



Det helsevitenskapelige fakultet

Forekomst av og kjennetegn ved MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries)

Erica Josefine Olsen

Masteroppgave i profesjonsstudium medisin, MED-3950, September 2020

Veileder: Inger Njølstad, Professor Dr. Med, Institutt for samfunnsmedisin, UiT

Biveiledere: Jan Mannsverk, Dr. Med UiT og overlege ved Hjertemedisinsk avdeling, UNN Tromsø og

Kaare Harald Bønaa, professor Dr. Med NTNU og overlege ved Hjertemedisinsk avdeling, St. Olavs hospital.



Forord

Jeg har alltid hatt hjerte for hjertet. Ikke bare fordi hjertet har en livsviktig funksjon i å pumpe oksygenrikt blod rundt til kroppens organer, men også hvordan det er bygd opp fascinerer meg og ikke minst sykdommene som kan ramme det. Dessuten synes jeg det er interessant hvordan det kan påvirkes av både psyke og soma. Valget var av den grunn enkelt da jeg skulle bestemme hvilket tema masteroppgaven min skulle omhandle. Jeg kom i kontakt med Inger Njølstad, lege og professor ved Institutt for samfunnsmedisin, som har mye erfaring med forskning på hjerte- og karsykdom. Hun sa seg med en gang villig til å være min hovedveileder, og kontaktet to av sine kolleger som sa seg villig til å være med på veilederlaget.

Jeg vil først og fremst rette en stor takk til min hovedveileder, Inger Njølstad, som har vist et imponerende engasjement og tålmodighet i arbeidet med min masteroppgave. Takk for at du har skaffet nødvendige godkjenninger, for at du har hjulpet med å finne relevant litteratur, til å utforme oppgaven og kommet med forslag til korrigeringer underveis. Jeg vil videre takke min biveileder Jan Mannsverk, for uvurderlig hjelp med statistiske analyser og tolkning av resultater, samt kommentarer og faglige innspill. Jeg vil også rette en takk til biveileder Kaare Harald Bønaa, som fra Trondheim har stilt opp og bidratt med gode faglige innspill og kommentarer. Til sist vil jeg takke statistiker ved UiT Ola Løvsletten, som stilte opp på kort varsel og hjalp til med å organisere og konvertere datafilene vi fikk tilsendt.

Tromsø, 27.08.2020

A handwritten signature in black ink that reads "Erica Josefine Olsen". The signature is written in a cursive style and is positioned above a horizontal line.

Erica Josefine Olsen

Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag.....	IV
2	Nomenklatur/akronymer/forkortelser.....	V
3	Innledning.....	1
3.1	Hjerteinfarkt	1
3.2	MINOCA.....	2
3.3	Kjønnsforskjeller.....	3
3.4	Formål	4
4	Materiale og metode.....	4
4.1	Valg av materiale og populasjon.....	4
4.2	Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser	5
4.2.1	Norsk hjerteinfarktregister	5
4.2.2	Norsk register for invasiv kardiologi (NORIC)	5
4.3	Variabler.....	5
4.4	Proessen for tilgang til forskningsdata og lovverket knyttet til helseforskning	7
4.5	Etiske forhold	8
4.5.1	Informasjon til deltakerne	8
4.6	Validering av MINOCA.....	8
4.7	Statistiske analyser	9
4.8	Arbeidsprosessen og tidsforløpet	9
5	Resultater.....	11
5.1	Karakteristika	11
5.2	Alvorlighetsgrad, komplikasjoner og dødelighet.....	12
5.3	Medikamentell behandling ved utskrivelse.....	12
5.4	Kjønnsforskjeller ved MINOCA.....	12
6	Diskusjon.....	13
6.1	Risikofaktorer og karakteristika	13

6.2	Behandling	14
6.3	Alvorlighetsgrad og prognose	15
6.4	Kjønnsforskjeller	16
6.5	Styrker og svakheter ved studien.....	16
7	Konklusjon	17
8	Referanseliste	19
9	Vedlegg	22
9.1	Tabeller.....	22
	Tabell 1.....	22
	Tabell 2.....	23
	Tabell 3.....	24
	Tabell 4.....	25
9.2	Figurer	26
	Figur 1.	26
	Figur 2.	27
10	Sammendrag av kunnskapsevalueringer,	29

1 Sammendrag

Bakgrunn: Den vanligste årsaken til hjerteinfarkt er ruptur av et aterosklerotisk plakk som medfører trombedannelse og delvis eller total okklusjon av koronararterien. Hos 5-25% av infarktpasientene finner man likevel ingen påvisbar okklusjon eller stenose ved koronar angiografi. På bakgrunn av dette har betegnelsen Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA) blitt etablert. Det finnes i nyere tid flere internasjonale studier som omhandler MINOCA, med det finnes derimot lite nasjonale data om temaet. Formålet med denne oppgaven er derfor å undersøke forekomsten av MINOCA hos pasienter med akutt hjerteinfarkt og som hadde indikasjon for invasiv koronar angiografi ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) Tromsø i perioden 01.01.2014-31.12.2018, samt undersøke hva som kjennetegner de som hadde MINOCA.

Materiale og metode: I en prospektiv kohortestudie har vi sett på forekomst av og kjennetegn ved MINOCA. Totalt 4585 pasienter diagnostisert med akutt hjerteinfarkt i henhold til den universelle definisjonen av hjerteinfarkt som gjennomgikk koronar angiografi i perioden 01.01.2014-31.12.2018, ble inkludert i studien. MINOCA ble definert som normale koronarkar (stenosegrad < 50 %) bedømt ved koronar angiografi. Pasienter som tidligere hadde vært revaskularisert med perkutan koronar intervensjon (PCI) og/eller koronar bypassoperasjon (CABG) samt pasienter med angiografisk koronarsykdom (stenosegrad \geq 50 %), ble definert som MI-CAD (myocardial infarction due to coronary artery disease). Data ble hentet fra Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser (HKR) og underliggende kvalitetsregistre.

Resultater: Prevalensen av MINOCA var 7 % (n=299) i studiepopulasjonen. Sammenliknet med MI-CAD var MINOCA-pasienter signifikant ($p < 0,05$) yngre og oftere kvinner. Det dominerende symptom var hyppigere dyspnè enn brystmerter. De hadde oftere hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI) og Type 2 hjerteinfarkt ($p < 0,001$ for alle). De hadde lavere HbA1c ($p < 0,001$). Det var færre med kjent hjertesvikt ($p = 0,032$), diabetes ($p = 0,001$) og tidligere hjerteinfarkt ($p < 0,001$). De hadde lavere troponinutslipp ($p < 0,001$), bedre venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon (EF) ($p = 0,012$) og lavere ettårsdødelighet ($p = 0,020$).

Konklusjon: Prevalensen av MINOCA var 7 %. Sammenliknet med MI-CAD var MINOCA-pasienter yngre, oftere kvinner, hadde mindre forandringer ved elektrokardiografi (EKG) og færre kardiovaskulære risikofaktorer.

2 Nomenklatur/akronymer/forkortelser

ASA	Acetylsalisylsyre
AAC	American College of Cardiology
ACEi	Angiotensin-konverterende enzym inhibitor
AHA	American Heart Association
ARB	Angiotensin II reseptorblokker
ASD	Atrieseptumdefekt
BT	Blodtrykk
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting (koronar bypassoperasjon)
cTn	Cardiac troponin (kardiale troponiner)
DAPT	Double antiplatelet therapy (dobbel platehemmende behandling)
DPIA	Data Protection Impact Assessment (personvernkonsekvensvurdering)
EF	Ejeksjonsfraksjon
EKG	Elektrokardiografi
Ekk	Ekkokardiografi
ESC	European Society of Cardiology
FHI	Folkehelseinstituttet
FFR	Fractional flow reserve (intrakoronar trykkmåling)
GDPR	General Data Protection Regulation (personvernforordning)
HDL	High-density-lipoprotein
HKR	Norsk register for hjerte- og karlidelser
ICD	International Classification of Diseases and related health problems
IVUS	Intravascular ultrasound (intravaskulær ultralyd)
IQR	Interquartil range (interkvartilbredde)
KI	Konfidensintervall
mmHg	Millimeter kvikksølv
MI-CAD	Myocardial infarction due to coronary artery disease

MINOCA	Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries
mmol/L	millimol per liter
MRI/MR	Magnetic resonance imaging
n	antall
NORIC	Norsk register for invasiv kardiologi
NSD	Norsk senter for forskningsdata
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction
OCT	Optical Coherence Tomography
PCI	Percutaneous Coronary Intervention (perkutan koronar intervensjon)
PVO	Personvernombud
REK	Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
SWEDEHEART	The Swedish Web-system for Enhancement and Development og Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies
UNN	Universitetssykehuset Nord-Norge
UiT	Universitetet i Tromsø, Norges arktiske universitet
URL	Upper reference limit (øvre referansegrense)
VSD	Ventrikkelseptumdefekt
WHF	World Heart Federation

3 Innledning

Sykkeligheten og dødeligheten av hjerteinfarkt har gått betydelig ned siden 1970-tallet, men hjerteinfarkt og annen koronarsykdom er fremdeles en viktig og alvorlig sykdom hos både kvinner og menn verden over (1, 2). Til tross for omfattende forskning er det fortsatt mye man ikke vet, blant annet vet man ikke hvorfor hjerteinfarkt opptrer 10-15 år senere i livet hos kvinner enn hos menn (3), og man har heller ikke tilstrekkelig kunnskap om hjerteinfarktets ulike presentasjonsformer.

3.1 Hjerteinfarkt

Akutt hjerteinfarkt er en alvorlig sykdom da den har høy dødelighet og er den hyppigst forekommende dødsårsak globalt. Ifølge Norsk hjerteinfarktregister ble det i 2018 registrert i underkant av 12 000 personer i Norge med akutt hjerteinfarkt. Mange dør før de kommer til sykehus, men for hospitaliserte pasienter var overlevelse etter 30 dager 91 % blant pasienter under 85 år i Norge samme året (4).

Hjerteinfarkt defineres internasjonalt som myokardial nekrose som følge av langvarig myokardial iskemi, som vil si at hjertemuskelceller dør som følge av langvarig oksygenmangel. Langvarig vil i dette tilfellet si 20 minutter eller mer (5). Der er flere årsaker til iskemi, noe som gir grunnlag for klinisk definerte undergrupper av hjerteinfarkt. Det er i dag klassifisert fem typer infarkt: Type 1 hjerteinfarkt er akutt myokardiskemi forårsaket av koronare hendelser, som aterosklerose (avleiringer og plakk), ruptur i aterosklerotisk plakk og trombedannelse. Type 2 hjerteinfarkt er akutt myokardiskemi relatert til en annen tilstand enn koronar athero-trombose, hvor man får ubalanse mellom oksygenbehov og -tilførsel til myokard. Dette kan f.eks. være arteriespasme, koronar embolus, spontan koronararterie disseksjon, anemi, arytmier, hypo- eller hypertensjon. Type 3 hjerteinfarkt er tilfeller hvor pasienten hadde symptomer og forandringer ved elektrokardiografi (EKG) forenelig med myokardiskemi, men døde før man fikk tatt blodprøve eller før forventet troponinstigning. Type 4 og Type 5 hjerteinfarkt omhandler henholdsvis hjerteinfarkt assosiert med behandlingsprosedyrene perkutan koronar intervensjon (PCI) og koronar bypassoperasjon (CABG) (5). Type 1 og Type 2 er de vanligste typer hjerteinfarkt, da de omfatter mer enn 95 % av alle infarkt hos pasienter som kommer til sykehus (4, 6).

For at diagnosen akutt hjerteinfarkt (Type 1-2) kan stilles, skal det ifølge de europeiske retningslinjer (5) påvises en karakteristisk stigning og/eller fall i kardiaale troponin-verdier

(cTn) i blodet, med minst en verdi over 99-percentilen av øvre referansegrense (URL), og i tillegg foreligge minst ett av følgende kriterier:

1. Symptomer på myokardial iskemi (brystsmerter, smerter til armer, epigastriet, hals, kjeve eller rygg, evt. ledsaget av kvalme, dyspné eller synkope)
2. Ny eller antatt ny EKG-forandring forenelig med iskemi (ST-elevasjon, ST-depresjon, T-inversjon, nytt venstre/høyre grenblokk eller utvikling av patologisk Q-takker)
3. Nytt eller antatt nytt tap av levedyktig hjertemuskel eller abnorme bevegelser i hjerteveggen påvist ved ekkokardiografi (ekko)
4. Intrakoronar trombe påvist ved koronar angiografi eller obduksjon (gjelder for Type 1)

Det er veletablert kunnskap at den vanligste årsaken til hjerteinfarkt er ruptur av et aterosklerotisk plakk som medfører trombedannelse og delvis eller total okklusjon av koronararterien, altså Type 1 hjerteinfarkt. Hos 5-25% av infarktpasientene finner man likevel ingen påvisbar okklusjon eller stenose ved koronar angiografi (7). På bakgrunn av dette har betegnelsen Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA) blitt etablert. Fenomenet har vært kjent og omtalt i noen tid (8), men begrepet ble først tatt i bruk i medisinsk litteratur omkring 2014 (9), og er nærmere beskrevet i den fjerde utgaven av European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation WHF) sin internasjonale definisjon av hjerteinfarkt, våren 2018 (5).

3.2 MINOCA

MINOCA regnes som en arbeidsdiagnose og brukes for å utelukke tilstander som etterlikner et hjerteinfarkt, samt for å identifisere den underliggende årsaken for videre å kunne vurdere spesifikk behandling (10-12). MINOCA kjennetegnes av at pasienten oppfyller kriterier for akutt hjerteinfarkt, men har normale eller tilnærmet normale koronararterier, påvist ved angiografi (stenosegrad < 50 %). Til å begynne med fungerte MINOCA-diagnosen som en paraplydiagnose som omfavnet alle med stigning i hjertemarkører (kardiale troponiner) – både de med koronar iskemi og de med ikke-koronare årsaker til troponinstigning som f.eks. myokarditt, kardiomyopati og Takotsubo syndrom. I den fjerde internasjonale definisjonen av hjerteinfarkt fra 2018 (5) omfatter begrepet imidlertid utelukkende pasienter med akutt iskemisk hendelse. Dette gjelder både Type 1 og Type 2 hjerteinfarkt.

I fravær av relevant koronarsykdom, trigges kardial iskemi trolig av en akutt hendelse i epikardiale koronararterier, i koronar mikrosirkulasjon, eller i begge (11). De vanligste årsaker til MINOCA synes å være koronar plakkulcerasjon/-erosjon med trombedannelse og distal embolisering, koronar disseksjon, koronar spasme, mikrovaskulær dysfunksjon, koronar tromboembolisme eller Type 2 hjerteinfarkt (ubalanse i myokards oksygentilførsel og -behov) f.eks. takykardi, anemi og hypotensjon (12). MINOCA omfatter altså både epikardiale og mikrovaskulære forandringer (9), se figur 1 for illustrasjon. Mange MINOCA-pasienter vil likevel havne i gruppen «ukjent årsak», da pasientene ofte ikke kartlegges godt nok med bildediagnostikk som intravaskulær ultralyd (IVUS), optical coherence tomography (OCT) og magnetresonanstomografi (MRI/MR), samt ulike funksjonsundersøkelser som Fraksjonert flow reserve (FFR) og Acetylcholin (12).

Det er stor variasjon i diagnostikk og behandling av pasienter med mistenkt MINOCA. Dette fordi omfanget av diagnostiske og terapeutiske strategier ofte avhenger av lokal ikke-standardisert praksis og varierer avhengig av sykehusets ressurser (12). I tillegg er det begrenset enighet om langvarig medisinsk behandling av pasienter med MINOCA pga. mangel på dedikerte studier, f.eks. foreligger per nå ingen randomiserte kontrollerte studier (RCT) (13). Til forskjell er behandlingen av MI-CAD (myocardial infarction due to coronary artery disease) godt etablert, med detaljerte evidensbaserte retningslinjer for både hjerteinfarkt med ST-elevasjon (STEMI) (14) og uten ST-elevasjon (NSTEMI) (15).

MINOCA er fortsatt lite utforsket og det er mye man ikke vet (7). Hittil er det i PubMed-databasen listet < 150 artikler som omhandler MINOCA. Det finnes ingen internasjonalt publiserte artikler om forekomsten av MINOCA i Norge (16). Det man imidlertid vet er at det er viktig å avdekke den underliggende patofysiologiske mekanisme hos den enkelte pasient, for å kunne gi best mulig behandling. MINOCA er ingen benign diagnose, prognosen er svært variabel og avhenger av den underliggende patofysiologiske tilstanden (7, 11, 12).

3.3 Kjønnforskjeller

Det er kjent at det foreligger store kjønnforskjeller knyttet til hjerteinfarkt (17, 18). Historisk sett har hjerteinfarkt hos kvinner i mange tilfeller nærmest blitt oversett, da hjerteinfarkt ofte presenterer seg annerledes enn hos menn med hensyn til alder og symptomer, samt i forhold til patofysiologiske mekanismer (2, 3, 11, 17). De tradisjonelle risikofaktorer for hjerte- og karsykdom som arvelighet, hypertensjon, hyperkolesterolemi, røyking, alkohol, diabetes, overvekt og mangel på fysisk aktivitet, er i stor grad de samme for begge kjønn, men

hypertensjon, lavt nivå av HDL-kolesterol i blodet og diabetes ser ut til å spille noe større roller for kvinner enn menn (19). Likeledes har det vært vist at røyking er en sterkere risikofaktor for infarkt hos kvinner (20). Hvorvidt det faktisk foreligger en kjønnsforskjell i forekomsten av- og risikofaktorer for MINOCA er usikkert, men ifølge litteraturen som foreligger til nå, synes MINOCA-pasienter å være yngre, de er oftere kvinner, og de har mindre EKG-forandringer, lavere troponinutslipp samt færre kardiovaskulære risikofaktorer enn menn (11, 12).

3.4 Formål

Hjerte- og karsykdom har lenge vært et yndet tema for forskning innenfor det medisinske fagfeltet. Det finnes i senere tid flere internasjonale studier og artikler som omhandler MINOCA, men det finnes derimot lite data om forekomst, hva som kjennetegner dem som har MINOCA, hvilke(n) behandling(er) som er mest optimal og hvordan prognosen er i en usortert pasientgruppe i vanlig klinisk praksis i Norge. Formålet med denne oppgaven er derfor å undersøke forekomsten av MINOCA hos pasienter med akutt hjerteinfarkt og indikasjon for invasiv koronar angiografi ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) Tromsø i perioden 01.01.2014 -31.12.2018, samt hva som kjennetegner dem som hadde MINOCA. Vi håper at våre resultater vil føre til økt kunnskap om denne undergruppen av hjerteinfarkt, bedre behandling og mer persontilpasset medisin.

4 Materiale og metode

4.1 Valg av materiale og populasjon

Materialet består av opplysninger om pasienter med hjerteinfarkt som har vært innlagt ved UNN Tromsø i perioden 01.01.2014-31.12.2018, og som har gjennomgått koronar angiografi under oppholdet. Dette omfatter pasienter fra hele Helse Nord, og mange av pasientene har vært innlagt ved et lokalsykehus i regionen før innleggelse ved UNN Tromsø. Omtrent 1000 hjerteinfarktpasienter blir årlig innlagt ved UNN Tromsø. Noen få av disse gjennomgår ikke koronar angiografi og vil derfor ekskluderes fra vår studie. Vi antok at omkring 5000 personer ville tilfredsstillende inklusjonskriteriene i denne perioden. Ut fra litteraturen som foreligger vil forekomsten av MINOCA kunne være så lav som 5 % (dvs. 250 personer i dette materialet). Dette vurderte vi til å være et stort nok- og samtidig håndterbart materiale, som ville bestå av et stort nok antall MINOCA-tilfeller til å gjøre sammenlikninger. Data er hentet fra Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser (HKR), Norsk hjerteinfarktregister og Norsk register for

invasiv kardiologi (NORIC). Pasienter med MINOCA ble sammenliknet (på gruppenivå) med hjerteinfarktpasienter med koronarsykdom.

4.2 Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser

Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser (Hjerte- og karregisteret, HKR) ble etablert i 2012 og inneholder opplysninger om personer med hjerte- og karsykdom som har vært i kontakt med spesialisthelsetjenesten (21). Hjerte- og karregisteret er et direkte personidentifiserbart register, hjemlet i helseregisterloven (22) og regulert av hjerte- og karregisterforskriften (23). Registeret består av et basisregister og flere tilknyttede medisinske kvalitetsregistre innen hjerte- og karsykdom. Basisregisteret består av opplysninger som er hentet fra Norsk pasientregister og Dødsårsaksregisteret, mens de medisinske kvalitetsregistrene består av mer detaljerte opplysninger om det enkelte sykdomstilfellet og behandlingen som hvert sykehus er pålagt å rapportere om (24). Hjerte- og karregisteret er et sentralt helseregister uten krav om samtykke fra den registrerte.

4.2.1 Norsk hjerteinfarktregister

Norsk hjerteinfarktregister er et nasjonalt kvalitetsregister for pasienter med akutt hjerteinfarkt innlagt i norske sykehus og er en del av Hjerte- og karregisteret. Hjerteinfarktregisteret inkluderer alle pasienter med diagnosen hjerteinfarkt (ICD-10 I21/I22) med sykehistorie < 28 dager. Opplysninger som registreres inkluderer informasjon om sykehistorie, status ved innleggelse, diagnostikk, behandling og komplikasjoner. Pasienter som overflyttes mellom sykehus registreres på hvert sykehus slik at hele behandlingsskjeden blir registrert (4, 25).

4.2.2 Norsk register for invasiv kardiologi (NORIC)

Norsk register for invasiv kardiologi (NORIC) er i likhet med Hjerteinfarktregisteret et medisinsk kvalitetsregister tilknyttet HKR. I NORIC registreres opplysninger om pasienter som undersøkes og behandles ved hjelp av invasive kardiologiske prosedyrer, i hovedsak koronar angiografi og PCI (26).

4.3 Variabler

Fra Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser valgte vi følgende variabler: alder (år), kjønn, dato for død og dødsdiagnose. Fra Hjerteinfarktregisteret valgte vi følgende variabler: dato for symptomdebut, innleggelsestidspunkt ved første sykehus, innleggelsestidspunkt ved UNN Tromsø, dominerende symptom, diagnostisk EKG (STEMI/NSTEMI), subklassifisering av hjerteinfarkt, BMI, røykestatus, blodtrykk ved innleggelse, tidligere hjerteinfarkt, kjent

kronisk hjertesvikt, tidligere PCI, tidligere koronaroperert, tidligere hjerneslag, diabetes, hypertensjonsbehandling, trombolysebehandling, infarktmarkører (høyeste verdi), kreatinin, HbA1c, kolesterol, CT koronar angiografi, invasiv koronar angiografi, PCI, funn ved koronar angiografi, venstre ventrikkel EF, komplikasjoner, medikamenter ved utskrivelse, liggetid og evt. dødsdato. Av variabler fra NORIC valgte vi følgende: dato for prosedyre og indikasjon for angiografi, angiografifunn/-beskrivelse, annen diagnostikk (FFR, IVUS, OCT), stenosegrad, beslutning om behandling (medikamenter, PCI, CABG), PCI-beskrivelse og eventuelle komplikasjoner.

Alle variabler vi har brukt er definert ut fra Hjerterinfarktregisterets brukermanual for skjema som benyttes når hjerterinfarktpasienter meldes til registeret. Dominerende symptom er definert som type symptom som var årsak til at pasienten tok kontakt med helsetjenesten og som førte til innleggelse. Symptomdebut er det tidspunkt da de symptomer som førte til innleggelse inntraff. Diagnostisk EKG er det er det EKG som ble brukt for å stille den endelige infarktdiagnose, og NSTEMI- eller STEMI-diagnose er basert på det diagnostiske EKG. Blodtrykk er det første blodtrykk som ble registrert av helsepersonell på første sykehus. BMI er beregnet automatisk i registerløsningen basert på angitt høyde og vekt.

Røyking er definert som daglig røyker eller tidligere røyker, og gjelder sigaretter/sigarer og/eller pipe. Tidligere hjerterinfarkt vil si om pasienten har hatt hjerterinfarkt før aktuell innleggelse, inkludert tilfeller hvor EKG og ekko viser sikre forandringer som ved gjennomgått infarkt. Kjent hjertesvikt vil si om pasienten har fått hjertesviktdiagnose før aktuell innleggelse. Tidligere koronarkirurgi vil si om pasienten har vært til koronar bypassoperasjon før aktuell innleggelse. Med tidligere hjerneslag (ikke TIA) menes at pasienten tidligere har fått behandling for globalt eller fokalt nevrologiske utfall som varte i mer enn 24 timer. Diabetes vil si om pasienten har fått diagnostisert diabetes mellitus før aktuell innleggelse, inkludert type 1 og type 2, både diett- og/eller medikamentbehandlet diabetes. Med hypertensjonsbehandling menes at pasienten sto på medikamentell behandling for høyt blodtrykk ved innleggelse. HbA1c og totalkolesterol er de første målte verdier under aktuell innleggelse. For infarktmarkør er høyeste verdi av Troponin T brukt. Ejeksjonsfraksjon (EF) er den siste målte EF-verdi under oppholdet, og $EF < 40\%$ er definert som nedsatt venstre ventrikkelfunksjon.

Mekanisk komplikasjon/ruptur omfatter hemoperikard, ASD (atrieseptumdefekt), VSD (ventrikkelseptumdefekt), hjerteruptur uten hemoperikard, ruptur av chorda tendinea, eller

papillemuskelruptur som komplikasjon etter hjerteinfarkt. Kardiogent sjokk menes som komplikasjon og er definert som systolisk blodtrykk < 90 mmHg i minst 30 minutter eller behov for inotrop behandling for å holde systolisk blodtrykk ≥ 90 mmHg, samt kliniske tegn og hypovolemi utelukket som årsak til blodtrykksfall. Arytmi som komplikasjon inkluderer ventrikkeltakykardi (VT), ventrikkelflimmer (VF) og asystoli, hvor VT er definert som vedvarende VT > 15 sekunder med frekvens > 100 eller symptomatisk VT. Hjertesvikt som komplikasjon er definert klinisk på bakgrunn av typiske symptomer (dyspnè) og funn (knatrelyder over lungene) forårsaket av kardial dysfunksjon. Alvorlig blødning er indisert som komplikasjon og inkluderer fatal blødning, symptomatisk blødning i et kritisk område eller organ, og/eller blødning med fall i hemoglobin > 5 g/dl eller ≥ 2 blodtransfusjoner.

Funn ved koronar angiografi/PCI ble definert som 1) «normale koronarkar eller veggforandringer» hvis ingen signifikant stenose (stenosegrad $< 50\%$ av lumendiameter) i noen av koronararteriene og/eller generelle veggforandringer i koronararteriene, 2) «venstre hovedstamme eller flerkarsykdom» hvis hemodynamisk signifikant sykdom i venstre hovedstamme eller i mer enn én koronararterie, og 3) «ettkarsykdom» hvis signifikant sykdom i kun én koronararterie.

Da vi ikke mottok datafil med de aktuelle variabler fra NORIC i tide, ble variabelen «funn ved koronar angiografi/PCI» fra Hjerteinfarktregisteret brukt til å identifisere MINOCA. «Normale koronarkar eller veggforandringer» ble definert som MINOCA, og «venstre hovedstamme eller flerkarsykdom» pluss «ettkarsykdom» ble definert som MI-CAD.

4.4 Prosessen for tilgang til forskningsdata og lovverket knyttet til helseforskning

All forskning innen medisin og helsefag er underlagt Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven), som har til formål å fremme god og etisk forsvarlig forskning (27). Loven gjelder for forskning på mennesker, humant biologisk materiale eller helseopplysninger, og inkluderer pilotstudier og utprøvende behandling. Aktuelt for denne studien er behandling av helseopplysninger, som gjør at personopplysningsloven, herunder personvernforordning – General Data Protection Regulation (GDPR), som trådte i kraft i juli 2018, også gjelder (27). Personvern vil si at hver enkelt skal kunne kontrollere når, hvordan og hvor mye informasjon som formidles til andre. Personopplysningsloven og personvernforordningen skal beskytte nettopp dette og setter krav til forskere og oss studenter som bruker personopplysninger i våre prosjekter (28-30).

I tillegg helseforskningsloven og personopplysningsloven gjelder Lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger (helseregisterloven), som har til formål å legge til rette for innsamling og annen behandling av helseopplysninger, for å fremme helse, forebygge sykdom og skade, samt gi bedre helse- og omsorgstjenester (22).

4.5 Etiske forhold

Prosjektet benyttet data som allerede er innsamlet gjennom det nasjonale Hjerte- og karregisteret – herunder Norsk hjerteinfarktregister og NORIC. Dette er nasjonale kvalitetsregistre uten krav om samtykkeerklæring fra pasientene. Personvern spiller en sentral rolle i all helseforskning, og ble i denne studien ivarettatt ved at antall variabler ble begrenset og nøye gjennomgått, vi ba i tillegg om at opplysninger om hjemkommune og lokalsykehus ble utelatt fra datafil, samt at direkte personopplysninger (personnummer/fødselsdato og navn) ble erstattet med alder (år) og kjønn i datafil for analyse. Da en person kan ha hatt flere infarkt i 5-årsperioden, ble personnummer og navn erstattet med et personspesifikt løpenummer. Datafilene vi fikk utlevert var uten direkte personidentifiserende opplysninger, og vi i prosjektgruppen har bare hatt tilgang til disse datafilene. Databehandling og statistiske analyser ble gjort i samarbeid med biveileder Jan Mannsverk, og foregikk på bærbar PC som er eid av UiT og uten internettkobling samt på stasjonær datamaskin som tilhører UNN.

4.5.1 Informasjon til deltakerne

Ifølge helseregisterloven har den registrerte i et helseregister rett til informasjon og innsyn i henhold til personvernforordningen (22, 28). Grunnet utvalgets størrelse samt at vi ikke har kjennskap til deltakernes identitet vurderte vi at det ikke var praktisk mulig å innhente samtykke eller å gi informasjon til den enkelte registrerte. Vi ble derfor enig med Hjerteinfarktregisteret om at informasjon om studien vil bli lagt på de respektive registrenes hjemmesider, samt at oppgaven vil tilgjengeliggjøres i MUNIN, som er UiT sitt arkiv for åpen tilgang til forskningsresultater.

4.6 Validering av MINOCA

Pasienter diagnostisert med akutt hjerteinfarkt i henhold til den internasjonale definisjonen av hjerteinfarkt og som gjennomgikk koronar angiografi ble screenet for å inkluderes. MINOCA-pasienter ble definert som unike hjerteinfarktpasienter med normale koronarkar eller veggforandringer (stenosegrad < 50 %) påvist ved koronar angiografi. Pasienter som tidligere hadde vært revaskularisert med PCI og/eller CABG, og pasienter med koronarsykdom

(stenosegrad ≥ 50 %), ble definert som MI-CAD. Figur 2 viser flytskjema over inkluderte deltakere.

4.7 Statistiske analyser

Baseline karakteristika for studiepopulasjon er presentert i tabell 1. De kontinuerlige variablene er presentert som median i den aktuelle kategorien med interkvartilbredden (IQR) i parentes, mens de kategoriske variablene er angitt som prosentandel (%) med andel (n) innenfor aktuell kategori i parentes. For å vurdere om det var signifikant forskjell mellom de ulike pasientgruppene ble det brukt chi-kvadrattest for de kategoriske variablene og Wilcoxon/Mann Whitney U test for de kontinuerlige variablene, da flere av disse ikke var normalfordelte. Analysene ble gjort både for MINOCA og MI-CAD, samt kjønnene separat og samlet. En tosidet P-verdi $<0,05$ ble regnet som signifikant. Overlevelsesanalysen ble gjort med Cox regresjon, den proporsjonale hazard antakelsen ble testet med log-log plot og Schoenfeld residualer. Alle analysene ble gjort i STATA Version 16.1.

4.8 Arbeidsprosessen og tidsforløpet

Arbeidet med denne oppgaven startet i september 2018 hvor jeg i samråd med mine veiledere utarbeidet en aktuell problemstilling ut fra interessefelt og antatt kunnskapshull. Oktober samme år ble brukt til å skrive en prosjektbeskrivelse og velge ut hvilke variabler fra hvilke registre vi skulle inkludere i studien.

Ifølge helseforskningsloven skal alle forskningsprosjekter være forhåndsgodkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) (31). Hovedveileder sendte i august 2019 søknad om forhåndsgodkjenning sammen med prosjektbeskrivelse til gjeldende regionale komité. Prosjektperioden ble definert til å være august 2019- juni 2021. REK nord gjorde en helhetlig forskningsetisk vurdering og godkjente prosjektet raskt, samt godkjente dispensasjon fra taushetsplikten pga. datasettets størrelse og dermed en teoretisk mulighet for at aidentifiserte opplysninger kunne bakveisidentifiseres.

I lys av ny lov om personvern og personvernforordning måtte også personvernombud (PVO) ved UNN og UiT involveres. Tidligere har Norsk senter for forskningsdata (NSD) fungert som personvernombud for UiT, men ny lovgivning med krav om at alle offentlige organ som behandler personopplysninger skal ha et personvernombud, førte til at det ble etablert eget personvernombud ved UiT høsten 2018. I forlengelsen av lovendring ble det ved UiT laget nye retningslinjer for behandling av personopplysninger i forsknings- og studentprosjekter.

Etter gjeldende retningslinjer fra UiT (30) meldte vi prosjektet inn til NSD, hvor det ble vurdert at det var behov for en personvernkonsekvensvurdering (Data Protection Impact Assessment, DPIA) før prosjektet vårt kunne godkjennes. På bakgrunn av dette ble det, i samråd med NSD og rådgivere ved institusjonen, utarbeidet en grundig DPIA. Denne inneholder en systematisk beskrivelse av den planlagte behandlingen av personopplysninger, vurdering av om behandlingsaktivitetene er nødvendige og står rimelig i forhold til formålene, analyse av risiko for de registrertes rettigheter og friheter, samt planlagte tiltak for å håndtere risikoene.

DPIA ble godkjent av PVO ved UiT under den forutsetning at databehandleravtale ble inngått mellom UiT og UNN. Databehandleravtale ble undertegnet av adm. direktør ved UNN og leder ved Institutt for Samfunnsmedisin ved UiT. Søknad om tilgang til data fra Hjerter- og karregisteret med de to underliggende kvalitetsregistrene ble så sendt elektronisk til FHI, gjennom ordningen med felles søknadsskjema for tilgang til forskningsdata (helsedata.no). Variabeloversikt for registrene er tilgjengelig elektronisk og ble brukt for bestilling av variabler. Vi ba om at opplysningene (variablene) fra de tre registrene ble sammenstilt i ett datasett før utsending fra FHI, der unikt løpenummer erstattet direkte personidentifiserende opplysninger som personnummer og navn. Dette lot seg ikke gjøre da vi fikk tilsendt variablene i separate filer på ulike tidspunkt. Datafil fra NORIC fikk vi ikke utlevert før oppgaven skulle leveres inn.

Etter krav fra REK om lagring av materiale 5 år etter prosjektslutt, vil datasett og resultater bli lagret i EUTRO databasen. I tråd med nye retningslinjer for hvordan prosjekter meldes inn til EUTRO, sendte vi inn REK-godkjenning så snart den forelå direkte til fakultetsadministrasjonen som videre registrerte prosjektet i EUTRO.

I august 2019 startet jeg å lese artikler og litteratur på området. Arbeidet med selve oppgaven ble satt på vent mens jeg var i femteårspraksis, og i mars 2020 da jeg var tilbake i Tromsø gjenopptok jeg arbeidet og startet skriveprosessen. Jeg deltok våren 2020 i korrespondanse og samtale med saksbehandler ved NSD. Veien for å få datasettet utlevert var lang og omfattende, og foregikk før-, underveis i- og etter praksisperioden. Etter utallige timers arbeid og god hjelp fra veiledere ble oppgaven endelig ferdigstilt i august 2020.

5 Resultater

Totalt var det 4892 innleggelser med diagnosen akutt hjerteinfarkt ved UNN Tromsø i perioden 01.01.14 - 31.12.18. Av disse var 307 reinnleggelser, hvorav 7 % (n=306) reinnleggelser ved MI-CAD og < 1 % (n=1) ved MINOCA. Av de totalt 4585 unike pasienter med hjerteinfarkt og indikasjon for invasiv koronar angiografi i perioden, hadde 1308 tidligere gjennomgått revaskularisering med PCI og/eller CABG. Av de totalt 3277 som ikke tidligere hadde vært revaskularisert med PCI og/eller CABG, hadde 2978 koronarsykdom (stenosegrad ≥ 50 %), mens 299 hadde normale koronarkar eller veggforandringer (stenosegrad < 50 %) ved koronar angiografi (figur 2). I vår studiepopulasjon på totalt 4585 hjerteinfarktpasienter var derfor prevalensen av MINOCA 7 %.

5.1 Karakteristika

I tabell 1 presenteres risikofaktorprofil og kliniske karakteristika ved studiepopulasjonen, samlet og separat for kvinner og menn. Det var manglende opplysninger om kjønn og alder hos tre pasienter. Andelen MINOCA og MI-CAD blant kvinner var henholdsvis 13 % og 87 %, mens tilsvarende andeler hos menn var 4 % og 96 % (p<0,001). Median alder var signifikant lavere ved MINOCA (65 (IQR 54-75) versus 67 (IQR 58-75) ved MI-CAD), p=0,006.

Av de 299 MINOCA-pasientene hadde 84 % NSTEMI og 12 % STEMI. Til sammenlikning var det blant MI-CAD pasientene 67 % NSTEMI og 29 % STEMI. Det var en signifikant høyere forekomst av NSTEMI blant MINOCA-pasientene (p<0,001). Type 1 hjerteinfarkt forekom hos 60 % av MINOCA-pasientene versus 94 % ved MI-CAD og Type 2 hjerteinfarkt hos 39 % versus 3 % ved MI-CAD. Denne forskjellen var signifikant (p<0,001).

MINOCA-pasientene hadde sjeldnere brystmerter (80 % versus 89 % ved MI-CAD), men oftere dyspné (10 % versus 5 % ved MI-CAD), p<0,001. 1 % av MINOCA-pasientene hadde sirkulasjonsstans som dominerende symptom, mot 2 % ved MI-CAD.

Av risikofaktorer var det færre med diabetes (11 % ved MINOCA versus 19 % ved MI-CAD, p=0,001), tidligere hjerteinfarkt (8 % ved MINOCA versus 26 % ved MI-CAD, p<0,001), kjent hjertesvikt (2 % ved MINOCA versus 6 % ved MI-CAD, p=0,032) og hypertensjonsbehandling (45 % ved MINOCA versus 53 % ved MI-CAD, p=0,030). MINOCA-pasientene hadde lavere HbA1c (median 5,7 (IQR 5,5-6,0) versus median 5,8 (IQR

5,6-6,3) ved MI-CAD, $p < 0,001$). Det var ingen signifikant forskjell i BMI, røyking, systolisk blodtrykk, tidligere hjerneslag og total kolesterol.

5.2 Alvorlighetsgrad, komplikasjoner og dødelighet

I tabell 2 presenteres alvorlighetsgrad, komplikasjoner og dødelighet blant pasienter med MINOCA og MI-CAD. Det var signifikant flere med svekket venstre ventrikkelfunksjon (EF < 40 %) ved MI-CAD (11 % versus 5 % ved MINOCA, $p = 0,012$), samt høyere utslipp av kardiale troponiner ved MI-CAD (Troponin T median 468 (IQR 120-2080) versus median 264 (IQR 72-713) ved MINOCA, $p < 0,001$).

Av komplikasjoner var det signifikant høyere forekomst av hjertesvikt (19 % ved MI-CAD versus 9 % ved MINOCA, $p < 0,001$) og kardiogent sjokk (4 % ved MI-CAD versus 1 % ved MINOCA, $p = 0,045$). Det var ingen forskjell i mekanisk komplikasjon, alvorlig blødning, arytmi eller AV-blokk grad II-III som komplikasjon. Det var heller ingen signifikant forskjell i antall liggedøgn og død under sykehusopphold, men ettårsletalitet var høyere ved MI-CAD sammenliknet med MINOCA (6 % versus 3 % ved MINOCA, $p = 0,020$). Ved overlevelsesanalyse var Hazard ratio 0,47 (95 % KI: 0,28-0,80), $p = 0,005$. Det vil si at MI-CAD medførte 2,1 ganger høyere risiko for død sammenliknet med MINOCA. Det kunne synes som kvinner hadde signifikant høyere ettårsletalitet, men etter justering for alder var det ingen signifikant forskjell mellom menn og kvinner.

5.3 Medikamentell behandling ved utskrivelse

I tabell 3 presenteres en oversikt over hvilke medikamenter studiepopulasjonen ble utskrevet med. Det var signifikant færre av MINOCA-pasienter som ble skrevet ut med aktuelle medikamenter sammenliknet med MI-CAD. Dette inkluderer acetylsalisylsyre (ASA) (76 % versus 96 % ved MI-CAD), dobbelt platehemmende behandling (DAPT) (60 % versus 88 % ved MI-CAD), betablokker (59 % versus 80 % ved MI-CAD), angiotensin-konverterende enzym inhibitor (ACEi) eller angiotensin II reseptorblokker (ARB) (46 % versus 65 % ved MI-CAD) og statiner eller andre lipidsenkende medikament (81 % versus 94 % ved MI-CAD).

5.4 Kjønnforskjeller ved MINOCA

Det var signifikant større andel kvinner i MINOCA-gruppen (54 % kvinner versus 47 % menn) sammenliknet med MI-CAD gruppen (25 % kvinner versus 75 % menn), $p < 0,001$. Alder var høyere blant kvinner med MINOCA enn menn med MINOCA (median 70 (IQR 60-

76) versus 61 (IQR 50-70), $p < 0,001$). MINOCA hos menn ble oftere presentert som STEMI (17 % versus 8 % hos kvinner, $p = 0,03$) og var oftere Type 1 hjerteinfarkt (71 % versus 51 % hos kvinner, $p = 0,001$), mens MINOCA hos kvinner ble oftere presentert som NSTEMI og var oftere Type 2 hjerteinfarkt. Menn med MINOCA hadde høyere BMI (median 27 (IQR 25-30) versus median 26 (IQR 23-30) hos kvinner, $p = 0,05$) og lavere total kolesterol (median 4,9 (IQR 3,9-5,5) versus median 5 (IQR 4,5-5,7) hos kvinner, $p = 0,02$).

Det var ingen signifikant forskjell i symptomer eller kardiovaskulære risikofaktorer som røyking, systolisk blodtrykk, diabetes, tidligere hjerteinfarkt eller hjerneslag, samt ingen vesentlig forskjell i forekomst av hypertensjonsbehandling og kjent hjertesvikt. Hjertesvikt som komplikasjon forekom hyppigere hos kvinner med MINOCA (13 % versus 5 % hos menn, $p = 0,03$), ellers var det ingen forskjell mellom kjønnene i komplikasjoner, alvorlighetsgrad og dødelighet.

6 Diskusjon

I denne studien har vi sett på forekomsten av MINOCA hos pasienter med akutt hjerteinfarkt og indikasjon for angiografi ved UNN i perioden 01.01.14-31.12.18, samt hva som kjennetegner dem som hadde MINOCA. Da vår studie er den første som presenterer et norsk materiale på temaet, er det dessverre ingen norske tall til sammenlikning.

I vår studiepopulasjon finner vi en prevalens av MINOCA på 7 %. Dette er i forventet størrelsesorden, da flere utenlandske studier har vist en prevalens på ca. 6 % (32-34), og prevalensen antas å være mellom 5 % og 15 % avhengig av den undersøkte populasjonen (32, 35-37). Over halvparten (54 %) av MINOCA-pasientene er kvinner, noe som også har vært tilfellet blant MINOCA-pasienter i den svenske befolkning (36) og i studier fra andre deler av verden (10, 32-35, 37).

6.1 Risikofaktorer og karakteristika

Vi fant at MINOCA-pasienter, sammenliknet med MI-CAD-pasienter, er yngre og oftere kvinner. Kvinner med hjerteinfarkt hadde MINOCA hele tre ganger hyppigere enn menn med hjerteinfarkt (13 % versus 4 %). Pasienter med MINOCA hadde sjeldnere brystmerter, men oftere dyspné som symptom. Hjerteinfarkt presenteres sjeldnere med ST-elevasjoner i EKG, de har lavere troponinutslipp og bedre venstre ventrikel EF. Av risikofaktorer har MINOCA-pasienter lavere HbA1C, færre har diabetes mellitus, kjent hjertesvikt, tidligere gjennomgått hjerteinfarkt samt at MINOCA-pasienter er sjeldnere behandlet for hypertensjon. Dette finner

man støtte for i litteraturen da tilsvarende funn beskrives i både enkeltstudier og større oversiktsartikler (32-39). Noen studier har videre funnet at dyslipidemi, hypertensjon og røyking er sjeldnere hos MINOCA-pasienter (35, 37), men dette er ikke blitt observert konsekvent i alle studier (33) og støttes ei heller ikke av funn i vår studie. Vi finner ingen vesentlig forskjell i røyking, systolisk blodtrykk, BMI, total kolesterol og tidligere hjerneslag. Mest overraskende er kanskje at det ikke foreligger noen forskjell i systolisk blodtrykk og total kolesterol. MI-CAD-pasienter sto oftere på antihypertensiv behandling ved innleggelse, noe som kan forklare hvorfor vi ikke fant noen forskjell i systolisk blodtrykk. Likeledes kan bruk av statiner forklare hvorfor det ikke var noen forskjell i total kolesterol. Vi hadde ikke opplysninger om bruk av kolesterolsenkende legemidler ved innleggelse, men det kan tenkes at flere MI-CAD-pasienter brukte statiner sammenliknet med MINOCA-pasienter. Imidlertid vil mange pasienter med stenosegrad < 50 % også ha aterosklerotiske plakk, som selvsagt kan forklare kolesterolverdiene.

Våre funn kan tolkes dit hen at MINOCA-pasienter er «friskere» enn MI-CAD-pasienter. Dette på bakgrunn av at MINOCA-pasienter er yngre, har lavere HbA1c, samt mindre komorbiditet i form av diabetes, hjertesvikt og tidligere hjerteinfarkt. Motsatt kan man si at MI-CAD-pasienter er «sykere» da de er eldre, oftere hypertensjonsbehandlet og har mer komorbiditet i form av diabetes, hjertesvikt og tidligere hjerteinfarkt.

6.2 Behandling

Noen få MINOCA-pasienter vil ha behov for behandling av livstruende arytmier eller kardiogent sjokk (12). Selv om revaskularisering er en hjørnesteinsbehandling for MI-CAD, er det ikke et terapeutisk alternativ for pasienter med MINOCA. Alle pasienter med MI-CAD (STEMI og NSTEMI) trenger sekundær forebyggende behandling (sekundærprofylakse). Dette inkluderer konvensjonelle kardioprotektive medikamenter (DAPT, statiner, ACEi/ARB og betablokkere), modifisering av risikofaktorer med ikke-farmakologisk behandling og hjerterehabilitering.

I vår studie fant vi at MINOCA-pasienter, ikke overraskende, sjeldnere ble utskrevet med nevnte kardioprotektive medikamenter, sammenliknet med MI-CAD-pasienter (tabell 3). Dette kan forklares av at sekundærprofylaktisk behandling i hovedsak retter seg mot den aterotrombotiske prosessen. Hos MINOCA-pasienter er det imidlertid noe mindre eller minimal aterosklerose, og man kan derfor stille spørsmål ved verdien av rutinemessig bruk av noen av disse behandlingene. Hos pasienter med MINOCA bør derfor sekundærprofylaktisk

behandling vurderes individuelt. Eksempelvis er platehemmende medikamenter og statiner sterkt anbefalt for MINOCA-pasienter med plakkulcerasjon (Type 1 hjerteinfarkt), men rutinemessig bruk ved Type 2 hjerteinfarkt er usikker og kan være kontraindisert (f.eks. betablokker hos pasienter med koronare spasmer).

SWEDEHEART-registeret (the Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapy) evaluerte hvorvidt behandling med statin, ACEi/ARB, betablokker og DAPT påvirket det sammensatte endepunkt av død eller sykehusinnleggelser pga. reinfarkt, hjertesvikt eller hjerneslag (36). Etter gjennomsnittlig oppfølgingstid på 4,1 år ga denne retrospektive analysen noe støtte for bruk av kardioprotektive medikamenter (med unntak av DAPT) hos pasienter med MINOCA, selv om man må avvete resultatene fra pågående RCT før noen sterke anbefalinger kan gis. Imidlertid må modifiserbare kardiovaskulære risikofaktorer som røyking, hypertensjon, diabetes mellitus og hyperlipidemi behandles aggressivt hos alle MINOCA-pasienter med påvist aterosklerose.

Nye randomiserte studier er altså nødvendig for å vurdere den optimale behandlingen for MINOCA-pasienter, med fokus på harde kliniske endepunkter som reinfarkt og død. I tillegg må også påvirkningen av MINOCA på helsekvalitet evalueres med parametre som vedvarende angina, dagliglivets aktiviteter og depresjon (13). Det sentrale prinsippet i behandlingen av MINOCA er å belyse eller identifisere den underliggende mekanismen (figur 1) slik at målrettet behandling kan gis med håp om å bedre prognosen. Per nå, på grunnlag av begrensede data, er det rimelig å vurdere behandling med ACEi eller ARB og statiner til de fleste pasienter med MINOCA, mens man venter på mer robuste prospektive randomiserte data.

6.3 Alvorlighetsgrad og prognose

Prognosen for pasienter med MINOCA avhenger av den underliggende årsak og er for tiden under pågående undersøkelse. De fleste studier har vist at MINOCA-pasienter har bedre utfall sammenliknet med MI-CAD-pasienter (32). Denne tendensen finner vi også da våre MINOCA-pasienter har færre komplikasjoner av typen hjertesvikt, kardiogent sjokk og lavere risiko for ettårsdødelighet, sammenliknet med MI-CAD-pasientene. Dette har sammenheng med at MINOCA-pasientene har mindre infarktstørrelse enn MI-CAD-pasientene bedømt med toppverdi for troponin T og venstre ventrikkels EF. Verdt å nevne er at to av MINOCA-pasientene hadde sirkulasjonsstans som dominerende symptom, samt at fire pasienter hadde

kardiogent sjokk som komplikasjon. Dette vitner om at MINOCA ikke nødvendigvis er en benign diagnose, men kan ha et alvorlig og i verste fall fatalt forløp og utfall.

Flere studier har vist dødelighet under sykehusoppholdet på omtrent 1 % hos begge kjønn (32, 33) som vi også finner i vår studiepopulasjon. Pasuapathy et.al med sin metaanalyse av MINOCA-studier viste en samlet ettårsdødelighet på 4,7 % (33). Dette er noe høyere enn våre funn, som var 2 % for kvinner og 3 % for menn. Ettårsdødelighet for alle hjerteinfarktpasientene (MINOCA og MI-CAD) var 6 %, som er lavere enn de 10 % som Hjerteinfarktregisteret opererer med. Dette kan delvis forklares med at pasienter som gjennomgår en koronar angiografi på UNN Tromsø er selektert. De sykeste pasientene med høyest dødelighet blir ofte ikke overflyttet fra lokalsykehusene for invasiv koronar angiografi.

6.4 Kjønnforskjeller

Vi finner at det foreligger kjønnforskjeller i forekomst av- og noen risikofaktorer ved MINOCA. Blant hjerteinfarktpasienter er det relativt flere kvinner enn menn som har MINOCA. Kvinner med MINOCA er eldre enn menn, på samme måte som ved MI-CAD. Hos begge kjønn er MINOCA-pasienter yngre enn MI-CAD-pasienter, men aldersforskjellen mellom MINOCA-pasienter og MI-CAD-pasienter synes å være større hos menn enn hos kvinner. Vi finner at flere menn presenterer med ST-elevasjoner i EKG og Type 1 hjerteinfarkt, mens kvinner oftere presenterer uten ST-elevasjoner i EKG og Type 2 hjerteinfarkt. Kvinner med MINOCA hadde lavere BMI og høyere total kolesterolverdier sammenliknet med menn, samt at de oftere fikk hjertesvikt som komplikasjon.

Ut over forskjellen i forekomst (11, 12, 33), er kjønnforskjeller ved MINOCA lite omtalt i litteraturen. Det er publisert en observasjonsstudie hvor registerdata fra to store universitetssykehus i Canada og Australia ble analysert med tanke på bla. kjønnforskjeller ved MINOCA (40). De beskriver i likhet med oss flere kvinner og en betydelig, men ikke like stor, aldersforskjell mellom kjønnene, samt at kvinner hadde mindre ST-forandringer i EKG og høyere kolesterolverdier. De fant i motsetning til oss, ingen forskjell i komplikasjoner. Det er altså per nå ikke påvist noen kjønnforskjell i alvorlighetsgrad og dødelighet av MINOCA, men det er behov for flere dedikerte studier på området for å kunne si noe sikkert.

6.5 Styrker og svakheter ved studien

Studiens prospektive design er en styrke. Studiepopulasjonen består av unike hjerteinfarktpasienter hvor sykdomsforløp og beskrivelse ble registrert fortløpende i hht.

nasjonale registres standardiserte skjemaer. Da alle pasienter med hjerte- og karsykdom i Norge som har vært i kontakt med spesialisthelsetjenesten, vil registreres i Hjerte- og karregisteret, vil man ha mulighet for komplett follow-up med tanke på morbiditet og mortalitet. Studien inneholder dessuten få «missing data» og reflekterer et realistisk bilde på klinisk praksis i Norge i dag.

Svakheter med studien er flere. Visuell angiografisk estimering av lesjonens diameterstenose gjøres av angiografør og er således subjektivt med betydelig interobserver variabilitet (41). Angiografifunn ble registrert av klinikerer som utførte den koronare angiografien og ikke av et sentralisert laboratorium. Den angiografiske alvorlighetsgraden av en lesjon er ikke statistisk og kan variere mellom angiogrammer som et resultat av endringer i vasomotorisk tonus eller oppløsning av koronartromber (42).

Noen hjerteundersøkelser, f.eks. MRI, er ikke lett tilgjengelig i noen sentra (deriblant UNN Tromsø). Det er derfor mulig at noen pasienter med myokarditt er inkludert i MINOCA-gruppen. Tradisjonelt sett er det lite bruk av invasiv bildeundersøkelse (IVUS, OCT) og funksjonstesting (Acetylcholin) for å evaluere underliggende iskemisk mekanisme. Denne oppgaven gir ikke svar på dette, da vi ikke fikk utlevert data fra NORIC før innlevering av oppgaven.

Det er begrensede data i evalueringen av FFR-måling hos MINOCA-pasienter med uttalte veggforandringer (35-50% stenosegrad). FFR kan her vurderes hos utvalgte pasienter (12) basert på ekstrapolering av data fra stabile pasienter som viste at opptil 25% av pasientene med 30-50% stenosegrad hadde funksjonelle signifikante stenoser når det ble målt med FFR (43). Da det ikke ble gjort rutinemessig FFR på slike pasienter i vår studiepopulasjon kan derfor forekomst av MINOCA være overestimert. Motsatt kan forekomsten være underestimert ved manglende FFR-målinger hos pasienter med angiografisk 50-75 % stenosegrad, da $FFR > 0,80$ (negativ verdi) kan medføre omklassifisering av de angiografiske funn til < 50 % stenosegrad.

7 Konklusjon

Forekomsten av MINOCA hos pasienter med akutt hjerteinfarkt og som hadde indikasjon for invasiv koronar angiografi ved UNN Tromsø var 7 %. MINOCA-pasienter synes å være yngre, oftere kvinner, ha mindre EKG-forandringer og færre kardiovaskulære risikofaktorer sammenliknet med MI-CAD-pasienter. De presenterer sjeldnere brystmerter, men oftere

dyspné som symptom, har mindre infarktstørrelse, færre komplikasjoner og lavere ettårsdødelighet. MINOCA er likevel ingen benign diagnose og nye randomiserte studier er nødvendig for å vurdere optimal behandling.

8 Referanseliste

1. Crea F, Battipaglia I, Andreotti F. Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):157-68.
2. Mannsverk J, Wilsgaard T, Njølstad I, Hopstock LA, Løchen ML, Mathiesen EB, et al. Age and gender differences in incidence and case fatality trends for myocardial infarction: a 30-year follow-up. The Tromso Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(5):927-34.
3. Albrektsen G, Heuch I, Løchen ML, Thelle DS, Wilsgaard T, Njølstad I, et al. Lifelong Gender Gap in Risk of Incident Myocardial Infarction: The Tromsø Study. *JAMA Intern Med*. 2016;176(11):1673-9.
4. Govatsmark RES DT, Sneeggen S, Halle KK, Bønaa KH. Årsrapport 2018 - med plan for forbedringstiltak [Internett]. Stolav.no: Norsk Hjereteinfarktregister 2019 [cited 20.07.20]. Available from: <https://stolav.no/seksjon/Hjereteinfarktregisteret/Documents/Årsrapporter/Årsrapport%202018/2019-10-01%20Årsrapport%202018%20NHIR,v2.pdf>.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2018;40(3):237-69.
6. Hanne Karlsaune TD, Sylvi Sneeggen, Ragna Elise Støre Govatsmark, Kaare Harald Bønaa. Årsrapport 2015 - med plan for forbedringstiltak [Årsrapport]. St. Olavs Hospital, Trondheim Norsk Hjereteinfarktregister; 2016 [05.07.20]. Available from: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2_arsrapport_2015_hjereteinfarkt.pdf.
7. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Editor's Choice- Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8(1):54-62.
8. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *Jama*. 2005;293(4):477-84.
9. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *European Heart Journal*. 2014;36(8):475-81.
10. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA). *Circ J*. 2016;80(1):11-6.
11. Vidal-Perez R, Abou Jokh Casas C, Agra-Bermejo RM, Alvarez-Alvarez B, Grapsa J, Fontes-Carvalho R, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: A comprehensive review and future research directions. *World J Cardiol*. 2019;11(12):305-15.
12. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(18):e891-e908.
13. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143-53.
14. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.

15. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):e344-426.
16. Søkeord: MINOCA [Database]. PubMed; 2020 [cited 27.04.20]. Available from: www.pubmed.com.
17. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(9):916-47.
18. Jortveit J, Govatsmark RE, Langørgen J, Hole T, Mannsverk J, Olsen S, et al. Gender differences in the assessment and treatment of myocardial infarction. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2016;136(14-15):1215-22.
19. Vaccarino V, Badimon L, Corti R, de Wit C, Dorobantu M, Hall A, et al. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2011;90(1):9-17.
20. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;93(3):450-6.
21. Folkehelseinstituttet. Om Hjerte- og karregistret [Internett]. fhi.no: Folkehelseinstituttet 2011 [updated 32.10.18; cited 12.07.20]. Available from: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/hjertekar/om-hjerte--og-karregisteret/>.
22. Lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger (helseregisterloven) Lovdata: Helse- og omsorgsdepartementet; 2015 [04.07.20]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2014-06-20-43>.
23. Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser (Hjerte- og karregisterforskriften) Lovdata.no: Helse- og omsorgsdepartementet; 2012. Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2011-12-16-1250>.
24. Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser (Hjerte og karregisteret, HKR) [Internett]. helsedata.no: Folkehelseinstituttet; 2020 [cited 2020 12.07.20]. Available from: <https://helsedata.no/forvaltere/folkehelseinstituttet/nasjonalt-register-over-hjerte--og-karlidelser/>.
25. Norsk hjerteinfarktregister [Internett]. kvalitetsregistre.no: Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre; 2020 [cited 12.07.20]. Available from: <https://www.kvalitetsregistre.no/registers/norsk-hjerteinfarktregister>.
26. Norsk register for invasiv kardiologi (NORIC) [Internett]. kvalitetsregistre.no: Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre 2020 [cited 12.07.20]. Available from: <https://www.kvalitetsregistre.no/registers/norsk-register-invasiv-kardiologi-noric>.
27. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven) Lovdata: Helse- og omsorgsdepartementet; 2009 [01.07.20]. Available from: https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44#KAPITTEL_1.
28. Lov om behandling av personopplysninger (personopplysningsloven) Lovdata: Justis- og beredskapsdepartementet; 2018 [04.07.20]. Available from: https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2018-06-15-38/*#KAPITTEL_1.
29. Personvern [Internett]. unn.no: Universitetssykehuset Nord-Norge; 2016 [updated 27.05.20; cited 04.07.20]. Available from: <https://unn.no/om-oss/om-nettstedet/personvern#sentrale-lover-for-behandling-av-personopplysninger>.

30. Fottland H. Retningslinjer for personvern i forsknings- og studentprosjekt [Hjemmeside]. uit.no: UiT Norges arktiske universitet 2019 [updated 22.02.19; cited 04.07.20]. Available from: https://uit.no/forskning/art?p_document_id=604029&dim=179056#.
31. Ursin L. Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk [Oppslagsverk]. sml.snl.no: Store medisinske leksikon 2020 [updated 20.05.20, cited 05.07.20]. Available from: https://sml.snl.no/Regionale_komiteer_for_medisinsk_og_helsefaglig_forskningsetikk.
32. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, Hellkamp AS, Chiswell K, Gulati M, et al. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(12):e003443.
33. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861-70.
34. Kilic S, Aydın G, Çoner A, Doğan Y, Arican Özlük Ö, Çelik Y, et al. Prevalence and clinical profile of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries in Turkey (MINOCA-TR): A national multi-center, observational study. *Anatol J Cardiol*. 2020;23(3):176-82.
35. Barr PR, Harrison W, Smyth D, Flynn C, Lee M, Kerr AJ. Myocardial Infarction Without Obstructive Coronary Artery Disease is Not a Benign Condition (ANZACS-QI 10). *Heart Lung Circ*. 2018;27(2):165-74.
36. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017;135(16):1481-9.
37. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13).
38. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *Jama*. 2009;302(8):874-82.
39. Rakowski T, De Luca G, Siudak Z, Plens K, Dziewierz A, Kleczyński P, et al. Characteristics of patients presenting with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Poland: data from the ORPKI national registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47(3):462-6.
40. Jung RG, Parlow S, Simard T, Chen C, Ghataura H, Kishore A, et al. Clinical features, sex differences and outcomes of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: a registry analysis. *Coron Artery Dis*. 2020.
41. Nallamothu BK, Spertus JA, Lansky AJ, Cohen DJ, Jones PG, Kureshi F, et al. Comparison of clinical interpretation with visual assessment and quantitative coronary angiography in patients undergoing percutaneous coronary intervention in contemporary practice: the Assessing Angiography (A2) project. *Circulation*. 2013;127(17):1793-800.
42. Hanratty CG, Koyama Y, Rasmussen HH, Nelson GI, Hansen PS, Ward MR. Exaggeration of nonculprit stenosis severity during acute myocardial infarction: implications for immediate multivessel revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(5):911-6.
43. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, Golledge P, Zaman A, Oldroyd K, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?: the RIPCARD study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(2):248-55.

9 Vedlegg

9.1 Tabeller

Tabell 1. Risikofaktorprofil og kliniske karakteristika hos pasienter med MINOCA og MI-CAD.

	Totalpopulasjon (n=4585)			Kvinner (n=1251)			Menn (n=3331)		
	MINOCA	MI-CAD	p-verdi	MINOCA	MI-CAD	p-verdi	MINOCA	MI-CAD	p-verdi
Andel	7 (299)	93 (4286)		13 (160)	87 (1091)		4 (139)	96 (3192)	
Alder, år	65 (54-75)	67 (58-75)	0,006	70 (60-76)	72 (63-79)	0,013	61 (50-70)	66 (57-73)	<0,001
Symptomer									
Brystismerter	80 (238)	89 (3831)		78 (124)	87 (945)		82 (114)	90 (2884)	
Dyspné	10 (30)	5 (197)		12 (19)	6 (70)		8 (11)	4 (126)	
Sirkulasjonsstans	1 (2)	2 (73)	<0,001	0 (0)	1 (16)	0,003	1 (2)	2 (57)	0,001
Diagnose									
NSTEMI	84 (250)	67 (2879)		89 (142)	67 (734)		78 (108)	67 (2142)	
STEMI	12 (35)	29 (1222)	<0,001	8 (12)	28 (303)	<0,001	17 (23)	29 (919)	0,006
Type 1 hjerteinfarkt	60 (180)	94 (4010)		51 (82)	93 (1012)		71 (98)	94 (2995)	
Type 2 hjerteinfarkt	39 (116)	3 (121)	<0,001	48 (76)	4 (40)	<0,001	29 (40)	3 (81)	<0,001
Risikofaktorer									
BMI, kg/m ²	27 (23-30)	27 (25-30)	0,113	26 (23-30)	26 (23-29)	0,757	27 (25-30)	27 (25-30)	0,751
Røyking	71 (212)	74 (3157)	0,209	69 (111)	68 (751)	0,584	73 (101)	75 (2405)	0,219
Systolisk BT, mmHg	144 (125-162)	144 (125-160)	0,097	142 (124-161)	145 (124-164)	0,541	144 (125-162)	143 (126-160)	0,649
Diabetes	11 (34)	19 (823)	0,001	9 (15)	23 (249)	<0,001	14 (19)	18 (573)	0,196
Tidligere hjerteinfarkt	8 (23)	26 (1099)	<0,001	8 (12)	23 (253)	<0,001	8 (11)	27 (845)	<0,001
Kjent hjertesvikt	2 (7)	6 (256)	0,032	3 (5)	5 (56)	0,271	1 (2)	6 (200)	0,064
Tidligere hjerneslag	4 (12)	6 (276)	0,238	4 (7)	6 (63)	0,472	4 (5)	7 (213)	0,349
BT-behandling	45 (134)	53 (2258)	0,030	49 (79)	60 (654)	0,008	40 (55)	50 (1596)	0,053
HbA1c, %	5,7 (5,5-6,0)	5,8 (5,6-6,3)	<0,001	5,7 (5,5-5,9)	5,9 (5,6-6,4)	<0,001	5,7 (5,4-6,1)	5,8 (5,5-6,2)	0,073
Totalkolesterol, mmol/L	5 (2-5,6)	5 (4-6)	0,251	5 (4,5-5,7)	5,3 (4,3-6,2)	0,223	4,9 (3,9-5,5)	4,9 (4-5,9)	0,083

Verdiene er oppgitt i median (interkvartilbredde, IQR) eller % (antall).

MINOCA: myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries; MI-CAD: Myocardial infarction due to coronary artery disease; IQR: Interquartile range; NSTEMI: non-ST-elevation myocardial infarction; STEMI: ST-elevation myocardial infarction; BMI: body mass index; kg/m²: kilo per kvadratmeter; røyking: daglig røyker og tidligere røyker, gjelder sigaretter/sigar og/eller pipe; BT: blodtrykk; mmHg: millimeter kvikksølv; BT-behandling: om pasienten sto på medikamentell behandling for høyt blodtrykk ved innleggelse; diabetes: inkluderer type 1 og type 2, både diett- og/eller medikamentbehandlet diabetes; HbA1c: glyserert hemoglobin; mmol/L: millimol per liter.

Tabell 2. Alvorlighetsgrad, komplikasjoner og dødelighet hos pasienter med MINOCA og MI-CAD.

	Totalpopulasjon (n=4585)			Kvinner (n=1251)			Menn (=3331)		
	MINOCA	MI-CAD	p-verdi	MINOCA	MI-CAD	p-verdi	MINOCA	MI-CAD	p-verdi
Høvest målte Troponin T	264 (72-713)	468 (120-2080)	<0,001	264 (89-634)	443 (114-1830)	<0,001	269 (66-1159)	477 (122-2161)	0,004
EF < 40%	5 (13)	11 (356)	0,012	5 (7)	11 (95)	0,043	6 (6)	10 (260)	0,104
Hjertesvikt	9 (27)	19 (793)	<0,001	13 (20)	20 (218)	0,02	5 (7)	18 (573)	<0,001
Kardiogent sjokk	1 (4)	4 (148)	0,045	1 (2)	4 (46)	0,08	1 (2)	3 (102)	0,32
Alvorlig blødning	1 (3)	2 (91)	0,29	1 (2)	2 (27)	0,57	1 (1)	2 (63)	0,52
Arytmi (VT/VF/asystoli)	1 (2)	2 (79)	0,17	1 (2)	1 (16)	1,00	0 (0)	2 (63)	0,11
Antall liggedøgn	4 (3-6)	4 (3-6)	0,312	4 (3-6)	4 (3-7)	0,528	4 (3-6)	4 (3-6)	0,182
Død under sykehusopphold	1 (3)	2 (98)	0,144	1 (1)	4 (40)	0,044	1 (2)	2 (58)	0,734
Ettårsdødelighet	3 (6)	6 (222)	0,020	2 (3)	9 (74)	0,015	3 (3)	6 (148)	0,218

Verdiene er oppgitt i median (interkvartilbredde, IQR) eller % (antall).

MINOCA: myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries; MI-CAD: Myocardial infarction due to coronary artery disease; IQR: Interkvartilbredde; EF: ejectionsfraksjon; Hjertesvikt: komplikasjon, definert klinisk på bakgrunn av typiske symptomer (dyspné) og funn (knaurelyder over lungene) forårsaket av kardial dysfunksjon; Kardiogent sjokk: komplikasjon, definert som systolisk blodtrykk <90 mmHg i minst 30 minutter eller behov for inotrop behandling for å holde systolisk blodtrykk ≥90 mmHg og kliniske tegn, samt hypovolemi utelukket som årsak; Alvorlig blødning: komplikasjon, definert som 1) fatal blødning, 2) symptomatisk blødning i et kritisk område eller organ og/eller 3) blødning med fall i Hb >5 g/dl eller ≥ 2blodtransfusjoner; Arytmi: komplikasjon, inkluderer ventrikkelarytmi (VT), ventrikelflimmer (VF) og asystoli, hvor VT er definert som vedvarende VT > 15 sekunder med frekvens > 100 eller symptomatisk VT .

Tabell 3. Medikamenter ved utskrivelse hos pasienter med MINOCA og MI-CAD.

	Totalpopulasjon (n=4585)		Kvinner (n=1251)		Menn (n=3331)				
	MINOCA	MI-CAD	p-verdi	MINOCA	MI-CAD	p-verdi	MINOCA	MI-CAD	p-verdi
ASA	76 (228)	96 (4091)	<0,001	74 (118)	94 (1025)	<0,001	79 (110)	96 (3063)	<0,001
Annen platehemmer	64 (192)	90 (3843)	<0,001	61 (97)	89 (968)	<0,001	68 (95)	90 (2872)	<0,001
DAPT	60 (180)	88 (3783)	<0,001	56 (89)	87 (950)	<0,001	66 (91)	89 (2830)	<0,001
Betablokker	59 (176)	80 (3419)	<0,001	61 (97)	80 (871)	<0,001	57 (79)	80 (2546)	<0,001
ACEi/ARB	46 (138)	65 (2764)	<0,001	48 (77)	62 (677)	<0,001	44 (61)	65 (2084)	<0,001
Statin	81 (242)	94 (4009)	<0,001	79 (127)	90 (986)	<0,001	83 (115)	95 (3020)	<0,001

Verdiene er oppgitt i % (antall).

MINOCA: myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries; MI-CAD: Myocardial infarction due to coronary artery disease; ASA: acetylsalisylsyre, DAPT: double antiplatelet therapy (dobbel platehemmende behandling), ACEi: angiotensin-konverterende enzym inhibitor, ARB: angiotensin II reseptorblokker.

Tabell 4. Forskjeller mellom kvinner og menn med MINOCA.

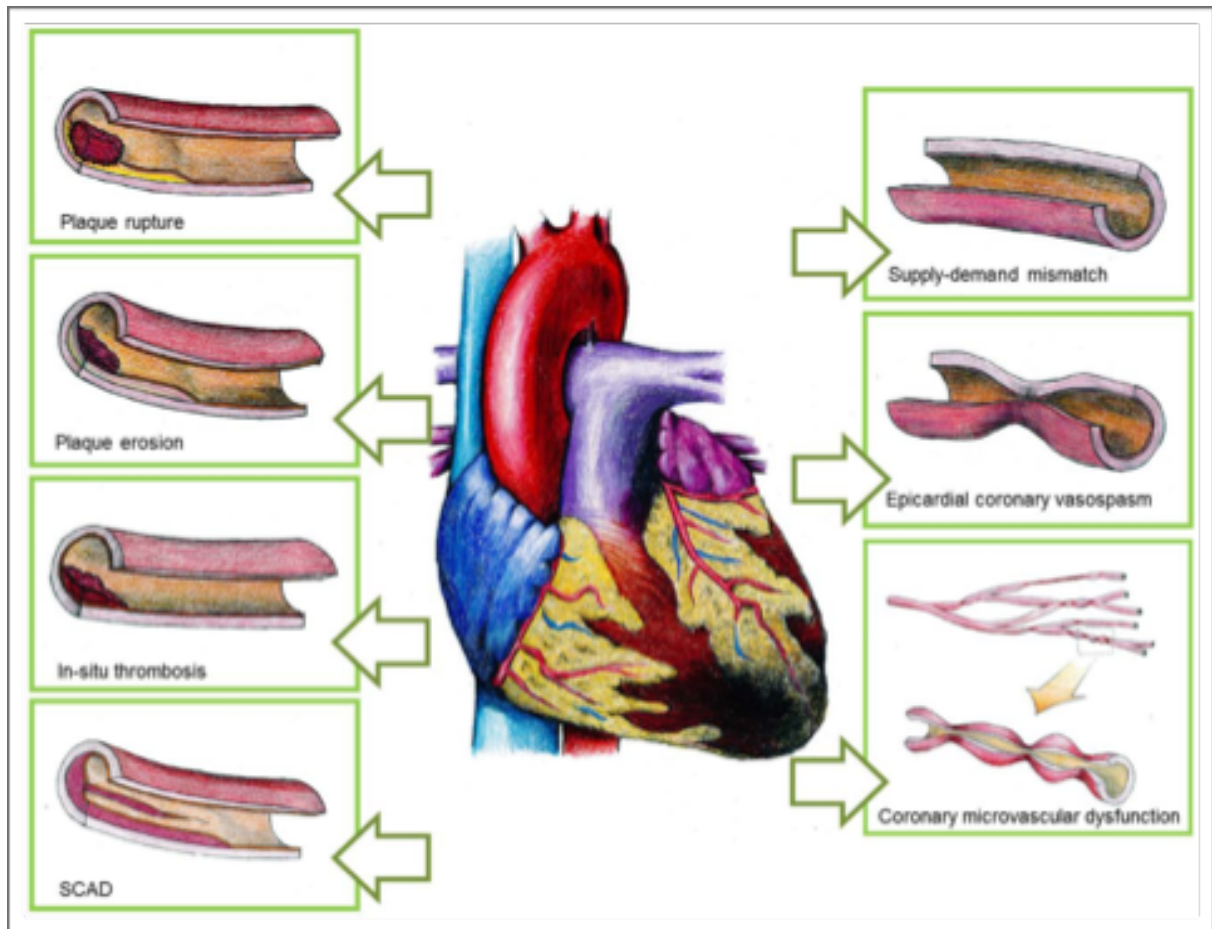
MINOCA (n=299)			
	Kvinner	Menn	p-verdi
Andel	54 (160)	47 (139)	<0,001
Alder, år	70 (60-76)	61 (50-70)	<0,001
Symptomer			
Brystsmerter	78 (124)	82 (114)	
Dyspné	12 (19)	8 (11)	
Sirkulasjonsstans	0 (0)	1 (2)	0,250
Diagnose			
NSTEMI	89 (142)	78 (108)	
STEMI	8 (12)	17 (23)	0,03
Type 1 hjerteinfarkt	51 (82)	71 (98)	
Type 2 hjerteinfarkt	48 (76)	29 (40)	0,001
Risikofaktorer			
BMI, kg/m ²	26 (23-30)	27 (25-30)	0,05
Røyking	69 (111)	73 (101)	0,06
Systolisk BT, mmHg	142 (124-161)	144 (125-162)	0,66
Diabetes	9 (15)	14 (19)	0,24
Tidligere hjerteinfarkt	8 (12)	8 (11)	0,89
Kjent hjertesvikt	3 (5)	1 (2)	0,34
Tidligere hjerneslag	4 (7)	4 (5)	0,73
BT-behandling	49 (79)	40 (55)	0,09
HbA1c, %	5,7 (5,5-5,9)	5,7 (5,4-6,1)	0,59
Totalkolesterol, mmol/L	5,0 (4,5-5,7)	4,9 (3,9-5,5)	0,02
Alvorlighetsgrad			
Høyest målte Troponin T	264 (89-634)	269 (66-1159)	0,41
EF <40%	5 (7)	6 (6)	0,97
Hjertesvikt	13 (20)	5 (7)	0,03
Kardiogent sjokk	1 (2)	1 (2)	1,00
Alvorlig blødning	1 (2)	1 (1)	1,00
Arytmi (VT/VF/asystoli)	1 (2)	0 (0)	0,50
Antall liggedøgn	4 (3-6)	4 (3-6)	0,22
Død under sykehusopphold	1 (1)	1 (2)	0,60
Ettårsdødelighet	2 (3)	3 (3)	0,82

Verdiene er oppgitt i median (interkvartilbredde, IQR) eller % (antall).

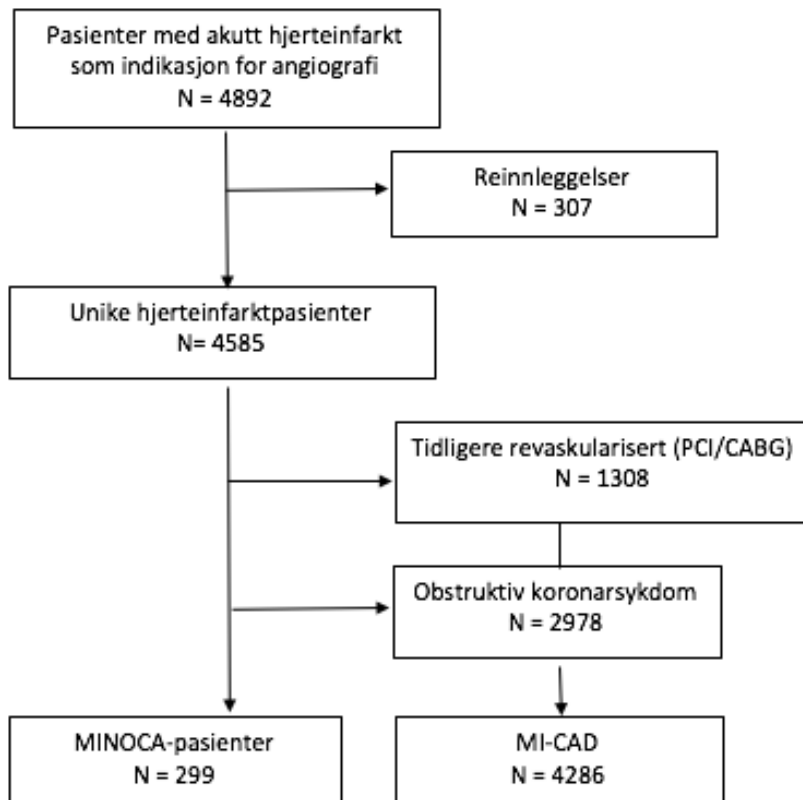
MINOCA: myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries; IQR: Interquartil range; NSTEMI: non-ST-elevation myocardial infarction; STEMI: ST-elevation myocardial infarction; BMI: body mass index; BT: blodtrykk, mmHg: millimeter kvikksølv; HbA1c: glykert hemoglobin; EF: ejsjonsfraksjon; Hjertesvikt: komplikasjon, definert klinisk på bakgrunn av typiske symptomer (dyspné) og funn (knatrelyder over lungene) forårsaket av kardial dysfunksjon; Kardiogent sjokk: komplikasjon, definert som systolisk blodtrykk <90 mmHg i minst 30 minutter eller behov for inotrop behandling for å holde systolisk blodtrykk ≥90 mmHg og kliniske tegn, samt hypovolemi utelukket som årsak; Alvorlig blødning: komplikasjon, definert som 1) fatal blødning, 2) symptomatisk blødning i et kritisk område eller organ og/eller 3) blødning med fall i Hb > 5 g/dl eller ≥ 2 blodtransfusjoner; Arytmi: komplikasjon, inkluderer ventrikkeltakykardi (VT), ventrikkelflimmer (VF) og asystoli, hvor VT er definert som vedvarende VT > 15 sekunder med frekvens > 100 eller symptomatisk VT.

9.2 Figurer

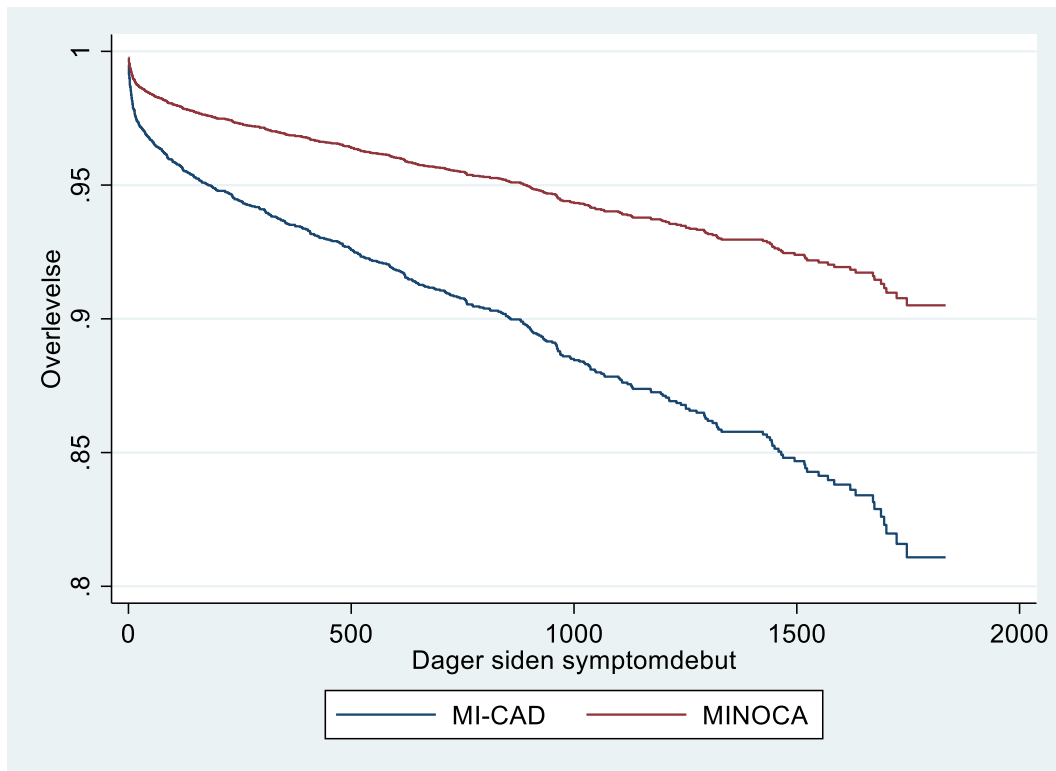
Figur 1. Illustrasjon av de vanligste årsaker til MINOCA (12).



Figur 2. Flytskjema over inkluderte deltakere i analysene.



Figur 3. Kumulativ sannsynlighet for overlevelse ved MINOCA og MI-CAD.



Referanse:		Studiedesign: Kohortestudie	
Mannsverk J, Wilsgaard T, Njølstad I, et al. Age and gender differences in incidence and case fatality trends for myocardial infarction: a 30-year follow-up. The Tromsø study. <i>Eur J Cardiovasc Prev Rehab</i> 2012;19:927-34.		Grade - kvalitet	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Å undersøke kjønns- og aldersspesifikke trender i forekomst, alvorlighetsgrad og dødelighet av førstegangs hjerteinfarkt i en norsk befolkning fra 1974 til 2004.</p>	<p>Prospektiv befolkningsbasert kohortestudie. Studien benyttet det kardiovaskulære forskningsregister som er en del av Tromsøundersøkelsen, der hvert enkelt hjerteinfarkttilfelle er validert i henhold til standardiserte diagnostiske kriterier.</p>	<p>1669 tilfeller oppfylte kriterier for førstegangs hjerteinfarkt i perioden 1974-2004. 71% av infarkttilfellene var menn. Gjennomsnittsalder ved hendelsen var 62 år blant menn og 73 år blant kvinner.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Er formålet klart formulert? Ja - Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja - Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja - Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja. - Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja - Er den som vurderte resultatene (endepunkt-ene) blindet for gruppetilhørighet? Usikkert - Var studien prospektiv? Ja - Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja - Er det utført frafallsanalyser? Ja - Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja - Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? - Tror du på resultatene? Ja - Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Delvis - Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja - Hva betyr resultatene for endring av praksis? Usikkert
<p>Forekomst av hjerteinfarkt varierte avhengig av kjønn og alder. I aldersgruppen 35-79 år, var aldersjustert insidens av hjerteinfarkt signifikant redusert blant menn, mens man fant en økning hos kvinner. For eldre pasienter fant man ingen forskjell i insidens. Alvorlighetsgrad og dødelighet var betydelig redusert for begge kjønn. Studien</p>	<p>Studien tok utgangspunkt i de 38 164 mennesker som har deltatt ved minst én av undersøkelsene ved Tromsøundersøkelsen frem til 2001. Alle < 35 år, alle med tidligere hjerteinfarkt, alle som ikke var registrert i Tromsø og de uten skriftlig samtykke, ble ekskludert fra studien.</p> <p>Totalt 31 323 deltakere fra Tromsøstudien var inkludert i studien, 15 566 menn og 15 757 kvinner.</p> <p>Oppfølgingstiden var fra dato for første oppmøte til dato for førstegangs hjerteinfarkt, utvandring fra Tromsø, død av andre årsaker eller 31.12.04, avhengig av hva som kom først.</p>	<p>Insidens</p> <p>Menn 35-49 år: 52% fall i insidens fra 1974-2004 Menn 50-64 år: 49% fall i insidens fra 1988-2004 Menn 65-79 år: 34% fall i insidens fra 1995-2004 Kvinner i tilsvarende aldersgrupper: ikke-signifikant økning i insidens.</p> <p>For menn og kvinner > 80 år var det ingen forskjell i insidens.</p> <p>I aldersgruppen 35-79 år: 26% fall i insidens blant menn, og 61% økning i insidens blant kvinner i perioden 1995-2004 (tidsrommet hvor man hadde follow-up data for alle aldersgrupper).</p>	
<p>Land</p> <p>Norge</p>	<p>Analysen ble stratifisert etter kjønn og alder (35-49 år, 50-64 år, 65-79 år og > 80 år). Statistiske analyser ble gjort ved hjelp av STATA versjon 10, og benyttet metoder for logistisk og lineær regresjon.</p>	<p>Dødelighet</p> <p>Fra 1995-2004 var aldersjustert risiko for død innen 28 dager redusert med 52% blant menn og 59% blant kvinner i aldersgruppen 35-79 år.</p> <p>For personer >80 år var dødelighet signifikant redusert blant menn i samme tidsperiode, men ikke blant kvinner.</p> <p>For personer <50 år var dødelighet uendret for menn, mens det var for få kvinnelige tilfeller til å analysere.</p> <p>Odds ratio for død innen ett år for førstegangs hjerteinfarkt i 2004 sammenliknet med 1994 var 0,48 (95% CI, 0,32-0,71); p <0,001, som indikerer 52% reduksjon i risiko for død innen ett år det siste tiåret.</p>	
<p>År for datainnsamling</p> <p>1974-2004</p>	<p>Diagnoseregister, diagnosekoder, pasientjournaler, dødsårsaksregister og dødsattester ble brukt for å identifisere tilfeller av førstegangs hjerteinfarkt. Totalt 1669 tilfeller oppfylte standardiserte kriteriene for førstegangs hjerteinfarkt.</p>	<p>Alvorlighetsgrad</p> <p>Alvorlighetsgrad og dødelighet var betydelig redusert for begge kjønn, både 28 dager- og 1 år etter hendelsen.</p>	<p>Styrker</p> <ul style="list-style-type: none"> - Populasjonsbasert design, standardiserte diagnostiske kriterier og samtidig måling av biomarkører (siden 2000), inklusjon av både hospitaliserte og ikke-hospitaliserte tilfeller av førstegangs hjerteinfarkt. - Høy pasientandel/studiedeltakelse. - Tilsvarende funn gjort i andre studier. <p>Svakheter</p> <ul style="list-style-type: none"> - Funnet er ikke nødvendigvis overførbare til andre populasjoner pga. regionale forskjeller i risikofaktornivå, behandling og CHD-tilfeller.

Referanse:			Studiedesign: Kohortestudie
Jten navn] G, Coner A et.al. Prevalence and clinical profile of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries in Turkey (MINOCA-TR): A national multicenter, observational study. <i>Anatol J Cardiol</i> 2020; 23: 176-82. DOI:10.14744/AnatolJCardiol.2019.46805			Grade - kvalitet Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Å dokumentere prevalens og demografien til MINOCA i en tyrkisk befolkning.	MINOCA-TR Studien er en nasjonal, multisenter, prospektiv og observasjonell kohortstudie hvor 18 universitetssykehus og fire private sykehus fordelt på 10 stater i Tyrkia, deltok. Pasienter >18 år som ble diagnostisert med hjerteinfarkt etter <i>The Third universal definition of myocardial infarction</i> sine kriterier og som hadde vært til koronar angiografi i forløpet, ble inkludert i studien. Pasienter med alder <18 år, stabil CAD, USAP, tidligere gjennomgått PCI-behandling og/eller CABG, hjerteinfarkt type 3-5 og de som ikke ga skriftlig samtykke, ble ekskludert. Av totalt 1793 tilfeller, ble 1626 personer inkludert i studien. MINOCA ble diagnostisert i henhold til gjeldende retningslinjer fra ESC: pasienten 1) oppfyller kriterier for AMI, 2) fravær av obstruktive koronararterier ved KAG (stenosegrad < 50%) og 3) fravær av annen klinisk åpenbar årsak til akutt hendelse.	Gjennomsnittlig alder i studiepopulasjonen var 61,5±12,5 år. 70,7 % var menn. 46,4 % presenterte med STEMI. Prevalensen av MINOCA var 6,7 % (n=109) i studiepopulasjonen. Sammenliknet med ikke-MINOCA pasienter, var MINOCA-pasienter yngre, oftere kvinner og hadde historie med influensa siste tre uker før innleggelse. Av kardiiovaskulære risikofaktorer var ratio for antall røykere (42,9 % vs. 33,0 %, p < 0,001); hypertensjon (49 % vs. 30 %, p = 0,001), diabetes mellitus (30,5 % vs. 16,5 %, p=0,002) og hyperlipidemi (31 % vs. 18,3 %, p=0,004) signifikant lavere hos MINOCA pasienter. Prevalensen av Takotsubo syndrom blant MINOCA-pasienter var 0,24 %. Median venstre ventrikel ejsjonfraksjon (LVEF) ved ekkokardiografi var signifikant høyere i MINOCA-gruppen, sammenliknet med ikke-MINOCA gruppen. MINOCA-pasienter var i tillegg mindre sannsynlig å behøve P2Y12 inhibitor før KAG (68,9 % vs. 94,6%, p<0,001). Alle pasienter i MINOCA-gruppen ble fulgt opp med medikamentell behandling. I ikke-MINOCA-gruppen fikk 1280 pasienter PCI-behandling, 171 ble behandlet med CABG, 166 ble monitorert og medikamentelt behandlet, og 7 pasienter fikk annen behandling.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? Ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?* Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Ja Var studien prospektiv? Ja Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja Er det utført frafallsanalyser? Usikkert Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Usikkert Tror du på resultatene? Ja Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Usikkert Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja Hva betyr resultatene for endring av praksis? Usikkert Styrker <ul style="list-style-type: none"> Tilsvarende funn i andre studier Studiedesign og follow-up Svakheter <ul style="list-style-type: none"> Hjerteinfarkt og MINOCA ble definert i henhold til <i>The Third Universal Definition of Myocardial Infarction</i>, etter start for studien publisert <i>The Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction</i>. Takotsubo syndrom ble diagnostisert ved ventrikulografi under KAG, men andre årsaket til MINOCA ble ikke undersøkt initialt. Da MINOCA-pasienter har færre risikofaktorer, kan noen ikke ha blitt vurdert for KAG, som kan resultere i at prevalensen underestimeres.
Konklusjon	Av alle pasienter som ble diagnostisert med hjerteinfarkt, var prevalensen av MINOCA 6,7 %. Sammenliknet med ikke-MINOCA pasienter, hadde MINOCA-pasienter færre tradisjonelle risikofaktorer for hjerte-/karsykdom.		
Land	Tyrkia		
År for datainnsamling	2018		
	Baseline karakteristika og sykehistorie ble registrert i journaldokument etter KAG. KAG-beskrivelse ble sendt til og vurdert av komité bestående av tre invasive kardiologer som var blindet for pasientene og deres klinikk. MINOCA-diagnosen ble bekreftet i alle tilfeller, bortsett fra to hvor diagnosen type I hjerteinfarkt ble satt. Statistiske analyser ble gjort ved hjelp av SPSS 20.0. Kontinuerte variabler ble rapportert ved gjennomsnitt og median, kategoriske variabler ble rapportert som prosentandel og antall tilfeller. Nominelle data ble sammenliknet ved bruk av Chi-kvadrat test eller Fisher's exact test. Andre tester som ble brukt var Kolmogorov-Smirnov test, Levene's test, Student's T-test og Mann-Whitney U test.		

Referanse:		Studiedesign: Kohortstudie	
Williams MJA, Barr PR, Lee M, et.al. Outcome after myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. Heart 2018;0:1-7. DOI:10.1136/heartjnl-2018-313665		Grade - kvalitet	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Å sammenlikne dødelighet og tilfeller av tilbakevendende hjerteinfarkt hos post-hjerteinfarktpasienter med obstruktiv koronarsykdom (CAD) og med MINOCA, sammenliknet med en alder- og kjønns-matchet kohort uten tidligere hjerte-/karsykdom (CVD).	Nasjonalt kohortstudie basert på analyse av pasienter med hjerteinfarkt som gjennomgikk koronar angiografi i perioden 01.11.13 og 31.10.15, fra All New Zealand Acute Coronary Syndrome – Quality Improvement (ANZACS QI) registry. Data fra hjerteinfarktregister ble aidentifisert og koblet sammen med nasjonale innleggelses- og dødsregistre. Hjerteinfarkt var definert i henhold til <i>Third Universal Definition of Myocardial Infarction</i> .	Av totalt 8305 pasienter med hjerteinfarkt, ble 897 (10,8 %) klassifisert som MINOCA-tilfeller. 7,1 % av tilfeller blant menn, og 19,3 % av tilfeller blant kvinner. Sammenliknet med pasienter med CAD, var MINOCA-pasienter signifikant yngre (63,1± 12,5 vs. 65,1±12 år) oftere kvinner (54,3% vs. 27,5%), ikke-røykere (46,0% vs. 42,1%), ikke-diabetikere (84,3% vs. 77,3%), lavere TC/HDL kolesterol (3,81±1,34 vs. 4,42±2,17), lavere LDL-kolesterol (2,53±1,15 vs. 2,72±1,2 mmol/L) og høyere SBP (143,3±27,2 vs. 141,0±27,2). De var også signifikant høyere sannsynlig å presentere med NSTEMI (90,0% vs. 64,2%), ha lavere rate hjertesvikt (5,8% vs. 9,4%), inn-hospitale dødsfall (0,2% vs. 1,5%), og høyere prevalens av normal venstre ventrikel ejsjonsfraksjon (56,6% vs. 43,7%). Den eneste signifikante forskjellen i prevalens av komorbiditet hos pasienter med MINOCA var høyere rate av lungesykdom (7,3% vs. 4,1%). Pasienter med MINOCA var mindre sannsynlig å bli behandlet med aspirin (90,4% vs. 97,2%), dobbelt platehemning (65,1% vs. 82,3%), statiner (89,8% vs. 95,8%), og trippel-terapi med statiner, platehemmer og ACEi/betablokker (74,9% vs. 89,7%). Sammenliknet med de ute tidligere kjent CVD, var justert HR for primær outcome (all-cause death or recurrent non-fatal MI) 7,81% (95% CI 6,64 – 9,19, p<0,001) hos de med obstruktiv CAD og 4,64% (95% CI 3,54-6,10, p<0,001) hos de med MINOCA. Kaplan-Meier all-cause mortalitet etter 2 år var 7,9% for de med obstruktiv CAD, hvor nesten halvparten var CVD-dødsfall (3,6% CVD død og 4,5% ikke-CVD død). Til sammenlikning var all-cause mortalitet i MINOCA-gruppen 4,9%, hvor ikke-CVD død utgjorde 4,5%.	Sjekkliste: - Formålet klart formulert? Ja - Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja - Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja - Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja - Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja - Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Usikkert - Var studien prospektiv? - Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja - Er det utført frafallsanalyser? Usikkert - Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja - Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Usikkert - Tror du på resultatene? Ja - Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja - Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja - Hva betyr resultatene for endring av praksis? Usikkert Styrker - Signifikante funn - Tilsvarende funn i andre studier Svakheter - Koronar stenosegrad ble visuelt vurdert av erfarne invasive kardiologer og ikke av kvantiterte målinger. - Informasjon fra intravaskulær koronar ultralyd ble ikke inkludert. - Kanskje ble noen av pasientene karakterisert med hjerteinfarkt, mens de egentlig hadde myokarditt, som kunne vært avdekket ved bruk av MRI. - Pasienter uten kjent CVD kan ha vært oftere klassifisert som ikke-CVD død, som kan ha ført til underestimert av CVD dødsrate i denne gruppen.
Konklusjon	Studiepopulasjonen inkluderte både de med STEMI og NSTEMI. Bare pasienter med hjerteinfarkt type 1 ble inkludert i studien. Pasienter med ikke-akutt koronarsyndrom, inkludert kardiomyopati og myokarditt ble ekskludert. Kriterier for MINOCA var stenosegrad <50 % i alle store koronarkar påvist ved koronar angiografi. Sammenlikningspopulasjonen var pasienter uten tidligere CVD, vurdert ved bruk av PREDICT programvare i samme tidsrom som studien foregikk.		
MINOCA forekommer hos en av ni pasienter og har et ugunstig utfall hos 11% innen 2 år. Pasienter med MINOCA hadde en HR for nytt hjerteinfarkttilfelle på 9,8 og for all-cause mortality på 2,5, sammenliknet med alder- og kjønns-matchet personer uten CVD. Pasienter med MINOCA hadde lavere rater av AKS-evidensbasert behandling, som potensielt kan resultere i økt antall tilfeller.	Utfall var enten død av CVD eller ikke-CVD, hvor død av CVD var definert som død assosiert med aterosklerotisk kardial, cerebral eller perifer vaskulær sykdom.		
Land			
New Zealand			
År for data innsamling	Data ble analysert ved bruk av SAS Statistical package, version 9.4. Kontinuerlige variabler er summert som gjennomsnitt og sammenliknet ved bruk av Students T-test. Kategoriske data er rapportert ved antall og prosent, sammenliknet ved bruk av Pearsons X ² test eller Fishers exact test. Analyse av overlevelse inkluderte Kaplan-Meier kurver. For å bestemme relativ risiko i de tre gruppene ble Cox regresjon brukt.		
2013-2015			

Referanse: Albrektsen G, Heuch I, Løchen ML, et.al. Lifelong Gender Gap in Risk of Incident Myocardial Infarction. The Tromsø Study. JAMA Intern Med. 2016;176(11):1673-1679. DOI:10.1001/jamainternmed.2016.5451			Studiedesign: Kohortestudie	
			Grade - kvalitet	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Å kartlegge forskjellen i risiko for akutt hjerteinfarkt mellom kvinner og menn, samt undersøke i hvilken grad kjønnsforskjeller kan forklares av ulike nivåer av kardiiovaskulære risikofaktorer.	Populasjonsbasert prospektiv studie med utgangspunkt i personer som deltok i Tromsøstudien minst én gang ved alder 20 år eller eldre, i perioden 1979 til og med 2008 (andre til sjette undersøkelse). Ved hver undersøkelse fylte deltakerne ut et spørreskjema som omhandlet demografisk og klinisk informasjon, samt livsstilsrelaterte faktorer. Blodtryksmålinger og blodprøver ble tatt samtidig som klinisk undersøkelse.	Totalt 2793 personer fikk diagnosen hjerteinfarkt i perioden 1979 til 2012, hvorav 886 kvinner og 1907 menn. Insidens ratio økte med alder hos begge kjønn, med lavere rater hos kvinner frem til 95-årsalder. Justert for alder og fødselsårskull var relativ risiko for hjerteinfarkt for menn vs. kvinner 2.72 (95% CI 2.50-2.96). Justering for HDL-kolesterol og total kolesterol hadde størst innvirkning på risikoestimater for kjønn, fulgt av diastolisk blodtrykk og røyking. Kjønnsforskjellen var fortsatt betydelig selv etter justering for disse faktorene (IRR 2.07; 95% CI 1.89-2,26). Menn hadde høyere risiko livet ut, men IRR ble redusert med økende alder (3.64 [95% CI 2.85-4.65], 2.00 [95% CI 1.76-2.28], og 1,66 [95% CI 1.42-1,95] henholdsvis for aldersgruppene 35-54 år, 55-74 år og 75-94 år. Justering for systolisk blodtrykk, diabetes, BMI og fysisk aktivitet hadde ingen betydelig innvirkning.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> - Formålet klart formulert? Ja - Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja - Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja - Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja - Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja - Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Usikkert - Var studien prospektiv? Ja - Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja - Er det utført frafallsanalyser? Usikkert - Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja - Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Ja - Tror du på resultatene? Ja - Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja - Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja - Hva betyr resultatene for endring av praksis? Usikkert 	
Konklusjon	Hovedutfall ved studien var hjerteinfarkt. Alle deltakere i Tromsøundersøkelsen ble vurdert til å være i risiko for hjerteinfarkt fra alder 35 år og eldre, eller fra første deltakelse ved høyere alder, frem til første hjerteinfarktdiagnose, utvandring, død eller date for studiens slutt. Totalt 33 997 personer ble inkludert i studien, hvor 51% var kvinner. Median oppfølgingstid var 17,6 år.			
	Modifed World Health Organization – MORGAM diagnostiske kriterier for hjerteinfarkt ble brukt, basert på klinikk, EKG-funn, kardiiale biomarkører og obduksjonsrapporter. Diagnoser ble identifisert ved å koble data fra Tromsøstudien med aktuelle diagnosekoder i utskrivelsesregistret ved UNN. En uavhengig komité validerte diagnoser basert på pasientjournaler, obduksjonsrapporter og dødsattester.			
Land				
Norge				
År data innsamling				
1979-2012			Styrker: <ul style="list-style-type: none"> - Studiedesign og størrelse på studiepopulasjon - Tilsvarende funn gjort i andre studier - Risikofaktorer ble vurdert gjennom oppfølgingstiden, slik variasjon i eksposisjon kunne tas i betraktning og minimere misklassifikasjonsbias. Svakheter: <ul style="list-style-type: none"> - Enkelte funn kan være relatert til et lite utvalg eldre mennesker som var veldig spreke (seleksjonsbias). - Informasjon om alkohol var ufullstendig i studien 	

Referanse:			Studiedesign: Kohortestudie
Jortveit J, Govatsmark RES, Langørgen J, et.al. Kjønnforskjeller i utredning og behandling av hjerteinfarkt. Tidsskr Nor Legeforen nr. 14-15.2016;136:1215-22.			Grade - kvalitet
			Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Å undersøke om det foreligger forskjeller i utredning, behandling, komplikasjoner og overlevelse mellom kvinner og menn med ST-elevasjonsinfarkt og ikke-ST-elevasjonsinfarkt innlagt i norske sykehus i perioden 2013-2014.	Alle pasienter med diagnosen akutt hjerteinfarkt innlagt i alle norske sykehus fra 01.01.13 til 31.12.14 og registrert i Norsk hjerteinfarktregister ble inkludert i denne studien. Kun pasienter med norsk fødselsnummer ble inkludert. Data fra registret ble benyttet til å analysere forskjeller i utredning, behandling, komplikasjoner og overlevelse hos kvinner og menn i ulike aldersgrupper.	Totalt 26 447 hjerteinfarkt ble registrert i Norsk hjerteinfarktregister i 2013-2014, fordelt på 24 820 ulike pasienter. Andelen type 1 hjerteinfarkt var 81%. Av alle registrerte hjerteinfarkt ble 25% klassifisert som STEMI og 72% som NSTEMI, 3% var ikke klassifiserbare. Andelen kvinner var 29% for STEMI og 39% for NSTEMI. Gjennomsnittsalderen ved hjerteinfarkt var 77,2 år for kvinner og 69,4 år for menn. Både kvinner med STEMI og NSTEMI var signifikant eldre enn mennene.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> - Formålet klart formulert? Ja - Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja - Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja - Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja - Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja - Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet? Usikkert - Var studien prospektiv? Ja - Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja - Er det utført frafallsanalyser? Usikkert - Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja - Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? Ja - Tror du på resultatene? Ja - Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Ja - Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja - Hva betyr resultatene for endring av praksis? Forhåpentligvis at rutiner og retningslinjer gjennomgås, slik at kvinner og menn får lik utredning og behandling.
Konklusjon			
Færre kvinner enn menn ble utredet med koronar angiografi ved akutt hjerteinfarkt og kvinner fikk sjeldnere enn menn anbefalt sekundærprofylaktisk medikasjon. Årsaken til kjønnforskjellen er ikke kjent, men komorbiditet og mulig større risiko for bivirkninger hos kvinner kan være medvirkende faktorer. Ulike oppfatninger hos behandlende leger kan også ha hatt en betydning.	Registrering av alle pasienter innlagt i norske sykehus med akutt hjerteinfarkt i Norsk hjerteinfarktregister er lovpålagt, og registreringen krever ikke pasientsamtykke. Norsk hjerteinfarktregister følger den tredje universelle definisjonen av hjerteinfarkt for diagnosen akutt hjerteinfarkt (gjeldende på daværende tidspunkt). Hjerteinfarkt med symptomdebut \leq 28 dager før sykehusinnleggelse ble registrert som akutt hjerteinfarkt i henhold til den internasjonale statistiske klassifikasjonen. Alle hjerteinfarkt ble klassifisert som type 1-5. Resultater presenteres for alle typene samlet. Infarktene ble også klassifisert som STEMI eller NSTEMI basert på EKG-forandring ved inntak.	Koronar angiografi (KAG) ble utført ved 84% av STEMI-pasientene, og ved 54% av NSTEMI-pasientene. Færre kvinner enn menn ble utredet med KAG ved NSTEMI. Færre kvinner enn menn fikk påvist signifikant koronar stenose ved KAG både ved STEMI og NSTEMI. Hos pasienter med påvist signifikant koronar stenose var det ingen kjønnforskjell i andel som fikk utført PCI. Færre kvinner enn menn med NSTEMI ble utskrevet med sekundærprofylaktiske medikamenter, spesielt statiner. Det forelå ingen kjønnforskjell i bruken av antikoagulasjon ved utskrivning.	
Land			
Norge		Hjertesvikt var hyppigste komplikasjon til hjerteinfarkt og var vanligst hos de eldste pasientene. Noen flere menn enn kvinner opplevde ventrikkelflimmer/-takykardi de første to døgn etter infarkt.	
År for datainnsamling	Alle pasienter ble fulgt til død eller til 30.06.15.		
2013-2014	Statistiske analyser er gjort i SPSS versjon 21 og STATA versjon 14, ved bruk av t-tester, chi-kvadrattester og cox regresjon.	Det var ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom kvinner og menn $<$ 80 år. Kvinner $>$ 80 år hadde bedre overlevelse enn menn ved NSTEMI. Ved STEMI var det også kjønnforskjell i overlevelse i aldersgruppen $>$ 80 år, men etter aldersjustering var forskjellen ikke lengre tilstede.	Styrker: <ul style="list-style-type: none"> - Tilsvarende funn gjort i andre studier - Studiedesign og populasjonsstørrelse Svakheter: <ul style="list-style-type: none"> - Har ikke undersøkt forskjeller på sykehusnivå, ulike behandlingstradisjoner kan ha hatt betydning. - Begrensninger ved Norsk hjerteinfarktregister og dataanalysen. Kun hjerteinfarkt som førte til sykehusinnleggelse ble registrert. Noen sykehus leverte ikke fullstendige data, samt usikkerhet rundt ulik registrering av samme variabel.

