

Behandling og prognose efter akut koronart syndrom i en uselekeret patientpopulation

Reservelæge Lisette Okkels Jensen & overlæge Per Thayssen

Odense Universitetshospital, Kardiologisk Afdeling

Resume

Introduktion: Formålet med undersøgelsen var at registrere behandling og mortalitet hos en uselekeret konsekutiv kohorte af patienter, der var indlagt med dokumenteret akut koronart syndrom (AKS) i henholdsvis 2000 og 2003.

Materiale og metoder: I perioderne fra den 1. september 2000 til den 15. januar 2001 og fra den 1. september 2003 til den 15. januar 2004 blev alle patienter med AKS konsekutivt registreret i forbindelse med indlæggelse på Kardiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.

Resultater: I alt 396 patienter med AKS blev inkluderet, henholdsvis 200 i 2000 og 196 i 2003. Gennemsnitsalderen steg fra $68 \pm 12,5$ år i 2000 til $71 \pm 13,4$ år i 2003, $p = 0,030$. Andelen af patienter, der var ældre end 75 år, steg fra 35% i 2000 til 44% i 2003, $p < 0,001$. Etårsmortaliteten var 24% i 2000 og 22% i 2003. Ved Cox regressionsanalyse fandtes alder (relativ risiko 1,06, 95% konfidensinterval 1,03-1,09, $p < 0,001$) at være en uafhængig prædikator for etårsmortalitet efter korrektion for køn, infarkttype og tidligere infarkt. For patienter ≤ 75 år faldt mortaliteten fra 2000 til 2003 under indlæggelse (5,3% vs. 4,6%), efter 30 dage (9,7% vs. 7,7%) og efter et år (18,5% vs. 9,9%). Fra 2000 til 2003 skete der en stigning i anvendelsen af invasiv behandlingsstrategi og i brugen af statiner og clopidogrel.

Konklusion: Alder er en uafhængig prædikator for mortalitet efter AKS. Patienter med AKS var ældre på indlæggelsestidspunktet i 2003 end i 2000, og den samlede etårsmortalitet udgjorde knap en fjerdedel. For yngre patienter sås et fald i mortaliteten. Sammenholdt med i klinisk randomiserede undersøgelser var der en højere mortalitet, sandsynligvis fordi patienter i disse undersøgelser ikke er fuldt repræsentative for alle dagligdagens patienter.

Akut koronart syndrom (AKS) [1] repræsenterer den akutte fase af iskæmisk hjertesygdom, der strækker sig fra ustabil angina pectoris (UAP) til akut myokardieinfarkt (AMI). Sidstnævnte omfatter både ST-elevationsmyokardieinfarkt (STEMI) og non-ST-elevationsmyokardieinfarkt (NSTEMI). Retningslinjerne for behandling af patienter med AKS [2, 3] er hovedsagelig baseret på resultatet af kliniske randomiserede undersøgelser, som hyppigt kun omfatter afgrænsede patientgrupper, og ofte ikke er repræsentative for alle de patienter, der behandles i daglig rutine på en afdeling.

I overensstemmelse med et fælles patofysiologisk substrat ved en plaqueruptur og aktivering af trombogene substanser [4] er der i tidligere longitudinelle studier fundet den samme

langtidsprognose for både NSTEMI og STEMI [5, 6] i selekterede patientpopulationer.

Formålet med denne undersøgelse har været at registrere behandling og mortalitet i en uselekeret konsekutiv population af dagligdags patienter indlagt med dokumenteret AKS i henholdsvis 2000 og 2003 og samtidig se en mulig ændring i behandlingen over tid som følge af ny viden og publicerede retningslinjer inden for området AKS.

Metode

I perioderne fra den 1. september 2000 til den 15. januar 2001 og fra den 1. september 2003 til den 15. januar 2004 blev alle patienter, der var indlagt til observation for AKS på Kardiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, prospektivt screenet med henblik på diagnosen AKS. Diagnosen for AKS (STEMI, NSTEMI og UAP) blev fastlagt i henhold til definitionerne i European Society of Cardiology's *task force*-rapporter [3, 4]. Der var ingen eksklusionskriterier, men kun patienter indlagt akut på Kardiologisk Afdeling på Odense Universitetshospital enten via praktiserende læge, vagtlæge eller skadestue indgik i undersøgelsen. Oplysninger vedrørende død, revaskularisering og AMI med henblik på 30-dages-opfølgning og etårsopfølgning blev indsamlet ved gennemgang af patientregisteret for Fyns Amt og af journalmateriale. Der forelå et fuldt datasæt for alle patienter for opfølgningsundersøgelse efter 30 dage og efter et år. Mortalitet er opgjort som *all cause mortality*.

Patienterne blev ud fra de ovenfor nævnte definitioner [3, 4] inddelt i tre grupper: 1) patienter med STEMI eller nytillkommet venstresidigt grenblok, 2) patienter med NSTEMI og 3) patienter med UAP, hvor sidstnævnte havde dynamiske ændringer i ST-segmentet (ST-segmentdepression eller negativisering af t-tak), men ingen signifikant stigning i de kardiale enzymmarkører: troponin-T (TnT) eller kreatinkinaseisoenzym MB (CK-MB). For STEMI- og NSTEMI-patienter blev AMI defineret som TnT $> 0,1 \mu\text{g/l}$ og/eller CK-MB $> 10 \mu\text{g/l}$.

Statistiske metoder

Alle statistiske analyser er foretaget med SPSS 11,5 og udført særskilt for hver af de to tidsperioder. Data er angivet som middelværdi \pm standarddeviation (SD) eller i procent. Flere af variablerne udviser en vis venstreskævhed. Men da denne skævhed kan påvises i samtlige grupper, og materialet indeholder et relativt stort antal observationer, antages dette forhold ikke at påvirke den statistiske sikkerhed ved anvendelse af middelværdien, idet t-testen er robust over for mindre afvigelser i normalitet. Forskelle i karakteristika ved indgangen i

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

studiet er analyseret ved hjælp af t-test for kontinuierlige variable og χ^2 -test for kategoriske variable. Indflydelsen af alder, køn, tidligere AMI, diabetes mellitus og infarkttype på et-årsmortaliteten blev vurderet ved hjælp af Cox' regressionsanalyse, og resultaterne er præsenteret som relativ risiko (RR) med angivelse af 95% konfidensinterval (KI). Der blev foretaget en interaktionsanalyse for at teste, om der var en kønsforskel i alderseffekten. Kaplan-Meier-figurer er anvendt til at sammenligne mortaliteten grafisk i subgrupper. En p-værdi $< 0,05$ er anvendt som signifikansniveau (tosidet).

Resultater

I 2000 blev der screenet 631 konsekutive patienter for at finde 200 patienter med dokumenteret AKS, mens der i 2003 blev screenet 554 konsekutive patienter for at finde 196 patienter med AKS ($p = ns$). Patienter, der var indlagt med førstegangs-AKS udgjorde i 2000 65,5% og i 2003 75,5%. Patientpopulationen med førstegangs-AKS var signifikant ældre i 2003 end i 2000 ($69,6 \pm 13,2$ år vs. $66,0 \pm 12,1$ år; $p = 0,019$).

Både i 2000 og i 2003 var kvinder med AKS signifikant

ældre end mænd henholdsvis $72,9 \pm 11,8$ år vs. $66,4 \pm 12,3$ år ($p = 0,001$) og $74,4 \pm 12,0$ år vs. $69,3 \pm 13,5$ år ($p = 0,007$). Karakteristika ved indgangen i studiet og behandling fremgår af **Tabel 1**.

Fordelingen af patienter med henholdsvis STEMI, NSTEMI og UAP ændredes ikke i de to observationsperioder: (STEMI-2000 30% vs. STEMI-2003 32%, NSTEMI-2000 55% vs. NSTEMI-2003 57%, UAP-2000 16% vs. UAP-2003 11%). Blandt patienter med STEMI havde fire et nyttilkommet venstresidigt grenblok i 2000, mens tre patienter i 2003 havde et nyttilkommet venstresidigt grenblok.

ST-elevationsmyokardieinfarkt

I 2000 havde 59 patienter AKS med STEMI. Niogfyrre patienter (83%) fik foretaget akut reperusionsbehandling heraf 37 som trombolyse og 12 som primær perkutan koronarintervention (PCI). Otte patienter blev indlagt senere end 12 timer efter symptomdebut, en patient ønskede ikke akut reperusionsbehandling, og hos en patient var den kliniske tilstand for dårlig til, at der kunne foretages akut reperusionsbehandling.

Tabel 1. Karakteristika ved indgangen i studiet og behandling.

	STEMI		NSTEMI		UAP		Alle patienter		p
	2000 n = 59	2003 n = 62	2000 n = 109	2003 n = 112	2000 n = 32	2003 n = 22	2000 n = 200	2003 n = 196	
Mænd (%)	71,2	64,5	67,0	60,7	71,9	72,7	69,0	63,3	ns
Alder (år)	66,2± 13,2	68,5± 14,8	70,6± 12,0	73,8± 11,8	65,0± 11,4	65,7± 12,1	68,4± 12,5	71,2± 13,4	0,03
Alder >75 år (%)	27,1	38,7	41,3	51,8	25,0	22,7	34,5	44,4	0,044
Tidligere AMI (%)	11,9	19,4	45,0	27,7	34,4	22,7	33,5	24,5	0,027
Tidligere PCI (%)	5,1	0	4,6	7,1	9,4	13,6	5,5	5,6	ns
Tidligere CABG (%)	1,7	3,2	14,7	12,5	25,0	9,1	12,5	9,2	ns
Hypertension ^a (%)	22,0	25,8	26,6	33,9	34,4	36,4	26,5	31,6	ns
Hyperlipidæmi ^a (%)	13,6	4,3	10,1	23,2	43,8	36,4	16,5	20,9	ns
Diabetes mellitus (%)	11,9	14,5	21,1	17,0	6,3	9,1	16,0	15,3	ns
Rygning (%)	57,6	37,7	35,8	24,1	34,4	54,5	42,0	31,8	0,042
Tidligere apopleksi (%)	5,1	4,8	13,8	13,4	12,5	0	11,0	9,2	ns
Behandling									
Lavmolekylært heparin (%)	47,5	27,4	91,7	92,0	87,5	90,9	78,0	71,4	ns
Glykoprotein 2b3a receptor-antagonist (%)	8,5	14,5	4,6	5,0	3,1	13,6	5,5	8,7	ns
Trombolyse (%)	62,7	1,6	0	0	0	0	18,5	0,5	<0,001
Primær PCI (%)	20,3	69,4	0	0,9	0	4,5	6,0	23,0	<0,001
KAG under indlæggelsen (%)	35,6	21,0	42,2	51,8	56,3	86,4	42,5	45,9	ns
PCI under indlæggelsen (%)	30,5	4,8	20,2	21,4	28,1	63,6	24,5	20,9	ns
CABG 30 dage (%)	1,7	3,2	16,5	16,1	15,6	22,7	12,5	12,8	ns
Medicin ved udskrivelsen									
Acetylsalicylsyre (%)	98,0	96,0	97,9	84,4	90,6	85,7	98,9	88,0	<0,001
Clopidogrel (%)	29,4	88,0	22,4	69,8	31,3	81,0	26,5	76,6	<0,001
Betablokker (%)	82,4	84,0	65,3	71,9	59,4	85,7	69,1	77,2	ns
Angiotensinkonverterende enzymhæmmer eller									
angiotensin II-antagonist (%)	51,0	52,0	53,1	50,1	43,7	42,9	50,4	49,7	ns
Diuretika (%)	35,3	36,0	59,2	49,0	37,5	23,8	48,6	41,9	ns
Statin (%)	49,0	80,0	32,7	66,7	56,3	81,0	41,4	72,5	<0,001

p-værdier: Hele patientkorhorten i henholdsvis 2000 og 2003 er sammenlignet.

STEMI: ST-elevationsmyokardieinfarkt; NSTEMI: non ST-elevationsmyokardieinfarkt; UAP: ustabil angina pectoris; AMI: akut myokardieinfarkt; PCI: perkutan koronarintervention; CABG: koronar bypass-operation; KAG: koronarangiografi.

a) I medicinsk behandling for tilstanden.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

I 2003 havde 62 patienter STEMI. Enoghalvtreds (82%) fik foretaget akut koronararteriografi (KAG) med efterfølgende primær PCI hos de 43. En patient fik trombolyse. I alt 44 patienter (71%) fik således akut reperfusionsbehandling. To patienter havde normal KAG, mens det hos to ikke var teknisk muligt at foretage PCI. Hos fire patienter kunne culpritlæsionen ikke identificeres, eller læsionen var ikke egnet til PCI. Syv patienter blev indlagt senere end 12 timer efter symptomdebut, og tre patienter fandtes for dårlige til at få foretaget akut reperfusionsbehandling.

Non-ST-elevationsmyokardieinfarkt

I 2000 blev 92% af patienterne behandlet med dalteparin, 42% fik foretaget KAG, og halvdelen af disse patienter fik foretaget PCI i samme seance. 39% af de patienter, der fik foretaget KAG under indlæggelsen, blev koronar bypass-opereret (CABG) inden for 30 dage.

I 2003 blev 92% af patienterne behandlet med dalteparin,

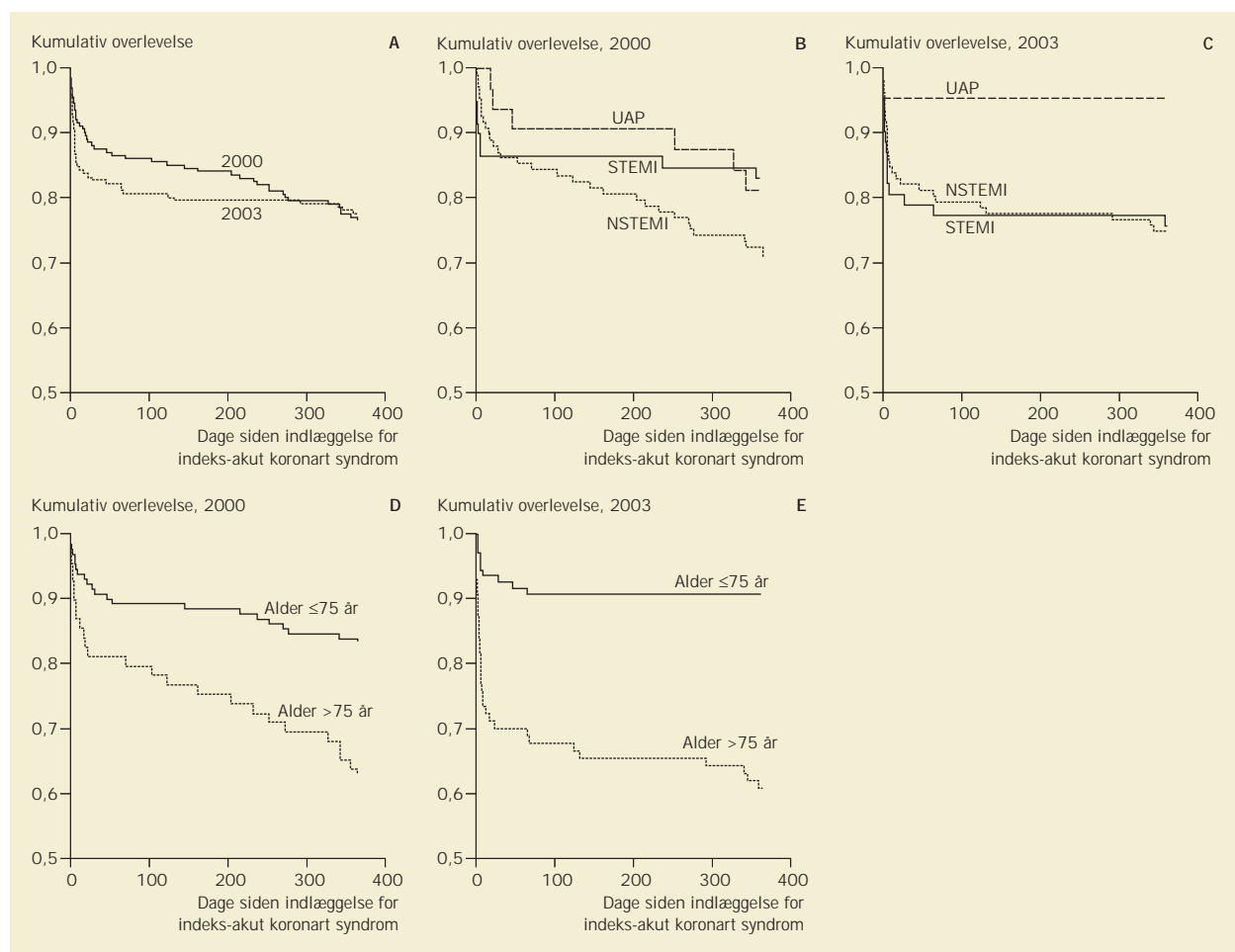
52% fik foretaget KAG, og 41% af disse patienter fik foretaget PCI i samme seance. 31% af de patienter, der fik foretaget KAG under indlæggelsen, blev CABG-opereret inden for 30 dage.

Ustabil angina pectoris

I 2000 blev 88% af patienterne med UAP behandlet med dalteparin. KAG blev udført hos 56%, og halvdelen heraf fik foretaget PCI i samme seance. En fjerdedel af de patienter, der fik foretaget KAG under indlæggelsen, blev CABG-opereret inden for 30 dage. I 2003 blev 91% af patienterne behandlet med dalteparin. KAG blev udført hos 86%, som alle efterfølgende fik foretaget revaskulariserende behandling. 74% fik foretaget PCI i samme seance, mens 26% blev CABG-opereret inden for 30 dage.

Mortalitet

Mortalitetsraten er afbildet i Kaplan-Meier-plot (**Figur 1**). Mortalitetsraten under indlæggelse, efter 30 dage og efter et



Figur 1. A. Kaplan-Meier-kerne, der viser antallet af patienter, der var i live efter 12 måneder i henholdsvis 2000 og 2003 (ukorrigeret). B. Kaplan-Meier-kerne, der viser antallet af patienter, der var i live efter 12 måneder inddelt efter ST-elevationsmyokardieinfarkt (STEMI), non ST-elevationsmyokardieinfarkt (NSTEMI) og ustabil angina pectoris (UAP) i 2000 (ukorrigeret). C. Kaplan-Meier-kerne, der viser antallet af patienter, der var i live efter 12 måneder inddelt efter STEMI, NSTEMI og UAP i 2003 (ukorrigeret). D. Kaplan-Meier-kerne, der viser antallet af patienter, der var i live efter 12 måneder inddelt efter alder højere end 75 år eller lig med eller under 75 år i 2000 (ukorrigeret). E. Kaplan-Meier-kerne, der viser antallet af patienter, der var i live efter 12 måneder inddelt efter alder højere end 75 år eller lig med eller under 75 år i 2003 (ukorrigeret).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

år fremgår af **Tabel 2**. Mortaliteten under indlæggelse med førstegangs-AKS var henholdsvis 8% i 2000 (mænd 4% vs. kvinder 15%, $p = 0,036$) og 11% i 2003 (mænd 9% vs. kvinder 15%, $p =$ nonsignifikant (ns)). Mortaliteten var højere for patienter med tidligere infarkter, henholdsvis 13% i 2000 (mænd 14% vs. kvinder 13%, $p =$ ns) og 25% i 2003 (mænd 19% vs. kvinder 35%, $p =$ ns).

Patienter >75 år havde en signifikant højere mortalitet under indlæggelse end patienter ≤ 75 år: i 2000 17% vs. 5% ($p = 0,007$) og i 2003 28% vs. 5% ($p < 0,001$). For patienter ≤ 75 år skete der fra 2000 til 2003 et fald i mortaliteten under indlæggelsen, efter 30 dage og efter et år (Tabel 2). Prædiktorer for etårsmortalitet ved uni- og multivariatanalyser fremgår af **Tabel 3** for de to tidsperioder.

I 2000 var den samlede indlæggelsestid $7,4 \pm 4,9$ dage, signifikant længere for patienter >75 år ($8,8 \pm 7,0$ dage vs. $6,7 \pm 3,4$ dage, $p = 0,009$). I 2003 var indlæggelsestiden reduceret til $6,3 \pm 4,2$ dage ($p = 0,02$) uden signifikant forskel på indlæggelsestiden for patienter henholdsvis ældre eller yngre end 75 år.

Screenede patienter

Blandt alle patienter, der blev screenet for AKS, var kvinderne ældre end mændene både i 2000: $67 \pm 13,7$ år ($n = 158$) vs. $60 \pm 13,6$ år ($n = 272$); $p = 0,001$ og i 2003: $67 \pm 15,3$ år ($n = 143$) vs. $63 \pm 13,2$ år ($n = 215$); $p = 0,013$. Diagnoserne for patienter, hos hvem AKS blev afkræftet, var: 1) stabil angina pectoris (2000: 35%, 2003: 44%), 2) pulmonal lidelse, gastrointestinal lidelse eller lidelse i bevægeapparatet (2000: 13%, 2003: 13%) og 3) uspecifikke brystmerter (2000: 52%, 2003: 43%).

Diskussion

I det foreliggende arbejde er behandlingen af og prognosen

undersøgt for en uselekeret konsekutiv patientpopulation med dokumenteret AKS uden eksklusionskriterier i samme 4½-månedes-periode i henholdsvis 2000 og 2003. Alle patienter fik afdelingens rutinebehandling, der var baseret på akut revaskulariserende behandling, antitrombotisk medicinsk behandling og sekundær medikamentel profylakse.

Den farmakologiske behandling ændredes markant for henholdsvis behandling med statiner og clopidogrel. Mellem første og anden registreringsperiode blev Heart Protection Study [7], CURE-studierne [8], PCI CURE-studierne [9] og CREDO-studierne [10] publiceret med henholdsvis anbefaling af en lavere grænse for iværksættelse af statinbehandling [7] og dokumentation for en bedre overlevelse ved behandling med clopidogrel [8-10]. I konsekvens af denne ny viden blev andelen af patienter, der blev udskrevet med et statinpræparat, næsten fordoblet fra 2000 til 2003, mens andelen af patienter i clopidogrelbehandling steg fra en fjerdedel til tre fjerdedele.

Af betydning for valget af revaskulariserende behandling ved STEMI var resultaterne af DANAMI 2-undersøgelsen [11], som viste en lavere forekomst i det kombinerede endepunkt død, reinfarkt og apopleksi ved primær PCI. I den første periode, hvor DANAMI 2-studiet var igangværende, fik 75% trombolyse som revaskulariserende behandling. I den anden periode var DANAMI 2-resultaterne implementeret, og primær PCI blev anvendt som revaskulariserende behandling hos alle patienter på nær en enkelt, der fik trombolysebehandling. At indførelsen af primær PCI som standardbehandling ved STEMI resulterede i, at procentvist færre patienter fik akut revaskulariserende behandling, skyldtes fundet ved den akutte KAG. Denne selektion i behandlingsstrategien findes ikke ved trombolysebehandling, hvor alle patienter behandles, hvis de opfylder kriterierne ud fra elektrokardiogram og smerteanamnese.

Tabel 2. Mortalitet under indlæggelse, ved 30 dage, ved 1 år for alle patienter, og for patienter henholdsvis ældre end 75 år og 75 år eller yngre.

	STEMI (%)		NSTEMI (%)		UAP (%)		Alle patienter (%)		p
	2000	2003	2000	2003	2000	2003	2000	2003	
<i>Alle patienter</i>									
Mortalitet under indlæggelse	13,6	19,4	10,1	14,3	0	4,5	10,5	14,8	ns
30-dages-mortalitet	13,6	21,0	14,7	17,9	6,3	4,5	13,0	17,3	ns
Etårsmortalitet	16,9	24,2	29,4	25,0	18,8	4,5	24,0	22,4	ns
Toårsmortalitet	20,3	-	33,0	-	18,8	-	27,0	-	-
<i>Patienter ≤ 75 år</i>									
Mortalitet under indlæggelse	14,0	10,5	1,6	1,9	0	0	5,3	4,6	ns
30-dages-mortalitet	14,6	14,7	7,9	5,7	4,2	0	9,7	7,7	ns
Etårsmortalitet	18,9	18,1	22,3	7,8	8,7	0	18,5	9,9	0,072
Toårsmortalitet	18,9	-	22,3	-	8,7	-	18,5	-	-
<i>Patienter >75 år</i>									
Mortalitet under indlæggelse	12,5	33,3	22,2	25,9	0	20,0	17,4	27,6	ns
30-dages-mortalitet	12,5	33,3	24,4	29,3	12,5	20,0	20,3	29,9	ns
Etårsmortalitet	18,8	37,5	42,2	41,4	12,5	20,0	37,7	39,1	ns
Toårsmortalitet	31,3	-	51,1	-	12,5	-	46,4	-	-

p-værdier: Hele patientkorhorten i henholdsvis 2000 og 2003 er sammenlignet. STEMI: ST-elevationsmyokardieinfarkt; NSTEMI: non ST-elevationsmyokardieinfarkt; UAP: ustabil angina pectoris. Etårsmortaliteten er vurderet ved hjælp af Cox' multivariat regressionsanalyse.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 3. Relativ risiko og 95% konfidensinterval for død (ukorrigeret og korrigeret for alle risikofaktorer angivet i tabellen) for alder, køn, tidligere akut myokardieinfarkt, diabetes mellitus og ST-elevationsmyokardieinfarkt/non ST-elevationsmyokardieinfarkt/ustabil angina pectoris. Ved interaktionsanalyse var der ingen kønsforskel på alderseffekten.

Variabel	Ukorrigeret RR (95% KI)	Korrigeret RR ^a (95% KI)
2000		
Alder	1,08 (1,04-1,13) ^b	1,07 (1,03-1,11) ^c
Køn	0,60 (0,29-1,24)	0,81 (0,39-1,72)
Tidligere AMI	2,34 (1,12-4,90) ^d	1,78 (0,83-3,81)
Diabetes mellitus	1,68 (0,86-3,29)	1,28 (0,63-2,62)
STEMI	4,51 (0,59-34,65)	2,94 (0,37-23,19)
NSTEMI	3,22 (0,43-24,28)	1,75 (0,23-13,45)
2003		
Alder	1,07 (1,03-1,10) ^b	1,06 (1,03-1,09) ^b
Køn	0,66 (0,37-1,20)	0,94 (0,51-1,75)
Tidligere AMI	1,96 (1,06-3,31) ^e	1,52 (0,80-2,89)
Diabetes mellitus	2,45 (1,26-4,76) ^f	2,20 (1,11-4,35) ^d
STEMI	5,90 (0,78-44,68)	3,85 (0,50-29,83)
NSTEMI	5,93 (0,81-43,64)	3,28 (0,43-24,53)

a) Korrektion for øvrige variabler i tabellen; b) $p < 0,001$; c) $p = 0,001$.

d) $p = 0,024$; e) $p = 0,033$; f) $p = 0,008$.

RR: relativ risiko; KI: konfidensinterval; AMI: akut myokardieinfarkt;

STEMI: ST-elevationsmyokardieinfarkt; NSTEMI: non ST-elevationsmyokardieinfarkt.

For NSTEMI og UAP blev der mellem de to observationsperioder fundet en stigning i anvendelsen af PCI og antitrombotisk behandling, hvilket blev ledsaget af en faldende mortalitet.

Siden 1998 har incidensen af AMI hos patienter >75 år været stigende [12]. Dette er sandsynligvis en vigtig del af forklaringen på den høje etårsmortalitet i det foreliggende studie, hvor en tredjedel i 2000 og halvdelen i 2003 var >75 år. I overensstemmelse med en bedre prognose som følge af en generel reduktion i incidens og mortalitet af AMI [12] observeredes et fald i mortaliteten fra første til anden periode for patienter ≤ 75 år under indlæggelsen, efter 30 dage og efter et år. Dette må ses på baggrund af en mere aktiv behandling med antitrombotiske og kolesterolsænkende medikamenter i forbindelse med en tidlig invasiv strategi [11, 13]. At ændringen i mortaliteten ikke var signifikant i de to observationsperioder, må ses på baggrund af den signifikant stigende alder, større komorbiditet og antallet af patienter i undersøgelsen, som kan medvirke til, at ændringen ikke blev signifikant.

Som også fundet af andre [14], viser resultaterne af den aktuelle undersøgelse, at kvinder indlagt med AKS er ældre end mænd indlagt med AKS. Ved univariatanalyse har man i flere undersøgelser påvist, at kvinder har en højere mortalitet, men den foreliggende multivariatanalyse afkræfter, at køn er en uafhængig prædiktør for død hos patienter med AKS.

I den foreliggende undersøgelse blev der ikke fundet nogen signifikant forskel i etårsmortalitet mellem patienter med STEMI, NSTEMI eller UAP efter korrektion for alder, infarkttype og tidligere AMI. Dette er på linje med resultaterne af flere tidligere undersøgelser [6], hvori man i selekterede pa-

tientpopulationer har fundet en lavere korttidsoverlevelse for patienter med STEMI, men i det længere perspektiv samme prognose, uanset om diagnosen var STEMI, NSTEMI eller UAP. Dette skyldes formentligt, at den tilgrundliggende patofysiologiske proces er den samme, men tidsforløbet er forskelligt.

I et nyligt publiceret dansk arbejde [15] er mortaliteten ved AMI i perioden fra november 1999 til oktober 2001 blevet undersøgt hos en uselekeret patientpopulation, der var indlagt på et større provinssygehus uden invasive faciliteter. På linje med de foreliggende resultater fra 2000 blev etårsmortaliteten fundet at være af samme størrelsesorden; højere for patienter med NSTEMI end for patienter med STEMI. En forskel i raten af positive fund for AMI på 26% i det foreliggende materiale og 15% i det nævnte arbejde må tilskrives forskelle i lokale rutiner i forbindelse med akut indlæggelse på mistanke om AMI.

Der er en betragtelig diskrepans mellem undersøgelsens resultater og resultaterne af klinisk randomiserede undersøgelser med hensyn til mortalitet [13, 16]. Den mest sandsynlige forklaring på dette forhold er, at de klinisk randomiserede undersøgelser ofte ikke er repræsentative for hele spektret af patienter, som behandles i hverdagen. I FRISC II-undersøgelsen [13], hvori der indgik patienter med NSTEMI og UAP, indgik der således ikke patienter over 75 år. I DANAMI 2-undersøgelsen [11], hvori der kun indgik patienter med STEMI, var der ikke noget alderskriterium, men patienter i kardiogen shock var ekskluderet. Begge de nævnte eksklusionskriterier omfatter patienter med en høj mortalitet, og disse patienter indgår i denne opgørelse. Selv om patienter >75 år tages ud af analyserne i denne undersøgelse, er mortaliteten stadig betydelig højere end i FRISC II-undersøgelsen. I flere undersøgelser er der da også påvist en højere mortalitet blandt de patienter, der kunne medtages i randomiserede undersøgelser, men som ikke blev inkluderet [17].

I registerundersøgelser [18, 19] er mortaliteten ligeledes lavere end i nærværende undersøgelse, men sådanne undersøgelser er ofte baseret på frivillig indsamling af data med risiko for selektion af de indkomne patientdata, som heller ikke nødvendigvis er konsekutive.

Selv om mortaliteten i den foreliggende undersøgelse er væsentlig højere end i klinisk randomiserede undersøgelser, er den af samme størrelsesorden som i epidemiologiske undersøgelser [20].

Konklusion

Den foreliggende undersøgelse viser de ændringerne i behandlingsstrategi og mortalitet hos uselekeret patienter med AKS, der er fundet ved sammenligning af patientdata indsamlet prospektivt med tre års interval i en 4½-månedesperiode i henholdsvis 2000 og 2003. Ændringerne i behandlingsmønsteret omfatter en hyppigere og tidligere indsat invasiv behandling ledsaget af større anvendelse af antitrombotisk og kole-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

sterolsænkende medikamentel behandling. At dette ikke ud-mønter sig i en lavere mortalitet, skyldes en ændret alders-sammensætning med flere ældre i den sidste undersøgelses-periode. Ved multivariatanalyse findes alder at være en uafhængig prædiktør for død. De fundne mortaliteter for både STEMI, NSTEMI og UAP findes alle højere end i randomise-rede undersøgelser, hvilket især må tilskrives begrænsninger i patientpopulationerne som følge af in- og eksklusionskriterier, hvorimod patienterne i den foreliggende undersøgelse er en uselekeret patientpopulation uden sådanne begrænsninger.

Korrespondance: *Lisette Okkels Jensen*, Kardiologisk Laboratorium, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: okkels@dadlnet.dk

Antaget: 10. august 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1195-206.
2. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23:1809-40.
3. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
4. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: A report from TIMI IIIB. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:141-8.
5. Herlitz J, Karlson BW, Sjölin M et al. Ten year mortality in subsets of patients with an acute coronary syndrome. *Heart* 2001;86:391-6.
6. Aguirre FV, Younis LL, Chaitman BR et al. Early and 1-year clinical outcome of patients evolving non-Q-wave versus Q-wave myocardial infarction after thrombolysis: results from the TIMI II study. *Circulation* 1995;91:2541-8.
7. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002;360:7-22.
8. The Clopidogrel In Unstable Angina To Prevent Recurrent Events Trial Investi-gators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
9. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG et al. For the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreat-ment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
10. Steinhilb SR, Berger PB, Mann JT 3rd et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the reduction of events during observation. *JAMA* 2002;288:2411-20.
11. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K et al. For the DANAMI-2 Investiga-tors. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-42.
12. Videbæk J, Madsen M. Heart statistics. København: Hjerteforeningen & SIF, 2004.
13. FRISC II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multi-centre study. *Lancet* 1999;354:708-15.
14. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. TIMI Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:141-8.
15. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard, BL et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18-26.
16. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. For the Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (WANOWISH) Trial Investiga-tors. *N Engl J Med* 1998;338:1785-92.
17. Bahit MC, Cannon CP, Antman EM et al. Direct comparison of characteris-tics, treatment, and outcome of patients enrolled versus patients not enrolled in a clinical trial at centers participating in the TIMI 9 Trial and TIMI 9 Registry. *Am Heart J* 2003;145:109-17.
18. Hasdai D, Behar S, Wallentin L et al. A prospective survey of the characteris-tics treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190-201.
19. Steg PG, Goldbert RJ, Gore JM et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002;90:358-63.
20. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. *Eur Heart J* 1997;18:1231-48.

Intervention med clarithromycin hos patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom: CLARICOR-forsøget – sekundærpublikation

CLARICOR-Gruppen*

Resume

Antibiotika kan muligvis reducere kardiovaskulær morbiditet. I CLARICOR-forsøget blev 4.372 patienter med stabil koronar hjertesygdom randomiseret til 14 dages behandling med clarithromycin 500 mg (n=2.172) eller placebo (n=2.200) dagligt. Efter 2,6 år fandtes signifikant øget kardiovaskulær dødelighed i clarithromycingruppen. Der er behov for studier til vurdering af sikkerheden ved clarithromycin. Der er ikke på nuværende tidspunkt viden, som støtter, at antibiotika har en beskyttende virkning hos patienter med arteriosklerotisk hjertesygdom.

I flere undersøgelser har man påvist en positiv association mellem *Chlamydia pneumoniae*-antistoffer og forekomsten af kardiovaskulære komplikationer [1, 2]. *Chlamydia pneumoniae* er blevet påvist i aterosklerotisk væv. I to mindre randomise-rede placebokontrollerede forsøg, der inkluderede patienter med akut iskæmisk syndrom, påvistes en signifikant lavere kardiovaskulær morbiditet hos patienter randomiseret til makrolidantibiotikum. På baggrund af ovenstående obser-vationer gennemførte vi et forsøg med clarithromycin for at teste hypotesen: Kan behandling med et makrolid reducere forekomsten af kardiovaskulære hændelser hos patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom [1, 2]?