

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V02200113

# Dramatisk fald i hjertedødelighed i Danmark fra 1970 til 2015

Stig Haunsø, Oliver B. Vad &amp; Ole Amtorp

Laboratoriet for Molekylær Kardiologi, Hjertemedicinsk Klinik, Rigshospitalet

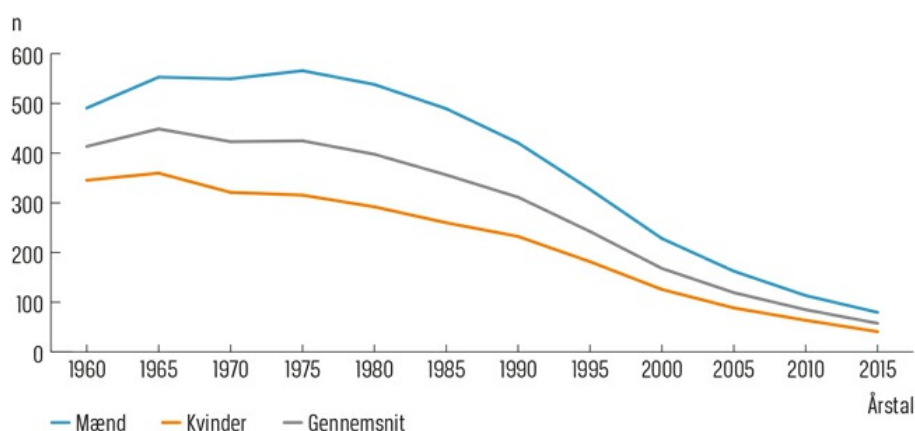
Ugeskr Læger 2020;182:V02200113

## HOVEDBUDSKABER

- Iskæmisk hjertesygdom var i 1960'erne den dominerende dødsårsag i Danmark, ca. 450 pr. 100.000 danskere.
- Fra 1970 begyndte et fald i dødeligheden, som i perioden 1990-2015 var på 81%.
- Transformation fra hjertesygdom til hjertesundhed hos yngre danskere synes at være realistisk.

Iskæmiske hjertesygdomme (IHS) nåede i 1960'erne som dominerende dødsårsag sit højdepunkt i Danmark og i flere vestlige lande. Den høje dødelighed af IHS blev anset som værende en konsekvens af øget levealder i form af manifestation af en aterosklerotisk byrde, som var knyttet til menneskets fysiologiske aldring og derfor uden for terapeutisk rækkevidde. I slutningen af 1960'erne faldt dødeligheden af IHS gradvist i Danmark, USA og andre vestlige lande (**Figur 1**) [1]. Dette overraskende fald blev betegnet som tvivlsomt og beskedent og ændrede ikke afgørende på datidens behandlingstilbud. De statistiske data, som var til rådighed, var få og mangelfulde og ikke egnede som analytiske værktøjer, og faldet i dødeligheden blev forsigtigt tolket som en langsomt forbedret behandlingsindsats.

**FIGUR 1 /** Aldersstandardiseret mortalitet af iskæmisk hjertesygdom pr. 100.000 indbyggere i Danmark for perioden 1960-2015 [1].



I Danmark bragte nyheden om et fald i dødeligheden af IHS inspiration til epidemiologer, kliniske kardiologer, aktører i folkesundhed og patientforeninger. Hjerteforeningen, som blev oprettet i 1962, tog tidligt initiativ til

systematisk dataindsamling og formidling af danskernes hjertesygdom og -dødelighed og støttede oprettelsen af betydningsfulde befolkningsundersøgelser. Disse undersøgelser var baseret på valide data og beskrev byrden og udbredelsen af IHS i befolkningen [2-4] (Tabel 1).

**TABEL 1 /** Milepæle i den samlede indsats i Danmark medvirkende til faldet i dødeligheden for iskæmiske hjertesygdomme.

Periode	Symptomer	Fagligt	Teknologisk
1961-1970	Dansk Cardiologisk Selskab, 1960 Hjerteforeningen, 1962	Glostrup Befolkningsundersøgelse, 1964 Koronararsnit, 1966 Copenhagen Male Study, 1970	Koronar angiografi Pacemakerbehandling Hjerte-lunge-maskine
1971-1980	-	Koronar bypasskirurgi, 1973 Hjerteambulance, 1976 Copenhagen City Heart Study, 1976	Ekkokardiografi Telemedicin
1981-1990	-	Perkutan koronarintervention, 1984 GISSI <sup>a</sup> , 1987	Implanterbar kardioverterende defibrillator
1991-2000	Hjerteplanen, 1992	ISIS-3 <sup>a</sup> , 1992 4S-studiet <sup>a</sup> , 1994 TRACE <sup>a</sup> , 1995 DANAMI <sup>a</sup> , 1997 MERIT-HF <sup>a</sup> , 1999	Radiofrekvensablation af arytmi Intravaskulært støttelegeme: stent
2001-2010	Dansk Cardiologisk Selskab Nationale Behandlingsvejledninger, 2004 Hjertepakker, 2010-2016	LIFE-studiet <sup>a</sup> , 2002 DANAMI-2 <sup>a</sup> , 2003 Primær perkutan koronarintervention, 2003	Avancerede billeddiagnostiske undersøgelser: hjerte-CT/MR-skanning
2011-2020	-	DANAMI-3 <sup>a</sup> , 2015	-

4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study; DANAMI = Danish Trial in Acute Myocardial Infarction; GISSI = Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico; MERIT-HF = Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure; ISIS = International Study of Infarct Survival; TRACE = Trandolapril Cardiac Evaluation.

a) Randomiseret klinisk undersøgelse.

Faldet i kardiovaskulær sygelighed og dødelighed blev overbevisende bekræftet i årene efter 1970 i Nordamerika, Vesteuropa, Japan, Australien og New Zealand med et fald i dødelighed for både mænd og kvinder på mere end 60%, i Danmark på 81% i perioden 1990-2015 [5-7]. For udvikling og vedligeholdelse af den aktuelle status er det vigtigt at identificere de faktorer, som har været medvirkende til et af det danske sundhedsvæsens store succeser (Tabel 1).

Formålet med denne artikel er med anvendelsen af danske og internationale rapporter, databaser og registre (Figur 2) at angive årsager til det store fald i danskernes dødelighed af IHS, som klinisk manifesterer sig som kronisk stabil angina pectoris (AP), anfaldsvis og kronisk hjerteinsufficiens (HF), anfaldsvis og kronisk hjertearytmi og pludselig hjertedød samt akut koronart syndrom (AKS): ustabil AP, non-ST-elevationsmyokardieinfarkt og ST-elevationsmyokardieinfarkt (STEMI).

**FIGUR 2 /** Datakilder brugt til artiklen, opdelt i rapporter, databaser og registre.

Rapporter	Databaser	Registre
Health at a Glance 2017, OECD [5]	OECD Statistics [1]	Dødsårsagsregistret [7]
European Cardiovascular Disease Statistics 2017 [6]	Hjertetal, Hjerteforeningen [9]	Dansk Hjerteregister [8]

## PATOFYSIOLOGI

Aterosklerotiske plaques i karvæggen er den underliggende årsag til AP, men er sjældent direkte årsag til udvikling af AKS. I omfattende eksperimentelle og kliniske undersøgelser har man påvist udviklingen fra stabilt

plaque i karvæg til ustabile trombogene læsioner som substrat for luminal trombosdannelse gennem aktivering af cirkulerende trombocytter og protrombotiske koagulationsfaktorer [10]. Denne originale forskning blev hurtigt omsat til intelligente behandlinger, hvis formål var at hæmme den aterosklerotiske proces og ved manifest luminal okklusion at opløse tromben eller genetablere normal blod- og iltforsyning til myokardiet.

## KORONARAFSNIT

Den 1. marts 1966 blev det første ekg-overvågningsafsnit (koronarafsnit) åbnet for patienter med akut myokardieinfarkt (AMI) mhp. forekomst og behandling af dysrytmi og klinisk hjertestop. Umiddelbart herefter blev lignende afsnit etableret i tilknytning til medicinske og kardiologiske afdelinger på universitetshospitaler og centralsygehuse landet over. Udbygningen af disse specialafsnit var forudgået af et dokumenteret fald i dødeligheden fra ca. 40% til ca. 18% under indlæggelse (5-7 dage) på koronarafsnit [11]. Dette fald er i dag yderligere reduceret til 4% [12] fulgt af parallelle fald 30 dage og et år efter incidente AMI [5, 13, 14] som hyppigste og alvorligste form for IHS. Disse fald blev muliggjort ved introduktion af nye virksomme behandlinger med nitrater, betablokkere og calciumantagonister [15], understøttet af tidlig aktiv mobilisering [16] og efterfulgt af fysisk genoptræning samt senere mekanisk og farmakologisk revaskularisering.

## REVASKULARISERENDE BEHANDLING

### Mekanisk

Koronararteriebypasskirurgi (CABG) og perkutan koronarintervention (PCI) hos patienter med symptomatisk obstruktiv koronararteriesygdom har bidraget signifikant til fald i morbiditet og mortalitet ved IHS [17]. CABG som anbefalet behandling af medicinsk intractabel AP og flerkarssygdom med behov for revaskularisering blev i Danmark introduceret i 1973 og senere regionaliseret til de fem hjertecentre. Isoleret CABG udviklede sig gradvist til et volumen på mere end ca. 1.600 patienter i 2016 med et let fald efter introduktion af PCI. Samlet steg antallet af revaskulariseringer i 2017 til ca. 12.500 [8].

I 1977 udførtes den første koronarangioplastik hos en patient med AP. PCI blev introduceret i Danmark i 1984 og senere på samtlige hjertecentre under opbygning af tidssvarende kardiologiske angiografilaboratorier med digital billeddannelse af hidtil uset kvalitet og opløsning. PCI udføres i dag på langt bredere indikation ved flerkarssygdom, og ved STEMI kan der foretages komplet revaskularisering, som nedsætter antallet af nye AKS-tilfælde [18].

### Fibrinolyse

I slutningen af 1980'erne blev det påvist, at aspirin og/eller fibrinolyse (streptokinase) nedsatte den tidlige mortalitet hos patienter med AMI [19, 20]. Behandlingen blev hurtigt implementeret på alle kardiologiske afdelinger i Danmark, men nogle patienter blev efter fibrinolyse efterladt med en residualstenose i den infarktrelaterede koronararterie, hvilket medførte højere incidens af postinfarkt-AP og efterfølgende indlæggelser på koronarafsnittene. Dette kliniske problem blev adresseret i 1997 i DANAMI-studiet [21], som viste, at fibrinolyserede patienter med postinfarkt-AP skulle behandles invasivt (med CABG eller PCI), hvilket førte til en nedsat incidens af reinfarkt og færre indlæggelser for ustabil og stabil AP. I studiet deltog alle danske kardiologiske afdelinger og de fem invasive kardiologiske centre. En robust organisation af førende kliniske hjertelæger, Dansk Kardiologisk Selskab og Hjerteforeningen var baggrunden for DANAMI-studiets succes, og i tiden fremover fortsatte dette videnskabelige og organisatoriske samarbejde som incitament for statslige bevillinger, Hjerterplanen vedr. CABG og senere hjertepakkerne fra 2010 til 2016, der samlet førte til en markant oprustning af undersøgelses- og behandlingskapaciteten af danske hjertepatienter og var en medvirkende årsag

til faldet i hjertedødeligheden. I 2003 kunne danske kardiologer i DANAMI-2-studiet [22] som nogle af de første i verden vise, at tidlig primær PCI (pPCI) hos patienter med STEMI var fibrinolyse overlegen, hvad angik rehospitalisering og hjertedødelighed, når patienterne blev behandlet inden for 120 min fra diagnostidspunktet. Den fibrinolytiske æra fra 1986 blev på baggrund af evidensbaseret dansk og udenlandsk forskning afsluttet i 2003, og pPCI blev samme år valgt som den primære behandling i Danmark af patienter med STEMI.

### PRÆHOSPITAL BEHANDLING

Betydningen af ekstramurale hjertestop som hyppig dødsårsag hos patienter med AMI blev i begyndelsen af 1970'erne erkendt med anbefaling af indførelsen af hjerteambulancer med genoplivningsudstyr eller som ikke-lægebemandede telemetriudrustede ambulancer med direkte ekg-transmission til nærmeste koronarafsnit mhp. visitation og kompetent faglig behandlingsvejledning til ambulanceberedskabets personale [23]. Initiativerne blev først langt senere anerkendt i forbindelse med DANAMI- og DANAMI-2-studierne og udgør i dag et systematiseret tilbud, der er udbredt landet over med landtransport i ambulancer og lufttransport i redningshelikoptere i et vellykket samarbejde mellem lokale hospitaler og invasive kardiologiske klinikker samt mellem læger, veluddannede paramedicinere og reddere/piloter. Den organisatoriske og logistiske akutte triagering af danske patienter med STEMI har medvirket til faldet i hjertedødelighed [12]. Trygfondens etablering af hjertestartere spredt over hele landet har øget chancen for vellykket genoplivning efter hjertestop.

### ISKÆMISKE HJERTESYGDOMME OG HJERTESVIGT

Det naturlige forløb af hjertesvigt (HF) i en normal befolkning viste i 1971 [24] en overraskende femårsdødelighed på mere end 50%. Ved IHS blev den nedsatte mortalitet hos en mindre gruppe patienter med udbredt irreversibel myokardieskade ledsaget af udvikling af symptomatisk HF. Med introduktion af angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere i 1980'erne, senere angiotensin II-receptorantagonister og aldosteronantagonister blev der via hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet opnået en effekt på sygdomsudvikling og dermed dødelighed, hvilket er bekræftet i store, klinisk kontrollerede undersøgelser [25]. Beta-receptorblokkere blev forsigtigt introduceret i behandling af iskæmisk HF i 1975, hvor betaadrenerg hæmning af det aktiverede sympatiske nervesystem gennem påvirkning af sygdomsudvikling reducerede dødeligheden. I store kliniske undersøgelser er betablokkernes selvstændige effekt på dødeligheden af iskæmisk HF, administreret på toppen af anden evidensbaseret farmakologisk behandling, blevet bekræftet [26].

### PRIMÆR OG SEKUNDÆR PROFYLAKSE

Den nu omfattende nationale forebyggelsesindsats har som udgangspunkt befolkningsundersøgelser, som blev iværksat i begyndelsen af 1970'erne, inspireret af klassiske, epidemiologiske studier, især Framingham-undersøgelsen, hvor man identificerede risikofaktorer for udvikling af IHS [27]. De danske befolkningsundersøgelser [2-4] har givet os en unik mulighed for at studere samspillet mellem kolesterol, blodtryk, tobak, vægt, diabetes, fysisk aktivitet, usund kost, og social klasse på udvikling af IHS, og de har reelt medvirket til primær (befolkningsrettet) og sekundær (sygdomsrettet) profylakse af IHS i Danmark [28].

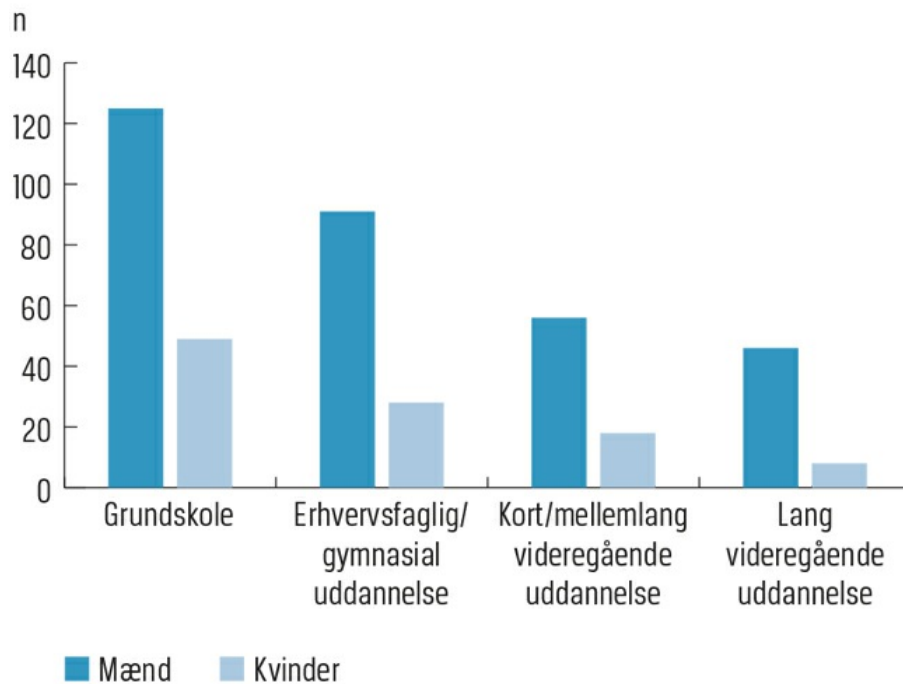
Anvendelse af sofistikerede modelberegninger har vist, at forbedrede behandlingsregimer og ændringer i modificerbare risikofaktorer har bidraget til faldet i kardiovaskulær dødelighed (47% vs. 44%) [28]. *Ford et al* kunne i deres beregninger differentiere de enkelte elementers betydning for faldet i dødelighed af IHS, f.eks. fandt de, at en nedsættelse af niveauet af totalt P-kolesterol og det systoliske blodtryk ville bidrage med hhv. 24% og 20%, og behandling af hjertesvigt med 9%. Behandlingen af hyperkolesterolæmi og arteriel hypertension er

stadig hovedhjørnestenen i den målrettede forebyggelsesindsats af IHS, hvilket blev påvist i LIFE-studiet [29] og i The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S), hvori danske patienter og kardiologer bidrog væsentligt til studiets resultater, som fremkom i 1994, og viste, at en nedsættelse af P-kolesterolniveauet med simvastatin (HMG-CoA-reduktase) signifikant nedsatte incidensen af blodprop i hjertet og medførte et signifikant fald i dødeligheden [30].

I 2017 er middellevealderen steget til 78,9 år for mænd og 82,7 år for kvinder med væsentligt bidrag fra faldende hjertedødelighed. Overraskende påvises det, at den aldersstandardiserede dødelighed af IHS pr. 100.000 danske kvinder og mænd under 65 år er beskedene (hhv. fire og 15) med en forventet restlevetid på 19,4 år, heraf 11,5 år som sunde leveår, med en transformation fra hjertesygdom til hjertesundhed [5, 6].

Afsvækningen af faldet i dødeligheden fra 2010 til 2015 (Figur 1) kan have flere årsager: en relativ tilgang af flere ældre over 65 år med aldersrelateret komorbiditet og højere dødelighed [13], en gruppe af befolkningen med lavt uddannelsesniveau og indkomst, hvor forebyggelses- og behandlingsindsatsen er mangelfuld (Figur 3) [9], en voksende gruppe af danskere med diabetes, overvægt og øget dødelighed samt en uhensigtsmæssig fordeling af ressourcer mellem det primære sundhedsvæsen og hospitalssektoren. Denne udvikling udfordrer fremtidens evidensbaserede forebyggelses- og behandlingsstrategier, som skal tilegnes den samlede danske befolkning [14].

**FIGUR 3 /** Forskel på dødeligheden afhængig af uddannelse. Figuren viser aldersstandardiseret mortalitet pr. 100.000 mænd og kvinder, opdelt efter højst gennemførte uddannelsesniveau år 2015. Ca. 15% uklassificerede uddannelser, ligeligt fordelt blandt begge køn indgår ikke i figuren [9].



ANTAGET: 17. juli 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. september 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

## SUMMARY

### Evident decline in mortality from ischaemic heart disease in Denmark from 1970 to 2015

Stig Haunsø, Oliver B. Vad & Ole Amtorp

Ugeskr Læger 2020;182:V02200113

The decline in mortality from ischaemic heart disease (IHD) of 81% from 1990 to 2015 is dramatic and one of the greatest successes of Danish public health care. Improved treatment regimes and changes in modifiable risk factors contribute equally to the decline in mortality (47% vs. 44%). The standardised rate of cardiac mortality per 100,000 Danes for both women and men under 65 years of age were in 2017 so modest (4 vs 15), that a transformation from heart disease to heart healthy seems realistic.

## LITTERATUR

1. OECD Statistics. <https://stats.oecd.org/> (17. feb 2020).
2. Hansen PF, Hagerup L, Eriksen M et al. Prioriteringen i sundhedsvæsenet og befolkningsundersøgelserne i Glostrup. Ugeskr Læger 1980;142:1178&83.
3. Gyntelberg F, Hein HO, Suadicani P. Copenhagen Male Study. Ugeskr Læger 2004;166:1444-8.
4. Schnohr P, Jensen G, Nyboe J et al. Et prospektivt, kardiovaskulært populationsstudie af 20.000 mænd og kvinder. Østerbroundersøgelsen. Ugeskr Læger 1977;139:1921-3.
5. Organisation for Economic Co-operation and Development. Health at a glance 2017. OECD indicators, 2017.
6. Timmis A, Townsend N, Gale C et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. Eur Heart J 2018;39:508-79.
7. Dødsårsagsregisteret, Sundhedsdatastyrelsen. <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/dar> (17. feb 2020)
8. von Kappelgaard LM, Toftlund SA, Davidsen M et al. Dansk Hjerteregister: Årsberetning 2017. Dansk Hjerteregisters bestyrelse og Statens Institut for Folkesundhed, SDU, 2018.
9. HjerTeTal, Hjerteforeningen. [www.hjertetal.dk](http://www.hjertetal.dk) (24. feb 2020).
10. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2006;47:C7-C12.
11. Christiansen I, Iversen K, Skouby AP. Benefits obtained by the introduction of a coronary-care unit. Acta Med Scand 1971;189:285-91.
12. Clemmensen P, Schoos MM, Lindholm MG et al. Pre-hospital diagnosis and transfer of patients with acute myocardial infarction – a decade long experience from one of Europe’s largest STEMI networks. J Electrocardiol 2013;46:546-52.
13. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL et al. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. BMJ 2012;344:e356.
14. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. Eur Heart J 2017;38:3056&65
15. Thygesen K, Kjekshus JK. Hjerteinfarkt: Bidrag fra to symposier arrangeret af Dansk Cardiologisk Selskab i 1983/84 på Københavns Universitet. Dansk Cardiologisk Selskab, 1985.
16. Saunamäki KI. Early post-myocardial infarction exercise testing. Dan Med Bull 1988;35:549-64.
17. Briffa T, Hickling S, Knuiman M et al. Long term survival after evidence based treatment of acute myocardial infarction and revascularisation: follow-up of population based Perth MONICA cohort, 1984-2005. BMJ 2009;338:b36.

18. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:665-71.
19. Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochi-nasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1987;2:871-4.
20. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:753&;70.
21. Madsen JK, Grande P, Saunamäki K et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). *Circulation* 1997;96:748-55.
22. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-42.
23. Haghfelt, T. The prehospital phase in acute myocardial infarction [disp]. Odense Universitet, 1976.
24. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-6.
25. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
26. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
27. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger A et al. Sex and time trends in cardiovascular disease incidence and mortality: the Framingham Heart Study, 1950-1989. *Am J Epidemiol* 1996;143:338-50.
28. Ford ES, Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu Rev Public Health* 2011;32:5-22
29. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995&;1003.
30. 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;344:1383-9.