

Prehospital trombolytisk behandling

Sammendrag

I denne artikkelen gis en gjennomgang av behandling ved akutt hjerteinfarkt med ST-elevasjon med vekt på prehospital trombolytisk behandling. Artikkelen er basert på internasjonal litteratur og forfatternes egne erfaringer.

Effekten av trombolytisk behandling ved akutt hjerteinfarkt er godt dokumentert, og behandlingen er enkel å administrere. Mekanisk åpning av okkluderte koronararterier med perkutan koronar intervensjon (PCI) er et alternativ. Nyere meta-analyser har vist at behandling med perkutan koronar intervensjon er bedre enn trombolytisk behandling ved akutt hjerteinfarkt for pasienter som legges inn ved invasivt senter eller som kan transporteres til slikt senter innen en viss tidsramme.

Med vårt lands geografi må vi akseptere at ikke alle pasienter kan nå et invasivt senter tidsnok. Hvis perkutan koronar intervensjon ikke kan tilbys av erfarent team med mindre enn 90 minutters forsinkelse i forhold til eventuell start av trombolytisk behandling, anbefales slik behandling så tidlig i forløpet som mulig. Dette gjelder spesielt de første 0–6 timer av infarkt. 6–12 timer fra symptomdebut er trombolytisk behandling langt mindre effektivt og perkutan koronar intervensjon bør alltid vurderes hvis prosedyren kan bli utført innen grensen på 12 timer fra pasienten fikk brystsmerte. Det er ikke avklart om en kombinasjon av tidlig trombolytisk behandling og deretter transport til perkutan koronar intervensjon vil gi ytterligere forbedring av prognosen. Pågående studier vil avklare dette i nær fremtid.

I Tidsskriftet nr. 3–8/2004 publiseres en serie artikler om hjertesykdommer

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Terje K. Steigen

terje.steigen@UNN.no
Hjertemedisinsk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø

Rune Wiseth

Hjertemedisinsk avdeling
St. Olavs hospital

Jan Erik Nordrehaug

Hjerteavdelingen
Haukeland Universitetssykehus

Akutte koronarsyndromer skyldes nesten alltid trombedanning i allerede aterosklerotiske koronararterier (1). Dette medfører redusert blodgjennomstrømming til myokard, og hjerteinfarkt kan bli resultatet. Det er vesentlig at blodforsyningen til den affiserte delen av myokard gjenoprettes raskt og fullstendig (2). Fra midten av 1980-årene ble intravenøs trombolytisk behandling standard ved hjerteinfarkt med ST-elevasjon. Effekten er godt dokumentert (3, 4), og behandlingen er enkel å administrere og kan gis prehospitalt.

Trombolytisk behandling har imidlertid sine begrensninger. Normal blodgjennomstrømming til myokard oppnås bare hos rundt halvparten av pasientene, det foreligger ofte betydelig reststenose i arterien, og det er risiko for reokklusjon og reinfarkt. I tillegg er det en viss blødningsrisiko, og trombolytisk behandling er kontraindisert hos opptil 20 % av infarktpasientene (5). Mekanisk åpning av den tilstoppede arterien med perkutan koronar intervensjon (PCI) er et alternativ til trombolytisk behandling. Randomiserte studier har vist bedre blodstrøm i arterien, bedre bevart ventrikkel-funksjon, færre reinfarkter og lavere mortalitet ved angioplastikk sammenliknet med trombolytisk behandling (6, 7). To nylig publiserte metaanalyser fra Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) (8) og fra Keeley og medarbeidere (9) har dokumentert at perkutan koronar intervensjon er bedre enn trombolytisk behandling ved akutt hjerteinfarkt.

I rapporten fra Senter for medisinsk metodevurdering er det anslått at det i Norge årlig inntreffer ca. 4 000 hjerteinfarkter med ST-elevasjon som er aktuelle for trombolytisk behandling eller perkutan koronar intervensjon. I 2001 fikk bare ca. 15 % av alle aktuelle pasienter perkutan koronar intervensjon (10), men andelen som tilbys slik behandling er økende.

Med vårt lands geografi og klima må vi akseptere at ikke alle pasienter med hjerteinfarkt med ST-elevasjon kan nå et invasivt senter innen akseptabel tidsramme. Det er derfor viktig å videreutvikle tilbudet om prehospital trombolytisk behandling der det er aktuelt. I denne artikkelen gis en gjennomgang av trombolytisk behandling av hjerteinfarkt med ST-elevasjon med vekt på prehospital behandling.

Trombolytisk behandling

Mer enn 150 000 pasienter har vært randomisert i studier der man har undersøkt effekten av trombolytisk behandling ved akutt hjerteinfarkt (4, 11–23). For pasienter med mindre enn 12 timers sykehistorie viste alle studiene en klar reduksjon i dødeligheten ved bruk av trombolytisk behandling sammenliknet med placebo.

Prinsippet for trombolytisk behandling er at pasienten får et intravenøst medikament som løser opp blodpropper i koronararterien slik at blodstrøm i arterien gjenoprettes. Samtidig gis tilleggsbehandling med medikamenter som virker på blodplatene (acetylsalisylsyre) og koagulasjonssystemet (heparin) for å hindre reokklusjon.

De trombolytiske midlene er såkalte plasminogenaktivatorer, som gjør kroppens eget plasminogen til plasmin. Plasmin er det aktive enzym som løser opp trombene. I Norge er det registrert fire ulike plasminogenaktivatorer: streptokinase, alteplase, reteplase og tenecteplase. Streptokinase, som produ-



Hovedbudskap

- Effekten av trombolytisk behandling ved akutt hjerteinfarkt er godt dokumentert, og behandlingen er enkel å administrere
- Pasienter som primært legges inn ved et invasivt senter, bør i dag få utført perkutan koronar intervensjon
- For pasienter som får infarkt med ST-elevasjon langt unna det invasive senter, er det viktig at det eksisterer tilbud om prehospital trombolytisk behandling
- Klare algoritmer må utarbeides i hver helseregion, basert på geografiske forhold, sykehusstruktur og det invasive tilbud som finnes i regionen

seres av beta-hemolytiske streptokokker, var det første trombolytiske middel som ble tatt i bruk. Streptokinase aktiverer både fibrinbundet og sirkulerende plasminogen og medfører en generalisert aktivering av trombolyse-systemet. Alteplase fremstilles ved hjelp av genteknologi (recombinant human tissue type plasminogen activator; rt-PA eller t-PA). Alteplase er ikke immunogent, og det aktiverer fortrinnsvis fibrinbundet plasminogen. Nyere varianter av alteplase er konstruert med rekombinantteknikker. En av disse variantene er reteplase. Reteplase har lavere fibrin-spesifisitet, men lengre halveringstid enn alteplase. I angiografiske studier har man oppnådd normal blodstrøm hos ca. 60 % av pasientene (24), men dødeligheten er ikke redusert i forhold til eldre fibrinolytiske substanser (25). Det er en fordel at reteplase kan gis som to støtdoser med 30 minutters mellomrom. Reteplase er altså enkelt å administrere og velegnet for prehospital bruk. Tenecteplase er en annen modifisert variant av alteplase. Det har høyere fibrin-spesifisitet og lengre halveringstid. Kliniske studier har vist samme 30-dagersdødelighet som for alteplase (26). Tenecteplase kan gis som én enkelt støtdose, og midlet egner seg godt for prehospital behandling. Høy fibrin-spesifisitet er sannsynligvis årsaken til signifikant færre blødningskomplikasjoner enn ved eldre trombolyseregimer (21).

Det arbeides stadig med å forbedre trombolytiske regimer, dels ved å utvikle nye plasminogenaktivatorer, dels ved å bedre tilleggsbehandlingen. Acetylsalisylsyre og heparin intravenøst eller subkutant er i dag standard tilleggsbehandling.

Trombolytisk behandling før eller etter innleggelse?

Nytten av prehospital trombolytisk behandling er godt dokumentert i flere studier. En analyse av studier som i alt inkluderte over 6 000 pasienter randomisert til trombolytisk behandling før eller etter innleggelse i sykehus, viste signifikant reduksjon i tid til trombolytisk behandling og 15–20 % reduksjon i tidlig mortalitet ved prehospital strategi (27–29). Oppfølgingsdata har vist signifikant reduksjon i mortalitet i inntil fem år hos pasienter hvor tidsgevinsten var 120 minutter eller mer fra symptomstart til trombolytisk behandling. Dette var uavhengig av hvor behandlingen ble gitt og av hvem som administrerte den (30, 31). Disse resultatene understreker tidsaspektets betydning ved behandling av hjerteinfarkt med ST-elevasjon.

I en nylig publisert registerstudie fra Nijmegen (32) fant man at prehospital trombolytisk behandling reduserte tid til behandling med ca. 60 minutter og avverget fire ganger så mange hjerteinfarkter som ved trombolytisk behandling etter innleggelse i sykehus (17,4 % versus 4,5 %). Avvergede infarkter var definert som mer enn 50 % tilbakegang av ST-elevasjon og en kreatinkinasestigning til under to ganger normalverdi-

en. Pasienter med avvergede infarkter hadde en mortalitet ved 12 måneder på 2,2 %, mot 11,6 % ved etablerte infarkter.

I ASSENT-3 plus-studien ble enoksaparin og heparin sammenliknet som tilleggsbehandling ved prehospital trombolytisk behandling med tenecteplase (American Heart Association Scientific Meeting, Chicago 2002). Studien omfattet 1 640 pasienter. Tid til start av trombolytisk behandling ble redusert med 45 minutter sammenliknet med i ASSENT-3-studien, hvor man gav behandlingen i sykehus (33). Studien viser at det er både trygt og effektivt å gjennomføre prehospital trombolytisk behandling med tenecteplase, men enoksaparin må brukes med forsiktighet hos personer med lav kroppsvikt (< 60 kg) og hypertensjon. Dette gjelder særlig kvinner i aldersgruppen 65–74 år.

På grunn av flere blødningskomplikasjoner med enoksaparin sammenliknet med ufraksjonert heparin anbefaler man vektjustert dose enoksaparin hos pasienter under 75 år og vektjustert dose ufraksjonert heparin som tilleggshandling til tenecteplase og acetylsalisylsyre hos pasienter over 75 år.

Det er godt dokumentert at tidlig start av trombolytisk behandling har stor betydning for utfallet (11, 14). I en metaanalyse av 22 studier fant man en mortalitetsreduksjon på 44 % hos pasienter som fikk behandling innen to timer fra symptomdebut sammenliknet med 20 % mortalitetsreduksjon hos dem som ble behandlet senere i løpet (11).

Redningsangioplastikk

Ved manglende effekt av trombolytisk behandling kan forsinket reperfusjon med perkutan koronar intervensjon prøves. Redningsangioplastikk er definert som perkutan koronar intervensjon innen 24 timer etter oppstart av trombolytisk behandling. Indikasjonene for redningsangioplastikk er vedvarende smerter utover 90 minutter etter start av trombolytisk behandling og fortsatt ST-segmente-elevasjon i EKG som utgjør 50 % eller mer av utgangsverdien (34). Nyten av redningsangioplastikk er undersøkt i noen få randomiserte studier av begrenset størrelse (35, 36). Resultatene viser en tendens i favør av redningsangioplastikk, og det ser ut til at det er best effekt hos pasienter med middels store og store infarkter (37). Ved flere sentre er det etablert en praksis med redningsangioplastikk hvis det 60–90 minutter etter start av trombolytisk behandling ikke er tegn til effekt.

I CAPTIM-studien sammenliknet man prehospital trombolytisk behandling og perkutan koronar intervensjon ved akutt hjerteinfarkt med ST-elevasjon. Alle pasientene, også de som fikk trombolytisk behandling, ble lagt inn i sykehus hvor man kunne gjøre perkutan koronar intervensjon. Det var tegn til manglende effekt av den trombolytiske behandlingen hos 26 % av pasientene, og disse ble behandlet med redningsangioplastikk (38). Man fant ingen forskjell i mortali-

tet eller det kombinerte endepunktet mortalitet, reinfarkt og hjerneslag etter 30 dager mellom perkutan koronar intervensjon og prehospital trombolyse fulgt av redningsangioplastikk. I en nylig publisert studie fra CAPTIM fant man imidlertid indikasjoner på at pasienter som kan motta trombolytisk behandling innen to timer etter symptomstart, har lavere 30-dagersmortalitet. Færre utvikler kardiogent sjokk enn om de må vente en time eller mer på perkutan koronar intervensjon (39).

Hovland & Vik-Mo publiserte nylig erfaringer med redningsangioplastikk basert på registerdata fra St. Olavs Hospital (40). De fant at alle pasientene som hadde fått trombolytisk behandling, fortsatt hadde signifikant stenose eller okklusjon av arterien, og det var indikasjon for intervensjon. De registrerte få komplikasjoner, men noe mer blødningsproblemer enn ved perkutan koronar intervensjon i akuttfasen. Redningsangioplastikk ble gjennomført med samme høye suksessrate som perkutan koronar intervensjon i akuttfasen.

Det er nylig offentliggjort data fra en studie hvor 500 pasienter etter trombolytisk behandling ble randomisert til rutinemessig koronar angiografi og ev. intervensjon innen 24 timer eller til fortsatt medikamentell behandling. Resultatene pekte i favør av tidlig intervensjon. Intervensjonsgruppen hadde færre kardiovaskulære hendelser etter 30 dager og kortere sykehusopphold. Det var imidlertid ingen forskjell i dødelighet (Francisco Fernández-Avilés, GRACIA-1, presentert ved Congress of the European Society of Cardiology i Berlin i september 2002). En oppfølgende studie med 205 pasienter kan tyde på at det både er trygt og effektivt med perkutan koronar intervensjon 3–12 timer etter trombolytisk behandling med tenecteplase sammenliknet med perkutan koronar intervensjon uten forutgående trombolytisk behandling (Francisco Fernández-Avilés, GRACIA-2, presentert ved Congress of the European Society of Cardiology i Wien i september 2003).

Indikasjoner for prehospital trombolytisk behandling

De nye europeiske retningslinjene for behandling av hjerteinfarkt med ST-elevasjon (41) understreker at alle pasienter med sikkert eller sannsynlig hjerteinfarkt og med sykehistorie under 12 timer bør få revaskuleriserende behandling om det ikke foreligger kontraindikasjon. Hvis perkutan koronar intervensjon ikke kan tilbys av erfarent team med mindre enn 90 minutters forsinkelse i forhold til eventuell start av trombolytisk behandling, anbefales trombolytisk behandling så tidlig i løpet som mulig (les: prehospitalt) dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner. Dette gjelder spesielt de første 0–6 timer av infarkt. Ved 6–12 timer fra symptomdebut er trombolytisk behandling langt mindre effektivt, og perkutan koronar

Ramme 1

Trombolytisk behandling –
kontraindikasjoner

Absolutte

- Tidligere hjerneblødning eller cerebralt insult med ukjent årsak
- Iskemisk cerebralt insult siste 6 måneder
- Skade eller neoplasme i sentralnervesystemet
- Nylig større traume/kirurgi/hodeskade (siste 3 uker)
- Gastrointestinal blødning siste måned
- Kjent blødningsforstyrrelse
- Aortadisseksjon

Relative

- Transitorisk iskemisk attack siste 6 måneder
- Peroral antikoagulasjonsbehandling, dersom INR er ukjent eller > 2,5
- Graviditet, eller < 1 uke postpartum
- Ikke-komprimerbare arteriepunksjoner/-biopsier
- Traumatisk gjenoppliving
- Systolisk blodtrykk over 180 mm Hg (etter smertelindring)
- Langtkommet leversykdom
- Endokarditt
- Magesår

intervensjon bør alltid foretrekkes hvis prosedyren kan bli utført innen grensen på 12 timer fra symptomstart. Ved mistanke om pågående infarsering (vedvarende symptomer og ST-elevasjon i EKG) er det grunn til å vurdere perkutan koronar intervensjon eller trombolytisk behandling selv om sykehistorien er lengre enn 12 timer.

Kontraindikasjoner

Trombolytisk behandling medfører blødningsrisiko, og behandlingen er absolutt eller relativt kontraindisert hos enkelte pasienter (ramme 1). Ved prehospital trombolytisk behandling må enhver opplysning om tidligere hjerneslag oppfattes som en kontraindikasjon hvis årsaken til hjerneslaget ikke er kjent. Pågående warfarinbehandling er kontraindikasjon dersom ikke INR-verdien er umiddelbart tilgjengelig. Dersom INR < 2,5 bør trombolytisk behandling kunne gis prehospitalt.

Ved relative kontraindikasjoner må vurdering av potensiell og antatt risiko veies mot hverandre når beslutning om behandling skal tas. Blødningsrisikoen er mindre ved perkutan koronar intervensjon enn ved trombolytisk behandling.

Gjennomføring, utstyr og opplæring

I enkelte pionerkommuner har kommunelevene i mange år gitt trombolytisk behandling på legekantoret. Det gjelder også flere luftambulanser. Likevel har relativt få pasienter fått slik behandling. Gjennom bred satsing på opplæring av ambulanspersonell og kommuneleger har man i Troms opprettet tilbud om tidlig prehospital trombolytisk behandling i alle kommuner fra 2000. Dette har lyktes gjennom godt samarbeid med kommunelevene og dyktig ambulanspersonell som på forhånd har fått delegert myndighet til avansert hjerte-lunge-redning, bruk av halvautomatisk defibrillator og aktuelle medikamenter. Det er dokumentert at sertifisert ambulanspersonell trygt kan gi trombolytisk behandling i samråd med lege, basert på telefonisk EKG og grundig anamnese (42). Det er viktig at ambulansene er bemannet og utstyrt slik at eventuelle komplikasjoner til akutt hjerteinfarkt kan behandles underveis. Spesielt gjelder dette livstruende arytmier.

Pasienten får raskt tilsyn og hjelp fra kvalifisert helsepersonell som ut fra mistanke om akutt hjerteinfarkt gir basisbehandling med smertelindring, acetylsalisylsyre, oksygen og ev. nitroglyserin. Halvautomatisk defibrillator kobles til pasienten. EKG tas og vurderes (ev. etter telefonoverføring til kardiolog eller vakthavende indremedisiner). Dette gjøres samtidig som sykehistorien kartlegges og pasienten undersøkes. På denne måten blir diagnostikken raskere og sikrere. Ved indikasjon kan trombolytisk behandling startes umiddelbart, og man kan diskutere videre prioriteringer for pasienten. Man kan velge å transportere direkte til invasivt senter for videre behandling istedenfor lokalsykehus (43). Prehospitalt EKG bidrar også til å forberede sykehuset på den aktuelle pasienten og å redusere tidstap i sykehuset (44).

I Troms har man anskaffet relativt rimelig, brukervennlig, mobilt utstyr for 12-avlednings-EKG med mulighet for telefonoverføring til terminaler i AMK-sentralene, hvor vakthavende lege bidrar med EKG-tolking og avgjørelse om indikasjon for trombolytisk behandling. Kommunelevene bestemmer selv indikasjonen eller diskuterer med kolleger ved sykehuset. Beslutningen om behandling tas alltid av lege, mens trombolytisk behandling kan gis av sertifisert ambulanspersonell etter ordre fra lege, selv om de er alene med pasienten.

Diskusjon

Det har skjedd store endringer i behandling av ST-elevasjonsinfarkt de siste årene. Etter mange år med intravenøs trombolytisk behandling som standardbehandling er dette behandlingsprinsippet utfordret og i stor grad erstattet av perkutan koronar intervensjon. Det er godt dokumentert at PCI-behandling er bedre enn intravenøs tromboly-

tisk behandling for pasienter innlagt ved invasivt senter.

Hvis perkutan koronar intervensjon kan tilbys av erfarent team innen 90 minutter etter første kontakt med helsevesenet, anbefales dette fremfor intravenøs trombolytisk behandling. I Norge er det mange pasienter som har mer enn 90 minutters transport til invasivt senter, dermed er det fortsatt behov for trombolytisk behandling for en stor gruppe pasienter.

Behandlingsresultatet påvirkes negativt av tidstap både ved perkutan koronar intervensjon og ved intravenøs trombolytisk behandling. Det er derfor viktig at trombolytisk behandling kommer raskt i gang når det er indisert. Størst effekt oppnås når behandlingen gis prehospitalt, dette kan gi betydelig tidsgevinst.

I flere deler av landet har prehospital trombolytisk behandling vært praktisert lenge. Organiseringen har vært noe ulik. I tynt befolkede strøk vil den erfaring den enkelte helsearbeider får med behandling være begrenset. I en kommune med 10 000 innbyggere vil det årlig være 8–10 pasienter med infarkt med ST-elevasjon som er aktuelle for slik behandling, basert på data fra Hjerteinfarktregisteret i Midt-Norge (Stig Slørdahl, personlig meddelelse). Dette anslaget gir viktige premisser for hvordan tjenesten best kan organiseres. For eksempel kan det bety at det er hensiktsmessig å delegere behandlingen til ambulanspersonellet for å samle mest mulig erfaring hos få personer. For å unngå tidstap er det viktig at indikasjonen for prehospital trombolytisk behandling stilles raskt. Sentralt for å oppnå dette er muligheten for prehospitalt EKG som kan overføres til nærmeste sykehus, eventuelt nærmeste invasive senter.

Prehospital trombolytisk behandling – hva så?

Et viktig spørsmål er hvor pasientene skal transporteres etter at prehospital trombolytisk behandling er gitt. Mange vil hevde at ved rimelig transportmulighet til invasivt senter bør alle som har infarkt med ST-elevasjon, transporteres til slikt senter enten de har fått prehospital trombolytisk behandling eller ikke. Dette understøttes av CAPTIM-studien hvor 26 % av pasienter som fikk prehospital trombolytisk behandling, fikk utført redningsangioplastikk på grunn av tegn på manglende effekt (38). Det bør derfor som rutine vurderes innleggelse direkte i invasivt senter, særlig av pasienter med utbredte EKG-forandringer, og dette bør alltid vurderes hvis pasienten også viser tegn til venstre ventrikkel-svikt (45).

Det er ikke avklart hva som er den beste farmakologiske behandling før perkutan koronar angioplastikk ved akutt hjerteinfarkt, men flere studier er igangsatt for å avklare dette. Begrepet fasilitert perkutan koronar intervensjon er allerede etablert og innebærer en kombinasjon av farmakologisk

og mekanisk reperfusjon. En av de planlagte studier – ASSENT-4 PCI-studien inkluderer pasienter som ikke kan nå et invasivt senter i løpet av 60 minutter. Hvis transporttiden er over dette, randomiseres pasienten til behandling med acetylsalisylsyre og heparin eller til acetylsalisylsyre, enoksaparin og tenecteplase i full dose. Begge grupper transporteres til invasivt senter og i begge behandlingsgrupper utføres perkutan koronar intervensjon. Dette er en studiedesign der man sammenlikner primær perkutan koronar intervensjon med fasilitert perkutan koronar intervensjon. Studiedesignen er særlig interessant for norske forhold, og norske sentre skal delta.

Regional planlegging nødvendig

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. I utarbeiding av behandlingsalgoritmene må kriterier for bruk av prehospital trombolytisk behandling inngå. Det er viktig at tid ikke går tapt til å finne ut om pasienten skal ha slik behandling eller ikke, til å finne ut hvor pasienten skal fraktes eller hvordan. Behandlingsalgoritmene må utarbeides på regionalt nivå med det aktuelle invasive senter som viktig aktør sammen med lokalsykehusenes fagfolk, primærhelsetjenesten og ambulansetjenesten, inklusive Statens luftambulanses forskjellige tilbud (ambulansely, ambulanshelikopter). Behandlingsopplegget vil kunne variere innad i den enkelte region. Pasienter som primært legges inn ved et invasivt senter, bør i dag få utført perkutan koronar intervensjon. For pasienter som får infarkt med ST-elevasjon langt unna det invasive senter, er det viktig at det eksisterer tilbud om prehospital trombolytisk behandling.

Poenget med regionale behandlingsalgoritmer for ST-elevasjonsinfarkt er ikke hva som er best av trombolytisk behandling eller perkutan koronar intervensjon, men hvordan begge metodene fortrinnsvis kan kombineres. Norsk virkelighet tilsier at det må satses på utvidet bruk av så vel primær perkutan koronar intervensjon som prehospital trombolytisk behandling.

Oppgitte interessekonflikter: Terje Steigen har mottatt reisestøtte til kongresser fra flere utstyrsprodusenter innen intervensjonskardiologi.

Rune Wiseth har mottatt forelesningshonorar fra Aventis Pharma og fått reisestøtte til kongresser fra Pharmacia og Boston Scientific.

Jan Erik Nordrehaug har mottatt møtehonorar og refusjon for reiseutgifter fra Aventis Pharma, Pharmacia, Boston Scientific og Micromed.

Vi takker Mads Gilbert for kommentarer til manuskriptet.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

- Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 221: 1406–32.
- 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.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397–402.
- ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349–60.
- Himbert D, Juliard JM, Steg G, Badaoui G, Baleyraud S, Le Guludec D et al. Primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction with contraindication to thrombolysis. *Am J Cardiol* 1993; 71: 377–81.
- Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J et al, for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 673–9.
- Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JCA, Reiffers S, Reiber JHC, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 680–4.
- PCI ved akutt hjerteinfarkt. Rapportnr. SFT 78A2405. SMM-rapport nr. 5–2002. Oslo: Senter for medisinsk metodevurdering, SINTEF Unimed, 2002.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13–20.
- Melberg T, Kuiper K. Årsstatistikk for koronare invasive prosedyrer i Norge i 2001. *Hjerteforum* 2003; 16: 23–4.
- Boersma E, Maas ACP, Simoons ML, Deckers JW. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771–5.
- Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311–22.
- ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753–70.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397–402.
- The International Study Group. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990; 336: 71–5.
- The GUSTO Investigators. An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673–82.
- Neuhaus KL, Feuerer W, Jeep-Tebbe S, Niederer W, Vogt A, Tebbe U. Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1566–9.
- A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118–23.
- Randomised, double-blind comparison of reteplase doublebolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. *Lancet* 1995; 346: 329–36.
- The Continuous Infusion versus Double-Bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators. A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 1124–30.
- Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet* 1999; 354: 716–22.
- Tebbe U, Michels R, Adgey J, Boland J, Caspi A, Charbonnier B et al. Randomized, double-blind study comparing saruplase with streptokinase therapy in acute myocardial infarction: the COMPASS Equivalence Trial. Comparison Trial of Saruplase and Streptokinase (COMPASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 487–93.
- InTime-II Investigators. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early. InTIME-II, a double-blind comparison of singlebolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 2005–13.
- Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase and front-loaded, accelerated alteplase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 891–8.
- Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction. A meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686–92.
- The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 383–9.
- White HD, Van de Werf FJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1632–46.
- Stewart JT, French JK, Theroux P, Ramanathan K, Solymoss BC, Johnson R et al. Early noninvasive identification of failed reperfusion after intravenous thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1499–505.
- Belenkie I, Traboulsi M, Hall CA, Hansen JL, Roth DL, Manyari D et al. Rescue angioplasty during myocardial infarction has a beneficial effect on mortality: a tenable hypothesis. *Can J Cardiol* 1992; 8: 357–62.
- Ellis SG, da Silva ER, Spaulding CM, Nobuyoshi M, Weiner B, Talley JD. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction; insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000; 139: 1046–53.
- 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.
- Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien P, Cristofini P et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty. *Circulation* 2003; 108: 2851–6.
- Hovland A, Vik-Mo H. Angioplastikk etter feilslått trombolytisk behandling ved akutt hjerteinfarkt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1330–3.
- Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA et al. Task Force Report. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-elevation. *Eur Heart J* 2003; 24: 28–66.
- Pedley D, Bisset K, Conolly EM, Goodman CG, Golding I, Pringle TH et al. Prospective observational cohort study of time saved by prehospital thrombolysis for ST elevation myocardial infarction delivered by paramedics. *BMJ* 2003; 327: 22–6.
- Asheim A, Bendz B, Næss AC, Steen PA, Wiik L, Mangschau A. Prehospital EKG forkorter tiden til utblokkning ved akutt hjerteinfarkt i Oslo. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1355–6.
- Ljosland M, Weydahl PG, Stumberg S. Prehospital EKG kan fremskynde trombolytisk behandling ved akutt hjerteinfarkt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2247–9.