

NOTAT



Dato 19-06-2014

Katrine Svane Jørgensen

Tel. +45 7841 2047

Katrine.Joergensen@stab.rm.dk

1-01-72-90-08

Europæiske retningslinjer for behandling af akut blodprop i hjertet

Det europæiske hjerteselskab (European Society of Cardiology, ESC) udsendte i 2012 retningslinjer for behandling af stor blodprop i hjertetⁱ (i fagsprog kaldet STEMI). Retningslinjerne udstikker bl.a. anbefalinger til, hvor lang tid der maksimalt må gå fra første behandlerkontakt til tidspunktet, hvor kranspulsåren er åbnet. Retningslinjerne angiver desuden, i hvilke situationer der bør vælges en medicinsk behandlingsform (trombolyse) frem for ballonbehandling (PCI), samt hvilke krav der bør stilles til de hjertecentre, der varetager akut bal-lonudvidelse.

Nedenfor gengives udvalgte afsnit af de europæiske retningslinjer (direkte oversat fra engelsk):

- *"Hvis genoprettelsen af blodtilførelsen til hjertet sker ved hjælp af primær PCIⁱ, er målet en forsinkelse (fra første behandlerkontakt til indførelsen af kateteret i den ramte arterie) på ≤ 90 min (og i højrisikotilfælde med store blodpropper i hjertets forvæg og patienter med kort symptomvarighed, dvs. under 2 timer, bør det være ≤ 60 min). Hvis genoprettelsen af blodtilførelsen til hjertet sker ved hjælp af fibrinolyseⁱⁱⁱ, er målet at reducere forsinkelsen (fra første behandlerkontakt til indstik) til ≤ 30 min.....Set fra patientens perspektiv er det tiden fra symptomerne indtræder til genoprettelsen af blodtilførelsen til hjertet (enten med fibrinolyse eller ved indsættelse af kateter i den ramte arterie), der er vigtigst, idet denne periode afspejler den samlede tid med reduceret ilttilførelse til hjertet. Denne periode bør reduceres mest muligt."^{iv}*
- *"I randomiserede kliniske studier, hvor primær PCI-behandling (udført i tide) sammenlignes med behandling med fibrinolyse*

(indgivet på hospitalet) på højvolumen og erfarne hjertecentre, har gentagne gange vist, at primær PCI giver bedre behandlingsresultat end fibrinolyse indgivet på hospitalet.....I de situationer, hvor primær PCI ikke kan udføres af et erfarent hjerteteam inden for 120 min. efter første behandlerkontakt, bør fibrinolyse overvejes, specielt hvis der er mulighed for at indgive medicinen præhospitalt (fx i ambulancen) og inden for de første 120 min. efter symptomerne er indtrådt. Denne tilgang bør følges op af overvejelser om opfølgende PCI ved utilstrækkelig effekt af trombolyse eller rutinemæssig angiografi^v.

- *For at maksimere medarbejdererfaringen bør primær PCI-centre tilbyde proceduren systematisk 24 timer i døgnet, 7 dage om ugen (24/7) til alle STEMI-patienter. Andre modeller, om end disse ikke er optimale, kunne bestå i ugentlig eller daglig rotation af primær PCI-centre eller multiple primær PCI-centre i den samme region. Hospitaler med invasiv funktion, men som ikke kan tilbyde primær PCI 24/7 kan få mulighed for at udføre primær PCI på patienter, der allerede er på hospitalet af anden årsag, og som udvikler STEMI i løbet af hospitalsopholdet. Disse hospitaler bør dog frarådes at tilbyde primær PCI-behandling på dags- eller timebasis, idet denne model skaber forvirring hos ambulancepersonalet, og fordi de vil have vanskeligt ved at matche den "door-to-ballon" tid og den behandlingskvalitet, der er på et fokuseret 24/7 primær PCI-center^{vii}.*

Det danske lægevidenskabelige selskab (Dansk Cardiologisk Selskab, DCS) har en fast procedure for vurdering og godkendelse af ESC retningslinjerne i en dansk kontekst. DCS har godkendt retningslinjerne, idet der dog er taget en række specifikke forbehold på baggrund af den danske organisering med primær PCI som universelt standardtilbud i hele Danmark. I de generelle kommentarer fra den arbejdsgruppe, der har gennemgået ESC retningslinjerne, fremgår bl.a., at retningslinjerne bærer "...klart præg af at være orienteret mod meget forskellige geografiske og sundhedspolitiske forhold på tværs af Europa. Dette har desværre ført til, at nogle anbefalinger omkring præhospital logistik og behandling kan være svære at tolke og forekommer urealistiske". Det påpeges endvidere, at retningslinjerne "...på visse punkter afviger fra praktisk opnåelige forhold, samtidig med at anbefalingerne ikke kan kaldes evidensbaseret." Det har været vurderingen i DCS, at anbefalingerne vedrørende tidsgrænser for senest opstart på revaskulariserende behandling er for uklart defineret og samtidig ikke bygger på tilstrækkeligt videnskabeligt grundlag til, at der på nuværende tidspunkt kan anbefales en ændret strategi i Danmark. DCS anbefaler således, at der i Danmark uændret stiles mod at indlede revaskulariserende behandling senest 120 min. efter første behandlerkontakt, men at man også derudover vil se fordel ved primær PCI frem for trombolyse, idet der også skal modregnes de ca. 30 min., det tager at etablere trombolyse.

Anbefalingerne vedrørende præhospital trombolyse vurderes ligeledes at være baseret på et tyndt videnskabeligt grundlag. DCS anfører derfor, at "...da gevinsten ved præhospital trombolyse i DK på det foreliggende grundlag må vurderes som usikker og ydermere kræver ændringer i logistik, er det holdningen generelt, at præhospital fibrinolyse i øjeblikket ikke bør prioriteres i forhold til de aktuelle danske transportforhold og en optimeret triage til primær PCI."

Samlet set frarådes det af DCS, at de europæiske retningslinjer anvendes som absolutte tidsgrænser eller kvalitetsindikatorer i en dansk sammenhæng, men at tidsforsinkelsen ved stor

blodprop i hjertet naturligvis altid bør søges minimeret. Retningslinjerne, inkl. DCSs bemærkninger hertil kan ses på følgende link: <http://www.cardio.dk/rapporter/endorsed> (under overskriften "Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of)").

Sundhedsstyrelsen har i forbindelse med vurdering af ansøgning fra Region Sjælland om varetagelse af primær PCI ved Roskilde Sygehus lagt sig op af vurderingen fra DCS. Sundhedsstyrelsen begrundet sit afslag på ansøgningen med, at kvaliteten af behandling med primær PCI *"...opretholdes ved at denne patientgruppe behandles få steder i Danmark med det nødvendige vagtberedskab og tværfaglige kompetencer. Tidsfaktoren er en anden vigtig parameter ved behandling af akut stor blodprop, og Sundhedsstyrelsen har fokus på optimering af tilbuddet for at nedbringe tiden. I den sammenhæng er det ikke sikkert, at decentralisering er den bedste strategi for optimering af tidsfaktoren. Det er således kvaliteten af det samlede højt specialiserede behandlingstilbud, der er afgørende for at sikre patienten den bedst mulige behandling"*.

Sundhedsstyrelsen bemærker desuden, at de europæiske retningslinjer ikke eksplicit forholder sig til betydningen af tilstedeværelse af hjertekirurgisk backup, som netop er et af de grundlæggende krav, der stilles fra Sundhedsstyrelsens side i forhold til varetagelse af primær PCI. Ifølge Sundhedsstyrelsens specialevejledning for kardiologi gælder således følgende krav til såvel akut som elektiv PCI, der begge er kategoriseret som højt specialiserede funktioner:

- *"Højt specialiserede funktioner i intern medicin:kardiologi varetages på multidisciplinære hjertecentre og omfatter avanceret diagnostik (fx intrakoronar ultralydsscanning, intrakoronar trykmåling), særlige elektrofysiologiske og kateterbaserede indgreb samt definitiv diagnostik af en række sjældnere tilstande med henblik på bl.a. operation). Endvidere umiddelbar kardiologisk behandling af opererede patienter i tæt samarbejde med thoraxkirurgi. Ved varetagelse af højt specialiserede funktioner rådes over et fuldt udbygget kardiologisk laboratorium, herunder mulighed for avanceret ekkokardiografi og invasiv arytmologiske undersøgelses- og behandlingsfaciliteter."*

I forhold til elektiv PCI anføres dog, at denne funktion eventuelt kan varetages på regionsfunktionsniveau i formaliseret samarbejde med højt specialiseret niveau, som skal opfylde kravene anført i Sundhedsstyrelsens notat vedr. PCI enhed uden hjertekirurgisk tilstedeværelse af 3. marts 2008. Samarbejdet vil skulle godkendes af Sundhedsstyrelsen.

Diskussionen om de europæiske retningslinjer foregår ikke bare på nationalt niveau, men også på regionalt plan. Repræsentanter for kardiologerne ved Hospitalsenheden Vest argumenterer således for, at de europæiske retningslinjer bør accepteres i Danmark uden forbehold, og at der med henvisning til resultater fra bl.a. amerikanske og svenske studier er grundlag for at tillade primær PCI også på centre uden hjertekirurgisk backup, idet studierne viser, at dødeligheden er den samme på PCI-centre med og uden hjertekirurgisk backup. Der argumenteres for, at risikoen for komplikationer i forbindelse med PCI er meget lille, og det er ikke muligt på forhånd at udpege de få patienter, som vil have behov for akut hjertekirurgi. Det anføres af den grund, at patienter med stor blodprop i hjertet med fordel kan behandles decentralt, idet der herved kan opnås en kortere transporttid og statistisk set forbedret overlevelse.^{viii}.

Repræsentanter for kardiologerne ved Aarhus Universitetshospital bakker op om den tilgang, der er lagt fra DCSs og Sundhedsstyrelsens side og har desuden erklæret sig uenige i forslaget om decentralisering af PCI-funktionen, idet de bl.a. henviser til den reduktion i behandlingsforsinkelse, der allerede er opnået som resultat af indførelsen af akutlægehelikopteren. Det er desuden blevet anført af kardiologerne fra Aarhus, at en længere transporttid kompenseres af kortere forsinkelser på hospitalet, idet personalet her kan bruge tiden til at forberede patientens ankomst og stå klar til modtagelse. Det er desuden blevet understreget, at den tidsbesparelse, der kan opnås ved etablering af et decentralt PCI-center, ikke står mål med den behandlingsmæssige gevinst, der er ved, at behandlingen udføres på et højvolumen center med hjertekirurgisk backup.

Repræsentanter for kardiologerne ved Aarhus Universitetshospital har i samarbejde med forfatterne af de artikler, der ligger til grund for anbefalingerne i de europæiske retningslinjer, offentliggjort en artikel, der problematiserer de europæiske retningslinjer^x. I tråd med kommentarerne fra DCS påpeges det i artiklen, at de anbefalede tidsgrænser i retningslinjerne er baseret på fejlfortolkninger af den foreliggende evidens og kun er overførbare til de situationer, hvor første behandlerkontakt er defineret som patientens ankomst til hospitalet. Kardiologerne i Aarhus har argumenteret for, at det ikke giver mening at acceptere en tidsgrænse på max 60 min. forsinkelse, hvis første behandlerkontakt defineres som 112-opkald. I Danmark defineres første behandlerkontakt som tidspunktet for 112-opkaldet, og den samlede forsinkelse fra første behandlerkontakt til åbning af kranspulsåren vil således også være desto længere, idet det præhospitale forløb skal medregnes. Artiklen kritiserer desuden anbefalingen om at vælge en medicinsk behandlingsform (trombolyse) frem for ballonudvidelse, hvis tiden fra første behandlerkontakt til åbning af kranspulsåren vurderes at overstige 120 min. Der henvises således til, at denne anbefaling baseres på et studie, hvor en optimal trombolysebehandlingsstrategi sammenlignes med en ikke-optimal PCI-behandlingsstrategi, og at dette ikke giver et reelt billede af situationen i eksempelvis Danmark.

I samme tidsskrift har to af forfatterne bag de europæiske retningslinjer, Gabriel Steg og Stefan K James, efterfølgende svaret igen på kritikken^x. De mener, at kritikken bygger på en misforståelse af de europæiske retningslinjer, da retningslinjerne klart anbefaler ballonudvidelse som behandlingsform over trombolyse, også hvis forsinkelsen er over 60 min. Men de understreger, at beslutningen om at bruge ballonudvidelse frem for trombolyse ikke må fjerne fokus fra det faktum, at kortere forsinkelser giver bedre resultater.

De kardiologiske selskaber i både Norge og Sverige har ligeledes gennemgået de europæiske retningslinjer. I begge lande er retningslinjerne godkendt uden særlige forbehold.

ⁱ Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of). ESC Clinical Practise Guidelines. European Heart Journal 2012;33:2569-2619.

ⁱⁱ Akut ballonudvidelse.

ⁱⁱⁱ Trombolyse; medicinsk behandling med blodpropopløsende medicin.

^{iv} *"If the reperfusion therapy is primary PCI, the goal should be a delay (FMC to wire passage into the culprit artery) of ≤ 90 min (and in high-risk cases with large anterior infarcts and early presenters within 2 h., it should be ≤ 60 min). If the reperfusion therapy is fibrinolysis, the goal is to reduce this delay (FMC to needle) to ≤ 30 min From the patient's perspective, the delay between symptom onset and provision of reperfusion therapy (either starting fibrinolysis*

or passing a wire through the culprit vessel) is possibly the most important, since it reflects total ischaemic time. It should be reduced as much as possible”.

^v Undersøgelse af hjertets kranspulsåre.

^{vi} “Randomized clinical trials comparing timely primary PCI with in-hospital fibrinolytic therapy in high-volume, experienced centres have repeatedly shown that primary PCI is superior to hospital fibrinolysis.....In settings where primary PCI cannot be performed within 120 min of FMC by an experienced team, fibrinolysis should be considered, particularly if it can be given pre-hospital (e.g. in the ambulance) and within the first 120 min of symptom onset. It should be followed by consideration of rescue PCI or routine angiography.”

^{vii} “To maximize staff experience, primary PCI centres should perform the procedure systematically on a twenty-four hours, seven days a week (24/7) basis for all STEMI patients. Other models, although not ideal, may include weekly or daily rotation of primary PCI centres or multiple primary PCI centres in the same region. Hospitals that cannot offer a 24/7 service for primary PCI should be allowed to perform primary PCI in patients already admitted for another reason, who develop STEMI during their hospital stay. These hospitals should, however, be discouraged from initiating a service limited to daytime- or within-hours primary PCI, since this generates confusion with the EMS operators and is unlikely to match the door-to-balloon time and quality of intervention of focussed 24/7 true-primary PCI centres.”

^{viii} “Er dansk perkutan koronarintervention for centralistisk?” Thuesen L et al., Ugeskrift for Læger, 2012;174(36):2096.

^{ix} “The divergence between European STEMI guidelines and evidence: A potential threat to optimising reperfusion therapy for patients with ST-elevation myocardial infarction”. Christian Juhl Terkelsen et al, Heart Online First, June 17, 2013 as 10.1136/heartjnl-2013-304117.

^x “2012 ESC STEMI guidelines and reperfusion therapy: Evidence-based recommendations, ensuring optimal patient management”. Steg PG, James SK, Gersh BJ. *Heart* 2013;**99**:1156–1157. Artiklen kan findes via dette link: <http://heart.bmj.com/content/99/16/1156.full.pdf+html>