
Forbedret behandling av hjerteinfarkt - hvordan har sykehusdødeligheten utviklet seg?

REDAKSJONELT

REIKVAM Å

Observasjoner fra epidemiologiske studier står i kontrast til funn i kliniske studier

De siste 15 årene er det tilkommet flere forbedringer i behandlingen av akutt hjerteinfarkt. Acetylsalisylsyre og trombolytisk behandling representerer de viktigste tilskuddene. Hvilke konsekvenser har de nye behandlingsregimene fått for dødeligheten (case fatality) ved akutt hjerteinfarkt? Har det skjedd en markant nedgang i sykehusdødeligheten?

Man kan søke etter svaret i to ulike leirer, på den ene side hos kliniske forskere og på den annen side hos epidemiologer som overvåker trender i sykdomsutviklingen i samfunnet. Svarene som gis er sprikende. Mange forskere i den første kategorien angir at resultatforbedringene har vært store, mens mange i den andre gruppen knapt har kunnet påvise endringer i dødeligheten. Hvem har rett?

Nytten av acetylsalisylsyre og trombolytika er dokumentert i kontrollerte kliniske forsøk. I ISIS-2 studien (International Study of Infarct Survival) fremkom noen av de mest frapperende resultater som er observert i moderne kliniske forsøk med harde endepunkter (1). Streptokinase og acetylsalisylsyre reduserte hver for seg dødeligheten, og i kombinasjon hadde de en additiv effekt. Den kombinerte reduksjon av 35 dagers dødelighet var 42% sammenliknet med placebo for begge medikamenter. Effekten var størst for pasienter som fikk behandling de første timene, således mer enn halvert dødelighet ved kombinert behandling gitt innen fire timer etter symptomdebut, men også med nytte helt opptil 24 timer. I studier som inkluderer andre trombolytika, i første rekke tPA (tissue plasminogen activator) og APSAC (anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex), er det funnet tilsvarende effekter (2-5). En omfattende metaanalyse av resultater fra kliniske forsøk med trombolytika har dokumentert store og udiskutable

gevinster (6). Vedrørende acetylsalisylsyre ved akutt hjerteinfarkt baserer dagens behandling seg likevel bare på det ene overbevisende funnet i ISIS-2 studien.

Disse resultatene står i kontrast til resultater fra epidemiologiske studier. For det første er det funnet småendringer i sykehusdødeligheten etter at de nye regimene fant sin plass i det terapeutiske armamentarium. Videre er det et karakteristisk trekk at dødeligheten i de epidemiologiske studiene er langt høyere enn det nivå som er funnet i kontrollerte kliniske forsøk (7-15). I de sistnevnte har dødeligheten gjennomgående vært 6-10% blant pasienter som har fått aktiv behandling.

Grunnen til disse forskjeller må søkes i det forhold at pasienter i kliniske undersøkelser ikke fullt ut er representative for hele den gruppen de er hentet fra, i dette tilfelle en uselektert kohort av sykehuspasienter med akutt hjerteinfarkt. I en norsk undersøkelse med ti deltakende sykehus inngikk alle pasienter som ble utskrevet, i live eller døde, med diagnosen akutt hjerteinfarkt i en to-månedersperiode (16). Av alle pasienter fikk 32% behandling med trombolytika og 78% fikk aspirin. En femdel av pasientene fikk ikke noen av disse behandlingsregimene, og denne gruppen hadde en dødelighet på 35%, mens den gjennomsnittlige dødelighet for alle hjerteinfarktpasientene var 18%. Denne femdelen av pasientene var en typisk høyrisikogruppe. Vi vet ikke hvordan dødeligheten for denne gruppen har utviklet seg over tid. Siden de nye behandlingsregimene ikke er gitt disse pasientene, er det grunn til å tro at dødeligheten er blitt uendret.

Det ble også beregnet hva dødeligheten for hele gruppen ville ha vært dersom acetylsalisylsyre og trombolytika ikke var blitt gitt. I disse beregningene ble det forutsatt en gevinst med henblikk på dødelighet tilsvarende det som er funnet i de kontrollerte kliniske forsøk (6). Det ble korrigert for tid fra symptomdebut til behandlingsstart, EKG-funn og alder. Til forskjell fra den observerte 18,1% dødelighet ble denne beregnede dødelighet 20,6%. Dette betyr at acetylsalisylsyre og trombolytika har senket dødeligheten fra 20,6% til 18,1%, dvs. totalt 12%. Acetylsalisylsyre stod for nær 4/5 av reduksjonen, mens trombolytika bidro med resten.

Svaret på dilemmaet i innledningen er at epidemiologene har rett. Reduksjonen i dødelighet må karakteriseres som beskjeden. Acetylsalisylsyre og trombolytika er viktige legemidler som senker dødeligheten for grupper av pasienter med hjerteinfarkt. Allikevel, i en kohort av uselekterte hjerteinfarktpasienter blir denne effekten så fortennet at de nye behandlingsregimene gir beskjedne utslag på den totale sykehusdødeligheten ved hjerteinfarkt.

I Norge, som i andre vestlige land, har det vært en gledelig reduksjon i dødsfall av hjerte- og karsykdommer de siste 10-20 årene. Denne reduksjonen skyldes i hovedsak lavere insidens av hjerteinfarkt.

Problemstillingen som her er skissert, kan også betraktes langs en annen dimensjon, der kurativ medisin representerer den ene siden og preventive tiltak den andre siden. Det satses store ressurser på forskning som skal forbedre behandlingen. Det blir gjort viktige fremskritt til beste for enkeltpasienter. Men disse fremskrittene er små, ofte marginale eller knapt synlige, når den kurative intervensjon måles mot det som kan oppnås gjennom forebyggende tiltak.

LITTERATUR

1. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
2. GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardio). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 398-402.
3. AIMS (APSAC Intervention Mortality Study) Trial Study Group. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo controlled clinical trial. *Lancet* 1988; 1: 545-9.
4. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction: Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988; 2: 525-30.
5. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
6. Fibrinolytic Trialists' Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 100000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
7. Goldberg RJ, Gorak EJ, Yarzebski Y, Hosmer DW, Dalen Å, Gore JM et al. A communitywide perspective of sex differences and temporal trends in the incidence and survival rates after acute myocardial infarction in out-of-hospital deaths caused by coronary heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1947-53.
8. Lövel H, Dobson A, Keil V, Herman B, Hobbs MS, Stewart A et al. Coronary heart disease case fatality in four countries. A community study. *Circulation* 1993; 88: 2524-31.
9. Stevenson R, Ranjadayalan K, Wilkinson P, Roberts R, Timmis AD. Short and long term prognosis of acute myocardial infarction since introduction of thrombolysis. *BMJ* 1993; 307: 349-53.
10. Naylor CD, Chen E. Population-wide mortality trends among patients hospitalized for acute myocardial infarction: the Ontario experience, 1981 to 1991. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1431-8.
11. Gurwitz JH, Goldberg RJ, Chen Z, Gore JM, Alpert JS. Recent trends in hospital mortality of acute myocardial infarction - the Worcester Heart Attack Study. Have improvements been realized for all age groups? *Arch Intern Med* 1994; 154: 2202-8.
12. Greenbaum RA, Morris R, Sritara P, Shanit D, Chan KL. Reduced in-hospital mortality from acute myocardial infarction with general adoption of thrombolytic treatment in the North West Thames health region. *Br Heart J* 1995; 74: 493-6.
13. Brown N, Young T, Gray D, Skene AM, Hampton JR. Inpatient deaths from acute myocardial infarction, 1982-92: analysis of data in the Nottingham heart attack register. *BMJ* 1997; 315: 159-64.
14. Marques-Vidal P, Ferrieres J, Metzger MH, Cambou JP, Filipiak B, Lowel H et al. Trends in coronary heart disease morbidity and mortality and acute coronary care and case fatality from 1985-1989 in southern Germany and south-western France. *Eur Heart J* 1997; 18: 816-21.
15. Chambless L, Keil U, Dobson A, Mahonen M, Kuulasmaa K, Rajakangas AM et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96: 3849-59.
16. Reikvam Å, Aursnes I for the European Secondary Prevention Study Group. Hospital mortality from acute myocardial infarction has been modestly reduced after introduction of thrombolytics and aspirin: results from a new analytical approach. *J Clin Epidemiol* 1999; akseptert for publisering.

Publisert: 20. mars 1999. Tidsskr Nor Legeforen.

