

Langtímahorfur sjúklinga með bráða kransæðastíflu

Einar Logi Snorrason¹ læknir

Bergros Kristín Jóhannesdóttir² læknir

Thor Aspelund³ tölfræðingur

Vilmundur Guðnason^{1,3} læknir

Karl Andersen^{1,4} læknir

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²Haukeland Universitetssjúkhus, Bergen, ³Hjartavernd, ⁴hjáttadeild 14EG Landspítala.

Fyrirspurnum svarar Karl Andersen, andersen@landspitali.is

Inngangur

Hjarta- og æðasjúkdómar eru algengasta dánarsök í heiminum í dag.^{1,2} Árið 2015 dóu yfir 7,4 milljónir manna af völdum blóðþurrðarhjartasjúkdóma, eða um 13% allra dauðsfalla.³ Í Evrópu eru blóðþurrðarhjartasjúkdómar orsakavaldur 21% dauðsfalla meðal kvenna og 20% dauðsfalla meðal karla.⁴ Á Íslandi hefur nýgengi þessara sjúkdóma lækkað verulega á síðustu árum, eða um 66,5%, og samhliða því hefur dánartíðni af völdum þeirra lækkað um 86% á tímabilinu 1981-2015.⁵

Horfur þeirra sem fá kransæðastíflu fer sömuleiðis batnandi og skýrist það að miklu leyti af bættri lyfjameðferð og tækniframförum.⁶ Um miðja síðustu öld dó þriðji hver sjúklingur með bráða kransæðastíflu áður en hann náði að útskrifast heim af sjúkrahúsi en nú er dánartíðni STEMI-sjúklinga um 6-7% 30 dögum eftir innlögn.⁵

Þrátt fyrir lækandi nýgengi blóðþurrðarhjartasjúkdóma á Íslandi hefur hlutfall NSTEMI af öllum hjartaáföllum hækkað á undanförunum árum. Þetta má rekja til næmari greiningaraðferða og breytinga í áhættuþáttum.⁷ Nýgengi NSTEMI er almennt hærra en STEMI þó tölur séu á reiki milli landa.^{4,8-11} Litlar upplýsingar eru til um beinan samanburð á horfum STEMI- og NSTEMI-sjúklinga á heimsvísu. Þó virðast STEMI-sjúklingar almennt hafa verri skammtímahorfur en NSTEMI-sjúklingar en þessi munur finnst ekki í langtímaeftirfylgni, tafla I.¹²

Á Íslandi eru ekki til gögn um langtímahorfur sjúklinga með NSTEMI eða STEMI. Mikilvægt er að meta langtímahorfur þessara sjúklinga í ljósi nýrra greiningarskilmerkja og bættrar meðferðar á síðustu árum.^{13,14} Markmið þessarar rannsóknar var annars vegar að bera saman langtímahorfur NSTEMI- og STEMI-sjúklinga og hins vegar að kanna áhrif áhættuþátta á lífun.

ÁGRIP

Inngangur: Hratt lækandi dánartíðni vegna kransæðasjúkdóma á Íslandi helst í hendur við samsvarandi lækandi nýgengi kransæðastíflu á undanförunum þremur áratugum. Markmið þessarar rannsóknar var að bera saman langtímalífur einstaklinga með NSTEMI (Non-ST elevation myocardial infarction) og STEMI (ST elevation myocardial infarction) og kanna áhrif áhættuþátta á lífun.

Efniviður og aðferðir: Rannsóknin náði til allra sjúklinga sem greindust með bráða kransæðastíflu á Landspítala árið 2006. Upplýsingar um áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma og greiningar voru fengnar úr Sögukerfi spítalans. Sjúklingum var fylgt eftir fram til 1. janúar 2015. Endapunktur rannsóknarinnar var andlát af hvaða orsök sem er. Samsettur endapunktur var dauðsfall eða endurinnlög vegna kransæðastíflu.

Niðurstöður: Á árinu 2006 greindust 447 einstaklingar með bráða kransæðastíflu á Landspítala, þar af voru 280 með NSTEMI (I21.4) og 167 með STEMI (I21 - I21.9). Nýgengi NSTEMI árið 2006 var 91,3 á hverja 100.000 íbúa. Nýgengi STEMI árið 2006 var 55,9 á hverja 100.000 íbúa. Meðalaldur NSTEMI-sjúklinga var 73,0 ár. Konur með NSTEMI voru að meðaltali 8,4 árum eldri en karlar með NSTEMI (konur 78,3 ár og karlar 69,9 ár). Meðalaldur STEMI-sjúklinga var 65,3 ár. Konur með STEMI voru að meðaltali 7,3 árum eldri en karlar með STEMI (konur 70,4 ár og karlar 63 ár). Fimm ára lífun NSTEMI-sjúklinga var 51%, 42% meðal kvenna og 57% meðal karla. Fimm ára lífun STEMI sjúklinga var 77%, 68% meðal kvenna og 80% meðal karla (logrank: $p < 0,01$). Eftir aldursleiðréttingu var marktækt verri langtímalífur eftir NSTEMI samanborið við STEMI.

Ályktanir: Nýgengi NSTEMI var hærra en STEMI á Íslandi árið 2006. Konur höfðu verri langtímahorfur en karlar, sem skýrist af hærri meðalaldri þeirra. Langtímalífur NSTEMI-sjúklinga var verri en lífun STEMI sjúklinga þrátt fyrir aldursleiðréttingu.

doi.org/10.17992/ibl.2018.11.203

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn og náði til allra þeirra einstaklinga sem greindust með NSTEMI eða STEMI á Landspítala árið 2006. Hluti þessara sjúklinga fékk upphafsmeðferð á sjúkrahúsum og heilsugæslustöðvum á landsbyggðinni og voru síðar sendir á Landspítala til hjartaþræðingar, en um þetta eru ekki til nákvæmar upplýsingar. Sjúkdómsgreiningar samkvæmt ICD-kóða í tölvukerfi spítalans lágu til grundvallar flokkunar í STEMI (I21,0, I21.1 og I21.9) og NSTEMI (I21.4). Sjúkdómsgreiningar voru endurmetnar út frá fyrirfram ákveðnum skilmerkjum í hverju tilviki fyrir sig. Krafa var gerð um hækkun á trópóníni T ($< 0,01 \mu\text{g/l}$) og að minnsta kosti 1 mm hækkun á ST-bili í tveimur samliggjandi leiðslum hjartalínurits eða nýtilkomið vinstra greinrof til að flokk-

Tafla I. Erlendar lifunarrannsóknir, %.

	Land	NSTEMI 4 ára lifun	NSTEMI 5 ára lifun	STEMI 4 ára lifun	STEMI 5 ára lifun
PRAIS UK Registry ¹⁰	Bretland	77,4			
Fabio Vagnarelli et al ¹¹	Ítalía		58		63,6
Vogel et al ²⁷	Austurríki	57,9			
Terkelsen et al ⁹	Danmörk	50		70	
Þessi rannsókn	Ísland	55	51	78	77

ast sem STEMI. Sjúklingar með trópónínhækkun án ST-hækkunar á hjartariti voru flokkaðir sem NSTEMI þegar aðrar skýringar á trópónínhækkun höfðu verið útilokaðar.¹³ Þeir sem bjuggu erlendis voru útilokaðir. Í þeim tilvikum sem sami sjúklingur var greindur með kransæðastíflu oftast en einu sinni árið 2006 réð sú greining sem kom fyrst hópaskiptingunni. Þeir sem létust á fyrstu 24 klukkustundunum eftir komu á Landspítala voru útilokaðir í rannsókninni þar sem skráning var ekki stöðluð á því hverjir þeirra flokkuðust sem dauðsföll utan sjúkrahúss.

Endapunktur rannsóknarinnar var andlát af hvaða orsök sem er. Sjúklingum var fylgt eftir fram til 1. janúar 2015 og upplýsingar um dánardag voru fengnar frá dánarmeinaskrá Hagstofu, síðar Embættis landlæknis. Samsettur endapunktur samanstóð af andláti af hvaða orsök sem er ásamt endurinnlögnum vegna hjartadreps. Upplýsingar um endurinnlagnir vegna hjartadreps (ICD: I21.0, I21.1, I21.9, I21.4) voru fengnar úr sjúkraskrárkerfi Landspítala. Vegna hárrar dánartíðni NSTEMI- og STEMI-sjúklinga fyrsta mánuðinn eftir innlögnum voru þeir sem létust fyrstu 28 dagana í báðum hópum teknir út fyrir aldursleiðréttingu. Þessi afklipping samsvarar því að eftirfylgni hefði náð til þeirra sem lifðu af hjartaáfallið. Alls voru 34 NSTEMI-sjúklingar og 19 STEMI-sjúklingar teknir út við samanburð vegna þessarra skilmerkja.

Áhættuþættirnir háþrýstingur, reykingasaga, fjölskyldusaga, blóðfituröskun og sykursýki voru skráðir til að meta áhrif þeirra á langtímalíf. Áhættuþættir voru skráðir samkvæmt skráningum í Sögukerfi Landspítala. Einstaklingar með háþrýsting voru þeir sem voru á blóðþrýstingslækkandi lyfjum við fyrstu innlögnum, höfðu sögu um háan blóðþrýsting eða voru greindir með háþrýsting í legu. Reykingasögu var skipt upp í tvo flokka, annars vegar þeir einstaklingar sem reyktu við innlögnum og hins vegar þeir sem höfðu aldrei reykt eða höfðu hætt að reykja meira en 30 dögum fyrir innlögnum. Blóðfituröskun var skilgreind sem heildarkólesteról í blóði yfir 7,0 mmól/l eða einstaklingar á blóðfitulækkandi lyfjum. Sykursýki var skráð með sömu skilmerkjum og háþrýstingur.

Tölfræðileg úrvinnsla var unnin í RStudio (Version 0.98.1091). Nýgengisútreikningar byggðust á fjölda landsmanna 31. desember 2005. Lífunargreiningar voru framkvæmdar til að kanna langtímalíf einstaklinga og Kaplan-Meier gróf teiknuð fyrir bæði NSTEMI og STEMI. Munur milli lífunar NSTEMI og STEMI var metinn með log-rank prófi. Cox-aðhvarfsgreining var notuð til að leiðrétta fyrir aldri, kyni og áhættuþáttum. Einþátta- og fjölþátta aðhvarfsgreining voru bæði notuð til að meta áhrif hvers breytu fyrir sig. T-próf voru notuð til að kanna mun á meðalaldrum milli

Tafla II. Lýðfræðilegar upplýsingar rannsóknarþýðis, (%).

	NSTEMI n=280	STEMI n=167	p-gildi
Kyn			
Karlar	176 (62,9)	117 (70,1)	
Konur	104 (37,1)	50 (29,9)	n.s.
Meðalaldur (ár)			
Alls	73,0	65,3	<0,01
Karlar	69,9	63,1	<0,01
Konur	78,3	70,4	<0,01
Háþrýstingur			
Með háþrýsting	195 (69,6)	88 (52,7)	<0,01
Án	63 (22,5)	61 (36,5)	
Óþekkt	22 (7,9)	18 (10,8)	
Reykingasaga			
Reykir	64 (22,9)	68 (40,7)	<0,01
Aldrei reykt/hættir*	190 (67,9)	85 (50,9)	<0,01
Óþekkt	26 (9,3)	14 (8,4)	
Fjölskyldusaga			
Með sögu	112 (40)	73 (43,7)	1
Án sögu	82 (29,3)	55 (32,9)	
Óþekkt	86 (30,7)	39 (23,4)	
Blóðfituröskun			
Með röskun	122 (43,6)	48 (28,7)	<0,01
Án sögu	86 (30,7)	88 (52,7)	
Óþekkt	72 (25,7)	31 (18,7)	
Sykursýki			
Með	60 (21,4)	18 (10,8)	<0,01
Án	162 (57,9)	132 (79,0)	
Óþekkt	58 (20,7)	17 (10,2)	

n.s.: ekki tölfræðilega marktækur munur milli hópa.

*Þeir sem hættu að reykja ≥30 dögum fyrir innlögnum töldust vera hættir að reykja.

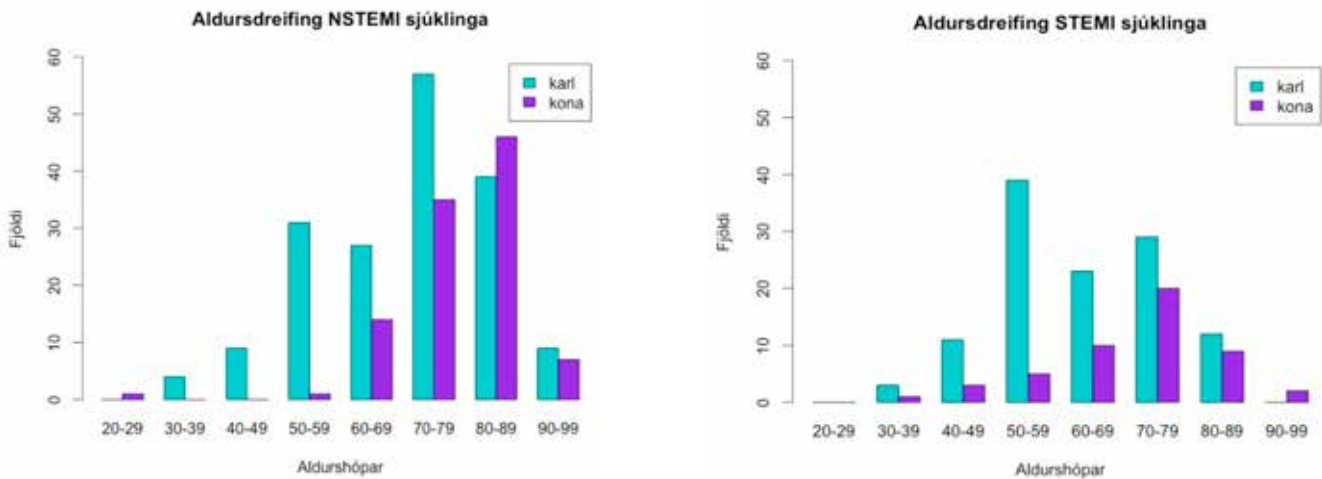
hópa. Kí-kvaðrat próf var notað til að bera saman flokkabreytur. P<0,05 var notað sem mælikvarði á tölfræðilega marktækan mun milli hópa.

Við upphaf rannsóknar lá fyrir leyfi frá vísindasiðanefnd (VSN-14-179) og yfirlækni hjartadeildar.

Niðurstöður

Árið 2006 var 469 sjúklingum gefin sjúkdómsgreiningin bráð kransæðastífla á Landspítala. Í 288 tilvikum var greind NSTEMI og 181 sinni STEMI. Þar af voru 7 með NSTEMI og 9 með STEMI útilokaðir vegna búsetu erlendis. Sex einstaklingar greindust bæði með NSTEMI og STEMI árið 2006. Fyrsta greining var NSTEMI hjá 280 einstaklingum og STEMI hjá 167 einstaklingum. Í þessari rannsókn voru því 447 sjúklingar með bráða kransæðastíflu rannsakad. Við samanburð á lífun milli NSTEMI og STEMI voru 246 NSTEMI-sjúklingar sem lifðu af fyrstu 28 dagana og 148 STEMI-sjúklingar.

Af rannsóknarhópnum greindust 293 karlar og 154 konur með bráða kransæðastíflu. Lýðfræðilegar upplýsingar og fjöldi áhættuþátta rannsóknarþýðisins má sjá í töflu II. Þar sem skráning var afturskyggn er um að ræða nokkra vanskráningu áhættuþátta. Enginn marktækur munur reyndist á kynjahlutfalli NSTEMI- og STEMI-sjúklinga.



Mynd 1. Gröfin sýna aldursdreifingu kynja þeirra sem fengu NSTEMI (vinstri megin) og STEMI (hægra megin). Eimstaklingum var skipt í 8 aldurs hópa sem sjást á x-ás myndanna.

Tafla III. Klínískir endapunktur, (%).

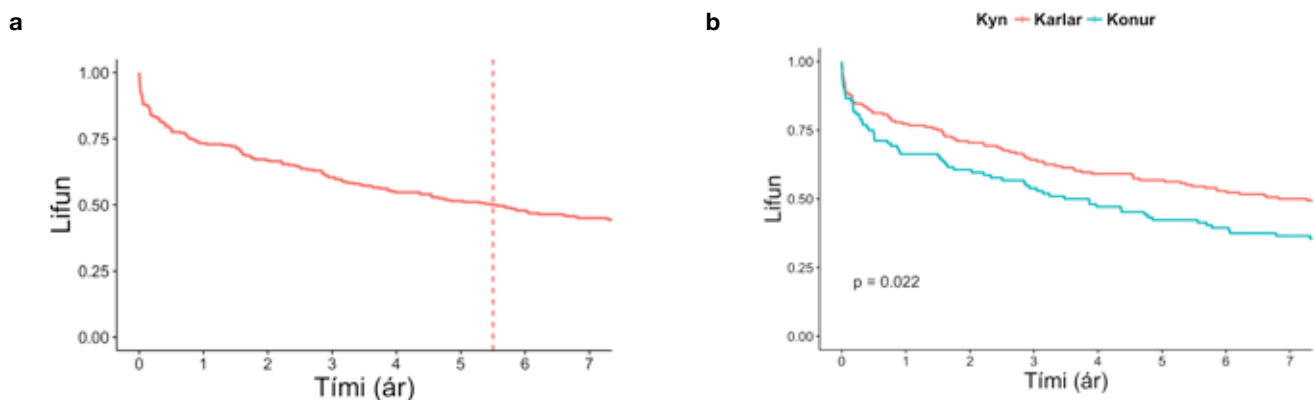
	NSTEMI	STEMI	p-gildi
Fjöldi dauðsfalla	157 (56,1)	54 (32,3)	<0,01
Fjöldi einstaklinga með endurinnlögnum vegna kransæðastíflu	55 (19,6)	19 (11,4)	<0,02
Samsettur endapunktur	180 (64,3)	67 (40,1)	<0,01

Nýgengi NSTEMI var 91,3 tilfelli/100.000 íbúa og nýgengi STEMI var 55,9 tilfelli/100.000 íbúa. Meðaleftirfylgni var 4,9 ár/tilfelli meðal NSTEMI-tilfella og 6,7 ár/tilfelli meðal STEMI-tilfella. Alls létust 157 NSTEMI- (56,1%) og 54 STEMI-sjúklingar (32,3%) á rannsóknartímabilinu. Tafla III sýnir klíniska endapunkta dauðsfalla og endurinnlagna vegna kransæðastíflu. Hver sjúklingur er flokkaður einu sinni. Alls voru 74 endurinnlagnir vegna hjartadreps, þar af voru 55 (19,6%) endurinnlagnir meðal NSTEMI-sjúklinga og 19 (11,4%) endurinnlagnir meðal STEMI-sjúklinga ($p < 0,02$). Alls voru 180 (64,3%) NSTEMI-sjúklingar og 67

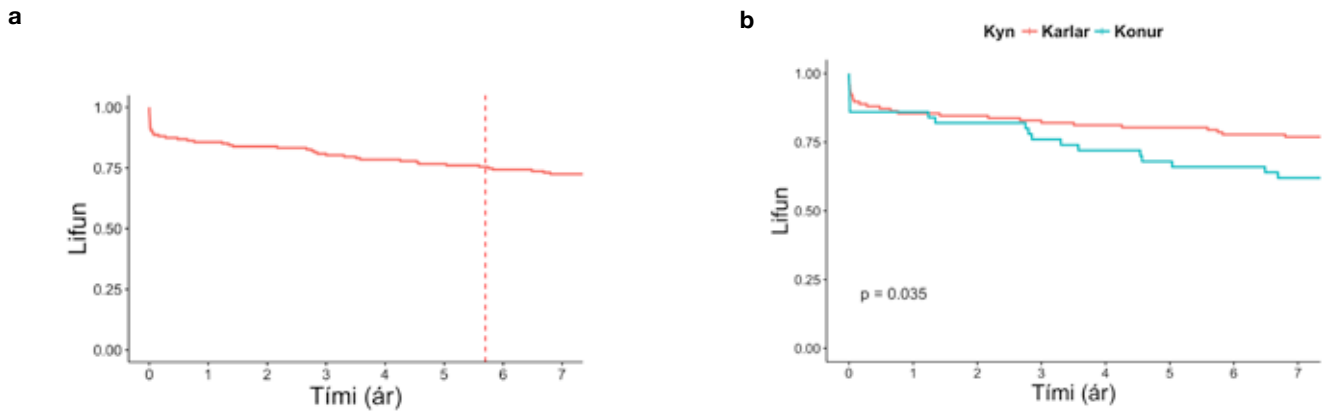
(40,1%) STEMI sjúklingar sem annaðhvort létust eða fengu aftur kransæðastíflu á tímabilinu.

Mynd 1 sýnir aldursdreifingu fyrir NSTEMI og STEMI. Meðalaldur NSTEMI-sjúklinga var 73,0 ár en 65,3 ár hjá STEMI-sjúklingum. Meðalaldur í NSTEMI-hópnum var 69,9 ár meðal karla og 78,3 ár meðal kvenna ($p < 0,01$). Meðalaldur í STEMI-hópnum var 63,1 ár meðal karla og 70,4 ár meðal kvenna ($p < 0,01$). Meðalaldur kvenna var hærri í báðum hópnum.

Að 5 árum liðnum frá greiningu NSTEMI voru 51% á lífi, eða 144 manns. Brottfall NSTEMI-sjúklinga fyrstu 28 dagana eftir greiningu var 12,1%. Miðgildi lifunar NSTEMI var 5,5 ár, 7 ár hjá körlum og 3,7 ár hjá konum. Í töflu IV má sjá lifun NSTEMI-sjúklinga skipt eftir kyni. Á mynd 2a er sýnd langtímalifun NSTEMI-sjúklinga. Mynd 2b sýnir að konur höfðu hærri dánartíðni en karlar (logrank: $p = 0,022$). Áhættuhlutfallið var 1,44 (öryggisbil = 1,05-1,98) sem samsvarar því að dánartíðni kvenna hafi verið 44% hærri en hjá körlum. Eftir leiðréttingu fyrir aldri var ekki marktækur munur á lifun milli kynja með NSTEMI þar sem konur voru að meðaltali 8,4 árum eldri en karlar ($p = 0,24$).



Mynd 2. a. Kaplan-Meier graf sem sýnir hlutfall einstaklinga á lífi á ákveðnum tímapi. Rauða punktalínan sýnir þann tímapi sem 50% NSTEMI-sjúklinga eru á lífi eftir 5,5 ár. b. Lifun NSTEMI-sjúklinga skipt upp eftir kyni þar sem konur höfðu hærri dánartíðni (Logrank: $p < 0,02$).



Mynd 3. a. Kaplan-Meier graf sem sýnir hlutfall einstaklinga á lífi á ákveðnum tímamarki. Rauða punktalínan sýnir þann tímamark sem 75% STEMI-sjúklinga eru á lífi eftir 5,7 ár. **b.** Lifun STEMI-sjúklinga skipt upp eftir kyni þar sem konur höfðu hærrí dánartíðni (Logrank: $p < 0,04$).

Tafla IV. Lifun NSTEMI-sjúklinga.

Ár liðin	Heildarlifun	Lifun karla	Lifun kvenna
1 ár	0,73	0,77	0,66
2 ár	0,67	0,71	0,61
3 ár	0,60	0,64	0,54
4 ár	0,55	0,59	0,47
5 ár	0,51	0,57	0,42
6 ár	0,48	0,53	0,39
7 ár	0,45	0,50	0,37

Lifun er sýnd hér sem hlutfall þeirra sem eru á lífi á ákveðnum tímamarki.

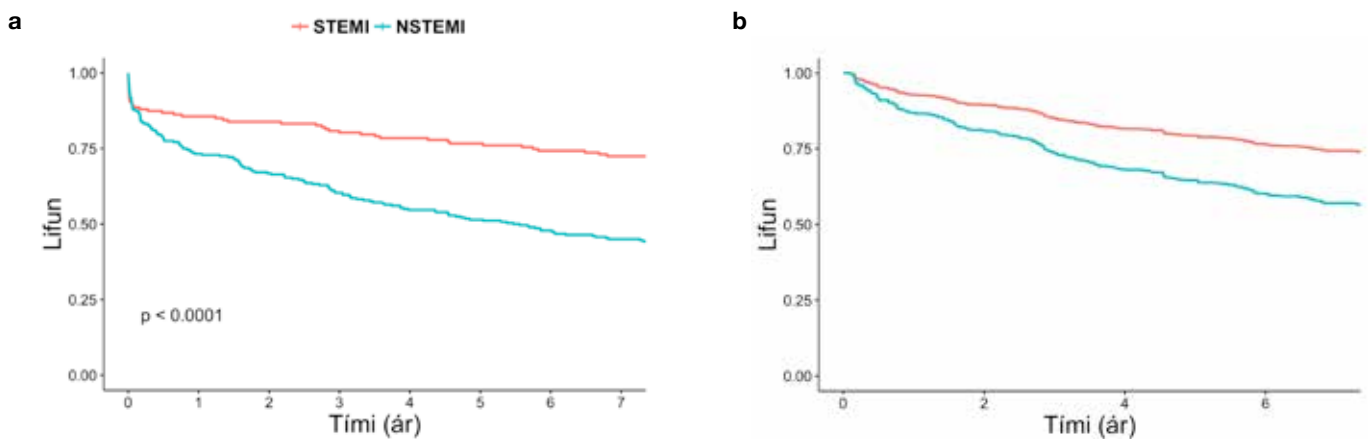
Tafla V. Lifun STEMI-sjúklinga.

Ár liðin	Heildarlifun	Lifun karla	Lifun kvenna
1 ár	0,86	0,86	0,86
2 ár	0,84	0,85	0,82
3 ár	0,80	0,82	0,76
4 ár	0,78	0,81	0,72
5 ár	0,77	0,80	0,68
6 ár	0,74	0,78	0,66
7 ár	0,73	0,77	0,62

Lifun er sýnd hér sem hlutfall þeirra sem eru á lífi á ákveðnum tímamarki.

Fimm árum eftir greiningu voru 77% STEMI-sjúklinga á lífi, eða 128 manns. Brottfall STEMI-sjúklinga var hvað mest fyrstu 28 dagana eftir greiningu, eða 11,4%. Líkt og hjá NSTEMI sést að konur með STEMI hafa verri lifun en karlar (tafla V). Á mynd 3a er sýnd langtímalifun STEMI-sjúklinga. Mynd 3b sýnir að marktækur munur er á lifun karla og kvenna með STEMI á tímabilinu (logrank: $p < 0,04$). Eftir að leiðrétt hefur verið fyrir aldri reynist ekki vera marktækur munur milli kynja ($p = 0,84$).

Greinilegur munur er á lifun NSTEMI- og STEMI-sjúklinga eins og sýnt er á mynd 4. Fimm ára lifun NSTEMI sjúklinga var 51% (42% meðal kvenna og 57% meðal karla). Fimm ára lifun STEMI-sjúklinga var 77% (68% meðal kvenna og 80% meðal karla) (log rank: $p < 0,01$). Mynd 4b sýnir að eftir aldursleiðréttingu er enn marktækur munur á lifun milli NSTEMI og STEMI (ÁH: 1,52 $p = 0,02$). Einþáttgreining var gerð fyrir hættu á dauðsfalli hjá NSTEMI-sjúklingum með tilliti til aldurs (tafla VI). Öllum þátt-



Mynd 4. a. Kaplan-Meier graf sem sýnir langtímalifun þýðisins skipt upp eftir gerð kransæðastíflu, þar er töluvert hærrí dánartíðni meðal NSTEMI-sjúklinga (logrank: $p < 0,01$). **b.** Áhrif aldursleiðréttingar á lifun þeirra sem lifðu af fyrstu 28 dagana. Aldur skýrir ekki mun á lifun NSTEMI og STEMI (Logrank: $p = 0,02$).

Tafla VI. Aðhvarfsgreining NSTEMI-sjúklinga.

Áhrifaþættir	Einpáttagreining*			Fjölpáttagreining		
	ÁH	ÖB	p-gildi	ÁH	ÖB	p-gildi
Aldur	1,09	(1,07-1,11)	<0,01	1,10	(1,08-1,12)	<0,01
Kyn	0,82	(0,60-1,13)	0,24	0,74	(0,52-1,06)	0,10
Reykingar	1,86	(1,14-3,04)	0,01	1,55	(0,98-2,47)	0,06**
Sykursýki	1,89	(1,29-2,76)	<0,01	1,42	(0,99-2,04)	<0,06**
Háþrýstingur	1,39	(0,89-2,18)	0,14	1,39	(0,93-2,07)	0,11
Fjölskyldusaga	0,87	(0,57-1,33)	0,52		***	
Blóðfituröskun	1,37	(0,92-2,05)	0,12	1,03	(0,73-1,45)	0,86

*Þættir neðan punktalínu voru aldursleiðréttir. **Gildin eru á mörkum þess að vera tölfraðilega marktæk. ***Fjölskyldusaga var ekki tekin með í fjölpáttagreiningu vegna skorts á upplýsingum. ÁH: Áhættuhlutfall (Hazard ratio), ÖB: Öryggisbil

Tafla VII. Aðhvarfsgreining STEMI-sjúklinga.

Áhrifaþættir	Einpáttagreining*			Fjölpáttagreining		
	ÁH	ÖB	p-gildi	ÁH	ÖB	p-gildi
Aldur	1,12	(1,09-1,15)	<0,01	1,12	(1,09-1,17)	<0,01
Kyn	0,94	(0,54-1,65)	0,84	0,99	(0,52-1,88)	0,98
Reykingar	1,46	(0,74-2,88)	0,27	1,18	(0,61-2,27)	0,63
Sykursýki	3,30	(1,55-7,02)	<0,01	2,36	(1,04-5,35)	0,04
Háþrýstingur	2,12	(1,02-4,43)	<0,05	1,32	(0,70-2,48)	0,39
Fjölskyldusaga	1,10	(0,49-2,50)	0,81		**	
Blóðfituröskun	1,46	(0,70-3,03)	0,31	0,87	(0,46-1,67)	0,68

*Þættir neðan punktalínu í einpáttagreiningu voru aldursleiðréttir. **Fjölskyldusaga var tekin ekki tekin með í fjölpáttagreiningu vegna skorts á upplýsingum. ÁH: Áhættuhlutfall (Hazard ratio), ÖB: Öryggisbil

um neðan punktalínunnar var bætt einum og sér í líkanið sem gaf áhættuhlutföllin sem skráð eru. Sömu aðferð var beitt fyrir STEMI-sjúklinga (tafla VII). Áhætta á andláti á tímabilinu jókst um 9% fyrir hvert aldursár meðal NSTEMI-sjúklinga og 12% meðal STEMI-sjúklinga. Einstaklingar með sykursýki höfðu marktæka áhættuaukningu bæði meðal NSTEMI- og STEMI-sjúklinga og reykingar juku áhættu um 86% meðal NSTEMI-sjúklinga.

Tafla VI sýnir áhættuhlutföll dauðsfalla sem fengust úr fjölpáttagreiningu fyrir NSTEMI. Reykingar juku áhættu um 55% en það var á mörkum þess að vera tölfraðilega marktækt ($p = 0,06$). Sykursýki sýndi einnig áhættuaukningu um 42% ($p < 0,06$). Fjölpáttalíkan fyrir STEMI má sjá í töflu VII. Sykursýki jók áhættu á andláti á tímabilinu um 136%. Aðrir áhættuþættir höfðu ekki marktæk tengsl við lifun.

Umræða

Á undanförunum árum hefur nýgengi kransæðasjúkdóma verið að lækka á Íslandi. Á sama tíma hefur greiningin orðið nákvæmari með hánæmum trópónín-T-mælingum þannig að smærri hjartavöðvadrep greinast oftar en áður. Þessi aukna nákvæmni í greiningu á sennilega þátt í því að hlutfall NSTEMI af öllum hjartaáföllum hefur verið að aukast á kostnað STEMI. Í rannsókn okkar var nýgengi NSTEMI (91,3/100.000 íbúa) hærra en STEMI (55,9/100.000 íbúa) á Íslandi árið 2006. Fáar rannsóknir hafa birt nýgengi í svip-

uðu þýði þar sem flestar eru með fyrirfram valin inntökuskilyrði sem endurspeglar oft á tíðum ekki almennt þýði. Í Svíþjóð er nýgengi STEMI 66/100.000 íbúa á ári og er talið að það endurspeglar raunverulegt nýgengi þar sem SWEDHEART gæðaskráin nær til allra sjúkrahúsa sem meðhöndla bráða kransæðastíflu í Svíþjóð.¹⁴ Svipaðar tölur hafa verið birtar í rannsóknum í Bandaríkjunum, Belgíu og Tékklandi.¹⁵ Íslenskar tölur benda til þess að nýgengi blóðþurrðarsjúkdóma sé lágt miðað við önnur lönd.^{8,16} Margvíslegar ástæður gætu legið að baki, til að mynda mismunur á tíðni áhættuþátta og aldursdreifingu þjóða.

Almennt orsakast STEMI af hjartavöðvadrepi sem nær í gegnum alla þykkt hjartavöðvans og veldur umfangsmeira hjartavöðvadrepi en NSTEMI. STEMI leiða þannig oftar til hjartabilunar sem hefur neikvæð áhrif á horfur. Þess vegna er rökrétt að álykta að horfur STEMI-sjúklinga ættu almennt að vera verri en horfur NSTEMI-sjúklinga. Í rannsókn okkar kom í ljós að þessu var þveröfugt farið. Alls létust 157 NSTEMI- (56,1%) og 54 STEMI-sjúklingar (32,3%) á rannsóknartímabilinu.

Fimm ára lifun NSTEMI sjúklinga var 51% en fimm ára lifun STEMI sjúklinga var 77%.

Meðalaldur NSTEMI-sjúklinga var 7,7 árum hærra en meðalaldur STEMI-sjúklinga. Það reyndist vera marktækur munur á lifun milli NSTEMI og STEMI þrátt fyrir aldursleiðréttingu sem gefur til kynna að aldur útskýri ekki þann mun á lifun hópanna. Þetta er í samræmi við niðurstöður erlendra rannsókna sem sýna að

svó virðist sem NSTEMI-sjúklingar hafi að meðaltali útbreiddari kransæðasjúkdóm en þeir sem fá STEMI.¹⁷ Einnig er hærrí tíðni endurkomu hjartadreps meðal NSTEMI-sjúklinga sem hefur neikvætt forspárgildi á lifun.¹⁸

Munur er á aldri og flestum áhættuþáttum milli NSTEMI- og STEMI-sjúklinga í þessari rannsókn, sem bendir til tveggja ólíkra hópa eða mismunandi birtingarmyndar kransæðasjúkdóms. Tafla 1 sýnir samanburð á erlendum rannsóknum í löndum Evrópu. Dönsk rannsókn tók til lifunar NSTEMI- og STEMI-sjúklinga sem greindir voru á árunum 1999-2001 sem sýndi fram á sambærilegar langtímahorfur og þessi rannsókn.⁹

Konur höfðu marktækt verri lifun en karlar, hvort sem þær greindust með NSTEMI eða STEMI. Konur voru 7-8 árum eldri að meðaltali í báðum hópum (tafla II). Eftir aldursleiðréttingu reyndist ekki vera munur á lifun kynjanna. Því má ætla að aldursmunurinn hafi að miklu leyti útskýrt þann mun í lífslíkum sem sást á milli kynjanna. Aldurdreifing kynja er sambærileg og sést erlendis þar sem meðalaldur kvenna er hærrí meðal NSTEMI- og STEMI-sjúklinga.^{19,20} Þekkt er að konur fá hjarta- og æðasjúkdóma að meðaltali 6-10 árum seinna á lífsleiðinni en karlar. Þessi mismunur eyðist hjá konum sem eru með sykursýki.²¹ Eftir tíðahvörf kvenna eykst nýgengi hjarta- og æðasjúkdóma.²² Euroheart-rannsóknin hefur sýnt að eldri sjúklingar eru líklegri til að fá NSTEMI fremur en STEMI, hafa töluvert hærrí dánartíðni í spítalalegu og eru meðhöndlaðir með færri inngripum.²³

Við leiðréttingu fyrir aldri kom í ljós að reykingar höfðu neikvætt forspárgildi lifunar meðal NSTEMI-sjúklinga. Meðal STEMI-sjúklinga reyndist ekki vera marktækur munur á lifun þeirra sem reyktu og þeirra sem reyktu ekki. Þetta er í samræmi við erlendar rannsóknir sem hafa sýnt fram á að reykingamenn hafa í sumum tilvikum jafngóðar eða betri horfur eftir hjartaáfall en þeir sem ekki reykja (*smoking paradox*).^{24,25} Þeir sem reykja eru líklegri til að látast fyrir vegna ýmissa annarra sjúkdóma sem gæti haft áhrif á horfur reykingamanna í þessari rannsókn. Erlendar rannsóknir hafa sýnt fram á hærrí tíðni sykursýki meðal NSTEMI-sjúklinga líkt og sást í þessari rannsókn.⁹ Hærrí tíðni sykursýki gæti mögulega átt þátt í verri lifun þar sem sykursýki eykur oxunarálag á æðar líkamans og hraðar ferli æðakölkunar.²⁶

Í þessari rannsókn er lýst langtímahorfum sjúklinga með bráða kransæðastíflu á Íslandi árið 2006. Niðurstöður eru að mörgu leyti sambærilegar við það sem sést hefur í erlendum rannsóknum. Nýgengi NSTEMI hefur farið hækkandi á undanförunum árum og er hærrí í rannsókn okkar en nýgengi STEMI. Konur eru marktækt eldri en karlar og sé leiðrétt fyrir aldri skýrast verri horfur þeirra af þessum aldursmun. Hins vegar skýrir aldursmunur ekki verri horfur NSTEMI-sjúklinga samanborið við þá sem hafa STEMI. Horfur sjúklinga með bráða kransæðastíflu hafa farið batnandi frá þeim tíma sem þessi rannsókn nær til, árinu 2006. Þar koma annars vegar til breytt staða helstu áhættuþátta kransæðasjúkdóms en líka markvissari notkun verndandi meðferðar og inn-gripa.⁶ Ljóst er að sykursýki er nú sem fyrr einn sterkasti áhrifa-valdur aukinnar áhættu hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm.

Þeirri spurningu er enn ósvarað hvað skýrir þann mismun á horfum NSTEMI- og STEMI-sjúklinga sem fram kemur í þessari rannsókn. Til þess að greina þá þætti sem liggja að baki þyrfti stærri rannsókn sem nær yfir meðferðarleiðir og fleiri þætti sem ekki eru greindir hér. Það verður viðfangsefni síðari tíma rannsókna. Hins vegar bendir margt til þess að birtingarmyndir og horfur bráðra kransæðaheilkenna séu margþættar og háðar breytilegum áhrifaþáttum í umhverfi og meðferð.

Túlka ber niðurstöður okkar með nokkurri varúð af eftirtöldum ástæðum: Rannsóknarþýðið er lítið og nær einungis til eins árs. Rannsóknin nær eingöngu til þeirra sjúklinga sem lögðust inn á Landspítala með bráða kransæðastíflu árið 2006 og tekur því ekki tillit til sjúklinga sem lágu inni á Fjórðungssjúkrahúsinu á Akureyri eða öðrum heilbrigðisstofnunum landsins. Á þeim tíma sem rannsóknin nær til, árinu 2006, voru ekki notaðar hánæmar trópónín-T-mælingar (hs-TnT) á Landspítala eins og síðar varð. Þess vegna er óljóst að hve miklu leyti aukið næmi þessara prófa hefur leitt til aukningar á greiningu NSTEMI á kostnað hvikullar hjartaangar. Dánarorsakir voru ekki skráðar og hlutfall bráðrar kransæðastíflu sem dánarorsakar er því óþekkt. Um afturskyggna áhorfsrannsókn er að ræða sem leiðir til þess að upplýsingar um áhættuþætti eru ófullkomnar. Hins vegar er eftirfylgni nákvæm hvað varðar dauðsföll og endurtekin hjartaáföll.

Heimildir

- Ezzati M, Obermeyer Z, Tzoulaki I, Mayosi BM, Elliott P, Leon DA. Contributions of risk factors and medical care to cardiovascular mortality trends. *Nat Rev Cardiol* 2015;12: 508-30.
- Laslett LJ, Alagona PJ, Clark BA 3rd, Drozda JPP, Saldívar F, Wilson SR, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(25 Suppl): S1-49.
- WHO | Cardiovascular diseases (CVDs). WHO - 2017.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 2014; 35: 2950-9.
- Andersen K, Aspelund T, Guðmundsson EF, Siggeirsdóttir K, Þórólfsdóttir RB, Sigurðsson G, et al. Yfirlitsgrein. Úr gögnum Hjartavermdar: Faraldsfræði kransæðsjúkdóma á Íslandi í hálfá öld Læknablaðið 2017; 103: 411-20.
- Andersen K, Jóhannesdóttir BK, Kristjánsson JM, Guðnason T. Decreasing case fatality in myocardial infarction is explained by improved medical treatment. *Acta Cardiol* 2011; 66: 39-46.
- Aspelund T, Guðnason V, Magnúsdóttir BT, Andersen K, Sigurðsson G, Thorsson B, et al. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25-74 between the years 1981 and 2006. *PLoS One* 2010; 5: 1-8.
- Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby J V, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362: 2155-65.
- Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB-H, 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.
- Taneja AK, Collinson J, Flather MD, Bakhai A, de Arenaza DP, Wang D, et al. Mortality following non-ST elevation acute coronary syndrome: 4 years follow-up of the PRAIS UK Registry (Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK). *Eur Heart J* 2004; 25: 2013-8.
- Vagnarelli F, Taglieri N, Ortolani P, Norscini G, Cinti L, Bacchi Reggiani ML, et al. Long-Term Outcomes and Causes of Death After Acute Coronary Syndrome in Patients in the Bologna, Italy, Area. *Am J Cardiol* 2018; 115: 171-7.
- Pilgrim T, Vranckx P, Valgimigli M, Stefanini GG, Piccolo R, Rat J, et al. Risk and timing of recurrent ischemic events among patients with stable ischemic heart disease, non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2016; 175: 56-65.
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the Eur Heart J 2016; 37: 267-315.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society. *Eur Heart J* 2018; 39: 119-77.
- Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010; 31: 943-57.
- McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011; 124: 40-7.
- van Leeuwen MAH, Daemen J, van Mieghem NM, de Boer SPM, Boersma E, van Geuns RJ, et al. Comparison of long-term outcomes in STEMI and NSTEMI-ACS after coronary stent placement: an analysis in a real world BMS and DES population. *Int J Cardiol* 2018; 167: 2082-7.
- Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, Topol EJ, Granger CB, Betriu A, et al. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Investigators. *Circulation* 1998; 98: 1860-8.
- Sulo G, Vollset SE, Nygaard O, Igland J, Egeland GM, Ebbing M, et al. Trends in acute myocardial infarction event rates and risk of recurrences after an incident event in Norway 1994 to 2009 (from a Cardiovascular Disease in Norway Project). *Am J Cardiol* 2014; 113: 1777-81.
- Wagner A, Arveiler D, Ruidavets JB, Bingham A, Montaye M, Ferrieres J, et al. Gender- and age-specific trends in coronary heart disease mortality in France from 2000 to 2007: results from the MONICA registers. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 117-22.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ Br Med J* 2006; 332: 73-8.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
- Rosengren A, Wallentin L, Simoons-Smit AM, Gitt AK, Behar S, Battler A, 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.
- Gupta T, Kolte D, Khera S, Harikrishnan P, Mujib M, Aronow WS, et al. Smoker's Paradox in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc* 2016; 5.
- Gennaro G, Brenner SJ, Redfors B, Kirtane AJ, Généreux P, Maehara A, et al. Effect of Smoking on Infarct Size and Major Adverse Cardiac Events in Patients With Large Anterior ST-Elevation Myocardial Infarction (from the INFUSE-AMI Trial). *Am J Cardiol* 2016; 118: 1097-104.
- Galkina E, Ley K. Immune and Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 165-97.
- Vogel B, Hahne S, Kozanli I, Kalla K, Jaraí R, Freyhöfer M, et al. Influence of updated guidelines on short- and long-term mortality in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS). *Int J Cardiol* 2018; 159: 198-204.

Barst til blaðsins 5. maí 2018, samþykkt til birtingar 21. október 2018.

ENGLISH SUMMARY

Long-term survival of patients with acute myocardial infarction in Iceland

Einar Logi Snorrason
Bergros Kristín Jóhannesdóttir
Thor Aspelund
Vilmundur Guðnason
Karl Andersen

Introduction: Despite the decreasing incidence rate of acute coronary syndromes worldwide, the incidence of NSTEMI (Non-ST elevation myocardial infarction) has increased relative to STEMI (ST elevation myocardial infarction). The aim of this study was to compare long-term survival rates of NSTEMI and STEMI patients and to explore the effects of risk factors on survival.

Material and methods: All patients hospitalized for acute myocardial infarction at Landspítali University Hospital during the calendar year of 2006 were included in the study. Information about risk factors was obtained using electronic medical records. The primary endpoint was all cause mortality, the secondary endpoint was defined as death or myocardial infarction. Patients were followed up to January 1st 2015.

Results: Among 447 patients diagnosed with acute myocardial infarction in Iceland in 2006, 280 patients were diagnosed with NSTEMI (I21.4) and 167 with STEMI (I21, I21.9). NSTEMI and STEMI incidence rates per 100.000 inhabitants in Iceland were 91.3 and 55.9, respectively. The mean age of NSTEMI patients was 73.0 years, women were on average 8.4 years older than men. The mean age of STEMI patients was 65.3 years, women were on average 7.3 years older than men. The five-year survival rate for NSTEMI patients was 51%, 42% among women and 57% among men. The five-year survival rate for STEMI patients was 77%, 68% among women and 80% among men. Five year age-adjusted survival rates were higher for STEMI than NSTEMI (logrank: $p < 0.01$).

Conclusion: The incidence of NSTEMI was higher than that of STEMI in Iceland in 2006. The worse prognosis of women as compared to men was due to the higher mean age of women. Overall, long-term survival of NSTEMI patients was worse than that of STEMI patients even after adjustment for difference in age.

Key words: acute myocardial infarction, prognosis, long term survival, ST elevation myocardial infarction, Non ST elevation myocardial infarction.

Correspondence: Karl Andersen, andersen@landspitali.is