

**Statinbruk i sykehus ved innleggelse for
akutt koronar syndrom**

5. års oppgave i Stadium IV -
Medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Kamilla Kvikstad Mathisen
Kull '98

Veileder: John-Bjarne Hansen

Tromsø, høst 2003

Innhold:

Sammendrag	s 1
Introduksjon	s 2
Materiale og metode	s 3
Resultater	s 4
Diskusjon	s 5
Referanser	s 11

Vedlegg:

Tabell 1 - 5

Figurtekster

Figur 1 - 2

.....

Sammendrag

Hensikten med studien var å registrere foreskriving av statiner ved utskrivelse etter primærinnleggelse for akutt hjerteinfarkt eller ustabil angina.

Det ble gjennomført en retrospektiv studie av pasienter som ble innlagt på sentral- og lokalsykehus, uavhengig av alder, i perioden 01.10 - 31.12.00.

Studien omfattet 913 pasienter, 62,4% menn, med gjennomsnittsalder 70 år. Statinbehandling ble startet hos 63% av pasientene (54% av kvinnene og 68% av mennene, $p < 0,001$). Kvinner og eldre pasienter (≥ 70 år) hadde signifikant mindre sjanse for å få statinbehandling enn henholdsvis mennene (OR = 0,60, 95% KI 0,42 – 0,84, $p = 0,003$) og yngre pasienter (< 70 år) (OR = 0,23, 95% KI 0,16 – 0,34, $p < 0,001$). 53,5% av pasientene i lokalsykehus stod på et statin ved utskrivelsen sammenliknet med 70,0% av pasientene i sentralsykehus ($p < 0,001$).

Norske sykehus synes å ha god behandlingspraksis med hensyn til kolesterolsenkende medikamenter. Likevel framkommer det at det ikke vises samme behandlingsfrekvens for enkelte subgrupper som kvinner, eldre og pasienter som behandles ved lokalsykehus. En registrerer at en stor andel av pasientene ikke blir innkalt til poliklinisk kontroll, og i tilfelle oppmøte, ikke får tilfredsstillende oppfølging av behandlingseffekten.

Introduksjon

Epidemiologiske studier har vist en sterk positiv korrelasjon mellom serumkonsentrasjon av total kolesterol og forekomst av koronar hjertesykdom i befolkningen (1). I perioden 1994-1998 ble det publisert tre uavhengige sekundærpreventive studier hvor pasienter med stabil koronar hjertesykdom ble behandlet med kolesterolsenkende medikamenter, statiner (2-4). I disse studiene ble kolesterolnivået i serum redusert med 20-25 %, og det var en klar reduksjon i total mortalitet og koronar mortalitet, samt koronar morbiditet.

Statens Legemiddel Kontroll ga i 2000 ut terapianbefalinger for pasienter med hyperlipidemi (5). Det anbefales å gi langsiktig og effektivt fungerende sekundærprofylakse til pasienter med manifest koronarsykdom, uavhengig av kjønn og inntil 75 år. Etter denne alderen anbefales individuell behandling, da dokumentasjonen for behandlingsgevinst ikke er tilstrekkelig. Anbefalingene angir ønsket verdi / behandlingsmål av statinbehandling, med total kolesterol < 5,0 mmol/l og LDL < 3,0 mmol/l. Triglycider og HDL kolesterol blir brukt som indikatorer for økt risiko for koronar hjertesykdom, og verdier utenfor referansenivå styrker indikasjonene for behandling. Statinbehandling igangsettes når en ikke oppnår ønsket verdier med livsstilsintervensjoner. De norske anbefalingene er i samsvar med europeiske retningslinjer fra 1998 (6).

Statiner har vist seg å ha ønsket behandlingseffekt hos majoriteten av pasienter med koronar hjertesykdom, også hos de med et middels høyt kolesterolnivå. Statiner reduserer risikoen for harde endepunkter som hjerteinfarkt, død av koronare årsaker, bypass kirurgi og angioplastikk. Effekten inkluderer også pasienter som er 60 år og eldre, kvinner og pasienter med redusert venstre ventrikkel ejsjon – pasientgrupper som en tidligere ikke har hatt fullgod dokumentasjon for (3).

Til tross for god dokumentasjon har nasjonale (7, 8) og internasjonale (9, 10) registreringer av statinbruk vist overraskende lav behandlingsfrekvens og utilfredsstillende intensitet. Notø og medarbeidere fant at foreskriving av statiner til pasienter med akutt hjerteinfarkt under primærinnleggelsen steg fra 42 % i 1995 til 91% i 1998 blant pasienter med total kolesterolnivå over 5,0 mmol/l ved innleggelsen (11). Tidligere studier har vist at man diskriminerer visse pasient karakteristika når statiner foreskrives. Eldre (over 65 år), røykere og pasienter med angina har mindre sannsynlighet for å få foreskrevet statiner enn yngre pasienter, ikke-røykere og de med tidligere gjennomgåtte hjerteinfarkt (12).

Statinbehandling gis hyppigere til pasienter som har gjennomgått koronar angiografi eller PCI (percutan koronar intervensjon) enn pasienter som behandles konservativt (13).

Hensikten med denne studien var å undersøke i hvilken grad pasientene får statinbehandling etter gjeldende retningslinjer, og om enkelte pasientgrupper diskrimineres, som eldre og kvinner, og om det er ulik praksis fra sentral- til lokalsykehus.

Materiale og metode

Data ble samlet inn retrospektivt fra journalene til pasienter som ble innlagt med første eller andre gangs hjerteinfarkt (ICD 10: I 21, I 22) eller ustabil angina (ICD 10: I 20.0) i perioden 01.10 - 31.12.00. Opplysningene ble hentet fra tilsammen 17 sentral- og lokalsykehus. Pasientene ble valgt ut fra utskrivningslister, der sentralsykehus inkluderte maks 100 pasienter og lokalsykehus maks 50 pasienter. Tabell 1 viser pasienter inkludert i studien. Ved journalgjennomgangen ble pasienter ekskludert dersom de var tilhørende et annet sykehus, hvis pasientene døde i tiden mellom innleggelse og utskrivning eller hvis angitte diagnoser ikke ble verifisert i journalen. I tilfeller der en pasient var innlagt flere ganger, var første innleggelse gjeldende. Til sammen ble 913 pasienter inkludert, 343 kvinner (37,6%) og 566 menn (62,4%).

Opplysninger om pasientene ble hentet fra primærjournal, kurvepapirer og epikriser fra sykehusoppholdet, samt opplysninger fra første polikliniske undersøkelse etter utskrivning. Laboratorieresultater ble registrert fra databasen ved klinisk kjemisk avdeling. Følgende opplysninger om pasienten ble registrert: sykehus, kjønn, alder, diagnose (hjerteinfarkt første/annen gang, fremreveggs/nedreveggs, non-Q, ustabil angina ja/nei, troponin positiv ja/nei), risikofaktorer som røyking (røyker/eks-røyker (>3 mnd)/ikke-røyker), diabetes (behandlingstrengende), hypertensjon (behandlingstrengende) og tidligere kjent koronarsykdom (ja/nei), medikamentell behandling i akutfasen, invasiv behandling i akutfasen, lipidverdier og glukose (ved innleggelse og ved første polikliniske undersøkelse) og medikamentell behandling i langtidsbehandling. Langtidsbehandlingen ble registrert ved innleggelse, ved utskrivelsen og ved første polikliniske undersøkelse. Statiner ble oppgitt i preparat og dose, mens andre medikamenter ble registrert ved bruk av disse (beta-blokker, ACE-hemmer, A II antagonist, Ca blokker, ASA, nitrat, østrogen og marevan). Dersom

pasienten ikke møtte til poliklinisk undersøkelse, ble det registrert hvorfor (død/ flyttet/ annet).

De kontinuerlige variablene i datasettet er beskrevet med gjennomsnitt og standard avvik. Sammenlikninger ble foretatt med t-outvalgs t-test for kontinuerlige variabler, mens kategoriske variabler ble sammenliknet ved bruk av kjikvadrattest. Analyse av de ulike registrerte forklaringsvariables innvirkning på foreskrivning av lipidsenkende medikasjon ble gjort med multippel logistisk regresjon. Tilsvarende er sammenheng mellom oppnåelse av behandlingsmål og ulike forklaringsvariable analysert. Resultatene av disse analysene er presentert i form av odds ratioer med tilhørende 95% konfidensintervall. Signifikansnivået ble satt til 5 %. SAS ble brukt for de statistiske analyser (14).

Resultater

Tabell 2 viser karakteristika ved og risikofaktorer for de 913 pasientene som ble inkludert i studien. De fleste pasientene (n=628) hadde enten første gangs (77%) eller annen gangs (23%) hjerteinfarkt ved innleggelsen. Kvinnene utgjorde 38% av pasientene og var signifikant eldre enn mennene (74 år \pm 12 vs 67 år \pm 13, $p < 0,001$). Kvinnene hadde noe høyere forekomst av diabetes (16% vs 12%, $p = 0,11$) og hypertensjon (42% vs 27%, $p < 0,001$), mens flest menn var røykere (38% vs 23%, $p < 0,001$) og hadde høyest forekomst av koronarsykdom ved innleggelsen (53% vs 46%, $p = 0,05$).

Lipidverdiene og antall pasienter som fikk målt de ulike lipidparametere fremgår av tabell 3. Totalkolesterol ble målt hos 89% av pasientene, mens bare 37% fikk målt LDL kolesterol. Det var en tendens til at mennene fikk en mer fullstendig utredning av lipidprofilen enn kvinnene (total kolesterol 90% vs 87%, $p = 0,07$; LDL kolesterol 39% vs 33%, $p = 0,06$; triglycider 52% vs 42%, $p = 0,002$; HDL kolesterol 49% vs 40%, $p = 0,007$). Kvinnene hadde noe høyere total kolesterol, LDL kolesterol og HDL kolesterol enn mennene. Det var også flere kvinner enn menn som hadde forhøyet total kolesterol ($\geq 5,0$ mmol/l) (72% vs 61%, $p = 0,001$) og LDL kolesterol ($\geq 3,0$ mmol/l) (76% vs 64%, $p = 0,02$), mens det var flest menn som brukte statiner ved innleggelse (30% vs 21%, $p = 0,005$). Kjønnforskjellen i statinbruk ved innleggelse forsvinner når man justerer for alder ($p = 0,11$, logistisk regresjon).

Figur 1 viser registrert statinbruk ved innleggelse og ved utskrivelse, fordelt på kjønn. Ved utskrivelse er det 63% av pasientene som er registrert med et statin (54% av kvinnene og

68% av mennene, $p < 0,001$). Blant pasientene som fikk statin ved utskrivelse hadde 66% forhøyet total kolesterol ($\geq 5,0$ mmol/l) og 73% forhøyet LDL kolesterol ($\geq 3,0$ mmol/l) ved innleggelsen i sykehus. Analyse av prediktorer for statin forskrivning ved utskrivelse fra sykehus ble gjort med multippel logistisk regresjon, som vist i tabell 4. Kvinner og eldre pasienter (≥ 70 år) hadde signifikant mindre sjanse for å få statinbehandling enn henholdsvis mennene (OR = 0,60, 95% KI 0,42 – 0,84, $p = 0,003$) og yngre pasienter (< 70 år) (OR = 0,23, 95% KI 0,16-0,34, $p < 0,001$). Sjansen for statin foreskriving økte med økende total kolesterol ($p < 0,001$) og tidligere kjent koronar sykdom ($p = 0,08$). Risikofaktorer som røyking, diabetes og hypertensjon hadde ingen signifikant innflytelse på foreskriving av statin. Den multiple logistiske regresjonsanalysen avslørte også at pasienter innlagt ved sentralsykehus hadde signifikant større sjanse for å få tilbud om statinbehandling enn pasientene innlagt ved lokalsykehus (70% vs 53,5%, $p = 0,001$). Figur 2 viser andel av statinbruk ved utskrivelse relatert til alder og kjønn. Det var ingen endring i statinbruk med økende alder hos pasientene under 70 år. Kjønnforskjellen i foreskriving av statiner var konstant med økende alder inntil 70 år, deretter ble andelen statinbrukere markert redusert og kjønnforskjellen forsvant.

345 (38%) av 913 pasienter møtte ikke til poliklinisk kontroll (26 død, 9 flyttet, 310 andre årsaker). Av de 568 pasientene som møtte til kontroll hadde 58% fått målt total kolesterol og 37% fått målt LDL kolesterol. Av de 273 statinbrukerne som fikk målt total kolesterol ved poliklinisk kontroll, økte andelen som nådde behandlingsmålet for total kolesterol fra 31% til 68% fra innleggelse til poliklinisk kontroll. For de 55 ikke-statinbrukerne økte andelen som nådde behandlingsmålet fra 44% til 53%. Det var en signifikant behandlingsgevinst (oppnådd behandlingsmål) til fordel for statinbrukerne ($p = 0,03$). Foreskriving av statiner ved utskrivelsen fra sykehus (OR = 2,37, 95%KI 1,19-4,74, $p = 0,01$) og total kolesterolnivået ved innleggelsen i sykehus (OR = 0,55, 95%KI 0,44-0,69, $p < 0,001$) er signifikante prediktorer for å nå behandlingsmålet (total kolesterol $< 5,0$ mmol/l) ved poliklinisk kontroll (tabell 5).

Diskusjon

I denne retrospektive studien om statinbruk etter utskrivelse fra sykehus for akutt koronarsykdom fant man at 63% av pasientene fikk statinbehandling ved utskrivelsen. Pasientene er mest sårbare for nye koronare hendelser de første månedene etter en akutt hendelse (15). Det er holdepunkter for at en viktig effekt av statinbehandling er mediert

gjennom stabilisering av det aterosklerotiske plakk og bedring av endotel-dysfunksjonen (16, 17). I de senere år er det også avdekket andre antiaterogene og antitrombogene virkninger av statinene (18). Disse pleiotrope egenskapene kan bidra til den kliniske effekt av statiner, som spesielt kan være vesentlig i den ustabile initialfasen etter en akutt koronar hendelse. Det har blitt rapportert gjennom retrospektive (19, 20) og prospektive (21, 22) studier at oppstart med statinbehandling før utskrivelse gir betydelig risikoreduksjon for død ved inntil ett års oppfølging. PREVENIR studien viste at dersom statinbehandling ikke ble startet ved utskrivelse fra sykehus, ville statinbehandling bare bli iverksatt av allmennlegen for 10% av pasientene (23). En annen studie viste at langtidsbehandlingen med statiner var signifikant høyere blant de pasienter som opprinnelig hadde blitt utskrevet med statin enn de som ikke ble det (77% vs 40%) (24).

Denne studien inkluderer pasienter uavhengig av alder. Populasjonen eldre over 65 år øker raskt både i absolutt antall personer og prosent av populasjonen. Insidensen og prevalensen av koronar hjertesykdom er høyest blant personer over 65 år, og de fleste koronare hendelser skjer i denne aldersgruppen, uavhengig av kjønn (25). Resultater fra enkelte prospektive epidemiologiske studier har vist at økt serum kolesterol taper noe av sin prediksjon av koronar hjertesykdom blant eldre. Den relative risikoen for koronar hjertesykdom predikert ved forhøyet serum kolesterol synker markert blant eldre ($\geq 75 - 80$ år) (26-28). Andre prospektive studier har derimot vist en positiv og signifikant korrelasjon mellom total kolesterolnivå og nye koronare hendelser i den eldre befolkningen (29-32). Den relative risikoen kan ikke med sikkerhet predikere andelen av koronar hjertesykdom som er relatert til forhøyet serum kolesterol hos eldre, da den ikke tar hensyn til den høye frekvensen av koronar hjertesykdom i denne aldersgruppen. Et mer presis estimat ser ut til å være tilskrivbar risiko, da den avslører innvirkningen av høyt kolesterolnivå på den absolutte insidensen ved en gitt alder. Tilskrivbar risiko for høyt kolesterolnivå øker med alderen (33). Følgelig vil et forhøyet serum kolesterol skape et større antall akutte koronare hendelser i den eldre populasjonen, sammenliknet med den middelaldrende eller yngre populasjonen. Dersom en senker kolesterolkonsentrasjonen vil man forvente en større reduksjon i nye koronare hendelser blant eldre enn blant middelaldrende, som generelt har en lavere absolutt risiko.

I denne studien framkom det at hele 83% av pasientene under 70 år fikk tilbud om statinbehandling under sykehusoppholdet. Behandlingsfrekvensen avtok med økende alder, og i gruppen over 80 år var det bare 26,5% som fikk statin ved utskrivelsen, trenden var den samme for begge kjønn. Denne trenden er også vist i andre studier (34). Pasienter over 70 år hadde i vår studie signifikant mindre sjanse for statinbehandling enn de under 70 år. De fleste

lipidstudier har hatt en øvre aldersgrense på 70 eller 75 år, og det finnes følgelig lite dokumentasjon på effekten av statiner hos eldre. De tre store sekundærpreventive studiene - 4S, CARE, LIPID (2-4) - viste at pasienter eldre enn 65 år hadde parallell reduksjon i harde endepunkter, som død og koronare hendelser, lik pasienter yngre enn 65 år. Da mortalitet og koronare hendelser øker med alderen, er den absolutte reduksjonen i død og hendelser betydelig større for pasienter over 65 år sammenliknet med de under 65 år. Andre studier viser at statiner er til fordel for både kvinnelige og mannlige pasienter med hjerte/karsykdom opp til 80 år, gitt at deres serum kolesterol er over 3,5 mmol/l ved behandlingsstart (35). En studie som inkluderte 1410 pasienter fra allmennpraksis, i aldersgruppen 60 til 100 år, viste at pasientene uavhengig av alder, selv de eldste, hadde en signifikant reduksjon i nye koronare hendelser med statinbehandling som sekundærprofylakse (36).

Det har ikke vært entydig hvem av de eldre som bør få statinbehandling. Eldre varierer betraktelig i sin funksjonelle og biologiske alder. Mange har multisystemiske sykdommer og begrenset mental eller fysisk kapasitet. Statinbehandling hos pasienter over 75 år bør derfor gis etter helhetlig vurdering og klinisk skjønn. Man bør være ekstra oppmerksom på risikoen for polyfarmasi og interaksjoner, og særlig hensyn til livskvalitet må stå sentralt. Statiner er et medikament som vanligvis tolereres svært godt av de fleste pasienter (37). De tre store sekundærpreventive studiene (2-4) dokumenterte god sikkerhet av statiner, der de pasientene som tok statiner, ikke hadde alvorlige bivirkninger sammenliknet med kontrollgrupper.

Koronar hjertesykdom har vist seg å være en av hovedårsakene til mortalitet, morbiditet og uførhet blant kvinner. En stadig eldre populasjon er årsak til at det absolutte antall dødsfall forårsaket av hjerte/karsykdom øker blant kvinner til tross for en generell reduksjon i mortalitet (38). Noen epidemiologiske studier viser at kolesterolverdier har mindre prediktiv verdi for koronar hjertesykdom blant kvinner enn blant menn (39). Andre studier viser derimot at faktorer som triglycider, diabetes og HDL kolesterol synes å ha større innvirkning på risiko for koronar hjertesykdom hos kvinner (40, 41). I en svensk studie om lipidverdier og koronar hjertesykdom hos kvinner framkom det at kvinner mellom 39 og 64 år, hvor alle tidligere var hjerte/kar-frisk, hadde hver 5. kvinne enten kolesterol ≥ 7 mmol/l (22%) eller triglycider $\geq 1,5$ mmol/l (17%), og 8% hadde en kombinasjon av disse. Etter 19 års oppfølging viste det seg at 1 mmol økning i kolesterol var assosiert med 51% økt risiko for myocardielt infarkt (MI; $p < 0,0001$) og /eller revaskularisering og en 30 % økt risiko for sykehus innleggelse for koronar hendelse ($p < 0,0004$) (42). I vår studie var det flere kvinner enn menn som hadde forhøyet kolesterolverdier, kvinnene hadde også noe høyere

kolesterolverdier, mens flest menn stod på statiner ved innleggelse. Det viste seg imidlertid å være en tendens til at mennene fikk en mer fullstendig utredning i lipidprofilen enn kvinnene.

Koronar hjertesykdom er den ledende årsak til død blant kvinner eldre enn 65 år, og faktisk dør det like mange kvinner som menn av koronare hendelser (43). Det er estimert at 1 av 2 kvinner vil dø av hjerteinfarkt eller slag, sammenliknet med 1 av 25 som vil dø av brystkreft (44). Det har vært mindre fokus på koronar hjertesykdom hos kvinner, blant annet fordi kvinnene er eldre ved symptomstart, i gjennomsnitt ti år eldre enn menn ved førstegangs hjerteinfarkt. Kvinner har høyere forekomst av aldersrelatert komorbiditet enn menn, blant annet diabetes, hypertensjon og hjertesvikt, når de rammes av infarkt (45-47). De får også oftere komplikasjoner ved akutt hjerteinfarkt (45, 48).

Østrogen har vært brukt som et alternativ til kolesterolsenkende medikamenter blant postmenopausale kvinner, men senere studier (49) har vist negative resultater med hensyn til å redusere antall koronare hendelser. Nye anbefalinger går ut på å behandle høye kolesterolverdier hos eldre menn og kvinner på samme måte, med kolesterolsenkende medikamenter (50). De tidligere omtalte sekundærpreventive studiene (2-4), viste at risikoen for harde endepunkter (død, hjerteinfarkt) ble signifikant redusert med 34-43% blant kvinner som ble behandlet med statiner, lik reduksjonen observert for menn.

Til tross for god dokumentasjon og retningslinjer, forekommer det fortsatt kjønnsforskjeller i statinbehandlingen. I denne studien hadde kvinnene signifikant mindre sjanse for å få statinbehandling ved utskrivelse enn menn. Kjønnsforskjellen var konstant med økende alder inntil 70 år, deretter ble andelen statinbrukere markant redusert og kjønnsforskjellene opphørte. Det viste seg også at risikofaktorer som kvinner ofte har, som diabetes og hypertensjon, ikke hadde signifikant innflytelse på statin foreskriving.

En studie i England som inkluderte 5891 pasienter i allmennpraksis støtter opp om antakelsen at det fins kjønnsforskjeller med hensyn til behandling med statiner (51). Den viste at selv om en høyere andel av kvinnene hadde forhøyet serum kolesterol (77% vs 67%), fikk flest menn registrert diagnosen hyperlipidemi (13% vs 10%), og fikk foreskrevet statiner (31% vs 21%). Forskjellene bestod selv om man justerte for alder, røyking, fedme, diabetes og hypertensjon, og var signifikant med hensyn til statin foreskriving opp til 64 år. Norske studier har rapportert liknende funn (52). Færre kvinner enn menn ble behandlet i sekundærprevensjon og færre kvinner nådde behandlingsmålet for blodlipider. Kvinner med aterosklerotisk sykdom syntes å bli behandlet i mindre utstrekning enn menn. Kvinner har imidlertid like god risikoreduksjon ved adekvat lipidsenkende behandling som menn. I PREVENT studien (53) ble behandlingsmålet nådd av 31% av mennene sammenliknet med

bare 12% av kvinnene, som var en signifikant kjønnsforskjell. Det er følgelig en tendens til mindre aggressiv behandling blant kvinner. Dette kan skyldes at pasientgruppen i tidligere studier har vært lite representert, og dokumentasjon på statinbehandling blant kvinner ikke har vært tilstrekkelig. Kvinner er som tidligere nevnt, eldre enn menn ved førstegangs hjerteinfarkt og har ofte høyere forekomst av komorbiditet. Dette kan muligens også spille inn som psykologiske faktorer blant leger som foreskriver statiner, samtidig som det kan gi reelle kontraindikasjoner.

Det er ikke lenger grunnlag for å anta at pasienter som gjennomgår akutte intervensjoner for koronare hendelser ikke har fått tilfredsstillende sekundærprofylakse sammenliknet med pasienter som har blitt medikamentelt behandlet. Flere studier har faktisk vist at pasienter som gjennomgår PCI (percutan coronar intervensjon), og pasienter som skrives ut fra sykehus der invasive prosedyrer for koronar hjertesykdom tilbys, blir i større grad utskrevet med sekundærprofylakse, inkludert statiner (14, 34, 54). Funnene samsvarer med resultater i denne studien, som viser at det er en klar forskjell mellom foreskrivingspraksis i lokal- og sentralsykehus (53,5% vs 70,0%). Teorier som har vært framsatt for å forklare denne forskjellen, har gått på at sentralsykehus sammenliknet med lokalsykehus ofte har flere ressurser og bedre ekspertise. Større sykehus er ofte involvert i pågående studier og gjennomfører også kvalitetssikrings prosjekter.

Graden av langtidsbehandling har vist seg å ha sammenheng med om pasienter ble satt på statinbehandling ved utskrivelse. I en studie som inkluderte pasienter som ble innlagt på sykehus etter en akutt koronar hendelse (24), ble 18% av pasientene utskrevet med statiner. Ved langtids oppfølging, hadde antall pasienter som tok statiner steget til 47%. Langtidsbehandlingen med statiner var signifikant høyere blant de pasienter som opprinnelig hadde blitt utskrevet med statin enn de som ikke ble det (77% vs 40%). Foreskriving av statin ved utskrivelsen fra sykehus, sammen med total kolesterolnivå ved innleggelse, var signifikante prediktorer for å nå behandlingsmålet.

Gjennomgang av 19 lipidstudier, viste at slike studier for det meste omhandler middelaldrende menn, og at det absolutt er behov for å utvide populasjonsgruppen til å gjelde flere eldre og kvinner (55). De mest sentrale lipidstudier, blant annet 4S, CARE og LIPID (2-4) har inkludert pasienter med gjennomsnittsalder fra 58-62 år, og hvor kun 14-19% av disse er kvinner. The Heart Protection Study (HPS) er nylig publisert og inkluderte pasienter i alderen 40-80 år (35). HPS gav klare indikasjoner på nytten av statiner til kvinner og pasienter over 70 år. Resultatene viste at simvastatin kan beskytte mot koronar hjertesykdom blant en mye videre pasientgruppe enn tidligere antatt, og at det kan forhindre slag så vel som

hjerteinfarkt med minst en tredjedel. Studien konkluderte med at uavhengig av kolesterolnivået, bør statiner vurderes til alle som har en historie med hjerteinfarkt, slag, andre okklusive vaskulære sykdommer eller diabetes. Anbefalingen ble forsterket da PROSPER studien ble publisert, en randomisert dobbel-blind placebo-kontrollert studie som inkluderte 5804 pasienter, der en testet effekten av pravastatin (56). Denne studien skiller seg fra de andre ved at den involverer en helt annen populasjon, gjennomsnittsalderen her er 75 år (70-82 år), og inkluderer 52% kvinner. Også her fant man klare fordeler ved å foreskrive statiner til høyrisiko pasienter, inkludert de eldre.

Statiner har i løpet av de siste årene blitt en viktig del av sekundærpreventiv behandling for pasienter med koronar hjertesykdom. En rekke store og betydningsfulle studier har dokumentert reduksjon av harde endepunkter som død og nye koronare hendelser etter langtidsbehandling med statiner. Norske sykehus synes å vise god behandlingspraksis med hensyn til kolesterolsenkende medikamenter. Likevel framkommer det at det ikke vises samme behandlingsfrekvens for enkelte subgrupper som kvinner, eldre og pasienter som behandles ved lokalsykehus. Den terapeutiske aggressivitet og evaluering av behandlingseffekt ivaretas ikke tilfredsstillende i sykehus. Nyere studier, inklusive denne studien, forsterker oppfatningen om at dette kan bedres gjennom gode kvalitetssikringsprosesser, og at disse pasientene bør følges opp i senere studier.

Referanser

1. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1971; 74: 1-12.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383-1389.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al, for the Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1001-1009.
4. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1349-1357.
5. Terapianbefaling: Behandling av hyperlipidemi. *Nytt fra Statens Legemiddelkontroll* 2000; 06: 5-17.
6. Wood D, DeBacker G, Færgeman O et al, Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
7. Svilaas A, Westheim A, Kristoffersen JE, Hjartaaker J, Thoresen M. Hvor godt behandles pasienter med aterosklerotisk sykdom i allmennpraksis? Risikofaktorer og intervensjon kartlagt i 1996-97 sammenliknet med to år tidligere. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2308-13.
8. Krefting E, Hansen JB, Nordøy A. Bruk av statiner etter hjerteinfarkt i sykehus før og etter 4S-studien. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 2986-9.
9. Shepard J, Pratt M. Prevention of coronary heart disease in clinical practices in six European countries in relation to published recommendations. *Cardiology* 1996; 87: 1-5.
10. EUROSPIRE Study Group. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569-82.
11. Notø ATW, Steffensen L, Nordøy A, Hansen JB. Bruk av statiner i sykehus etter hjerteinfarkt. *Tidsskrift for den norske lægeforening* nr 21, 2001; 121: 2467-71.

12. Reid FDA, Cook DG, Whincup PH. Use of statins in the secondary prevention of coronary heart disease: is treatment equitable? *Heart* 2002; 88: 15-19.
13. Steg PG, Iung B, Feldman IJ, et al. Impact of availability and the use of coronary interventions on the prescription of aspirin and lipid lowering treatment after acute coronary syndromes. *Heart* 2002; 88: 20-24.
14. SAS Institute, Inc: SAS/STAT guide for personal computers, version 6. Cary, NC: SAS Institute, 1987/1990.
15. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Ardissino D, Cattaeno M, Belli C et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90:61-8.
16. Smith SC jr. Risk-reduction therapy: the challenge to change. *Circulation* 1996; 93: 2205-11.
17. Levine GN, Keaney JF jr., Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease: clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1995; 332: 512-21.
18. Davignon J. The pleiotropic effects of drugs affecting lipid metabolism. I: Jacotot B, Mathe D, Fruchart JC, red. *Atherosclerosis XI- Exerpta Medica, International Congress Series 1155*. Singapore: Elsevier, 1998: 63-77.
19. Aronow HD, Roe MT, Leuer MS, Houghtaling PS, Lincoff AM, Harrington RA et al. Early and striking mortality reduction after acute coronary syndromes following lipid lowering therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (suppl A): 411.
20. Stenerstrand U, Wallentin L for the Swedish register of cardiac intensive care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430-6.
21. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F et al. Beneficial effects of pravastatin (\pm colesyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomised lipid-coronary artery disease (I-CAD) study). *Am J Cardiol* 2000; 86: 1293-8.
22. Schwartz GS, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study – a randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
23. Cambou JP, Grenier O, Ferrieres J, Danchin N. 75 Secondary prevention of patients with acute coronary syndrome in France: the PREVENIR Survey. *Lancet* 1999; 353 (3):

24. Muhlestein JB, Horne BD, Blair TL et al, Usefulness of in-hospital prescription of statin agents after angiographic diagnosis of coronary artery disease in improving continued compliance and reduced mortality. *JAMA* 2002; 288 (4): 495-7.
25. National Center for Health Statistics. Total serum cholesterol levels of adults 20-74 years of age: United States, 1976-80. *Vital Health Stat* 2. 1986; No 236.
26. Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, et al. Lack of association between cholesterol and coronary disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *JAMA*, 1994; 272:1335-1340.
27. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. *Arch Intern Med*. 1993; 153: 1065-1073.
28. Zimetbaum P, Frishman WH, Ooi WL, et al. Plasma lipids and lipoproteins and the incidence of cardio-vascular disease in the very elderly: the Bronx aging study. *Arterioscler Thromb*. 1992; 12: 416-423.
29. Rubin SM, Sidney S, Black DM, Browner WS, Hulley SB, Cummings SR. High blood cholesterol in elderly men and the excess risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 1990; 113: 916-920.
30. Benfante R, Reed W. Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly? *JAMA* 1990; 263: 393- 396.
31. Barrett-Connor E, Suarez L, Khaw K, Criqui MH, Wingard DL. Ischemic heart disease risk factors after age 50. *J Chronic Dis*. 1984; 37: 903-908.
32. Agner E, Hansen PF. Fasting serum cholesterol and triglycerider in a ten-year prospective study in old age. *Acta Med Scand*. 1983; 214: 33-41.
33. Malenka DJ, Baron JA. Cholesterol and coronary heart disease: the importance of patient-specific attributable risk. *Arch Intern Med*. 1988; 148: 2247-2252.
34. Fonarow GC, French WJ et al. Use of Lipid-Lowering Medications at Discharge in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2001; 9: 38-44.
35. Heart Protection Study Collaborative Group, MRC / BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
36. Aronow WS, Ahn C. Incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol ≥ 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *Am J Cardiol* 2002; 89: 67-69.
37. Tomlinson B, Chan P, Lan W. How well Tolerated Are Lipid-Lowering Drugs? *Drugs & Aging* 2001; 18 (9) :665-683.

38. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE et al. Cardiovascular disease in woman. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96:2468-82.
39. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, et al, for Participants in the Conference on Low Cholesterol: Mortality Associations. Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: mortality associations. *Circulation*. 1992; 86: 1046-1060.
40. Barrett-Connor E. Sex difference in coronary heart disease. Why are woman so superior? The 1995 Ancel Key Lecture. *Circulation* 1997; 95: 252-64.
41. Roeters van Lennep JE, Westerveld HT, Erkelens DW et al. Risk factors for coronar heart disease: implications of gender. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 538-49.
42. Johansson S, Wilhelmsen L, Lappas G, Rosengren A. High lipid levels and coronary disease in women in Göteborg – outcome and secular trends: a prospective 19 year follow-up in the BEDA study. *European Heart Journal* 2003; 24: 704-716.
43. Denke MA, Grundy SM. Hypercholesterolemia in the elderly: resolving the treatment dilemma. *Ann Intern Med*. 1990; 112: 780-792.
44. American Heart Association. 1997 Heart and Stroke Facts: Statistical Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 1996.
45. Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman L, Horwitz RI. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? *Circulation* 1995; 91:1861-1871.
46. Benderley M, Behar S, Reicher-Reiss H, Boyko V, Goldbourt U, for the SPRINT Study Group. Long-term prognosis of women after myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 153-160.
47. Vaccarino V, Parson L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM, for the National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. Sex based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 217-225.
48. Mendelson MA, Hendel RC. Myocardial infarction in woman. *Cardiology* 1995; 86: 272-285.
49. Hulley S, Grady D, Bush T, et al, for the Heart and Esterogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of esterogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998; 280: 605-613.
50. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert

Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*. 1994; 89: 1329-1445.

51. Hippisley-Cox J, Pringle M, Crown N et al; Sex inequalities in ischemic heart disease in general practice: cross sectional survey. *BMJ* 2001; 322: 1-5.
52. Svilaas A, Ose L, Risberg K, Thoresen M, Behandlingsmål for blodlipider hos høyrisikopasienter for aterosklerotisk sykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr 9, 2001; 121: 1059-63.
53. Miller M, Byington R, Hunnughake D et al, for the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) Investigators. Sex bias and underutilization of lipid-lowering therapy in patients with coronary artery disease at academic medical centers in the United States and Canada. *Arch Intern Med*, 2000; 160: 343-347.
54. Danchin N, Grenier O, Ferrières J et al, Use of secondary preventive drugs in patients with acute coronary syndromes treated medically or with coronary angioplasty: results from the nationwide French PREVENIR survey. *Heart*. 2002; 88: 159-162.
55. Bandyopadhyay S, Bayer AJ, O'mahony MS, Age and gender bias in statin trials. *Q J Med* 2001; 94:127-132.
56. Shepard J, Blauw GJ, Murphy MB, et al, on behalf of the PROSPER study group, Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.

Tabell 1:

Pasienter inkludert i studien fordelt på sykehus og region

Region	Sykehus	Antall	%
Nord		158	18
	Universitetssykehuset Nord-Norge*	60	7
	Nordland Sentralsykehus*	98	11
Midt		268	28
	Sykehuset Levanger (tidl. Innherred)	50	5
	Orkdal Sanitetsforenings sykehus	31	3
	Sjukehuset i Kristiansund	43	5
	Sjukehuset i Molde	50	5
	Ålesund sykehus*	94	10
Vest		220	24
	Førde Sentralsykehus*	47	5
	Stord sjukehus	24	3
	Haugesund sykehus	50	5
	Sentralsjukehuset i Rogaland*	99	11
Sør		214	22
	Lister sykehus	34	4
	Vest-Agder sykehus*	66	7
	Notodden sykehus	41	5
	Larvik sykehus	25	3
	Sykehuset i Vestfold*	24	3
Øst		76	8
	Ullevål universitetssykehus*	76	8

Sykehusnavn og regioninndeling etter Nasjonal Helsereform.

* Sykehus klassifisert som sentral/regionsykehus.

Tabell 2:

Alder, kjønn og koronare risikofaktorer hos pasienter innlagt i sykehus med akutt koronar syndrom (n = 913).

Karakteristika	
Alder (år) (gjennomsnitt og variasjonsbredde)	70 (20-96)
Diagnose (% akutt hjerteinfarkt)	70,6
Kjønn (% menn)	62,0
Tidligere koronar hjertesykdom (%)	50,2
Røykere (%)	32,4
Hypertensjon (%)	33,1
Diabetes mellitus (%)	13,4

Tabell 3:

Lipidprofiler hos pasienter innlagt i sykehus med akutt koronar syndrom fordelt på kjønn (n = 913). Verdiene er angitt som gjennomsnitt \pm 1 standard avvik. I parentes er angitt antall observasjoner i den enkelte gruppe.

Lipid klasse	Alle (913)	Kvinner (340)	Menn (563)	p-verdier (for kjønnsforskjell)
Total kolesterol (mmol/l)	5,5 \pm 1,3 (813)	5,8 \pm 1,3 (297)	5,3 \pm 1,2 (512)	p < 0,001
LDL kolesterol (mmol/l)	3,5 \pm 1,1 (340)	3,9 \pm 1,2 (114)	3,4 \pm 1,0 (223)	p < 0,001
HDL kolesterol (mmol/l)	1,2 \pm 0,4 (418)	1,3 \pm 0,4 (137)	1,1 \pm 0,4 (278)	p < 0,001
Triglycerider (mmol/l)	1,6 \pm 1,2 (442)	1,5 \pm 1,1 (143)	1,7 \pm 1,3 (296)	p = 0,12

Tabell 4:

Prediktorer for statin foreskriving under primærinnleggelsen i sykehus for akutt koronar syndrom.

Variabel	Odds ratio	95% KI	p-verdi
Kjønn (kvinne vs mann)	0,60	0,42 – 0,84	0,003
Alder (≥ 70 år vs < 70 år)	0,23	0,16 – 0,34	$< 0,001$
Røyking	1,06	0,73 – 1,55	0,75
Diabetes mellitus	1,07	0,67 – 1,72	0,77
Hypertensjon	0,86	0,61 – 1,20	0,37
Tidligere koronarsykdom	1,37	0,97 – 1,94	0,08
Sentral- vs lokalsykehus	1,72	1,24 – 2,38	0,001
Total kolesterol (mmol/l)	1,25	1,10 – 1,43	$< 0,001$

Tabell 5:

Prediktorer for oppnåelse av behandlingsmål (total kolesterol < 5,0 mmol/l) ved poliklinisk kontroll etter innleggelse i sykehus for akutt koronar syndrom.

Variabel	Odds ratio	95% KI	p-verdi
Kjønn (kvinne vs mann)	0,71	0,41 – 1,23	0,22
Alder (≥ 70 år vs < 70 år)	0,87	0,49 – 1,56	0,64
Røyking	0,67	0,38 – 1,18	0,16
Diabetes mellitus	1,31	0,59 – 2,87	0,51
Hypertensjon	0,65	0,38 – 1,12	0,12
Tidligere koronarsykdom	0,78	0,45 – 1,38	0,40
Statin ved utskrivelsen	2,37	1,19 – 4,74	0,01
Total kolesterol ved innleggelsen (mmol/l)	0,55	0,44 – 0,69	< 0,001

Figurtekster

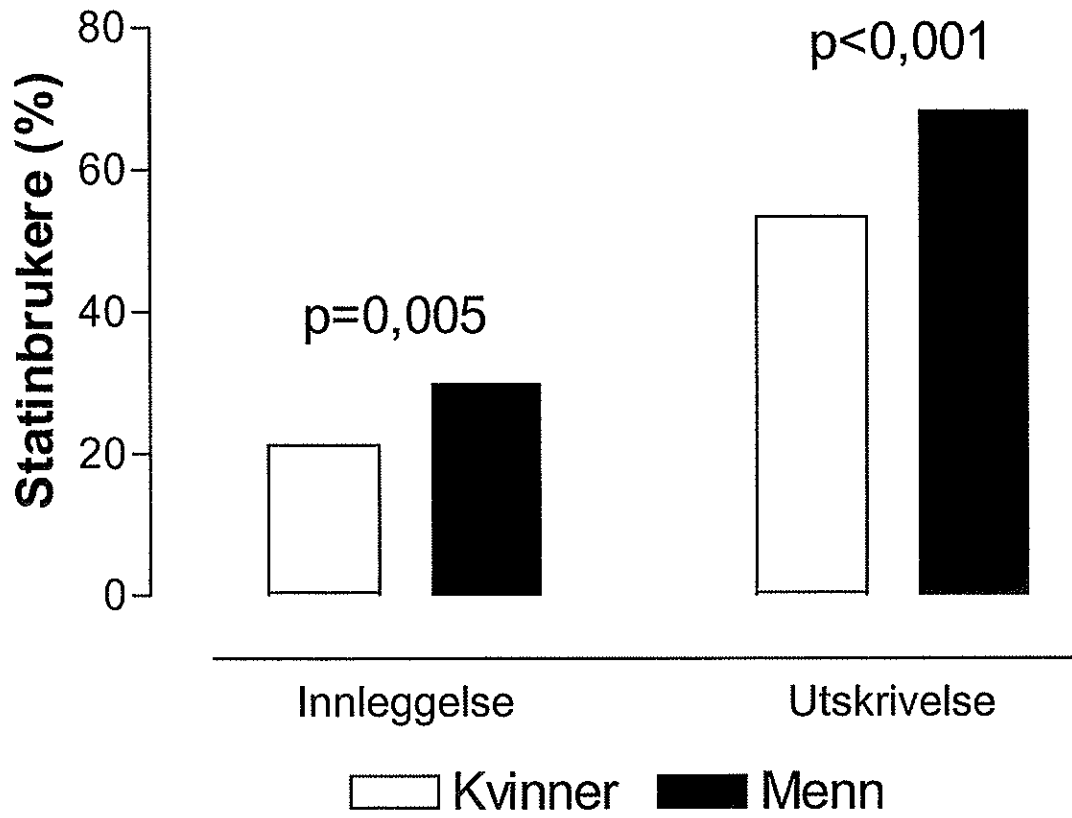
Figur 1:

Andelen (prosent) kvinner og menn som brukte statiner ved innleggelse i og utskrivelse fra sykehus for akutt koronar syndrom.

Figur 2:

Statin foreskriving til kvinner og menn i relasjon til alder ved utskrivelsen fra sykehus grunnet akutt koronar syndrom.

FIGUR 1



FIGUR 2

