

Antitrombotisk profylakse etter hjerteinfarkt – acetylsalisylsyre, warfarin eller begge?

Sammendrag

Bakgrunn. Hos pasienter som har gjennomgått hjerteinfarkt kan nye kardiovaskulære hendelser forebygges med acetylsalisylsyre, warfarin eller en kombinasjon av disse. Resultater fra studier om disse problemstillingene er publisert de siste årene. Vi har vurdert resultatene av undersøkelser som sammenlikner de ulike alternativene, og holdt dem opp mot andre faktorer som er relevante for implementering av studieresultater i klinisk praksis.

Materiale og metode. Fire studier ble gjennomgått: Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS), Combination Hemotherapy and Mortality Prevention (CHAMP), Warfarin, Aspirin, Reinfarction Study (WARIS)-II og Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT)-2.

Resultater. Studiene hadde noe ulik design, særlig med hensyn til intensiteten av antikoagulasjon. I CARS- og CHAMPS-studien fant man ikke fordeler med kombinasjonsbehandlingen. WARIS-2 konkluderte med at warfarin var bedre enn acetylsalisylsyre med hensyn til å forebygge nye hendelser, noe også kombinasjonen av de to var. I ASPECT-2, som hadde begrenset styrke, antydes det at kombinasjonsbehandlingen (coumadin og acetylsalisylsyre) er fordelaktig. I alle studiene forekom det mest blødninger hos dem som fikk antikoagulasjonsbehandling. I praksis vil warfarin være aktuelt for en begrenset andel av pasientene, da medikamentet ikke anbefales til de eldste. Bivirkningsprofil, praktisk gjennomføring og relasjon til annen intervensjon taler for bruk av acetylsalisylsyre.

Fortolkning. Acetylsalisylsyre bør anvendes i sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt. Ved spesielle tilleggsindikasjoner kan warfarin bli aktuelt. Kombinasjonen av de to anbefales ikke som rutinebehandling.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Åsmund Reikvam

asmund.reikvam@labmed.uio.no
 Institutt for farmakoterapi
 Universitetet i Oslo
 Postboks 1065 Blindern
 0316 Oslo

Steinar Madsen

Statens legemiddelverk, Oslo

Knud Landmark

Institutt for farmakoterapi

Platehemmeren acetylsalisylsyre har i de siste 15 årene inngått i rutinebehandling av hjerteinfarkt, både i akuttfasen og i oppfølgingsfasen. Nyten av acetylsalisylsyre er godt dokumentert (1). Warfarin, som interfererer med koagulasjonssystemet, beskytter også mot nye kardiovaskulære hendelser etter hjerteinfarkt (2, 3). Det har vært diskutert hvilket av de to alternativene som gir postinfarktpasientene den beste beskyttelse, og også om en kombinasjon av de to medikamentene kan være å foretrekke. Resultater fra undersøkelser av disse problemstillingene er blitt publisert i de senere år. Et nyttig bidrag er gitt gjennom den norske Warfarin, Aspirin, Reinfarction Study (WARIS)-II-studien (4). I forbindelse med den første kongresspresentasjonen av resultatene fra denne studien i 2001 ble det antydnet at vi kunne stå overfor en «marevaneksplosjon», og at 8 000 av 12 000 infarktpasienter i Norge kunne være aktuelle for dobbeltbehandling med warfarin og acetylsalisylsyre (5). Vi vil ikke slutte oss til disse synspunktene. I det følgende vil vi drøfte antitrombotisk sekundærprofylakse hos pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt.

Materiale og resultater

Kliniske studier – hjerteinfarktpasienter

I 1980-årene forelå resultatene fra to små studier hvor acetylsalisylsyre og warfarin ble sammenliknet – det ble ikke funnet forskjell mellom det to medikamentene for endepunktene reinfarkt og død (6, 7). De siste fem årene er det publisert fire større studier der man har sammenliknet ulike behandlingsstrategier hvor acetylsalisylsyre og warfarin har inngått.

I Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS)-studien ble 8 803 pasienter inkludert 3–21 dager etter gjennomgått hjerteinfarkt og deretter fulgt i gjennomsnittlig 14 måneder. Pasientene fikk tre ulike medikamentregimer: 160 mg acetylsalisylsyre, fast

dose warfarin (3 mg) pluss 80 mg acetylsalisylsyre og 1 mg warfarin pluss 80 mg acetylsalisylsyre som daglig medikasjon (8). Det primære endepunktet var reinfarkt, ikke-fatalt slag eller kardiovaskulær død. Kombinasjonsbehandlingen hadde ingen fordeler fremfor acetylsalisylsyre alene. INR (International Normalized Ratio) for dem som fikk 3 mg warfarin var under 1,5.

Combination Hemotherapy and Mortality Prevention (CHAMP)-studien omfattet 5 059 pasienter inkludert innen 14 dager etter hjerteinfarkt (9). I studien ble monoterapi med acetylsalisylsyre (162 mg) sammenliknet med en kombinasjon av warfarin (med INR-mål 1,5–2,5) og acetylsalisylsyre 81 mg. Pasientene ble fulgt i en median periode på 2,7 år. Gruppene kom likt ut med hensyn til det primære endepunktet, som var død. De sekundære endepunktene var residivinfarkt, slag eller større blødninger. For slag eller hjerteinfarkt var det ikke forskjell mellom gruppene. Større blødninger forekom relativt sjelden, men det var signifikant flere blødninger i kombinasjonsgruppen (3,4% versus 2,0%). 74% av INR-målingene var 1,5 eller høyere. Det ble konkludert med at kombinasjonsbehandlingen ikke gav noen gevinst utover det som kunne oppnås med acetylsalisylsyre alene.

Den norske WARIS-II-studien inkluderte 3 630 pasienter med akutt hjerteinfarkt. Behandlingen ble startet i løpet av sykehusoppholdet og hadde tre armer: en gruppe fikk acetylsalisylsyre 160 mg daglig, en annen warfarin med INR-mål 2,8–4,2 og den tredje acetylsalisylsyre 75 mg pluss warfarin med den hensikt å oppnå INR-mål 2,0–2,5 (4). Gjennomsnittlig oppfølgingsstid var fire



Hovedbudskap

- Acetylsalisylsyre, warfarin og kombinasjonen av de to kan forhindre nye kardiovaskulære hendelser etter hjerteinfarkt
- Ved implementering av studieresultater i klinisk praksis må det tas hensyn til blant annet bivirkningsprofil, praktisk gjennomføring og relasjon til annen behandling
- En samlet vurdering tilsier at acetylsalisylsyre er det medikamentet som primært bør brukes som antitrombotisk profylakse etter hjerteinfarkt

år, og det primære endepunktet, som var kombinasjon av død, ikke-fatalt infarkt og tromboembolisk slag, var signifikant lavere i warfarin-gruppen enn i acetylsalisylsyre-gruppen (rate-ratio 0,81; 95 % konfidensintervall 0,69–0,95). Warfarin-acetylsalisylsyre-gruppen hadde også færre primære endepunkter enn acetylsalisylsyre-gruppen (rate-ratio 0,71; 95 % konfidensintervall 0,60–0,83). Forskjellen mellom de to gruppene som fikk warfarin var ikke statistisk signifikant. Nærmere analyse av det kombinerte endepunktet viste at det ikke var noen forskjell for endepunktet død (7,6 %, 7,9 % og 7,9 % for gruppene som fikk henholdsvis acetylsalisylsyre, warfarin og kombinasjonen). Pasientgruppene som fikk warfarin, hadde signifikant flere blødninger enn acetylsalisylsyre-gruppen, dette gjaldt både mindre og større blødninger (3,9 %, 11,2 % og 13,3 % for henholdsvis acetylsalisylsyre, warfarin og kombinasjonen). Det var få cerebrale blødninger, men det ble rapportert. Behandlingen ble i løpet av studieperioden avbrutt på et eller annet tidspunkt for et høyt antall pasienter: Hos 387 av 1 216 som fikk warfarin, hos 480 av 1 208 som fikk acetylsalisylsyre i kombinasjon, og hos 191 av 1 206 som fikk acetylsalisylsyre. Gjennomsnittlige INR-verdier var henholdsvis 2,8 og 2,2 i warfarin-gruppen og kombinasjonsgruppen.

Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT)-2-studien, som ble gjennomført i Nederland, hadde som mål å inkludere ca. 6 000 personer, men ble avbrutt etter at 999 var randomisert (10). Grunnen var problemer med å rekruttere et tilstrekkelig antall pasienter. Studien hadde likheter med WARIS-II-studien, og de tre pasientgruppene fikk følgende medikasjon: acetylsalisylsyre 80 mg, acetylsalisylsyre pluss antikoagulantium (coumadinpreparat) med INR-mål 2,0–2,5 og antikoagulantium med INR-mål 3,0–4,0. Pasientene ble inkludert innen åtte uker etter akutt hjerteinfarkt og fulgt opp i maksimum 26 måneder. Studien hadde begrenset styrke til å vise forskjeller, men det var følgende antall hendelser: 31 (9 %) blant 336 som fikk acetylsalisylsyre, 17 (5 %) blant 325 som fikk antikoagulasjonsbehandling og 16 (5 %) som fikk kombinasjonsbehandling. De to sistnevnte gruppene kom således best ut, med marginalt statistisk signifikant forskjell i forhold til gruppen som fikk acetylsalisylsyre. Det forekom signifikant flere blødninger hos pasienter som fikk coumadin. INR-verdien i den mest intensivt behandlede gruppen var 3,2.

Oppsummert er det altså to studier som ikke viser noen fordeler ved kombinasjonsbehandling i forhold til acetylsalisylsyre alene. En studie, WARIS-II, konkluderte med at warfarin og også kombinasjonen warfarin og acetylsalisylsyre var bedre enn acetylsalisylsyre alene. Den fjerde studien, ASPECT-2, antydte fordeler med kombina-

sjonsbehandling, men studien ble ikke gjennomført som planlagt og hadde begrenset styrke. I alle studiene forekom det mest bivirkninger i form av blødning hos pasienter som fikk antikoagulasjonsbehandling. De fire studiene atskilte seg noe fra hverandre med hensyn til design. Det er imidlertid logisk å konkludere med at dersom en rutine for antikoagulasjonsbehandling eller kombinasjonen av antikoagulasjonsbehandling og acetylsalisylsyre skal implementeres i klinisk praksis, bør det gjøres etter det terapiopletget som er brukt i studier der man har funnet gevinst ved behandlingen. Det betyr at opletget som ble brukt i WARIS-II er det mest aktuelle for klinisk praksis.

Studier av pasienter med annen koronarsykdom

I en studie av acetylsalisylsyre pluss warfarin med lav intensitet (INR mindre enn 2,0) ble det ikke funnet noen fordel med kombinasjonen fremfor acetylsalisylsyre hos pasienter med ustabil angina pectoris/ikke-Q-infarkt (11). Kombinasjonsbehandlingen kunne heller ikke forebygge aterosklerose hos pasienter som hadde gjennomgått aortokoronar bypassoperasjon (12). Derimot er det anført positiv effekt og akseptabel blødningsrisiko i en tre måneders oppfølgingsstudie hos pasienter med ustabil angina pectoris (13).

Diskusjon

Ved implementering av behandlingsopplegg i klinisk praksis kan det ofte være andre relevante faktorer, i tillegg til dem som undersøkes i kliniske studier, som det må tas hensyn til. Dette er faktorer som legene må forholde seg til i den kliniske hverdagen. I det følgende vil vi drøfte elementer man må ha i mente.

Alder for hjerteinfarktpasienter

En uselektert norsk hjerteinfarktpopulasjon har en gjennomsnittsalder på om lag 72 år (14). I den anbefalingen for warfarinbehandling som produsenten (Nycomed) har utarbeidet, har det inntil nå vært angitt at behandling med warfarin kan startes inntil ca. 70 års alder og kan fortsette til pasienten er ca. 75 år (15). Et slikt opplegg ville i praksis innebære at pasienter som hadde vært fast medisinert med warfarin, skulle begynne med acetylsalisylsyre når de nådde aldersgrensen på 75 år. Dette blir et tungvint alternativ i forhold til acetylsalisylsyre, som kan inngå som livslang behandling. Bakgrunnen for å sette disse aldersgrensene er formodentlig at nytten av warfarinbehandling er dokumentert opp til 75 år, samt det faktum at blødningsrisikoen øker med stigende alder.

I et slikt opplegg vil under halvparten av infarktpopulasjonen være aktuell for warfarinbehandling. De øvrige vil man måtte ekskludere på grunn av høy alder. I WARIS-II-studien ble det inkludert pasienter opp til 75 år, og noen ble således fulgt opp utover

75 års alder. Gjennomsnittsalderen var 60 år, altså betydelig lavere enn gjennomsnittet for en uselektert infarktpopulasjon. Også i de tre andre refererte studiene var pasientene yngre enn det som er vanlig i uselekterte infarktpopulasjoner: gjennomsnittsalderen var 60 år i ASPECT-2, 64 år i CHAMP, mens vel 80 % var under 70 år i CARS. Det er tvilsomt om disse studiene alene gir grunnlag for å trekke slutninger om at alder for igangsetting eller avslutning av warfarinbehandling skal heves utover det som i dag er anbefalt. I motsetning til warfarinbehandling er det ingen aldersbegrensning for bruk av acetylsalisylsyre – medikamentet kan brukes av personer i høy alder.

Hjerteinfarkt hos diabetikere

Diabetikere utgjør i overkant en tidel av en uselektert infarktpopulasjon. I WARIS-II-studien kom pasienter med diabetes som fikk acetylsalisylsyre bedre ut enn dem som ble behandlet med warfarin (P. Smith, personlig meddelelse, data ikke vist i primærpublikasjon) (4). Liknende observasjoner ble også gjort i WARIS-I (P. Smith, personlig meddelelse) (2, 16). Forklaringen på dette er usikker, men kan hende er den ateroskrotiske prosessen noe ulik, med sterkere innslag av plattetromber hos dem som har diabetes. Implikasjonen av dette er at hos diabetespasienter som gruppe bør acetylsalisylsyre foretrekkes uansett pasientens alder.

Bivirkningsprofil og praktisk gjennomføring

Antitrombotisk behandling gir økt risiko for blødning. Warfarin er et nyttig og nødvendig medikament for mange pasienter, men det terapeutiske vinduet for behandlingen er smalt. Nøyaktighet, konstant årvåkenhet og gode kunnskaper kreves hos dem som foretar behandlingen. Hos pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt vil oppfølgingsperioden kunne bli lang – i noen tilfeller opptil flere tiår. Warfarin og warfarin i kombinasjon med acetylsalisylsyre fører til flere blødninger enn acetylsalisylsyre, også alvorlige blødninger.

Blødningsrisikoen i en klinisk studie avspeiler neppe risikoen i den praktiske hverdagen. Under den kliniske studien er det et strukturert opplegg der pasientene er nøye overvåket. Det er tvilsomt om den samme grad av kompetanse og kvalitet gjennom år er alminnelig tilgjengelig i helsevesenet.

Dokumentasjonen for warfarinbehandling uten samtidig bruk av acetylsalisylsyre er knyttet til den mest intensive behandlingen (INR-mål 2,8–4,2). Å unngå overdosering er vanskeligere hos disse pasientene enn hos pasienter med diagnoser som krever lavere intensitet av antikoagulasjonsbehandlingen. Brukes kombinasjonen acetylsalisylsyre og warfarin, vil INR-målet være lavere, men på den annen side medfører tilleggsbehandling med acetylsalisylsyre at blødningsrisikoen forsterkes.

Selv under de beste betingelser, som i kliniske studier, er det ofte problematisk å oppnå stabil antikoagulasjon. I WARIS-II-studien var en tredel av de målte INR-verdiene under målet (INR-verdi 2,8), og 4 % var over øvre grense på 4,2 (4). I kombinasjonsgruppen var nær en firedel av INR-verdiene under målet (INR-verdi 2,0) og nær en tredel over målet (INR-verdi 2,5). At nær en tredel av pasientene hadde avbrutt warfarinbehandlingen på et eller annet tidspunkt i løpet av WARIS-II-studien, illustrerer at kontinuerlig gjennomført behandling ikke er helt enkelt blant postinfarktpasienter. Langt færre fikk avbrudd i behandlingen med acetylsalisylsyre. Problemet med å inkludere pasienter i ASPECT-studien er også en illustrasjon på at kombinasjon ikke er en behandling som enkelt byr seg frem for kliniske forsøk.

Oppfølging – annen intervensjon

I de senere år er det blitt stadig vanligere at infarktpasientene, både i akutfasen og ved senere oppfølging, gjennomgår invasive prosedyrer, som perkutan koronar intervensjon (PCI) og aortokoronar bypassoperasjon. Et konservativt regime hvor det bare satses på medikamentell profylakse er blitt sjeldnere. Residivinfarkt kan oppstå også blant dem som får antitrombotisk profylakse. Det er utarbeidet retningslinjer for behandling av hjerteinfarkter både med og uten ST-elevasjon i EKG. I alle disse prosedyrene har acetylsalisylsyre en sentral plass i basisbehandlingen, og pågående behandling kan videreføres. Blir pasienten langtidsbehandlet med warfarin, vil opplegget gjennomgående bli annerledes. Det kan være aktuelt å seponere antikoagulasjonsbehandlingen, bytte til acetylsalisylsyre, og eventuelt bytte tilbake siden. Et slikt behandlingsopplegg blir komplekst sammenliknet med kontinuerlig behandling med acetylsalisylsyre. Det forhold at en økende andel av pasientene gjennomgår PCI, eventuelt flere ganger, taler i favør av acetylsalisylsyre fremfor warfarin eller kombinasjonen av de to.

Annen antitrombotisk medikasjon

Effekten av en blodplatehemmeren klopidogrel i kombinasjon med acetylsalisylsyre har også vært undersøkt hos pasienter med ustabil angina pectoris og hjerteinfarkt uten STEhevning (17). Kombinasjonen var bedre enn acetylsalisylsyre alene med henblikk på å forhindre kardiiovaskulær død, reinfarkt og slag i en oppfølgingsperiode på ni måneder (absolutt risikoreduksjon 2,1 %; fra 11,4 til 9,3 %; relativ risiko 0,80 med 95 % konfidensintervall 0,72–0,90). Kombinasjonen medførte imidlertid flere blødningskomplikasjoner enn acetylsalisylsyre alene. I de siste retningslinjene fra European Society of Cardiology inngår behandling med klopidogrel i minst ni måneder hos slike pasienter (18).

Total sekundærprofylakse

Etter gjennomgått hjerteinfarkt er ikke-farmakologisk sekundærprofylakse viktig. Mye kan oppnås med kostomlegging, røykeslutt og økt fysisk aktivitet. Slike tiltak skal kombineres med farmakologiske profylakse. I tillegg til antitrombotisk behandling er det tre andre grupper av medikamenter som er særlig aktuelle: betablokkere, statiner og ACE-hemmere. Enkeltvis kan disse bedre infarktpasientenes leveutsikter, og den samlede gevinsten av kombinasjonen av flere, inntil fire, er betydelig. Dette totalperspektivet hører med når den antitrombotiske behandlingen vurderes. Debatten om hva som gir best nytterisiko-profil av acetylsalisylsyre, warfarin eller kombinasjonen, vil i realiteten dreie seg om de aller minste marginene når totalgevinsten ved hele det sekundærprofylaktiske opplegget trekkes inn i vurderingen.

Kostnader

Kostnadene ved de ulike behandlingsregimene inngår ikke som en del av vår analyse. Imidlertid vil tid for kontroll hos lege/helsepersonell, inklusive taking og analyse av blodprøve, innebære et høyere kostnadsnivå for warfarinbehandling i forhold til den enklere behandlingen med acetylsalisylsyre.

Konklusjon

Etter en samlet vurdering av studiedokumentasjon, nytte-risiko-evaluering, praktisk gjennomføring og relasjon til annen sekundærprofylakse er vår konklusjon at acetylsalisylsyre fortsatt er det antitrombotiske medikament som bør anvendes i sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt, både ved hjerteinfarkt med og hjerteinfarkt uten STElevasjon i EKG. Dette syn er i tråd med internasjonale anbefalinger. Spesielle tilleggsindikasjoner, for eksempel atrieflimmer, kan innebære at warfarin er et naturlig førstevalg. Etter vår vurdering er det ikke grunnlag for å anbefale at kombinasjonen av acetylsalisylsyre og warfarin skal inngå som rutine hos denne pasientgruppen.

Litteratur

1. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
2. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147–52.
3. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 499–503.
4. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969–74.
5. Eiring Ø. Åpner for Marevan-eksplosjon. *Dagens Medisin* 13.9.2001.
6. Breddin K, Loew D, Lechner K, Oberla K, Walter E. The German-Austrian aspirin trial: a comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon in secondary prevention of myocardial infarction. *Circulation* 1980; 62: V63–72.

7. The E.P.S.I.M. Research Group. A controlled comparison of aspirin and oral anticoagulants in prevention of death after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1982; 307: 701–8.
8. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 389–96.
9. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, Lu D, Sacco J, Peduzzi P. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002; 105: 557–63.
10. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 109–13.
11. Anand SS, Yusuf S, Pogue J, Weitz JI, Flather M. Long-term oral anticoagulant therapy in patients with unstable angina or suspected non-Q-wave myocardial infarction: organization to assess strategies for ischemic syndromes (OASIS) pilot study results. *Circulation* 1998; 98: 1064–70.
12. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153–62.
13. Cohen M, Adams PC, Parry G, Xiong PG, Chamberlain D, Wiecek I et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. *Circulation* 1994; 89: 81–8.
14. Reikvam Å, Kvan E, Aursnes I. Use of cardiovascular drugs after acute myocardial infarction: a marked shift towards evidence-based drug therapy. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16: 451–6.
15. Arnesen H. Antitrombotisk behandling i ulike faser av koronar hjertesykdom. *Plansje*. Oslo: Nycomed, 1999.
16. Smith P, Arnesen H, Abdelnoor M. Effects of long-term anticoagulant therapy in subgroups after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1992; 152: 993–7.
17. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
18. Bertrand M, Simoons ML, Fox KA, Wallentin L, Hamm CW, McFadden E et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809–40.