

## Initial behandling af patienter med akut koronarsyndrom

Hurtig genetablering af tilstrækkelig blodforsyning til hjertemusklen hos patienter med akut koronarsyndrom er af størst betydning for både korttidsprognosen og langtidsprognosen. Optimal behandling kræver en hurtig og rigtig diagnose og en god logistik, som skal sørge for, at patienten hurtigt kan modtage den revaskulariserende behandling. I dette temanummer af Ugeskrift for Læger har vi samlet en række artikler om forskellige aspekter af den vigtige præhospitale behandling og den initiale behandling på hospitalet. Udviklingen inden for dette felt er gået hurtigt, og emnet er aktuelt i lyset

af de strukturelle ændringer i det danske sygehusvæsen med etablering af færre og større hospitalsenheder. Artiklerne fokuserer på præhospital diagnostik, visitation, indlæggelse, de initiale undersøgelser og behandling. Som det er anført i de ledsagende lederartikler, er det godt at kunne konstatere, at vi i Danmark er helt i front med hensyn til logistikken og den initiale behandling.

God fornøjelse med læsningen.

Peter Lange

## Primær perkutan koronar-intervention som en national reperfusionstrategi ved ST-elevationsmyokardieinfarkt

Jacob Thorsted Sørensen<sup>1</sup>, Carsten Steengaard<sup>1</sup>, Lene Holmvang<sup>2</sup>, Lisette Okkels Jensen<sup>3</sup> & Christian Juhl Terkelsen<sup>1</sup>

Patienter med akut ST-elevationsmyokardieinfarkt (STEMI) skal behandles hurtigst muligt for at undgå irreversibel myokardiebeskadigelse. Der er i dag enighed om, at primær perkutan koronar-intervention (PCI) er den optimale reperfusionstrategi ved STEMI [1, 2]. Behandlingen tilbydes på højt specialiserede centre for at sikre en høj og ensartet kvalitet [3]. Dette medfører, at patienter med STEMI skal transporteres over længere afstande, hvorved der stilles store krav til logistik og infrastruktur, således at behandlingen kan indledes hurtigst muligt.

Man har i de senere år været meget opmærksom på tidsrummet fra patienten får symptomer, til behandlingen af et STEMI indledes. Meget er gjort for at minimere forsinkelsen til behandling og for at vurdere betydningen af denne forsinkelse i forhold til mortalitet og morbiditet.

I flere nyligt publicerede danske studier har man

bidraget med væsentlig information til yderligere belysning af disse forhold [4-8].

### BEHANDLINGSFORSINKELSE VED AKUT MYOKARDIEINFARKT

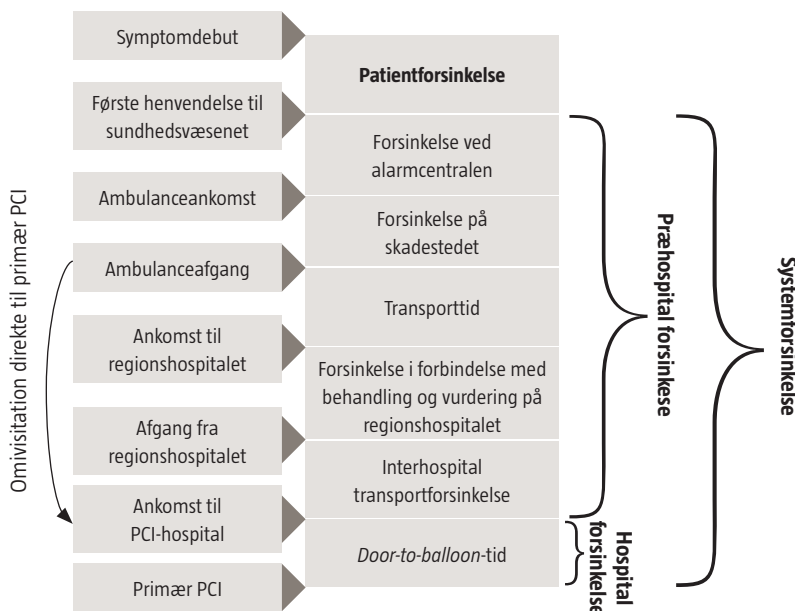
Et eksempel på tidsforløbet ved et STEMI er illustreret i **Figur 1**. Den første del af forsinkelsen udgøres af den tid, det tager fra symptomernes indtræden, til patienten kommer i kontakt med sundhedssystemet (patientforsinkelsen). Herefter følger sundhedssystemets forsinkelse (systemforsinkelsen) som udgøres af 1) den præhospitale del: fra redningstjenesten kontaktes, til patienten ankommer til hospitalet, og 2) den hospitalsrelaterede del: fra ankomsten til hospitalet til behandlingen indledes. Der har været betydelig interesse i at nedbringe forsinkelsen på hvert af disse trin, særligt systemforsinkelsen. Det er en parameter, som meget nøjagtigt kan måles og dermed

### STATUSARTIKEL

- 1) Hjertemedicinsk Afdeling B, Aarhus Universitetshospital
- 2) Hjertemedicinsk Klinik B, Rigshospitalet
- 3) Hjertemedicinsk Afdeling B, Odense Universitetshospital


**FIGUR 1**

Tidsforløbet fra symptomdebut til behandling ved akut ST-elevationsmyokardieinfarkt behandlet med primær perkutan koronarintervention (PCI) med angivelse af de forskellige dele af behandlingsforsinkelsen.



kan bruges som målestok for kvaliteten i STEMI-behandlingen. Det har vist sig, at det er meget vanskeligt at nedsætte patientforsinkelsen [9, 10], og systemforsinkelsen repræsenterer derfor den mest modificerbare del af den samlede forsinkelse.

### Patientforsinkelsen

Tiden, fra patienten oplever symptomer til første kontakt til sundhedsvæsenet, er meget variabel – fra få minutter til flere timer [11]. I flere kampagner har man over en lang årrække forsøgt at nedbringe patientforsinkelsen. Der har været anvendt vidt forskellige strategier fra store befolkningskampagner til meget målrettet information. Resultaterne af denne indsats har dog været skuffende, og det har ikke været muligt at påvise en blivende effekt på dette område [9, 10, 12].

### Den præhospitale forsinkelse

Gennem de seneste ti år er der sket en betydelig opkvalificering af den præhospitale indsats i Danmark. Bedre udstyr, uddannelse og et tæt samarbejde mellem ambulancebehandlere, læger og sygeplejersker med uddannelse inden for intensiv medicin har betydet, at en stor del af de akut syge patienter nu kan diagnosticeres og behandles korrekt lige fra ambulancen ankommer.

Telemedicinsk diagnostik af STEMI, hvor der optages elektrokardiogram (ekg) på skadestedet eller i ambulancen, med efterfølgende transmission af ekg'et til en hjertespecialist, er i mindre undersøgelser vist at reducere systemforsinkelsen betydeligt [4, 7, 13-15]. Disse undersøgelser er foregået i lande med vidt forskellig præhospital organisation, men i alle finder man samme gunstige effekt (Tabel 1).

I en enkelt undersøgelse har man vurderet effekten af den præhospitale STEMI-diagnostik i rutinemæssig, dagligdags brug i en større region bestående af både regions- og universitetshospitaler fra det tidlige Århus Amt [8]. I undersøgelsen indgik der 759 patienter med STEMI, som blev behandlet med primær PCI på Aarhus Universitetshospital, Skejby. Undersøgelsen foregik fra 2004, hvor telemedicinsk ekg-diagnostik blev indført som rutine, til 2007, hvor implementeringen var komplet. Initialt fik kun 11% af patienterne stillet diagnosen ved brug af telemedicin. Efter fuld implementering af telemedicinsk diagnostik kunne man konstatere, at 79% af samtlige PCI-behandlede patienter med STEMI blev diagnosticeret og visiteret præhospitalt. Studiet viste yderligere, at der også ved daglig brug af præhospital, telemedicinsk diagnostik er en betydelig reduktion af tidsforsinkelsen.

Tiden fra første kontakt til sundhedsvæsenet til ballonudvidelse var 90 minutter for de præhospitalt diagnosticerede patienter mod 144 minutter for de patienter, som først blev diagnosticeret på hospitalet. I undersøgelsen blev der lagt vægt på, om patienterne havde lang eller kort vej til PCI-centeret, og hvilken indflydelse dette havde på behandlingsforsinkelsen (Tabel 2).

Patienter, som hørte til regionshospitalernes optageområde, havde gennemsnitligt 30 km længere til PCI-centeret, end patienter, som hørte til universitetshospitalet, men med præhospital diagnostik resulterede dette kun i ni minutters længere behandlings-



### FAKTABOKS

Primær perkutan koronar intervention (PCI) er i dag den anbefalede reperusionsstrategi ved ST-elevationsmyokardieinfarkt (STEMI).

Hurtig behandling med primær PCI reducerer mortalitet og sygelighed.

En optimal organisation med præhospital diagnostik og direkte visitation til et stort PCI-center med 24-timersberedskab er essentielt for at opnå og opretholde disse resultater.

De internationalt rekommanderede grænser for rettidig behandling med primær PCI kan i praksis opnås for alle danske patienter med STEMI.

forsinkelse. Dette forklares formentlig ved, at man på PCI-centeret havde bedre mulighed for at forberede sig til patientens ankomst og dermed optimere logistikken på hospitalet. Totalt blev 86% af patienterne med STEMI i studieregionen behandlet med primær PCI inden for de i de kliniske retningslinjer rekommanderede 120 minutter [16]. I studiet blev det også påvist, at der var en uafhængig mortalitetsreduktion ved præhospital diagnostik. Dette er naturligvis med forbehold for residualkonfounding og den bias, der er relateret til registerstudier i det hele taget. Samlet set er den præhospital diagnostik altså særdeles velimplementeret i daglig praksis og bidrager til en markant bedret behandling for langt de fleste patienter med STEMI i Danmark.

### Forsinkelsen på hospitalet

I Danmark rapporteres der konsekvent om meget kort tid fra ankomst til et hjertecenter, til PCI-behandling er iværksat, den såkaldte *door-to-balloon*-tid [5, 6, 8, 17]. Dette skyldes blandt andet traditionen med tidlig advisering af personalet i kardiologisk laboratorium, således at operationsstue og personale er forberedt og klar, når patienten ankommer. I lande, hvor uvisiterede patienter, som henvender sig direkte på skadestuen, udgør en større del af det samlede indtag, har man større interne forsinkelser. Især i USA har man i de seneste år fokuseret på at nedbringe denne forsinkelse med målrettede tiltag og implementering af standardiserede målsætninger for STEMI-forløb. Dette har indtil videre vist sig at være meget succesfuldt [18, 19].

### BETYDNINGEN AF TIDSFORSINKELSEN FOR UDFALDET AF BEHANDLINGEN

I flere studier har man påvist en sammenhæng mellem tiden til behandling og den efterfølgende mortalitet og morbiditet. *de Luca et al* har således påvist, at dødeligheden stiger med 15% pr. times ekstra behandlingsforsinkelse hos patienter med STEMI, der bliver behandlet med primær PCI [20]. Resultater fra DANAMI-II-undersøgelsen støtter disse antagelser [21].

I en ny undersøgelse med data fra Vestdansk Hjertedatabase har man undersøgt betydningen af systemforsinkelsen hos patienter med STEMI, som er blevet behandlet med primær PCI [5]. Disse data afspejler de faktiske forhold i den daglige behandling af patienter med STEMI i Vestdanmark. Studiekohorten bestod af 6.209 patienter med førstegangs-STEMI og symptomvarighed og behandlingsforsinkelse under 12 timer. Systemforsinkelsen havde den stærkeste association med mortalitet blandt de modificerbare risikofaktorer. Langtidsmortaliteten for patienter med



TABEL 1

Tiden i nyere internationale studier fra henholdsvis første ambulancekald og symptomdebut til ballonudvidelse.

	Ambulancekald til ballonudvidelse, min		Symptomdebut til ballonudvidelse, min	
	præhospital diagnostik, n	ikke præhospital diagnostik, n	præhospital diagnostik, n	ikke præhospital diagnostik, n
<i>Terkelsen et al</i> , 2005 [4]	87	168	129	250
<i>LeMay et al</i> , 2008 [13]	Ikke oplyst	Ikke oplyst	158	230
<i>Pedersen et al</i> , 2009 [7]	90	120	150	200
<i>Dieker et al</i> , 2010 [15]	89	141	147	206
<i>Martinoni et al</i> , 2010 [14]	50	85	154	208
<i>Sørensen et al</i> , 2011 [8]	90	141	138	199



TABEL 2

Sammenhængen mellem afstand og behandlingsforsinkelse i det tidligere Århus Amt.

	Afstand til PCI-center, km			
	0-10	11-30	31-50	> 50
Ambulancekald til ballonudvidelse, min	78	89	93	106

PCI = perkutan koronar-intervention.

op til en times systemforsinkelse var 15,4% stigende til 30,8% for patienter med 3-6 timers forsinkelse (Figur 2).

I et andet arbejde, også fra Vestdansk Hjertedatabase, har man ligeledes påvist en klar hyppigere forekomst af hjertesvigt hos patienter med længere behandlingsforsinkelse [22].

### TIDSVINDUET FOR PRIMÆR PERKUTAN KORONAR-INTERVENTION

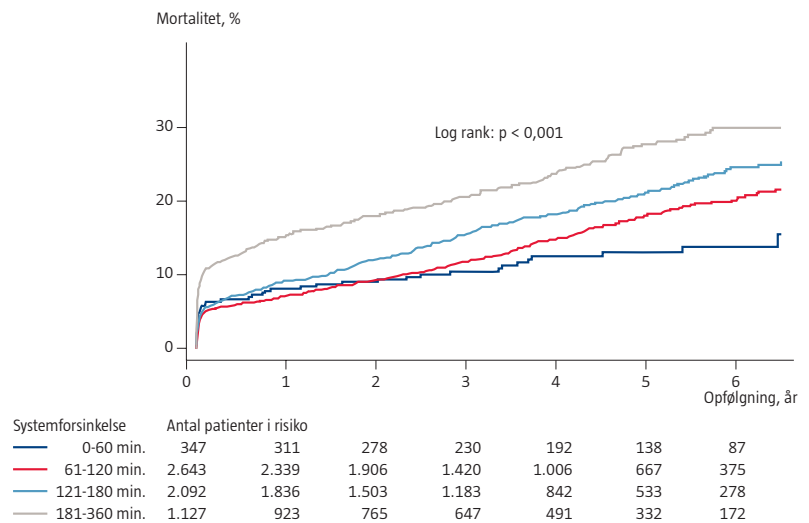
I de amerikanske og europæiske kliniske retningslinjer for STEMI anbefales primær PCI som reperfusionstrategi [1, 2]. Dette skyldes den bedre koronarperfusion efter PCI med succesfuld reperfusion hos ca. 95% af patienterne vs. hos 50-60% ved fibrinolyse [23, 24]. Denne forskel kan omsættes til en lavere mortalitet, færre reinfarkter og færre apopleksier.

Imidlertid anbefales der i de kliniske retningslinjer fibrinolyse som førstevalg, hvis det forventede tidsforbrug fra kontakt til sundhedsvæsen til primær PCI er over 120 minutter [16]. Det er dog vanskeligt at finde evidens, der støtter denne anbefaling.

For både fibrinolyse og primær PCI er det veldokumenteret, at mortaliteten stiger, jo længere tid der går, inden behandlingen iværksættes. Det interessante er, hvor meget tid ekstra man må bruge på at

FIGUR 2

Kaplan-Meier-estimer over associationen mellem systemforsinkelsen (tiden fra første kontakt til sundhedsvæsenet til perkutan koronarintervention) og mortalitet. Log rank:  $p < 0,001$



foretage primær PCI i stedet for at give fibrinolyse. I metaanalyser, der er baseret på randomiserede kliniske studier, samt registerstudier, hvor man har sammenlignet fibrinolyse og primær PCI, er det påvist, at selvom man bruger 120 minutter ekstra på at foretage primær PCI, er denne behandling bedre end fibrinolyse [25, 26]. Dette på trods af at primær PCI-behandling i USA er henlagt til små private centre, hvor der ofte foretages < 20 primær PCI-procedurer pr. år [27].

Ser man på europæiske forhold, blev der i det svenske studie af *Stenestrand et al* fundet lavere mortalitet ved primær PCI end ved præhospital fibrinolyse, selvom der blev brugt 90 minutter ekstra på at foretage primær PCI [28].

Selv i et fransk studie fra det nationale STEMI-register, som ofte bruges til at advokere for en kombineret fibrinolyse/PCI-strategi, fandt man samme mortalitet blandt patienter, der var blevet behandlet med fibrinolyse, som blandt patienter, der var blevet behandlet med primær PCI, selvom den PCI-relaterede forsinkelse var på 80-125 minutter, afhængigt af om der blev foretaget fibrinolyse på hospitalet eller præhospitalt [27]. Intet tyder således på, at selv præhospital forbehandling med fibrinolyse er primær PCI overlegen.

Overordnet er der evidens for, at mortaliteten ved primær PCI er den samme eller lavere end ved fibrinolysebehandling, hvis man bruger mindre end 120 minutter ekstra på at foretage primær PCI.

Således kan man estimere den maksimalt acceptable forsinkelse fra første kontakt til sundhedsvæsenet til behandling ved at lægge de 120 minutter oven

i den tid, det tager at initiere fibrinolysebehandling. Det vil typisk dreje sig om ca. 30 minutters transport til hospitalet og yderligere 30 minutter på hospitalet med at få iværksat behandlingen. Dermed kan det i Danmark forsvares at bruge 180 minutter (120 + 30 + 30 minutter) fra første kontakt til sundhedsvæsenet til primær PCI. Ovenstående tager højde for det faktum, at fibrinolyse først virker i løbet af 30-60 minutter.

Uagtet den maksimalt tilladelige tidsforsinkelse på 180 minutter vil det af hensyn til behandlingsresultatet stadig være hensigtsmæssigt at stile mod at behandle alle patienter inden for 120 minutter fra første kontakt til sundhedsvæsenet.

Dette synes at være opnåeligt efter indførelsen af lægehelikopter til transport af patienter med STEMI.

#### BETYDNINGEN AF PERKUTAN KORONAR-INTERVENTIONS-CENTERETS STØRRELSE

I Danmark udføres der primær PCI på de fire hjertecentre, hvor der også findes thoraxkirurgi. Akut behov for hjertekirurgi ved STEMI er sjældent (< 1%), men for de patienter, der har STEMI og får kardiogent shock (ca. 8%), kan den samlede ekspertise (inden for thoraxanæstesiologi, kirurgi og nefrologi), som også findes på et hjertecenter, være afgørende for behandlingen.

Muligheden for at iværksætte omgående behandling med mekanisk inotropistøtte på koronar arteriografi-lejet eller etablere total kardiopulmonal aflastning med hjerte-lunge-maskine er i denne sammenhæng væsentlig. Strategien med centraliseret primær PCI-behandling på store centre støttes af resulta-

ter fra nyligt publicerede europæiske undersøgelser [3, 29, 30], hvor netop de bedste behandlingsresultater og den korteste forsinkelse findes på de største centre.

## KONKLUSION

STEMI er en tidskritisk sygdom, hvor prognosen i høj grad afhænger af tiden, der går, til behandlingen iværksættes. De seneste års indsats for tidlig diagnostik og effektiv visitation af patienter med STEMI har resulteret i en reduktion af behandlingsforsinkelsen, således at man i hele Danmark med en acceptabel og ensartet tidsforsinkelse kan tilbyde primær PCI som standardbehandling til alle patienter, der har STEMI.

Betydningen af den opnåede tidsbesparelse illustreres i store materialer fra nationale databaser, hvor det dokumenteres, at kortere tid til primær PCI-behandling reducerer både mortaliteten og den efterfølgende morbiditet.

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

**ANTAGET:** 3. oktober 2012

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

## LITTERATUR

- Kushner FG, Hand M, Smith SC et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;23:2205-41.
- 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;doi:10.1093/eurheartj/ehs215
- Srinivas VS, Hailpern SM, Koss E et al. Effect of physician volume on the relationship between hospital volume and mortality during primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2009;7:574-9.
- Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL et al. Reduction of treatment delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: impact of pre-hospital diagnosis and direct referral to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2005;8:770-7.
- 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.
- Sejersten M, Sillesen M, Hansen PR et al. Effect on treatment delay of prehospital teletransmission of 12-lead electrocardiogram to a cardiologist for immediate triage and direct referral of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction to primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008;7:941-6.
- Pedersen SH, Galatius S, Hansen PR et al. Field triage reduces treatment delay and improves long-term clinical outcome in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2009;24:2296-302.
- Sørensen JT, Terkelsen CJ, Nørgaard BL et al. Urban and rural implementation of pre-hospital diagnosis and direct referral for primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;4:430-6.
- Hedges JR, Feldman HA, Bittner V et al. Impact of community intervention to reduce patient delay time on use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction: rapid early action for coronary treatment (REACT) trial. *Acad Emerg Med* 2000;8:862-72.
- Dracup K, McKinley S, Riegel B et al. A randomized clinical trial to reduce patient prehospital delay to treatment in acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;6:524-32.
- Herlitz J, Blohm M, Hartford M et al. Delay time in suspected acute myocardial infarction and the importance of its modification. *Clin Cardiol* 1989;7:370-4.
- Blohm B, Hartford M, Karlson W et al. An evaluation of the results of media and educational campaigns designed to shorten the time taken by patients with acute myocardial infarction to decide to go to hospital. *Heart* 1996;5:430-4.
- Le May MR, So DY, Dionne R et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;3:231-40.
- Martinoni A, Politi A, De SS et al. Role of prehospital electrocardiogram in the early diagnosis of ST-elevation myocardial infarction. *G Ital Cardiol* 2010;10(suppl 1):535-56S.
- Dieker HJ, Liem SS, El AH et al. Pre-hospital triage for primary angioplasty: direct referral to the intervention center versus interhospital transport. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;7:705-11.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2011;24:e44-122.
- 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;8:733-42.
- Bradley EH, Nallamothu BK, Herrin J et al. National efforts to improve door-to-balloon time results from the Door-to-Balloon Alliance. *J Am Coll Cardiol* 2009;25:2423-9.
- Granger CB, Henry TD, Bates WE et al. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: the primary percutaneous coronary intervention (ST-elevation myocardial infarction-receiving) hospital perspective. *Circulation* 2007;2:e55-9.
- de Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP et al. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004;10:1223-5.
- Maeng M, Nielsen PH, Busk M et al. Time to treatment and three-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction—a Danish trial in acute myocardial infarction-2 (DANAMI-2) substudy. *Am J Cardiol* 2010;11:1528-34.
- Terkelsen CJ, Jensen LO, Tilsted HH et al. Health care system delay and heart failure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: follow-up of population-based medical registry data. *Ann Intern Med* 2011;6:361-7.
- The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *Engl J Med* 1993;22:1615-22.
- Stone GW, Grines CL, Cox DA et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;13:957-66.
- Boersma E, the Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis (PCAT)-2 Trialists' Collaborative Group. Does time matter? *Eur Heart J* 2006;27:779-88.
- Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;19:2019-25.
- Danchin N, Coste P, Ferrières J et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008;3:268-76.
- Stenstrand U, Lindback J, Wallentin L et al. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006;14:1749-56.
- Post PN, Kuijpers M, Ebels T et al. The relation between volume and outcome of coronary interventions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;16:1985-92.
- West RM, Cattle BA, Bouyssie M et al. Impact of hospital proportion and volume on primary percutaneous coronary intervention performance in England and Wales. *Eur Heart J* 2011;6:706-11.