

DØDELIGHET OG VASKULÆRE HENDELSER HOS PERSONER MED OG UTEN HJERNESLAG I TROMS SAMT NOEN KARAKTERISTIKA.

5. årsoppgave i Stadium IV - medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø.



Forfatter: Bjørn Fredrik Arntsen, kull-02.

Veiledere: Overlege T. Engstad og overlege S. Hykkerud, geriatrik avd.

Tromsø 15.09.07

Innholdsfortegnelse

Side 3: Sammendrag.

Side 4: Bakgrunn.

Side 4: Metode og materiale.

Side 7: Resultater.

- Side 7: Tabell 1, *Dødsårsaker under 8 år oppfølging, 1997 - 2005.*
- Side 8: Tabell 2, *Karakteristika hos individer med og uten hjerneslag, 1997.*
- Side 9: Tabell 3, *Registrerte vaskulære hendelser i oppfølgingsperioden, 1997 – 2005.*

Side 9: Diskusjon.

Side 11: Konklusjon.

Side 12: Referanser.

Sammendrag

Bakgrunn: Langtidsoverlevende av hjerneslag har vært utsatt for risikofaktorer i lang tid, og noen kan ha opplevd gjentatte hjerneslag og/eller hjerte-kar sykdom. Vi har undersøkt om langtidsoverlevende av hjerneslag har økt dødelighet og/eller økt antall vaskulære hendelser sammenliknet med en matchet kontrollgruppe uten tidligere hjerneslag, og samtidig undersøkt om det er noen karakteristika som skiller gruppene.

Metode og materiale: Vi har fulgt to grupper, en med tidligere hjerneslag (n=221) og en matchet kontrollgruppe uten hjerneslag (n=243) fra 1997 til 2005. Vi registrerte alle nye vaskulære hendelser (hjerneinfarkt, hjerneblødning, TIA, angina pectoris og/eller hjerteinfarkt) og/eller død i denne perioden. Har også undersøkt om det var forskjell mellom gruppene mht laboratorieprøver, kliniske funn, medikamentbruk og/eller underliggende morbiditet (diabetes, tidligere hjerteinfarkt, angina pectoris, atrieflimmer).

Resultater og fortolkning:

Det var en økt dødelighet i hjerneslag-gruppen (77 av 221, 16,3%) sammenliknet med kontrollgruppen (42 av 243, 17,3%), $p < 0.001$. Relativ risiko for død i hjerneslag-gruppen var 2,0. Den vanligste dødsårsaken i begge gruppene var kardiovaskulære hendelser, men signifikant flere i hjerneslag-gruppen enn i kontrollgruppen, hhv 3,2% og 1,6%, $p < 0.001$.

Det var også høyere morbiditet ved registreringstart i hjerneslag-gruppen, mer diabetes ($p = 0.05$), mer atrieflimmer ($p < 0.001$), mer hjerteinfarkt ($p = 0.04$) og angina pectoris ($p = 0.005$). Hjerneslag-gruppen brukte også mer blodtrykkssenkende medikamenter ($p < 0.001$), og hadde høyere både systolisk ($p = 0.05$) og diastolisk ($p = 0.0003$) blodtrykk.

Følgende biokjemiske variabler var økt i slag-gruppen : leukocytter ($t = 6.2$, $df = 459$, $p < 0.001$, 95% KI 0.14-0.80), fibrinogen ($t = 4.4$, $df = 460$, $p < 0.001$, 95% KI 0.20-0.53), homocystein ($t = 2.2$, $df = 455$, $p = 0.03$, 95% KI 0.22-4.31), CRP ($t = 3.5$, $df = 461$, $p = 0.001$, 95% KI 0.15-0.57), mens det ikke var noen signifikant forskjell mellom gruppene mht kolesterol ($p = 0.27$).

Slag-gruppen hadde en økt andel vaskulære hendelser, men bare signifikant for hjerneinfarkt ($p < 0.001$). Dermed synes sekundær profylakse av hjerneslag av stor betydning.

Bakgrunn

Cerebrovaskulære hendelser er den nest hyppigste dødsårsaken på verdensbasis og den tredje hyppigste i de fleste industrialiserte land (2). I Norge får om lag 13 000 personer hjerneslag hvert år, som gir en insidens på i underkant av 3 per 1 000 per år. Langtidsoverlevende av hjerneslag har vært eksponert for risikofaktorer over mange år, og noen kan ha opplevd gjentatte slag og/eller koronar hjerte sykdom. Hovedårsaken til død etter hjerneslag er en kardiovaskulær hendelse. Tidligere studier (2, 3) har vist at langtidsoverlevende av hjerneslag har økt dødelighet sammenliknet med en uselektert befolkning. Videre har det vært usikkerhet om man kan bruke samme behandlingsregimer for sekundær profylakse av hjerneslag som for primær profylakse av hjerneslag (9).

Formålet med denne studien er å undersøke om det er forskjeller mellom langtidsoverlevende av hjerneslag og kontrollgruppen uten hjerneslag med hensyn til vaskulære hendelser og/eller død.

Dersom det der er forskjeller mellom gruppene, i hvilken grad er disse assosiert med biokjemiske faktorer, kliniske funn, bruk av medikamenter og livsstilsfaktorer?

I utgangspunktet var tittelen ”PREDIKTORER FOR VASKULÆRE HENDELSER OG/ELLER DØD BLANT PERSONER MED OG UTEN HJERNESLAG”, men pga tidsnød og større arbeidsmengde enn først antatt ble tittelen endret.

Metode og materiale

Personene til denne studien ble rekruttert fra den fjerde Tromsø undersøkelsen i 1994-95, hvor 27159 individer deltok. Av disse rapporterte 418 personer at de hadde hatt et hjerneslag. I løpet av de neste 3 årene døde 51 personer, og 5 flyttet fra landsdelen. I 1997 ble 362 personer med selv-rapportert hjerneslag invitert til en ny undersøkelse hvorav 269 (74,3%) deltok.

Som kontroller ble 361 personer, av samme alder og kjønn, men uten tidligere hjerneslag, invitert. Av disse møtte 262 (72,6%). Totalt ble 531 personer undersøkt i

1997. I 1997 ble diagnosen selv-rapportert hjerneslag validert. Av de 269 med selv-rapportert hjerneslag hadde 213 hatt hjerneslag, 13 hadde muligens hatt et hjerneslag mens 43 ikke hadde hatt hjerneslag. I kontrollgruppen hadde 2 av de 262 personene uten selv-rapportert hjerneslag, gjennomgått tidligere hjerneslag. Ytterligere 6 personer i kontrollgruppen hadde gjennomgått hjerneslag i perioden 1994-97. Etter valideringen stod man igjen med to grupper: en gruppe med 221 personer med verifisert hjerneslag, og en kontrollgruppe på 243 personer uten hjerneslag eller TIA. Disse to gruppene, 464 personer fordelt på 262 menn og 202 kvinner, er nå fulgt fram til desember 2005 med registrering av vaskulære hendelser og/eller død.

Ved inklusjonen i 1997 var median alder 69 år (spredning 31 – 93 år). Median alder for første hjerneslag var 60 år (spredning 4 – 88 år).

Registrering av vaskulære hendelser og død i perioden 1997-2005

Vaskulære hendelser

Alle sykehusinnleggelses fra august 1997 til desember 2005 forårsaket av førstegangs eller gjentatte episoder med hjerneslag, transitorisk iskemisk angrep (TIA), akutt myokard infarkt eller angina pectoris ble identifisert. Identifisering av slike hendelser ble utført i sykehusets datajournal, DIPS. På hver person ble det søkt etter aktuelle ICD-10 diagnoser i epikriser.

Tilgjengelige notater i DIPS, og evt. andre skriftlige materialer i DIPS ble gransket. Beskrivelser av bildediagnostikk og laboratorieprøver ble også gjennomgått. De vaskulære hendelsene ble diagnostisert i henhold til ICD-9 før januar 1999 og ICD-10 deretter. Hjerneslag med ICD-10 kode I60, I61 eller I63. TIA med ICD-10 kode G45. Akutt myokard infarkt med ICD-10 kode I21 og I22. Angina pectoris med ICD-10 kode I20.

Hjerneslag ble definert i henhold til WHO's kriterier som et klinisk syndrom bestående av raskt utviklede symptomer eller tegn til fokal eller lokal forstyrrelse av cerebral funksjon, uten annen åpenbar årsak enn vaskulære hendelser og med varighet over 24 timer, med mindre forløpet ble avbrutt av kirurgi eller død. TIA ble definert. Denne definisjonen inkluderer pasienter med iskemisk hjerneinfarkt, intracerebral- og subaroknoidal blødning.

TIA ble definert som typiske kliniske symptomer likt med hjerneslag, men med varighet under 24 timer. I perioden 1997-2001 ble myokard infarkt definert som typiske symptomer som retrosternale brystmerter av klemmende/pressende karakter, med utstråling til kjeve og/eller armer, og/eller enzymstigning og/eller typiske EKG-forandringer. Diagnosen hjerteinfarkt krever 2 av disse 3 funnene, og enzymstigning må være en av disse. I 2001 erstattet Troponin-T de myokard enzymene som var brukt tidligere.

Fatale hjerneslag og fatale myokardielle infarkter ble også inkludert.

Angina pectoris ble diagnostisert når dette var hoveddiagnose for sykehusoppholdet eller medførte intervensjon i form av PCI eller koronar by-pass operasjon.

Død

Alle dødsfall ble identifisert ved bruk av sentralt dødsregister, Reflection, hvor alle dødsfall blir registrert med en forsinkelse på 14 dager eller mindre.

Validering

I perioden august 2002 til desember 2005 ble alle nye vaskulære hendelser registrert, inkludert de usikre. Totalt var det 53 personer med en eller flere nye vaskulære hendelser. I februar 2006 ble diagnosene vurdert sammen med veilederne overlegene T. Engstad og S. Hykkerud. Ved gjennomgang av registrerte hendelser ble 8 diagnoser avkrefte, 3 TIA-diagnoser, 2 angina pectoris-diagnoser, 1 hjerneinfarkt-diagnose og 2 hjerneblødning-diagnoser. Disse ble slettet fra databasen. Det ble også registrert 5 nye vaskulære hendelser, 4 hjerteinfarkt-diagnoser og 1 angina pectoris-diagnose. Disse ble lagt til i databasen.

Analyse

SPSS vers. 15 ble benyttet til alle statistiske analyser, Kji-kvadrat tester ble anvendt på kategoridata. Numeriske variabler ble analysert ved t-test. Insidenser og relativ risiko ble utregnet for hånd. Tilskrivbar risiko ble definert som andel av sykdomstilfeller eller dødsfall som skyldes/kan tilskrives en bestemt faktor/eksposisjon.

Etikk

Tillatelse fra Etisk komité og Datatilsynet ble gitt til Dr. T. Engstad's "Karakteristika og prognose for langtids-overlevende av hjerneslag. Tromsø-studien.", som denne studien utgår fra.

Resultater

Etter 8 års oppfølging var 77 av 221 personer i hjerneslag-gruppen døde (34.8%) mens det i kontrollgruppen uten hjerneslag døde 42 av 243 personer (17.3%), ($p < 0.001$, Tabell 1). Relativ risiko (RR) for død i slag-gruppen var dobbelt så høy som i kontrollgruppen RR 2,0.

Den vanligste dødsårsaken var kardiovaskulær død i begge gruppene, men med en økt andel i slag-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen (hhv. 3.2% og 1.6%, $p < 0.001$). Andre dødsårsaker var malignitet, pneumoni, plutselig død av ukjent årsak, demens og sepsis, men ingen signifikante forskjeller.

Tabell 1 Dødsårsaker under 8 år oppfølging, 1997 - 2005.

Dødsårsaker	Hjerneslag n = 221	Ikke hjerneslag n = 243	p-verdi
Alle, %	34.8	17.3	<0.001*
kardiovaskulære, %	3.2	1.6	<0.001*

* Statistisk signifikant ved kji-kvadrat

Sammenlignet med kontrollgruppen, hadde slag-gruppen i 1997 mer hjerteinfarkt ($p = 0.04$), mer diabetes ($p = 0.05$), mer angina pectoris ($p = 0.005$) og atrieflimmer ($p < 0.001$), tabell 2.

Blodtrykksenkende medikamenter ble oftere brukt i slag-gruppen enn i kontroll-gruppen, henholdsvis 47.0% og 16.0% ($p < 0.001$).

For variablene kjønn ($p = 0.9$), røykevaner ($p = 0.9$) eller BMI ($p = 0.5$) var det ingen signifikante forskjeller

Følgende biokjemiske variabler hadde høyere verdi i slag-gruppen sammenliknet med kontroll-gruppen leukocytter ($t= 6.2$, $df=459$, $p<0.001$, 95% KI 0.14-0.80), fibrinogen ($t=4.4$, $df= 460$, $p<0.001$, 95% KI 0.20-0.53), homocystein ($t= 2.2$, $df= 455$, $p=0.03$, 95% KI 0.22-4.31), CRP ($t= 3.5$, $df=461$, $p=0.001$, 95% KI 0.15-0.57), mens det ikke var noen signifikant forskjell mellom gruppene mht kolesterol ($p=0.27$).

Slag-gruppen hadde gjennomsnittlig høyere systolisk ($p=0.05$) og diastolisk ($p=0.0003$) blodtrykk, målt i 1994 og 1997.

Tabell 2 Karakteristika hos individer med og uten hjerneslag, 1997.

Hjerneslag			
Karakteristika	Ja (n=221)	Nei (243)	p-verdi
Mannlig kjønn %	56,1	56,0	0,9
røykevaner i 1997 %			0,9
- nå	34,7	32,0	
- før, men ikke nå	33,1	34,2	
- aldri	32,5	33,8	
Morbiditet i 1997, %			
- Diabetes	10,0	2,8	0,05**
- Hjerteinfarkt	13,6	4,1	0,04**
- Atrieflimmer	11,8	2,2	<0,001**
- Angina pectoris	22,0	6,5	0,005**
Registrert bruk av medisiner i 1997, %			
- Blodtrykksmedisin, nå eller før	47,0	16,0	<0,001**
Biokjemiske variabler			
- Leukocytter i 1997, $10^6/L$	7,0	6,5	<0,001*
- Fibrinogen i 1997, g/L	3,6	3,3	<0,001*
- Homocystein 1997, nmol/L	15,0	12,7	0,03*
- CRP, log. 1997, mol/L	0,8	0,5	0,001*
- Kolesterol 1994, mol/L	6,7	6,6	0,27
Blodtrykk, mm Hg			
- gjennomsnitt systolisk 1994 og 1997	149,5	145,6	0,05*
- gjennomsnitt diastolisk 1994 og 1997	83,9	80,2	0,0003*

BMI 1997, kg/m ²	27,0	26,7	0,5
-----------------------------	------	------	-----

* statistisk signifikant ved Students t-test.

** statistisk signifikant ved bruk av Pearsons kji-kvadrat.

Slag-gruppen har økt andel vaskulære hendelser i oppfølgingsperioden sammenlignet med kontrollgruppen, men bare signifikant for hjerneinfarkt ($p < 0.001$). Relativ risiko for hjerneinfarkt i slag-gruppen blir 3.2, og tilskrivbar risiko (attributable risk) var 69%.

De andre hendelsene fordelte seg slik: akutt hjerteinfarkt ($p > 0.25$), angina pectoris ($p = 0.19$), hjerneblødning ($p = 0.07$) og TIA ($p = 0.15$), tabell 3.

Det var 2 individer med 2.gangs akutt hjerteinfarkt og 1 individ med 3.gangs hjerteinfarkt, mot 3 individer med 2.gangs akutt hjerteinfarkt og 1 individ med 3.gangs hjerteinfarkt i kontrollgruppen. Ingen individer med 2.gangs hjerneblødning i noen av gruppene.

Tabell 3: Registrerte vaskulære hendelser i oppfølgingsperioden, 1997 – 2005.

Hjerneslag

Vaskulære hendelser, %	Ja (n=221)	Nei (n=243)	p-verdi
Akutt hjerteinfarkt	12,2	9,1	$> 0,25$
Angina Pectoris	12,2	8,6	0,19
Hjerneblødning	2,3	0,4	0,07
Hjerneinfarkt	12,7	4,1	$< 0,001^*$
TIA	3,0	2,1	0,15
Koronare hendelser (angina eller akutt hjerteinfarkt)	24,4	17,7	0,07

* statistisk signifikant

Diskusjon

Langtidsoverlevende av hjerneslag har økt dødelighet sammenliknet med en kontrollgruppe uten tidligere hjerneslag matchet med hensyn til alder og kjønn. Dette gjelder primært tromboemboliske slag ettersom forekomsten av hjerneblødning var svært lav (5 av 221 slagrammede). Personer med gjennomgått hjerneslag hadde økt risiko for død i forhold til kontrollgruppen, RR = 2,0.

Den vanligste dødsårsaken etter hjerneslag er en kardiovaskulær hendelse. Dette funnet er også i tråd med andre studier (2,5,8). I denne studien har man registrert dødsfall med diagnose og ICD-10 kode fram til 2002, deretter er det bare registrert dødsfall, men ingen diagnose eller ICD-10 koder, fram til 2005. I vår studie manglet hele 40 av 77 døde i slag-gruppen en ICD-10 kode, mot 29 av 42 i kontrollgruppen. Dermed kan det tenkes at fordelingen av dødsårsaker kunne vært annerledes. Man kunne sannsynligvis ventet en enda større andel av kardiovaskulære hendelser som dødsårsak

Ved registreringstart i 1997 var det signifikant flere i slag-gruppen som hadde kjente risikofaktorer for vaskulære hendelser slik som diabetes mellitus, atrieflimmer, angina pectoris eller gjennomgått hjerteinfarkt. En dansk studie (4) har vist at langtidsoverlevende av hjerneslag hadde opptil 8 ganger større risiko for gjentatt cerebrovaskulær sykdom enn en uselektert befolkning. Dette understreker behovet for økt innsats når det gjelder sekundær profylakse etter hjerneslag.

De viktigste risikofaktorene for hjerneslag er foruten alder hypertoni, diabetes, hjertekarsykdom og røyking, andre risikofaktorer er alkoholmisbruk eller medfødte tilstander (karanomalier med mer.) (14). Disse faktorene er best undersøkt når det gjelder primære cerebrovaskulære hendelser, men gjelder også residiv slag.

I denne studien var det ved registreringsstart i 1997 signifikante forskjeller mellom gruppene for variablene blodtrykk, diabetes, angina pectoris og atrieflimmer, men ikke for røyking eller kolesterol-verdi. Det kan dermed tenkes at det er andre risikofaktorer som er viktige for sekundær hjerneslag enn for primære hjerneslag. En annen mulighet er at slag-gruppen var effektivt behandlet med medikamenter i 1997,

siden det var langt flere i slag-gruppen som brukte bl.a. blodtrykksenkende medikamenter enn i kontrollgruppen.

Blant de biokjemiske variablene var det særlig forskjell på variablene som indikerer inflammatorisk prosesser; leukocytter, fibrinogen, CRP, men også på homocystein (tabell 2). Dette tilskrives en lavgradig inflammatorisk respons ved aterosklerose som er tilstede ved hjerneinfarkt. Ettersom data primært er valide for tromboemboliske hjerneslag, stemmer disse funnene godt med tidligere studier (2).

Den økte forekomsten av vaskulære hendelser (hjerneinfarkt, hjerneblødning, TIA, angina pectoris og/eller akutt hjerteinfarkt) i slag-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen, viste seg å være signifikant kun for hjerneinfarkt ($p < 0.001$). Relativ risiko for hjerneinfarkt etter ett tidligere hjerneslag var 3.2, og tilskrivbar risiko (attributable risk) var 69%. Dette støtter (4,5,6) tidligere observasjoner om det å ha gjennomgått ett hjerneslag øker risiko for et nytt slag, og dermed er sekundær profylakse av hjerneslag av stor betydning.

Konklusjon

Langtidsoverlevelse av hjerneslag har økt dødelighet sammenlignet med en matchet kontroll gruppe uten hjerneslag. Den vanligste dødsårsaken er kardiovaskulære hendelser, og selv om tallene er lave i denne studien pga manglende registrering av dødsårsaker, var den fortsatt den hyppigste. Det ble registrert en økt andel av vaskulære hendelser i oppfølgingsperioden hos slag-gruppen, men forskjellen var bare signifikant for hjerneinfarkter. På grunn av lavt antall hjerneblødninger, er disse funnene primært valide for tromboemboliske hjerneslag. For langtidsoverlevelse med hjerneslag er sekundær profylakse viktig.

Referanser

1. Engstad T, Viitanen M, Almkvist O. Cognitive impairment after stroke -diagnosis and management. Tidsskr Nor Laegeforen. 2007 May 17;127(10):1390-3
2. Engstad T, Viitanen M, Arnesen E. Predictors of Death Among Long-Term Stroke Survivors. *Stroke*. 2003;34:2876
3. Staaf G, Lindgren A, Norrving B. Pure motor stroke from presumed lacunar infarct: long-term prognosis for survival and risk of recurrent stroke. *Stroke*. 2001 Nov;32(11):2592-6.
4. Brønnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P: Danish MONICA Study Group. Long-term survival and causes of death after stroke. Stroke. 2001 Sep;32(9):2131-6.
5. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, Stewart-Wynne EG. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. Stroke 2000 Sep;31(9):2080-6.
6. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-year survival after first-ever stroke in the perth community stroke study. Stroke. 2003 Aug;34(8):1842-6. Epub 2003 Jul 3. ‘
7. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. Stroke. 2004 Mar;35(3):731-5. Epub 2004 Feb 5
8. Clark TG, Murphy MF, Rothwell PM. Long term risks of stroke, myocardial infarction, and vascular death in "low risk" patients with a non-recent transient ischaemic attack.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 May;74(5):577-80.

9. Ralph L. Sacco, MD, MS, FAHA, FAAN, Chair; Robert Adams, MD, FAHA, Vice Chair; Greg Albers, MD; Mark J. Alberts, MD, FAHA; Oscar Benavente, MD; Karen Furie, MD, MPH, FAHA; Larry B. Goldstein, MD, FAHA, FAAN; Philip Gorelick, MD, MPH, FAHA, FAAN; Jonathan Halperin, MD, FAHA; Robert Harbaugh, MD, FACS, FAHA; S. Claiborne Johnston, MD, PhD; Irene Katzan, MD, FAHA; Margaret Kelly-Hayes, RN, EdD, FAHA; Edgar J. Kenton, MD, FAHA, FAAN; Michael Marks, MD; Lee H. Schwamm, MD, FAHA Thomas Tomsick, MD, FAHA. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke.* 2006;37:577

10. Lago A, Tembl JJ, Pareja A, Ponz A, Ferrer JM, -valles J, Santos MT. Adherence to Aspirin in Secondary Prevention of Ischemic Stroke. Cerebrovasc Dis. 2006 Feb 15;21(5-6):353-356

11. Ovbiagele B, Hills NK, Saver JL, Johnston SC. Secondary-prevention drug prescription in the very elderly after ischemic stroke or TIA. Neurology. 2006 Feb 14;66(3):313-8.

12. Weimar C, Diener HC. What's new in stroke prevention and treatment. Expert Rev Neurother. 2006 Feb;6(2):185-93.

13. Fakta om hjerneslag. Folkehelseinstituttet. 13.01.2006.

14. Ellekjer H. Hjerneslag i Nord-Trøndelag. Hyppighet, risikofaktorer og forløp. Doktoravhandling. Trondheim, NTNU, 2000.

15. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115–126

16. Engstad T, Bonna KH, Viitanen M. "Validity of self-reported stroke. The Tromsø study. *Stroke*. 2000 Jul;31(7):1602-7