

Akut koronarangiografi er indiceret ved ST-elevation efter hjertestop uden for hospital

Jesper Kjærgaard¹, John Bro-Jeppesen¹, Jacob Eifer Møller¹, Helle Søjholm¹, Lene Holmvang¹, Michael Wanscher², Freddy Lippert³, Søren Boesgaard¹ & Christian Hassager¹

STATUSARTIKEL

1) Hjertemedicinsk Klinik B, Rigshospitalet
2) Thoraxanæstesiologisk Klinik RT, Rigshospitalet
3) Den Præhospitale Virksomhed, Region Hovedstaden

Hvert år får omkring 3.500 personer pludselig uventet hjertestop uden for hospital i Danmark, et antal der har været konstant over den seneste dekade [1]. Overlevelsen efter hjertestop uden for hospital er i samme periode fordoblet fra 5% til 10% [1], formentlig på grund af forbedret præhospital organisering og behandling, herunder at flere får hjerte-lunge-redning af tilstedeværende, samt øget fokus på den efterfølgende akutte behandling af patienten på hospital. I Københavnsområdet havde 31% af de patienter, der forsøgtes genoplivet efter hjertestop uden for hospital, opnået egen cirkulation (*return of spontaneous circulation* (ROSC)) ved ankomst til hospital, og 1-2% var under igangværende hjertemassage, mens resten blev erklæret døde præhospitalt [2]. Den hyppigste årsag til akut hjertestop med formodet primær kardial genese er akut myokardieinfarkt (AMI) [3-5], overvejende ST-segment-elevations-AMI (STEMI) [5]. Andre årsager er f.eks. primær arytmie eller lungeemboli, der udgør ca. 30% af tilfældene, mens årsagen til hjertestop forbliver uafklaret i 10% af tilfældene [5]. Blandt bevidstløse patienter, som indbringes med ROSC, er dødeligheden godt 50% [6], hvilket helt overvejende skyldes hypoksisk hjerne-skade [7]. Intensiv behandling, inklusive terapeutisk hypotermi har dokumenteret effekt på overlevelse og på cerebralt funktionsniveau ved hjertestop med ventrikelflimren [8-10]. Effekten af akut koronarangiografi (KAG) er ikke undersøgt i randomiserede studier.

Ifølge de seneste europæiske kliniske retningslinjer bør akut KAG overvejes hos alle patienter, hvor man har mistanke om, at iskæmisk hjertesygdom er årsag til hjertestop [11]. Det anføres dog også, at muligheden for sikkert at identificere disse patienter er begrænset [11]. Imidlertid anbefaler nogle eksperter, at akut KAG tilbydes alle patienter, der er blevet genoplivet efter hjertestop og har formodet kardial genese [12-14]. Argumentet for en uselektet visitation af alle patienter til akut KAG baseres på en høj forekomst af koronarsygdom (ca. 70%) hos patienter, der genoplives efter hjertestop [13-15], og på, at prognosen for patienter, der udvælges til akut KAG, eller som gennemgår akut revaskularisering, tilsyneladende er bedre end for patienter, der ikke får udført KAG, eller hos hvem revaskularisering ikke kan gennemføres [14, 16].

Formålet med denne statusartikel er en kritisk diskussion af potentielle fordele ved akut KAG udført hos alle, der genoplives efter hjertestop uden for hospital og har formodet primær kardial ætiologi. I fravær af randomiserede studier med patienter med hjertestop beskrives gældende kliniske retningslinjer og viden om patienter med AMI uden hjertestop, og det diskuteres, hvor ekstrapolation kan være relevant.

AKUT KORONARANGIOGRAFI OG REVASKULARISERING VED ST-ELEVATIONER I ELEKTROKARDIOGRAM

Elektrokardiogram (ekg) med ST-elevation og symptomvarighed < 12 timer hos patienter uden hjertestop fører normalt til umiddelbar overflytning til et center, hvor man har mulighed for at foretage akut KAG og eventuel primær perkutan koronarintervention (PCI) [17, 18]. Denne gruppe patienter er homogen, og den gavnlige effekt af akut KAG og primær PCI er så veldokumenteret blandt andet via den danske DANAMI II-undersøgelse [11, 19], at patienter bør få foretaget akut KAG uden forsinkelse. I Danmark er det præhospitale system med telemedicinsk transmission til hjertecentre med 24-timersberedskab for akut KAG velfungerende. Den direkte visitation er medvirkende til en kort forsinkelse fra diagnose til revaskularisering, hvilket er associeret med reduceret mortalitet hos denne patientgruppe [20].

Hos patienter, der genoplives efter hjertestop uden for hospital og har formodet kardial genese, ses ST-elevation i ekg hos 30-50% [13, 14, 21]. Disse patienter har en meget høj forekomst (> 90%) af behandlingskrævende koronarsygdom [14, 21]. Ca. 80% af dem vil have akutte trombotiske okklusioner [21], som ofte vil være egnede til primær PCI.

Effekten af akut KAG og PCI er undersøgt i flere ukontrollerede serier med patienter, der er blevet genoplivet efter hjertestop med og uden ST-elevation, hvor der generelt er påvist en reduktion af dødelighed hos dem, der gennemgik KAG eller PCI [14, 16]. Studierne er beskrevet i en tidligere statusartikel i Ugeskrift for Læger [22]. Der er en ikke ube-

tydelig risiko for bias i disse studier, som har flere metodologiske svagheder; f.eks. er de patienter, der havde effekt af PCI, i en undersøgelse sammenlignet med de patienter, som enten ikke fik foretaget PCI, eller patienter, hos hvem der opstod komplikationer i forbindelse med PCI-behandlingen (ca. 10%) [14]. I et nyt studie blev PCI udført efter individuel vurdering, men andelen, der fik foretaget akut KAG, er ikke anført, og effekten af PCI er vurderet i forhold til effekten hos patienter, som ikke fik PCI, og som muligvis ikke havde koronarsygdom [16]. Endvidere skelnes der i de fleste opgørelser ikke mellem patienter med og uden STEMI i ekg. Denne distinktion er essentiel for behandlingen af patienter uden hjertestop [17, 18], og det må forventes også at have implikationer for den del af patienterne, der har hjertestop i forbindelse med AMI. Samlet set forekommer det rationelt at visitere patienter, der er blevet genoplivet efter hjertestop og har tegn på STEMI, til akut KAG med henblik på primær PCI.

HÆMODYNAMISK INSTABILITET OG KARDIOGENT SHOCK EFTER HJERTESTOP

Ved hæmodynamisk instabilitet eller shock efter hjertestop vil patienter ofte have haft et forudgående forløb, symptomer, paraklinik og objektive fund, der tyder på AMI, samt tegn på hypoperfusion. Der vil være venstre ventrikel-dysfunktion påvist ved ekkokardiografi, der altid bør udføres akut. Det største randomiserede studie, der er foretaget med patienter, der havde kardiogent shock i forbindelse med AMI, hvor 25% havde haft hjertestop før randomiseringen, viste en betydelig mortalitetsreduktion ved akut revaskularisering [23]. På den baggrund må akut overflytning til et specialiseret center med henblik på akut KAG og eventuel revaskularisering og mekanisk cirkulationsstøtte betragtes som en rationel strategi til genoplivede patienter, der har kardiogent shock efter i øvrigt succesfuld genoplivning efter hjertestop uden anden oplagt årsag til shock og hjertestop, f.eks. lungeemboli eller hypovolæmi.

AKUT KORONARANGIOGRAFI OG REVASKULARISERING UDEN SAMTIDIG ST-ELEVATION I ELEKTROKARDIOGRAM

Patienter, der ikke har haft forudgående hjertestop og indlægges med non-ST-elevationsmyokardieinfarkt (NSTEMI) eller ustabil angina pectoris uden ST-elevation, anbefales henvist til subakut KAG inden for 72 timer [17, 18]. I en undersøgelse med patienter, der havde AMI uden ST-elevation og uden hjertestop, reducerede en uselekeret invasiv strategi død eller nyt AMI fra 20,9% til 18,1%, absolut risiko-reduktion = 2,8%, *hazard ratio* = 0,85 (95% konfidens-inter-



FAKTABOKS

Patienter, der genoplives efter hjertestop, bør have foretaget akut koronarangiografi (KAG) hvis et elektrokardiogram (ekg) viser ST-elevation, eller hvis der findes tegn på kardiogent shock eller hæmodynamisk instabilitet på kardial baggrund.

Hos stabile patienter uden ST-elevation i ekg anbefales henvisning til akut KAG for dem med høj sandsynlighed for trombotisk koronarokklusion, mens de øvrige kan undersøges subakut. Telemedicinsk konference kan være en støtte til korrekt *triage* og direkte visitation allerede præhospitalt. Patienter, der er genoplivet efter hjertestop, særligt hvis primærtrytmten var asystoli eller pulsløs elektrisk aktivitet, og som ikke har ST-elevation i ekg, bør overvejes udredt yderligere før evt. akut KAG, f.eks. med akut ekkokardiografi eller computertomografi af cerebrum.

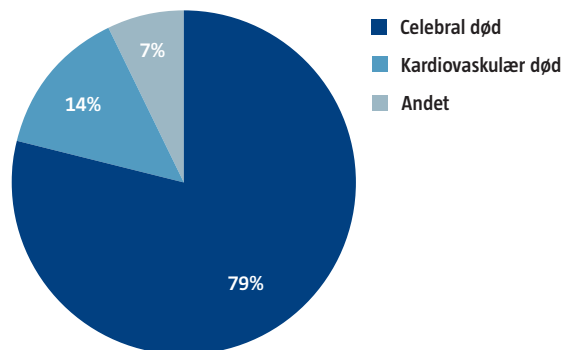
val: 0,75-0,96), $p = 0,008$ [24]. Effekten af akut KAG er således ikke stor sammenlignet med de mortalitetsrater, der normalt rapporteres efter hjertestop uden for hospital. KAG anbefales udført akut, hvis der er betydende ventrikulær arytmi eller behandlingsrefraktære smerter. Højrisikopatienter anbefales som hovedregel undersøgt inden for 24 timer [18]. Det optimale tidspunkt for KAG ved NSTEMI er kun undersøgt i randomiserede studier, hvor man ikke inkluderede bevidstløse patienter, der var genoplivet efter hjertestop. I et studie med 3.000 patienter fandt man ingen reduktion af det primære, kombinerede endepunkt: død, AMI og apopleksi ved KAG inden for 24 timer efter AMI, men man fandt dog en højere overlevelsesrate ved subakut KAG [25]. I tidligere studier kunne man ikke påvise nogen forskel i biokemisk vurderet infarktstørrelse, men fandt dog en ikkesignifikant tendens til større hyppighed af AMI eller død i gruppen, der havde fået akut gennemført KAG (1-2 timer), end i gruppen, der havde fået subakut gennemført KAG (18-22 timer) efter indlæggelse [26, 27].

Genoplivede patienter med akutte ekg-forandringer, men uden ST-elevation adskiller sig på en række punkter fra patienter med konventionelt akut koronarsyndrom uden hjertestop. Blandt genoplivede patienter uden ST-elevation er ekg normalt hos 20%, der er ST-segment-forandringer hos 40% og grenblok hos 40% [21]. Der findes interventionskrævende koronarlesioner hos 25-30% af patienterne [14, 21]. Mortaliteten er generelt 50-60% i gruppen af patienter, der har haft hjertestop uden for hospital og er forblevet bevidstløse efter genoplivning [6], og 70% af de patienter, der bliver indlagt på en intensivafdeling, dør af sequelae til hypoksisk hjerneskade [7]. Som det fremgår af **Figur 1**, vil henvisning til akut KAG potentielt kun kunne påvirke prognosen for ca. 25% af populationen, og hvis akut KAG forbedrer den samlede mortalitet med 3% [24], vil *number needed to treat* for at redde ét liv være højt. Dermed kan prognosen næppe forventes bedret væsentligt af akut KAG. Det er derfor diskutabelt, hvor meget fokus, der

 FIGUR 1

Opgørelse over dødsårsager for patienter, der var blevet genoplivet uden ST-elevations-akut myokardieinfarkt, men med formodet kardial årsag til hjertestop, og var blevet indlagt bevidstløse på Rigshospitalet i perioden januar 2008 til november 2010, n = 42. I samme periode døde 23 patienter, som var genoplivet efter hjertestop, hvor ekg viste ST-elevation; 78% døde af »cerebrale årsager«.

Dødsårsag efter genoplivning ved hjertestop



skal sættes på den akutte revaskularisering hos denne patientpopulation i forhold til prioritering af øvrige nødvendige og dokumenteret gavnlige tiltag som adækvat intensiv terapi og hypotermibehandling.

De fleste patienter, som opnår ROSC efter hjertestop, genoplives fra en stødbar primærrytme [2], og patienter med AMI har hyppigere disse arytmier [15, 28]. Den primære rytme alene har dog ikke tilstrækkelig sensitivitet til at være baggrund for visitation af patienter til akut KAG. Selv hos patienter med sandsynlig kardial årsag til hjertestop vil der være tilfælde, hvor årsagen til hjertestop viser sig at være ekstrakardial, f.eks. subaraknoidal hæmoragi. Incidensen af subaraknoidal hæmoragi er formentligt lav, ca. 5% [29], men er i et studie angivet til at være 16% [30]. Disse patienter har oftest ikke stødbar primærrytme [29, 30], men en relativt stor fraktion opnår bærende cirkulation efter genoplivning, og der ses ofte ST-segment-forandringer i ekg [29]. Disse patienter vil ikke profitere af trombocytæmmende behandling, og akut KAG kan forsinke computertomografi af cerebrum og livreddende neurokirurgisk behandling.

Hypotermibehandling har i randomiserede studier vist sig at have gavnlig effekt på den cerebrale tilstand efter hjertestop [8, 9]. Sandsynligvis bør denne behandling prioriteres højere end KAG hos denne population, idet mortaliteten primært skyldes sequelae efter hypoksisk hjerneskade. Bevidstløse eller sederede patienter kan ikke monitoreres for behandlingsrefraktære anginøse smerter, hvor der ellers ville være indikation for akut KAG [18]. Denne gruppes

størrelse kendes ikke nøjagtigt, men det vides at 6% af de patienter, der har verificeret AMI og bliver randomiseret til subakut KAG, får foretaget akut KAG [27]. Samlet set finder vi, at patienter, der er genoplivet efter hjertestop uden ST-elevationer i ekg, bør stabiliseres i intensivregi og henvises til subakut KAG senere i forløbet. Dog bør alle patienter, der er genoplivet efter hjertestop uden for hospital, konfereres telemedicinsk med et specialiseret hjertecenter allerede præhospitalt med henblik på, om akut KAG findes indiceret på mistanke om AMI, og med henblik på visitation til akut differentialdiagnostisk udredning. Da hjertestop formentligt er en betydende risikomarkør, vil KAG efter kliniske retningslinjer eventuelt kunne foretages fremskyndet, f.eks. inden for 24 timer.

KLINISKE IMPLIKATIONER

De fleste dødsfald blandt indlagte patienter, der er genoplivet efter hjertestop, skyldes sequelae efter cerebral hypoksi, og terapifokus skal helt initialt rettes mod denne alvorlige risiko. Behandlingsstrategien skal samtidig målrettes mod udredning og behandling af eventuel underliggende årsag til hjertestop. Akut KAG efter overlevet hjertestop er en rationel og potentielt livreddende behandling hos patienter med ST-elevation i ekg og hos patienter med kardiogen shock, ikke mindst hvis primærrytmen var ventrikelflimren. Ved ikke-stødbar primærrytme og/eller fravær af ST-elevationer i ekg vil sandsynligheden for signifikante koronarstenoser og særligt trombotiske okklusioner være betydeligt mindre, og andre årsager til hjertestop, herunder cerebral katastrofe eller lungeemboli, vil være hyppigere. Til patienter med hjertestop uden ST-elevation anbefales en individualiseret visitation med telemedicinsk konference med et specialiseret center efter initial præhospital behandling.

KORRESPONDANCE: Jesper Kjærgaard, Hjertemedicinsk Klinik B, B2142, Hjertecentret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: jek@dadlnet.dk

ANTAGET: 10. oktober 2012

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

LITTERATUR

- Torp-Pedersen C, Wissenberg M, Lippert F et al. Fakta om tal fra Dansk Hjertestopregister. www.genoplivning.dk (11. jun 2011).
- Soholm H, Wachtell K, Nielsen SL et al. Tertiary centres have improved survival compared to other hospitals in the Copenhagen area after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 13. jul 2012 (epub ahead of print).
- Adnet F, Renault R, Jabre P et al. Incidence of acute myocardial infarction resulting in sudden death outside the hospital. *Emerg Med J* 2011;28:884-6.
- de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI et al. Circumstances and causes of out-of-hospital cardiac arrest in sudden death survivors. *Heart* 1998;79:356-61.
- Sideris G, Voicu S, Dillinger JG et al. Value of post-resuscitation electrocardiogram in the diagnosis of acute myocardial infarction in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2011;82:1148-53.
- Bro-Jeppesen J, Kjærgaard J, Horsted TI et al. The impact of therapeutic hypothermia on neurological function and quality of life after cardiac arrest. *Resuscitation* 2008;80:171-6.

7. Laver S, Farrow C, Turner D et al. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2004;30:2126-8.
8. Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
9. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
10. Nolan JP, Soar J, Zideman DA et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Resuscitation 2010;81:1219-76.
11. Bossaert L, O'Connor RE, Arntz HR et al. Part 9: Acute coronary syndromes: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2010;81(suppl 1):e175-e212.
12. Nolan JP, Lyon RM, Sasson C et al. Advances in the hospital management of patients following an out of hospital cardiac arrest. *Heart* 2012;98:1201-6.
13. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629-33.
14. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:200-7.
15. Anyfantakis ZA, Baron G, Aubry P et al. Acute coronary angiographic findings in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am Heart J* 2009;157:312-8.
16. Dumas F, White L, Stubbs BA et al. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:21-7.
17. Dansk Cardiologisk Selskab. DCS' nationale behandlingsvejledning. www.cardio.dk/nbv (5. aug 2012).
18. 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;32:2999-3054.
19. 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.
20. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;304:763-71.
21. Radsel P, Knafelj R, Kocjancic S et al. Angiographic characteristics of coronary disease and postresuscitation electrocardiograms in patients with aborted cardiac arrest outside a hospital. *Am J Cardiol* 2011;108:634-8.
22. Larsen JM, Løfgren B, Ravkilde J et al. Koronarangiografi bør overvejes efter hjerrestop uden for hospital. *Ugeskr Læger* 2011;173:2784-7.
23. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-34.
24. 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;55:2435-45.
25. Mehta SR, Granger CB, Boden WE et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165-75.
26. Montalescot G, Cayla G, Collet JP et al. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009;302:947-54.
27. 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 (LIPSIAN-STEMI Trial). *Eur Heart J* 2012;33:2035-43.
28. Voicu S, Sideris G, Deye N et al. Role of cardiac troponin in the diagnosis of acute myocardial infarction in comatose patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2012;83:452-8.
29. Mitsuma W, Ito M, Kodama M et al. Clinical and cardiac features of patients with subarachnoid haemorrhage presenting with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2011;82:1294-7.
30. Inamasu J, Miyatake S, Tomioka H et al. Subarachnoid haemorrhage as a cause of out-of-hospital cardiac arrest: a prospective computed tomography study. *Resuscitation* 2009;80:977-80.

Behandling af kardiogent shock med perkutan mekanisk cirkulationsstøtte

DanShockInvestigatorerne*

I Danmark indlægges der årligt ca. 3.000 patienter med ST-segments elevationsmyokardieinfarkt (STEMI), de fleste efter præhospital og telemedicinsk visitation og *triage*. Hos 5-7% af disse vil der udvikles kardiogent shock, og halvdelen vil dø inden for den første uge [1]. Formålet med denne statusartikel er at give en gennemgang af de nuværende behandlingsprincipper med fokus på perkutan mekanisk cirkulationsstøtte og rationalet for det kommende landsdækkende kardiogent shock-studium.

Kardiogent shock er en af de alvorligste komplikationer i forbindelse med akut myokardieinfarkt (AMI) og er karakteriseret ved udbredt skade på myokardiet, hvilket indleder en ond cirkel med reduceret minutvolumen, nedsat blodtryk og nedsat koronart blodflow, som fører til yderligere myokardiel iskæmi samt yderligere reduktion i myokardiel kontraktilitet og minutvolumen. Dødeligheden ved kardiogent

shock er i de fleste opgørelser på mere end 50% [2, 3], og overlevelsen er ikke bedret i nær samme grad som den generelle overlevelse efter AMI [4, 5].

Imidlertid ved man, at de patienter, som overlever den første kritiske fase, har næsten samme lave dødelighed (2-4% pr. år) som patienter, der har AMI uden kardiogent shock [2].

Den kliniske præsentation er karakteriseret ved svært nedsat pumpefunktion af venstre ventrikel, hvilket medfører, at minutvolumen falder til et kritisk lavt punkt, samtidigt øges hjertets fyldningstryk, og det arterielle blodtryk vil typisk falde. Trods kompensatoriske mekanismer med perifer vasokonstriktion og redistribution af blodflow til vitale organer vil det reducerede minutvolumen medføre kompromitteret vævsperfusion, anaerobt stofskifte med ophobning af laktat og svigt af vitale organer. Patienten er derfor typisk akut medtaget har marmorerede, kølige eks-

STATUSARTIKEL