

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

tere storforbrugere af alkohol end personer med *ADHIC*-hurtig alkoholomsætning. Som forventet var størrelsen af effektmålene for *ADHIC* mindre end for *ADH1B*, men den høje forekomst af *ADHIC-2* taget i betragtning er det ikke desto mindre et interessant fund. Indflydelsen af *ADHIC-2* på livstidsforbruget af alkohol kan være betydeligt. Vores resultater tyder også på, at forskellen i forekomsten af *ADH1B-2* delvist kan forklare, hvorfor personer af europæiske oprindelse drikker mere alkohol end asiater.

Mekanismen bag vores resultater er sandsynligvis, at forskellen i aktivitet af de enzymer, der kodes fra *ADH1B*- og *ADHIC*-variationerne resulterer i intraindividuelle forskelle i alkoholomsætningen, og at personer med hurtig alkoholomsætning med et givet alkoholforbrug får højere koncentration af acetaldehyd og dermed flere ubehagelige symptomer end personer med langsom alkoholomsætning.

Vores data tyder altså på, at alkoholdrikkevaner og alkoholisme delvist kan prædikteres fra *ADH1B*- og *ADHIC*-genotyperne. Resultater for mænd og kvinder var sammenlignelige, og som forventet var effekterne af *ADH1B* større end effekterne af *ADHIC*.

Korrespondance: Janne S. Tolstrup, Center for Alkoholforskning, Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet, 1399 København K.
E-mail: jst@niph.dk

Antaget: 17. januar 2008
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelse: Dette studie blev støttet af Forskerskolen for Folkesundhedsvidenskab, Helsefonden, Indenrigs- og Sundhedsministeriet, Hjerteforeningen og Sundhedsstyrelsen.

This article is based on a study first reported in the *Pharmacogenomics Journal* 2007, okt 9 (Epub ahead of print).

Litteratur

1. Saccone NL, Kwon JM, Corbett J et al. A genome screen of maximum number of drinks as an alcoholism phenotype. *Am J Med Genet* 2000;96:32-7.
2. Bosron WF, Li TK. Genetic polymorphism of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. *Hepatology* 1986;6:502-10.
3. Zintzaras E, Stefanidis I, Santos M et al. Do alcohol-metabolizing enzyme gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? *Hepatology* 2006;43: 352-61.
4. Schnohr P, Jensen G, Lange P et al. The Copenhagen City Heart Study – Østerbromundersøgelsen. Tables with data from the third examination 1991-94. *Eur Heart J (suppl)* 2001;3:H1-H83.
5. Pokorny AD, Miller BA, Kaplan HB. The brief MAST: a shortened version of the Michigan Alcoholism Screening Test. *Am J Psychiatry* 1972;129:342-5.
6. Li SS, Khalid N, Carlson C et al. Estimating haplotype frequencies and standard errors for multiple single nucleotide polymorphisms. *Biostatistics* 2003; 4:513-22.
7. Toozé JA, Grunwald GK, Jones RH. Analysis of repeated measures data with clumping at zero. *Stat Methods Med Res* 2002;11:341-55.
8. Walter SD. Calculation of attributable risks from epidemiological data. *Int J Epidemiol* 1978;7:175-82.

Kønsforskel i apopleksidødelighed – kvinder overlever bedre end mænd – sekundærpublikation

Overlæge Tom Skyhøj Olsen,
ph.d-studerende Christian Dehlendorff &
lektor Klaus Kaae Andersen

Hvidovre Hospital, Afdeling for Neurorehabilitering,
Apopleksiafsnittet, og
Danmarks Tekniske Universitet,
Informatik og Matematisk Modellering

Resume

I Det Nationale Indikatorprojekt registreredes 39.484 patienter med apopleksi; 48% var kvinder, og 52% var mænd. Mediantid fra apopleksidebut til indlæggelse var en dag, median opfølgning var 1,5 år. En multivariat overlevelsesanalyse viste, at kvinder generelt havde en mindre risiko for død efter apopleksi end mænd, om end risikoen var tidsafhængig. Kvinders mindre risiko for død var til stede allerede efter første dag som udtryk for kvinders bedre overlevelseskraft. Analysen viste yderligere, at kvinder, der overlever apopleksi, lever længere end mænd.

Kvinder lever længere end mænd. Alligevel har man i de fleste studier ikke fundet nogen forskel mellem mænd og kvinder i dødeligheden efter apopleksi [1], og i enkelte studier har man ligefrem fundet højere dødelighed hos kvinder [2]. Man kan imidlertid ikke umiddelbart sammenligne mænd og kvinder, hvad angår apopleksi. Kvinder er ældre end mænd, når de rammes, og de rammes generelt også af sværere apopleksier [3]. Herudover forekommer risikofaktorerne for apopleksi tidligere hos mænd end hos kvinder [3].

Eftersom apopleksiens sværhedsgrad er relateret til både køn og overlevelse [3], er det en konfounder, som skal inddrages, når man skal undersøge kvinders og mænds overlevelse efter apopleksi. Netop denne parameter indgår kun i et fåtal af de undersøgelser, der foreligger på området [3].

I Det Nationale Indikatorprojekt (NIP) har man siden 2001 registreret alle indlæggelser i Danmark for apopleksi, både hvad angår risikofaktorprofil og apopleksiens sværhedsgrad [4]. Derfor giver NIP en enestående mulighed for at besvare

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Estimer for sammenhæng (odds-ratio) mellem køn og risikofaktorer fra multipel logistisk regression. Estimer for relativ risiko (*hazard ratio*) med hensyn til overlevelse fra en Poisson-regressionsmodel med tidsvarierende *hazard ratio* for køn. For samtlige estimer er kvinder sat som reference.

Risikofaktor	Kvinder				Mænd				Odds-ratio ^a (p-værdi) 95% konfidensinterval	Hazard-ratio (p-værdi) 95% konfidensinterval
	n	%	døde	%	n	%	døde	%		
<i>Køn</i>										
Kvinde	18.947	100,0	5.847	30,9	–	–	–	–	–	0,748 ^b (<0,001)
Mand	–	–	–	–	20.537	100,0	5.339	26,0	–	0,782-0,886
<i>Alkoholforbrug</i>										
Over 14/21 genstande/uge	532	19,6	111	20,9	2.182	80,4	442	20,3	2,660 (<0,001)	1,220 (0,001)
Under 14/21 genstande/uge	14.453	48,6	3.724	25,8	15.306	51,4	3.507	22,9	2,350-3,012	1,801-1,378
<i>Rygning</i>										
Ja	7.693	37,4	1.706	22,2	12.898	62,6	2.856	22,1	2,046 (<0,001)	1,191 (<0,001)
Nej	6.841	60,6	1.882	27,5	4.443	39,4	1.003	22,6	1,928-2,170	1,117-1,270
<i>Diabetes mellitus</i>										
Ja	2.207	42,3	800	36,2	3.010	57,7	883	29,3	1,275 (<0,001)	1,294 (<0,001)
Nej	15.425	48,6	4.388	28,4	16.343	51,4	3.973	24,3	1,170-1,391	1,189-1,408
<i>Myokardieinfarkt</i>										
Ja	1.271	34,7	526	41,4	2.390	65,3	827	34,6	2,013 (<0,001)	1,280 (<0,001)
Nej	15.936	48,9	4.428	27,8	16.648	51,1	3.868	23,2	1,814-2,233	1,172-1,399
<i>Arteriel hypertension</i>										
Ja	8.688	49,6	2.428	27,9	8.827	50,4	2.171	24,6	0,804 (<0,001)	0,931 (0,020)
Nej	8.516	45,9	2.564	30,1	10.038	54,1	2.471	24,6	0,760-0,852	0,877-0,989
<i>Claudicatio intermittens</i>										
Ja	569	38,9	184	32,3	895	61,1	294	32,8	1,015 (0,834)	1,324 (<0,001)
Nej	15.062	47,4	4.049	26,9	16.733	52,6	3.761	22,5	0,884-1,165	1,170-1,499
<i>Tidligere apopleksi</i>										
Ja	3.847	45,1	1.497	38,9	4.692	54,9	1.560	33,2	1,231 (<0,001)	1,149 (<0,001)
Nej	13.673	48,3	3.643	26,6	14.607	51,7	3.270	22,4	1,147-1,321	1,074-1,229
<i>Atrieflimren</i>										
Ja	3.442	54,6	1.673	48,6	2.858	45,4	1.147	40,1	1,032 (0,458)	1,285 (<0,001)
Nej	14.098	46,4	3.507	24,9	16.283	53,6	3.630	22,3	0,949-1,122	1,197-1,380
<i>Apopleksitype</i>										
Intracerebral blødning	1.983	49,7	1.045	52,7	2.010	50,3	921	45,8	1,128 (0,026)	1,582 (<0,001)
Infarkt	16.964	47,8	4.802	28,3	18.527	52,2	4.418	23,8	1,014-1,254	1,454-1,734
Scandinavian Stroke Scale	–	–	–	–	–	–	–	–	– ^c	0,466 ^d (<0,001)
Alder	–	–	–	–	–	–	–	–	– ^e	2,868 ^f (<0,001)

a) Multipel logistisk regression.

b) Forudsat proportional hazard ratio i en Cox-model, se Figur 1 for tidsvarierende hazard ratio.

c) Sammenhæng mellem køn og Scandinavian Stroke Scale (SSS)-score er ikke-lineær og odds-ratio (OR) er således ikke angivet.

d) Sammenhæng mellem køn og SSS-score er ikke-lineær, og OR er således ikke angivet.

e) Sammenhæng mellem køn og alder er ikke-lineær, og OR er således ikke angivet.

f) Hazard ratio er givet for en ændring i alder fra 62 år til 80 år svarende til interkvartilafstanden.

spørgsmålet: Er der en forskel på mænds og kvinders overlevelseskraft efter apopleksi?

Materiale og metoder

Undersøgelsen er baseret på indberetninger til NIP [4] om patienter med akut apopleksi indlagt på danske hospitaler i perioden fra den 1. marts 2001 til den 15. februar 2007. I NIP registreres alder, køn, apopleksiens sværhedsgrad målt med Scandinavian Stroke Scale (SSS), 0-58 og den kardiovaskulære risikoprofil: alkoholforbrug, rygning, diabetes, atrieflimren (AF), myokardieinfarkt, hypertension, tidligere apopleksi og claudicatio intermittens. Med computertomografi (CT) skelnedes der mellem iskæmisk og hæmorrhagisk apopleksi. Apopleksi blev defineret på baggrund af WHO's klassifikation. For patienter med multiple registreringer benyttedes kun første registrering. Patienter med transitorisk cerebral iskæmi

og subaraknoidalblødning blev ikke inkluderet. Patienter <40 år og patienter, for hvem der ikke forelå CT (1,1%), blev ikke inkluderet.

Overlevelse blev registreret via Det Centrale Personregister (opfølgning indtil fem år efter apopleksien, median: 1,5 år). Undersøgelsen er godkendt af NIP og Datatilsynet.

Statistik

Kønsforskelle for apopleksipatienter med hensyn til alder, SSS-score og risikofaktorer blev analyseret i en multipel logistisk regressionsmodel. Dernæst blev faktorer, der har potentiel betydning for levetiden hos apopleksipatienter, analyseret i en overlevelsesanalyse. Formålet med overlevelsesanalysen var at belyse en eventuel kønsforskel med hensyn til overlevelse korregeret for alder, SSS-score og risikofaktorer. Særlig opmærksomhed blev lagt på at belyse, om *hazard ratio* (HR)

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

for køn kunne tænkes at være tidsvarierende (dvs. ikke konstant). Til formålet blev der anvendt en Poisson-regressionsmodel. Alle statistiske hypoteser blev vurderet ud fra *likelihood ratio tests* ved 5% signifikansniveau.

Resultater

I alt blev der inkluderet 39.484 patienter; 18.947 (48%) var kvinder, og 20.537 (52%) var mænd. Kvinderne var ældre end mændene (gennemsnit: 75,3 år versus 70,3 år; $p < 0,001$) og havde sværere apopleksier udtrykt ved SSS-score (39,5 versus 43,3; $p < 0,001$). Mediantid fra apopleksistart til indlæggelse var en dag.

I en multipel regressions-model, hvor der blev korrigeret for alder, apopleksiens sværhedsgrad (SSS) og type samt risikofaktorer for apopleksi, var kvinders forbrug af alkohol og tobak mindre end mændenes, og hos kvinderne forekom diabetes, myokardieinfarkt, tidligere apopleksi og hjerneblødning mindre hyppigt end hos mændene (**Tabel 1**).

I observationsperioden døde 5.847 (30,9%) kvinder og 5.339 (26,0%) mænd. Syv-, 30- og 90-dages ukorrigeret *case-fatality*-raterne for kvinder og mænd var hhv. 6,6% versus 5,1%, 12,1% versus 9,1% og 18,9% versus 15,1%, hvilket umiddelbart tydede på, at mænd har en bedre overlevelse end kvinder.

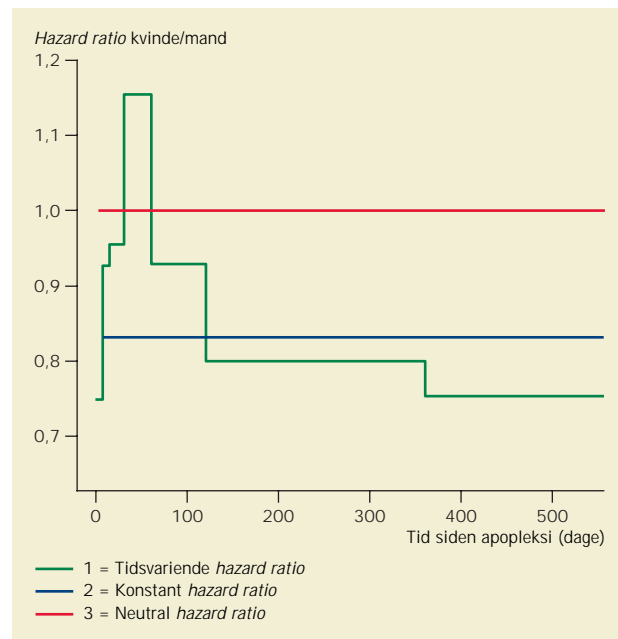
I en multivariat overlevelsesanalyse, hvor der blev korrigeret for alder, apopleksiens sværhedsgrad og type (iskæmi/blødning) samt risikofaktorerne, fandt vi imidlertid, at kvinder generelt (dvs. proportionelt) havde en mindre risiko for død efter apopleksi (HR: 0,83; konfidensinterval (KI): 0,78-0,89, $p < 0,001$). Andre determinanter for død var stigende apopleksisværhedsgrad, større alkoholforbrug, diabetes, claudicatio intermittens, tidligere apopleksi og AF.

Imidlertid viste det sig, at risikoforholdet mellem de to køn var tidsafhængig, dvs. ikke kunne antages at være konstant. **Figur 1** viser den tidsafhængige HR for køn. Kvinders overlevelse var bedre end mænds i den første måned efter apopleksien – initialt var HR 0,75. I de næstfølgende to måneder ændredes billedet, således at mænds overlevelse var bedre end kvinders. Siden hen var kvinders overlevelse til enhver tid i observationsperioden bedre end mændenes. Betragtes de første 150 dage efter apopleksien som helhed, var HR for kvinder i forhold til mænd 0,92 (95% KI: 0,85-0,99), hvilket samlet set indikerer en bedre overlevelse for kvinder end for mænd i de første 150 dage efter apopleksien.

Undersøgelsens konklusion ændredes ikke ved kun at inkludere patienter, der var indlagt inden for det første døgn efter apopleksien (63%), i analysen.

Diskussion

I undersøgelsen var der tre hovedfund: 1) Kvinder er bedre til at overleve apopleksi end mænd, dvs. deres overlevelseskraft er større end mænds, 2) overlevende kvinder lever længere end mænd, og 3) kvinder, der overlever apopleksier, som



Figur 1. Hazard ratio som funktion af tid efter apopleksi (grøn linje). En stærk tidsvarierende hazard ratio ses i de første 150 dage efter apopleksi, hvorefter den aftager konstant med tiden, hvilket svarer til, at sandsynligheden for at dø falder mere for kvinder end for mænd. En tidskonstant hazard ratio fra en Cox-model er vist som reference (mørkeblå linje). Den røde linje indikerer Hazard-ratio svarende til 1, dvs. ingen kønsforskel. Statistik for tilfælde med komplet datasæt: $n = 22.222$, gennemsnitsalder: 72,7 år, gennemsnits Scandinavian Stroke Scale: 41,4, andel kvinder: 46,8%.

mænd dør af, er vulnerable, og derfor dør en del af disse kvinder i løbet af de første par måneder efter apopleksien. Herved reduceres nettoresultatet af kvinders bedre overlevelseskraft uden dog helt at elimineres.

Kvinders større overlevelseskraft

Allerede i apopleksiens første døgn var kvinders justerede mortalitetsratio 25% mindre end mændenes. Det tager vi som udtryk for, at kvinder generelt har en større overlevelseskraft end mænd. Vores undersøgelse kan ikke afdække årsagen til kvinders større overlevelseskraft, men kvindelige kønshormoner spiller næppe en overordnet rolle, eftersom fundet var aldersuafhængigt, og størstedelen af kvinderne i undersøgelsen var postmenopausale (95% > 50 år). Vi kender ikke til andre undersøgelser, hvori man dokumenterer kønsforskelle i overlevelseskraft, hvad angår apopleksi. Mortalitet som følge af infektiøse og parasitære sygdomme er imidlertid højere for mænd end for kvinder [5], ligesom der er holdepunkter for, at kvinder, hvad angår malign sygdom, har en prognostisk fordel [6]. Endelig er kvinders samlede mortalitet generelt lavere end mænds over hele livsforløbet [7].

»Prisen« for kvinders større overlevelseskraft

Kvinders initialt lavere justerede mortalitet forblev lavere end mændenes i den første måned efter apopleksien. Forskellen mellem kvinder og mænd indsnævredes dog i hele for-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

løbet, og efter en måned reverseredes forholdet, således at kvindernes mortalitet oversteg mændenes, og forskellen øgedes yderligere i løbet af den anden måned efter apopleksien. Herefter faldt kvindernes justerede mortalitetsratio igen, og efter fire måneder var den igen lavere end mændenes, og den forblev lavere i resten af livsforløbet. Vi tolker fundet som udtryk for, at nogle kvinder overlever apopleksier, som trods alt ikke er forenelige med livets beståen, hvorfor de blot dør på et senere tidspunkt af komplikationer. Man kan udtrykke det som »prisen« for kvindernes bedre overlevelseskraft (*toll of survival advantage*). Skønt *toll of survival advantage* delvist udligner fordelene ved kvindernes bedre overlevelseskraft, tilbagestår der alligevel en nettogevinst, idet kvinde/mand-HR var 0,92 for de første 150 dage efter apopleksien.

Hidtidige undersøgelser af kønsspecifikke forskelle i overlevelsen efter apopleksi har givet varierende resultater. I WHO-MONICA-undersøgelserne [2] var den alderskorrigerede 28-dages-dødelighed efter apopleksi større hos kvinder end hos mænd, men der korrigeredes ikke for forskelle i risikofaktorprofil og apopleksisværhedsgrad. I den velbeskrevne Rochester-population [8], hvor sværhedsgraden bestemtes retrospektivt fra journalmateriale, var der ikke forskel i mænds eller kvinders dødelighed tre måneder efter en apopleksi.

Kvindernes længere levetid

De kvinder, der overlevede de første fire måneder efter apopleksien, levede væsentligt længere end mændene, og forskellen mellem kønnene øgedes jævnt over hele opfølgingsperioden. Til trods for kvindernes længere levetid har man i andre undersøgelser sædvanligvis ikke fundet forskel i den kønsspecifikke langtidsoverlevelse efter apopleksi [9]; kun i få undersøgelser har man rapporteret om en bedre overlevelse hos kvinderne [3]. Vores fund er i overensstemmelse med kvinders velkendte længere levetid, som blandt andet hænger sammen med, at kvinder rammes af kardiovaskulær sygdom senere i livet end mænd gør [10].

Konklusion

Vi har undersøgt sammenhængen mellem køn og død hos 39.484 patienter med apopleksi. Populationen var selekteret, idet ca. 25% af den samlede danske apopleksipopulation ikke blev registreret. Alligevel mener vi, at vore konklusioner ikke er genstand for bias: for 22.222 patienter var der et komplet datasæt, og alle aldre, sværhedsgrader og risikoprofiler var repræsenteret i et sådant antal, at sandsynligheden for bias er lille.

Vores undersøgelse viser, at kvinder lever længere efter apopleksi. Nok fordi kvinder generelt er bedre til at undgå kardiovaskulære sygdomme, som rammer dem senere i livet, end de rammer mændene – også selv om de er ramt af apopleksi. Kvinder er imidlertid også bedre til at overleve apopleksi. Det må tages som udtryk for, at kvinder besidder

en større overlevelseskraft end mænd, og det medvirker også til kvinders generelt længere levetid.

Korrespondance: Tom Skyhøj Olsen, Apopleksiafsnittet, Afdeling for Neurorehabilitering, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre.
E-mail: tom.skyhoej.olsen@hvh.regionh.dk

Antaget: 22. februar 2008
Interessekonflikter: Ingen

This article is based on a study first reported in *Neuroepidemiology* 2007;29:218-25.

Litteratur

1. Truelsen T, Grønbaek M, Schnohr P et al. Stroke case fatality in Denmark from 1977 to 1992: The Copenhagen City Heart Study. *Neuroepidemiology* 2002;21:22-7.
2. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K et al. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA Project. *Stroke* 1995;26:361-7.
3. Andersen MN, Andersen KK, Kammersgaard LP et al. Sex differences in stroke survival: 10-year follow-up of the Copenhagen Stroke Study cohort. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005;14:215-20.
4. Mainz J, Krog BR, Bjørnshave B et al. Nationwide continuous quality improvement using clinical indicators: the Danish National Indicator Project. *Int J Qual Health Care* 2004;16(suppl 1):145-50.
5. Owens IPF. Sex differences in mortality rates. *Science* 2002;297:2008-9.
6. Stidham KR, Johnson JL, Seigler HF. Survival superiority of females with melanoma. *Arch Surg* 1994;129:316-24.
7. Kruger DJ. Sexual selection and the male:female mortality ratio. *Evolut Psychol* 2004;2:66-85.
8. Vernino S, Brown RD, Sejvar JJ et al. Cause-specific mortality after first cerebral infarction. *Stroke* 2003;34:1828-32.
9. Kiyohara Y, Kubo M, Kato I et al. Ten-year prognosis of stroke and risk factors for death in a Japanese community. The Hisayama study. *Stroke* 2003;34:2343-8.
10. Williams RI, Fraser AG, West RR. Gender differences in management after acute myocardial infarction: not 'sexism' but a reflection of age at presentation. *J Public Health* 2004;26:259-63.