

# En gjennomgang av Salten-pasienter med ST-elevasjonsinfarkt i perioden 2005-2006

5.årsoppgave i Stadium IV - medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø.

**Marie Renée Lien MK 02 og Renate Torstensen MK 02**

**Veileder overlege Anders Hovland, Med Avd, NLSH, Bodø/amanuensis UiT,**

**Bodø, 1 Mars – 15 September 2007**

<b>Resymé</b>	3
<b>Introduksjon</b>	4
<b>Metode</b>	8
<i>Godkjenningprosessen</i>	8
<b>Resultater</b>	9
<i>Alders- og kjønnsfordeling</i>	9
<i>EKG forandringer</i>	9
<i>Trombolytisk behandling</i>	9
<i>Tidsaspekter</i>	9
<i>Invasiv utredning og revaskularisering</i>	10
<i>Mortalitet</i>	10
<i>Tabeller</i>	11
<b>Diskusjon</b>	14
<i>Alders- og kjønnsfordeling</i>	14
<i>EKG forandringer</i>	14
<i>Trombolytisk behandling, fordeling intrahospitalt vs prehospitalt</i>	14
<i>Tidsaspekter</i>	16
<i>Årsak overflytting UNN</i>	17
<i>Mortalitet</i>	19
<i>NLSH Bodøs praksis vurdert mot gjeldende internasjonale retningslinjer</i>	19
<b>Konklusjon</b>	23
<b>Referanser</b>	25

*Bakgrunn* Akutt ST-elevasjons infarkt er en livstruende tilstand som krever rask behandling. Mange forskningsmiljøer har jobbet med problemstillingen trombolyse eller PCI som revaskulariseringsstrategi. Akutt PCI er under like tidsforhold å foretrekke fremfor trombolyse. Nord-Norges geografi medfører at en stor del av infarktpasientene ikke vil nå invasivt senter innen tidsvinduet for primær PCI. Vi ønsket derfor å analysere tidsforsinkelser i ulike deler av kjeden, og se på hvordan problemstillingen rundt trombolyse, PCI eller begge deler løses i Salten-området.

*Material/metode* Vi gjorde en retrospektiv studie hvor vi analyserte data fra hele behandlingkjeden fra start av symptomer til prehospital eller intrahospital trombolyse hos alle Salten-pasienter med ST-elevasjonsinfarkt i perioden 2005-2006. Vi innhentet data vedrørende: Demografi, EKG forandringer, tidsaspekter (tid for symptomdebut, ankomst sykehus, tid for pre- eller intrahospital trombolyse). Videre kartla vi årsak til overflytning UNN.

*Resultater* Kvinnene utgjorde 27 % og var i snitt 7 år eldre enn mennene. I alt 70 av til sammen 100 pasienter fikk trombolyse, hvorav 31 % fikk det prehospitalt. Median tid fra symptomstart til prehospital trombolyse var 2t og 7min, mens median tid til intrahospital trombolyse var 3t og 10min. Median tid til trombolyse etter ankomst sykehus var 30 min. De vanligste årsaker for overflytting til invasivt senter var rutinemessig PCI i forløpet av vellykket trombolyse (40 %), primær PCI (30 %) og rescue-PCI (27 %).

*Konklusjon* Våre funn viser at pasienter med ST elevasjons infarkt i Salten-regionen får rask reperfusjonsbehandling med trombolyse før de overføres for angiografi og PCI i Tromsø. Internasjonale retningslinjer kan vanskelig overføres til nordnorske forhold, grunnet store transportavstander og klimatiske forhold. Data fra vår undersøkelse samsvarer med tall fra liknende undersøkelser, men viser også at det enda er tid å vinne på å koordinere akuttbehandling ved ST-elevasjonsinfarkt bedre.

## Introduksjon

Hjerteinfarkt er en hyppig årsak til innleggelse i sykehus. Årlig får ca 12000 personer her i landet diagnosen akutt hjerteinfarkt (1). Patogenesen ved akutt koronar sykdom (ACS) er oftest nyoppstått trombe i en koronararterie på grunn av ruptur eller erosjon i et aterosklerotisk plakk. Endotelial skade og dysfunksjon resulterer i transmigrasjon av leukocytter fra sirkulasjonen inn i arteriens intima, og sammen med migrasjon av glatt-muskelceller fra media til intima initierer dette dannelsen av et atherom eller atherosklerotisk plakk. Atherosklerotiske plakk kan forårsake progressiv innsnevring av koronararterier som kan føre til ischemi. Ved ST-elevasjonsinfarkt (STEMI) er årsaken ofte en akutt trombotisk okklusjon i en koronararterie som ikke har noen hemodynamisk signifikant stenose i utgangspunktet. Når en slik okklusjon skjer, vil den plutselige rupturen, erosjonen eller fissuren i et tidligere ikke obstruktivt plakk være et potent stimulus for plateaggregering og trombedannelse. Dersom stimuli er stort nok vil dette kunne medføre totalokklusjon (2,3).

Spekteret av ACS innebefatter myokardinfarkt med ST-elevasjon (STEMI), myokardinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI) og ustabil angina. Ved ustabil angina og NSTEMI er tromben subokkluderende, og behandlingen er antitrombotisk med plakkstabiliserende medikamenter. Ved STEMI er den infarktrelaterte arterien totalokkludert og det er avgjørende for et godt behandlingsresultat at den okkluderte koronararterien åpnes så raskt og så komplett som mulig (4).

Mekanisk reperfusjon med koronar angioplastikk (percutan coronar intervensjon – PCI) og farmakologisk oppløsning av tromben med fibrinolytiske medikamenter (trombolyse) er alternative behandlingsmetoder i startfasen, selv om de fleste pasienter som får primær trombolyse senere i forløpet gjennomgår koronar angiografi og eventuelt PCI. Primær PCI er mekanisk rekanalisering av den okkluderte koronararterie uten at fibrinolytisk behandling er gitt på forhånd. Redningsangioplastikk (rescue-PCI) er angioplastikk etter ikke-vellykket trombolytisk behandling. Vellykket trombolyse er vanligvis definert som

mer enn 50 % tilbakegang av ST-segmentet i løpet av 45-60 minutter etter at trombolyse er gitt, parallelt med tilbakegang av symptomer. Mislykket trombolyse defineres som fortsatte brystmerter eller manglende ST-tilbakegang 45-60 minutter etter administrering av trombolyse (5). Fasilitert angioplastikk er planlagt angioplastikk etter forbehandling med trombolytika. Prehospital trombolyse (PHT) er fibrinolytisk behandling gitt før ankomst sykehus

Mange studier har de senere år sammenliknet de to behandlingalternativene for pasienter med STEMI og de viser at primær PCI gir lavere risiko for død, re-infarkt, hjerneslag og persisterende myokardiskemi (Prague-1 (6), Prague-2 (7), Danami-2 (8), Gusto-2b (9), Pami (10) og C-port (11)). En metaanalyse av 23 studier som sammenligner primær PCI med trombolyse ved STEMI finner bedret overlevelse ved primær PCI (12). Den europeiske hjertelegeforeningen (the European Society of Cardiology) har laget nye retningslinjer for bruk av PCI ved STEMI (13). Disse anbefaler at pasienter med STEMI som innen 12 timer etter symptomdebut ankommer et sykehus som tilbyr PCI, får PCI framfor trombolyse. Dersom pasienten kommer til et sykehus som ikke tilbyr PCI er *tidsaspekt* fra symptomdebut til ankomst sykehus det avgjørende. Dersom det har gått *under* tre timer fra symptomdebut til pasienten ankommer sykehus, og det ikke foreligger kontraindikasjoner, anbefales trombolyse. Om trombolysen er vellykket anbefales likevel snarlig overførsel til PCI-senter for angiografi. Dersom trombolysen er mislykket (fortsatte smerter eller manglende tilbakegang i EKG) anbefales rask overflytting til PCI-senter for rescue-PCI. Nyten av rescue-PCI etter mislykket trombolyse er godt dokumentert (14). Om pasienten ankommer sykehus *senere* enn tre timer etter symptomdebut anbefales direkte overførsel til PCI-senter uten å gi trombolyse initialt (13). *Dette til tross for forsinkelsen som transport videre til PCI-senter vil innebære.* Resultatene i flere studier er signifikant reduksjon i primære endepunkt som død, reinfarkt og slag 30 dager etter primær PCI, trass den transportforårsakede forsinkelsen. En studie måtte sågar avbrytes grunnet 2,5 ganger økt mortalitet i trombolysgruppen (7). Uansett strategi er *tiden* en avgjørende faktor, og det er avgjørende for et godt behandlingsresultat at den okkluderte koronararterien åpnes så komplett og raskt som mulig (15,16). Trombolytisk behandling har den store fordel framfor primær

angioplastikk at den kan gis ved alle sykehus og også prehospitalt. Man kan derved oppnå en raskere reperfusjon av arterien enn ved intervensjon etter lang transport. Ved trombolytisk behandling er tidsaspektet kritisk, det er størst sjanse for åpning av arterien og lavere mortalitet ved tidlig behandling (17). Studier har vist at ved prehospital trombolyse (PHT) kan behandlingen startes 33 - 130 minutter tidligere enn i sykehus, og sammenlignet med trombolytisk behandling i sykehus viser en metaanalyse 17 % lavere mortalitet ved PHT (18).

Nordlandssykehuset Bodø (NLSH Bodø) er lokalsykehus for Salten (ca 75000 pasienter) og mottar pasienter med akutt hjerteinfarkt. Det er mulighet for å gi trombolyse prehospitalt og intrahospitalt. PHT gies foreløpig av kommuneleger i denne regionen, alle kommuneleger er sjekket ut for å gi slik behandling, og alle ambulanser har 12-avlednings EKG som kan sendes direkte til akuttmottak i Bodø. Det jobbes nå med opplæring av ambulanspersonell slik at disse i løpet av høsten 2007 kan administrere PHT. NLSH Bodø tilbyr ikke PCI og Helse Nords eneste PCI tilbud er ved Universitetssykehuset i Nord Norge (UNN). Avstanden i luftlinje fra NLSH Bodø til UNN er 32 mil. Inntil høsten 2006 var det variabel beredskap ved PCI laben UNN, men fra høsten 2006 har en fått døgnberedskap. Hvorvidt pasienter i Bodø kan overflyttes direkte til PCI eller til rednings PCI avhenger derfor av kapasitet ved UNN, tilgjengelighet av ambulansfly samt værforhold.

Vår opprinnelige prosjektittel var ”Tid fra Symptomdebut til PCI ved UNN.” For å kvalitetssikre hjerteinfarktomsorgen i et sykehusområde er det viktig å kartlegge forsinkelsene fra symptomdebut til endelig behandling (PCI) blir gitt. Vi ønsket å kartlegge hvor tidsforsinkelsene lå, og siden forsøke å diskutere eventuelt mulige forbedringer. Innledende data om pasientene skulle hentes i Bodø (demografiske data, EKG-funn, tidsaspekter og årsak overflytning UNN). Data om transporttid skulle hentes fra AMK UNN hvor vi har etablert samarbeid, og data for PCI tidspunkt skulle hentes fra Lab på Hjertemedisin (også her har vi etablert samarbeid). Etter en lang ankeprosess har vi enda ikke fått noe klarsignal fra SHDIR for å få hente pasientdata på tvers av foretaksgrensene, vi presenterer derfor i første omgang Bodø-dataene.

Vi ønsket derfor i det følgende å gi en presentasjon av behandlingen av pasienter med akutt STEMI innlagt NLSH Bodø i perioden 2005-2006. Vi kartla hele behandlingsskjeden fra start av symptomer til prehospital eller intrahospital trombolyse. Var demografiske data i overensstemmelse med landsgjennomsnittet for øvrig? Hvilke EKG forandringer dominerte? Hvor mange pasienter fikk trombolyse, og hvor ofte ble denne behandlingen gitt prehospitalt? Hvor lang tid tok det fra symptomdebut til trombolyse blir gitt? Oppnådde man tilfredsstillende reperfusjon etter trombolytisk behandling? Ble pasientene overført til UNN i akuttfasen, og hva er den vanligste årsak til overflytting? Vi studerte også 30 dagers mortalitet. Avslutningsvis så vi på i hvilken grad praksisen for behandling av STEMI ved NLSH Bodø er i tråd med gjeldende internasjonale retningslinjer.

## **Metode**

Alle pasienter med STEMI (definert ut fra EKG funn) og diagnosekode I21-I23 (ICD 10) som ble innlagt ved NLSH Bodø i perioden 1.1.2005 til 31.12.2006 og som ble overflyttet til UNN ble inkludert i studien. Pasientene ble hentet fra journalsystemet (DIPS) og ble selektert ut fra diagnose/overflytning til UNN ved hjelp av database verktøyet Qlikview (19). Inneliggende pasienter som utviklet hjerteinfarkt under oppholdet, ble ekskludert. Registreringen ble gjort retrospektivt ut fra opplysninger hentet fra journal i DIPS. Følgende data ble innhentet på bakgrunn av journalnotater i DIPS: Demografiske data (alder og kjønn), EKG-forandringer, tidspunkt for symptomdebut, tid for trombolyse (prehospitalt eller intrahospitalt), tid for ankomst sykehuset, årsak til overflytning til invasiv utredning ved UNN samt 30-dagersmortalitet. Alle data ble lagt inn i en anonymisert database i regnearket Excel og det ble gjort statistiske analyser i SPSS for Windows (SPSS 14.0, Chicago Illinois, USA).

### **Godkjenningsprosessen**

Prosjektet er godkjent av avdelingsledelsen ved Medisinsk Avdeling i Bodø.

Prosjektet er godkjent av REK-Nord i sin opprinnelige form under forutsetning av godkjenning fra SHDIR. Prosjektet er godkjent av Personombudet for forskning, NSD, under forutsetning av godkjenning fra REK og SHDIR.

SHDIR har foreløpig ikke godkjent at vi følger pasientdata ”på tvers” av foretaksgrenser. Vi har påklaget denne avgjørelsen og saken er nå til ny vurdering i SHDIR og deretter eventuelt til endelig vurdering i departementet, vi planlegger å hente ut alle data fra UNN dersom vi får godkjenning fra departementet.



## **Resultater**

### ***Alders- og kjønnsfordeling***

Totalt 100 pasienter ble inkludert i studien. Gjennomsnittsalder ved innleggelse var 60 år, median alder var 61 (variasjonsbredde 35 - 90 år). Kvinnene utgjorde 27 % av pasientene og var gjennomsnittlig sju år eldre enn mennene (tabell 1).

### ***Ekg forandringer***

ST-elevasjoner er hyppigst med 94 %, mot kun 4 % med venstre grenblokk. Andelen ST-elevasjoner og venstre grenblokk fordeler seg likt mellom kvinner og menn (tabell 2).

### ***Trombolytisk behandling***

70 av 100 pasienter fikk trombolyse (22 prehospitalt og 48 intrahospitalt). 31 % av de som fikk trombolyse fikk den prehospitalt. 30 pasienter fikk ikke trombolytisk behandling. Like stor andel kvinner som menn fikk prehospital trombolytisk behandling (tabell 3).

### ***Tidsaspekter***

Median tid fra symptomdebut til ankomst sykehus var 3 timer. Totalt for begge kjønn var median tid fra symptomdebut til prehospital trombolyse 2 timer og 7 min. Kvinnene fikk prehospital trombolyse 2 timer og 2 min senere enn menn. Median tid fra symptomdebut til intrahospital trombolyse ble gitt var 3 timer og 10 min. Etter ankomst sykehus, tok det 30 min(median) før intrahospital trombolyse ble gitt, og det var ingen forskjell mellom kjønnene (tabell 4).

### ***Invasiv utredning og revaskularisering***

Alle pasientene i vår populasjon ble overført til UNN Tromsø. Det største andelen pasienter, 40 %, ble overført UNN for angiografi i forløpet av vellykket trombolyse. 30 % av pasientene ble overført for primær PCI grunnet kontraindikasjoner for trombolyse eller manglende indikasjon. Den hyppigste årsaken til at trombolyse ikke var indisert er tidsaspektet, altså for lang sykehistorie. 27 % ble overført grunnet behov for rescue PCI, og den vanligste årsaken var ikke tilfredsstillende tilbakegang av ST-elevasjonene i EKG. Kun 3 % ble overført fordi de var hemodynamisk ustabile (tabell 5).

### ***Mortalitet***

3 av de 100 pasientene døde i løpet av 30 dager etter infarkt. 2 av disse var pasienter som ble overflyttet UNN fordi de var hemodynamisk ustabile.

**Tabell 1** ALDERS- OG KJØNNSFORDELING. Antall pasienter.

	Totalt	Menn	Kvinner
Antall pasienter	100	73	27
Alder gjennomsnitt (SD)	60 (11.5)	58 (10.8)	65 (11.7)

**Tabell 2** EKG FORANDRINGER. Antall pasienter og prosentandel.

<i>Ekg forandringer</i>	Totalt	Menn	Kvinner
ST elevasjon antall	94 (94%)	68 (93%)	26 (96%)
Venstre grenblokk antall	4 (4%)	3 (4%)	1 (4%)
Annet antall	2 (2%)	2 (3%)	0 (0%)

**Tabell 3** TROMBOLYSE. Antall pasienter og prosentandel.

<i>Trombolyse</i>	Totalt	Menn	Kvinner
Prehospital	22 (22%)	16 (22%)	6 (22%)
Intrahospital	48 (48%)	38 (52%)	10 (37%)
Ikke gitt trombolyse	30 (30%)	19 (26%)	11 (41%)

**Tabell 4** TIDSASPEKTER

<i>Tidsaspekter</i>	Totalt mediantid	Menn mediantid	Kvinner mediantid
Tid fra symptomdebut til ankomst sykehus	3t00min	3t00min	3t15min
Tid fra symptomdebut til prehospitaI trombolyse	2t07min	1t55min	3t57min
Tid fra symptomdebut til intrahospitaI trombolyse	3t10min	3t10min	3t17min
Tid fra ankomst sykehus til intrahospitaI trombolyse	30min	30min	32min

**Tabell 5** ÅRSAK OVERFLYTTING UNN Antall pasienter og prosentandel

<b>Årsak overflytting UNN</b>	Totalt	Menn	Kvinner
Primær PCI	30 (30%)	19 (26%)	11 (40%)
Hemodynamisk ustabil	3 (3%)	3 (4%)	0 (0%)
Rescue PCI	27 (27%)	22 (30%)	5 (19%)
I forløpet etter vellykket trombolyse	40 (40%)	29 (40%)	11 (41%)
<b>Årsak dersom rescue PCI</b>	Totalt	Menn	Kvinner
Smerter	4 (15%)	2 (9%)	2 (40%)
Ikke tilfredsstillende tilbakegang i EKG	23 (85%)	20 (91%)	3 (60%)

## Diskusjon

### *Alders- og kjønnsfordeling*

Demografiske data i vår studie viser en medianalder på 61 år, og andelen kvinner/menn var henholdsvis 27% og 73%. En studie omhandlende akutt hjerteinfarkt fra Tidsskrift for den norske lægeforening i 2005 med data fra 17 norske sykehus hadde en median alder ved innleggelse på 72 år, mens andelen kvinner/menn var 37% mot 63% (20). Pasientene i vår studie var altså 11 år yngre enn pasientene i den nevnte studie. Vårt materiale er selektert da det ikke er en generell hjerteinfarktpopulasjon, men pasienter som overflyttes til videre invasiv utredning, og dette kan delvis forklare lavere alder. Kvinnene var der i snitt 7 år eldre enn mennene, slik var aldersforskjellen også i vår studie.

Flere studier har vist at kvinner i premenopausal alder til en viss grad er beskyttet mot akutte coronare tilstander sammenliknet med menn i samme alder. Denne beskyttelsen ser ut til å falle bort etter menopausen. Flere observasjonsstudier viser at ERT (estrogen replacement therapy) hos postmenopausale kvinner er assosiert med en 30%-50% nedgang i risiko for kardiovaskulær sykdom (21), og det er presentert ulike mulige forklaringsmodeller for dette (22,23). Uansett forklaringsmodell er våre tall konsistente med flere undersøkelser som postulerer en tidsforsinkelse til hjertesykdom hos kvinner.

### *Ekg-forandringer*

Våre data viser at en dominerende andel av pasientene hadde ST elevasjon på EKG, mens et lite mindretall hadde venstre grenblokk. Dette er i tråd med det en har funnet i de store trombolysestudiene. I en analyse gjort av Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group av 58000 pasienter har 4 % grenblokk (24). Pasienter med venstre grenblokk som manifestasjon på STEMI har imidlertid mest å vinne på reperfundierende behandling.

### *Trombolytisk behandling og fordeling intrahospitalt vs prehospitalt*

I vår studie fikk 70 pasienter trombolyse, og av disse fikk 31% prehospital trombolyse. I en studie som omhandlet prehospital diagnostikk og behandling av akutt hjerteinfarkt i Vestfold publisert i Tidsskrift for den norske lægeforening i 2004 var fordelingen PHT/IHT 58 vs 42 % (25). 84% av de som fikk PHT i Vestfold hadde STEMI verifisert på sykehus i ettertid. Det er imidlertid vanskelig å sammenligne disse tallene med våre da det jo inngår i våre inklusjonskriterier at pasienten utskrives med diagnosen STEMI. Det synes som det er potensiale for å øke andel pasienter som kan få PHT. Bodø kommune er største enkelt-kommune i Bodø, og innføring av PHT i Bodø by vil antakelig gi størst effekt på antallet som kan få PHT selv om antakeligvis tidsbesparelsen ikke vil bli svært stor.

Det fins ulike modeller for prehospital trombolytisk behandling. En kan flytte behandlingen prehospitalt ved legebemannet ambulans eller ambulanshelikopter. Den vanligste modellen er likevel overføring av EKG til sykehus hvor indremedisiner ved sykehuset tolker og avgjør om trombolytisk behandling er indisert. Ambulansepersoneell gjennomfører så behandlingen (26,27). I en undersøkelse av Hole og medarbeidere publisert i Tidsskrift for den norske lægeforening i 2005 (28) gav man opplæring i prehospital trombolytisk behandling til kommuneleger og ambulanspersoneell i åtte kommuner. Til sammen 69 pasienter fikk trombolyse i perioden 1999-2001. Av disse fikk ca 50% behandling prehospitalt, og median tid fram til behandling ble administrert var 82 minutter kortere ved prehospital administrering enn ved administrering i sykehus. En gjorde videre et estimat i etterkant og konkluderte med at ytterligere 10% kunne fått PHT. Til sammen 60% av pasientene var slik kandidater for prehospital trombolytisk behandling. En hadde imidlertid i forkant selektert ut kommunene ut fra stabil legedekning og interesse hos primærlegene, og en kan slik innvende at resultatene kan være uforholdsmessig gode grunnet dette.

I CAPTIM-studien publisert i Lancet i 2002 undersøkte man effekten av prehospital trombolyse koblet med systematisk overflytting for videre mekanisk intervensjon,

resultatene var meget oppløftende og veldig like sammenliknet med primær PCI. Det er dessuten data som impliserer at hos pasienter som kan få trombolyse svært tidlig (2-3 timer fra symptomdebut), er dette kanskje bedre enn primær PCI grunnet lavere mortalitet og insidens av kardiogent sjokk (29).

### *Tidsaspekter*

I vår studie var median tid fra symptomdebut til ankomst sykehus 3 timer. En studie som omhandlet behandling ved akutt hjerteinfarkt i Arendal hos 957 pasienter over en periode på 62 måneder publisert i Tidsskriftet i 2006 hadde en gjennomsnittstid fra symptomdebut til ankomst sykehus på 141 minutter (30). Slik ser vi at tidsforsinkelsen fra symptomdebut til ankomst sykehus ved NLSH Bodø er noe større sammenliknet med tall fra andre norske sykehus. En naturlig forklaring på dette er at de geografiske avstander fra pasient til sykehus nok i mange tilfeller er lengre i Salten-regionen enn ved andre sykehus på sør- og østlandet.

Median tid for kvinner fra symptomdebut til PHT/IHT var henholdsvis 122 og 17 min lengre sett i forhold til menn. Det ser slik ut til at det tar mye lengre tid før kvinner får prehospital trombolyse i forhold til menn, mens det for intrahospital trombolyse ikke foreligger noen signifikant forskjell. Vår studie inkluderte kun 27 kvinner, og kun 6 kvinner fikk PHT, en kan således innvende at et så lavt antall kvinner åpner for at få ekstreme verdier lett vil gi store utslag på gjennomsnittsestimater. En annen forklaring kan være at kvinner kan ha andre symptomer ved akutt hjerteinfarkt enn menn. Dette kan forsinke diagnose og behandling av kvinner med STEMI. Melberg og medarbeidere konkluderer i sin undersøkelse fra 2005 med at kvinner med akutt koronarsyndrom fikk dårligere medikamentell behandling og sjeldnere ble utredet med koronar angiografi enn menn (20).

Median tid fra ankomst sykehus til intrahospital trombolyse var i vår undersøkelse 30 minutter, og det var ingen signifikant forskjell mellom kvinner og menn. Gjeldende



retningslinjer ved NLSH Bodø anbefaler at en bør tilstrebe å administrere trombolytisk behandling innen 20 minutter fra ankomst sykehus. Det er etablert klare retningslinjer for håndtering av akutt STEMI, hvor pasientene flyttes opp til hjertemedisinsk post straks etter innkomst og etter at initial undersøkelse med EKG, infarktprøver, og anamnese med tanke på kontraindikasjoner er foretatt. Siste publiserte data fra Medisinsk avdeling i Bodø viste en median forsinkelse fra ankomst til trombolyse på 39 minutter (31) og således er tidsforsinkelsen ytterligere forkortet i 2006.

I vår undersøkelse sparte en om lag en time ved å gi trombolyse prehospitalt. Dette samsvarer med tall fra andre studier (32,33). Er dette så lite at en like godt kan avvente til en ankommer sykehus? Effekten av trombolytisk behandling er tidsavhengig med avtakende effekt med økende tid fra symptomdebut (34). Flere undersøkelser viser at ”time is muscle”, for hvert minutt som går før reperfusjon tapes myocard. Det er derfor av stor betydning at trombolytisk behandling administreres raskest mulig og i vår langstrakte landsdel vil det i de fleste tilfeller være ensbetydende med prehospitall trombolyse.

#### *Årsak overflytting UNN*

Vanligste årsak for overflytting UNN var PCI i forløpet etter vellykket trombolyse. Hva som er korrekt behandling etter en vellykket trombolyse er et uavklart spørsmål. Ut fra det kliniske forløp er det ikke så lett å avgjøre om en trombolyse har vært vellykket eller ikke. Både tilbakegang av EKG forandringer og reperfusjonsarytmier er usikre tegn. Erfaring viser at det ofte er betydelige gjenværende stenoser og obstruksjoner med tromber i årene etter såkalt vellykket trombolyse. Mye tyder på at gevinsten er stor ved å foreta en etterbehandling med PCI også etter en såkalt vellykket trombolyse. Det er etablert praksis i Bodø å sende alle pasienter med vellykket trombolyse videre til UNN for angiografi med evt PCI i forløpet. WEST-studien publisert i European Heart Journal i 2006 konkluderte med at en strategi med rask administrering av trombolytisk behandling koplet med en påfølgende rutinemessig koronar intervensjon innen 24 timer

etter initial behandling trolig ikke gir dårligere resultater enn rutinemessig primær PCI (35).

Alle pasienter oppnår ikke full reperfusjon med trombolytika, og ny okklusjon av arterien i akuttforløpet er også et problem (28,36). I vår studie ble 27% av alle pasientene, eller 39% av de som fikk trombolyse (pre – og intrahospitalt) sendt til UNN for rescue-PCI grunnet mislykket trombolyse. Studier har vist at angioplastikk etter bruk av trombolytikum er et godt behandlingsalternativ der man ikke kan tilby øyeblikkelig primær angioplastikk. Angioplastikk etter feilslått trombolytisk behandling kan utføres med rask åpning av okkludert blodåre og med lite komplikasjoner, men med noe flere blødninger enn ved primær angioplastikk (37).

Samtlige av pasientene i vår studie som ble overført UNN for primær PCI, fikk primær PCI grunnet kontraindikasjoner mot trombolytisk behandling eller manglende indikasjon pga for lang tidsforsinkelse. De fikk det altså ikke fordi primær PCI er den foretrukne behandling fremfor trombolyse. Ingen av våre pasienter ble tilbudt rask nok overflytting til UNN for primær PCI til at en kunne velge å ikke gi trombolyse først.

I følge ”Plan for behandling av pasienter med akutt koronarsyndrom i helseregion nord” skal pasienter med kjent kontraindikasjon mot trombolyse overflyttes direkte til UNN for primær PCI uten å gå via lokalsykehus. Dog er ikke dette implementert i praksis, og en slik strategi vil medføre betydelige kostnader og ressurser vedrørende transport-logistikk. I vår studie har 30 pasienter blitt lagt inn på NLSH Bodø før overflytting UNN for primær PCI. Vi har imidlertid ikke innehentet data vedrørende opplysninger om hvor pasienten befant seg ved symptomdebut og en kan slik ikke vite om dette var pasienter som kunne ha blitt transportert direkte til UNN uten å ta ”omveien” via NLSH Bodø.

### *Mortalitet*

Vår undersøkelse viste en 30 dagers mortalitet på 3%. Dette er relativt lavt sammenliknet med andre internasjonale studier som viser en 30 dagers mortalitet mellom 7% og 10 % (38). En norsk studie fra 1999 viste en sykehusmortalitet ved ti norske sykehus på 11% (39). Halvorsen og medarbeidere publiserte i 2003 en metaanalyse som tok for seg 19 studier med nesten 7000 pasienter. De fant en 30 dagers mortalitet på 7% hos de som fikk trombolytisk behandling og 5% blant de som fikk primær PCI (40). Mølstad og Andersen beskrev i Tidsskrift for den norske legeforening i 2002 at det ved sentralsykehuset i Hedmark var en betydelig reduksjon i dødelighet etter akutt hjerteinfarkt i perioden 1982-1999 (41). Hovland har ved NLSH Bodø funnet en 30 dagers mortalitet ved alle akutte hjerteinfarkt (STEMI og non-STEMI) på 15% (42). Hovedforklaringen på denne forskjellen er nok at materialet er selektert til å omfatte pasienter som videresendes til invasiv utredning, de som dør i akuttfasen er ikke med og pasienter som er for gamle eller for syke for videre invasiv utredning er også ekskludert.

### *NLSH Bodøs praksis vurdert mot gjeldende internasjonale retningslinjer*

Rask reperfusjon av den okkluderte koronararterie er hjørnesteinen i behandlingen av pasienter med akutt STEMI (16,43). Noen år tilbake diskuterte en om trombolyse eller primær PCI skulle være den foretrukne behandling. Siden har flere studier vist at PCI er overlegen trombolyse, og gjeldende internasjonale guidelines anbefaler at en pasient som ankommer sykehus senere enn tre timer etter symptomdebut bør overføres til PCI-senter så raskt som mulig *uten* at en på forhånd gir trombolytisk behandling (4). I vår studie er det åpenbart at disse guidelines ikke er implementert ved NLSH Bodø. Så godt som alle STEMI-pasienter uten kontraindikasjoner får trombolyse før overflytting UNN. Dog er det lokal enighet i regionen om at STEMI pasienter bør få lokal trombolyse før overflytning, siden vi vet at tidsforsinkelsen før en får transport til PCI-lab ved UNN kan være lang. Er det da slik at en bør legge om behandlingsrutiner og *ikke* gi trombolyse før overførsel? Retningslinjene til European Society of Cardiology bygger på store og anerkjente studier som har undersøkt forskjeller i mortalitet og andre harde endepunkter ved valg av trombolytisk behandling eller primær PCI. Så godt som alle undersøkelsene er gjort i store byer hvor avstand til sykehus med PCI-tilbud er relativt kort. DANAMI-2

studien viste at primær PCI gir bedre resultat enn trombolytisk behandling ved transport av pasienter i inntil tre timer (44). Her var median transporttid med ambulanse mellom sykehus med og uten PCI tilbud 32 minutter, og median tid fra ankomst sykehus uten PCI tilbud til utblokking ved PCI-senter var < 2 timer. Ønske om å gi PCI framfor trombolyse hindres i vår landsdel ofte av logistiske begrensninger, transportmuligheter og værforhold. NLSH Bodø tilbyr ikke PCI, og nærmeste PCI-senter er UNN i Tromsø, ca 32 mil unna, målt i luftlinje. Den store avstanden medfører en betydelig transportbetinget forsinkelse ved overførsel av pasienter til UNN for PCI. En liten pilotstudie på transporttid fra Bodø til Tromsø viser at minimum-tid fra symptomdebut ved STEMI til pasienten lander på flyplassen i Tromsø er 6 timer, vanligvis betydelig lenger (A Hovland, personlig meddelelse).

Det er slik ikke realistisk at pasienter ved NLSH Bodø med STEMI skal nå PCI-senter like raskt som i andre deler av Europa hvor avstandene er mye mindre. Det har ikke vært gjennomført noen vitenskapelig undersøkelse som sammenlikner de to metodene, med transporttider like de vi har i vår landsdel. Hvis man skulle avstå fra trombolyse for å få våre pasienter til intervensjon ville sannsynligvis resultatene bli helt annerledes enn i de publiserte studier. Store mengder myokard ville gå tapt på veien. Gevinsten ved trombolyse faller meget raskt de første timene av et akutt infarkt og det er derfor all grunn til å forsøke å ta ut denne gevinsten ved å gi trombolyse så tidlig som mulig til alle pasienter i Nord-Norge som ikke er helt i nærheten av intervensjonssenteret. Ønsket om å gi primær PCI fremfor trombolyse kan således vanskelig implementeres i vår landsdel slik de logistiske forhold er per i dag.

Tid til reperfusjon avgjørende, uansett valg av primær behandling, og vi bør derfor i vår landsdel søke å gjøre tidsforsinkelse til trombolytisk behandling så liten som mulig. Slik bør prehospital trombolytisk behandling være et satningsområde i vår region. Utdanning og delegering av PHT til ambulansepersonell må antas å kunne senke tidsforsinkelsen fra symptomdebut til PHT. Dette tiltak er allerede gjennomført ved en rekke andre sykehus og har vist å korte ned tiden til PHT. Dette tiltak planlegges nå gjennomført ved NLSH Bodø og det blir interessant å se om dette vil senke tidsforsinkelsen ytterligere.

Primær PCI er den foretrukne behandling. Hvorfor tilbyr en da ikke PCI i akutt behandlingen av STEMI ved NLSH Bodø? Bare sykehus med veletablert intervensjonskardiologi bør bruke PCI som rutinebehandling for pasienter med akutt myokardinfarkt (45). Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) har analysert forholdet mellom pasientvolum og behandlingskvalitet ved angioplastikk (45). De har sett på syv publikasjoner som har analysert om PCI-prosedyrevolum har betydning for utfall for pasienter med akutt hjerteinfarkt. Konklusjonen er ikke entydig men hovedtyngden av dokumentasjonen viser at pasienter behandlet i høyvolum sykehus har redusert dødelighet og mindre behov for akutt koronar bypass. Forskjellen i dødelighet og komplikasjoner vurderes som en klinisk relevant størrelse, der den absolutte forskjellen i dødelighet varierer fra 1,7-2,8% for akutt PCI. Volum verdiene varierer noe, lavvolum sykehus er definert som < 200–400 prosedyrer per år og høyvolum som > 600-1000 prosedyrer per år. Terskel for lavt sykehusvolum var i flere studier ca 400 inngrep per år. (45) Volum ved norske sykehus varierte i 2005 fra 3 til 2066, med median 1400 prosedyrer per år. UNN har volum tilsvarende denne medianverdi (45). PCI utføres stort sett bare ved sykehus med høyt volum i Norge, men problemstillingene rundt volum-kvalitet er relevante i forhold til eventuell desentralisering av PCI virksomheten i Norge. Aune og medarbeidere har i forbindelse med opprettelse av invasivt senter i Helse Sør sett på dette med pasient volum. De kom til at senteret ville trenge et pasientgrunnlag på nærmere 400 000 for å kunne operere som et tilfredsstillende høyvolumsenter (46). Nord-Norge med sine tre fylker Nordland, Tromsø og Finnmark har en befolkning på ca 460 000 innbyggere basert på Statistisk sentralbyrås tall fra 2005 (47). Om en tar utgangspunkt i Aunes estimer om behov for pasientpopulasjon på 400 000, ser det ut som det kun er rom for ett invasivt senter i Nord- Norge. Om en skulle ønske å opprette invasivt senter ved NLSH Bodø, er det konsensus i landet om at en i så fall bør benytte ”Stavangermodellen” som basismodell for eventuell desentralisering av intervensjonskardiologi. Den impliserer at en eventuell oppbygging perifert må skje i nært samarbeid med en moderavdeling.

Det foreligger ingen konsensus i landet som helhet tilpasset ulike lokale forhold for hvordan en skal behandle pasienter med STEMI. Behovet for regional planlegging av behandlingsopplegg for pasienter med ST-elevasjonsinfarkt er åpenbart. Klare algoritmer må utarbeides i hver helseregion, basert på regionens geografiske forhold, sykehusstruktur og det invasive tilbud som finnes.

## Konklusjon

Alders og kjønns sammensetning i vår studiepopulasjon skiller seg ikke vesentlig fra andre studier som omhandler pasienter med akutt hjerteinfarkt. EKG forandringer i vår studie samsvarer med tall fra andre store trombolystudier og viser at ST-elevasjoner er det dominerende EKG-funn etterfulgt av venstre grenblokk (94 vs 4 %). Andel prehospital trombolose i forhold til intrahospital trombolose er i vår studie noe lavere enn i andre norske studier (31% PHT vs 69 %IHT). Tid fra symptomdebut til administrering av PHT samt tid fra symptomdebut til ankomst sykehus er noe lengre i vår studie sammenliknet med andre norske og internasjonale studier, noe som mest sannsynlig skyldes lengre avstander. Tidsforsinkelse fra ankomst sykehus til administrering av intrahospital trombolose er 30 minutter, en forbedring siden siste publiserte studie fra NLSH Bodø i 2000. Den hyppigste årsak til overflytting av pasient til UNN er PCI i forløpet av vellykket trombolose (40 %) fulgt av primær PCI grunnet kontraindikasjon/manglende indikasjon (30 %) og rescue-PCI (27 %). Mortaliteten i vår studie er lav sammenliknet med andre studier, noe som kan skyldes seleksjon i studiepopulasjonen.

Ved akuttbehandling av STEMI er tiden avgjørende. Primær PCI er den foretrukne behandling til pasienter som kan nå invasivt senter raskt nok. Det er urealistisk å tro at pasienter som innlegges ved NLSH Bodø skal kunne nå PCI-senter med samme tidsforsinkelse som ved andre sykehus i Europa. Internasjonale retningslinjer basert på andre logistiske og klimatiske forhold enn de vi har i vår landsdel kan slik vanskelig implementeres. En bør derfor søke å innpasse regionale rutiner etter lokale forhold. Opplæring av ambulanspersonell slik at disse også kan administrere PHT vil nok kunne øke andel av pasienter som får prehospital trombolose, og en slik opplæring er nå satt i gang ved sykehuset. Dette vil kunne føre til at pasienter med akutt STEMI vinner livsviktige minutter og slik tidligere oppnår raskere reperfusjon av myokard. Påfølgende invasiv reperfusjonsbehandling ved PCI-senter er en velimplementert del av praksis ved akuttbehandling av STEMI-pasienter i ved NSLH Bodø. En best mulig organisering av den videre behandlingsskjeden til invasiv utredning ved UNN bør være et satningsområde

i helseregion nord. Dette vil uten tvil kreve stor politisk vilje, bedre utnyttelse av ressurser og en høyere grad av integrering av hele den akuttmedisinske kjeden.



## Referanser

- 1: Reikvam Å, Hagen TP. Markedly changed age distribution among patients hospitalized for acute myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J* 2002;36:221-4
- 2: Libby et al. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-72
- 3: Freedman JE. Molecular regulation of platelet-dependent thrombosis. *Circulation* 2005;112:2725-2734
- 4: The task force on the management of acute myocardial infarction of the European society of cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003;24 28-66
- 5: Stewart et al. Early non-invasive identification of failed reperfusion after intravenous thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1499-1505
- 6: Widimsky et al. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate trombolysis vs combines strategy for patients with AMI presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823-831.
- 7: Widimsky et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate trombolysis in AMI. Final results of the randomized national multicentre trial. PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94.104
- 8: Andersen et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in AMI. *N Engl J Med* 2003;349:733-742

9: The GUSTO IIb investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for AMI. The global use of strategy to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes. Angioplasty substudy investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1621-1628

10: Grines et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for AMI. The primary angioplasty in myocardial infarction study group. *N Engl J Med* 1993;328:673-679.

11: Aversano et al. Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1943-1951

12: Keeley et al. Primary PCI for myocardial infarction with ST-segment elevation. *Lancet* 2003;361:13

13: The task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005;26:804-847

14: Gershlick et al. Rescue angioplasty following failed thrombolysis: The REACT trial 2005.

15: Cannon et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000;283:2941-7.

16: Berger, et al. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. *Circulation* 1999;100:14-20.

17: Zijlstra et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2-4h) and late (>4h) presentation treated by PCI or thrombolytic therapy for AMI. Eur Heart J 2002;23:550-557

18: The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital fibrinolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 383 - 9.

19: Waage Nielsen et al. Nytt rapporteringsverktøy for klinisk praksis. Tidsskr Nor Lægeforen 2006;126:605-607

20: Melberg et al. Hvordan behandles pasienter med akutt koronar syndrom i norske sykehus? Tidsskr Nor Lægeforen 2005;125:2925-2928

21: Gouva et al. The role of estrogens in cardiovascular disease in the aftermath of clinical trials. Hormones 2004 Jul-Sep;3(3):171-83

22: Perella et al. Potential role of the interaction between equine estrogens, low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) in the prevention of coronary heart and neurodegenerative diseases in postmenopausal women. Lipids Health Dis 2003;Jun 20;2:4

23: Kaare Harald Bønaa. En alternativ hypotese som forklarer kjønnsforskjellene i risiko for koronar hjertesykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1783-7

24: Indications for fibrinolytic therapy in suspected AMI: Collaborative overview and early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. FTT Collaborative Group Lancet 1994;343:311-22

25: Aune et al. Prehospital diagnostikk og behandling av akutt hjerteinfarkt i Vestfold. Tidsskr Nor Lægeforen 2004;23:3058-3060

26: Haukås, F. Prehospitalt EKG og trombolytisk behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2002;122:1817

27: Keeling et al. Safety and feasibility of prehospital thrombolysis carried out by paramedics. BMJ 2003;327:27-28.

28: Hole et al. Primærlegebasert prehospital trombolytisk behandling ved akutt hjerteinfarkt. Tidsskr Nor Lægeforen 2005;125:1486-1488

29: Bonnefoy E et al, on behalf of the Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM) study group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. Lancet 2002; 360: 825 - 9.

30: Jortveit et al. Mindre akuttbehandling til eldre med hjerteinfarkt. Tidsskr Nor Lægeforen 2006;15:1921-1924

31: Hovland et al. Sjekkliste ved behandling av akutt hjerteinfarkt med trombolytika og andre medikamenter. Tidsskr Nor Lægeforen 2000;120:662-4

32: Van de Werf et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003;24:29-66

33: Utredning av tilbud til pasienter med hjertesykdom i Helse Sør. Sluttrapport Oslo; Helse sør 2002.

34: Boersma et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. A meta-analysis. JAMA 2000;283:2686-92

- 35: Armstrong et al. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST study. *Eur Heart J* 2006;27:1530-1538
- 36: The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for AMI. *N Engl J Med* 1993;329:673-682
- 37: Anders Hovland og Harald Vik-Mo. Angioplastikk etter feilslått trombolytisk behandling ved akutt hjerteinfarkt *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1330-3
- 38: ISIS-2. (Second international study of infarct survival.) Randomised trial of administration of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-360.
- 39: Reikvam et al. Hospital mortality from acute myocardial infarction has been modestly reduced after introduction of thrombolytics and aspirin: results from a new analytic approach. *J Clin Epidemiol* 1999;57:609-613
- 40: Halvorsen et al. Primær angioplastikk eller trombolytisk behandling ved akutt hjerteinfarkt? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 152-5
- 41: Mølstad og Andersen. Reduksjon i dødelighet etter akutt hjerteinfarkt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1271-5
- 42: ikke-publiserte data fra Hovland et al *Tidsskriftet* 2007;127:1631-3
- 43: McNamara et al. Effect of door to balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2180-6

44: Canto et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National registry of Myocardial infarction 2 investigators. N Engl J Med 2000;342:1573-80.

45: Norderhaug et al. Pasientvolum og behandlingskvalitet. Rapport nr 10–2007. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2007.

46: Aune et al. Henvisning til elektiv og akutt koronarutredning fra et middels stort sentralsykehus. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 2342-4

47: Folkemengde, etter fylke. 1951-2005. Statistisk Sentralbyrå.