



Det helsevitenskapelige fakultet/Institutt for samfunnsmedisin

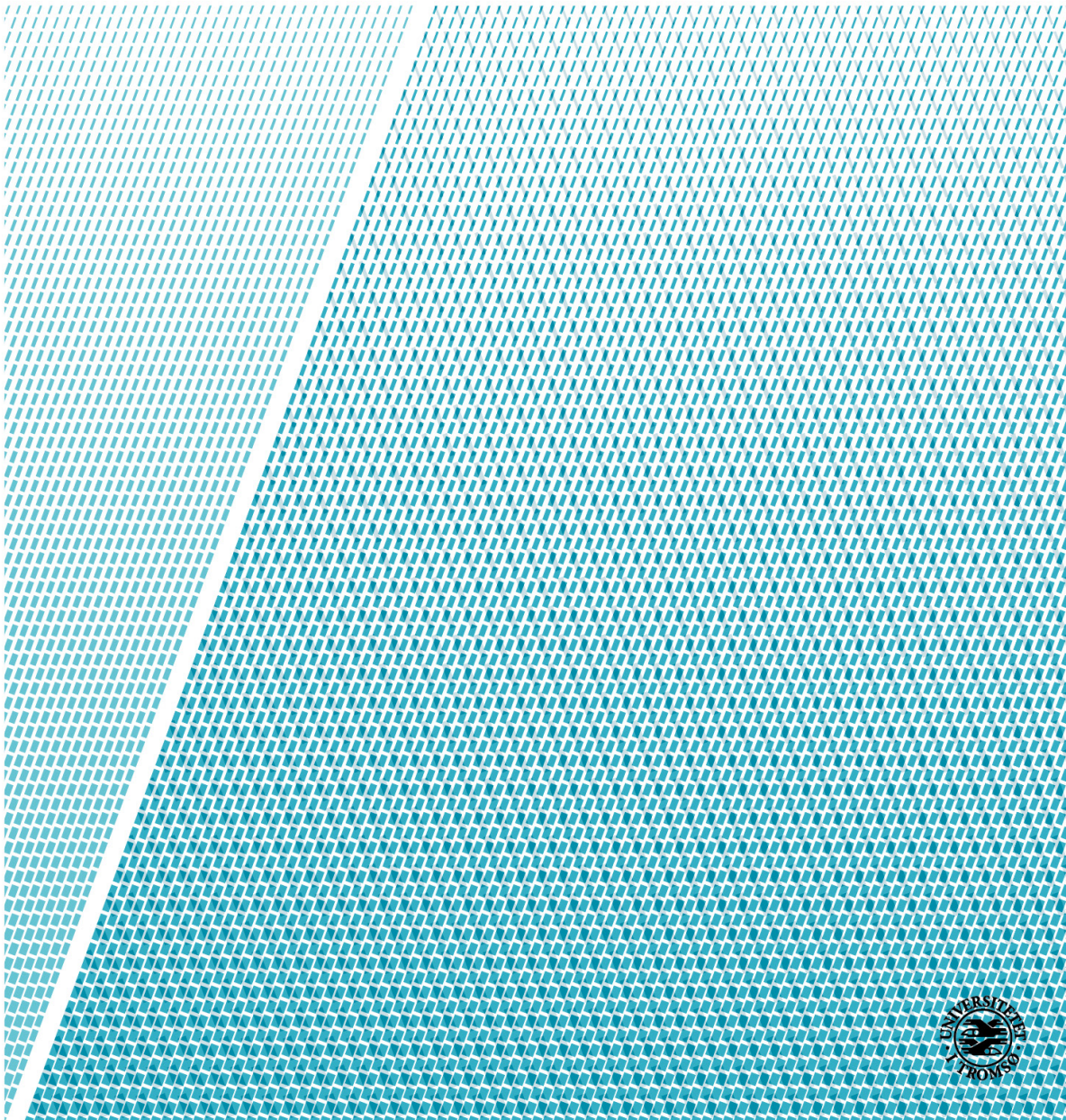
# Hjertesvikt og totalmortalitet i Tromsøundersøkelsen

–  
**Ingvild Svanøe-Hafstad**

*MED-3950 masteroppgaven/Kull 2013 Tromsø: Profesjonsstudiet i medisin, juni 2018*

*Hovedveileder: Maja-Lisa Løchen*

*Biveileder: Tom Wilsgaard*



## Forord

Bakgrunnen for å gjøre denne studien er at totalmortalitet hos personer med og uten hjertesvikt i den generelle befolkningen er lite studert i Norge. Formålet med oppgaven var å undersøke sammenhengen mellom hjertesvikt og totalmortalitet i Tromsøundersøkelsen, Tromsø 4. Tromsø 4 ble gjennomført i 1994-1995, og har gitt gode muligheter for å studere en stor populasjon.

Grunnen til at jeg valgte denne oppgaven var at jeg hadde lyst til å jobbe med Tromsøundersøkelsen. Det høres spennende ut å kunne jobbe med data som omfatter en hel befolkning, og se hvordan ulike risikofaktorer og endepunkt påvirker disse personene. Videre er kardiologi et spennende fagfelt som jeg hadde lyst til å fordype meg mer i. Jeg kommer fra Nord-Trøndelag og har deltatt i Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT), og dermed opplevd hvor omfattende og spennende slike undersøkelser er.

Det er ikke mottatt noen form for finansiering.

Mine medarbeidere har vært to medstudenter ved validering av hjertesviktdiagnoser fra Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø. Utenom dette har jeg jobbet selvstendig med data og oppgaven, samt mottatt god støtte og veiledning fra mine veiledere.

Jeg ønsker å rette en stor takk til hovedveileder Maja-Lisa Løchen og min biveileder Tom Wilsgaard ved Institutt for samfunnsmedisin, UiT Norges arktiske universitet, for all hjelp og bistand underveis i prosessen. I tillegg takker jeg Karoline Dalen og Hilde Espnes for samarbeidet om validering av hjertesviktdiagnoser og som diskusjonspartnere.

01.06.18

Ingvild Svanøe-Hafstad



## Innholdsfortegnelse

Forord.....	I
1. Sammendrag .....	1
Forkortelser .....	2
2. Innledning .....	3
2.1 Bakgrunn.....	3
2.2 Hjertesvikt – definisjon og diagnose.....	3
2.3 Hjertesvikt – etiologi, epidemiologi og prognose.....	4
2.4 Formål .....	7
3. Materiale og metode .....	7
3.1 Arbeidsprosessen .....	7
3.2 Studiepopulasjon.....	8
3.3 Validering av hjertesviktdiagnoser .....	8
3.4 Variabler .....	9
3.5 Oppfølging .....	10
3.6 Statistiske analyser.....	10
3.7 Etikk og godkjenninger.....	11
4. Resultater .....	11
4.1 Karakteristika av studiepopulasjonen .....	12
4.2 Hazard ratio for død mellom personer med og uten hjertesvikt .....	13
4.3 Validiteten av utskrivningsdiagnosene fra Universitetssykehuset Nord-Norge	15
5. Diskusjon .....	15
5.1 Funn i lignende studier.....	16
5.2 Begrensninger ved denne studien .....	18
5.3 Styrker ved denne studien.....	18
5.4 Validitet av hjertesviktdiagnose.....	18
5.5 Mulige implikasjoner av funnene .....	19
6. Konklusjon.....	20
7. Referanser .....	21
8. Vedlegg .....	22
8.1 Tabeller .....	22
8.2 Figurer.....	28
9. Sammendrag av kunnskapsevalueringer av artikler på referanselisten .....	29

# 1. Sammendrag

## Bakgrunn og formål

Bakgrunnen for studien er at totalmortalitet hos personer med og uten hjertesvikt i den generelle befolkningen er lite studert i Norge. Formålet var å undersøke sammenhengen mellom hjertesvikt og totalmortalitet i Tromsøundersøkelsen, Tromsø 4.

## Metode

Rapporten er basert på data fra personer som deltok i den fjerde Tromsøundersøkelsen, Tromsø 4, som ble gjennomført i 1994-1995. Tromsø 4 omfatter til sammen 27 158 personer i alderen 25 år og eldre. Personene svarte på spørreskjema angående livsstil, sykdom og behandling. Det ble gjort målinger av høyde, vekt, blodtrykk og puls. Dataene fra Tromsø 4 er koblet til en fil med utskrivningsdiagnoser for hjertesvikt fra Universitetssykehuset Nord-Norge og til dødelighetsdata fra Dødsårsaksregisteret ved Folkehelseinstituttet. Multivariable Cox proporsjonale hazard regresjonsmodeller ble brukt for å beregne hazard ratio for død, 95% konfidensintervall og p-verdi for ulike uavhengige variabler. Hovedeksponeringsvariabelen i alle modellene var hjertesvikt. Journaldata fra sykehuset ble brukt for å undersøke validiteten av hjertesviktdiagnosene.

## Resultater

1348 (5,0%) personer fikk hjertesvikt i løpet av oppfølgingsperioden, 601 (4,3%) kvinner og 747 (5,9%) menn. Av kvinnene med hjertesvikt døde 456 (75,9%) og 517 (69,2%) av mennene i løpet av oppfølgingsperioden på gjennomsnittlig 18,3 år. Ved aldersjustert Cox proporsjonale hazard regresjon ble det observert at kvinner og menn med hjertesvikt hadde henholdsvis over seks og fem ganger høyere risiko for død sammenlignet med kvinner og menn uten hjertesvikt. Det ble ikke funnet signifikant forskjell i risiko mellom kjønnene.

## Konklusjon

Studien viser at personer med hjertesvikt har høy totalmortalitet sammenlignet med personer uten hjertesvikt. Det er forskjell i karakteristika av personer med og uten hjertesvikt. Høy mortalitet er også funnet i lignende studier som denne, selv om grad av risiko er noe ulik.

## Forkortelser

ACE	Angiotensinkonverterende enzym
ARB	Angiotensin II-reseptorblokker
DPU	Data- og publikasjonsutvalget i Tromsøundersøkelsen
EF	Ejeksjonsfraksjon
EKG	Elektrokardiogram
HDL kolesterol	High density lipoprotein kolesterol
HFmrEF	Hjertesvikt med middels (mid-range) ejeksjonsfraksjon
HFpEF	Hjertesvikt med bevart (preserved) ejeksjonsfraksjon
HFrEF	Hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon
hhv	Henholdsvis
HR	Hazard Ratio
ICD	Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer
KI	Konfidensintervall
KMI	Kroppsmasseindeks
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
LVEF	Venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon (Left ventricular ejection fraction)
LVH	Venstre ventrikkelhypertrofi (Left ventricular hypertrophy)
NPV	Negativ prediktiv verdi
NT-proBNP/BNP	N-terminal pro-Brain Natriuretisk Peptid
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PPV	Positiv prediktiv verdi
REK	Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Nord-Norge.
UNN	Universitetssykehuset Nord-Norge

## 2. Innledning

### 2.1 Bakgrunn

Bakgrunnen for studien er at totalmortalitet hos personer med og uten hjertesvikt i den generelle befolkningen er lite studert i Norge. Ofte undersøkes hjertesvikt i forhold til risikofaktorer og behandling eller man undersøker mortalitet hos en pasientpopulasjon med hjertesvikt i motsetning til hos en generell populasjon (1-3). En utfordring i forhold til hjertesvikt er at tilstanden defineres med ulike kriterier og det benyttes ulike populasjoner i forskjellige studier. Slik sett er det vanskelig å sammenligne funn. Tromsøundersøkelsen gir anledning til å undersøke et stort materiale med oppfølging av deltakere over tid.

### 2.2 Hjertesvikt – definisjon og diagnose

#### Definisjon

Hjertesvikt defineres som et klinisk syndrom som innebærer typiske symptomer som kan ledsages av kliniske tegn. Disse er betinget i at hjertets minuttvolum ikke er tilstrekkelig for å møte kroppens metabolske behov og/eller at behovet bare kan møtes ved abnorme, høye fyllingstrykk (4, 5). Årsaken er strukturelle og/eller funksjonelle forandringer i hjertet, som fører til redusert minuttvolum og/eller økt intrakardieltrykk i hvile eller under belastning (6). Typiske symptomer på hjertesvikt er dyspné, ortopné, paroxysmal nokturnal dyspné, fatigue og hovne ankler, og eksempler på spesifikke kliniske tegn er halsvenestuvning, hepatojugulær refluks, en tredje hjertetone (galopptrykme) og lateralt stilt ictus cordis (4, 5).

#### Diagnose

For å stille diagnosen hjertesvikt i en ikke-akutt situasjon, må man vurdere pasientens kliniske sykehistorie, symptomer, tegn og elektrokardiogram (EKG). Om ingen av disse tyder på hjertesvikt eller er normale, er denne diagnosen usannsynlig. Et patologisk EKG øker sannsynligheten for diagnosen hjertesvikt, har lav spesifisitet, men kan gi informasjon om etiologi, og kan indikere behandling. Om det er symptomer, tegn og/eller funn på EKG som styrker mistanken om hjertesvikt, kan man undersøke natriuretiske peptider (N-terminal pro-Brain natriuretiske peptider; NT-proBNP og/eller BNP) i en blodprøve. Natriuretiske peptider kan brukes for å utelukke diagnosen, ikke bekrefte den. Ekkokardiografi er den mest nyttige undersøkelsen som benyttes for å fastsette diagnose ved mistanke om hjertesvikt. Denne undersøkelsen kan gi informasjon om hjertevolum, både systolisk og diastolisk funksjon i venstre ventrikkel, veggtykkelse, klaffefunksjon og funksjon i høyre ventrikkel (6).

Ved ekkokardiografi måles blant annet venstre ventrikkels ejejsjonsfraksjon (LVEF eller EF). LVEF eller EF er prosentandelen av volumet venstre hjertekammer fylles av i diastolen som pumpes ut av kammeret i systolen. Hjertesvikt omfatter personer med bevart venstre ventrikkel ejejsjons fraksjon (HFpEF), middels ejejsjonsfraksjon (HFmrEF) og de med redusert ejejsjons fraksjon (HFrEF), med LVEF målt til henholdsvis (hhv)  $\geq 50\%$ , 40-49% og  $< 40\%$ . Ved fastsettelse av diagnose med HFpEF og HFmrEF er det i tillegg et kriterium om økte nivåer av natriuretiske peptider og relevant strukturell hjertesykdom (venstre ventrikkel hypertrofi (LVH), og/eller forstørret venstre atrium) og/eller diastolisk dysfunksjon (6).

New York Heart Association (NYHA) (7) er en funksjonell klassifisering av hjertesvikt basert på pasientens symptomer. Klassifiseringen graderes fra klasse I-IV.

- Klasse I: gir ingen symptomer på hjertesvikt.
- Klasse II: gir symptomer på hjertesvikt (dyspné, tretthet, takykardi) ved større fysiske anstrengelser.
- Klasse III: gir hjertesviktsymptomer ved moderat fysisk aktivitet og dagligdage aktiviteter.
- Klasse IV: gir symptomer i hvile eller ved lav grad av fysisk aktivitet.

## 2.3 Hjertesvikt – etiologi, epidemiologi og prognose

### Etiologi

Etiologien for hjertesvikt er ofte sammensatt. Patologi som fører til hjertesvikt kan være sykdom i myokard, unormale fyllingstilstander og arytmi (6).

Eksempler på sykdommer i myokard er iskemisk hjertesykdom, toksiske skader, immunmediert og inflammatorisk skade, infiltrasjon (malignitet eller avleiringssykdommer), metabolske lidelser og genetiske abnormaliteter.

Unormale fyllingstilstander kan være betinget av hypertensjon, strukturelle defekter i hjerteklaffer og myokard, patologi i perikard og endomyokard, tilstander med høy output og volumoverbelastning.



Arytmier kan være både brady- og takyarytmier, som for eksempel arytmier fra atriene eller ventriklene, sinusknute dysfunksjoner eller ledningsforstyrrelser.

### **Epidemiologi og prognose**

Kriteriene for diagnosen hjertesvikt varierer i studier, som tidligere nevnt. Derfor er det også ulike estimater for prevalens, insidens og mortalitet ut fra hvilke kriterier som er brukt.

I ulike studier fra USA varierer insidensraten for hjertesvikt mellom to og fem pr 1000 personår (8). Rotterdamstudien (9) fant at den totale insidensraten var 14,4 pr 1000 personår, og høyere for menn enn kvinner, hhv 17,6 og 12,5 pr 1000 personår. Insidensraten øker med alder i denne studien, fra 1,4 for personer i alderen 55-59 år, til 47,4 pr 1000 personår for de over 90 år.

Prevalens av hjertesvikt er omtrent 1-2% av den voksne populasjonen i utviklede land, og øker til  $\geq 10\%$  blant personer over 70 år (6). Prevalensen er noe høyere for menn enn for kvinner, hhv 8% og 6% for personer over 55 år (9).

Risiko for å utvikle hjertesvikt i løpet av livet for personer som er 55 år er 33% for menn og 28% for kvinner (6), og synker med økende alder for begge kjønn til omtrent 23% for de fra 85 år og eldre (9).

Den kumulative totale mortalitetsrate, uansett dødsårsak, 12 måneder etter diagnosetidspunktet er 7,2% for kronisk stabile hjertesviktpasienter og 17,4% for inneliggende pasienter. Dødsårsaken hos både polikliniske og inneliggende pasientene er for det meste kardiovaskulære, hhv 54,5% og 66,4%. De kardiovaskulære årsakene er iskemiske, plutselig død, hypertensjon, rytmeforstyrrelser (atrieflimmer eller -flutter) og perifere vaskulære sykdommer (3).

Kumulativ overlevelse synker med tiden etter hjertesviktdiagnose og er funnet å være 86% etter 30 dager, 63% ved 1 år, 51% ved 2 år og 35% ved 5 år (9).

Å vurdere prognose for en sykdom med tanke på morbiditet, uførhet og mortalitet kan være til hjelp for både pasienten, pårørende og kliniker. Prognose kan være med på å avgjøre tidspunktet for og hvilken behandling pasienten skal motta (6, 10).

Det er funnet ulike risikofaktorer som er benyttet for å beregne mortalitet av hjertesvikt, selv om dette i praksis er en utfordring (6).

For beregning av prognose er det funnet at alder, nyrefunksjon, venstre ventrikkelfunksjon, NYHA-klasse, diabetes og blodtrykk er sterke prediktorer for død. Noen av disse studiene vektlegger i tillegg vekt og kroppsmasseindeks (KMI, dvs. kroppsmasseindeks beregnet som vekt i kg dividert på høyde i meter kvadrert,  $\text{kg/m}^2$ ), kjønn og nivå av natrium i blodet (3, 10, 11). Under gis en nærmere beskrivelse av effekten av de forskjellige prediktorene i disse studiene.

I MAGGIC metaanalysen (11) fant man at følgende faktorer øker mortalitetsraten: Økende alder, lavere KMI, høy kreatinin, lavere EF, økende NYHA-klasse, kjønn (mann), røyking, diabetes, KOLS (kronisk obstruktiv lungesykdom) og varighet av hjertesviktdiagnose over 18 måneder. Faktorer som reduserer risiko var høyere systolisk blodtrykk og bruk av betablokker, angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere eller angiotensin II-reseptorblokkere (ARB). Betablokkere, ACE-hemmere og ARB er medisiner som ofte brukes for å senke høyt blodtrykk. Videre presenterte analysen et diagram for å kalkulere risikoscore for hver pasient basert på disse faktorene, og fant at med stigende score økte sannsynligheten for død innen tre år.

En annen studie, ESC-HF Pilot Survey (3), sammenlignet inneliggende pasienter med akutt, eksisterende eller nyoppstått hjertesvikt og pasienter med kronisk hjertesvikt ved en poliklinikk. De fant for begge kohortene at økende alder, lavt natrium, lavere EF, en tredje hjertetone/S3 galopp, pulmonal og/eller perifer stuvning er uavhengig assosiert med en høyere mortalitetsrate ved 12 måneder.

Pasienter med akutt hjertesvikt har faktorer som i tillegg er assosiert med høyere mortalitet ved 12 måneder, som høy kreatinin, lavt systolisk blodtrykk, bruk av inotrope legemidler, symptomer på cerebral hypoperfusjon, tidligere nyredysfunksjon og tidligere innleggelse med hjertesvikt. For pasienter med kronisk hjertesvikt er disse faktorene høyere NYHA-klasse, diabetes, kronisk nyresykdom, perifer arteriesykdom og atrieflimmer eller -flutter. Denne studien konkluderte med at pasienter innlagt for akutt hjertesvikt fremdeles har en uakseptabelt høy mortalitetsrate, og at dette kan være betinget av at tilfredsstillende behandling ikke er blitt

utviklet og iverksatt. Pasienter med kronisk hjertesvikt hadde en mye lavere morbiditet og mortalitet (3).

En tredje studie (10) gjennomgikk 54 ulike modeller for å forutsi mortalitet. Den fant at de sterkeste prediktorer for risiko var alder, nyrefunksjon, blodtrykk, natriumnivå i blod, EF, kjønn, nivå av BNP (eller NT-proBNP), NYHA-klasse, diabetes, vekt eller KMI og arbeidskapasitet.

## **2.4 Formål**

Formålet med oppgaven har vært å undersøke sammenhengen mellom hjertesvikt (ja/nei) og totalmortalitet i en prospektiv kohortstudie hos menn og kvinner i Tromsøundersøkelsen, Tromsø 4, i et materiale koplet til utskrivningsdiagnoser fra Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), Tromsø, og Dødsårsaksregisteret ved Folkehelseinstituttet.

# **3. Materiale og metode**

## **3.1 Arbeidsprosessen**

Høsten 2016 valgte jeg veiledere. Hovedveileder kom med idé til oppgave basert på forslag fra biveileder. Deretter begynte arbeidet med innhenting av litteratur om temaet hjertesvikt til prosjektbeskrivelsen. Prosjektbeskrivelsen ble ferdigstilt i oktober 2016. Hovedveileder og jeg valgte uavhengige variabler fra NESSTAR. Søknad ble sendt til Data- og publikasjonsutvalget i Tromsøundersøkelsen (DPU), 20.10.16, for tillatelse og godkjenning av prosjektet. Vedlagt søknaden var opplysninger om prosjektet, publikasjonsplan, variabler fra NESSTAR og prosjektbeskrivelsen. Prosjektet ble godkjent 28.11.16, og datasettet utlevert. Arbeidet med datasettet startet sommeren 2017. Parallelt med dette validerte jeg hjertesviktdiagnoser fra et utvalg journaler fra UNN i samarbeid med hovedveileder og to medstudenter. Utover høsten 2017, i praksisperioden, jobbet jeg noe videre med datasettet. I mars 2018 ble det oppdaget feil ved datasettet, som ble rettet opp, og datasettet ble utlevert på nytt. Dermed måtte arbeidet med datasettet starte på nytt. Nye variabler ble laget, og analyser ble utført på nytt. I den påfølgende perioden brukte jeg mye tid på å utarbeide variabler og statistiske analyser i SPSS. I arbeidet med dette har jeg blitt mye bedre kjent med datasettet, analyser jeg har utført og det faglige stoffet. Dette har jeg sett på som en fordel i arbeid med teksten til denne oppgaven. Resten av våren 2018 har gått med til oppgaveskriving og diskusjon med veiledere om oppgaven.

### 3.2 Studiepopulasjon

Tromsøundersøkelsen er en prospektiv befolkningsundersøkelse i hele fødselskohorter og i utvalg av innbyggere i Tromsø kommune, Nord-Norge. Den første undersøkelsen ble gjennomført i 1974, og den syvende i 2015-2016 (12). Denne rapporten er basert på data fra personer som deltok i den fjerde Tromsøundersøkelsen, Tromsø 4, som ble gjennomført i 1994-1995. Studiepopulasjonen omfatter til sammen 27 158 personer, hvorav 14 293 er kvinner og 12 865 er menn, i alderen 25 år og eldre. Oppmøteprosent for inviterte menn og kvinner var hhv 69,6% og 74,9%. Av de inviterte kom 77%, om man ikke regner med de som hadde flyttet eller døde før undersøkelsen (13, 14). Deltakerne mottok sammen med innkallingen et spørreskjema som skulle fylles ut før oppmøte. Spørreskjemaet omfattet blant annet spørsmål om diagnostisert hjerte-karsykdom eller diabetes, blodtrykksdempende behandling, røykevaner, fysisk aktivitet, bruk av alkohol og utdanningsnivå. Ved fysisk undersøkelse ble det foretatt måling av høyde, vekt, puls og blodtrykk, samt en blodprøve. Dataene fra Tromsø 4 er koblet til en fil med utskrivningsdiagnoser for hjertesvikt fra sykehuset og til dødelighetsdata fra Dødsårsaksregisteret ved Folkehelseinstituttet (15).

Antall deltakere i datasettet var 26 992, hvor 103 personer ble ekskludert grunnet at de hadde diagnosen hjertesvikt eller fordi de emigrerte før Tromsø 4. Antall personer brukt i analysene er 26 889, hvorav 14 136 (52,6%) kvinner og 12 753 (47,4 %) menn.

### 3.3 Validering av hjertesviktdiagnoser

Fra UNN ble det gjort et uttrekk av dem som hadde fått en diagnose for hjertesvikt ved utskrivning fra sykehuset eller på poliklinikken blant dem som hadde møtt på Tromsøundersøkelsen. Biveileder ga et tilfeldig uttrekk av 77 personer blant dem som i tillegg hadde fått utført ekkokardiografi som ledd i deltakelsen på Tromsøundersøkelsen, fordi valideringen også skulle benyttes for andre prosjekter. Uttrekket inneholdt personnummer, navn og dato for diagnosen.

I samarbeid med hovedveileder og to medstudenter gikk vi gjennom alle de 77 journalene for å undersøke om pasienten hadde hjertesvikt. I de elektroniske journalene etter år 2000 søkte vi først etter epikrise eller journalnotat på den datoen som var oppført i det uttrekket vi hadde fått. Vi så etter symptomer, blodprøvesvar, røntgensvar og ekkokardiografisk undersøkelse for å undersøke om grunnlaget for diagnosen var til stede. Vi gjorde også elektroniske søk i journalen på følgende termer: Hjertesvikt, venstre ventrikkelsvikt, diastolisk svikt, diagnosekoder for

hjertesvikt, ekkokardiografi og dyspné. For 20 journaler der diagnosen var stilt før år 2000, gikk vi gjennom papirjournaler. Tidsbruken for dette var tre dager hver, altså ni dager til sammen for mine to medstudenter og meg.

Formålet med å undersøke validiteten av hjertesviktdiagnosen hos disse personene, var å undersøke sannsynlig hjertesviktdiagnose hos alle deltakere i datasettet.

### 3.4 Variabler

I analysene har det blitt brukt følgende uavhengige variabler: Alder, dato for den fysiske undersøkelsen, kjønn, systolisk blodtrykk, hvilepuls, total kolesterol, high density lipoprotein (HDL) kolesterol, triglycerider, KMI, røyking, fysisk aktivitet, alkoholbruk, utdanningslengde, blodtrykksdempende behandling, angina, hjerneslag, hjerteinfarkt, diabetes, dato for død. Det har også blitt utarbeidet ulike nye variabler for bruk i analyser av datasettet.

Alder er definert som alder pr 31.12.1994. Hvilepuls ble målt tre ganger ved fysisk undersøkelse. Jeg laget en kontinuerlig variabel for gjennomsnitt av pulsmåling nummer to og tre. Blodtrykk ble også målt tre ganger med et automatisk apparat med ett minutt hvile mellom hver måling. I analyser er det brukt gjennomsnittet av de to siste systoliske målingene. Vekt og høyde ble målt ved fremmøte i lette klær og uten sko. Total kolesterol, triglycerider og HDL kolesterol ble målt i en ikke-fastende blodprøve og er angitt i mmol/l. I spørreskjemaet ble alle spurt om de har eller har hatt hjerteinfarkt, hjerneslag, angina eller diabetes, med svaralternativ ja/nei. De ble også spurt om bruk av blodtrykksdempende medisiner, med svaralternativene: På nåværende tidspunkt, tidligere men ikke nå, eller at de aldri har brukt slik behandling. Angående røyking ble deltakerne spurt om de røyker sigaretter, sigar eller pipe daglig, og kunne svare ja eller nei. Disse dataene ble brukt til å lage en felles variabel for røyking (ja/nei), som er brukt i analysene i denne oppgaven. I det samme spørreskjemaet ble deltakerne spurt om hvor mange ganger pr måned de vanligvis drikker alkohol, sett bort fra lettøl. Denne variabelen ble delt opp til en kategorisk variabel og omfatter tre kategorier; de som drikker under en gang pr måned, de som drikker en til syv ganger pr måned og de som drikker over syv ganger pr måned. Det ble laget en egen kategori for de med manglende data for alkoholforbruk, på grunn av at dette gjaldt 13,4%. Deltakerne ble også spurt om hva deres høyeste grad av utdanning er, og alternativene inkluderte grunnskole (7-10 år), yrkesfaglig videregående skole eller videregående skole (1-2 år), videregående skole (3-4 år), høyskole eller universitet under 4 år, og 4 år eller mer på høyskole eller universitet. I denne oppgaven er det brukt en ny kategorisk

variabel som omfatter personer med høyskole eller universitet 4 år eller mer. I spørreskjemaet ble det spurt om fysisk aktivitet, og det ble skilt mellom lett aktivitet (ikke svett/andpusten) og hard fysisk aktivitet (svett/andpusten). Svarene skulle angis som timer pr uke, og alternativene var: Ingen timer, under 1, 1-2 eller 3 eller flere timer, ved både lett og hard fysisk aktivitet. I denne oppgaven ble de to variablene for lett og hard fysisk aktivitet slått sammen til en variabel med fire kategorier. Kategoriene omfatter de som er stillesittende, de med lett, middels og høy grad av fysisk aktivitet. Hvordan dette er gjort er fremstilt i tabell 1.

### **3.5 Oppfølging**

Oppfølgingstiden for deltakerne er laget ut fra nye variabler; fra startdato til sluttdato for oppfølgingen. Startdato for oppfølging er definert på to ulike måter. For de uten hjertesvikt er denne definert som dato for deltakelse i Tromsø 4, og for de med hjertesvikt er denne definert som datoen for hjertesviktdiagnosen. De som fikk hjertesvikt før deltakelse i Tromsø 4 ble ekskludert. Sluttdato for oppfølgingstiden er definert som dato for død, emigrasjon eller datoen 31.12.2015 (den første av disse). Hjertesviktdiagnosene ble hentet fra diagnoseregisteret ved UNN (inkludert polikliniske diagnoser), og dødsfall fra Dødsårsaksregisteret ved Folkehelseinstituttet. Hjertesviktdiagnosene som ble brukt ble definert ut fra Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer (ICD) ved kodene 428 (ICD-9) og I50 (ICD-10). Det nasjonale Dødsårsaksregisteret omfatter de som har registrert bostedsadresse i Norge, uavhengig av om deres død oppstod i Norge eller utlandet. For bruk i analyser ble det laget en kategorisk variabel for hjertesvikt (ja/nei) ut fra dato for hjertesviktdiagnose. Det samme ble gjort for dato for død, hvor det ble laget en kategorisk variabel for død (ja/nei).

Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 18,3 år (median 20,8 år, maksimum 27,4 år).

### **3.6 Statistiske analyser**

Data brukt i denne oppgaven er fra Tromsøundersøkelsen, Tromsø 4, og Dødsårsaksregisteret ved Folkehelseinstituttet. Karakteristika for deltakere med og uten hjertesvikt, samt karakteristika fordelt mellom kvinner og menn, er angitt i gjennomsnitt (standardavvik) eller antall (prosentandel) (se tabell 2, 3 og 4).

Multivariable Cox proporsjonale hazard regresjonsmodeller ble brukt for å beregne hazard ratio (HR) for død, 95% konfidensintervall (95% KI) og p-verdi for ulike uavhengige variabler i tre modeller (se tabell 5, 6, 7). Hovedeksponeringsvariabelen i alle modellene var hjertesvikt (ja/nei). Modell 1 besto av variablene alder i 1994 og hjertesvikt (ja/nei). Modell 2 inkluderte variablene i modell 1, samt hvilepuls, systolisk blodtrykk, KMI, totalkolesterol, triglycerider, HDL kolesterol, blodtrykksdempende behandling, røyking, fysisk aktivitet, alkoholbruk og høyere utdanning (> 3 år). Modell 3 inkluderte variablene i modell 2, samt hjerneslag, angina, diabetes og hjerteinfarkt. I Cox proporsjonale hazard regresjon er alder dividert på ti, slik at det er brukt alder pr tiår, og de kontinuerlige variablene (hvilepuls, systolisk blodtrykk, KMI, totalkolesterol, triglycerider og HDL kolesterol) dividert på standardavviket for variabelen hos totalpopulasjonen (se tabell 5, 6 og 7). Alle modellene ble analysert kjønnsesifikt. Test for interaksjon mellom hjertesvikt og kjønn ble foretatt ved å inkludere et kryssprodukt mellom kjønn og hjertesvikt i modellene som beskrevet ovenfor, men for hele datamaterialet hvor også kjønn er inkludert som uavhengig variabel. Det er laget overlevelseskurver for kvinner og menn, som viser forskjellen i overlevelse mellom de med og uten hjertesvikt.

Analysene er utført i IMB SPSS for Macintosh, versjon 24, med signifikansnivå under 5%.

### **3.7 Etikk og godkjenninger**

Opplysninger fra Tromsundersøkningen blir behandlet i henhold til taushetsplikten. Undersøkelsen har konsesjon fra Datatilsynet og har fått tilrådning fra Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Nord-Norge (REK). Ved utlevering av data er navn og personnummer fjernet slik at det ikke er mulig å identifisere enkeltpersoner.

Prosjektet er godkjent av DPU i Tromsundersøkelsen. Tromsundersøkelsen er godkjent av REK og denne studien dekkes av dette. Når man blir invitert til å delta i Tromsundersøkelsen blir man spurt om samtykke til deltakelse. Man kan senere ombestemme seg. Alle deltakere som er inkludert i studien har gitt informert samtykke.

## **4. Resultater**

Antall deltakere inkludert i datasettet er 26 889, hvorav 14 136 (52,6%) var kvinner og 12 753 (47,4 %) var menn. 1348 (5,0%) personer fikk hjertesvikt i løpet av oppfølgingsperioden, 601 (4,3%) kvinner og 747 (5,9%) menn. Av kvinnene med hjertesvikt døde 456 (75,9%) i

oppfølgingstiden, sammenlignet med 2287 (16,9%) av kvinnene uten hjertesvikt. Av mennene med hjertesvikt døde 517 (69,2%), sammenlignet med 2336 (19,5%) av mennene uten hjertesvikt.

#### **4.1 Karakteristika av studiepopulasjonen**

Tabellene 1, 2 og 3 viser karakteristika av studiepopulasjonen ved studiestart i 1994-1995. Personer som fikk hjertesvikt i oppfølgingstiden er eldre (65,2 år) enn de som ikke fikk hjertesvikt (45,8 år), har høyere blodtrykk (152 mmHg mot 134 mmHg) og KMI (27,1 mot 25,1 kg/m<sup>2</sup>). Forskjellene gjelder også når man ser på kvinner og menn separat. Både totalpopulasjonen med hjertesvikt og uten hjertesvikt har lett forhøyet total kolesterol (6,82 mot 6,01 mmol/l). 25,6% av de med hjertesvikt bruker blodtrykksdempende legemidler, mot 5,1% for de uten hjertesvikt, og 6,1% mot 2,3% benyttet seg av slik behandling tidligere. En større andel av de uten hjertesvikt i totalpopulasjonen røyker (37,2%), sammenlignet med de med hjertesvikt (31,0%), og gjelder også når man skiller mellom kjønn.

Fysisk aktivitet var ulikt fordelt hos personer med og uten hjertesvikt og fordelte seg som følger: Stillesittende 20,3% mot 8,9%, lav grad 38,9% mot 41,3%, middels grad av fysisk aktivitet 36,8% mot 43,4, høy grad 3,9% mot 6,5%. Når man skiller mellom kjønn, ser man at menn var mer fysisk aktiv enn kvinner, for eksempel hadde 2,0% av kvinnene og 5,5% av mennene med hjertesvikt høy grad av fysisk aktivitet. Resultatene for kvinner og menn uten hjertesvikt var 4,1% og 9,1%. En større andel av de uten hjertesvikt drikker alkohol oftere pr måned, sammenlignet med de med hjertesvikt, og dette gjelder også dersom man ser på kvinner og menn separat. Personer uten hjertesvikt har større andel med høyere utdanning (over 3 år) ved høyskole eller universitet (15,3%), sammenlignet med de med hjertesvikt (4,5%), også når man skiller mellom kjønn. Menn har den høyeste andelen av utdanning (6,9%) blant de med hjertesvikt, sammenlignet med kvinner med hjertesvikt (1,5%). Av alle personer med hjertesvikt hadde 5,5% hatt hjerneslag, 22,1% angina, 7,5% diabetes og 18,9% hjerteinfarkt. Det var ingen stor forskjell mellom menn (5,8%) og kvinner (5,2%) som har hatt hjerneslag. Det samme gjelder for angina (menn 23,1% og kvinner 20,9%). Flere kvinner enn menn har diabetes, hhv 9,0% og 6,2%. 24,7% av menn med hjertesvikt hadde hatt hjerteinfarkt, sammenlignet med 11,7% av kvinnene.

Totalpopulasjonen har i gjennomsnitt normal hvilepuls, normale triglycider og HDL kolesterol.



## 4.2 Hazard ratio for død mellom personer med og uten hjertesvikt

### Modell 1

Ved aldersjustert Cox proporsjonale hazard regresjon, slik som vist i tabell 5, ble det observert at kvinner med hjertesvikt hadde over seks ganger høyere risiko for død sammenlignet med kvinner uten hjertesvikt, og at menn med hjertesvikt hadde over fem ganger høyere risiko for død sammenlignet med menn uten hjertesvikt. HR med 95% KI var 6,68 (5,97-7,48) for kvinner og 5,21 (4,69-5,79) for menn. Pr ti år økning i alder var HR for død 3,07 (95% KI 2,97-3,17) og 2,93 (95% KI 2,84-3,03) for hhv kvinner og menn.

Det ble ikke funnet signifikant forskjell i HR for død mellom kvinner og menn (p-verdi for interaksjon mellom kjønn og hjertesvikt 0,23).

### Modell 2

Tabell 6 viser resultat fra multivariabel Cox modell hvor det er inkludert tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorer. Multivariabel justert HR for død for personer med, mot uten hjertesvikt var 6,45 (95% KI 5,74-7,25) for kvinner og 5,00 (95% KI 4,49-5,58) for menn. Pr ti år økning i alder var HR for død 2,93 (95% KI 2,81-3,06) og 2,86 (95% KI 2,76-2,96) hos hhv kvinner og menn. Røyking er assosiert med død, HR 1,70 (95% KI 1,55-1,86) for kvinner og 1,64 (95% KI 1,51-1,77) for menn. Når man ser på blodtrykksbehandling, ser man at risiko for død øker for kvinner (HR 1,23; 95% KI 1,10-1,37) og for menn (HR 1,44; 95% KI 1,29-1,60) som mottar denne behandlingen, og for menn (HR 1,23; 95% KI 1,04-1,46) som tidligere har mottatt slik behandling. Disse behandlingsgruppene er sammenlignet med de som aldri har fått blodtrykksbehandling.

Fysisk aktivitet er beskyttende og reduserer risiko for død. De ulike gradene av fysisk aktivitet er sammenlignet med de som er stillesittende. Høy grad av fysisk aktivitet reduserer risiko mest hos både kvinner (HR 0,70; 95% KI 0,52-0,94) og menn (HR 0,69; 95% KI 0,57-0,84). Middels og lav grad av fysisk aktivitet reduserer også risiko noe hos både kvinner (hhv HR 0,79; 95% KI 0,71-0,88, og HR 0,80; 95% KI 0,72-0,89) og menn (hhv HR 0,77; 95% KI 0,69-0,86, og HR 0,83; 95% KI 0,74-0,93). Utdanning beskytter og analysen viser at HR for død var 0,80 (95% KI 0,64-0,99) for kvinner og 0,76 (95% KI 0,65-0,89) for menn.

De kontinuerlige variablene viser liten grad av risikoøkning eller –reduksjon for død. Alkohol har en felles signifikant p-verdi på grunn av at den ene kategorien, som inkluderer de med manglende verdier, er signifikant.

For kvinner er totalkolesterol, HDL kolesterol, tidligere bruk av blodtrykksdempende medisiner og alkoholforbruk ikke assosiert med død. For menn gjelder dette KMI, triglycider, HDL kolesterol og alkoholforbruk.

### **Modell 3**

I tabell 7 presenteres resultatene fra en Cox proporsjonale hazard regresjon der det er justert for typiske kardiovaskulære risikofaktorer i tillegg til sykdomsvariabler. Tabellen viser at HR for død for personer med, mot uten hjertesvikt er 6,03 (95% KI 5,34-6,81) hos kvinner og 4,81 (95% KI 4,30-5,39) hos menn. Pr ti år økning i alder var HR for død 2,90 (95% KI 2,78-3,03) og 2,80 (95% KI 2,70-2,91) hos hhv kvinner og menn. Røyking er assosiert med død, HR 1,71 (95% KI 1,56-1,87) hos kvinner og 1,67 (95% KI 1,54-1,81) hos menn. Diagnosen diabetes er assosiert med død, HR 1,47 (95% KI 1,24-1,74) hos kvinner og 1,96 (95% KI 1,64-2,35) hos menn. For menn som har hatt hjerneslag er HR for død 1,54 (95% KI 1,30-1,81). Angina øker også risiko for død noe hos menn (HR 1,16; 95% KI 1,02-1,31). Hjerterinfarkt øker risiko tilnærmet likt hos kvinner og menn, hvor HR for død var hhv 1,20 (95% KI 1,01-1,43) og 1,18 (1,04-1,35). Pågående blodtryksbehandling gir HR for død 1,16 (95% KI 1,04-1,30) hos kvinner og 1,30 (95% KI 1,16-1,45) hos menn når man sammenligner med de som aldri har mottatt slik behandling.

Fysisk aktivitet reduserer risiko for død. Når man sammenligner de ulike grader av fysisk aktivitet med de stillesittende har de med høy grad av fysisk aktivitet høyest risikoreduksjon, med HR 0,69 (95% KI 0,51-0,93) hos kvinner og 0,72 (95% KI 0,59-0,88) hos menn. Middels grad av fysisk aktivitet har HR 0,79 hos både kvinner (95% KI 0,71-0,88) og menn (95% KI 0,70-0,88), og lav grad har HR 0,80 (95% KI 0,72-0,88) og 0,84 (95% KI 0,75-0,95) hos hhv kvinner og menn. Utdanning er en beskyttende faktor for menn med HR 0,77 (95% KI 0,65-0,90). Hos kvinner gir høyere utdanning (over 3 år) en risikoreduksjon med HR 0,80 (95% KI 0,65-1,00) med en grensesignifikant p-verdi (0,051).

De kontinuerlige variablene utgjør også her en lav grad av risikoøkning eller -reduksjon for død. Alkohol har en signifikant p-verdi grunnet at kategorien, for de med manglende data, er signifikant.

For kvinner er totalkolesterol, HDL kolesterol, tidligere bruk av blodtryksdempende medisiner, alkoholforbruk, utdanning, hjerneslag og angina ikke assosiert med risiko for død. Hos menn er KMI, totalkolesterol, triglycider, HDL kolesterol, tidligere bruk av blodtryksdempende behandling, alkoholforbruk ikke assosiert med risiko for død.

### **Overlevelseskurver**

Overlevelseskurvene for kvinner og menn viser forskjellen i overlevelse mellom personer med og uten hjertesvikt (figur 1 og 2). Disse kurvene bekrefter HR for død i de ulike modellene for regresjonsanalysene.

### **4.3 Validiteten av utskrivningsdiagnosene fra Universitetssykehuset Nord-Norge**

Vi kunne bekrefte at 68 av de 77 pasientene hadde en sikker hjertesvikt. Dette gir en positiv prediktiv verdi (PPV) på 88 %. De ni pasientene som ikke hadde hjertesvikt hadde følgende funn: tre hadde dyspné på grunn av respirasjonssvikt, to koronarsykdom uten hjertesvikt, en operert aortastenose uten hjertesvikt, en hadde hjertesvikt som henvisningsdiagnose som ble avkreftet, to hadde ingen tegn til hjerte- eller lungesykdom eller dyspné overhodet.

## **5. Diskusjon**

Denne prospektive kohortstudien viser at kvinner med hjertesvikt hadde over seks ganger høyere risiko for død sammenlignet med kvinner uten hjertesvikt, og at menn med hjertesvikt hadde over fem ganger høyere risiko for død sammenlignet med menn uten hjertesvikt. Resultatene påvirkes lite av justering for tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorer eller ved justering for både risikofaktorer og sykdomsvariabler. Dette viser at risiko for død for personer med hjertesvikt er høy, uavhengig av om man justerer for tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorer og andre sykdomsvariabler. Selv om risiko for død hos kvinner og menn er noe ulik i grad, er det ingen signifikant forskjell mellom kjønnene.

Det ble funnet at personer med hjertesvikt var eldre, hadde høyere blodtrykk og KMI, en større andel brukte blodtryksdempende medisiner, var mindre fysisk aktive, hadde lavere utdanning og hadde større forekomst av hjerneslag, angina, diabetes og hjerteinfarkt, sammenlignet med

personer uten hjertesvikt. 5,0% fikk hjertesvikt i løpet av oppfølgingsperioden. Av kvinnene med hjertesvikt døde 75,9% og 69,2% av mennene i løpet av oppfølgingsperioden på gjennomsnittlig 18,3 år.

Funnene i denne studien støtter opp om allerede kjente risikofaktorer, årsaker for hjertesvikt og prognose ved hjertesvikt (9, 11, 16).

Det ble funnet at en større andel av personer uten hjertesvikt røykte, men personer med hjertesvikt har en økt HR for død ved røyking. Det ble også funnet økt HR for død hos personer med hjertesvikt ved bruk av blodtrykksdempende medisiner. En årsak til dette kan være at disse personene har en økt risiko i utgangspunktet og de bruker disse medisinene hyppigere enn personer uten hjertesvikt.

### **5.1 Funn i lignende studier**

Det er få andre studier som er helt sammenlignbare med denne studien både i studiedesign, studiepopulasjon og endepunkt. Mange studier som undersøker totalmortalitet for hjertesvikt undersøker ofte pasientpopulasjoner og risikofaktorer for død eller for hjertesvikt (1-3, 11).

Lignende studier som denne viser en høy risiko for død for personer med hjertesvikt sammenlignet med personer uten hjertesvikt, selv om størrelsen på denne risikoen varierer noe.

En prospektiv befolkningsstudie, Rotterdamstudien (9), studerte prognose ved hjertesvikt hos personer 55 år og eldre med gjennomsnittsalder 70,4 år. I denne populasjonen var 7734 personer uten hjertesvikt ved studiestart i 1989-1993, og 725 (9,4%) fikk hjertesvikt i løpet av oppfølgingstiden (median 7,1 år). Av personene med hjertesvikt døde 445 (61,4%). Denne studien fant at alders- og kjønnsjustert overlevelse var signifikant lavere hos personer som fikk hjertesvikt enn hos de uten hjertesvikt, med HR 4,3 (95% KI 3,8-4,8). Studiepopulasjonen i denne studien var mye mindre enn i Tromsø 4, og oppfølgingstiden var mye kortere. Den kortere oppfølgingen kan være noe av årsaken til at HR er lavere enn den som er funnet i Tromsøundersøkelsen, ved at personene ikke blir fulgt opp lenge nok for at et endepunkt skal inntreffe. Endepunkt i studien ble definert som død, frafall fra studien eller sluttdato for oppfølging (01.01.2000), den første av disse. Personene i Rotterdamstudien ble undersøkt noen år før personene i Tromsø 4, og gjennomsnittsalderen er noe høyere enn i Tromsøundersøkelsen (65,2 år). Forskjellen i tidspunkt for undersøkelse og gjennomsnittsalderen er ikke stor, og

påvirker sannsynligvis ikke HR for død i stor grad når man sammenligner med HR for død i Tromsøundersøkelsen.

En annen befolkningsstudie fra Göteborg (16) så på prognose ved hjertesvikt hos 7495 menn i alderen 47-55 år. Disse ble undersøkt i 1970-1973 og fulgt opp i 27 år, altså frem til de ble 72-82 år gamle. 937 (12,5%) av mennene fikk hjertesviktdiagnosen, og 660 (70,2%) med hjertesvikt døde. Risiko for død etter hjertesviktdiagnosen ble funnet å være åtte ganger høyere hos menn med hjertesvikt sammenlignet med de uten (odds ratio (OR) 8,14, 95% KI 7,46-8,99). Risiko for død hos disse mennene er høyere enn for menn i Tromsø 4, og kan skyldes at disse personene ble fulgt opp fra 1970-tallet, sammenlignet Tromsø 4, som ble gjennomført i 1994-1995, og altså startet om lag 20 år senere. Bedre diagnostikk (for eksempel ekkokardiografi) og behandling (ACE-hemmere, ARB, betablokkere) kan antakelig forklare den lavere totaldødeligheten i denne oppgaven sammenlignet med Göteborgstudien.

En befolkningsstudie fra Malmø (17) sammenlignet mortalitet mellom kjønnene hos personer med hjertesvikt. Hele fødselskohorter (født 1921-1949) ble invitert, og 33 346 personer med gjennomsnittsalder 45,7 ble inkludert. Menn ble hovedsakelig undersøkt i perioden 1974-1982, og kvinner i perioden 1981-1992. Oppfølgingen ble avsluttet i 2002, og gir kvinner en kortere oppfølgingstid enn menn, i gjennomsnitt hhv 18,2 år for kvinner og 23,3 år for menn. 764 (2,3%) personer fikk hjertesvikt i løpet av oppfølgingstiden, 1,1% kvinner og 2,9% menn. 51 (42,5%) av kvinnene med hjertesvikt døde, og 361 (56,1%) av mennene. Denne studien fant at personer med hjertesvikt hadde HR for død lik 3,58 (95% KI 3,24-3,97) sammenlignet med personer uten hjertesvikt. Denne studien studerer en ung befolkning, og diskuterer at dette kan være en årsak til lav HR for død blant personer med hjertesvikt. De har en lang oppfølgingstid og en stor studiepopulasjon.

I denne oppgaven fikk 1348 (5,0%) personer hjertesvikt. En større andel personer fikk hjertesvikt i Rotterdamstudien (9) og Göteborgstudien (16) sammenlignet med Tromsøundersøkelsen og Malmøstudien (17). Denne oppgaven har en høyere andel personer med hjertesvikt som døde sammenlignet med de tre andre studiene, men Göteborgstudien har den høyeste risiko for død.

## 5.2 Begrensninger ved denne studien

Befolkningsstudier har en risiko for seleksjonsbias fordi personer som deltar i slike studier ikke nødvendigvis er representative for hele befolkningen. Personer som ikke svarer på invitasjoner til slike undersøkelser kan være eldre mennesker som har helseproblemer, er røykere eller har usunn livsstil og ikke ønsker å bli målt på dette og sammenlignet med andre friske. Det kan også være slik at yngre personer som blir invitert ikke deltar fordi de ikke er interesserte eller er bortreist for utdanning andre steder når studien pågår. Det er funnet lavere mortalitet hos personer som har deltatt i flere av Tromsøundersøkelsene, Tromsø 2-4, sammenlignet med personer som var invitert til alle tre, men som deltok i kun Tromsø 4 (15).

Denne oppgaven kan potensielt ha informasjonsbias fordi faktorer om livsstil og sykdommer er selvrapportert, og har risiko for å bli underrapportert.

## 5.3 Styrker ved denne studien

Denne studien har flere styrker. Studien er en stor kohortstudie med et prospektiv design, som har høy deltakelse (77%) og lang oppfølgingstid (i gjennomsnitt 18,3 år). Den inkluderer en stor studiepopulasjon med 26 889 kvinner og menn. I tillegg kunne man i analysene justere for flere risikofaktorer for totaldødelighet hos disse deltakerne.

En annen styrke er at den fysiske undersøkelsen ble gjennomført etter standardiserte prosedyrer av trent personell.

Levestandarden i Tromsø er lik den i andre land med høy inntekt, og mine resultater kan sannsynligvis generaliseres til lignende populasjoner.

## 5.4 Validitet av hjertesviktdiagnose

McCormick et al. (18) gjorde en systematisk gjennomgang av 19 artikler, fra 1999-2009, som hadde rapportert validiteten av diagnosekoder (428 i ICD-8 og -9 og I50 i ICD-10) for å identifisere hjertesvikt i administrative data. Sensitivitet var angitt i 14 studier, og var over eller lik 69% i halvparten av dem. Spesifisitet var over eller lik 95% i alle 13 studiene som rapporterte om dette. PPV var minst 87% i 9 av 17 studier og negativ prediktiv verdi (NPV) var over eller lik 88% i 12 av 14 studier hvor dette var angitt. Det diskuteres i artikkelen at funnene viser at sensitiviteten for disse kodene ikke er optimale, mens spesifisiteten og PPV var gode. Videre

diskuteres det å benytte for eksempel laboratoriedata (BNP) for å øke sensitiviteten, altså finne flere tilfeller av hjertesvikt.

I vår gjennomgang av 77 journaler så vi på symptomer, blodprøver, røntgen og ekkokardiografisk undersøkelse. Dette er etter forslaget nevnt over med på å favne flere av de personene som har diagnosen hjertesvikt (18). BNP-verdien kan være forhøyet ved andre tilstander enn hjertesvikt, men satt sammen med andre funn kan denne være med på å styrke sensitiviteten og dermed PPV for hjertesvikt. Både PPV og NPV påvirkes av prevalens, og dermed sensitiviteten.

Hjertesviktdiagnosen for personer i denne studien er ikke selvrapportert, men hentet fra utskrivningsdiagnoser (inkludert polikliniske) fra UNN. PPV lik 88% indikerer at validiteten på disse hjertesviktdiagnosene er god, og viser at personer med hjertesvikt har høy sannsynlighet for at de faktisk har denne diagnosen. Dette er en styrke ved denne oppgaven, og er med på å underbygge resultatene.

## **5.5 Mulige implikasjoner av funnene**

Resultatene viser at risiko for død hos personer med hjertesvikt i Tromsøundersøkelsen er høy. Det ble ikke funnet signifikant forskjell mellom kjønn. Valideringen av hjertesviktdiagnosene ga en høy PPV, noe som styrker resultatene i denne oppgaven. Senere bruk av disse hjertesviktdiagnosene kan dermed benyttes i andre studier med stor sikkerhet. Resultatene i denne studien gir en økt kunnskap om sammenhengen mellom hjertesvikt og totaldødelighet. Lignende kohortstudier bør gjennomføres i andre populasjoner for å estimere totalmortaliteten for menn og kvinner med og uten hjertesvikt. Denne studien kan gi opphav til flere nye undersøkelser. Som nevnt i innledningen finnes det undergrupper av hjertesvikt. Et forslag er å undersøke prognose for de ulike undergrupper av hjertesvikt ved å se på sammenhengen mellom undergruppene og totaldødelighet i en generell befolkning. Et annet alternativ er å undersøke effekt av behandling av de ulike undergruppene av hjertesvikt hos personer i den generelle befolkningen. I denne studien er det ikke skilt mellom disse undergruppene. Gjennomføring av forslagene til de nye undersøkelsene kan gi økt kunnskap om optimalisert behandling av undergruppene av hjertesvikt. Dette vil være gunstig for personer med hjertesvikt for å redusere deres risiko for død.

## **6. Konklusjon**

Det ble funnet at personer med hjertesvikt har høy totalmortalitet sammenlignet med personer uten hjertesvikt. Det er også forskjell i karakteristika av personer med og uten hjertesvikt. Funnene i denne studien er i samsvar med lignende studier, selv om grad av risiko er noe ulik. Resultatene fra denne befolkningsstudien kan sannsynligvis generaliseres til lignende populasjoner, men lignende kohortstudier bør gjennomføres i andre populasjoner for å estimere totalmortaliteten for menn og kvinner med og uten hjertesvikt. Denne studien gir økt kunnskap om sammenhengen mellom hjertesvikt og totalmortalitet hos personer i Tromsøundersøkelsen.



## 7. Referanser

1. De Blois J, Simard S, Atar D, Agewall S. COPD Predicts Mortality in HF: The Norwegian Heart Failure Registry. *J Card Fail.* 2010;16(3):225-9.
2. Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, Flønæs B, Grundtvig M, Gullestad L, et al. Renal Function in Outpatients With Chronic Heart Failure. *J Card Fail.* 2010;16(5):374-80.
3. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-17.
4. Filippatos G, Parissis JT. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(5):467-71.
5. Lilly LS. Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty. 5th Int ed. Lilly LS, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 436 p.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (English ed).* 2016;69(12):1167.
7. Classes of Heart Failure [www.heart.org](http://www.heart.org): American Heart Association; 2016 [updated Sept 28, 2016; cited 2016 Okt 5th]. Available from: [http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure\\_UCM\\_306328\\_Article.jsp\\_.V\\_S3WJOyOko](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp_.V_S3WJOyOko).
8. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30-41.
9. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004;25(18):1614-9.
10. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, et al. Risk Prediction in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Analysis. *JACC: Heart Failure.* 2014;2(5):440-6.
11. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404-13.
12. Løchen ML, Gram IT, Mannsverk J, Mathiesen EB, Njølstad I, Schirmer H, et al. Association of occasional smoking with total mortality in the population-based Tromsø study, 2001-2015. *BMJ open.* 2017;7(12):e019107.
13. Tiwari S, Schirmer H, Jacobsen BK, Hopstock LA, Nyrnes A, Heggelund G, et al. Association between diastolic dysfunction and future atrial fibrillation in the Tromsø Study from 1994 to 2010. *Heart.* 2015;101(16):1302-8.
14. UiT The arctic University of Norway. The Tromsø study. 2018 [Available from: <http://www.tromsostudy.com/>].
15. Jacobsen BK, Eggen AE, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Njølstad I. Cohort profile: The Tromsø Study. *Int J Epidemiol.* 2012;41(4):961-7.
16. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men--morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med.* 2001;249(3):253-61.
17. Tasevska-Dinevska G, Kennedy LM, Nilsson PM, Willenheimer R. Gender aspects on heart failure incidence and mortality in a middle-aged, urban, community-based population sample: the Malmo preventive project. *Eur J Epidemiol.* 2009;24(5):249-57.
18. McCormick N, Lacaille D, Bhole V, Avina-Zubieta JA. Validity of heart failure diagnoses in administrative databases: a systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2014;9(8):e104519.

## 8. Vedlegg

### 8.1 Tabeller

Tabell 1: Utarbeidelse av ny variabel for fysisk aktivitet, med fire nye kategorier, fra opprinnelige variabler for lett og hard fysisk aktivitet.

		<b>Hard fysisk aktivitet</b>			
		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Lett aktivitet</b>	<b>1</b>	Stillesittende	Lav grad	Lav grad	Middels grad
	<b>2</b>	Lav grad	Lav grad	Lav grad	Middels grad
	<b>3</b>	Lav grad	Lav grad	Middels grad	Middels grad
	<b>4</b>	Middels grad	Middels grad	Middels grad	Høy grad

**Tabell 2: Karakteristika i studiepopulasjonen, Tromsøundersøkelsen, 1994-1995.**

		Hjertesvikt	Uten hjertesvikt	Totalt
<b>Kvinner</b>		601 (44,6%)	13535 (53%)	14136 (52,6%)
<b>Menn</b>		747 (55,4%)	12006 (47,0%)	12753 (47,4%)
<b>Alder ved start Tromsø 4, år</b>		65,2 (11,9)	45,8 (14,5)	46,8 (15,0)
<b>Hvilepuls, slag pr minutt</b>		74,1 (13,9)	73,1 (12,2)	73,1 (12,2)
<b>Systolisk blodtrykk, mmHg</b>		151,6 (24,8)	133,8 (19,8)	136,7 (20,5)
<b>KMI, kg/m<sup>2</sup></b>		27,1 (4,51)	25,1 (3,78)	25,2 (3,85)
<b>Totalkolesterol, mmol/l</b>		6,82 (1,25)	6,01 (1,30)	6,05 (1,31)
<b>Triglycerider, mmol/l</b>		1,91 (1,23)	1,53 (1,04)	1,55 (1,05)
<b>HDL, mmol/l</b>		1,45 (0,42)	1,50 (0,41)	1,50 (0,41)
<b>Blodtrykksbehandling</b>	<b>Aldri</b>	918 (68,3%)	23585 (92,6%)	24503 (91,4%)
	<b>På nåværende tidspunkt</b>	344 (25,6%)	1289 (5,06%)	1633 (6,09%)
	<b>Tidligere</b>	82 (6,10%)	594 (2,33%)	676 (2,52%)
<b>Røyk</b>		416 (31,0%)	9488 (37,2%)	9904 (36,9%)
<b>Fysisk aktivitet</b>	<b>Stillesittende</b>	273 (20,3%)	2264 (8,87%)	2537 (9,44%)
	<b>Lav grad</b>	523 (38,9%)	10547 (41,3%)	11070 (41,2%)
	<b>Middels grad</b>	495 (36,8%)	11063 (43,4%)	11558 (43,0%)
	<b>Høy grad</b>	53 (3,94%)	1645 (6,45%)	1698 (6,32%)
<b>Alkohol</b>	<b>&lt;1 ganger pr måned</b>	391 (29,0%)	5364 (21,0%)	5755 (21,4%)
	<b>1-7 ganger pr måned</b>	482 (35,8%)	14626 (57,3%)	15108 (56,2%)
	<b>&gt; 7 ganger pr måned</b>	100 (7,42%)	2338 (9,15%)	2438 (9,07%)
	<b>Missing</b>	375 (27,8%)	3213 (12,6%)	3588 (13,3%)
<b>Høyere utdanning, &gt; 3 år</b>		60 (4,48%)	3886 (15,3%)	3946% (14,7%)
<b>Hjerneslag</b>		74 (5,52%)	332 (1,30%)	406 (1,51%)
<b>Angina</b>		297 (22,1%)	772 (3,03%)	1069 (3,98%)
<b>Diabetes</b>		100 (7,45%)	372 (1,46%)	472 (1,76%)
<b>Hjerteinfarkt</b>		254 (18,9%)	483 (1,89%)	737 (2,75%)

Dataene presenteres som gjennomsnitt (standardavvik) eller antall (prosentandel).

Hjertesviktdiagnosene er hentet fra diagnoseregisteret ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (inkludert polikliniske diagnoser). Det er benyttet koder fra Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer (ICD), ved kodene 428 (ICD-9) og I50 (ICD-10) for hjertesvikt.

**Tabell 3: Karakteristika for kvinner med og uten hjertesvikt, Tromsøundersøkelsen 1994-1995.**

		<b>Hjertesvikt</b>	<b>Uten hjertesvikt</b>	<b>Totalt</b>
<b>Kvinner</b>		601 (4,3%)	13535 (95,7%)	14136 (52,6%)
<b>Alder ved start Tromsø 4, år</b>		68,3 (10,5)	46,1 (15,0)	47,0 (15,5)
<b>Hvilepuls, slag pr minutt</b>		75,8 (13,9)	74,9 (11,9)	74,9 (12,0)
<b>Systolisk blodtrykk, mmHg</b>		157,0 (26,2)	131,1 (21,8)	132,2 (22,6)
<b>KMI, kg/m<sup>2</sup></b>		27,6 (5,31)	24,7 (4,14)	24,8 (4,24)
<b>Totalkolesterol, mmol/l</b>		7,05 (1,30)	6,0 (1,38)	6,05 (1,39)
<b>Triglycider, mmol/l</b>		1,87 (1,23)	1,32 (0,85)	1,35 (0,88)
<b>HDL, mmol/l</b>		1,59 (0,45)	1,64 (0,40)	1,64 (0,41)
<b>Blodtrykksbehandling</b>	<b>Aldri</b>	393 (65,6%)	12449 (92,2%)	12842 (91,1%)
	<b>På nåværende tidspunkt</b>	159 (26,5%)	704 (5,22%)	863 (6,12%)
	<b>Tidligere</b>	47 (7,85%)	344 (2,55%)	391 (2,77%)
<b>Røyk</b>		161 (26,9%)	4973 (36,8%)	5134 (36,4%)
<b>Fysisk aktivitet</b>	<b>Stillesittende</b>	159 (26,5%)	1279 (9,46%)	1438 (10,2%)
	<b>Lav grad</b>	254 (42,4%)	5798 (42,9%)	6052 (42,9%)
	<b>Middels grad</b>	174 (29,1%)	5894 (43,6%)	6068 (43,0%)
	<b>Høy grad</b>	12 (2,0%)	553 (4,09%)	565 (4,0%)
<b>Alkohol</b>	<b>&lt;1 ganger pr måned</b>	207 (34,4%)	3546 (26,2%)	3753 (26,6%)
	<b>1-7 ganger pr måned</b>	125 (20,8%)	7024 (51,9%)	7149 (50,6%)
	<b>&gt; 7 ganger pr måned</b>	14 (2,33%)	805 (5,95%)	819 (5,8%)
	<b>Missing</b>	255 (42,2%)	2160 (16,0%)	2415 (17,1%)
<b>Høyere utdannet, &gt; 3 år</b>		9 (1,51%)	1966 (14,6%)	1975 (14,0%)
<b>Hjerneslag</b>		31 (5,18%)	154 (1,14%)	185 (1,31%)
<b>Angina</b>		125 (20,87%)	368 (2,72%)	493 (3,49%)
<b>Diabetes</b>		54 (9,02%)	203 (1,50%)	257 (1,82%)
<b>Hjerteinfarkt</b>		70 (11,7%)	145 (1,07%)	215 (1,52%)

Dataene presenteres som gjennomsnitt (standardavvik) eller antall (prosentandel).

Hjertesviktdiagnosene er hentet fra diagnoseregisteret ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (inkludert polikliniske diagnoser). Det er benyttet koder fra Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer (ICD), ved kodene 428 (ICD-9) og I50 (ICD-10) for hjertesvikt.

**Tabell 4: Karakteristika for menn med og uten hjertesvikt, Tromsøundersøkelsen, 1994-1995.**

	<b>Hjertesvikt</b>	<b>Uten hjertesvikt</b>	<b>Totalt</b>	
<b>Menn</b>	747 (5,9%)	12006 (94,1%)	12753 (47,4%)	
<b>Alder ved start Tromsø 4, år</b>	62,6 (12,3)	45,5 (14,0)	46,5 (14,4)	
<b>Hvilepuls, slag pr minutt</b>	72,7 (13,7)	71,1 (12,1)	71,2 (12,2)	
<b>Systolisk blodtrykk, mmHg</b>	147,3 (22,5)	136,8 (16,8)	137,4 (17,4)	
<b>KMI, kg/m<sup>2</sup></b>	26,8 (3,71)	25,5 (3,28)	25,6 (3,32)	
<b>Totalkolesterol, mmol/l</b>	6,63 (1,17)	6,01 (1,22)	6,05 (1,22)	
<b>Triglycerider, mmol/l</b>	1,95 (1,22)	1,77 (1,17)	1,78 (1,18)	
<b>HDL, mmol/l</b>	1,34 (0,36)	1,34 (0,35)	1,34 (0,35)	
<b>Blodtrykksbehandling</b>	<b>Aldri</b>	525 (70,5%)	11136 (93,0%)	11661 (91,7%)
	<b>På nåværende tidspunkt</b>	185 (24,8%)	585 (4,89%)	770 (6,06%)
	<b>Tidligere</b>	35 (4,70%)	250 (2,09%)	285 (2,24%)
<b>Røyk</b>	255 (34,2%)	4515 (37,7%)	4770 (37,5%)	
<b>Fysisk aktivitet</b>	<b>Stillesittende</b>	114 (15,3%)	985 (8,21%)	1099 (8,63%)
	<b>Lav grad</b>	269 (36,1%)	4749 (39,6%)	5018 (39,4%)
	<b>Middels grad</b>	321 (43,1%)	5169 (43,1%)	5490 (43,1%)
	<b>Høy grad</b>	41 (5,50%)	1092 (9,10%)	1133 (8,89%)
<b>Alkohol</b>	<b>&lt;1 ganger pr måned</b>	184 (24,6%)	1818 (15,1%)	2002 (15,7%)
	<b>1-7 ganger pr måned</b>	357 (47,8%)	7602 (63,3%)	7959 (62,4%)
	<b>&gt; 7 ganger pr måned</b>	86 (11,5%)	1533 (12,8%)	1619 (12,7%)
	<b>Missing</b>	120 (16,1%)	1053 (8,77%)	1173 (9,20%)
<b>Høyere utdanning, &gt; 3 år</b>	51 (6,85%)	1920 (16,0%)	1871 (15,5%)	
<b>Hjerneslag</b>	43 (5,79%)	178 (1,49%)	221 (1,74%)	
<b>Angina</b>	172 (23,1%)	404 (3,37%)	576 (4,53%)	
<b>Diabetes</b>	46 (6,18%)	160 (1,41%)	215 (1,69%)	
<b>Hjerteinfarkt</b>	184 (24,7%)	338 (2,82%)	522 (4,10%)	

Dataene presenteres som gjennomsnitt (standardavvik) eller antall (prosentandel).

Hjertesviktdiagnosene er hentet fra diagnoseregisteret ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (inkludert polikliniske diagnoser). Det er benyttet koder fra Den internasjonale statistiske klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer (ICD), ved kodene 428 (ICD-9) og I50 (ICD-10) for hjertesvikt.

**Tabell 5: Hazard ratio (HR) for død hos kvinner og menn i en aldersjustert Coxmodell, Tromsundersøkelsen 1994-1995 (modell 1).**

	Kvinner			Menn		
	HR	95% KI	p	HR	95% KI	p
<b>Hjertesvikt</b>	6,68	5,97-7,48	<0,0001	5,21	4,69-5,79	<0,0001
<b>Alder, pr 10 år</b>	3,07	2,97-3,17	<0,0001	2,93	2,84-3,03	<0,0001

Ingen signifikant forskjell i HR mellom kvinner og menn, ved p-verdi 0,23.

**Tabell 6: Hazard ratio (HR) for død hos kvinner og menn ved multivariabel Cox regresjonsanalyse, Tromsundersøkelsen 1994-1995 (modell 2).**

	Kvinner			Menn			
	HR	95% KI	p	HR	95% KI	p	
<b>Hjertesvikt</b>	6,45	5,74-7,25	<0,0001	5,00	4,49-5,58	<0,0001	
<b>Alder ved start Tromsø 4, pr 10 år</b>	2,93	2,81-3,06	<0,0001	2,86	2,76-2,96	<0,0001	
<b>Hvilepuls, pr 12,2 slag pr minutt</b>	1,06	1,03-1,10	0,001	1,14	1,10-1,18	<0,0001	
<b>Systolisk blodtrykk, pr 20,5 mmHg</b>	1,12	1,08-1,16	<0,0001	1,08	1,04-1,12	<0,0001	
<b>KMI, pr 3,86 kg/m<sup>2</sup></b>	0,93	0,89-0,96	<0,0001	1,00	0,95-1,06	0,87	
<b>Totalkolesterol, pr 1,31 mmol/l</b>	0,98	0,94-1,02	0,37	1,04	1,00-1,09	0,07	
<b>Triglycerider, pr 1,05 mmol/l</b>	1,07	1,02-1,12	0,003	0,99	0,95-1,04	0,79	
<b>HDL, pr 0,409 mmol/l</b>	1,00	0,96-1,05	0,92	1,03	0,98-1,08	0,22	
<b>Blodtrykks-behandling</b>			0,001			<0,0001	
	<b>Aldri</b>	1,0	Referanse	1,0	Referanse		
	<b>På nåværende tidspunkt</b>	1,23	1,10-1,37	<0,0001	1,44	1,29-1,60	<0,0001
	<b>Tidligere</b>	1,11	0,95-1,31	0,19	1,23	1,04-1,46	0,02
<b>Røyk</b>	1,70	1,55-1,86	<0,0001	1,64	1,51-1,77	<0,0001	
<b>Fysisk aktivitet</b>			<0,0001			<0,0001	
	<b>Stillesittende</b>	1,0	Referanse	1,0	Referanse		
	<b>Lav grad</b>	0,80	0,72-0,89	<0,0001	0,83	0,74-0,93	0,001
	<b>Middels grad</b>	0,79	0,71-0,88	<0,0001	0,77	0,69-0,86	<0,0001
	<b>Høy grad</b>	0,70	0,52-0,94	0,02	0,69	0,57-0,84	<0,0001
<b>Alkohol</b>			0,004			0,02	
	<b>&lt;1 ganger pr måned</b>	1,0	Referanse	1,0	Referanse		
	<b>1-7 ganger pr måned</b>	0,94	0,85-1,05	0,27	0,96	0,87-1,06	0,40
	<b>&gt; 7 ganger pr måned</b>	0,83	0,67-1,05	0,11	1,02	0,89-1,17	0,81
	<b>Missing</b>	1,12	1,02-1,23	0,02	1,15	1,02-1,29	0,02
<b>Høyere utdanning, &gt; 3 år</b>	0,80	0,64-0,99	0,04	0,76	0,65-0,89	0,001	

Enhet for de kontinuerlige variabler er pr standardavvik.

Alle HR er gjensidig justert for de inkluderte variablene i tabellen.

Ingen signifikant forskjell i HR mellom kvinner og menn, ved p-verdi 0,53.

**Tabell 7: Hazard ratio (HR) for død hos kvinner og menn ved multivariabel cox regresjonsanalyse, Tromsundersøkelsen 1994-1995 (modell 3).**

	Kvinner			Menn			
	HR	95% KI	p	HR	95% KI	p	
<b>Hjertesvikt</b>	6,03	5,34-6,81	<0,0001	4,81	4,30-5,39	<0,0001	
<b>Alder ved start Tromsø 4, pr 10 år</b>	2,90	2,78-3,03	<0,0001	2,80	2,70-2,91	<0,0001	
<b>Hvilepuls, gjennomsnitt, pr 12,2 slag pr minutt</b>	1,06	1,03-1,10	0,001	1,14	1,10-1,18	<0,0001	
<b>Systolisk blodtrykk, pr 20,5 mmHg</b>	1,12	1,08-1,16	<0,0001	1,09	1,05-1,13	<0,0001	
<b>KMI, pr 3,86 kg/m<sup>2</sup></b>	0,93	0,90-0,96	<0,0001	0,99	0,94-1,03	0,54	
<b>Totalkolesterol, pr 1,31 mmol/l</b>	0,99	0,94-1,03	0,63	1,04	1,00-1,09	0,08	
<b>Triglycerider, pr 1,05 mmol/l</b>	1,06	1,01-1,11	0,02	0,98	0,94-1,03	0,51	
<b>HDL, pr 0,409 mmol/l</b>	1,01	0,97-1,05	0,66	1,04	0,99-1,09	0,10	
<b>Blodtrykks-behandling</b>			0,03			<0,0001	
	<b>Aldri</b>	1,0	Referanse	1,0	Referanse		
	<b>På nåværende tidspunkt</b>	1,16	1,04-1,30	0,01	1,30	1,16-1,45	<0,0001
	<b>Tidligere</b>	1,04	0,88-1,22	0,68	1,10	0,92-1,31	0,32
<b>Røyk</b>	1,71	1,56-1,87	<0,0001	1,67	1,54-1,81	<0,0001	
<b>Fysisk aktivitet</b>			<0,0001			<0,0001	
	<b>Stillesittende</b>	1,0	Referanse	1,0	Referanse		
	<b>Lav grad</b>	0,80	0,72-0,88	<0,0001	0,84	0,75-0,95	0,01
	<b>Middels grad</b>	0,79	0,71-0,88	<0,0001	0,79	0,70-0,88	<0,0001
	<b>Høy grad</b>	0,69	0,51-0,93	0,01	0,72	0,59-0,88	0,001
<b>Alkohol</b>			0,01			0,02	
	<b>&lt;1 ganger pr måned</b>	1,0	Referanse	1,0	Referanse		
	<b>1-7 ganger pr måned</b>	0,93	0,84-1,04	0,19	0,97	0,88-1,07	0,59
	<b>&gt; 7 ganger pr måned</b>	0,84	0,67-1,06	0,14	1,05	0,92-1,21	0,47
	<b>Missing</b>	1,10	1,00-1,21	0,049	1,16	1,03-1,31	0,01
<b>Høyere utdanning, &gt; 3 år</b>	0,80	0,65-1,00	0,051	0,77	0,65-0,90	0,001	
<b>Slag</b>	1,18	0,97-1,44	0,10	1,54	1,30-1,81	<0,0001	
<b>Angina</b>	1,09	0,96-1,24	0,19	1,16	1,02-1,31	0,02	
<b>Diabetes</b>	1,47	1,24-1,74	<0,0001	1,96	1,64-2,35	<0,0001	
<b>Hjerteinfarkt</b>	1,20	1,01-1,43	0,04	1,18	1,04-1,35	0,01	

Enhet for de kontinuerlige variabler er pr standardavvik.

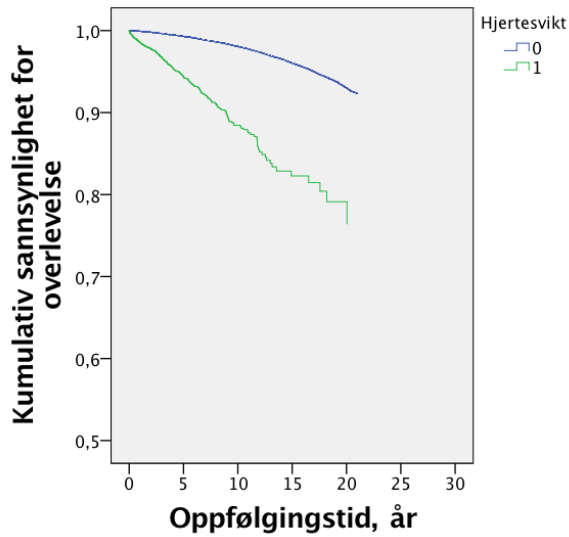
Alle HR er gjensidig justert for de inkluderte variablene i tabellen.

Ingen signifikant forskjell i HR mellom kvinner og menn, ved p-verdi 0,84.

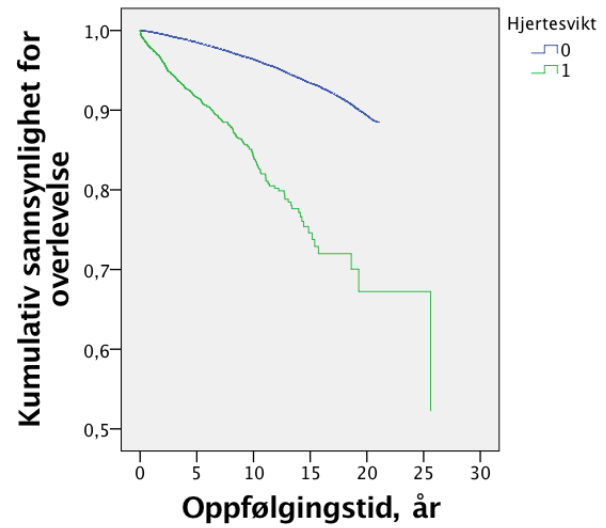
## 8.2 Figurer

### Figur 1 og 2: Overlevelseskurver.

Figurene 1 og 2 viser den kumulative sannsynligheten for overlevelse hos de med og uten hjertesvikt pr år, for kvinner og menn.



1) kvinner



2) menn



## 9. Sammendrag av kunnskapsevalueringer av artikler på referanselisten

<b>Referanse:</b> Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. Eur Heart J. 2004;25(18):1614-1619.			<b>Design: Kohortstudie</b>	
			Dokumentasjonsnivå	IIa
			Grade:	III
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
Bestemme prevalens, insidensrate, livstidsrisiko og prognose ved hjertesvikt	Alle innbyggere 55 år eller eldre i en forstad til Rotterdam ble invitert til å delta. 7983, 78% ble med. 7734 hadde ikke hjertesvikt ved baseline. Deltakerne ble fulgt opp fra baseline frem til en av følgende oppstod: hjertesvikt, død, frafall eller 1. januar 2000.	61% kvinner, gjennomsnittsalder var 70,4 år. Gjennomsnittsalder for debut av hjertesvikt hos kvinner og menn, 82,5 og 77,5 år hhv. <u>Prevalens:</u> Prevalens for hjertesvikt var høyere hos menn enn kvinner, 8,0% og 6,0% hhv. <u>Insidensrate:</u> Den generelle insidensraten for hjertesvikt var 14,4 pe 1000 personår, og var signifikant høyere hos menn enn kvinner, 17,6/1000 personår sammenlignet med 12,5/1000 personår). Insidensraten økte med alder fra 1,4 for de i alderen 55-59 til 47,4 pr 1000 personår for de 90 år eller eldre. Insidensratene var generelt dobbelt så høye hos menn sammenlignet med kvinner i de ulike aldersgruppene. <u>Livstidsrisiko:</u> Livstidsrisiko for hjertesvikt reduseres med alder hos begge kjønn til ca 23% hos personer som nådde 85 år uten å ha fått hjertesvikt. Livstidsrisiko var høyere hos menn enn hos kvinner i alderen 55-75. Hos de på 85 år var risiko for å utvikle hjertesvikt sammenlignbar og noe høyere hos kvinner. <u>Prognose:</u> Median overlevelse var 2,1 år. Igjen signifikant forskjell i kumulativ overlevelse etter nyoppstått hjertesvikt mellom kvinner og menn.	Fant ingen forskjell i prognose ved hjertesvikt mellom menn og kvinner. Prognose i denne studien var bedre enn ved mange andre studier, men de hadde undersøkt en pasientpopulasjon. Forskjeller mellom studier er også pga ulike sett med kriterier. <b>Styrke</b> 1) Stor studie. 2) Lang oppfølgingstid. 3) Befolkningsstudie fra en by. 4) Ble gjort i en uselektert populasjon. <b>Svakhet</b> 1) Eldre og syke personer deltok mest sannsynligvis ikke og derfor vil ikke man få et riktig estimat av prevalens og insidens. 2) Studien skilte ikke mellom de underliggende årsakene til hjertesvikt.	
Konklusjon	Inklusjon: Hjertesvikt underveis i studien.			
<i>Alder er en viktig risikofaktor for hjertesvikt, og denne sykdomsbyrden øker etter hvert som populasjoner eldes. Personer på 55 år har en 30% risiko for å utvikle hjertesvikt i løpet av livet. 35% overlever etter 5 år etter diagnosetidspunkt.</i>	Hjertesviktdiagnose ble basert på ESC-kriterier: minst to tegn eller symptomer på svikt (dyspné, ankelødemer, pulmonale krepitasjoner) eller bruk av legemidler med indikasjon hjertesvikt, i kombinasjon med objektive bevis på kardiovaskulær sykdom. Diagnosen hjertesvikt ble klassifisert som definitiv, sannsynlig, mulig eller usannsynlig. Dette ble validert hver for seg av to klinikere og deretter en kardiolog. Bare de definitive og sannsynlige tilfellene ble inkludert i analysene.			
Land	Ble brukt Poisson-distribusjon for å finne KI for estimater. Kaplan-Meiermetode. Kumulativ absolutte risiko for hjertesvikt. Cox proporsjonale hazard regresjonsanalyse			
Nederland				
År data innsamling				
Juli 1989 til januar 2000 Oppfølging av pasienter i over 10 år.				

<b>Referanse:</b> Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013;15(7):808-817.			<b>Design: Kohortstudie</b>
			Dokumentasjonsnivå IIa
			Grade II
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Beskrive klinisk epidemiologi og status etter ett år av polikliniske og innleggende pasienter med hjertesvikt. Pilotfasen har som formål å validere struktur, prestasjon og kvalitet på datasett slik at denne studien kan bli et register.	En prospektiv observasjonsstudie med pasienter fra 136 kardiologisentre i 12 europeiske land.  Inkluderer et bredt spektrum av pasienter. Inklusjonskriterier var alle polikliniske pasienter med hjertesvikt ved klinikkene og innlagte pasienter for akutte, preeksisterende og nyoppdaget hjertesvikt. Disse pasientene ble inkludert en dag per uke i åtte påfølgende måneder. Deltakere måtte være over 18 år, foruten dette ingen eksklusjonskriterier.	5118 inkluderte pasienter. 3226 (63%) var polikliniske med kronisk hjertesvikt, og 1892 (37%) var innlagte pasienter med diagnosen akutt hjertesvikt, med hhv 1,1% og 4,9% frafall fra studien.  Innlagte pasienter var generelt eldre og polikliniske oftere kvinner. Over halvparten av pasientene med akutt hjertesvikt hadde iskemisk etiologi og 41% av de med kronisk hjertesvikt. Den kumulative totale mortalitetsraten etter 1 år med oppfølging var 17,4% hos pasienter med akutt hjertesvikt og 7,2% for polikliniske pasienter.  <u>Akuttinnlagte pasienter:</u> Kardiovaskulær død var 66,4% av alle dødsfall, ikke-kardiovaskulære var 9,7%, og 23,9% hadde ukjent årsak. 18,6% av HFrEF døde etter ett år, sammenlignet med 13,4% av HFpEF. Uavhengige prediktorer assosiert med høyere mortalitetsratio etter ett år for akuttinnlagte pasienter var høy alder, høy kreatinin, lavt natrium, lavere systolisk blodtrykk, bruk av inotroper, lav EF, en tredje hjertetone, symptomer på cerebral hypoperfusjon, pulmonal og/eller perifer stuvning, nyredysfunksjon.  Polikliniske pasienter: Mortalitetsraten var 7,2% etter ett år. Mortalitetssats for NYHA III-IV og I-II var hhv 13,5% og 4,8%. Dødsårsak etter ett år: 54,5% kardiovaskulære årsaker, 16,3% ikke-kardiovaskulære, og 29,2% hadde ukjent årsak. Prediktorer som var uavhengig assosiert med høyere mortalitetsratio etter ett år for polikliniske pasienter var høy alder, høy NYHA-klasse, diabetes, kronisk nyresykdom, perifere arteriesykdommer, lavt natrium, lav EF, atrieflimmer/-flutter, pulmonal eller perifer stuvning og en tredje hjertetone.	Fremdeles lav overlevelse hos både akuttinnlagte pasienter med hjertesvikt og kroniske, polikliniske pasienter med hjertesvikt. Diskuteres at grunnen til dette kan være at den terapeutiske tilnærmingen til disse pasientene ikke har endret seg de siste tiårene, men at nye medisiner har gjort at den er noe bedre. Totalmortalitetsrate for HFrEF er høyere enn hos HFpEF, men er bare signifikant for innlagte pasienter med akutt hjertesvikt.  Pasienter fra Øst-Europa har den laveste risikoprofilen, ved at de er yngre, har høyt systolisk blodtrykk, behandles oftere med ACE-hemmere/ARB og betablokkere.  <b>Svakhet</b> 1) Hjertesviktkriteriene ble satt på forhånd, men diagnosen settes av klinikere ut fra deres dømmekraft, og ble ikke validert sentralt. 2) Kan ikke bevise at de inkluderte pasientene ble tatt inn fortløpende slik som ble bestemt, en dag i uka i 8 påfølgende måneder. En logg for innskriving av polikliniske og innleggende pasienter var ikke tilgjengelig. 3) Representativitet er ofte begrenset i observasjonsstudier. For å begrense dette ble de ulike sentrene valgt i forhold til proporsjon til befolkningsstørrelse i de deltagende landene. 4) Alle pasienter ble inkludert ved kardiologisengposter og – poliklinikker, og inkluderer dermed ikke de som ble lagt inn ved andre avdelinger eller ved akuttmottaket, og derfor representerer ikke dette alle hjertesviktpasienter. 5) Dødsårsak ble ikke bestemt/gjennomgått av en formell komite.
Konklusjon	<i>Pasienter med akutt hjertesvikt har fremdeles uakseptabel høy mortalitetsrate. Morbiditet og mortalitet var mye lavere hos pasienter med kronisk hjertesvikt.</i>		
Land	Italia, Sverige, Hellas, Romania, Spania, Polen, Østerrike, Norge, Frankrike, Tyskland, Nederland, Danmark.		
År data innsamling	Oktober 2009 til Mai 2010.		

<b>Referanse:</b> Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men--morbidity, risk factors and prognosis. J Intern Med. 2001;249(3):253-61.			<b>Design: Kohortstudie</b>	
			Dokumentasjonsnivå	IIa
			Grade:	III
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
<p>Analysere insidens, prevalens, komorbiditet, risikofaktorer og prognose i en tilfeldig utvalgt populasjon bestående av menn, fulgt opp fra 47-55-års alder i 1970-73 fram til 72-82-års alder i 1997.</p>	<p>Rekruttering deltakere (randomisering) Inklusjons-/eksklusjonskriterier. Datagrunnlaget Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose) Eksponeringsvariabler (validert/ikke validert) Viktige konfunderende faktorer Statistiske metoder</p> <p>Første screening mellom 1970-73, og den andre mellom 1974-77.</p> <p>Spørreskjema om familiehistorikk på hjertesvikt og hjerneslag, tidligere MI og diabetes, brystmerter og dyspné ved anstrengelse, røyking, psykologisk stress. De som svarte ble undersøkt på sykehus. BT, høyde, vekt, EKG. Serum-kolesterol. Alkoholbruk ble hentet in fra offisielle register. Screening intervju ble gjort av lege.</p> <p>Informasjon hentet fra: MI- og hjerneslagregister. Sykehusjournaler. Nasjonalt register for innleggelser på alle sykehus i Sverige. Svensk nasjonalt dødsårsaksregister.</p> <p>Diagnose (ICD) basert på: symptomer, knatrelyder, ankelødemer, rtg thorax og ekko.</p>	<p>937 (12,5%) menn fikk hjertesvikt i løpet av oppfølgingsperioden. Insidensratene var 2,1, 9,1 og 11,5 per 1000 personår i aldersgruppene 55-64, 65-74 og 75-79, og prevalens hhv 0,6, 2,8 og 6,2%. 660 (70,2%) av mennene med hjertesvikt døde. Tidsavhengig Cox analyse viser at mortalitet blant menn med hjertesvikt var åtte ganger høyere hos de uten (OR 8,14, 95% KI 7,46-8,99).</p> <p>88% hadde klaffesykdom, koronarsykdom, hypertensjon eller diabetes som en bakgrunn for deres hjertesvikt. 12,1% hadde ingen av de nevnte, men 96% av disse røyket og 64% var registrert med alkoholmisbruk.</p> <p>Uavhengige prediktorer for utvikling av hjertesvikt: alder, MI hos søsken, diabetes, brystmerter, røyking, høyt inntak av kaffe, alkoholmisbruk, høyt BT og beh av HT, høy KMI.</p>	<p><b>Styrke</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Prospektiv.</li> <li>2) Sammenlignbare kohorter.</li> <li>3) Gruppene er rekruttert fra samme befolkning.</li> <li>4) Eksposisjon og endepunkt ble målt i gruppen.</li> <li>5) Oppfølging av de fleste som ble inkludert.</li> <li>6) Lang oppfølgingsperiode.</li> <li>7) Brukte sykehusjournaler og andre registre for å hente inn diagnoser og endepunkt.</li> </ol> <p><b>Svakhet</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Studerte bare menn og ikke kvinner</li> </ol>	
<b>Konklusjon</b>	<i>Resultatene indikerer at koronar hjertesykdom er en vanligere etiologi for hjertesvikt enn tidligere vist i andre epidemiologiske studier</i>			
<b>Land</b>	Sverige			
<b>År data innsamling</b>	1970-1997.			

<b>Referanse:</b> Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. Eur Heart Journal. 2013;34(19):1404-13.		<b>Design: Metaanalyse</b>	
		Dokumentasjonsnivå	III
		Grade	II-III
<b>Formål</b>	<b>Materiale og metode</b>	<b>Resultater</b>	<b>Diskusjon/kommentarer</b>
Bruke en stor database med flere kohortstudier til å lage overførbare risikoscorer for mortalitetsrisiko hos pasienter med hjertesvikt.	Pasientdata fra 31 kohorter (6 RCTs og 24 observasjonsregistre). Et register ble ekskludert fordi den bare hadde en median oppfølging på 3 måneder.  Inklusjonskriterier ikke angitt. Mulig 31 variabler ble brukt som inklusjon?  Eksklusjon ved kort oppfølging.  Endepunkt var død.  Poisson regresjon. Strata.	39 372 pasienter, med median oppfølgingstid på 2,5 år, hvorav 15 851 (40,2%) døde.  Ble funnet 13 uavhengige prediktorer for død. Disse var alder, mann, KMI, røyker, systolisk blodtrykk, diabetes mellitus, NYHA-klasse, EF, KOLS, varighet av hjertesvikt over 18 måneder, kreatinin, betablokker, ACE-hemmer/ARB.  Ved HFpEF var alder mer prediktivt og systolisk blodtrykk mindre prediktiv for mortalitet enn ved HFrEF. Ble estimert en 3 års mortalitetsrate på 10 og 70% i hhv den nedre kvintett (femtedel) og høyeste desil (tiendedel).  Lagde et skjema for å kalkulere risiko for en pasient:	Stor studiepopulasjon. Så på HFrEF og HFpEF. <b>Styrke</b> Inkludert pasienter med både redusert og bevart EF. Sterkt overførbare på befolkningen globale siden de har inkludert studier fra flere land. <b>Svakhet</b> 1) Stor andel missing data, men har bruk algoritme for å forsøke å estimere istedet 2) Fant forskjeller i mortalitetsrisiko mellom kohorter som ikke var tilskrivbare noen kjente risikofaktorer, sannsynligvis grunnet geografiske forskjeller og ulike pasientseleksjonskriterier.
<b>Konklusjon</b>			
<i>Skjema for å kalkulere risiko gir et unikt, robust og generaliserbart verktøy for å kvantifisere en pasients prognose ved hjertesvikt.</i>			
<b>Land</b>			
Storbritannia, Italia, Danmark, Sverige, New Zealand.			
<b>År data innsamling</b>			
?			

Risk factor	Addition to risk score						Risk score
Ejection fraction (%)	<20 +7	20-24 +6	25-29 +5	30-34 +3	35-39 +2	40+ 0	
Extra for age (years)							
EF < 30	<55 0	56-59 +1	60-64 +2	65-69 +4	70-74 +6	75-79 +8	80+ +10
EF 30 - 39	0	+2	+4	+6	+8	+10	+13
EF 40 +	0	+3	+5	+7	+9	+12	+15
Extra for Systolic blood pressure (mm Hg)							
EF < 30	<110 +5	110-119 +4	120-129 +3	130-139 +2	140-149 +1	150+ 0	
EF 30 - 39	+3	+2	+1	+1	0	0	
EF 40 +	+2	+1	+1	0	0	0	
BMI (kg / m <sup>2</sup> )	<15 +6	15-19 +5	20-24 +3	25-29 +2	30+ 0		
Creatinine (µmol/l)	<90 0	90-109 +1	110-129 +2	130-149 +3	150-169 +4	170-209 +5	210-249 +6
							250+ +8
NYHA Class	1 0	2 +2	3 +6	4 +8			
Male				+1			
Current smoker				+1			
Diabetic				+3			
Diagnosis of COPD				+2			
First diagnosis of heart failure in the past 18 months				+2			
Not on beta blocker				+3			
Not on ACEI/ARB				+1			
<b>Total risk score =</b>							

<b>Referanse:</b> McCormick N, Lacaille D, Bhole V, Avina-Zubieta JA. Validity of heart failure diagnoses in administrative databases: a systematic review and meta-analysis. PloS one. 2014;9(8):e104519.			<b>Design: Artikkelgjennomgang</b>
			Dokumentasjonsnivå III
			Grade II
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Å gjøre en systematisk gjennomgang og en metaanalyse av studier som har rapportert validiteten av diagnosekoder til å identifisere hjertesvikt i administrative data.	Litteratursøk i MEDLINE og EMBASE. Utført av en erfaren bibliotekar.  Inklusjon: fullgatte, fagfellevurderte artikler publisert på engelsk som brukte administrative data og rapporterte valideringsstatistikk for ICD koder for hjertesvikt (ICD-8 og -9 428, og ICD-10 I50), eller de som rapporterte nok data til å beregne dette. 19 artikler inkludert for kvalitativ, systematisk gjennomgang av hjertesvikt.  Utdrag ble gjort standardisert av to uavhengige personer. Så på studiepopulasjonen, kilden til de administrative data, algoritme brukt for å identifisere hjertesvikt, valideringsmetode og gullstandard. Statistikk som ble utført inkluderte sensitivitet, spesifisitet, PPV, NPV og kappascore.	Diagnostisering: Gjennomgang av journaler var gullstandard i 9 studier, selvrappotering i en, register for hjertesykdom i to, og spesifikke sett med diagnosekriterier ble brukt i 7.  QUADAS: høy kvalitet i 11 av 19 studier, 7 hadde middels og en hadde lav kvalitet.  Sensitivitet var over eller lik 69% i halvparten av 14 studier. PPV var minst 87% i 9 av 17 studier. Spesifisitet var over eller lik 95% i 13 studier. NPV var over eller lik 88% 12 av 14 studier. Kappa score i 6 studier.  Meta-analysen: inkluderte 11 artikler. Sammenslått sensitivitet var 75,3% og den sammenslåtte spesifisiteten var 96,8%.	Funn antyder at sensitiviteten for disse kodene er ikke optimale, siden sensitivitet var over eller lik 69% i 8 av 14 studier. Spesifisitet og PPV for disse kodene var mye bedre, med en spesifisitet på minst 95% i de 13 studiene hvor denne verdien var angitt, og PPV var minst 87% i de fleste studiene.  1) Noen studier forslo å kombinere kodene med forskrevne resepter (ACE-hemmere, ARB osv.). Dette ga høy spesifisitet og lav sensitivitet. Dette til tross for at mange legemidler som brukes for å behandle hjertesvikt også brukes for andre tilstander. 2) En annen studie foreslo å bruke laboratoriedata, BNP, for å identifisere hjertesvikt altså øke sensitiviteten. Denne kan også være forhøyet ved andre tilstander, men denne studien fant at denne var relativt spesifikk for hjertesvikt. BNP-nivåer er høyere ved venstresidig systolisk dysfunksjon enn ved diastolisk dysfunksjon. BNP er mindre sensitiv ved ikke-akutt hjertesvikt. 4) Høyere PPV dersom en lege hadde bekreftet hjertesviktdiagnosen i journal som en gullstandard. Det ble funnet i en studie at dette ga en høyere PPV enn ved bruk av Farminghamkriteriene. 5) Denne studien foreslår å bruke elektroniske journaler, men poengter at slike ikke er laget for forskningsformål. <b>Svakhet:</b> 1) Språkbias: ekskluderte artikler som ikke hadde fulltekst tilgjengelig på engelsk, og artikler som ble gitt ut etter februar 2011. 2) Administrative databaser er ikke godt katalogisert i medline eller embase. Kan derfor ha gått glipp av noen artikler. 3) Publikasjonsbias: rapporter av hjertesviktkoder med lav kvalitet kan ha blitt tilbakeholdt for publikasjon, men det var flere av artiklene i denne studien som publiserte med lav sensitivitet og det er dermed usannsynlig. 4) Studiene inkludert i metaanalysen var svært heterogene. De hadde ulike karakteristika, noen var befolkningsbaserte, noen fra sykehuspopulasjoner og noen i spesifikke populasjoner (f.eks eldre eller de med tidligere hjerteinfarkt. Ulike størrelser på populasjonen. Stor ulikhet mellom diagnostiseringskriterier for hjertesvikt.
Konklusjon	<i>Funn antyder at denne kilden ikke favner alle hjertesviktilfellene, til tross for at hjertesviktdiagnosene ble identifisert ved å bruke administrative data ofte tilsvarende med faktisk hjertesvikt</i>		
Land	USA, Canada, Europa og Australia.		
År data innsamling	Alle studier ble evaluert for kvalitet, og validitetsstatistikken ble stratifisert etter grad av kvalitet. QUADAS ble benyttet.		
Datainnsamling: 1976-2005 Publisert: 1999-2009	Meta-analysen: inkluderte studier som rapporterte rådata for sensitivitet og spesifisitet		