

I lyset af kvinders øgede risiko for komplikationer og ringere prognose ved iskæmisk hjertesygdom er der et klart behov for bedre forståelse af kønsspecifikke forskelle i patofysiologi, diagnostik og behandling – og ikke mindst problemets omfang og konsekvenser i Danmark.

Korrespondance: *Jytte Jensen*, Kardiologisk Sektion, Medicinsk Afdeling M, Glostrup Hospital, Region H, DK-2600 Glostrup. E-mail: [jjjen@glo.regionh.dk](mailto:jjjen@glo.regionh.dk)

Antaget: 19. februar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

#### Litteratur

1. Dansk Cardiologisk Selskab. Retningslinier for diagnostik og behandling af akut koronar syndrom. København: Cardiologisk Forum, 2005.
2. Hasdai D, Porter A, Rosengren A et al. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;91:1466-9.
3. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J* 2006;27:789-95.
4. Daly C, Clemens F, Sendon JLL et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006;113:490-8.
5. Milner KA, Vaccarino V, Arnold AL et al. Gender and age differences in chief complaints of acute myocardial infarction (Worcester heart attack study). *Am J Cardiol* 2004;606-8.
6. Boersma E and The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis (PCAT)-2 Trialists' Collaborative group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-88.
7. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women. *Circulation* 2005;111:940-53.
8. Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ et al. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored women's ischaemia syndrome evaluation (Wise) study. *Eur Heart J* 2006;27:1408-15.
9. Hemmingway H, McCallum A, Shipley M et al. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA* 2006;295:1404-11.
10. Jochman N, Stangl K, Garbe E et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005;26:1585-95.

## Effekten af perkutan koronar intervention hos kvinder med iskæmisk hjertesygdom

1. reservelæge Lene Holmvang & overlæge Hans Mickley

Rigshospitalet, Hjertemedicinsk Klinik B, og Odense Universitetshospital, Hjertemedicinsk Afdeling B

Trods en faldende dødelighed for begge køn igennem de seneste 40 år, er hjerte-kar-sygdom fortsat den hyppigste dødsårsag blandt danske kvinder. I 2005 døde flere end 9.000 kvinder som følge af hjerte-kar-sygdom, 38.500 blev indlagt mindst en gang med hjerte-kar-sygdom, og flere end 500.000 indløste en recept på hjertemedicin. I Danmark dør flere kvinder end mænd af hjerte-kar-sygdom, men blandt personer under 75 år er der dobbelt så mange dødsfald blandt mænd som blandt kvinder. Generelt er kvinder i gennemsnit ti år ældre end mænd, når de får diagnosticeret iskæmisk hjertesygdom (IHS). Risikofaktorer for udvikling af IHS er ens hos de to køn, men resultaterne af flere undersøgelser tyder på, at kvinder har en større vulnerabilitet over for risikofaktorer som diabetes, hypertension og dyslipidæmi.

Invasiv behandling af IHS omfatter ballonudvidelse (PCI) eller koronar bypassoperation. Målet med invasiv behandling er primært symptomlindring, men hos visse patientgrupper er der også en prognoseforbedrende effekt. Beslutningen om kirurgi versus PCI afhænger som regel af koronarpatologi, hvor bypassoperation foretrækkes ved trekarssygdom eller

venstre hovedstamme-stenose, men også konkurrerende faktorer som f.eks. diabetes, høj alder og svær lungesygdom har indflydelse på valget af procedure.

I Danmark blev der i 2005 blandt kvinder udført 2,9 koronararteriografier (KAG) for hver PCI-procedure. Det tilsvarende tal var 2,2 KAG'er pr. PCI for mænd. For koronar bypassoperation var forholdet 1:16,4 blandt mænd og 1:13,8 blandt kvinder [1]. I opgørelsen skelnes der ikke mellem patienter henvist med stabil eller ustabil IHS. Selv om det således ikke tyder på, at danske kvinder, der er under mistanke for at have IHS, har ringere adgang til invasiv diagnostik end danske mænd, har man i udenlandske registerstudier påvist, at kvinder med akut koronar syndrom behandles mindre aggressivt end mænd på trods af en højere forekomst af risikofaktorer som hypertension og diabetes [2].

PCI kan være forbundet med flere komplikationer og ringere symptomatisk effekt hos kvinder end hos mænd, selv om forskellene ser ud til at mindske i takt med den stærkt stigende invasive aktivitet. I denne statusartikel gives der en kort oversigt over evidensen for effekten af PCI-behandling hos kvinder med forskellige manifestationer af IHS.

#### Stabil iskæmisk hjertesygdom

I PCI-behandlingens vorden benyttede man simpel ballon-dilatation. Oprindeligt var målgruppen patienter med stabil IHS, og de fleste registre fra 1980'erne og de tidlige 1990'ere

**Faktaboks**

Kvinder er generelt underrepræsenteret i studier, hvori man belyser effekten af ballonudvidelse (PCI) ved iskæmisk hjertesygdom

PCI hos kvinder med stabil iskæmisk hjertesygdom medfører symptomatisk bedring, men forekomsten af procedurerelaterede komplikationer er større end hos mænd

Ved ST-elevations-myokardieinfarkt opnår kvinder den samme umiddelbare symptomatiske og prognostiske effekt som mænd

Effekten af tidlig rutinemæssig PCI hos kvinder med ustabil angina pectoris eller non-ST-elevations-myokardieinfarkt er uafklaret

I fremtidige studier bør man inkludere et tilstrækkeligt antal kvinder, således at der opnås basis for en optimal videnskabelig vurdering af PCI-behandlingens effekt hos kvinder med iskæmisk hjertesygdom

viste, at kvinder sammenlignet med mænd havde en øget hospitalsmortalitet, en lavere succesrate ved proceduren og en højere forekomst af komplikationer (død, dissektion, pludselig karokklusion, blødninger, vasospasmer og ventrikelflimren). I nyere opgørelser synes prognosen hos kvinder at være bedret dog uden at have nået mændenes niveau [3].

I dag er der en stigende tendens til at behandle både kvinder og mænd med stabil IHS med PCI. Betragtes resultaterne fra kontrollerede kliniske undersøgelser, medfører PCI bedre symptomlindring og en mere optimeret livskvalitet end medicinsk behandling [4].

I en metaanalyse fra 2005 indgik der 11 studier med i alt 2.950 stabile IHS-patienter, hos hvem der i et vist omfang også blev benyttet almindelige metalstenter. Forfatterne fandt ingen forskel i forekomsten af død, akut myokardieinfarkt eller senere revaskulariserende indgreb hos patienterne behandlet med PCI sammenlignet med de medicinsk behandlede patienter [5]. Opfølgingsperioden i de enkelte undersøgelser varierede fra et år til syv år, og kvinder udgjorde 19% (spændvidde: 0-42%) af de inkluderede. Der foreligger ikke specifikke data til belysning af det kliniske forløb blandt de relativt få inkluderede kvinder i metaanalysen, og generelt er kvinder markant underrepræsenteret i de hidtidige studier af stabile IHS-patienter. Dette betyder – set i sammenhæng med den gode prognose, som patienter med stabil IHS har – at de tilgængelige randomiserede PCI-studier ikke har tilstrækkelig statistisk styrke til belysning af eventuelle kønsforskelle i forekomsten af død og nonfatalt myokardieinfarkt.

I et nyere amerikansk observationsstudie med knap 110.000 PCI-behandlede patienter var 33% kvinder. Kvinder

havde en ikkejusteret procedurerelateret mortalitet, der var signifikant højere end mænds (1,8% versus 1,0%;  $p < 0,001$ ) [6]. Ca. 60% af patienterne havde stabil IHS. Af resultaterne fremgår det, at risikoen for død under indlæggelsen i gruppen af lavrisikopatienter, der fik foretaget elektiv PCI, var toenhalv gange højere blandt kvinder end blandt mænd. Efter korrektion for forskelle i alder, sværhedsgraden af koronarsygdom og komorbiditet forblev kvinder i større risiko for at dø end mænd. Efter yderligere justering for overfladearealet var der imidlertid ingen forskel i mortalitet under indlæggelsen imellem de to køn. Risikoen for at dø efter PCI steg omvendt proportionalt med patientens overfladeareal hos både mænd og kvinder. Ud fra resultaterne af denne undersøgelse, synes det således snarere at være kroppens størrelse end personens køn, der er afgørende for mortalitetsrisikoen under og umiddelbart efter PCI.

Den primære gevinst ved PCI kontra medicinsk behandling hos stabile IHS-patienter er bedre symptomkontrol. Ikke overraskende er det således de patienter, som forud for behandlingsstart har de sværeste symptomer, der opnår den største forbedring i livskvaliteten. I MASS-2-studiet var over halvdelen af de inkluderede patienter kvinder, og man sammenlignede i et randomiseret design bl.a. effekten af PCI versus medicinsk behandling hos patienter med flerkarssygdom [4]. Efter 12 måneder var 79% af de PCI-behandlede patienter uden angina pectoris sammenlignet med 46% af de medicinsk behandlede. Man fandt endvidere, at mænd havde en bedre livskvalitet end kvinder såvel før som 12 måneder efter randomiseringen.

**Akut koronart syndrom**

Invasiv behandling reducerer både mortalitet og morbiditet hos patienter med akut koronart syndrom [7, 8], men ligesom i studierne af stabil IHS er kvinder underrepræsenteret i disse undersøgelser, hvor de udgør 25-30% af populationen. Det lave antal inkluderede kvinder gør det vanskeligt at gennemføre valide subgruppeanalyser med henblik på at afdække særlige forhold vedrørende kønsforskelle.

**ST-elevations-myokardieinfarkt**

I adskillige studier har man sammenlignet akut ballonudvidelse (primær PCI) med trombolyselbehandling til patienter med ST-elevations-myokardieinfarkt. I den danske DANAMI 2-undersøgelse var 27% af de inkluderede patienter kvinder. Den positive effekt af den invasive behandling var mindst lige så stor hos kvinder som hos mænd [8]. I de tidlige trombolysel versus PCI-studier kunne den positive effekt af PCI-behandlingen primært forklares af en meget høj forekomst af hæmorrhagisk *stroke* blandt de trombolyselbehandlede kvinder. Dette forhold genfindes ikke i DANAMI 2-undersøgelsen. I et andet observationelt studie har man påvist, at primær PCI eliminerer den tidligere sete mortalitetsforskel ved akut myokardieinfarkt blandt mænd og kvinder, i hvert fald på kort sigt. Den

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

posthospitale mortalitet efter ST-elevations-myokardieinfarkt var fortsat højere blandt kvinder, men det skyldes bl.a. højere alder, og man kunne ikke påvise, at kvindeligt køn var en selvstændig risikofaktor [9].

**Ustabil angina/non-ST-elevationsmyokardieinfarkt**

Patienter med ustabil angina pectoris eller non-ST-elevations-myokardieinfarkt bør mekanisk revaskulariseres inden for 48-72 timer [7]. Anbefalingerne hviler bl.a. på tre store multicenterstudier (FRISC II (30% kvinder), RITA 3 (38% kvinder) og TACTICS TIMI 18 (35% kvinder)), mens ICTUS-studiet (26% kvinder) fra 2005 ikke viste nogen forskel imellem tidlig invasiv behandling og en mere konservativ, iskæmidrevet strategi. I alle studierne var de inkluderede kvinder ældre og havde oftere hypertension, men til gengæld lavere forekomst af tidligere akut myokardieinfarkt og mekanisk koronar revaskularisering. Ved subgruppeanalyse kunne man hverken i RITA 3-studiet eller i FRISC II-studiet påvise effekt af den invasive behandling hos kvinder, mens der i TACTICS-studiet var samme effekt af behandlingen hos de to køn.

Det lave absolutte antal kvinder, der var inkluderet i de randomiserede studier, kan give nogle statistiske problemer, men antallet adskiller sig ikke væsentligt fra den reelle forekomst. I to store registerstudier (i alt >200.000 patienter) var 37-40% af de registrerede patienter med akut koronar syndrom kvinder. I et svensk registerstudie havde kvinderne faktisk en lidt bedre langtidsprognose end mænd efter justering for baggrundskaraktistika [2], mens man i det amerikanske CRUSADE-register fandt højere mortalitet og morbiditet under indlæggelse blandt kvinder.

**Perspektiver**

PCI ved stabil IHS er ikke indiceret som en »akut« procedure, men behandlingen vil være et naturligt valg hos patienter med relevant koronarpatologi i tilfælde, hvor sværhedsgraden af angina tiltager, eller ved bivirkninger af den medicinske anti-anginøse behandling. Gennem intensiveret medicinsk behandling hos stabile patienter kan tidspunktet for eventuel invasiv behandling udskydes, uden at prognosen påvirkes i ugunstig retning [10]. Patienter, der ønsker en livskvalitetsforbedrende intervention, skal naturligvis tilbydes proceduren. Man bør imidlertid samtidig orientere både mænd og kvinder om den meget lave, men reelle risiko for PCI-relaterede komplikationer.

Ved ST-elevations-myokardieinfarkt er akut PCI andre behandlinger overlegen både hos mænd og kvinder. Effekten af subakut invasiv behandling af alle kvinder med ustabil angina pectoris/non-ST-elevations-myokardieinfarkt er derimod mere tvivlsom. I de fleste studier koncentrerer den positive effekt sig hos patienterne med den højeste risiko, det vil sige patienter med dynamiske ST-segment-forandringer i elektrokardiogrammet og forhøjede biokemiske infarktmarkører. Set i lyset af den højere komplikationsrisiko hos kvin-

der, bør en rutinemæssig invasiv strategi forbeholdes kvinder med ustabil angina pectoris/non-ST-elevationsmyokardieinfarkt og høj risikoprofil, indtil betydningen af kvindeligt køn er yderligere belyst.

I fremtidige studier bør man inkludere et tilstrækkeligt antal kvinder, således at der kan opnås basis for en optimal videnskabelig vurdering af effekten af PCI-behandling inklusive brugen af medicinafgivende stenter hos kvinder med forskellige kliniske manifestationer af IHS.

Korrespondance: *Lene Holmvang*, Kardiologisk Laboratorium 2013, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: [lene.holmvang@dadlnet.dk](mailto:lene.holmvang@dadlnet.dk)

Antaget: 13. marts 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En komplet litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

**Litteratur**

1. Statens Institut for Folkesundhed. Dansk Hjerteregister 2005. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2006.
2. Alfredsson J, Stenstrand U, Wallentin L et al. Gender differences in management and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007 (e-published ahead of print nov 2006).
3. Mikhail GW. Coronary revascularisation in women. *Heart* 2006;92:19-23.
4. Favarato ME, Hueb W, Boden WE et al. Quality of life in patients with symptomatic multivessel coronary artery disease: a comparative post hoc analyses of medical, angioplasty or surgical strategies-MASS II trial. *Int J Cardiol* 2007;116:364-70.
5. Katričis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111:2906-12.
6. Peterson ED, Lansky AJ, Kramer J et al. Effect of gender on the outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2001;88:359-64.
7. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1319-25.
8. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-42.
9. Waldecker B, Grepels E, Waas W et al. Direct angioplasty eliminates sex differences in mortality early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;88:1194-7.
10. Jabbour S, Young-Xu Y, Graboy TB et al. Long-term outcomes of optimized medical management of outpatients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;93:294-9.