

Hva er beste reperfusjonsbehandling av STEMI ved lang transport til PCI – senter?

Prosjektoppgave i medisin av
Oliver Skjelbred
Kull-V04



Veileder
Overlege dr. med. Sigrun Halvorsen
Oslo Universitetssykehus, Ullevål

Innholdsfortegnelse

Abstract

1. Innledning

1.1 Problemstilling

1.2 Forekomst

1.3 Definisjoner

1.4 Diagnostisering

1.4.1 Symptomer og tegn

1.4.2 Risikofaktorer

1.4.3 Undersøkelser

1.4.3.1 Blodprøver

1.4.3.2 EKG

1.4.4 Initial diagnostiske kriterier for STEMI.

1.5 Behandling

1.5.1 Tidlig behandling av hjerteinfarkt

1.5.2 Trombolytisk behandling

1.5.3 PCI behandling

2. Metode

3. Resultater

3.1 Studier som sammenligner trombolyse og primær PCI

3.2 Studier som sammenligner trombolyse versus kombinasjon av trombolyse og PCI

3.3 Registerstudier

4. Diskusjon

5. Konklusjon

6. Acknowledgments

7. Litteratur henvisninger

Abstract

Background

Percutaneous coronary intervention (PCI) is today considered a better treatment of ST-elevation myocardial infarction (STEMI) than thrombolytic therapy. However, it is not sure that PCI still is the best treatment if the patient has to be transported a long distance to a PCI-center. In Norway, a lot of patients live far from a PCI-center and will need long transportation to get PCI-treatment.

Methods

This was a study of literature. MEDLINE/PUDMED and tidsskriftet.no were used to find articles about the subject. Just one person read through the articles and decided which had the right criteria to be included in this study.

Results and Discussion

After inclusion and exclusion criteria, ten studies were included: PRAGUE-2, DANAMI-2, Air-PAMI, SIAM-3, GRACIA-1, CAPITAL AMI, CARESS-in-AMI, NORDISTEMI, NRMI and RIKS-HIA. In all the articles there was information about the transportation time of the patients. The randomised studies comparing PCI and thrombolysis, showed that PCI was a better treatment of STEMI than thrombolysis, even if the patients had to be transported to a PCI-centre. When comparing the combination of thrombolysis and PCI with thrombolysis alone, the combination was found to give best results. However, all the randomised studies had relative short transport times. In the NRMI-register, reporting both short and long transport times to PCI, the results were in favour of thrombolysis in cases of long transport delays.

Conclusions

PCI seems to be a better reperfusion treatment of patients with STEMI than thrombolysis, even if the patients need to be transported to a PCI-centre. Thrombolysis in combination with PCI give probably better results than thrombolysis alone. However, most studies have had short transport delays, and studies with long transport delays are needed to find out what is the optimal treatment of STEMI in areas with very long transfers.

1. Innledning

1.1 Problemstilling:

Jeg ønsket med denne oppgaven å finne ut av om PCI fortsatt er et bedre behandlingsalternativ enn trombolyse (17) for pasienter med STEMI, når ikke PCI-senter er tilgjengelig ved nærmeste sykehus. Pasienten må da transporteres en lengre avstand for å motta PCI behandling. Transporten vil gi en forsinkelse i oppstart av reperfusjonsbehandlingen. Denne forsinkelsen kan tenkes å gjøre PCI til en dårligere behandling av STEMI enn trombolyse. Det finnes i Norge fortsatt kun et fåtall av PCI-sentere. De fleste pasienter som får STEMI har som nærmeste "nabo" et sykehus uten PCI-senter. Dagens retningslinjer operer med at PCI bør prioriteres fremfor trombolyse ved STEMI når transport tiden er under 90 min.

Jeg valgte å gjøre et litteratur studie på dette og problemstillingen ble som følger:

Hva er optimal reperfusjonsbehandling hos pasienter med STEMI og lang transport vei til PCI-senter? Er det transport til PCI -senter, behandling med trombolyse på lokalt sykehus eventuelt pre-hospitalt eller en kombinasjon av disse to?

1.2 Forekomst

I Norge mangler vi et landsdekkende hjerteinfarktregister, og vi har derfor ikke sikre nasjonale data som kan si nøyaktig hvor mange pasienter som er aktuelle for primær PCI, men det ligger trolig på ca 4000 pasienter pr. år. (1)

1.3 Definisjoner

Termen hjerteinfarkt indikerer utvikling av nekrose i et område av myokardet, som oppstår pga lokal iskemi. Flere former for koronar hjertesykdom kan gi akutt hjerteinfarkt, men det vanligste er aterosklerose med trombedannelse i en koronararterie. (3,4)

Akutt myokard infarkt deles inn i to:

-*NSTEMI* (non-ST-elevated myocardial infarction): Normalt EKG eller ischেমিতেgn i EKG og markørutslipp.

-*STEMI* (ST-elevated myocardial infarction): EKG-forandringer med ST-hevning eller nyoppstått grenblokk. (19)

Det er STEMI oppgaven omhandler.

1.4 Diagnostisering

1.4.1 Symptomer og tegn

Pasienten har ofte symptomer i form av klemmende smerter midt i brystet. Smertene er intense og vedvarende i minst 20 min. Lokaliseringen av smerten kan variere. Det kan være utstrålende smerter til venstre arm, nakke og kjeve. Det kan oppstå atypiske symptomer som dyspne, besvimmelse, presynkope og synkope. Autonome symptomer kan ofte oppstå i form av at pasienten blir blekk og klam, med markert kald svetting. Det kan være signifikant hypotensjon, takykardi og bradykardi. Av og til kan hjerteinfarkt oppstå uten noen symptomer. (19)

1.4.2 Risikofaktorer

Under følger noen kjente risikofaktorer for utvikling av hjerteinfarkt. Ofte deler man risiko faktorene i to undergrupper: ikke modifiserbare og modifiserbare.

Ikke modifiserbare risikofaktorer:

- Høy alder
- Mann
- Positiv familie anamnese i forhold til hjerte- og karsykdom

Potensielle modifiserbare risikofaktorer:

- Hyperlipidemi
- Røyk
- Hypertensjon
- Diabetes Mellitus
- Lite Mosjon
- Blod koagulasjons faktorer (høy fibrinogen og faktor VII)
- C-reaktivt protein
- Fedme

(6)

1.4.3 Supplerende undersøkelser

Supplerende undersøkelser står sentralt i diagnostiseringen av hjerteinfarkt. Viktige undersøkelser i tillegg til anamnese er blodprøver og EKG.

1.4.3.1 Blodprøver

CK (Kreatinkinase)

Referanse område:

Kvinner:

35-210 U/L

Menn:

18-49 år: 50-400 U/L

fra 50 år: 40-280 U/L

CK (kreatinkinase) er et enzym som katalyserer reaksjonen:

Kreatinfosfat + ADP = kreatin + ATP

Kreatinkinase finnes i store mengder i skjelettmuskulatur, myokard og hjerne. Pasientens normale kreatinkinase verdi er avhengig av muskelmassen. Muskelarbeid kan gi en betydelig økning av serum kreatinkinase. Moderat muskelarbeid kan gi hele 50% økning av s-CK. Ved ukompliserte akutte hjerteinfarkt sees økning av s-CK hos halvparten av pasientene etter 4-6 timer, og hos nesten alle pasientene etter 10 timer. Den maksimale s-CK kommer etter 15-30 timer. Serum kreatinkinase er blitt normalisert igjen etter 2-3 døgn. (8)

Troponin T

Referanse verdi:

Kvinner og menn:

< 0,01 µg/L

Troponin T utgjør en del av de tverrstripete muskelcellers troponinkompleks. Troponin T som finnes i myokard har ikke samme aminosyre sammensetning som troponinet i skjelettmusklene. Troponin T lar seg da bestemme helt spesifikt for myokard. Ved akutte hjerteinfarkt stiger troponin T tidlig i forløpet minst like mye som CK-MB. Derimot normaliseres Troponin T seg mye langsommere enn CK-MB.

Ved akutt hjerteinfarkt kan økt troponin T påvises etter ca 3 timer, avhengig av størrelsen på infarkt. Ved små til moderat store infarkt nås toppunktet mellom 15-24 timer etter symptom debut, og normaliseres løpet av det 1-7 døgn, avhengig av størrelsen på infarkt. Ved store infarkter kommer toppunktet senere og troponin T kan være økt opp mot 3 uker. (8)

1.4.3.2 EKG

Ved akutt hjerteinfarkt utvikler vanligvis EKG seg gjennom 3 ulike stadier, men et stadie kan forkomme uten at et annet stadie forekommer. Oppgaven omhandler myokard infarkt med ST-hevning.

1. T bølgen blir forhøyet og etterpå invertert. Disse T bølge forandringene reflekterer myokard iskemi. Denne iskemien er potensiell reversibel. Blir det varige celle skader, kan T bølgen forbli invertert i måneder til år. T bølge inversjon alene indikerer kun iskemi og er ikke diagnostisk for myokard infarkt.
2. ST-heving er den andre forandringen som oppstår i EKG ved utvikling av hjerteinfarkt. ST-heving tyder på myokard skade. Skaden tyder på en grad av skade av myokard cellene, men skaden kan noen ganger være reversibel. ST-heving er et ganske sikkert tegn på et myokard infarkt.
3. Ny oppståtte patologiske Q bølger indikerer irreversibelt skade av myokard cellene. Q bølgene er diagnostiske for myokard infarkt. Q bølgene utvikles fra timer til dager etter et hjerteinfarkt. Q bølgene pleier å vedvare på pasientens EKG for resten av livet. (9)

1.4.4 Initial diagnostiske kriterier for STEMI.

- Sykehistorie med brystmerter/ubehag
- Vedvarende ST-hevning eller ny venstre grenblokk. Flere EKG undersøkelser kan bli nødvendig.
- Forhøyede markører for myokard nekrose (2,5).

1.5 Behandling

1.5.1. Umiddelbar behandling av STEMI

Det er viktig at den legen som blir kontaktet av en pasient med mistanke om akutt hjerteinfarkt, kontakter ambulanse umiddelbart. Legen må prøve å roe ned pasienten, få tatt EKG og starte med å gi følgende behandling:

- Oksygen på nesekateter, 5 l/min
- 300 mg acetylsalisylsyre i vannløselig form (Dispril)
- Glyseroltrinitrat 0,5 mg sublingualt
- Morfin 5 mg – 7,5 mg gis intravenøst ved sterke smerter og hvis symptomene ikke bedrer seg med glyseroltrinitrat og acetylsalisylsyre.
- Kvalmestillende gis hvis man gir morfin.

(10)

1.5.2 Trombolytisk behandling ved STEMI

Trombolytisk behandling er et av de sentrale behandlings alternativene ved STEMI. De trombolytiske midlene fungerer ved at de stimulerer omdannelse av plasminogen til det aktive enzymet plasmin. De ulike trombolytiske midlene varierer i sin fibrin spesifisitet.

De vanligste trombolytiske midlene er streptokinase, alteplase, reteplase, tenecteplase. Spontane blødninger er en av de viktigste bivirkninger ved behandling med trombolytiske midler.

Forutsetningen for trombolytisk behandling er at man oppfyller kriteriene for STEMI infarkt. PCI behandling må heller ikke være tilgjengelig innen 90-120 min. Faglitteraturen er litt uenig i hvor lang sykehistorien kan være før trombolytisk behandling er uaktuelt. Noen operer med at sykehistorien kan ha en maksimal tid på 6 timer hvis trombolytisk behandling skal være aktuelt andre steder opereres det med en sykehistorie opp mot 12 timer. Det er stor enighet om at den trombolytiske behandlingen skal startes så fort som mulig, gjerne pre-hospitalt i ambulanse (2,10, 12).

Det må heller ikke være noen kontraindikasjoner mot trombolytisk behandling.

Absolutte kontraindikasjoner:

- Hjerneslag uten man har utelukket hjerneblødning
- Større traumer og operative inngrep de siste 3 uker.
- Gastrointestinal blødning den siste måneden
- Kjent blødningsforstyrrelse
- Aorta disseksjon

Relative kontraindikasjoner

- TIA løpet av de siste 6 måneder
- Antikoagulasjonsbehandling
- Graviditet
- Nylig utført intramuskulær eller intraarteriell punksjon
- Traumatisk resuscitasjon
- Det systoliske blodtrykket er over 180 mmHg selv etter adekvat behandling
- Nylig utført laserbehandling på retina
- Kardiogent sjokk (10)

1.5.3 PCI behandling ved STEMI

Pasienter som skal behandles med primær PCI (Percutaneous coronary intervention) skal gis acetylsalisylsyre og klopido­grel så raskt som mulig. PCI behandling blir utført i lokalanestesi. Når prosedyren blir utført, behandles pasienten med heparin. Prosedyren starter med at man stikker en nål perkutant vanligvis enten i a. radialis eller a. femoralis, man fører så inn et kort fleksibelt føringskateter. Via det korte føringskateteret ledes en føringshylse ca 15 cm opp i karet. Føringshylsen brukes til å føre inn ulike katetere som det skulle være behov for. Det korte føringskateteret blir så erstattet av et lengre føringskateter. Det lange føringskateteret føres helt frem til munningen av koronararterien man ønsker å behandle. Gjennom kateteret ledes så en ledewire med ballongkateteret. Ledewiren føres videre inn i koronararterien og inn i det forsnevrede område etter nøye kartlegging med røngtenkontrast og røngten gjennomlysning. Ballong delen av kateteret føres så inn i det forsnevrede område og blåses opp til et trykk 3 til 12 atmosfære for å dilatere stenosen. Pasienten vil under utblokkingen føle brystmerter på grunn av den midlertidige stansen av blodtilførsel til deler av hjerte. Acetylsalisylsyre blir gitt til pasienten for å hindre at de skal oppstå trombedannelse i den utblokkede koronararterien.

Primær PCI er de fleste steder i Norge første valg som behandling ved STEMI når transport tiden til PCI senteret er under 90 min. Rescue PCI blir gitt ved tegn til mislykket trombolyse ved enten vedvarende brystmerter og/eller manglende ST-resolusjon (<50%). Dette vurderes 60 min etter trombolyse er blitt gitt (2,10).

2. METODE

Det ble undersøkt artikler for å finne resultater om problemstillingen. For å finne artikler ble det brukt i hovedsak søkemotorene PUBMED/MEDLINE og Tidsskriftet.no.

Søkeordene som ble brukt var:

Søkemotor:	Søkeord:
<i>MEDLINE/PUBMED</i>	Stemi and pci and long transportation
	STEMI and long transportation
	STEMI and long distance PCI
	(myocardial infarction OR stemi OR st elevation infarction) and (PCI OR percutaneous transluminal coronary angioplasty OR percutaneous coronary intervention OR ptca) and (long transportation OR long way to pci center OR long way to hospital)
	(myocardial infarction OR stemi OR st elevation infarction) and (PCI OR percutaneous transluminal coronary angioplasty OR percutaneous coronary intervention OR ptca) and (long transportation OR long way to pci center OR long way to hospital) and (thrombolytic treatment or fibrinolytic treatment or plasminogen)
<i>Tidsskriftet</i>	PCI
	Hjerteinfarkt
	PCI hjerteinfarkt
	PCI lang transport
	Trombolyse
	STEMI
	PCI STEMI

Noen artikler ble også funnet ved å følge linker fra relevante artikler.

Det ble hovedsakelig studert studier som var av typen randomisert studie. Noen meta-analyser, oversiktsartikler og registerstudier ble også studert. Artikkene ble kun gjennomlest av en person som også valgte ut hvilke artikler som skulle være med i resultatene.

Følgene kriterier ble satt for at en artikkel skulle kunne inkluderes i oppgaven:

- Studien måtte være en randomisert studie.
- Studien måtte sammenligne behandling av trombolyse på et lokal sykehus med transport til et PCI-senter, eller sammenligne en kombinasjon av disse.
- Minst 100 pasienter måtte delta i studien
- Pasientene som deltok i studien måtte ha STEMI
- Transportavstanden/tiden til PCI-senter måtte være oppgitt i studien.
- Studien skulle ikke være eldre enn fra 1995.

Ut ifra disse kriteriene ble følgende studier tatt med i resultatene:

- | | |
|------------|-----------------|
| - PRAGUE-2 | - CARESS-in-AMI |
| - DANAMI-2 | - GRACIA-1 |
| - Air-PAMI | - CAPITAL AMI |
| - SIAM-3 | - NORDISTEMI |

Da alle de randomiserte studiene hadde relative korte transportavstander, ble to registerstudier inkludert i tillegg. Registerstudiene hadde lengere transport avstand enn de randomiserte studiene . Følgende registerstudier ble inkludert:

- NRMI
- RIKS-HIA

3. Resultater

3.1 Studier som sammenligner trombolyse og primær PCI

I *PRAGUE-2 (14)* tok man for seg å sammenligne intravenøs streptokinase versus umiddelbar transport til primær PCI hos pasienter med STEMI. I studien deltok 7 PCI-sentre.

Det ble totalt representert 4853 pasienter med myokardinfarkt ved sykehusene uten PCI senter, av disse ble 850 pasienter plukket ut til å være med i studien. Pasientene ble randomisert per telefon enten til trombolytisk behandling ved det lokale sykehus eller transport til PCI-senter.

Avstanden fra det lokale sykehus til PCI-senteret overskred ikke i noen tilfeller 120 km.

Av de 850 pasientene som ble inkludert i studien ble 421 pasienter randomisert til trombolytisk behandling og 429 pasienter ble randomisert til PCI gruppen.

Inklusjonskriteriene for å være med i studien var akutt myokardinfarkt med ST-heving som var minst 1mm høy og var tilstede i minst to avledninger eller en ny grenblokk. Det måtte være under 12 timer siden symptom start. Maksimalavstanden til PCI senteret var 120 km, og transport måtte kunne være tilgjengelig innen 30 min.

Det primære endepunktet for PRAGUE-2 studien var død innen 30 dager. Det var definert som død uansett hva årsaken var etter pasienten var blitt randomisert. Det sekundære endepunkt var et kombinert endepunkt der man så på alvorlige kliniske utfall etter 30 dager. Det kombinerte endepunktet inkluderte død, reinfarkt og hjerneslag. Et annet sekundært endepunkt var å sammenligne mortalitet blant pasientene som ble behandlet mellom 0-3 timer og 3-12 timer etter symptom start.

Det oppstod komplikasjoner hos 5 av pasientene (1,2%) under transport til PCI-sentrene. 2 pasienter døde og 3 fikk ventrikkel flimmer. Rescue PCI ble utført hos 27 pasienter (6,4%) i trombolyse gruppen.

30 dagers mortalitet i PCI gruppen var 6,8% hvorav 29 av 429 pasienter døde. 30 dagers mortalitet i trombolyssegruppen var 10,0% hvorav 42 av 421 pasienter døde (p=0,12). Hos 299 pasienter tok det lengre enn 3 timer fra symptom start før de mottok behandling. Hos disse var dødligheten 15,3% i trombolyssegruppen og 6,0% i PCI gruppen (p<0,02). 551 pasienter mottok behandling innen 3 timer etter symptomstart. I PCI-gruppen var mortaliteten 7,3% og i trombolysse-gruppen 7,4%

Resultater:

(x = p-verdi ikke oppgitt)

	Trombolysse gruppen	PCI gruppen	P-verdi
<i>Mortalitet løpet av 30 dager etter randomisering (%)</i>	10,0	6,8	0,12
<i>Mortalitet ved behandlingstart innen 3 timer fra symptom start (%)</i>	7,4	7,3	X
<i>Mortalitet ved behandlingstart seinere enn 3 timer fra symptom start (%)</i>	15,3	6,0	<0.02
<i>Kombinert endepunkt (%)</i>	15,2	8,4	<0,003
<i>Reinfarkt (%)</i>	3,1	1,4	X
<i>Hjerneslag (%)</i>	2,1	0,2	<0,03

Tiden som ble brukt i de ulike ledene før behandling ble startet i min:

	Trombolysse gruppen	PCI gruppen
<i>Smerte start -> randomisering</i>	173±119	183±162
<i>Randomisering -> start med trombolysse</i>	12±10	-
<i>Randomisering -> start av transport</i>	-	20±9
<i>Transport varighet</i>	-	48±20
<i>Dør til ballong tid på PCI senteret</i>	-	26±11
<i>Randomisering -> reperfusjon</i>	-	97±28

Det kombinerte endepunktet oppstod hos 36 pasienter i PCI gruppen og hos 64 pasienter i trombolysse gruppen.

Konklusjon: PRAGUE-2 studien konkluderer med at forsinkelsen i behandlingsstart ved transport til PCI-senter ikke fører til noen skade hos pasienter med en symptom varighet under 3 timer. For pasienter med en symptomvarighet over 3 timer er risikoen for død ved behandling med trombolysse 2,5 ganger større enn ved behandling med PCI. Ut fra resultatene mener PRAGUE-2 studien at trombolysse og PCI med lang transport er like god behandling hos pasienter med en sykehistorie på under 3 timer. Hos pasienter med en sykehistorie på over 3 timer bør PCI være førstevalg selv ved lang transportvei.

I **DANAMI-2** (15) studien tok de å undersøkte om det ville være fordelaktig å transportere en pasient med STEMI fra det lokale sykehus uten PCI-senter til et PCI-senter. Totalt ble 1572 pasienter randomisert i studien. Pasientene mottok enten trombolytiskbehandling eller ble fraktet til primær PCI. Studien bestod av to subgrupper der den ene subgruppen var at pasientene ble randomisert ved det lokale sykehuset, enten til trombolytisk behandling eller transport videre til primær PCI. I den andre subgruppen var det PCI-sentrene som stod for randomiseringen enten til trombolytiskbehandling eller primær-PCI. Det primære kombinerte endepunktet for studien var død uansett årsak, reinfarkt og slag innen 30 dager etter STEMI.

Kriteriene for å få være med i studien var at symptomene måtte ha vart i minst 30 min og mindre enn 12 timer.

På lokal sykehus ble 562 pasienter randomisert til trombolysgruppen og 567 til PCI gruppen. 220 pasienter ble randomisert til trombolys og 223 til PCI ved PCI-sentrene. Blant de 782 pasientene som ble randomisert til trombolys mottok 775 pasienter (99%) trombolytisk behandling. Av de 790 pasientene som ble randomisert til PCI ble det forsøkt PCI hos 706 pasienter og det ble utført ballongdilatasjon hos 686 pasienter (87% av de pasientene som ble randomisert til PCI)

Den relative reduksjonen i det kombinerte endepunktet var 40% blant pasienter som ble meldt ved de lokale sykehusene til fordel for PCI ($p=0,002$). Ved de invasive sentrene var det tilsvarende tallet 45% til fordel for PCI ($p=0,05$). Hovedårsaken til at PCI fikk bedre resultater var reduksjonen i relativ risiko for reinfarkt med 75 prosent ($p<0,001$). Den relative fordel for PCI var stabil blant de 646 pasientene hvor symptomene hadde vart under 2 timer, de 549 pasientene som hadde hatt en symptom varighet mellom 2-4 timer og de 377 pasientene som hadde hatt symptomer lengre enn 4 timer.

Resultater:

	Lokal sykehus			PCI senter			Totalt		
	<i>Trombo Lyse</i>	<i>PCI</i>	<i>P-v</i>	<i>Trombo Lyse</i>	<i>PCI</i>	<i>P-v</i>	<i>Trombo Lyse</i>	<i>PCI</i>	<i>P-v</i>
<i>Død (%)</i>	8,5	6,5	0,20	5,9	6,7	0,72	7,8	6,6	0,35
<i>Reinfarkt (%)</i>	6,2	1,9	<0,001	6,4	0,9	0,002	6,3	1,6	<0,001
<i>Slag (%)</i>	2,0	1,6	0,64	2,3	0	0,02	2,0	1,1	0,15
<i>Kombinert endepunkt (%)</i>	14,2	8,5	0,002	12,3	6,7	0,05	13,7	8,0	<0,001

Median avstanden som pasientene ble transportert fra lokal sykehuset til PCI-senteret var 50 km, med et intervall fra 3 til 150 km. 30% hadde en transport avstand på 3-25 km. 34% hadde en transportavstand på 26 til 50 km. 18% av pasientene hadde en transportavstand på 51 til 75 km og 18% hadde en transport avstand på 76 til 150 km. Transporttiden var definert fra når pasienten ble randomisert på det lokale sykehuset til pasienten kom til PCI-senteret. Medianverdien for tiden var 67 min. 43% hadde en transporttid på under 1 time, 53% hadde en transporttid på 1-2 timer og 4% hadde en transporttid på 2-3 timer.

Av de totale 567 pasientene som ble randomisert til transport fra det lokale sykehus til PCI ble totalt 559 pasienter transportert. 14 pasienter utviklet atrieflimmer under transporten. 13 pasienter utviklet atrioventrikulærblokk og 8 pasienter fikk ventrikkelflimmer. Ingen pasienter døde under transporten.

Tiden som ble brukt i de ulike ledene før behandling ble startet i min, oppgitt i median og intervall:

	Trombolyse gruppen		PCI gruppen	
	Lokal sykehus	PCI senter	Lokal sykehus	PCI senter
	<i>Median (i min)</i> <i>Intervall (i min)</i>			
<i>Symptomstart -> kontakt helsevesen</i>	105 60-202	104 54-189	107 60-205	105 61-185
<i>Randomisering -> behandlingstart</i>	20 15-30	20 13-30	90 74-108	63 49-77
<i>Transport tid fra lokalsykehus til PCI senter</i>	-	-	32 20-45	-
<i>Dør til ballong tid på PCI senteret</i>	-	-	26 20-38	93 77-113
<i>Symptom start-> reperfusjon</i>	169 110-270	160 110-255	224 171-317	188 145-273

Konklusjon: I DANAMI-2 studien konkluderer man med at fordelene med behandling med primær PCI ved STEMI er lik for pasienter som blir transportert fra det lokale sykehuset og de pasientene som behandles direkte ved PCI senteret. Altså er fordelene ved PCI fortsatt bevart hvis pasienten må transporteres fra et lokalt sykehus. Hovedårsaken til at PCI fikk et bedre kombinert endepunkt var reduksjonen i reinfarkt når transport tiden var under 2 timer.

I **AIR-Pami** (16) studien undersøkte man om PCI fortsatt var beste reperfusjonsbehandling hvis pasienten måtte fraktes over lengre avstander. Det primære kombinerte endepunktet for studien var død, ikke dødelig reinfarkt og invalidiserende slag etter 30 dager.

Pasientene som ble vurdert for studien måtte enten ha ST-elevasjon eller nyoppstått venstregrenblokk og det akutte myokardeinfarkt måtte ha en varighet på under 12 timer. Pasientene som oppfylte kriteriene ble enten randomisert til transport til primær PCI eller fikk på stedet trombolytisk behandling. Totalt ble 138 pasienter randomisert. 71 pasienter ble randomisert til transport til primær PCI og 67 pasienter fikk trombolyse. 8 av pasientene som ble randomisert til PCI fikk ikke PCI behandling.

Ingen pasienter døde under transporten til PCI-senteret. Pasientene som ble fraktet til PCI hadde lengst transporttid med en median på 155 min versus 51 min ved trombolytisk behandling. De kliniske resultatene av studien var at pasientene som ble randomisert til PCI hadde sykehusopphold på $6,1 \pm 4,3$ dager versus $7,5 \pm 4,3$ dager ved trombolyse ($p=0,015$). 8,4% av pasientene i PCI gruppen nådde det primære kombinerte endepunkt versus 13,6% av pasientene i trombolyse gruppen ($p= 0,331$).

Tiden som ble brukt i de ulike ledene før behandling ble startet i min, oppgitt i median og gjennomsnitt:

	Transport til PCI		Trombolytisk behandling	
	Median	Gjennomsnitt	Median	Gjennomsnitt
<i>Tid før randomisering</i>	35	52	32	44
<i>Randomisering-> melding om transport.</i>	6	15	-	-
<i>Melding om transport -> mottatt på lokal sykehus</i>	20	23	-	-
<i>Mottatt på lokal sykehus -> forlater lokal sykehus</i>	12	14	-	-
<i>Transport tid</i>	26	33	-	-
<i>Mottatt på sykehus med PCI senter-> laboratorium</i>	11	20	-	-
<i>Laboratorium -> behandling</i>	14	18	-	-
<i>Akuttmottak-> behandling</i>	155	174	51	63

Konklusjon: AIR-Pami konkluderer med at pasienter med høy risiko myokard infarkt muligens får bedre resultater ved transport til PCI-senter istedenfor trombolystisk behandling. Resultatene fra studien må tolkes med en vis forsiktighet siden pasientmengden var liten.

3.2 Studier som sammenligner trombolyse versus kombinasjon av trombolyse og PCI

I **SIAM-3** (7) fra Tyskland ønsket man å sammenligne to reperfusjonsstrategier. Den første var å gi trombolyse ved det lokale sykehus og deretter å sende pasienten videre til umiddelbar PCI. Den andre strategien var å gi trombolyse på det lokale sykehus med elektiv PCI etter 2 uker eller tidligere ved pågående iskemi. Det primære kombinerte endepunktet for studien var død, reinfarkt, iskemiske hendelser og lesjon revaskulering etter 6 mnd.

Det deltok totalt 197 pasienter i studien. 34 pasienter ble ekskludert pga sekundære eksklusjons kriterier. Til slutt ble 163 pasienter inkludert. Det var ingen signifikante forskjeller i de to grupper persondata. Transport avstanden fra lokalsykehus til PCI-senter overskred i ingen tilfeller 35 km.

Pasienter som ble inkludert i studien mottok først trombolytisk behandling på lokalsykehus. Symptomene måtte ha vart i mindre enn 12 timer. Deretter ble pasientene randomisert til 2 grupper. I gruppe 1 ble pasientene sendt videre til PCI-senter til stenting innen 6 timer etter mottatt trombolyse ved lokalsykehus. I gruppe 2 fikk pasientene trombolyse på lokalsykehus og ble sendt videre til elektiv PCI etter 2 uker, eller tidligere ved pågående iskemi. 82 pasienter ble randomisert til gruppe 1 og 81 pasienter til gruppe 2.

Konklusjon: Umiddelbar PCI gav en signifikant reduksjon av det primære kombinerte endepunktet etter 6 måneder. Med 25,6% i gruppe 1 og 50,6% i gruppe 2 ($p=0,001$). Den viktigste årsaken til den signifikante reduksjonen i gruppe 1 var reduksjon av iskemiske hendelser. Alvorlig blødningkomplikasjon oppstod hos 9,8% i gruppe 1 og hos 7,4% i gruppe 2 ($p=0,374$). SIAM-3 studien konkluderer med at umiddelbar PCI etter trombolyse gir signifikant reduksjon av kardiaale hendelser i forhold til en mer konservativ handlingsmåte.

I **CAPITAL AMI** (11) sammenlignet man kombinert behandling av trombolyse med etterfølgende PCI og trombolyse alene ved STEMI. Det primære kombinerte endepunktet var død, tilbakevendende myokard infarkt, tilbakevendende ustabil angina, eller hjerneslag 6 mnd etter randomisering.

Totalt deltok 170 pasienter i studien. 84 pasienter ble randomisert til trombolyse og 86 pasienter til trombolysebehandling på lokalsykehus med etterfølgende umiddelbar transport til PCI. Det var ingen signifikante forskjeller i gruppenes persondata. Mediantiden fra symptomstart til pasienten fikk trombolyse var 120 min i begge grupper. Av de 86 pasientene som skulle videre til PCI, var dette tilgjengelig innen 3 timer fra randomisering. 79 pasienter gjennomgikk PCI og hadde en median tid fra randomisering til PCI på 95 min.

Pasientene som fikk trombolyse med etterfølgende PCI fikk signifikant redusert primært kombinert endepunkt etter 30 dager (9,3% vs 21,7%, $p = 0,03$) og etter 6 mnd (11,6% vs 24,4% $p = 0,04$). Alvorlig blødning oppstod hos 8,1% i trombolyse gruppen med etterfølgende PCI og hos 7,1% av pasientene som kun fikk trombolyse ($p=1,0$)

Resultater 6 mnd etter randomisering:

	Trombolyse (n=84)	Trombolyse + PCI (n= 86)	P-verdi
<i>Død %</i>	3,7	3,5	1,00
<i>Reinfarkt %</i>	14,6	5,8	0,07
<i>Tilbakevendende ustabil ischemi %</i>	20,7	8,1	0,03
<i>Hjerneslag %</i>	1,2	1,2	1,00
<i>Død, reinfarkt eller hjerneslag %</i>	18,3	9,3	0,12
<i>Primært endepunkt %</i>	24,4	11,6	0,04

Konklusjon: CAPITAL AMI studien konkluderer med at trombolyse kombinert med PCI er bedre behandling av STEMI pasienter enn kun trombolyse. Den kombinerte behandling reduserer faren for tilbakevendende iskemiske hendelser. Det var ingen signifikant endring i risikoen for alvorlig blødning.

I **CARESS-in-AMI** (13) ble 600 pasienter under 75 år med STEMI randomisert til konservativ behandling eller umiddelbar transport til PCI etter mottatt trombolyse. I den konservative gruppen ble det gjort rescue PCI ved behov.

Det primære endepunktet for studien var død, reinfarkt og refraktorisk myokard iskemi 30 dager etter randomisering.

299 pasienter ble randomisert til umiddelbar PCI, derav 289 pasienter fikk gjennomført angiografi og 255 av disse mottok PCI. I den konservative gruppen ble det gjort totalt 91 rescue PCI. Det primære endepunktet var høyere i den konservative gruppen sammenlignet med PCI gruppen 10,7% vs 4,4% (p = 0,004). Hovedårsaken til lavere primært endepunkt i PCI gruppen var færre tilfeller med refraktær iskemi. Død og reinfarkt var ikke signifikant lavere i PCI gruppen. Det var heller ingen signifikante forskjeller i alvorlige blødninger mellom de to gruppene (p= 0,47).

Resultater for endepunkt ved 30 dager:

	Umiddelbar PCI N=297	Konservativ N=300	P-verdi
<i>Primært endepunkt</i>	4,4%	10,7%	0,004
<i>Død</i>	3,0%	4,7%	0,40
<i>Reinfarkt</i>	1,3%	2,0%	0,75
<i>Refraktær ischemi</i>	0,3%	4,0%	0,003

Pasient karakteristika var balansert mellom gruppene. Tiden fra symptomstart til innleggelse var 120 min (IQR 75-196). Tiden fra innleggelse til mottatt trombolysedose var 42 min (30-61min).

Tiden som ble brukt i gjennomsnitt (SD) i de ulike ledene i min:

	Umiddelbar PCI N=298	Konservativ N=300	P-verdi
<i>Angiografi (antall pasienter)</i>	289 (97,0%)	107 (35,7%)	
<i>Trombolysedose-> innleggelse PCI-senter</i>	110 (80-141)	180 (130-253)	<0,0001
<i>Transport til PCI-senter</i>	55 (35-80)	60 (35-90)	0,48
<i>Innleggelse PCI-senter-> Angiografi</i>	15 (10-30)	20 (10-40)	0,39
<i>Varigheten av angiografi/PCI</i>	50 (30-62)	44 (30-64)	0,32

Konklusjon: Studien konkluderer med at trombolysedose med umiddelbar PCI er en bedre reperfusjons behandling en konservativ behandling med rescue PCI ved behov.

GRACIA-1 (18) studerte om post-trombolytisk behandling med etterfølgende stenting eller trombolyse med konservativ behandling var beste reperfusjonsstrategi hos STEMI pasienter.

500 pasienter deltok i studien. Alle pasientene mottok trombolyse og ble deretter randomisert til 2 grener. Enten konservativ behandling eller invasiv behandling med eventuell stenting. Den invasive behandlingen skulle startes innen 24 timer etter trombolyse behandling. Det primære kombinerte endepunkt var død, ikke dødelig reinfarkt og ischemi induisert revaskulering ved et 1 år.

Trombolyse ble gitt innen 2 timer fra symptomstart hos 37% av pasientene i den invasive gruppen versus 38% i den konservative gruppen. Trombolyse ble gitt mellom 2-6 timer etter symptomstart hos 56% i invasive gruppen versus 55% i konservative gruppen. Angiografi ble gjort i gjennomsnitt på 19,6 timer etter symptomstart i den invasive gruppen, i gjennomsnitt 16,7 timer etter infusjon av trombolyse.

252 pasienter ble randomisert til konservativ behandling og 248 pasienter til invasiv behandling. Av pasientene i den invasive gruppen var det 199 pasienter som fikk stenting av den rammede coronararterien. 49 pasienter var ikke egnet for stenting av den rammede coronararterien. 3 fikk stenting av andre coronararterier en den rammede. 6 pasienter ble behandlet med CABG. 51 pasienter i den konservative gruppen fikk stenting før utskrivelse.

I løpet av sykehusoppholdet var det samme grad av død og reinfarkt i begge grupper. Revaskulering pga spontan tilbakevending av iskemi var fem ganger høyere i den konservative gruppen ($p < 0,0001$). Alvorlige blødningskomplikasjoner var det ingen forskjell i mellom gruppene. Sykehusoppholdene var kortere i den invasive gruppen. Det var ingen store forskjeller i den kombinerte hendelsen av død, reinfarkt og iskemi drevet revaskulering mellom gruppene innen 30 dager. Primært endepunkt ved 1 år var signifikant lavere i den invasive gruppen ($p = 0,0008$). Dødeligheten og reinfarkt var ikke signifikant lavere i den invasive gruppen ved 1 år ($p = 0,07$).

Resultater:

	Invasiv N=248	Konservativ n= 251	P-verdi
<i>Død innen 1 år</i>	9 (4%)	16 (6%)	0,16
<i>Reinfarkt innen 1 år</i>	9 (4%)	15 (6%)	0,22
<i>Død eller reinfarkt innen 1 år</i>	17 (7%)	29 (12%)	0,07
<i>Revaskulering innen 1 år</i>	9 (4%)	30 (12%)	0,001
<i>Reinnleggelse pga ischemi innen 1 år</i>	37 (15%)	62 (25%)	0,006
<i>Primært endepunkt: død, reinfarkt eller revaskulering innen 1 år.</i>	23 (9%)	51 (21%)	0,0008

Konklusjon: GRACIA-1 konkluderer med at post-trombolyse med eventuell stenting er trygt og kan være fordelsmessig. Dette fordi det reduserer antall revaskuleringer og bedrer det kliniske resultatet ved 1 år.

NORDISTEMI (20) er en pågående studie som gjennomføres i Norge. Den sammenligner PCI og konservativ behandling etter mottatt trombolyse. Pasienter som blir inkludert i studien, har hatt STEMI med en varighet under 6 timer og en transportavstand på over 90 min til PCI-senter. I NORDISTEMI har det blitt gitt pre-hospital trombolyse til 52% av pasientene. Studien ser ut til å få en lengre transportavstand enn de andre studiene med median på 155 km og en maksimal transportavstand på 396 km fra første medisinske kontakt til PCI-senter. Studien har randomisert totalt 266 pasienter. Det primære kombinerte endepunktet for studien er død, reinfarkt, slag og ny iskemi løpet av et år. Resultater fra studien forventes publisert sommeren 2009.

3.3 Registerstudier

I Sverige ble det gjennomført en **register studie av the register of information and knowledge about swedish heart intensive care admissions (RIKS-HIA)**. (21) I studien sammenlignet man 3 reperfusjons strategier ved STEMI: pre-hospital thrombolysis (PHT), in-hospital thrombolysis (IHT) og primær PCI.

Det var totalt registrert 39 192 STEMI ved alle aldre mellom 1999 og 2004 i RIKS-HIA. Av disse var det 26 205 pasienter som mottok reperfusjonsbehandling (66,9%). Primær PCI ble brukt hos 7084 (18,2%), PHT hos 3078 (8,3%) og IHT hos 16 043 (41,3%). Pasienter som fikk PHT eller primær PCI var yngre, oftere menn, røyket mer, hadde sjeldnere hjertesvikt, tok mindre diuretika sammenlignet med pasienter i IHT gruppen.

Median tiden fra symptomstart til behandling var 120 min i PHT gruppen, 167 min for pasientene som mottok IHT og 210 min for pasientene som fikk primær PCI. Rescue PCI var indikert i de tilfellene hvor trombolyse ikke resulterte normalisering av EKG og hvis pasientene hadde vedvarende smerter etter 60 til 90 min. Rescue PCI ble utført 2,5 ganger oftere blant PHT pasienter sammenlignet med pasienter som fikk IHT. Revaskulering etter 2 uker ble gjort hos nesten halvparten av PHT pasientene og en tredje del av pasientene i IHT gruppen.

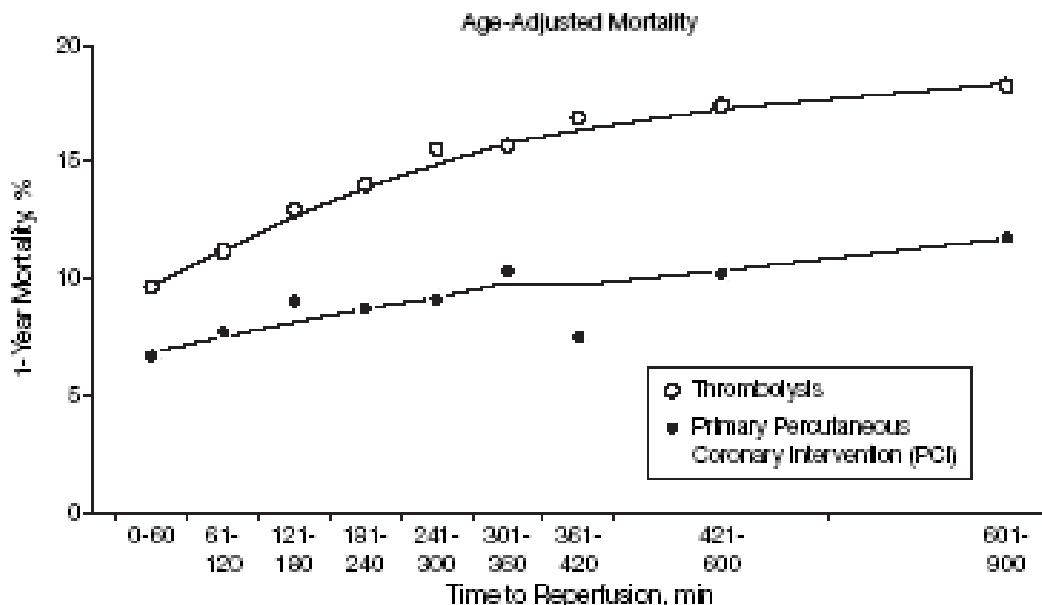
Median tiden for sykehusopphold var 2 dager kortere ved behandling med PCI sammenlignet med IHT og 1 dag i forhold til PHT. Dette holdt seg fortsatt signifikant etter man hadde tatt i betraktning forskjellen i pasient karakteristika. Ved PCI var det færre reinfarkt i sykehus og færre reinnleggelser for akutt myokardinfarkt sammenlignet med IHT løpet av det første året. Reinfarkt i sykehus hadde en justert odds ratio på 0,64 når man sammenlignet PCI og PHT.

Ved PCI var justert dødelighet løpet av 7 dager, 30 dager og 1 år lavere enn ved IHT. PHT hadde lavere dødelighet enn IHT ved 30 dager og 1 år. PCI hadde igjen lavere dødelighet enn PHT ved 30 dager og 1 år.

	IHT	PHT	Primær PCI
<i>30 dagers mortalitet</i>	11,4%	7,6%	4,9%
<i>1 års mortalitet</i>	15,9%	10,3%	7,6%

Den var en vedvarende relasjon mellom forsinkelse av start av behandling og effekten av de ulike reperfusjons strategiene ved alder standardisert 1 års overlevelse. Trombolyse hadde en brattere stigning av dødelighet de første 6 timene enn PCI. Løpet av de to første timene var det en absolutt differanse 2% i dødelighet, etter 6 til 7 timer var differansen 6-7%. Først etter 7 timers forsinkelse hadde PCI samme alders justert dødelighet som trombolyse gitt innen 2 timer fra symptomstart.

Konklusjon: Registerstudien konkluderer med at ved ikke selekterte pasienter med STEMI er primær PCI et bedre behandlings alternativ for reperfusjon enn PHT og IHT. PCI reduserte antall reinnleggelser, gav kortere sykehusopphold, færre reinfarkt og lavere dødelighet. Studien konkluderer også med at PHT kanskje har sammenlignbare resultater med PCI hvis trombolyse kan gis innen 2 timer fra symptomstart og transport tiden til nærmeste PCI-senter er over 4 timer.

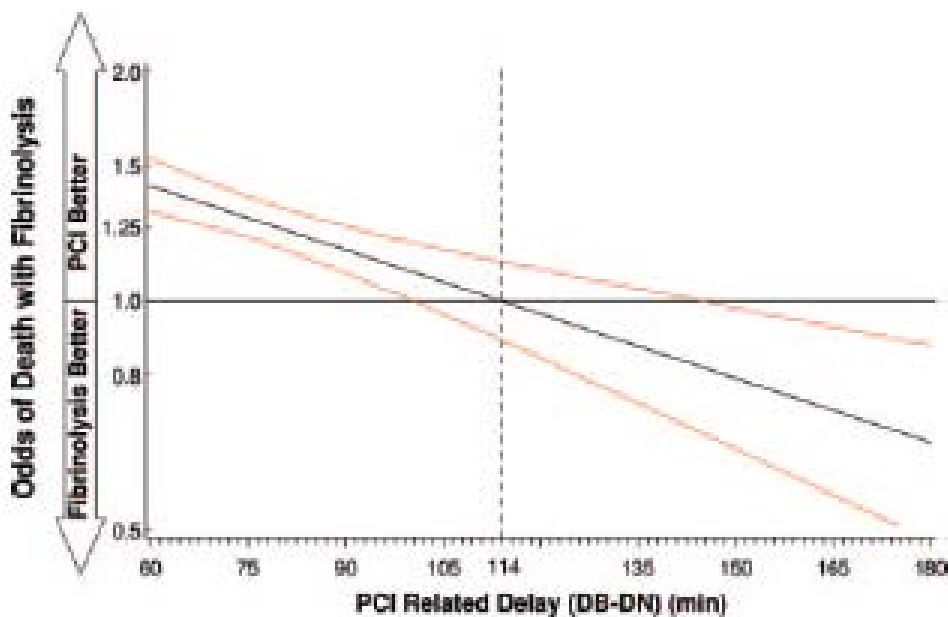


	0-60	61-120	121-180	181-240	241-300	301-360	361-420	421-600	601-900
Thrombolysis									
No. of Deaths	122	603	603	332	239	159	121	196	139
Total No. of Patients	1248	4376	3689	2199	1438	946	658	1061	703
Primary PCI									
No. of Deaths	7	61	81	50	43	37	17	41	31
Total No. of Patients	126	895	1126	776	567	453	282	458	332

I en studie av **NRMI registeret i USA** (22) studerte man om lengre DB-DN tid ville øke dødligheten ved STEMI og derfor redusere effekten av PCI behandling. DB var definert som door-to-balloon og DN var definert som door-to-needle. Door var definert som døren ved det første sykehuset som mottok pasienten. Needle er når pasienten mottar den trombolytiske behandlingen. Balloon er når pasienten mottar PCI behandlingen på PCI-senter. DB-DN tiden ble beregnet ved å subtrahere median tiden i DN fra median tiden i DB, som uttrykker den PCI relaterte forsinkelsen.

I studien ble det brukt data fra 192 509 pasienter fra 645 NRMI sykehus. For at en kunne inkludere en pasient i studien måtte pasienten ha STEMI enten med ST heving eller venstre grenblokk på EKG og det måtte være mindre enn 12 timer siden symptomstart. Pasientene måtte videre enten motta PCI eller trombolyse som primær behandling. DB-DN tiden ble beregnet for hvert enkelt sykehus og kategorisert i 4 kategorier: <60min, 60-89 min, 90-120 min, >120 min.)

PCI ble utført hos 65 600 pasienter og trombolyse hos 126 909 pasienter. Middelveien for DB-DN var $77,8 \pm 23,5$ min. Dødligheten økte med at DB-DN tiden økte ($P < 0,001$). For hver gang DB-DN økte med 30 min var det ca 10% økning i relativ risiko for død ($P < 0,001$). I den totale kohort av de 192 509 pasienter var den multivarierte odds for død identisk ved trombolyse behandling og PCI når det var en PCI relatert forsinkelse på 114 min ($P < 0,001$). Overskred forsinkelsen til PCI 114 min ble trombolyse beregnet som den beste behandlingen.



Det var en rekke faktorer som kunne forskyve tidsgrensen for når den ene behandlingen var mer eller mindre gunstig en den andre. Disse faktorene var tid fra smertedebut, tiden til PCI kunne utføres, alder og infarktlokalisasjon. For eksempel ble fordelene ved PCI borte ved 71 min forsinkelse hos pasienter < 65 år sammenlignet med 155 min hos pasienter som var ≥ 65 år. Ved anteriort myokard infarkt var PCI og trombololyse behandling identisk ved 115 min, sammenlignet med 112 min ved ikke anteriort myokard infarkt. Hos pasienter med symptomer som har vart ≤ 120 min blir fordelene med PCI tapt etter 94 min, sammenlignet med pasienter som har hatt symptomer > 120 min hvor fordelene først blir borte etter 190 min.

Konklusjon: Studien av NRMI registeret konkluderer med at jo mer DB-DN tiden øker, jo mer faller fordelene ved PCI i forhold til trombololyse med tanke på dødelighet. Hvor denne grensen går for når fordelene med PCI blir borte, avhenger av pasient karakteristika.

4. Diskusjon

PRAGUE-2, DANAMI-2 og AIR-Pami var alle randomiserte studier som sammenlignet transport av pasienter til primær PCI versus trombolyse på det lokale sykehuset. DANAMI-2 hadde det største pasient materiale med 1572 pasienter. PRAGUE-2 studien inneholdt 850 pasienter og AIR-PAMI 138 pasienter. I PRAGUE-2 var transport varigheten i spekteret mellom 48 ± 20 min og tiden fra randomisering til reperfusjon var 97 ± 28 min i PCI gruppen. Transportavstanden overskred i ingen tilfeller 120 km. I DANAMI-2 var medianen for transportvarigheten 32 min i PCI gruppen. Median fra når pasienten ble randomisert ved det lokale sykehuset til pasienten ankom til PCI senteret var 67 min. Transportavstanden overskred i ingen tilfeller 150 km. I AIR-Pami var median transportvarighet 26 min og medianen for transport tid fra akuttmottak til reperfusjonsbehandling var 155 min. Alle tre studiene benyttet et kombinert endepunkt der man så på alvorlige kliniske utfall etter 30 dager. Det kombinerte endepunktet inkluderte død, reinfarkt og hjerneslag. Alle studiene fant et signifikant fall i det kombinerte endepunkt unntatt Air-PAMI. Død etter 30 dager gav ikke signifikant fall verken i DANAMI-2 ($p=0,35$) eller PRAGUE-2 ($p=0,12$). PRAGUE-2 studien konkluderer med at trombolyse og PCI er like god behandling når behandlingen gis innen 3 timer fra symptom start. PCI burde være første valg når symptomene har vart i mer enn 3 timer selv om transporten til PCI senteret forsinker behandlingsstarten ytterligere. DANAMI-2 og AIR-Pami konkluderer begge med at PCI er den beste behandlingen av STEMI selv om det blir en forsinkelse i behandlingsstart. Det bør merkes at alle studiene har relative korte transportavstander. Dette gjør det vanskelig å si om PCI fortsatt er beste behandling hvis transport avstanden blir betydelig lang.

SIAM-3, GRACIA-1, CARESS-in-AMI og CAPITAL-AMI sammenlignet alle delvis den samme reperfusjons strategien. Enten å gi pasienten trombolyse med etterfølgende transport til umiddelbar PCI eller trombolyse med konservativ behandling. De som var i den konservative gruppen skulle få rescue PCI på indikasjon. Tiden for det primære kombinerte endepunktet varierte en del studiene i mellom. CARESS-in-AMI hadde et primært endepunkt etter 30 dager, SIAM-3 og GRACIA-1 hadde etter 6 mnd og CAPITAL-AMI etter 1 år. Transportavstanden i SIAM-3 var maksimalt 35 km. CAPITAL-AMI hadde en median tid fra randomisering til PCI på 95 min. Transporttiden til umiddelbar PCI var 55 min i CARESS-in-AMI. Dette er relativt korte transportavstander til PCI senter. I GRACIA-1 var i gjennomsnitt tiden fra symptomstart til angiografi ble utført 19,6 timer. Alle 4 studiene var enige om at det

primære kombinerte endepunktet ble redusert ved behandling med trombolyse med etterfølgende umiddelbar transport til angiografi og PCI sammenlignet med trombolyse alene. Kombinasjonen PCI og trombolyse reduserte derimot ikke signifikant antall tilfeller av død eller reinfarkt i forhold til konservativ behandling. Hovedårsaken til det reduserte primære kombinerte endepunktet var redusert antall senere iskemiske hendelser. Det var heller ingen signifikant forskjell mellom behandlings strategiene når det gjaldt antall alvorlig blødning tilfeller. Studiene konkluderer med at trombolyse alene er en dårligere reperfusjonsstrategi enn trombolyse kombinert med PCI.

I register studien RIKS-HIA studerte man tre ulike reperfusjons strategier, pre-hospital thrombolysis (PHT), in-hospital thrombolysis (IHT) og primær PCI. Mye av den samme problemstillingen ble undersøkt i register studien av det amerikanske NRMI. Her ble det studert om lengre DB-DN tid ville øke dødeligheten ved STEMI og derfor redusere effekten av PCI behandling. DB var definert som door-to-ballon og DN som door-to-needle. DB-DN tiden ble beregnet ved å subtrahere median tiden i DN fra median tiden i DB. Det deltok 26 205 pasienter i RIKS-HIA og 192 509 pasienter i NRMI. I NRMI var median tiden fra symptom start til behandling 120 min i PHT gruppen, 167 min for pasientene som mottok IHT og 210 min for pasientene som fikk primær PCI. For NRMI var middelveiden for DB-DN $77,8 \pm 23,5$ min. Begge studier konkluderer med at PCI reduserer dødeligheten for pasienter med STEMI. I RIKS-HIA mener de at PHT kanskje har sammenlignbare resultater med PCI hvis trombolyse kan gis innen 2 timer fra symptomstart og transport tiden til nærmeste PCI-senter er over 4 timer. I NRMI sier de at den multivarierte odds for død er identisk ved trombolyse og PCI når den PCI relaterte forsinkelsen var på 114 min. Overskrider forsinkelsen til PCI 114 min blir trombolyse beregnet som den beste behandlingen. Denne grensen varierer noe etter personkarakteristika. Hvilken av studiene som har rett er vanskelig å si, men NRMI hadde et større pasient materiale.

5. Konklusjon

PCI er trolig beste reperfusjonsbehandling av pasienter med STEMI. Dette gjelder selv om man tar i betraktning at behandlingen blir forsinket ved at pasientene må transporteres til et PCI-senter. Kombinert trombolyse med etterfølgende umiddelbar PCI ser ut til å være et bedre behandlingsalternativ enn trombolyse med konservativ behandling. Derimot er det ingen signifikant forskjell mellom disse to strategiene når det gjelder død og reinfarkt. Det er verdt å merke seg at transportvarigheten i alle studiene har vært relativt kort med tanke på norske forhold og det er vanskelig å si om PCI behandlingen opprettholder sine gode resultater hvis transportvarigheten blir enda lenger. Det trengs flere studier med lengre transportavstander for å avklare problemstillingen. Resultater fra studier som NORDISTEMI og STREAM (23) kan trolig være med å oppklare problemstillingen ytterligere da disse trolig vil få lengre transportavstand .

6. Acknowledgments

Takk til overlege dr. med Sigrun Halvorsen for god hjelp og veiledning med prosjektoppgaven. Takk til professor Harald Arnesen for nyttige tilbakemeldinger ved sensur.

7. Litteraturhenvisninger

1. Wiseth R, Gundersen T, Halvorsen S, Nordrehaug JE, Steigen T, Myhre Kurt I. PCI ved akutt hjerteinfarkt, Oslo: SINTEF, 2002.
2. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2945
3. Kumar V, Cotran R, Robbins S. Robbins basic pathology. 7 utg. Saunders, 2003.
4. Næss O. Sykdomslære og patologisk anatomi. 4 utg. Vet og Viten as, 2002.
5. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-2538
6. Camm AJ, Bunce NH. Cardiovascular disease I: Kumar P, Clark M. Clinical Medicine. 6 utg. Elsevier Saunders, 2005: 725-871.
7. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:634-41
8. Stakkestad JA, Åsberg A. Brukerhåndbok klinisk kjemi. 3 utg. Haugesund: Akademisk Forlag AS, 2004
9. Thaler MS. The only EKG book you'll ever need. 4 utg. Lippincott Williams and Wilkins, 2003.
10. Rune Wiseth. Hjerte- og karsykdommer. I: Vilberg A. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, 2004: 275-287

11. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M, Leddy D, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:417-24
12. Sand O, Sjaastad ØV, Haug E. *Menneskets fysiologi*. 1.utg. Gyldendal Norsk Forlag AS, 2001.
13. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, Dimopoulos K, Manari A, Gaspardone A, Ochala A, Zmudka K, Bolognese L, Steg PG, Flather M. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008;371:559-68
14. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, Stasek J, Formanek P, Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction, Final results of the randomized national multicentre trial- PRAGUE-2. *Euro Heart J* 2003;24:94-104.
15. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-42
16. Grines CL, Westerhausen DR, Grines LL, Hanlon JT, Logeman TL, Niemela M, Weaver WD, Graham M, Boura J, O'Neil WW, Balestrini C. A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1713-9
17. Halvorsen S, Myhre KI, Steigen T, Nordrehaug JE, Gundersen T, Wiseth R. Primær angioplastikk eller trombolytisk behandling ved akutt hjerteinfarkt?. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003;123:152-5

18. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1045-53
19. Arentz-Hansen C, Moen K. *Legevakt-håndboken*. 3 utg. Gyldendal Norsk Forlag, 2007.
20. Bøhmer E, Arnesen H, Abdelnoor M, Mangschau A, Hoffmann P, Halvorsen S. The NORwegian study on District treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction (NORDISTEMI). *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2007;41:32-38
21. Stenestrand 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;296:1749-1756
22. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza JP, Antman EM, Cannon CP, Gibson CM. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: Implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006;114:2019-2025
23. <http://www.uofaweb.ualberta.ca/vigour//pdfs/CVC%20Cardiac%20Chronicle%20Fall%202007.pdf>