

Primær angioplastikk eller trombolytisk behandling ved akutt hjerteinfarkt?

Sammendrag

Bakgrunn. Det har lenge vært behov for en systematisk oversikt over den dokumentasjon som i dag foreligger på effekten av primær angioplastikk sammenliknet med trombolytisk behandling ved akutt hjerteinfarkt.

Materiale og metode. Randomiserte kontrollerte studier som sammenlikner primær angioplastikk med trombolytisk behandling ble identifisert ved litteratursøk på Medline og Embase, sist i september 2002. I tillegg ble abstraktene fra de siste internasjonale kongresser gjennomgått. Til sammen 19 studier med nesten 7 000 pasienter ble identifisert, og det ble utført en metaanalyse av resultatene.

Resultater. Mortalitet etter 30 dager eller mindre var 5,4 % i angioplastikkgruppen sammenliknet med 7,3 % i trombolysgruppen (OR 0,72; KI 0,57–0,91; $p = 0,005$). Det var også en signifikant reduksjon i antall reinfarkter (OR 0,37; KI 0,26–0,53; $p < 0,001$) og antall slag (OR 0,40; KI 0,24–0,67; $p < 0,001$), og en halvering av forekomsten av det kombinerte endepunkt død, reinfarkt eller slag (OR 0,51; KI 0,43–0,61; $p < 0,001$) i angioplastikkgruppen. Ved oppfølging etter minst 12 måneder var det fortsatt en signifikant reduksjon i mortalitet (OR 0,68; KI 0,50–0,93; $p = 0,016$). Det er dokumentert bedre resultater ved transport til invasivt senter for primær angioplastikk enn ved trombolytisk behandling i lokalsykehus; transporttiden har da vært mindre enn tre timer.

Fortolkning. Både ved korttids- og langtidsoppfølging synes primær angioplastikk å gi bedre resultater enn trombolytisk behandling. Forholdene bør legges til rette for utvidet bruk av denne behandlingsformen i Norge.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no.

> Se også side 141

Sigrun Halvorsen
sigrun.halvorsen@ulleva.no
Hjerte-Lungesenteret
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Kurt I. Myhre
Senter for Medisinsk Metodevurdering
SINTEF Unimed
0314 Oslo

Terje Steigen
Medisinsk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge

Jan Erik Nordrehaug
Hjerteavdelingen
Haukeland Universitetssykehus

Torstein Gundersen
Aust-Agder sykehus

Rune Wiseth
Hjertemedisinsk avdeling
St. Olavs Hospital

Ved akutt hjerteinfarkt er rask og fullstendig gjenåpning av den tilstoppede koronararterien viktig for pasientens prognose (1). Intravenøs trombolytisk behandling har lenge vært standardbehandling ved akutt hjerteinfarkt med ST-elevasjon. Effekten er godt dokumentert (2, 3) og behandlingen enkel å administrere. Angioplastikk (perkutan koronar intervensjon, PCI) er et alternativ til trombolytisk behandling. Randomiserte studier har vist bedre blodstrøm i arterien, bedre bevart ventrikkelfunksjon, færre reinfarkter og lavere mortalitet ved angioplastikk sammenliknet med trombolytisk behandling (4, 5). Primær angioplastikk er allerede tatt i bruk ved universitetssykehusene i Norge, og det diskuteres om tiden er inne til å desentralisere denne behandlingen.

Vi har sett nærmere på de randomiserte studiene som har sammenliknet primær angioplastikk med trombolytisk behandling. Da mange av studiene er små og hver for seg ikke har styrke til å påvise signifikant bedre effekt av PCI-behandling, har vi utført en metaanalyse. Vi har i tillegg vurdert studier som omhandler forholdet mellom pasientvolum og behandlingskvalitet.

Materiale og metode Angioplastikk versus trombolytisk behandling

Alle randomiserte, kontrollerte studier som har sammenliknet primær angioplastikk og trombolytisk behandling ved akutt hjertein-

farkt, ble forsøkt identifisert. Det ble innhentet kopi av studier inkludert i Cochrane-rapporten om PCI ved akutt hjerteinfarkt (6). I tillegg ble det gjort litteratursøk i databasene Medline og Embase (sist i september 2002) med søkestrategien: («coronary angioplasty, transluminal balloon» or «percutaneous transluminal coronary angioplasty» or «PTCA» or «angioplasty» or «percutaneous coronary intervention» or «PCI») and («myocardial infarction» or «thrombolytic agents» or «fibrinolytic agents» or «plasminogen activators» or alteplase or anicard or anistreplase or brinolase or plasminogen or reptilase or streptokinase or urokinase). Til slutt ble abstrakter presentert på sentrale kardiologiske kongresser i 2001 og 2002 gjennomgått. Alle innhentede artikler ble lest av to personer i gruppen, som uavhengig av hverandre vurderte om studien var en randomisert, kontrollert studie som skulle inkluderes i vår metaanalyse. Den metodologiske kvaliteten av hver studie ble vurdert ved utarbeiding av Jadad-skåre (7). Vi registrerte hyppigheten av død, reinfarkt, slag og den kombinerte forekomst av disse tre hendelsene.

Dataene ble analysert ved hjelp av dataprogrammet Comprehensive Metaanalysis™ (Biostat, NJ, USA), og det ble beregnet oddsforhold med 95 % konfidensintervall med invers varians-metoden.

Volum-kvalitets-aspekter

Senter for medisinsk metodevurdering leverte i 2001 en rapport om pasientvolum og behandlingskvalitet (8). Vi tok utgangspunkt i denne og gjennomgikk alle referansene som var brukt i PCI-avsnittet. I tillegg ble det gjort nytt litteratursøk i Medline og Embase (sist i september 2002) med samme søkestrategi som i volum-kvalitets-rapporten (8). Vi brukte de samme inklusjons- og eksklusjonskriterier som i denne rapporten, og de samme kriterier for studiekvalitet (8). Endepunktene som ble vurdert var mortalitet, morbiditet og komplikasjoner.

Resultater

Identifiserte studier

Det ble identifisert 19 randomiserte, kontrollerte studier av nesten 7 000 pasienter som sammenliknet trombolytisk behandling og angioplastikk ved akutt hjerteinfarkt (9–28). To små tidlige studier er kun kjent fra kongressreferater (27, 28); disse ble ikke tatt med i metaanalysen. DANAMI-2 (26)

og PRAGUE-2 studien (presentert på European Society of Cardiology, Berlin, september 2002) ble inkludert i metaanalysen selv om de foreløpig ikke er publisert skriftlig. Tabell 1@ gir en oversikt over inkluderte studier.

I alle studier ble mortalitet angitt. De fleste oppgav også forekomst av reinfarkt og definerte dette begrepet i studieprotokollen. Med unntak av to tidlige studier ble forekomsten av slag i akuttfasen oppgitt i alle studiene, og også den kombinerte forekomsten av mortalitet, reinfarkt og slag. Oppfølgingstiden varierte i de ulike studiene. De fleste studiene rapporterte hendelser som fant sted i løpet av sykehusoppholdet, de første 30 dager eller de første 42 dager. Bare seks studier oppgav resultater etter minst ett års oppfølging. Alle inkluderte studier bortsett fra én anvendte behandlingsintensjonsprinsippet.

Korttidsresultater

Med unntak av fire små studier (9, 10, 13, 21) samt CAPTIM-studien (25) var det færre dødsfall i angioplastikkgruppen enn i trombolyssegruppen (fig 1). I alle studier bortsett fra Air-PAMI (24) var det lavere forekomst av reinfarkt i angioplastikkgruppen, og i samtlige studier var det lavere forekomst av slag (fig 1). De fleste studiene var små, og effektestimaterne ble usikre. Når resultatene ble kombinert i metaanalysen, ble resultatet signifikant til fordel for PCI, både når det gjaldt død, reinfarkt og slag (tab 2). Behandling med angioplastikk halverte den samlede forekomsten av død, reinfarkt og slag i akuttfasen (fig 1), og man måtte behandle 16 pasienter med PCI fremfor trombolytisk behandling for å unngå en slik hendelse (tab 2).

Langtidsresultater

Det foreligger kliniske langtidsresultater (minst 12 måneders oppfølging) fra seks av de randomiserte, kontrollerte studiene (14, 15, 18, 19, 23, 26) (fig 2). Oppfølgingstiden har vært 1–5 (± 2) år. I disse seks studiene er det også inkludert preliminaire data fra DANAMI-2, etter en median oppfølgingstid på 600 dager. Metaanalyse av disse studiene tyder på en signifikant reduksjon i mortalitet også etter lengre tids oppfølging (OR 0,68; KI 0,50–0,93; $p = 0,016$), og også en signifikant reduksjon i forekomsten av reinfarkt (OR 0,40; KI 0,22–0,72; $p = 0,002$).

Primær angioplastikk ved lang transportvei

Fem av de randomiserte studiene hadde en transportarm (tab 3). Både i DANAMI-2, PRAGUE og PRAGUE-2 (de største studiene) var det kombinerte endepunktet død, reinfarkt og slag etter 30 dager signifikant i favor av angioplastikk.

Sikkerheten ved transport av pasienter til invasivt senter ble også undersøkt i disse studiene. I tabell 3 gis en oversikt over mortalitet og forekomst av ventrikkelflimmer under transport. Dataene tyder på at pasienter med akutt hjerteinfarkt kan transporteres til invasivt senter med lav risiko.

Pasientvolum og behandlingskvalitet

Senter for medisinsk metodevurdering har tidligere analysert forholdet mellom pasientvolum og behandlingskvalitet ved angioplastikk (8). I tillegg til de 18 studiene som ble omtalt i denne rapporten, identifiserte vi ytterligere tre relevante arbeider (29).

Det er dokumentert sammenheng mellom pasientvolum og behandlingskvalitet både når det gjelder sykehus og operatør (8, 29).

Sykehus med høyt antall PCI-prosedyrer hadde enten lavere sykehusmortalitet, mindre behov for akutt koronarkirurgi eller lavere frekvens av andre komplikasjoner. Volumverdiene for sykehusene varierte mellom studiene, men de fleste høyvolumsentre hadde mer enn 400 prosedyrer per år. Operatører med få prosedyrer hadde oftere komplikasjoner og behov for akutt hjertekirurgi enn operatører med mange prosedyrer. Volumverdiene for legene varierte, men de fleste studiene definerte lavt volum som mindre enn 50–85 prosedyrer per år.

Bare fem studier hadde undersøkt volumkvalitets-forhold ved primær angioplastikk for akutt hjerteinfarkt, og de samme forhold mellom pasientvolum og behandlingskvalitet ble påvist (8, 29).

Diskusjon

Metaanalysen viser at primær angioplastikk ved akutt hjerteinfarkt gir redusert mortalitet, færre reinfarkter og færre slagtilfeller sammenliknet med trombolytisk behandling. Våre funn samsvarer med Weaver og medarbeideres fra 1997 (5). Den gang forelå langt færre studier og bare 2 606 pasienter inngikk i deres metaanalyse. Vi har nå inkludert nesten 7 000 pasienter, resultatene er samsvarende og det foreligger en svært god dokumentasjon på korttidseffekten av angioplastikk sammenliknet med trombolytisk behandling. I tillegg har vi nå langtidsdata, som viser en signifikant reduksjon i mortalitet ved angioplastikk etter minst ett års oppfølging.

De studiene som inngår i metaanalysen er gjennomført i løpet av en tiårsperiode. I de tidligste studiene ble PCI-behandlingen foretatt uten bruk av stent; i de siste har stentbruk vært vanlig. I starten var streptokinase mest brukt som trombolytisk medikament, senere ble bruk av fibrin-spesifikk plasminogenaktivator vanlig. En viktig forutsetning for å tillegge studieresultatene vekt er at de har sammenliknet de beste regimer innen hver behandlingsstrategi. Den største enkeltstudien i metaanalysen var DANAMI-2, og i denne ble moderne prinsipper benyttet både for angioplastikk og trombolytisk behandling med høy prosent stentimplantasjon og trombolytisk behandling i form av akselerert tPA. At DANAMI-2 resultatene samsvarer med metaanalysen, gir derfor ekstra styrke til konklusjonene.

I vurderingen av den foreliggende dokumentasjon på effekten av primær angioplastikk ved akutt hjerteinfarkt må det tas i betraktning at flere studier ble avbrutt før planlagt inklusjon var avsluttet. I DANAMI-2 og PRAGUE-2 ble inklusjonen stoppet fordi resultatene var i favør av PCI. Andre studier ble avbrutt pga. langsom inklusjon (24) eller mangelfull finansiering (25). I disse studiene var resultatene også i favør av primær angioplastikk, men uten at det var signifikante forskjeller i primært endepunkt.

Tabell 2 Forekomsten av død, reinfarkt og slag etter 30 dager eller mindre hos pasienter behandlet med angioplastikk (PCI) sammenliknet med trombolytisk behandlede pasienter

	Trombolytisk behandling (%)	PCI (%)	OR (95 % KI)	P-verdi	NNT ¹
Død	7,3	5,4	0,72 (0,57–0,91)	$P = 0,005$	53
Reinfarkt	6,6	2,5	0,37 (0,26–0,53)	$P < 0,001$	24
Slag	2,0	0,7	0,40 (0,24–0,67)	$P < 0,001$	75
Kombinert endepunkt	14,1	7,8	0,51 (0,42–0,61)	$P < 0,001$	16

¹ Numbers needed to treat

Tabell 3 Mortalitet og ventrikkelflimmer under transport til PCI-senter

Studie	Antall transporterte	Transportdødsfall		Ventrikkelflimmer	
		Antall (%)	Antall (%)	Antall (%)	Antall (%)
Limburg (19)	146	0 –		2 (1,4)	
PRAGUE (20)	201	0 –		2 (1,0)	
Air-PAMI (24)	71	0 –		0 –	
DANAMI-2 (26)	559	0 –		8 (1,4)	
PRAGUE-2	425	2 (0,4)		3 (0,7)	
Totalt	1 402	2 (0,014)		15 (1,1)	

CAPTIM-studien (25) er den eneste studien hvor man har sammenliknet prehospital trombolytisk behandling med primær angioplastikk. Det var ingen signifikant forskjell i primært endepunkt mellom de to behandlingsstrategier, men ved vurdering av resultatene må man ta hensyn til at alle pasientene ble lagt inn i invasivt senter, og hos 26% av pasientene i trombolysegruppen ble det utført «rescue-PCI» («redningsangioplastikk»). Resultatene i trombolysegruppen kan derfor ikke tilskrives den trombolytiske behandlingen alene.

Man har beregnet at det i Norge hvert år forekommer omkring 4 000 infarkter som egner seg for primær angioplastikk. Dersom man legger til grunn metaanalysens effekt-estimat, ville bruk av PCI istedenfor trombolytisk behandling føre til at man årlig unngikk omkring 75 dødsfall, 165 reinfarkter og 50 slagtilfeller i akuttfasen. Dette er minimumstall, da en del pasienter har kontraindikasjoner mot trombolytisk behandling og derfor vil ha enda mer å vinne på tilbud om primær angioplastikk.

Tid fra symptomdebut til behandlingsstart

Ved intravenøs trombolytisk behandling er det godt dokumentert at tidlig oppstart av behandling har stor betydning for utfallet (2, 30). Trombolytisk behandling og primær angioplastikk er også sammenliknet med henblikk på hvordan tid fra symptomstart til behandling påvirker resultatet. En metaanalyse av ti randomiserte studier viste at behandlingsresultatet forringes med tiden for begge metoder, men mindre ved bruk av primær angioplastikk enn ved trombolytisk behandling (31).

Angioplastikk ved lang transportvei

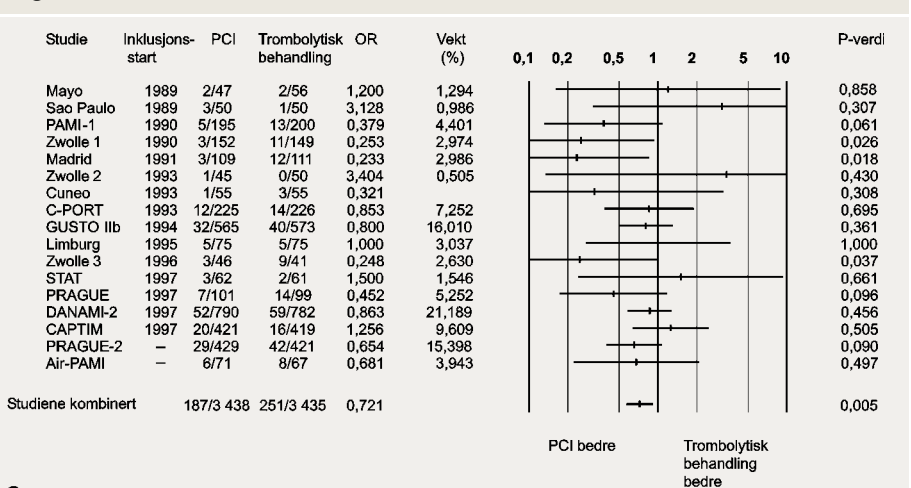
Både DANAMI-2 og PRAGUE-2 har sammenliknet trombolytisk behandling på lokalsykehus med transport i inntil tre timer til invasivt senter for angioplastikk. Resultatene er i favør av transport til invasivt senter. Etter norske forhold har det vært relativt korte transportavstander. I PRAGUE-2 var transportavstanden 5–120 km, i DANAMI-2 var median transportavstand 56 km. Sikkerheten ved transport er undersøkt i studier med transportarm (tab 3), og det kan konkluderes at pasienter med akutt hjerteinfarkt kan transporteres til invasivt senter med lav risiko.

Delvis som en følge av de resultater som er oppnådd ved transport til PCI-senter, anbefaler European Society of Cardiology i sine nye retningslinjer for behandling av ST-elevasjonshjerteinfarkt primær angioplastikk hvis dette kan utføres innen 90 minutter fra første legekontakt (ESC Berlin 2002).

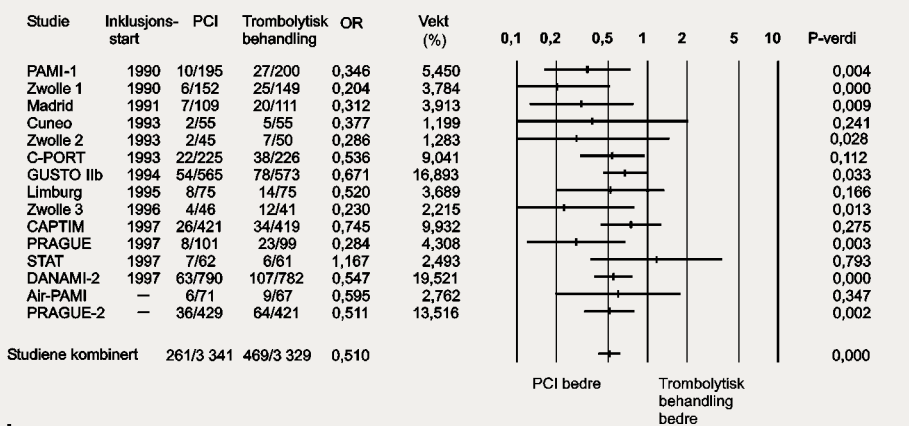
Farmakologisk forbehandling før angioplastikk

I de studier som inngikk i vår metaanalyse ble det benyttet standard forbehandling med

Figur 1



a



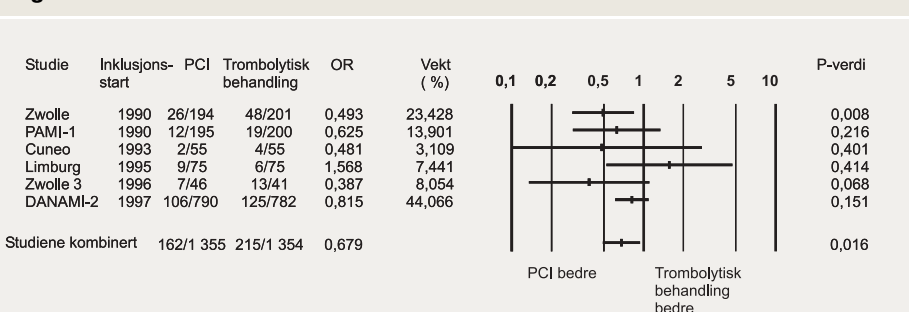
b

Korttidsresultater av primær angioplastikk sammenliknet med trombolytisk behandling. Oddsforhold (OR) med 95 % konfidensintervall for endepunktene: a) Død i tidlig fase, b) Kombinert endepunkt død, reinfarkt og slag i tidlig fase

acetylsalisylsyre og heparin før PCI. Det foreligger data som tyder på at tidlig administrasjon av denne behandlingen påvirker PCI-resultatet gunstig (32). En annen studie har vist gunstig effekt av forbehandling med platehemmeren abciximab (33). Det er ikke

avklart hva som er den optimale forbehandling før primær angioplastikk. Trombolytisk behandling før transport til angiografi og eventuell PCI er også et alternativ, men de studier som er utført, har ikke vist bedre effekt av en slik strategi sammenliknet med

Figur 2



Langtidsresultater av primær angioplastikk sammenliknet med trombolytisk behandling. Oddsforhold (OR) med 95 % konfidensintervall for død etter minst 12 måneder

primær angioplastikk (34). Begrepet fasilitert PCI (facilitated PCI) benyttes om en behandlingsstrategi hvor det benyttes tidlig, gjerne prehospital, farmakologisk intervensjon etterfulgt av angioplastikk. Store studier er nå i gang for å avklare hva som er den optimale kombinasjonen av medikamentell og mekanisk intervensjon ved akutt hjerteinfarkt.

Volum-kvalitets-aspekter

Høye sykehusvolum og operatørvolum ser ut til å være viktig for å oppnå gode resultater. De randomiserte studiene som har vist at primær angioplastikk gir bedre resultater enn trombolytisk behandling er i hovedsak utført ved høyvolumsentre. Forskjellene mellom de to behandlingsmetodene er ikke større enn at de kan utviskes eller skifte fortegn om kvaliteten på PCI-behandlingen ikke er tilfredsstillende.

Ved høyvolumsentre synes den enkelte leges volum ikke å spille så stor rolle. Dette kan skyldes at sykehus med høye volum har bedre rutiner rundt prosedyrene, og når en komplisert situasjon oppstår, er det i store sykehus et større apparat tilgjengelig for å begrense skadeomfang. Det kan se ut til at en høyvolumsoperatør beholder sin lave komplikasjonsfrekvens også når vedkommende arbeider ved et lavvolumssenter. Dette tyder på at mindre sykehus som starter virksomhet, kan drive forsvarlig dersom legen som utfører inngrepet har stor erfaring.

Angioplastikk i Norge

Antall PCI-behandlinger i Norge har økt jevnt gjennom mange år, til totalt 7 381 i år 2001. I dag utføres slik behandling ved alle universitetsklinikkene, ved Feiringklinikken og ved Rogaland sykehus. Alle sykehusene med unntak av Rogaland hadde i 2001 et behandlingsomfang tilsvarende høyvolumsenter slik det er definert i de ulike studiene. Antall PCI-behandlinger ved akutt hjerteinfarkt er også økende, til totalt 614 behandlinger i år 2001. Hvis antall ST-elevasjonsinfarkter estimeres til 4 000 per år, var det i år 2001 bare ca. 15 % som fikk utført PCI i akuttfasen.

Hensiktsmessig videreutvikling av hjerteinfarktbehandlingen i Norge tilsier økt tilbud om primær angioplastikk; samtidig må tilbudet om prehospital trombolytisk behandling utvides. Dette er kompletterende og ikke konkurrerende strategier.

Primær angioplastikk kan tilbys flere enten ved desentralisering av tilbud eller ved økt anvendelse av transport til invasivt senter i akuttfasen. Den vitenskapelige dokumentasjon for transport til invasivt senter er økende, og sikkerheten ved en slik strategi er dokumentert. Før eventuell desentralisering må hensynet til volum-kvalitet vurderes nøye, og det må foretas helseøkonomiske analyser som vurderer konsekvensene av 24-timers vaktberedsskap ved mindre sentre. Organiseringen av det invasive tilbudet

bør skje under ledelse og supervisjon av etablert høyvolumsenter i regionen. Opplegg for prehospital trombolytisk behandling må utarbeides i felleskap mellom aktuelle lokalsykehus, ambulanse- og primærhelsetjenesten. Tidsaspektets betydning krever gode rutiner hvor tidstap i alle ledd søkes minimalisert. Hvilke løsninger som skal velges, kan variere mellom de ulike helseregioner. Geografi, demografi og tilgjengelige ressurser er nøkkelfaktorer. I hver helseregion bør fagfolk nå utarbeide klare algoritmer for hvordan og hvor pasienter med ST-elevasjonsinfarkt skal behandles og transporteres.

Konklusjon

Primær angioplastikk bør være standardbehandling av akutt ST-elevasjonsinfarkt hos pasienter innlagt ved invasivt senter. Det foreligger sterk dokumentasjon for en slik anbefaling. Det er også dokumentasjon for at pasienter med ST-elevasjonsinfarkt i større grad bør transporteres direkte til invasivt senter for primær angioplastikk. Transport av pasienter i akuttfasen av hjerteinfarkt kan gjennomføres med lav risiko. Pasienter som har fått prehospital trombolytisk behandling bør om mulig legges inn ved invasivt senter, da behovet for tilleggsbehandling med PCI er høyt. Det bør satses mer på primær PCI, og samtidig må tilbudet om prehospital trombolytisk behandling utvides. Det er dokumentert sammenheng mellom volum og kvalitet ved primær angioplastikk, og dette må man ta hensyn til ved eventuell desentralisering av invasiv virksomhet. Optimalt tilbud for pasienter med akutt ST-elevasjonsinfarkt krever at de enkelte helseregioner utarbeider klare behandlingsalgoritmer hvor tidstap i alle ledd søkes unngått.

Tabell 1@ finnes på www.tidsskriftet.no

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

- The GUSTO Angiographic Investigators. The effect of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615–22.
- Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review [published erratum appears in *JAMA* 1998; 279: 1876]. *JAMA* 1997; 278: 2093–8.
- Ribeiro EE, Silva LA, Carneiro R, d'Oliveira LG, Gasquez A, Amino JG et al. Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 376–80.
- Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 685–91.
- Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 673–9.

- de Boer MJ, Hoorntje JCA, Ottervanger JP, Reiffers S, Suryapranata H, Zijlstra F. Immediate coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: left ventricular ejection fraction, hospital mortality and reinfarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1004–8.
- Zijlstra F, Beukema WP, van't Hof AWJ, Liem A, Reiffers S, Hoorntje JCA et al. Randomized comparison of primary coronary angioplasty with thrombolytic therapy in low risk patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 908–12.
- Zijlstra F, Hoorntje JCA, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1413–9.
- Nunn CM, O'Neill WW, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P et al. Long-term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 640–6.
- GUSTO IIb angioplasty substudy investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621–8.
- García E, Elízaga J, Pérez-Castellano N, Serrano JA, Soriano J, Abeytua M et al. Primary angioplasty versus systemic thrombolysis in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 605–11.
- Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, Ferrero V, Vado A, Feola M et al. Comparison of thrombolytic therapy and primary coronary angioplasty with liberal stenting for inferior myocardial infarction with precordial ST-segment depression. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1687–94.
- Vermeer F, Ophuis AJMO, vd Berg EJ, Brunninkhuis LG, Werter CJ, Boehmer AG et al. Prospective randomized comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Eur Heart J* 2000; 21: 426–31.
- Widimský P, Groch L, Zelisko M, Aschermann M, Bednár F, Suryapranata H on behalf of the PRAGUE study group investigators. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000; 21: 823–31.
- Aversano T, Aversano LT, Passamani E, Knatterud GL, Terrin ML, Williams DO et al. Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery. A randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 1943–51.
- de Boer MJ, Ottervanger JP, van't Hof AWJ, Hoorntje JCA, Suryapranata H, Zijlstra F. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1723–8.
- Grines CL, Westerhausen DR, Grines LL, Hanlon JT, Logemann TL, Niemela M et al. 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.
- Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002; 360: 825–9.
- DANAMI-2. www.danami-2.dk/ (2.10.2002).