

besvarelser vurderes ikke at have medført bias. Det er dog muligt, at den samlede vurdering af patienternes tilfredshed er overfortolket.

Interventionen medførte en ændring i arbejdsopgavernes udførelse, og det er nødvendigt at se på alle processer i arbejdsgangen. Det er formålsløst at henvise patienterne hurtigere til røntgenundersøgelse, hvis Røntgenafdelingen ikke har kapacitet her til. Det vil kun medføre, at patienternes ventetid flyttes fra et venteværelse til et andet. Det ser ud som om, henvisningerne i interventionsgruppen var mere jævnt fordelt, hvorved der ikke opstod en flaskehals i Røntgenafdelingen. I kontrolgruppen kunne der opstå flaskehals i Røntgenafdelingen, da lægen så på flere patienter med få minutters mellemrum og herefter henviste til røntgen.

Konkluderende anføres, at ventetiden i skadestuen kan reduceres statistisk signifikant, når behandlersygeplejersker visiterer patienter med en veldefineret type af skader til røntgenundersøgelse, uden at behandlingskvaliteten eller patienttilfredsheden dermed forringes. Det anbefales at undersøge flere muligheder for opgaveglidning, der kan medføre optimerede patientforløb og nedsætte venteti-

den i patienternes samlede forløb samt frigøre lægefaglige resurser.

KORRESPONDANCE: Gitte Boier Pedersen, Søndergade 47, 4.th, DK-8700 Horsens. E-mail: gp@ofir.dk.

ANTAGET: 14. september 2008

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Allerston J, Justham D. A case-control study of the transit times through an accident and emergency department of ankle injured patients assessed using the Ottawa Ankle Rules. *Accid Emerg Nurs* 2000;8:148-54.
2. Lee KM, Wong TW, Chan R et al. Accuracy and efficiency of X-ray requests initiated by triage nurses in an accident and emergency department. *Accid Emerg Nurs* 1996;4:179-81.
3. Lindley-Jones M, Finlayson BJ. Triage nurse requested x rays-are they worthwhile? *J Accid Emerg Med* 2000;17:103-7.
4. Macleod AJ, Freeland P. Should nurses be allowed to request X-rays in an accident & emergency department? *Arch Emerg Med* 1992;9:19-22.
5. Fan J, Woolfrey K. The effect of triage-applied Ottawa Ankle Rules on the length of stay in a Canadian urgent care department: a randomized controlled trial. *Acad Emerg Med* 2006;13:153-7.
6. Jensen PS, Holm M, Christensen FT et al. Optimeret modtagelsesprocedure for hoftefrakturpatienter. *Ugeskr Læger* 2007;169:808-12.
7. Summers A. Can nurses interpret X-rays safely without formal tuition? *Accid Emerg Nurs* 2005;13:162-6.
8. Thurston J, Field S. Should accident and emergency nurses request radiographs? Results of a multicentre evaluation. *J Accid Emerg Med* 1996;13:86-9.
9. Byrne G, Richardson M, Brunson J et al. Patient satisfaction with emergency nurse practitioners in A & E. *J Clin Nurs* 2000;9:83-92.
10. Fry M. Triage nurses order x-rays for patients with isolated distal limb injuries: A 12-month ED study. *J Emerg Nurs* 2001;27:17-22.
11. Benger JR. Can nurses working in remote units accurately request and interpret radiographs? *Emerg Med J* 2002;19:68-70.

C-reaktivt protein og risiko for iskæmisk hjerte- og cerebrovaskulær sygdom – sekundærpublikation

Læge Jeppe Zacho, overlæge Anne Tybjærg-Hansen, overlæge Jan Skov Jensen, overlæge Peer Grande, overlæge Henrik Sillesen & professor Børge G. Nordestgaard

RESUME

Et forhøjet C-reaktivt protein (CRP)-niveau er associeret med øget risiko for iskæmisk hjerte- og cerebrovaskulær sygdom. Vi undersøgte, om dette er en kausal sammenhæng. CRP > 3 mg/l versus

< 1 mg/l var associeret med 1,6- og 1,3-fold øget risiko for iskæmisk hjerte- og cerebrovaskulær sygdom. Fire CRP-polymorfier associerede med et 64% forøget CRP-niveau, der resulterede i en teoretisk prædikteret øget risiko på 32% og 25% for henholdsvis iskæmisk hjerte- og cerebrovaskulær sygdom. Men disse genotyperkombinationer var ikke associeret med øget risiko for iskæmisk hjerte- og cerebrovaskulær sygdom.

cerebrovaskulær sygdom [1-5]. Men om CRP er en simpel markør for iskæmisk hjerte- og cerebrovaskulær sygdom, eller om et øget CRP-niveau rent faktisk bidrager til udviklingen af disse sygdomme, er for nuværende ukendt. Dette er et vigtigt spørgsmål, da flere medikamenter er under udvikling, som specifikt sænker CRP-niveauet [6] med det ultimative mål af forhindre iskæmisk hjerte- og cerebrovaskulær sygdom.

Den tilfældige fordeling af gener under dannelsen af gameten tilbyder en relativt ikke-biased metode til at bestemme, om risikofaktorer, der har en genetisk komponent, rent faktisk er kausalt forbundet med sygdommen [7]. Dette fænomen er blevet kaldt *Mendelian randomization*. Genetiske varianter, der specifikt øger plasmaniveauet af CRP [8, 9], udgør

SEKUNDÆR-PUBLIKATION

Herlev Hospital, Klinisk Biokemisk Afdeling og Herlev-Østerbro-undersøgelsen, Rigshospitalet, Klinisk Biokemisk Afdeling, Kardiologisk Afdeling og Karkirurgisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Østerbro-undersøgelsen, Gentofte Hospital, Kardiologisk Afdeling, og Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet

Et øget plasmaniveau af C-reaktivt protein (CRP) er associeret med en øget risiko for iskæmisk hjerte- og

derfor et ideelt system til at bestemme konsekvenserne af et livslangt forhøjet CRP-niveau uafhængigt af andre risikofaktorer [10].

MATERIALE OG METODER

Studierne blev godkendt af de etiske komiteer i Københavns Amt og i København og Frederiksberg og blev udført i overensstemmelse med standarderne i Helsinki-deklarationen. Skriftligt samtykke blev indhentet fra deltagerne.

Studiekoherterne

Østerbrounderøgelsen [11, 12] er et prospektivt studie af en kohorte af tilfældigt udvalgte personer fra Det Centrale Personregister i København, der blev indledt i 1976. Data var tilgængelige for dette studie for iskæmisk hjertesygdom (inklusive fatal eller ikke-

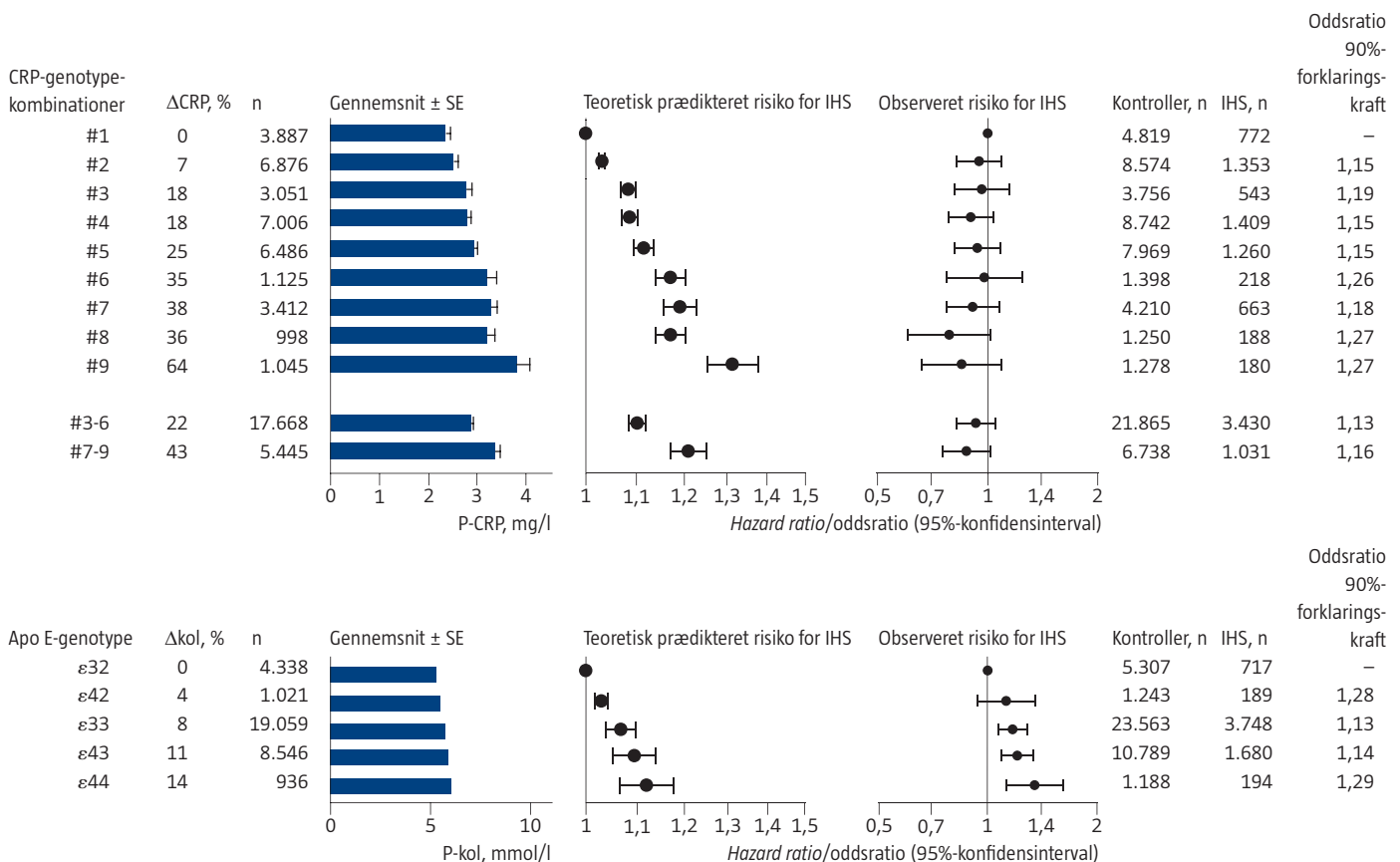
fatal myokardieinfarkt, symptomer på angina pectoris og revaskulariseringsprocedure) og iskæmisk cerebrovaskulær sygdom (inklusive fatal og ikkefatal iskæmisk apopleksi, forbigående iskæmisk attack og amaurosis fugax). Vi inkluderede 10.276 deltagere fra Østerbrounderøgelsen i den aktuelle analyse, hvoraf 1.786 udviklede iskæmisk hjerte sygdom og 741 udviklede iskæmisk cerebrovaskulær sygdom.

Herlev-Østerbro-undersøgelsen [13, 14] er et tværnsnitsstudie af personer, der er udvalgt i den københavnske befolkning. Undersøgelsen indledtes i 2003. Diagnoserne iskæmisk hjerte sygdom og iskæmisk cerebrovaskulær sygdom blev diagnosticeret ud fra de samme kriterier, som blev brugt i Østerbrounderøgelsen. Vi inkluderede 37.690 deltagere fra dette studie i det aktuelle materiale.

Københavns Iskæmiske Hjertesygdomsstudie

FIGUR 1

Undersøgelsesresumé for C-reaktivt protein-genotype-kombinationer og apolipoprotein E-genotype samt risiko for iskæmisk hjertesygdom. *Hazard ratio*, der er brugt til at beregne den teoretisk prædikerede risiko for iskæmisk hjertesygdom, var korrigeret for alder, køn og statinbehandling. Oddsratio for den observerede risiko for iskæmisk hjertesygdom var multifaktoriel korrigeret; hvis der kun blev korrigeret for alder og køn, blev resultaterne de samme (data ikke vist). For at opnå maksimal statistisk forklaringskraft kombinerede vi alle individer med de ni mest almindelige C-reaktivt protein-genotype-kombinationer fra Østerbrounderøgelsen, Herlev-Østerbro-undersøgelsen, og Københavns Iskæmiske Hjertesygdomsstudie (6.586 cases versus 41.996 kontroller). Den højre kolonne viser oddsratio ved en ensidet $p < 0,05$, der kan detekteres i disse kombinerede studier med 90% statistisk forklaringskraft.



CRP = C-reaktivt protein-niveau; SE = standardfejil; IHS = iskæmisk hjertesygdom; P = plasma; kol = kolesterolniveau.

[15] blev udført på en kohorte, der omfattede 2.238 patienter, som var blevet henvist for koronar angiografi og havde dokumenteret iskæmisk hjertesygdom på basis af karakteristiske symptomer på stabil angina pectoris, plus mindst en af følgende: koronar stenose på mere end 50% af kardiameteren eller diffus aterosklerose bestemt ved koronar angiografi, tidligere myokardieinfarkt eller et positivt resultat ved cykelbelastnings-elektrokardiografitest.

Københavns carotis-apopleksi-studie [16] blev udført på en kohorte, der bestod af 612 patienter, som var blevet henvist til ultralydsundersøgelse af carotiderne, og som havde dokumenteret iskæmisk cerebrovaskulær sygdom på basis af iskæmisk apopleksi, forbigående iskæmisk attack eller amaurosis fugax sammen med mindst 50% stenose af carotiderne. Patienter med blødning blev ekskluderet ved hjælp af computertomografi (CT).

Genotypning og biokemisk analyse

ABI PRISM 7900HT Sequence Detection System (Applied Biosystems) blev brugt til at genotype fire enkeltnukleotidpolymorfier (SNP'er) i CRP-genet (rs3091244, rs1130864, rs1205, og rs3093077) [17] og to i apolipoprotein E-genet (rs429358 og rs7412) [18]. Højsensitivt CRP blev målt med nefelometri eller turbidimetri. CRP-niveauet blev klassificeret som

lavt (< 1,0 mg/l), middel (1,0 til 3,0 mg/l) eller højt (> 3,0 mg/l).

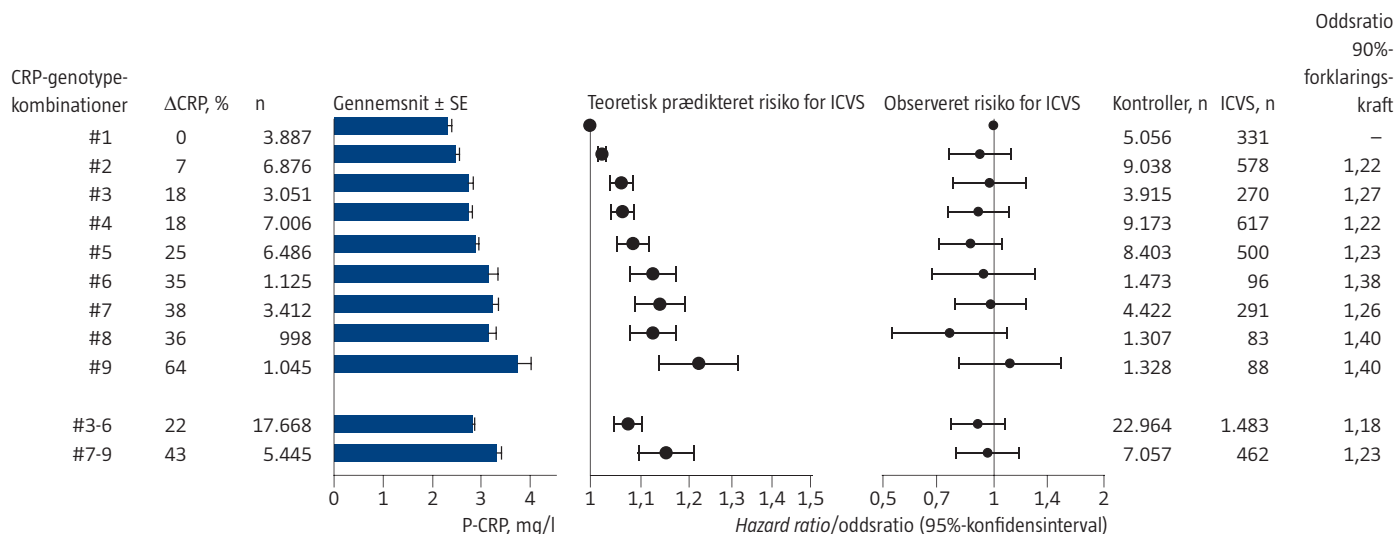
Statistisk analyse

Vi brugte Stata 10- og NCSS-PASS-software til alle analyser. Ud fra de fire CRP-polymorfier generede vi alle mulige genotypekombinationer og inddelte i de ni mest almindelige kombinationer ud fra et øget plasma CRP-niveau. Apolipoprotein E-genotype blev rangeret på tilsvarende måde baseret på et øget plasmakolesterolniveau.

Stigningen i *hazard ratio* for iskæmisk hjertesygdom og iskæmisk cerebrovaskulær sygdom for en etprocentsforøgelse i CRP-niveauet i Østerbroundersøgelsen blev brugt til udregning af en prædikeret teoretisk *hazard ratio* for iskæmisk hjertesygdom og iskæmisk cerebrovaskulær sygdom, der var associeret med en ændring i CRP-niveauet, som var forårsaget af de kombinerede genotyper. Observeret og teoretisk prædikeret *hazard ratio* som en funktion af plasma-CRP-niveauet blev korrigeret for regressionfortyndingsbias [19, 20], og lignende beregninger blev udført for apolipoprotein E-genotype, plasmakolesterolniveauet og risiko for iskæmisk hjertesygdom. Logistisk regressionsanalyse blev udført for at beregne den kombinerede oddsratio for iskæmisk hjertesygdom og iskæmisk cerebrovaskulær

FIGUR 2

Studieresume for C-reaktivt protein-genotypekombinationer og risiko for iskæmisk cerebrovaskulær sygdom. *Hazard ratio*, der er brugt til at beregne den teoretisk prædikerede risiko for iskæmisk cerebrovaskulær sygdom, var korrigeret for alder, køn og statinbehandling. Oddsratio for den observerede risiko for iskæmisk cerebrovaskulær sygdom var multifaktoriel korrigeret; når der kun blev korrigeret for alder og køn, blev resultaterne de samme (data ikke vist). For at opnå maksimal statistisk forklaringskraft kombinerede vi alle individer med de ni mest almindelige C-reaktivt protein-genotype-kombinationer fra Østerbroundersøgelsen, Herlev-Østerbroundersøgelsen, og Københavns carotis-apopleksi-studie (2.854 cases versus 44.115 kontroller). Den højre kolonne viser oddsratio ved en ensidet $p < 0,05$, der kan detekteres i disse kombinerede studier med 90% statistisk forklaringskraft.



CRP = C-reaktivt protein; SE = standardfejil; ICVS = iskæmisk cerebrovaskulær sygdom; P = plasma.

sygdom som en funktion af genotype for alle studier (alle patienter med iskæmisk hjertesygdom eller iskæmisk cerebrovaskulær sygdom sammenlignet med alle kontroldeltagere).

RESULTATER

Prædikteret versus observeret risiko for iskæmisk vaskulær sygdom

Vi antog først, at en øgning i CRP-niveauet er kausalt associeret med iskæmisk vaskulær sygdom, og derfor skulle genetisk forhøjet plasma-CRP-niveau give samme forøgelse af sygdomsrisikoen som den, der blev observeret for øget plasma-CRP-niveau i den generelle population. På basis af denne forudsætning estimerede vi, at en op til 64% forøgelse af plasma-CRP-niveauet på baggrund af CRP-genotypekombinationerne ville prædiktere en øget risiko på op til 32% (*hazard ratio*, 1,32; 95%-konfidensinterval (KI), 1,26 til 1,39) for iskæmisk hjertesygdom og på op til 25% (*hazard ratio*, 1,25; 95%-KI, 1,15 til 1,35) for iskæmisk cerebrovaskulær sygdom (Figur 1 og Figur 2). Men når alle data i studierne for iskæmisk hjertesygdom og iskæmisk cerebrovaskulær sygdom blev kombineret for at opnå maksimal statistisk forklaringskraft, var den observerede oddsratio for iskæmisk hjertesygdom og iskæmisk cerebrovaskulær sygdom som en funktion af genotypekombination ikke signifikant forskellig fra 1,0 (Figur 1 og 2). Lignende observationer blev gjort, når genotypekombination tre til seks eller syv til ni blev samlet og sammenlignet med genotypekombination 1.

Til at teste den prædiktive forklaringskraft af vores metode og for at demonstrere at risikoen for koronarsygdom i studiekohorterne følger allerede etablerede mønstre, undersøgte vi apolipoprotein E-genotypens indflydelse på risikoen for iskæmisk hjertesygdom i vores studier. Spændvidden i apolipoprotein E-genotyperne var associeret med en forøgelse af plasamakolesterolniveauet på op til 14%. Givet denne forøgelse, prædikterede vi en *hazard ratio* for iskæmisk hjertesygdom på op til 1,12 (95% KI, 1,06 til 1,17) hen over spændet af apolipoprotein E-genotyper (Figur 1). Når data fra alle studier af iskæmisk hjertesygdom blev kombineret for at opnå maksimal statistisk forklaringskraft, blev den observerede oddsratio for iskæmisk hjertesygdom som funktion af apolipoprotein E-genotype øget med et øget kolesterolniveau til 1,35 (95% KI, 1,12 til 1,61) for den genotype, der havde den højeste risiko.

DISKUSSION

Det principielle fund i vores studie er, at CRP-polymorfier er associerede med et markant øget CRP-niveau – men ikke med en øget risiko for iskæmisk hjer-

tesygdom eller iskæmisk cerebrovaskulær sygdom. Det forhold, at genetisk øget CRP-niveau ikke var associeret med forøget risiko for iskæmisk vaskulær sygdom, blev konsistent observeret i fire store, uafhængige studier, herunder et prospektivt studie fra den almindelige population, et tværnsnisstudie fra den almindelige population og to case-kontrolstudier.

I epidemiologiske studier er et øget plasma-CRP-niveau konsistent associeret med øget risiko for iskæmisk hjertesygdom og iskæmisk cerebrovaskulær sygdom [21-25]. Denne sammenhæng blev konfirmeret i det nærværende studie. De fleste [24-36] men ikke alle [37-40] tidligere studier har ikke vist association mellem CRP-polymorfier eller haplotype og risiko for iskæmisk vaskulær sygdom. Det har derfor været uklart, om CRP blot er en markør for underliggende aterosklerose eller i sig selv er en kausal faktor for aterosklerose og iskæmisk vaskulær sygdom. Det nærværende studie, som er signifikant større end de tidligere studier, var i stand til at ekskludere selv en lille øgning i risikoen for iskæmisk vaskulær sygdom. Eksempelvis beskriver vi i vores analyse en genotypekombination (7 til 9 vs. 1), der er associeret med en 43% øgning i CRP-niveauet og derfor en teoretisk prædikteret risiko for iskæmisk hjertesygdom på 1,21 (95% KI, 1,17 til 1,25). I stedet for denne øgede teoretiske risiko observerede vi en risiko på 0,87 (95% KI, 0,75 til 1,02), og vores analyse havde 90% statistisk forklaringskraft til at ekskludere en oddsratio for iskæmisk hjertesygdom på 1,16, og derfor effektivt ekskludere den prædikterede association.

Konkluderende kan siges, at vi viser, at genetiske varianter, der er associeret med livslang forøgelse af plasma-CRP-niveauet, ikke er associeret med en øget risiko for iskæmisk hjertesygdom eller iskæmisk cerebrovaskulær sygdom. Dette fund tyder på, at den øgede risiko for iskæmisk vaskulær sygdom, der er associeret med et øget plasma-CRP-niveau, som det er observeret i epidemiologiske studier, ikke er kausalt. Implikationen er, at et øget CRP-niveau i stedet er en simpel markør for underliggende aterosklerose og dermed fremtidig iskæmisk vaskulær sygdom.

KORRESPONDANCE: Børge G. Nordestgaard, Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev Hospital, DK-2730. E-mail: brno@heh.regionh.dk

ANTAGET: 26. januar 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Børge G. Nordestgaard har været konsulent/foredragsholder for BG Medicine, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, Merck, og Boehringer-Ingelheim. Henrik Sillesen har været konsulent/foredragsholder for Merck, Pfizer, BG Medicine, Boehringer-Ingelheim, Sanofi-Aventis og AstraZeneca. Peer Grande har været konsulent/foredragsholder for AstraZeneca. Anne Tybjærg-Hansen har været konsulent/foredragsholder for Pfizer and Sanofi-Aventis.

TAKSIGELSER: Vi takker Hanne Damm, Dorthe Uldall Andersen og Dorthe Kjeldgaard Hansen for assistance med genotypning. Vi er medarbejdere og deltagere i Østerbroundersøgelsen, Herlev-Østerbro-undersøgelsen, Københavns Iskæmisk Hjertesygdoms Studie, og Københavns Carotis-Apopleksi-Studie taknemlige for deres arbejde og deltagelse. Arbejdet er støttet af Hjertereforeningen.

This article is based on a study first reported in *New England J Med* 2008;359:1897-908.

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

LITTERATUR

1. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.
2. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
3. Everett BM, Kurth T, Buring JE, Ridker PM. The relative strength of C-reactive protein and lipid levels as determinants of ischemic stroke compared with coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2235-42.
4. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2005;165:2479-84.
5. Sattar N, Murray HM, McCannacie A et al. C-reactive protein and prediction of coronary heart disease and global vascular events in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Circulation* 2007;115:981-9.
6. Lowe GD, and Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: weighing the evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:421-8.
7. Smith GD, Ebrahim S. Mendelian randomization: prospects, potentials, and limitations. *Int J Epidemiol* 2004;33:30-42.
8. Miller DT, Zee RY, Suk DJ et al. Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events. *Ann Hum Genet* 2005;69:623-38.
9. Carlson CS, Aldred SF, Lee PK et al. Polymorphisms within the C-reactive protein (CRP) promoter region are associated with plasma CRP levels. *Am J Hum Genet* 2005;77:64-77.
10. Smith GD, Ebrahim S. Mendelian randomization: prospects, potentials, and limitations. *Int J Epidemiol* 2004;33:30-42.



Klik ind på
www.danmedbul.dk

Danish Medical Bulletin kan nu findes på www.danmedbul.dk

DMB er nu udelukkende et tidsskrift på internettet, og det udkommer fire gange årligt. Det er en åben hjemmeside, så der skal ikke tegnes abonnement.

DMB indholder fortsat danske originalartikler, disputatoversigter, ph.d.-

abstracts og referater fra Bibliotek for Læger. Som noget nyt vil der på hjemmesiden blive oprettet en database, hvor ph.d.-afhandlinger inden for det sundhedsvidenskabelige forskningsområde kan uploades.

Danish Medical Bulletin

