er det viktig å gjøre evaluering av hverdagsmedisinen, siden vi vet denne skiller seg fra studier med tett overvåkning og nøye seleksjon. Her vil også forsøkes å vise hvilke faktorer som kan spille inn der pasienten opplever blødning etter påbegynt AKS-regime. I tillegg er det ønskelig å vurdere hvor ressurskrevende det vil være å utføre en slik studie ved hjelp av moderne dataprogrammer.

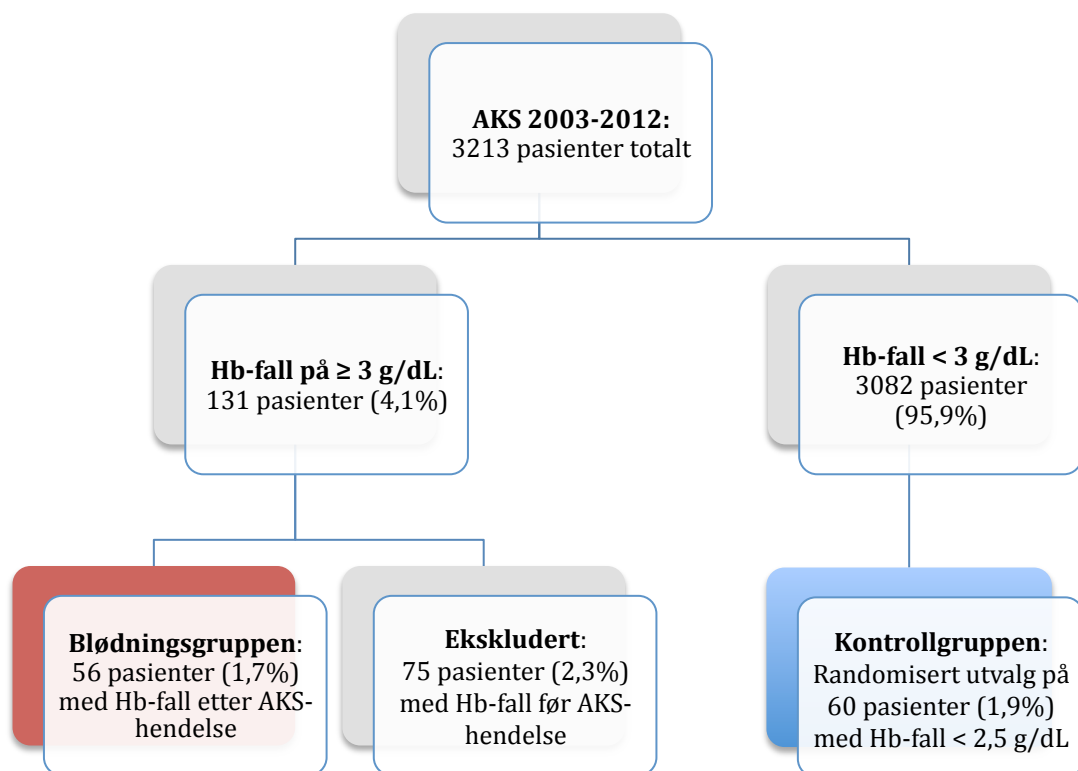
2. Material og metode

Studien ble gjennomført som en retrospektiv kasus-kontrollstudie. Ingen av de kliniske dataene var del av prospektive studier og ingen opplysninger har blitt hentet inn foruten data fra journalsystemet. Studien er godkjent av Norsk Samfunnsvitenskapelig Datatjeneste.

2.1 Dataauthenting ved hjelp av QlikView

NLSH Bodø benytter elektronisk pasientjournal levert av DIPS (Distribuert Informasjons- og Pasientdatasystem). Her finnes opplysninger om pasientopphold, laboratoriedata, diagnoser, liggetid m.m. Imidlertid foreligger kun enkelte av disse opplysningene i søkbar form. Rapporteringsverktøyet QlikView har vist seg effektivt å kunne ekstrahere nyttige data fra DIPS og på den måten bidra til rapporter av både administrativ og vitenskapelig interesse. (31) QlikView (Versjon 9.00, Qliktech, Radnor, PA, US) ble benyttet for å identifisere

pasienter med relevant diagnose og blodprøver. På denne måten kunne alle pasienter med AKS-diagnose og et bestemt fall i hemoglobinverdi hentes ut. Blodprøvesvar på innkomstdagen for kreatinin, troponin I/T, INR, leukocytter samt hemoglobinsvar for dag én til fem av sykehusoppholdet ble også hentet ut ved hjelp av QlikView.



Figur 1. Utvalg og pasientantall i studien

I perioden fra og med 1.1.2003 til og med 31.12.2012 ble det registrert 3213 pasientopphold med AKS-diagnose. Her understrekes det at det er snakk om pasientopphold, siden enkelte pasienter har flere innleggelser der AKS-diagnose blir gitt. Av disse var 1258 (39,2%) kvinner og 1955 (60,8%) menn. Ut fra disse dataene ble det søkt etter pasientopphold med kode for AKS der hemoglobinverdien under det samme oppholdet hadde falt mer enn eller lik 3,0 g/dL. I alt 131 pasientopphold fylte disse kriteriene.

2.2 Manuell dataauthenting

Ved hjelp av nummer fra Norsk Pasientregister (NPR-ID) ble de elektroniske journalene så søkt opp manuelt i DIPS for å finne mer data om pasientoppholdene. Innledningsvis ble det sett etter om blødningen hadde skjedd før eller etter AKS-hendelsen. Dette førte til at 75 pasientopphold måtte ekskluderes: 52 grunnet per-/postoperativ blødning forut for AKS-hendelse; 15 grunnet registreringsfeil; 6 grunnet annen medisinsk årsak til blødning før AKS-

hendelse; 2 grunnet laboratorie-/målingsfeil. De gjenstående 56 pasientoppholdene utgjorde det som videre blir kalt "blødningsgruppen". Disse utgjorde 1,74% av alle pasientoppholdene med AKS-diagnose. For blødningsgruppen ble det hentet ut variabler fra det aktuelle sykehusoppholdet der AKS-diagnosen hadde blitt gitt og det nevnte hemoglobinfallet registrert. Fra innkomstjournalen ble det hentet ut alder ved innkomst, kjønn, vekt, høyde, sykdomshistorie (hypertensjon, blødningsproblematikk, tidligere AKS, angina pectoris, hjertesvikt, perifer karsykdom, apoplexia cerebri, transitorisk iskemisk atakk og diabetes mellitus), faste medikamenter (warfarin, ASA, clopidogrel, andre platehemmere, protonpumpehemmere/histamin-2-reseptorblokkere), røykehistorikk, blodtrykk og puls samt hydreringsstatus.

For behandlings- og sykdomsforløpet ble det sett i medikamentkurver skannet inn i DIPS samt alt av lege- og sykepleiernotater for hvert pasientforløp. Følgende medikamenter gitt under oppholdet ble registrert: ASA, clopidogrel/andre platehemmere, enoksaparin/dalteparin og metalyse. For clopidogrel/andre platehemmere ble det registrert hvorvidt det var gitt ladningsdose og/eller vedlikeholdsdoser. For enoksaparin/dalteparin ble det registrert hvorvidt det ble gitt intravenøs ladningsdose og om dosering hadde blitt justert for alder og nyrefunksjon. Data som omhandler funn ved KAG stammer fra korrespondanse fra det behandelende sykehus skannet inn i DIPS. For de tidligste årene av perioden utvalget er hentet fra har det ikke vært tilstrekkelig gode rutiner på innskanning av medikamentkurver. Behandlingsopplysninger stammer derfor her kun fra lege- og sykepleiernotater. Dette gjelder et fåtall av pasientforløpene.

Kontrollgruppen ble valgt ut på tilsvarende måte. Qlikview ble også denne gang brukt, her med søkekriteriet hemoglobinfall på mindre eller lik 2,5 g/dL samt et sykehusopphold på minst tre dager. En slik kontrollgruppe ville bli svært stor (> 800 pasientopphold) uten et randomisert uttrekk. Dette ble gjort ved å sette opp en liste med NPR-ID-nummer fra lavest til høyest verdi og så velge ut hver 16. oppføring på listen. Ytterligere data fra DIPS ble hentet ut manuelt på samme måte som for blødningsgruppen.

Felles for gruppene er at dataene kun er hentet fra de dagene pasienten var innlagt ved NLSH Bodø. Ingen videre oppfølging på blødninger etter utskriving fra sykehuset ble gjort. Kun funn fra KAG og evt PCI/CABG utført ved andre sykehus er registrert av informasjon etter utskriving fra NLSH Bodø.

2.3 Analyse av innsamlede data

Behandling av de innsamlede data ble gjort i regneark i MS Excel (Versjon 12.3.3, Microsoft, Redmond, WA, US). Statistiske analyser ble gjort i Graphpad Prism (Versjon 6.0b, Graphpad Software, Inc., La Jolla, CA, US). For de kontinuerlige variablene ble det brukt uparret t-test med Welch' korreksjonsledd. For kategoriske data ble det for binomiske kategorier brukt Fishers eksakte test, mens det ble brukt kjiqvadrattest for data med flere kategorier. Tosidige p-verdier under 0,05 ansees som statistisk signifikant.

3. Resultater

Det kom tidlig fram ved dataauthenting at høyde, vekt, hydreringsstatus og blødningstendens ikke var godt nok redegjort for i inntakstjournaler, og et fåtall funn ble registrert. Laboratorieanalysene av troponin skapte utfordringer siden Troponin T-analyse ble byttet ut til fordel for Troponin I 3.3.2008. Opp gjennom årene har også referanseområdene for troponinene endret seg. Høyde, vekt, hydreringsstatus, blødningstendens og troponinverdier har derfor blitt utelatt i resultatet.

3.1 Demografiske data og røykehistorikk

Kjønnsfordelingen var i all hovedsak lik i gruppene (Tabell 1), men begge gruppene skiller seg fra kjønnsfordelingen blant alle med diagnostisert AKS i perioden 2003-2012 (se punkt 2.1). Alderen var statistisk signifikant høyere i blødningsgruppen. Røykehistorikken var ikke signifikant forskjellig mellom blødnings- og kontrollgruppen.

	Blødningsgruppen	Kontrollgruppen	p
Alder, Gj.snitt ± SEM	78,6 ± 1,5	73,5 ± 1,8	0,030
Kjønnsfordeling, n (%)			0,708
- Menn	22 (43,3%)	26 (39,3%)	
- Kvinner	34 (56,7%)	34 (60,7%)	
Røyk, n/N (%)			0,519
- aldri	21/54 (38,9%)	17/59 (28,8%)	
- tidl.	19/54 (35,2%)	25/59 (42,4%)	
- Nåværende	14/54 (25,9%)	17/59 (28,8%)	

Tabell 1. Demografiske data og røykehistorikk i de to gruppene. Det manglet opplysning om røykestatus for to pasientopphold i blødningsgruppen og ett pasientopphold i kontrollgruppen. n/N betyr her andel av pasientopphold med registrerte opplysninger.

3.2 Sykdomshistorie og medikamentbruk

Det var ingen statistisk signifikante forskjeller i sykdoms- og medikament-historie mellom gruppene (Tabell 2). Imidlertid var det forskjeller som grenset mot statistisk signifikans. Flere i kontrollgruppen hadde hatt AKS, også clopidogrelbruken var høyere her. Blødningsgruppen på sin side hadde noe høyere forekomst av perifer karsykdom og apoplexia cerebri.

	Blødningsgruppen	Kontrollgruppen	p
Sykdomshistorie, n/N (%)			
- AKS	17/56 (30,4%)	27/59 (45,8%)	0,124
- Angina pectoris	22/54 (40,7%)	27/60 (45%)	0,706
- Hjertesvikt	17/55(30,9%)	16/60(26,7%)	0,682
- Apoplexia cerebri	12/55 (21,8%)	6/60 (10,0%)	0,122
- TIA	6/56 (10,7%)	3/60 (5,0%)	0,310
- Perifer karsykdom	11/54 (20,4%)	5/60 (8,3%)	0,103
- Diabetes mellitus	13/56 (23,2%)	10/60 (16,9%)	0,486
Medikamenthistorie, n/N (%)			
- Warfarin	7/55 (12,7%)	8/60 (13,3%)	1,000
- ASA samlet	20/55 (36,4%)	24/60 (40,0%)	0,705
- ASA 75 mg	11/55 (20%)	13/60 (21,7%)	
- ASA 160 mg	9/55 (16,4%)	11/60 (18,3%)	
- Clopidogrel	2/55 (3,6%)	7/60 (11,7%)	0,166
- Andre platehem.	2/55 (3,6%)	1/60 (1,7%)	0,608
- PPI/H2-blokker	11/55 (20,0%)	13/59 (22,0%)	0,822

Tabell 2. Sykdoms- og medikamenthistorie i de to gruppene. Det manglet opplysninger om tidligere medikamenter hos én pasient i blødningsgruppen. Det manglet opplysning om tidligere AKS hos en av kontrollene, det manglet opplysninger om hjertesvikt og apoplexia cerebri hos én i blødningsgruppen samt opplysninger om angina pectoris og perifer karsykdom hos to i blødningsgruppen. n/N betyr her andel av pasientopphold med registrerte opplysninger.

3.3 Hemodynamikk og blodprøver ved innkomst

Det ble målt en statistisk signifikant høyere puls hos blødningsgruppen, mens blodtrykket var likt i gruppene (Tabell 3). Hemoglobin- og leukocytterverdier var statistisk signifikant høyere i blødningsgruppen. Kreatininnivået var likt mellom gruppene, likeså eGFR målt med MDRD-likningen. CKD-EPI-likningen viste en nyrefunksjon i blødningsgruppen som grenset til å være signifikant dårligere enn i kontrollgruppen.

Undersøkelse, Gj.snitt ± SEM	Blødningsgruppen	Kontrollgruppen	p
Puls	89,5 ± 2,8 (n:55)	79,1 ± 2,8 (n:60)	0,010
sBT (mmHg)	149,8 ± 4,5 (n:56)	145,5 ± 3,9 (n:58)	0,429
dBT (mmHg)	82,0 ± 2,3 (n:55)	80,4 ± 2,0 (n:58)	0,604
[Hemoglobin]	14,1 ± 0,2 (n:56)	13,5 ± 0,2 (n:60)	0,022
[Leukocytter]	12,0 ± 0,7 (n:44)	9,4 ± 0,4 (n:41)	0,002
[Kreatinin]	111,2 ± 8,3(n:54)	103,8 ± 6,9 (n:60)	0,493
- eGFR, MDRD	62,1 ± 5,7 (n:54)	66,5 ± 3,3 (n:60)	0,505
- eGFR, CKD-EPI	56,9 ± 3,7 (n:54)	65,6 ± 3,1 (n:60)	0,074

Tabell 3. Hemodynamikk og blodprøver ved innkomst for de to gruppene. Det manglet registrering av puls og dBT hos én, [Kreatinin] (og dermed også eGFR) hos to og [Leukocytter] hos 11, i blødningsgruppen. Det manglet sBT og dBT hos to og [Leukocytter] hos 19 i kontrollgruppen.

3.4 Behandlingstid og -valg

Pasientforløpene i blødningsgruppen varte signifikant lengre og flere døde under oppholdet (Tabell 4). Flere av pasientene i kontrollgruppen enn i blødningsgruppen ble henvist til KAG etter innledende behandling.

	Blødningsgruppen	Kontrollgruppen	p
Dager innlagt, Gj.snitt ± SEM	20,0 ± 2,0	7,7 ± 0,7	0,0001
Påfølgende henvisn. til KAG	14/56 (25%)	39/60 (65%)	< 0,0001
Dødsfall	11/56 (19,6%)	1/60 (1,7%)	0,002

Tabell 4. Dager innlagt og videre forløp i de to gruppene. n/N betyr her andel av pasientopphold med registrerte opplysninger.

Det var signifikante forskjeller i behandlingsform mellom gruppene (Tabell 5). Langt flere ble behandlet med PCI i kontrollgruppen enn i blødningsgruppen. Medisineringen var lik i gruppene, sett bort fra en signifikant høyere ordinasjon av clopidogrel i kontrollgruppen.

	Blødningsgruppen	Kontrollgruppen	p
Behandlingsform, n/N (%)			< 0,0001
- Kun medikamentell	48/56 (85,7%)	29/59 (49,2%)	
- Med. + PCI	5/56 (8,9%)	27/59 (45,8%)	
- Med. + CABG	3/56 (5,4%)	3/59 (5,1%)	
Medikamenter gitt, n/N (%)			
- ASA	46/54 (85,2%)	54/60 (90,0%)	0,569
- Clopidogrel	28/52 (52,8%)	45/60 (75,0%)	0,018
- LMWH	48/55 (87,3%)	49/60 (81,7%)	0,451
- Warfarin	4/56 (7,1%)	4/60 (6,7%)	1,000

Tabell 5. Behandlingsform og medikamenter gitt i de to gruppene. Det mangler opplysninger om behandlingsform hos én i kontrollgruppen. Det mangler opplysninger om ASA hos to, Clopidogrel hos fire og LMWH hos én i blødningsgruppen. n/N betyr her andel av pasientopphold med registrerte opplysninger.

3.5 Synlige blødninger i "blødningsgruppen"

Blant pasientene med hemoglobinfall på ≥ 3 g/dL hadde omtrent 2/3 synlige blødninger (Tabell 6). Hemoglobinfall var i denne subgruppen signifikant høyere enn i subgruppen uten synlig blødning.

	Synlig blødning	Ikke synlig blødning	p
Andel, n/N (%)	36/56 (64,3%)	20/56 (35,7%)	
Hb-fall, Gj.snitt ± SEM	4,4 ± 0,2	3,5 ± 0,1	0,0002

Tabell 6. Forskjeller mellom de med synlig blødning og de uten synlig blødning i blødningsgruppen. n/N betyr her andel av pasientopphold med registrerte opplysninger.

4. Diskusjon

4.1 Blødningsforekomst

Av en stor uselektert gruppe av pasienter med AKS hadde en svært liten andel hemoglobinfall på ≥ 3 g/dL. Den såkalte blødningsgruppen var ikke større enn 1,74% av det totale antallet pasienter med AKS-diagnose. Ut fra dette ser det ut til at den blodfortynnende behandlingen i liten grad gir blødninger. En viktig feilkilde for resultatet er manglende oppfølgingsdata på pasienters hemoglobinverdiutvikling etter at de er overført til sykehus med PCI-laboratorium samt til hjemmet eller alders- og sykehjem. Det settes derfor spørsmålsteget ved andelen på 1,74% med blødning etter igangsatt AKS-regime.

Samtidig avviker ikke tallet i stor grad fra det en ser fra en del andre studier. I en større multisenterstudie ble det sett blødninger hos 2,4% av PCI-pasienter, der gjennomsnittet for de deltagende sykehusene var $2,7 \pm 2,0\%$. Denne gruppen er ikke helt forenlig med den vi finner med blødninger i vårt utvalg, men de mottar svært lik behandling sett bort fra perkutan intervensjon.(23) En annen studie har mye høyere forekomst av store blødninger som ikke var CABG-relaterte under innleggelse. Her var kun STEMI og NSTEMI-pasienter inkludert, men tallet var så høyt som 10,8%. (22) I en tredje studie var omfanget av blødninger som ikke var CABG-relaterte 7,3%. (32) I en fjerde studie, der CABG-relaterte blødninger var inkludert, ble det sett en blødningsforekomst hos menn på 7,1% og hos kvinner på 13,3%. (33) En internasjonal studie der PCI-, CABG- og kun medikamentelt behandlede pasienter var inkludert, kom fram til en samlet blødningprosent på 3,9%, mens USAP-tilfellene kun hadde blødningsforekomst på 2,6%. PCI og CABG trakk her opp blødningsforekomsten. (34)

Mange av studiene vi sammenligner vår studie med har 30 dagers oppfølging av pasientene. Dette utgjør en stor forskjell siden vår studie bare omfatter behandlingsforløpet på sykehuset. Oppfølgingstiden i vår studie er ikke standardisert, noe som er et av mange minus med en retrospektiv studie. Det måtte letes etter informasjonen som ble hentet ut i forskjellige kilder i datajournalen, noe som også trekker ned sammenlignet med en prospektiv studie. I en prospektiv studie kan pasientutvalg og oppfølgingsvalg og -periode i større grad bestemmes. Kontrollgruppen kan også velges slik at det ikke er fare for dårlig matching med kasusgruppen. En slik studie vil i dette tilfellet være svært ressurskrevende, siden en tiårsperiode med AKS-tilfeller inkluderte så få blødningstilfeller.

Ved NLSH Bodø brukes enoksaparin som del av AKS-regimet. Dette er i ESCs guidelines andrevalget, der fondaparinuks ansees som et bedre alternativ. (4) Fondaparinuks ble også i den forrige utgaven av ESCs guidelines ved NST-AKS (2007) ansett som et bedre alternativ, men ble ikke nevnt i retningslinjene fra 2002. (35; 36) Det har blitt sett en lavere forekomst av større blødninger ved bruk av fondaparinuks enn enoksaparin. (19) Enkelte sykehus i landet, blant annet i Helse Fonna, har gått over til dette som standardbehandling.(37) I noen tilfeller brukes dette medikamentet også i Bodø, men det er ikke standard ved AKS-behandling. Studien vår viste at det er svært få som blør av behandlingen

som ble gitt ved NLSH Bodø, samtidig døde nesten 20 % av pasientene i blødningsgruppen under sykehusoppholdet. Dette kan i stor grad skyldes deres høye alder og – med stor sannsynlighet – komorbiditet. Samtidig øker blødning mortaliteten, både på kort sikt og i løpet av de første 30 dager etter sykehusinnleggelse.(19-21) Et annet alternativ er å gi bivalirudin til gruppen med høy risiko for blødning, i høyrisikogrupper kan dette gi færre blødninger. (21) En kan se for seg at antallet pasienter som må over på annet medikament ved endring fra dagens retningslinjer ved NLSH Bodø vil være høyt for at blødning skal unngås hos én pasient. Gevinsten kan være høy siden blødning kan medvirke til dødsfall.

4.2 Enkelte forskjeller mellom blødningsgruppen og kontrollgruppen

På noen områder skiller blødningsgruppen seg fra et tverrsnitt av pasienter med AKS uten blødning. På andre områder er gruppene like. Blødningsgruppa er eldre enn kontrollene. En mulig forklaring på dette er at yngre pasienter raskere blir sendt videre til andre sykehus for KAG og eventuell PCI/CABG. De vil derfor tilbringe kortere tid på NLSH Bodø og det er mindre tid for endringer av hemoglobinverdier å bli merkbare. Eldre er mer skrøpelige og har flere sykdommer, noe som kan resultere i lengre sykehusopphold. Dette øker igjen muligheten for at det blir målt hemoglobinverdier med større differanse. Kjønnbalansen og røykehistorikken er lik i gruppene, noe som taler for at utvalgene er sammenligningsbare. En PLATO-understudie har vist at det ved røyking er lik eller noe redusert forekomst av blødning ved bruk av enten ticagrelor eller clopidogrel.(38) Kjønnbalansen taler også i mot andre studiers funn der kvinner har større risiko for å blø. Det må nevnes at kjønnbalansen i kontrollgruppen er svært avvikende fra kjønnbalansen i det totale antallet AKS behandlet ved NLSH Bodø mellom 2003 og 2012. Det stilles derfor spørsmål til om randomiseringen ved valg av kontrollgruppe ga en uønsket overvekt av kvinner og at den derfor skulle vært gjort på en annen måte. Eventuelt kan det være en tilfeldighet at kvinneandelen ble så stor. I så fall må det settes spørsmålstegn ved p-verdien i dette tilfellet. Dette viser at p-verdi ikke nødvendigvis avspeiler realiteten, men at sannsynligheten er liten for at resultatet oppsto ved en tilfeldighet.

Høy alder går i andre studier igjen som et risikomoment for at blødninger skal oppstå. (4) Det kan også tenkes at det hos eldre pasienter bør utøves ytterligere forsiktighet ved blodfortynnende behandling. Redusert nyre- og/eller leverfunksjon tilsier lavere doser av LMWH. Også dersom AKS er av typen STEMI er det lavere dosering indisert. (14)

Ingen av opplysningene om sykdoms- og medikamenthistorikk skilte seg mellom gruppene. Dette i motsetning til andre studier der warfarin, tidligere perifer karsykdom og diabetes mellitus sees hyppigere hos de som blør. (4; 22) En større andel i kontrollgruppen hadde hatt AKS. I blødningsgruppen var det en noe høyere forekomst av perifer karsykdom og apoplexia cerebri. Disse forskjellene var ikke signifikante og kan skyldes tilfeldigheter. Årsaken til at vi ikke finner de samme forskjellene kan være såkalte type II-feil, det vil si at et

større utvalg ville endret dette til et statistisk signifikant resultat. Datamaterialet vårt er lite sammenlignet med medikamentstudier. Det kan hende at det er for lite til å påvise forskjeller som faktisk finnes.

Pasientene i blødningsgruppen ankommer sykehuset med en gjennomsnittlig høyere puls enn pasientene i kontrollgruppen. Dette har også blitt sett i andre studier. Blodtrykket var likt mellom gruppene, i motsetning til hva andre har funnet ut tidligere. (22)

Nyrefunksjonen til blødningsgruppen skilte seg fra kontrollgruppen, men dette avhenger av hvordan GFR estimeres. Ved utregning av eGFR ved hjelp av MDRD-likningen er ikke forskjellen mellom gruppene statistisk signifikant. Ved å ta i bruk CKD-EPI vil forskjellen derimot være statistisk signifikant på 10%-nivå, og i grenseområdet til å være signifikant på 5%-nivå. Også her kan det være snakk om type II-feil. Aldersleddet i CKD-EPI-likningen vil i større grad påvirke eGFR ved økende alder enn MDRD-likningen.^{III} Det kan derfor tenkes at siden aldersforskjellen mellom gruppene var signifikant forskjellig vil også en eGFR der alder innvirker mye på svaret – som gjelder for CKD-EPI-likningen – være signifikant forskjellig mellom gruppene. Det kan derfor konkluderes med at det ikke var forskjell i nyrefunksjonen mellom gruppene etter at resultatet er justert for alder.

I motsetning til tidligere studier(4), viste det seg at hemoglobinverdiene ved innkomst i snitt var høyere i blødningsgruppen. Dette *kan* tale for at pasienter ved innkomst var dehydrerte og dermed hadde en kunstig høy hemoglobinverdi.

Hvite blodlegemer var i snitt høyere for blødningsgruppen enn for kontrollgruppen. Lkc-telling vil tas der det er mistanke om infeksjon. Dette utgjør derfor en selektert gruppe pasienter innenfor de to utvalgene. Derfor kan det ikke konkluderes med at leukocytose er en medvirkende faktor til blødning, men heller at det er forskjell mellom gruppene på dette området. Det kan også tyde på at pasientene i blødningsgruppen var sykere enn pasientene i kontrollgruppen. Leukocytose har også tidligere blitt framholdt som risikofaktor for blødning. (32) Selv om dette resultatet viser forskjeller med statistisk signifikans er det ikke sikkert at de har klinisk relevans. Dette gjelder også de andre resultatene i studien vår.

Ser en på andelen angiograferte ligger blødnings- og kontrollgruppen på hver sin side av landsgjennomsnittet.(39) Dette tyder på at det er forskjeller i gruppene som gir utslag i svært ulike behandlingsvalg. Langt færre av pasientene i blødningsgruppen gjennomgikk PCI, og langt flere mottok kun medikamentell behandling uten å bli henvist videre fra NLSH Bodø. Like stor andel av pasientene i de to gruppene gjennomgikk CABG. Ut fra dette kan det tenkes at helhetsvurderingen var en annen for pasientene i blødningsgruppen enn kontrollgruppen, og at PCI ikke i like stor grad ble ansett som et alternativ for

III

Aldersleddet i MDRD- og CKD-EPI-likningene der alder er 40 og 90 år.

MDRD: $40^{-0,203} = 0,47$. $90^{-0,203} = 0,40$. En endring på 14,9%

CKD-EPI: $0,993^{40} = 0,75$. $0,993^{90} = 0,53$. En endring på 29,3%

pasientene i førstnevnte. Pasientene i blødningsgruppen hadde også mye lengre sykehusopphold ved NLSH Bodø, og flere av dem døde under behandling. Ved dataauthenting kunne en få inntrykk av at det var mer komorbiditet hos pasientene i blødningsgruppen enn i kontrollgruppen, gitt både ved en mer omfattende sykehistorie og mer kompliserte sykdomsforløp på sykehuset. Det kan ikke bli slått fast at dette stemmer siden det dessverre ikke ble systematisk sett etter. Blødning har tidligere vist seg å føre til mer kompliserte sykdomsforløp ved AKS, og øker også risikoen for dødsfall. (19; 20)

Det var lavere forekomst av clopidogrelbehandling som del av AKS-regimet i blødningsgruppen enn i kontrollgruppen. Dette er et interessant funn, siden de fleste som ikke har blitt behandlet med clopidogrel ikke ble gitt noe alternativ utover ASA og LMWH. Clopidogrelbruken ble mer vanlig utover 2000-tallet. Det kan tenkes at det i den samme perioden også ble bedre oppfølging av pasientene og at blødningsrisikoen derfor gikk ned. Er dette tilfelle kan det være at en svakhet i studien er manglende matching mellom gruppene for når AKS-hendelsen fant sted. Det er også mulig at pasientene i blødningsgruppen ble ansett som risikopasienter ved blodfortynnende behandling. Behandlingen kan derfor ha blitt gitt med forsiktighet, noe som kan ha medført utelukkelse av clopidogrel.

Antallet med synlig blødning i blødningsgruppen taler mot at et hemoglobinfall på ≥ 3 g/dL er nok til å indikere blødning. Spørsmålet er om det ved en høyere cutoff ville blitt store nok data til å undersøke forskjellene. En avveining ble gjort med blødningskriterier på den ene siden og uthenting av en stor nok "blødningsgruppe" som kunne vise forskjeller statistisk. Men det er ikke sikkert at manglende registrert synlig blødning er det samme som manglende blødning. På sengepost kan det være grunnlag for å bli bedre til å dokumentere blødninger. Disse var ofte omtalt i sykepleiernotater, og ikke på forutbestemte deler av notatet. Eksempelvis vil et hematom i enkelte medikamentstudier ansees som blødning, mens det i en travel klinisk hverdag ikke blir ansett som en komplikasjon. Siden blødning kan tilsi endring av medikamentell behandling stilles det spørsmål om dette i større grad bør dokumenteres i legejournalen. Dette kan også være nyttig for helseforetaket siden en mer korrekt rapportering kan gi økt vektning i diagnoserelaterte grupper og på den måten bidra positivt til finansieringen.

Et interessant bifunn i studien var at en større andel av AKS-pasienter med hemoglobinfall hadde hatt dette fallet forut for AKS-diagnosen. For mange av disse kom dette hemoglobinfall under og etter karkirurgiske prosedyrer. Tidligere har forekomsten av postoperative kardiovaskulære komplikasjoner ved den samme institusjonen blitt undersøkt. Studien kom den gang fram til 44 postoperative hjerteinfarkter av totalt 11631 opererte. Konklusjonen i studien ble ei oppfordring om tettere samarbeid mellom operatører, anestesileger og lege ved medisinsk avdeling. (40) En stor andel av pasientene i vår studie med hemoglobinfall over 3 g/dL ble ekskludert fordi blødningen hadde oppstått forut for AKS-diagnosen. De fleste av disse hadde vært gjennom kirurgiske inngrep med postoperative kardiovaskulære komplikasjoner, noe som er i overensstemmelse med den tidligere studien.

4.3 Bruken av QlikView og vurdering av metode

Med litt datahjelp var det relativt enkelt å designe et søk i QlikView og få ut de ønskede opplysninger. I stedet for å måtte lete manuelt i laboratoriedata kunne et utvalg lages i løpet av sekunder. Av de 56 pasientene med hemoglobinfall på ≥ 3 g/dL var det kun 36 som ifølge lege-/sykepleiernotater hadde hatt synlige blødninger. Gjennomsnittsfallet av hemoglobinverdi var for disse 4,4 g/dL. For de resterende pasientene i blødningsgruppen, der blødning ikke er oppgitt i verken sykepleier- eller legenotat, var gjennomsnittsfallet 3,5 g/dL. I lys av dette kunne det vært fornuftig med en høyere grenseverdi. Samtidig tilsier erfaringen at små blødninger ikke alltid blir oppgitt i journalnotatene (diskutert ytterligere under punkt 4.2). Dette er ei utfordring når en slik studie gjøres retrospektivt. I en prospektiv studie vil en slik blødningskontroll mest sannsynlig være standardisert og vært bedre fulgt opp. Det kan også settes spørsmål ved om hemoglobinfall hos enkelte pasienter kan skyldes hemodilusjon. Mange pasienter som kommer inn med hjerteinfarkt er gamle og pleietrengende, og ofte svært dehydrerte. Under sykehusoppholdet blir de tilført store mengder intravenøs væske. Det oppfordres til en videre oppfølging av dette. Dette kan eksempelvis gjennomføres ved å se på endringer av natrium- og kreatininnivåer til sammenligning med endringer i hemoglobinnivået.

Gjennom dataauthenting og -gjennomgang kom det fram mulige svakheter i behandlingsforløpet ved AKS, i tillegg til de tidligere nevnte utfordringene ved rapportering av blødningskomplikasjoner. Ved innkomst mangler som regel høyde og vekt på pasienten. Hydreringsstatus er ikke dokumentert og ofte mangler hypertensjonsdiagnose på pasienten, til tross for at hun/han står på medikamenter kun indisert for behandling av hypertensjon. En mulig løsning på sistnevnte kan være å gjeninnføre medikamentlister der indikasjon for medisiner er dokumentert i eget felt.

Gjennomgang av all dokumentasjon fra et pasientopphold er krevende og det er i noen tilfeller mulig at ting har blitt oversett. Det tas derfor forbehold om at enkelte registreringer kan ha blitt utelatt.

5. Konklusjon

5.1 Konklusjon

Gjennom denne kvalitetsundersøkelsen kan det konkluderes med følgende:

- 1) AKS-behandlingen ved sykehuset er i aller vesentligste grad trygg og gir ingen stor risiko for blødning.
- 2) På noen områder er det forskjell mellom pasientene som blør og de som ikke blør. Blødningsgruppen var eldre, hadde ved innkomst høyere puls, hemoglobin- og leukocyttverdier enn kontrollgruppen. Pasientene i blødningsgruppen hadde i gjennomsnitt langt flere behandlingsdøgn, færre ble sendt til KAG og flere døde under sykehusoppholdet.
- 3) En slik kvalitetsundersøkelse kan gjennomføres på en svært kostnadseffektiv måte, eksempelvis ved hjelp av QlikView. Designet kan appliseres til andre diagnosegrupper og biomarkører.

5.2 Grunnlag for videre forskning – bruken av QlikView og applikasjon av studiedesignet på andre områder

Grunnet den lave andelen av blødninger blant pasienter diagnostisert med AKS ved NLSH Bodø vil det være svært kostbart og omfattende å skulle gjøre en liknende prospektiv studie. Imidlertid ville man kanskje forvente en noe høyere forekomst av blødning ved prospektiv registrering, som for eksempel identifisering av hematomer, lettgradig hematuri etc. Det kan gjøres en lignende studie med lavere cutoff på fall i hemoglobinverdi, og se om forskjellene blir de samme mellom denne nye "blødningsgruppen" og en kontrollgruppe. På den måten vil data for statistiske utregninger bli større. Dette avhenger av en blødningsdefinisjon med et mindre hemoglobinfall enn 3 g/dL, noe som kan øke risikoen for å inkludere pasienter der hemoglobinfall har andre årsaker. En slik studie kan styrkes dersom kravet er at blødninger er rapportert i lege-/sykepleier-notater. Det kan i tillegg søkes etter prosedyrekoder for transfusjon. AKS-forløpet med infeksjonsparametre, hemoglobin, saltbalanse m.m. kan under-søkes. En kan da se om det er flere faktorer som slår inn ved blødninger.

Det kan være grunnlag for å gjøre en lignende undersøkelse på de som blir behandlet etter AKS-regime, men som viser seg å ikke ha AKS. Fra klinisk praksis vet vi at pasienter med klinikk som kan tyde på AKS fra tid til annen blir gitt en blodfortynnende behandling igangsatt før blodprøvesvar foreligger. En slik studie kan eksempelvis gjennomføres med søk på alle pasienter der det er tatt blodprøver for infarktmarkører med resultat innenfor referanseområdene, og samtidig selektere etter hemoglobinfall ≥ 3 g/dL.

Lignende undersøkelser kan gjøres for andre diagnoser og/eller andre blodprøveparametre. Eksempelvis kan en undersøke omfanget av blødninger ved behandling av hjerneinfarkter, der blodfortynnende medikamenter også blir benyttet. Alternativt kan en se etter per- og postoperative blødningskomplikasjoner ved ortopediske og kirurgiske inngrep ved å ta i bruk samme cutoff som i vår undersøkelse.

6. Takk til

En stor takk og – om mulig – stående ovasjon til Knut Tore Lappegård for uvurderlig veiledning, hjelp og støtte. Anders Hovland skal ha svært mange takk for god sparring og gode kommentarer underveis. Erik Waage Nielsen fortjener takk og beundring for å ha satt det hele i gang og for oppmuntring under arbeidsperioden. Oddgeir Strømsnes ved Helse Nord IKT må takkes for verdifull programmeringshjelp i QlikView. Kommentarer og e-poster fra andre kardiologer og fagfolk innenfor det studerte feltet har også blitt satt stor pris på.

7. Litteraturliste

1. Folkehelseinstituttet. Hjerter- og karregisterets statistikkbank [Internett]. [besøkt 4. mai 2013.] Tilgjengelig fra: <http://mfr-nesstar.uib.no/mfr/>
2. Hovland A, Bjørnstad H, Strømsnes O, Waage-Nielsen E, og Sexton J. Akutt hjerteinfarkt i Bodø gjennom 15 år. Tidsskr Nor Laegeforen. 2007;127(12):1631.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):937-52.
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. 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. 2011, Dec;32(23):2999-3054.
5. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012, Oct;33(20):2569-619.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, and Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2012, Oct;33(20):2551-67.
7. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, and Libby P. 2011. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2-Volume Set. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
8. Åsberg A og Stakkestad J. Serum-Troponin I, hjertespesifikk (cTnI) i Brukerhåndbok i klinisk kjemi 2004 [Internett]. [oppdatert 20. sept. 2005; besøkt 20. mai 2013] Tilgjengelig fra: <http://www.uus.no/brugerhandbok/index.asp?bok=2&Kap=9&unit=520&par=216&bo knavn=Brukerh%C3%A5ndbok%20i%20klinisk%20kjemi%202004>
9. Helse Nord's regionale fagråd for kardiologi. Retningslinjer for henvisning til PCI ved akutt koronar syndrom. [Internett]. [Oppdatert 1. november 2006; besøkt 20. feb. 2013] Tilgjengelig fra: <http://www.helse-nord.no/akutt-koronarsyndrom/category6249.html#>
10. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Eur Heart J. 2011, Dec;32(23):2933-44.
11. Burgess S, Mallard TA, and Juergens CP. Review of ticagrelor in the management of acute coronary syndromes. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012, Oct;8(10):1315-25.
12. Felleskatalogen. Plavix «Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb». [Internett]. [oppdatert 7. mars 2013; besøkt 4. mai 2013] Tilgjengelig fra: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/plavix-sanofi-pharma-bristol-myers-squibb-562883>
13. Felleskatalogen. Albyl-E «Takeda Nycomed» [Internett]. [oppdatert 7. mars 2013; besøkt 4. mai 2013] Tilgjengelig fra: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/albyl-e-75-mg-og-160-mg-takeda-nycomed-545831>

14. Felleskatalogen. Klexane «sanofi-aventis» [Internett]. [oppdatert 19. feb. 2013; besøkt 4. mai 2013] Tilgjengelig fra: <http://www.felleskatalogen.no/medisin/klexane-sanofi-aventis-560569>
15. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, and Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf.* 1999, Oct;21(4):325-35.
16. Monrad ES. Role of low-molecular-weight heparins in the management of patients with unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology.* 2000;85(8A):2C.
17. Swahn MD, and Wallentin MD. Low-molecular-weight heparin (Fragmin) during instability in coronary artery disease (FRISC). *The American journal of cardiology.* 1997;80(5):25E-29E.
18. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non--ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 2004;292(1):89-96.
19. Joyner CD, Peters RJ, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, Fox KA, et al. Fondaparinux compared to enoxaparin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: outcomes and treatment effect across different levels of risk. *Am Heart J.* 2009, Mar;157(3):502-8.
20. Kadakia MB, Desai NR, Alexander KP, Chen AY, Foody JM, Cannon CP, et al. Use of anticoagulant agents and risk of bleeding among patients admitted with myocardial infarction: a report from the NCDR ACTION Registry--GWTG (National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry--Get With the Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv.* 2010, Nov;3(11):1166-77.
21. Rao SC, Chhatriwalla AK, Kennedy KF, Decker CJ, Gialde E, Spertus JA, and Marso SP. Pre-procedural estimate of individualized bleeding risk impacts physicians' utilization of bivalirudin during percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2013, May 7;61(18):1847-52.
22. Mathews R, Peterson ED, Chen AY, Wang TY, Chin CT, Fonarow GC, et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry@-GWTG™. *Am J Cardiol.* 2011, Apr 15;107(8):1136-43.
23. Mehta SK, Frutkin AD, Lindsey JB, House JA, Spertus JA, Rao SV, et al. Bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the development of a clinical risk algorithm from the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009, Jun;2(3):222-9.
24. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993, Sep 2;329(10):673-82.
25. Rao AK, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial--phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol.* 1988, Jan;11(1):1-11.
26. American College of Cardiology Foundation. National Cardiovascular Data Registry. Risk-Adjusted Outcomes in the CatchPCI Registry. [Internett]. [besøkt 20. mars 2013] Tilgjengelig fra: <https://www.ncdr.com/WebNCDR/CathPCI/Home/datacollection>
27. Dill DB, and Costill DL. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol.* 1974, Aug;37(2):247-8.
28. Jimenez C, Melin B, Koulmann N, Allevard AM, Launay JC, and Savourey G. Plasma volume changes during and after acute variations of body hydration level in humans. *European journal of applied physiology and occupational physiology.* 1999;80(1):1-8.
29. Van Beaumont W. Evaluation of hemoconcentration from hematocrit measurements. *Journal of Applied Physiology.* 1972;32(5):712-713.
30. Ulvik RJ og Bolann BJ. Høye blodverdier - doping eller naturlig variasjon? [Internett]. [oppdatert 29. april 2013; besøkt 12. mai 2013] Tilgjengelig fra:

- <http://www.dagensmedisin.no/debatt/hoye-blodverdier---doping-eller-naturlig-variasjon-/>
31. Nielsen EW, Hovland A, og Strømsnes O. Nytt rapporteringsverktøy for klinisk praksis. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2006;126(5):605.
 32. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010, Jun 8;55(23):2556-66.
 33. Mehta RH, Stebbins AS, Lopes RD, Califf RM, Pieper KS, Armstrong PW, et al. Comparison of incidence of bleeding and mortality of men versus women with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolysis. *Am J Cardiol*. 2012, Feb 1;109(3):320-6.
 34. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *European Heart Journal*. 2003;24(20):1815-1823.
 35. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007, Jul;28(13):1598-660.
 36. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, de Feyter PJ, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2002;
 37. Waage K. "Blødning ved AKS-behandling". E-post til Martin Solstrand Drevvatne. Sendt 25. april 2013.
 38. Cornel JH, Becker RC, Goodman SG, Husted S, Katus H, Santoso A, et al. Prior smoking status, clinical outcomes, and the comparison of ticagrelor with clopidogrel in acute coronary syndromes-insights from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*. 2012, Sep;164(3):334-342.e1.
 39. Melberg T, Thoresen M, Hansen JB, and Westheim A. How are patients with acute coronary syndromes treated in Norwegian hospitals? *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2005, Nov 3;125(21):2925-8.
 40. Graesdal A, Aagnes I, and Lappegård KT. Postoperative cardiovascular complications. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2005, Nov 3;125(21):2942-5.