

Lavere mortalitet hos patienter med apopleksi og atrieflimren behandlet med antikoagulans.

Resultater fra det Nationale Indikator Projekt (NIP) – sekundærpublikation

Lektor Klaus Kaae Andersen & overlæge Tom Skyhøj Olsen

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

Resume

I det Nationale Indikator Projekt registreredes 1.909 patienter med apopleksi og atrieflimren (AF) uden kontraindikationer mod antikoagulans (AK). Instituering af AK-behandling foretaget hos 60,2% var signifikant associeret med alder og apopleksiens sværhedsgrad. I en *Cox proportional hazard*-regressionsmodel var risiko for død næsten fordoblet hos patienter, der ikke fik AK-behandling (*hazard-ratio*: 1,91, 95% konfidensinterval: 1,44-2,52). Undersøgelsen tyder på, at især ældre mennesker med apopleksi og AF underbehandles, og at det forøger mortaliteten.

Patienter, der har apopleksi og atrieflimren (AF) anbefales antikoagulans (AK)-behandling med coumarinderivater, som reducerer risikoen for ny apopleksi med ca. to tredjedele [1]. Baggrunden er to randomiserede studier, hvori man dog inkluderede relativt unge patienter (gennemsnitsalder 71-72 år) med lette apopleksier [2, 3]. Imidlertid er en tredjedel af alle patienter med apopleksi mere end 80 år, og flere end halvdel af alle apopleksipatienter, der samtidig har AF, er mere end 80 år [4]. Patienter med AF har desuden væsentlig sværere apopleksier end patienter uden AF har [4].

I perioden fra marts 2001 til august 2005 registreredes 21.791 patienter med akut apopleksi i det Nationale Indikator Projekt (NIP) [5], af disse havde 3.670 iskæmisk apopleksi i kombination med AF.

Undersøgelsen havde to formål. Dels at finde faktorer, der havde betydning for iværksættelse af forebyggende AK-behandling, dels at finde ud af, hvilken indflydelse AK-behandling havde for overlevelsen efter apopleksien.

Materiale og metoder

Undersøgelsen er baseret på indberetninger til NIP [5] af patienter, der blev indlagt på danske hospitaler med akut apopleksi i perioden fra den 1. marts 2001 til den 15. november 2005. For hver patient registreredes alder, køn og apopleksiens sværhedsgrad målt med *Scandinavian Stroke Scale* (SSS, 0-58), den kardiiovaskulære risikoprofil (alkohol, ryg-

ning, diabetes (DM), AF, myokardieinfarkt, hypertension, tidligere apopleksi og claudicatio intermittens), og der blev foretaget computertomografi (CT). Apopleksi defineredes på baggrund af WHO's klassifikation. Patienter med transitorisk cerebral iskæmi (TCI), subaraknoidalblødning, patienter yngre end 40 år og patienter, for hvem der ikke forelå resultater af CT (1,1%) blev ikke inkluderet.

Initiering eller videreførelse af tromboseprofylakse inkl. AK-behandling blev registreret. Patienter, hos hvem AK-behandling af den rapporterende læge blev anset for at være kontraindiceret (risiko for gastrointestinal blødning, malignitet, kritisk tilstand, faldrisiko, demens, insufficient compliance etc.), blev registreret. Vi ekskluderede efterfølgende patienter med kontraindikation til AK-behandling. Undersøgelsen vedrører derfor kun patienter, der havde iskæmisk apopleksi og AF, og hos hvem der ikke var registreret kontraindikation mod AK-behandling. Overlevelse registreredes via Det Centrale Personregister (opfølgning indtil fire år efter apopleksien, median 1,2 år). Undersøgelsen er godkendt af NIP og Datatilsynet.

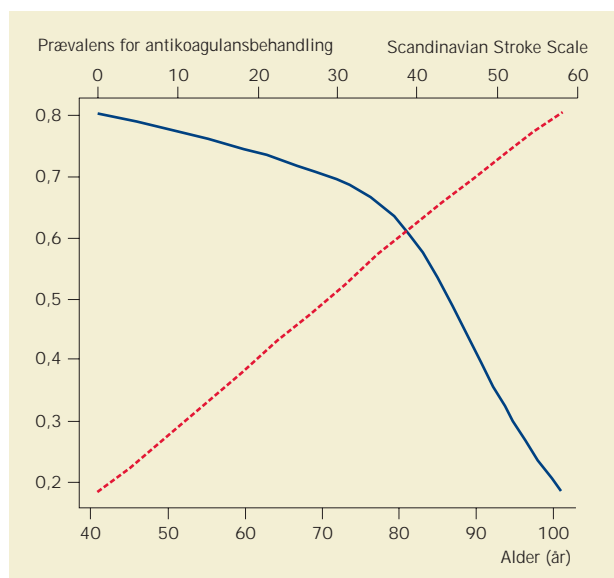
Statistik

Risikoprofil for patienter i og uden for AK-behandling blev sammenlignet ved brug af en generaliseret additiv regressionsmodel. Faktorer med potentiel betydning for overlevelse hos apopleksipatienter med AF blev analyseret i en overlevelsesanalyse ved brug af den semiparametriske *Cox proportional hazard*-regressionsmodel. I overlevelsesanalysen var hovedformålet således at belyse en eventuel effekt af AK-behandling korigeret for de øvrige risikofaktorer og konfoundere. Da patienterne først blev inkluderet i analysen på tidspunktet for apopleksitilfældet, var overlevelsesanalysen baseret på venstretrunkering. Alle statistiske hypoteser blev vurderet ud fra *likelihood ratio test* ved 5% signifikansniveau.

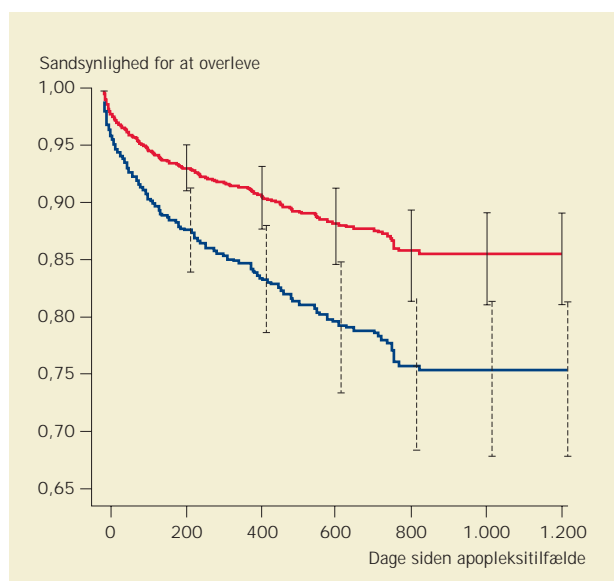
Resultater

I alt 22.179 patienter havde iskæmisk apopleksi, heraf havde 3.670 (16,5%) AF. Hos 1.909 (52%) blev der ikke registreret kontraindikationer til AK-behandling. AK-behandling blev påbegyndt hos 1.149 patienter (60,2%), mens 760 (39,8%) ikke fik AK-behandling. Patienter, som fik AK-behandling, var yngre ($76,7 \pm 9,5$ vs. $80,7 \pm 9,0$ år, $p < 0,0001$) og havde lettere apopleksier (SSS: $42,0 \pm 15,0$ vs. $33,6 \pm 18,2$, $p < 0,0001$) end pa-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION



Figur 1. Prævalens for antikoagulansbehandling som funktion af apopleksiens sværhedsgrad (Scandinavian Stroke Scale/stiplotet rød) og alder (blå). Fra Stroke (2007;38:259-63) med tilladelse.



Figur 2. Overlevelseskurver stratificeret efter antikoagulans (AK)-behandling med angivelse af 95% konfidensintervaller: + AK-behandling (rød), - AK-behandling (blå). Fra Stroke (2007;38:259-63) med tilladelse.

tienter, der fik AK-behandling. Mortalitet hos patienter i AK-behandling var 18,9% vs. 45,2% hos patienter uden behandling.

I en multipel regressionsmodel fandtes kun alder, apopleksiens sværhedsgrad (SSS) og claudicatio intermittens at være signifikant associerede til påbegyndelse af AK-behandling. Øvrige faktorer var uden signifikant betydning.

Påbegyndelse af AK-behandling som funktion af alder fremgår af Figur 1. AK-behandling blev initieret hos ~75-80% af patienterne under 60 år, men hos mindre end 65% af patienter over 80 år. Sammenhængen mellem apopleksiens svær-

hedsgrad og påbegyndelse af AK-behandling fremgår ligeledes af Figur 1.

En *Cox proportional hazard*-regression blev udført mhp. identifikation af faktorer med betydning for overlevelse hos apopleksipatienter med AF. Alder og apopleksiens sværhedsgrad var de stærkeste prædiktorer af levetid; sandsynligheden for død var mindst hos yngre personer og hos patienter med lette apopleksier. Risikoen for død var næsten fordoblet hos patienter, der ikke kom i AK-behandling (*hazard ratio* (HR): 1,91, 95% konfidensinterval (KI): 1,44 til 2,52). Øvrige faktorer i analysen, fraset DM (HR: 0,61; 95% KI: 0,42-0,89), var ikke signifikante. Overlevelseskurver for patienter, der havde fået AK-behandling, og patienter, der ikke havde fået AK-behandling, ses i Figur 2. Patienter, der døde under hospitalsindlæggelsen, blev inkluderet i analysen. Når disse patienter (8% af alle indlæggelser) blev udeladt fra analysen, var HR noget lavere, 1,74, (95% KI: 1,26-2,39).

Diskussion

Undersøgelsens resultater tyder på, at AK-behandling af patienter med iskæmisk apopleksi og AF fører til en halvering af dødeligheden efter det apoplektiske *insult*. Der er solid evidens for, at AK-behandling reducerer risikoen for nye apopleksier hos patienter med AF og lette apopleksier eller TCI [2, 3]. Resultaterne tyder på, at en lignende effekt også fås ved AK-behandling af ældre patienter med sværere iskæmiske apopleksier. Gennemsnitsalderen i de to eneste randomiserede undersøgelser var 71-72 år [2, 3], hvorimod gennemsnitsalderen hos patienter, der fik AK-behandling i vores undersøgelse, var 77 år. Det tyder således på, at den forebyggende effekt af AK-behandling hos patienter med iskæmisk apopleksi og AF er uafhængig af alder.

Kun 60% af de patienter, der havde iskæmisk apopleksi og AF, fik AK-behandling på trods af, at der ikke registreredes kontraindikation til AK-behandling i NIP-databasen. Initiering af AK-behandling var snævert korreleret til patienternes alder og til apopleksiens sværhedsgrad, mens tilstedeværelse af de kendte kardiovaskulære risikofaktorer ikke havde indflydelse. Fundet er i overensstemmelse med resultater fra andre undersøgelser, hvoraf det fremgår, at underforbruget af AK sædvanligvis overstiger 40% [6-9]. Selv hos patienter med de letteste sværhedsgrader af apopleksi oversteg brugen af AK-behandling ikke 70%, og hos patienter med svære apopleksier var forbruget under 50%. AK-behandling blev iværksat hos 75-80% af patienterne under 60 år, men efter 75-80-års-alderen faldt forbruget abrupt.

Hovedårsagen til ikke at iværksætte AK-behandling er frygt for blødningskomplikationer [10]. Denne risiko skal dog vægtes ikke kun mod risikoen for nye apopleksier, men også mod en øget risiko for præmatur død - en risiko, som er uafhængig af alder såvel som af apopleksiens sværhedsgrad. Vores undersøgelse er ikke randomiseret, og resultaterne skal tolkes i lyset heraf. I modsætning til i de to eneste randomiserede

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

undersøgelser var antallet af patienter i vores undersøgelse imidlertid så stort, at der forelå statistisk styrke til at påvise en forskel i mortalitet, og vi inkluderede patienter uanset alder og uanset apopleksiens sværhedsgrad. Vi er klar over, at der foreligger en naturlig relation mellem apopleksiens sværhedsgrad, patientens alder og kompliance, men vi ekskluderede patienter, hvor der blev registreret kontraindikation mod AK-behandling. Endelig er der i vores analyse korrigeret for både alder og apopleksiens sværhedsgrad. Selv om konklusionen fra vores undersøgelse ikke kan tillægges samme vægt som en randomiseret undersøgelse, opfatter vi dog undersøgelsen – ikke mindst på grund af det meget store antal patienter – som et anvendeligt supplement til de randomiserede undersøgelser.

Konklusion

Resultaterne af vores undersøgelse peger i retning af et underforbrug af AK-behandling hos patienter med apopleksi og AF, specielt blandt de ældste patienter og patienter med sværere apopleksier. Et underforbrug, der resulterer i en højere mortalitet.

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

Antaget: 27. april 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in Stroke 2007;38:259-63.

Litteratur

1. Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi. København: Sundhedsstyrelse, 2005.
2. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Lancet 1993;342:1255-62.
3. Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F et al for the SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. Indobufen versus warfarin in secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. Stroke 1997;28:1015-21.
4. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. Stroke 1997;27:1765-71.
5. www.nip.dk /apr 2007.
6. Albers GW, Bittar N, Young L et al. Clinical characteristics and management of acute stroke patients with atrial fibrillation admitted to US university hospitals. Neurology 1997;48:1598-604.
7. Bungard TJ, Gahli WA, Teo KT et al. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? Arch Inter Med 2000;160:41-6.
8. Evans A, Davis S, Kilpatrick C et al. The morbidity related to atrial fibrillation a tertiary centre in one year: 9% of all strokes are potentially preventable. J Clin Neurosci 2002;9:268-72.
9. Olsen TS, Rasmussen BH, Kammersgaard LP et al. Strokes attributable to underuse of warfarin and antiplatelets. J Stroke Cerebrovasc Dis 2005;14: 55-7.
10. Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. BMJ 2001;323: 1-7.

Teenagernes egen alkoholforebyggelse

En etnografisk undersøgelse – sekundærpublikation

Ph.d.-studerende Morten Hulvej Jørgensen,
seniorforsker Tine Curtis,
professor Pia Haudrup Christensen &
professor Morten Nergaard Grønnebæk

Statens Institut for Folkesundhed og
University of Warwick, Institute of Education

Resume

På baggrund af en etnografisk undersøgelse blandt 13-16-årige i en dansk landkommune beskrives en gruppe teenagernes bestræbelser på at undgå uønskede konsekvenser af deres brug af alkohol. Undersøgelsen viste, at teenagerne var mere bekymrede for sociale problemer end for helbredsrisici. De foretrak at drikke i selskab med kammerater, som de kendte og stolede på, og de hjalp hinanden med at undgå problemer. Teenageres kammerat-skabsgrupper kan således betragtes som en resurse for sundhedsfremme og forebyggelse.

[1]. Dette problem kan ikke løses ved udelukkende at informere teenagere om alkohols skadevirkninger [2-4], og i nyere forskning har man påpeget vigtigheden af at betragte børn og unge som sundhedsfremmende aktører [5]. I denne artikel præsenteres resultaterne af en etnografisk undersøgelse blandt 13-16-årige i en dansk landkommune med særligt henblik på at beskrive de skadesreducerende strategier, som denne gruppe teenagere anvendte, når de drak alkohol. Dette er relativt ubeskrevet i tidligere forskning på området, hvor man primært har beskæftiget sig med at udforske unges motiver og andre årsager til at drikke. Blandt beslægtede studier bør dog fremhæves *Sørensens* etnografiske studie af rekreative stofbrugeres risikohåndtering [6] og undersøgelser fra Australien, hvori forebyggelsesprogrammer med skadesreduktion som det eksplicitte formål har vundet indpas gennem de senere år [7-9].

Materiale og metoder

I 2004 blev der gennemført etnografisk feltarbejde i to perioder af hver to måneders varighed. Feltarbejdet fandt sted i en sjællandsk landsby med ca. 2.000 indbyggere, hvor en gruppe

Danske teenagere oplever flere problemer i forbindelse med deres brug af alkohol end teenagere i andre europæiske lande