

Tidlig invasiv undersøgelse af koronarkar er indiceret ved non-ST-elevationsmyokardieinfarkt

Jacob Thorsted Sørensen¹, Carsten Stengaard¹, Lisette Okkels Jensen², Lene Holmvang³, Henning Kelbæk⁴ & Christian Juhl Terkelsen¹

STATUSARTIKEL

1) Hjertemedicinsk Afdeling B, Aarhus Universitetshospital
2) Kardiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
3) Hjertemedicinsk Klinik B, Rigshospitalet
4) Kardiologisk Laboratorium, Rigshospitalet

Behandlingen af patienter med akut myokardieinfarkt (AMI) er blevet mere aggressiv og effektiv gennem de senere år. Patienter med ST-elevation i elektrokardiogrammet (ekg) revaskulariseres akut med primær perkutan koronarintervention (PCI) som den foretrukne metode.

Denne behandling er effektiv og veldokumenteret [1]. Også præhospital diagnostik og visitation direkte til et hjertecenter har forbedret prognosen for patienter med ST-elevationsmyokardieinfarkt (STEMI) [2] og må anses for at være medvirkende til, at dødeligheden af AMI er faldet i Danmark gennem de seneste årtier [3]. Hurtig PCI-behandling af patienter med AMI uden ST-elevation (NSTEMI) er mere omdiskuteret, og evidensen er mindre solid. Dette på trods af at mortaliteten ved NSTEMI er betydelig og højere end ved STEMI [4]. Patienter med NSTEMI udgør imidlertid en meget heterogen population med stort aldersspænd, forskelle i komorbiditet og variation i substratet for AMI'et.

Flere undersøgelser tyder på, at hurtig, invasiv behandling af højrisikopatienter med NSTEMI bør overvejes, da en stor del af disse patienter har okkluderede eller subokkluderede koronarkar [5, 6].

Der er dermed et behov for en differentieret behandling af patienter med NSTEMI og for studier, som kan hjælpe med til at identificere højrisikopa-

tienter meget tidligt, så den rette behandling kan initieres hurtigst muligt.

RUTINEMÆSSIG VERSUS SELEKTIV INVASIV BEHANDLING

Den farmakologiske behandling af patienter med NSTEMI er forbedret og intensiveret gennem de seneste 30 år.

Således får alle patienter nu antitrombotisk flerstofbehandling, forebyggende behandling med betablokker og statiner samt, ved behov, antikongestiva [7]. Man har derfor i flere store randomiserede studier vurderet effekten af rutinemæssig invasiv undersøgelse og evt. behandling i forhold til en optimal farmakologisk strategi med mere selektiv revaskularisering [8-10] (Tabel 1).

De fleste af disse studier viser en klar fordel af rutinemæssig invasiv behandling. Dette skal yderligere ses i lyset af, at denne type undersøgelse vil have en indbygget tendens til at underestimere effekten af interventionen, idet en betydelig del (op til næsten 60%) af de patienter, som bliver randomiseret til konservativ behandling, alligevel vil få foretaget koronararteriografi (KAG) og evt. revaskularisering med PCI eller koronar bypassoperation pga. den kliniske tilstand. I randomiserede studier er der ydermere en tendens til, at man inkluderer lavrisikopa-



TABEL 1

Oversigt over syv udvalgte studier med fokus på hhv. invasiv vs. konservativ behandling og tidlig vs. sen invasiv behandling af patienter med non-ST-elevationsmyokardieinfarkt.

	Behandlingsstrategi						
	invasiv vs. konservativ		tidlig vs. sen invasiv				
	FRISC-2	RITA-3	ICTUS	ISAR-COOL	TIMACS	ABOARD	LIPSIA-NSTEMI ^a
Patienter, n	2.456	1.810	1.199	410	3.031	352	401
Studieperiode	1996-1998	1997-2002	2001-2003	2000-2002	2003-2008	2006-2008	2006-2009
Tid til angiografi, ^{b,c} t.	96/408	48/1.020	22/283	2,4/86	14/50	1,2/21	1,1/18,3
Troponinniveauførhøjelse ved inklusion, ^d %	55	75	100	67	77	74	100
Invasiv behandling, ^a (% , tidlig/sen behandling)	78/45	57/28	79/54	78/72	74/69	91/81	84/84
Støtter endepunkt (tidlig) invasiv behandling?	Ja	Ja	Nej	Ja	Nej	Nej	Nej

a) Kun de to invasive arme er taget med i tabellen. b) For hhv. invasiv/konservativ eller tidlig/sen invasiv behandling. c) Tid fra randomisering til angiografi. d) Troponin-T-koncentration > 0,03 mikrogram/l.

tienter, hvilket potentielt slører effekten af invasiv behandling, som må formodes at være mere udtalt, jo højere mortaliteten er.

Blandt de større undersøgelser har især ICTUS-studiet [9] været meget omtalt. I dette studie blev 1.199 patienter, som havde brystmerter i hvile, forhøjet troponinniveau og enten ekg-forandringer eller kendt koronararteriesygdom, randomiseret til optimal antitrombotisk behandling med enten rutinemæssig KAG eller aggressiv modificering af risikofaktorer med KAG, der var forbeholdt patienter med dokumenteret iskæmi trods farmakologisk behandling. Studiet viste ikke signifikant forskel på det kombinerede endepunkt af død, reinfarkt og genindlæggelse med angina mellem den rutinemæssige og den selektive invasive strategi (22,7% vs. 21,2%; $p = 0,33$). Studiepopulationen havde en meget lav etårsmortalitet på kun 2,5% og afspejlede dermed ikke den generelle mortalitet hos en patientpopulation med NSTEMI. Ligeledes kan man anfægte den høje overkrydsning i forhold til KAG mellem grupperne (KAG blev foretaget hos 79% i den invasive arm vs. hos 54% i den selektive arm), den lave alder og forekomst af komorbiditet (f.eks. diabetes). I en nyligt publiceret metaanalyse, hvor man anvendte de originale studiers data på individniveau, blev det konkluderet, at en rutinemæssig invasiv strategi medførte en absolut reduktion i kardiovaskulær mortalitet og AMI-forekomst på op mod 4% hos lavrisikopatienter og på mere end 11% hos højrisikopatienter. I denne metaanalyse fandtes alder, diabetes, tidligere AMI, ST-depression i ekg, hypertension og over- eller undervægt at være uafhængige risikomarkører for død eller re-AMI [11].

Der er således i dag god dokumentation for at visitere patienter med NSTEMI til KAG-undersøgelse, medmindre der er anden oplagt årsag til AMI (f.eks. svær blødning eller sepsis shock).

TIDSPUNKTET FOR INVASIV BEHANDLING

De senere års fokus på invasiv behandling af patienter med NSTEMI har medført en betydelig forskningsaktivitet og diskussion med det formål at afdække det optimale tidspunkt for interventionen. I de gældende europæiske guidelines anbefales omgående invasiv behandling af patienter med refraktær angina, akut hjertesvigt, malign arytmie eller ustabil hæmodynamik [7]. Disse patienter kan være svære at håndtere i studiesammenhæng, hvorfor nøjagtige data om sådanne højrisikopatienter er utilgængelige. De studier, der ligger til grund for anbefalingerne, bygger primært på mere »traditionelle« højrisikopatienter (især patienter med dynamiske ekg-forandringer eller forhøjet troponinniveau, men også på patienter med diabetes,



FAKTABOKS

Non-ST-elevationsmyokardieinfarkt (STEMI) er en tilstand med høj dødelighed, men betydelig heterogenitet i præsentationen.

En stor del af patienterne med non-STEMI har signifikante koronararterielæsioner.

Det er svært at identificere højrisikopatienter i den helt akutte fase.

Nye muligheder inden for præhospital diagnostik kan forbedre den tidlige risikovurdering.

Anbefalingen i dag er invasiv undersøgelse og behandling < 72 timer hos alle med forhøjede koronare biomarkører og forandringer på elektrokardiogrammet.

Er patienterne ustabile og har vedvarende smerter, arytmier eller hjertesvigt, er der indikation for akut undersøgelse.

nyreinsufficiens, hjertesvigt eller nyligt AMI eller PCI (Tabel 1).

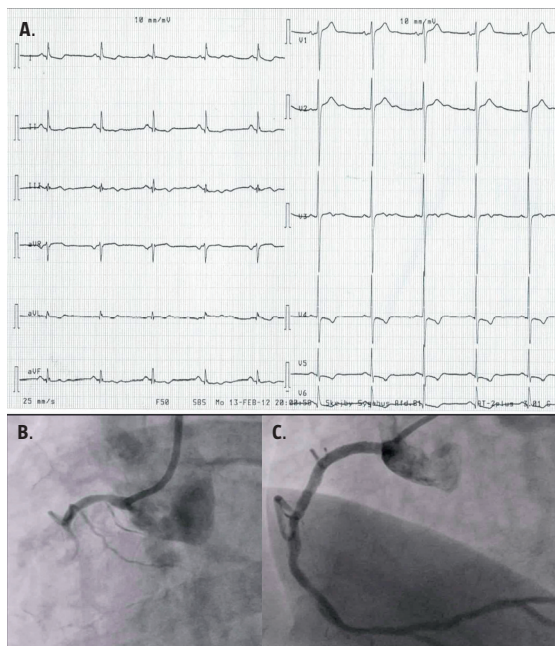
I det tyske ISAR-COOL-studie [12] randomiserede man 410 patienter, som havde brystmerter i hvile og enten ekg-forandringer eller forhøjet troponin-T-niveau, til enten KAG inden for seks timer efter randomisering eller antitrombotisk forbehandling i 3-5 dage efterfulgt af KAG. 11,6% af patienterne i den sent invasive arm nåede det kombinerede endepunkt af død eller AMI inden for 30 dage ($p = 0,04$). Den drivende kraft i forskellen mellem de to grupper var den høje forekomst af AMI i ventetiden på KAG hos patienter i den sene invasive arm. Dette tager forfatterne som udtryk for en høj trombotisk risiko i det første døgn efter symptomer, hvilket taler for tidlig intervention. Studiets beskedne størrelse tillader dog ikke mere vidtgående konklusioner angående konsekvensen af tidlig invasiv behandling.

I TIMACS-studiet [13] inkluderede man 3.031 patienter efter samme kriterier som i ISAR-COOL, dog blev brystmerter accepteret som eneste fund, hvis patienten var over 60 år. Patienterne blev randomiseret til enten tidlig eller sen KAG (hhv. ≤ 24 t. vs. ≥ 36 t. efter randomisering). Der var ikke signifikant forskel på det primære, kombinerede endepunkt af død, myokardieinfarkt eller apopleksi < 6 mdr. (9,6% i den tidlige gruppe og 11,3% i den sene gruppe, $p = 0,15$). Dog var der signifikant forskel på det sekundære endepunkt af død, myokardieinfarkt eller refraktær angina (9,5% i den tidlige gruppe og 12,9% i den sene gruppe, $p = 0,003$). I yderligere analyser fandt man desuden en reduktion i *hazard ratio* for højrisikopatienter men ikke for lavrisikopatienter.

I ABOARD-studiet har [14] man for nylig sammenlignet meget hurtig, invasiv undersøgelse med næstedagsangiografi hos 352 patienter med to af følgende tre kriterier: brystmerter i hvile, ekg-forandringer i form af ST-depression og/eller T-taksfor-


FIGUR 1

Elektrokardiogram og computertomografi af en 45-årig mand uden kendt hjertesygdom med akut indsættende brystsmerte. Bemærk misforholdet mellem de diskrete elektrokardiogramforandringer og de koronarangiografiske fund med totalt okkluderet højre koronararterie. **A.** Elektrokardiogram med infero-laterale T-taksforandringer. **B.** Koronararteriografi med totalt okkluderet højre koronararterie. **C.** Højre koronararterie med normal kontrastfyldelse efter perkutan koronarintervention.



andringer eller forhøjet troponin-I-niveau. Det primære endepunkt var maksimumtroponin-værdien i løbet af indlæggelsen og adskilte sig ikke signifikant mellem de to grupper. Forfatterne fandt derfor ikke grund til at foretrække akut intervention. Studiets primære endepunkt er dog ikke optimalt, da troponin-værdierne er lave og dermed dårligere relateret til prognosen.

Sluttelig har man i et helt nyt tysk studie af *Thiele et al* vurderet behandlingen af patienter, der havde NSTEMI med troponinniveauforhøjelse og smerter inden for 24 timer (i dette studie var der ingen ekg-kriterier) [15]. I studiet indgik der 602 patienter, som blev randomiseret til akut KAG, rutinemæssig KAG inden for 48 timer eller en selektiv, symptomdrevet invasiv strategi. Man fandt ingen forskel i det primære endepunkt, forhøjelse af kreatininkinase-*myocardial band* (CK-MB)-niveauet, mellem de tre grupper. Man var meget aggressiv mht. revaskularisering, også i den selektivt invasive gruppe (69% vs. 83% i de andre grupper). Det fremgår ikke klart af studiet, hvorfor man valgte det mindre specifikke CK-MB-niveau

som endepunkt i stedet for troponinniveauet, som var tilgængeligt for alle patienter.

I en metaanalyse [16], hvor man inkluderede ovenstående studier, fraset studiet af *Thiele et al*, konkluderedes, at tidlig invasiv undersøgelse og behandling reducerer risikoen for tilbagevendende angina og forkorter indlæggelsestiden. Desuden kunne man ikke genfinde tidligere indikationer på, at en hurtig, invasiv strategi er forbundet med større forekomst af blødning eller trombotiske komplikationer.

KORONARANATOMIEN VED NON-ST-ELEVATIONS-MYOKARDIEINFARKT

DeWood et al påviste i 1980, at forekomsten af koronararterieokklusion ved AMI aftager med tiden til KAG, således at den endogene fibrinolyse opløser en betydelig procentdel af de koronare tromber i løbet af 24 timer [17]. Dette kan være en medvirkende årsag til, at man i mange af de tidligere NSTEMI-studier ikke har fundet så høj forekomst af akutte trombotiske forandringer i koronararterierne, idet der i disse studier gik dage til uger, før der blev foretaget KAG.

Koyama et al beskrev i 2002 flowforholdene i koronararterierne hos 404 patienter med AMI, heraf 125 med NSTEMI, 2-3 timer efter ankomst til hospitalet, altså ganske tidligt i forløbet [6]. I dette studie fandt man koronarokklusion eller flowlimiterende stenose hos 75% af patienterne med STEMI og hos 63% af patienterne med NSTEMI.

I en subgruppeanalyse fra TRITON-TIMI 38-studiet undersøgte *Pride et al* 1.198 patienter, som havde brystsmerte i hvile, isoleret ST-depression i anteriore afledninger (V₁-V₄) og evt. troponinniveauforhøjelse [5]. I højrisikopopulationen, hvor patienterne havde både troponinniveauforhøjelse og ekg-forandringer, fandt man, at 26,2% havde en okkluderet koronararterie, selv med en mediantid til KAG på 29,4 timer. I højrisikogruppen var der i øvrigt også en betydeligt højere forekomst af død og AMI.

Dermed peger resultaterne af nylige studier på, at patienterne med NSTEMI i høj grad har flowlimiterende koronararteriestenose eller trombe i de første timer til dage efter symptomdebut.

PERSPEKTIVER – PRIMÆR PERKUTAN KORONARINTERVENTION VED NON-ST-ELEVATIONS-MYOKARDIEINFARKT

Der synes således at være en gruppe af patienter, som har en meget høj komplikationsrisiko, tydelige forandringer i koronaranatomien og stor effekt af tidlig og aggressiv invasiv behandling. Det er velkendt, at patienter med selv diskrete ekg-forandringer kan have okkluderede koronarkar. Et eksempel på dette ses i **Figur 1**.

Endnu har man dog ikke i nogen studier fokuseret på primær PCI hos højrisikopatienter med NSTEMI. Dette er formentlig pga. den betydelige heterogenitet vedr. substratet for sygdommen og navnlig behovet for pålidelig identifikation og selektion af netop højrisikopatienterne.

Med den veletablerede kliniske praksis mht. prækospital ekg-diagnostik og muligheden for prækospital biomarkormåling må man dog formode, at det vil kunne lade sig gøre at identificere den ønskede patientpopulation meget tidligt i forløbet. Således påviste man i et nyligt publiceret studie, at troponin-T vil kunne måles prækospitalt og være forhøjet hos ca. 50% af patienterne med NSTEMI [18]. Man ville dermed kunne anvende den logistik, der allerede er på plads mht. primær PCI-behandling, og sikre patienterne en hurtigere behandling og et kortere hospitalsophold.

En udfordring i forhold til dette vil dog være forekomsten af troponinniveauforhøjelse ved andre tilstande end AMI (f.eks. nyresvigt, lungeemboli, aortadissektion eller takykardi). For at forebygge uhensigtsmæssig prækospital medicinering er det derfor afgørende at fastholde vigtigheden af at være opmærksom på de gængse AMI-symptomer – især brystmerter.

For nylig er der initieret to danske randomiserede studier med patienter med NSTEMI. I Østdanmark er VERDICT-studiet initieret som led i det store EDITORS (Eastern Denmark Initiative to Improve Revascularization Strategies)-projekt. Her randomiseres patienter med non-ST-elevation akut koronar-syndrom til undersøgelse og revaskularisering inden for 12 timer eller i henhold til vanlig visitation ca. 72 timer. Samtidig vurderes værdien af computertomografi af koronararterierne i den akutte diagnostik.

I Region Midtjylland har man netop påbegyndt NONSTEMI-studiet, hvor man prækospitalt identificerer patienter med NSTEMI primært ved tilstedeværelse af klassisk angina og måling i ambulancen af enten ST-depression eller forhøjet troponin-T-niveau. Patienterne randomiseres prækospitalt eller inden for 30 minutter efter indlæggelse på lokalt sygehus til enten konventionel medicinsk stabilisering med PCI inden for 72 timer eller til primær PCI (ClinicalTrials.org – NCT01638806).

KONKLUSION

Der er i dag evidens for, at patienter med NSTEMI og ekg-forandringer profiterer af invasiv behandling. Med data fra flere randomiserede studier og meta-analyser dokumenteres det, at den invasive behandling bør foretages hurtigt.

Den prækospital diagnostik af patienter med AMI er i dag på et niveau, hvor man må formode, at man kan identificere højrisikopatienter med NSTEMI meget tidligt i forløbet. Dette giver mulighed for nærmere at studere en mulig gevinst af primær PCI ved NSTEMI.

KORRESPONDANCE: *Jacob Thorsted Sørensen*, Hjertemedicinsk Afdeling B, Tage-Hansens Gade 2, Aarhus Universitetshospital, 8000 Aarhus C. E-mail: jacobthorsted@gmail.com

ANTAGET: 10. oktober 2012

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

LITTERATUR

1. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
2. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;7:763-71.
3. 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.
4. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL 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;1:18-26.
5. Pride YB, Tung P, Mohanavelu S et al. Angiographic and clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes presenting with isolated anterior ST-segment depression: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) substudy. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;8:806-11.
6. Koyama Y, Hansen PS, Hanratty CG et al. Prevalence of coronary occlusion and outcome of an immediate invasive strategy in suspected acute myocardial infarction with and without ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 2002;6:579-84.
7. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;23:2999-3054.
8. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet* 2000;9223:9-16.
9. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;11:1095-104.
10. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2002;9335:743-51.
11. Fox KA, Clayton TC, Damman P et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;22:2435-45.
12. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;12:1593-9.
13. Mehta SR, Granger CB, Boden WE et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;21:2165-75.
14. Montalescot G, Cayla G, Collet JP et al. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009;9:947-54.
15. Thiele H, Rach J, Klein N et al. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig immediate versus early and late percutaneous coronary intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI Trial). *Eur Heart J* 2012;33:2035-43.
16. Kastritsis DG, Siontis GC, Kastrati A et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011;1:32-40.
17. DeWood MA, Spores J, Notske R et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;16:897-902.
18. Sørensen JT, Terkelsen CJ, Steengaard C et al. Prehospital troponin T testing in the diagnosis and triage of patients with suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;10:1436-40.