

Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes.

Norsk Cardiologisk Selskap – kvalitetsutvalget

Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes.

European Heart Journal (2007) 28;1598-1660

Kvalitetsutvalget har innhentet uttalelse fra: prof., overlege Rune Wiseth, Hjereteavd. ved St. Olavs Hospital og overlege Hall Schartum-Hansen, Sykehuset Innlandet, Elverum.

Rune Wiseth skriver:

Generelt: Dette er et meget solid og godt strukturert dokument som omhandler en stor og ressurskrevende pasientgruppe. Dokumentet består av 45 sider tekst og 514 referanser. Det bør være obligatorisk lesning og gjenstand for diskusjon i alle medisinske/kardiologiske avdelinger. Nedenfor gis korte kommentarer til de enkelte kapitlene, hovedvekt legges på anbefalingene vedrørende antitrombotisk behandling og indikasjon for invasiv utredning.

Kapittel 2. Epidemiology and natural history. I Norge mangler vi et nasjonalt hjerteinfarktregister. Derfor er det av interesse å lese at internasjonale registre anslår en årlig incidens av sykehusinnleggelse for NSTEMI-ACS på 3/1000 innbyggere. For Norge skulle dette bety nær 14 000 innleggelser årlig for NSTEMI-ACS. Et viktig moment som fremheves, er at STEMI-pasienter har høyere mortalitet enn NSTEMI-pasienter under sykehusoppholdet, men etter 6 måneder er mortaliteten lik for de to pasientgruppene (12 vs 13 %).

Kapittel 3. Pathophysiology. Kortfattet, fin oversikt, ingen øvrige kommentarer.

Kapittel 4. Diagnosis and risk assessment. *Diagnostikk* – grei oversikt, ingen spesielle kommentarer bortsett fra at det slås fast at CT koronar angiografi ikke anbefales brukt i utredning av denne pasientgruppen.

Risk scores – betydningen av risikostratifisering vektlegges ganske tungt, og det gis en anbefaling om å bruke GRACE risikoscore. Det gis referanse til nettsted hvor GRACE-systemet er tilgjengelig. (Det er lett tilgjengelig og enkelt å bruke.)

Kapittel 5. Treatment. Anti-iskemisk behandling – *lite nytt – ingen kommentarer.*

Antikoagulantia – dette er kanskje det viktigste kapitlet i NSTEMI-ACS-retningslinjene og det kapitlet som vil medføre størst diskusjon. Den viktigste diskusjonen vil være om det etter OASIS-5-studien er grunnlag for å gå over fra enoxaparin til fondaparinux. Fondaparinux (Arixtra) er en selektiv faktor-Xa-hemmer. OASIS-5 inkluderte over 20 000 pasienter med NSTEMI-ACS. De ble randomisert til fondaparinux s.c. 2,5 mg x 1 eller enoxaparin s.c. 1 mg/kg x 2 i maksimum 8 dager. Gjennomsnittlig behandlingstid med disse regimene var i overkant av 5 døgn. Etter 9 dager var det ingen forskjell i ”primary efficacy outcome of death, MI or refractory ischemia”; enoxaparin 5,7 %, fondaparinux 5,8 %. Forekomst av større blødninger (major bleeds) var lavere i fondaparinux-gruppen; 2,2 % mot 4,1 %. Forekomsten av større blødning var en uavhengig prediktor for langtids-mortalitet. Etter 30 dager var det lavere mortalitet i fondaparinux-gruppen; 2,9 vs 3,5 %. Med størrelsen på materialet var denne forskjellen signifikant (HR 0,83, 95 % KI 0,71-0,97). Blant de pasientene i OASIS-5 som gjennomgikk invasive prosedyrer ble det observert signifikant økt forekomst av tromber i katetrene i fondaparinux-gruppen. Underveis i studien ble det derfor gjort en protokollendring ved at det i tillegg ble gitt ufraksjonert heparin ved kateterbasert intervensjon i fondaparinuxgruppen. Det er også publisert en substudie fra OASIS-5 på de vel

6000 pasientene som fikk utført PCI. Igjen var forekomsten av blødninger halvert i fondaparinux-gruppen. Mortalitet var lik etter 9 dager, etter 30 dager og etter 6 måneder. Det er å bemerke at 88 % av alle PCI-prosedyrer i OASIS-5 ble utført fra lyske. I ESC-retninglinjene gis fondaparinux en I A anbefaling ved behandling av NSTEMI-ACS. Enoxaparin anbefales bare brukt hvis det er lav blødningsrisiko og gis en IIa –B anbefaling.

Kommentarer/vurdering: OASIS-studien gir grunnlag for å hevde at fondaparinux og enoxaparin er likeverdige mht. ”primary efficacy outcome” og at blødningsrisiko er lavere ved fondaparinux. Det synes videre klart at i forbindelse med PCI kan ikke fondaparinux benyttes alene, men det må gis tillegg av ufraksjonert heparin. Det er velkjent at blødningsrisiko ved bruk av enoxaparin øker med behandlingens lengde. I OASIS-5 var denne relativt lang, i tillegg ble intervensjon i stor grad foretatt fra lyske. Det er derfor usikkert om OASIS-5-resultatene ville blitt reproduisert i en NSTEMI-ACS-populasjon med rask (< 3 døgn) tilgang til angio/PCI og tilgang fra arteria radialis. Sagt med andre ord er det usikkert om fondaparinux ville gitt samme gevinst om preparatet ble benyttet i dagens norske NSTEMI-ACS-populasjon.

Likevel, så lenge fondaparinux gir like god effekt som enoxaparin er den dokumenterte lavere blødningsrisiko et argument for å skifte. For de invasive sentrene burde det være uproblematisk om lokalsykehusene gikk over til fondaparinux; preparatet kunne gis t.o.m. dagen før angio slik rutinene er for enoxaparin, så ville ufraksjonert heparin bli benyttet i forbindelse med intervensjon slik som i dag. Ufraksjonert heparin synes fortsatt å være det antikoagulerende middel som fungerer best i forbindelse med PCI. Basert på priser slik de er angitt i Felleskatalogen, vil fondaparinux i dose 2,5 mg x1 være ca. 30 kroner billigere pr. døgn enn enoxaparin hos en 80 kg person. Et annet fortrinn ved fondaparinux er at en vil unngå heparinindusert trombocytopeni (sjelden tilstand), og et lite moment er også at doseringen er bare en gang daglig.

Platehemmere – her bemerkes at det anbefales 12 måneders behandling med klopidogrel hos alle pasienter med NSTEMI-ACS uavhengig av om det er utført PCI. Som startdose anbefales 300 mg klopidogrel, eventuelt 600 mg hvis rask effekt ønskes (som ved PCI).

Glycoprotein IIb/IIIa-receptor blokkere. Dette er fortsatt et punkt hvor det er betydelig diskrepans mellom ESC NSTEMI-ACS-retninglinjene og norsk praksis. Det er en IIa –A-anbefaling på bruk av GP IIb/IIIa-reseptorblokkere hos samtlige med intermedier og høy risiko. Guidelines må forstås slik at det i praksis anbefales ”upstream” GP IIb/IIIa-reseptorblokkere til alle med troponinstigning. Personlig synes jeg grunnlaget for en slik anbefaling er tynn, og jeg mener det norske miljøet fortsatt bør reservere seg mot dette punktet i guidelines. Etter klopidogrel ble tatt i bruk, mente mange at de tidlige studiene som viste effekt av GP IIb/IIIa-reseptorblokkere, var mindre relevante. ISAR-REACT-2 viser imidlertid effekt av abciximab på toppen av klopidogrel hos ”high-risk” NSTEMI-ACS-pasienter, og dette er en viktig del av grunnlaget for den anbefaling som gis. I ISAR-REACT-2 var det ingen signifikant forskjell i mortalitet mellom gruppene etter 30 dager, men det var signifikant færre infarkter i abciximab-gruppen.

Coronary revascularization – Invasive vs. conservative strategy. Det gis en fin gjennomgang av studier som har sammenlignet tidlig invasiv og konservativ strategi. Et viktig moment som vektlegges er at i mange studier har grad av overkryssingen vært stor. Derfor er det viktig å fremheve at studiene har sammenlignet to initiale behandlingsstrategier hvor mange i konservativ gruppe senere er invasivt behandlet. Figur 9 er en flott illustrasjon som viser hvordan studiers ulike evne til å vise mortalitetsgevinst av invasiv strategi avhenger av grad av skifte mellom behandlingsgruppene.

Kapittel 6. Complications and their management. Informativt og viktig kapittel som trygt kan anbefales som nyttig lesning.

Kapittel 7. Special populations and conditions. Informativt og viktig kapittel som trygt kan anbefales som nyttig lesning.

Kapittel 8. Management strategies. I dette kapitlet gis en oppsummering av anbefalingene, og om en ikke leser noe annet bør dette kapitlet være minstekrav. I forhold til invasiv utredning er

det en endring fra forrige NSTE-ACS-retningslinjene ved at det nå deles inn i tre grupper (figur 14 gir god oversikt);

- A) urgent
- B) early (<72 timer)
- C) ingen utredning/evt. elektivt.

Under A anføres pasienter med persisterende/residiverende smerter som ikke responderer på antianginøs behandling, hemodynamisk instabile pasienter og pasienter med livstruende arytmier. Under A kommer også pasienter som ikke har ST-elevasjon, men som har EKG-forandringer (markerte ST-depresjoner i fremre vegg) som taler for okklusjon i CX-gebetet. Dette er en gruppe som skal håndteres som STEMI. I forhold til B) er tidsvinduet økt fra 48 til 72 timer fra forrige NSTE-ACS-retningslinjer.

Kapittel 9. Performance measures. Dette kapitlet er enda en påminnelse om at vi – som et av få land i vestlig verden – ikke har greid å etablere de registre som er nødvendige for å monitorere hva vi gjør og hvor god eller dårlig kvaliteten er på det vi gjør.

Hall Schartum-Hansen skriver:

Jeg tar som utgangspunkt at mitt perspektiv skal være lokalsykehus-kardiologens i bygde- Norge. Situasjonen karakteriseres ved at muligheten for rask, kostbar invasiv utredning sentralt faktisk er ubegrenset. Videre vil jeg prøve å sette fingeren på hvor vår hverdagspraksis adskiller seg fra hva retningslinjene tilråder.

Jeg er glad for at uttrykket atherotrombose anbefales. Tilstanden er en kronisk, multifokal, immunoinflammatorisk prosess med tillegg av platedominert trombose i dynamiske, ustabile faser. Riktig språkbruk skjerper praksis.

En klinikers tilnærming skal være preget av bevissthet om at 2-års mortaliteten ved NSTE-ACS er den dobbelte av den ved STEMI (som når sykehus), og at de kliniske hendelser i forløpet, i motsetning til ved STEMI, sprer seg over dager og uker etter symptomdebut. Hos oss må det stadig innskjerpes at EKG skal tas *og vurderes* <10 minutter etter ankomst i akuttmottak, samt 6 og 24 timer senere. Dette svikter oftest hvor prehospitalt EKG ikke foreligger og hvor pasienter legges i travel sengepost.

For å utnytte det svære, til dels meget kostbare multi-institusjonsapparatet som står til rådighet for denne pasientgruppen, er det avgjørende at også lokalsykehusene har skikkelig og kontinuerlig EKG-kompetanse, eksempelvis for å påvise basoinferiøre STEMI. Vi er ikke flinke nok til å ta – og til å gjenta – registrering av avledningene V4R, V5R og V7-9. Datalagring av tidligere EKG for umiddelbar sammenligning med akutt-EKG ved de tallrike anledningene der de ulike varianter ST-skift kan representere forskjellige tilstander, bør settes som et krav i 2008. Kunnskap om atypiske forløpsformer må sikres og kunne vurderes også prehospitalt for å bedre hurtighet og kvalitet på triage. Arbeidet som nå er innledet for bedre kardiologiske vaktordninger, er svært løfterikt i denne sammenheng. Kvalitetsheving på disse punktene mener jeg kan redusere mortalitet langt mer enn esoteriske diskusjoner om valg av tidlig invasiv eller mer ”konservativ” tilnærming.

Det er fint å se at senkning av hjertefrekvens til 50-60 med betablokker betraktes som viktig hos pasienter uten kontraindikasjoner. Her snubles det ofte når kardiolog ikke er til stede.

Det hadde vært flott om kvalitetsutvalget ville våge seg på en konkretisering av bruken av NT-proBNP. Retningslinjene anbefaler analysen og trekker frem 2-3-doblingen av mortalitet ved forhøyede verdier. Jeg er fascinert av muligheten for å bruke analysen til å se hvem som vil profitere på invasiv behandling, slik som vist post-hoc eksempelvis i FRISC 2.

Fondaparinux er bedre, enklere og billigere. Etter at OASIS 5 var akseptert og som eneste preparat gitt klasse 1 anbefaling og evidensnivå A av ESC, introduserte vi preparatet i vår rutine. Dette har vært problemfritt. Det hadde vært avklarende om det kunne besluttes at vi også bør bruke fondaparinux ved kreatinin clearance eller GFR<30, selv om det mangler data. Ellers blir det mye forvirring her. De norske anbefalinger kunne presisere lengden på tidsvinduet for Plavix-dose 600 mg før angio.

Det bør understrekes at klopidogrel skal gis i 12, ikke 9 mnd. For lokalsykehus er tirofiban aktuell som GPIIb/IIIa-reseptorhemmer. Selv etter finlesning av retningslinjene er det ikke helt enkelt å plukke ut enkeltpasienten som skal ha preparatet i tillegg til ASA, klopidogrel og fondaparinux. Intuitivt føler jeg at vi har et underforbruk på markørpositive pasienter med redusert glukosetoleranse og kanskje på eldre kvinner med mye komorbiditet og som ikke sendes til invasiv vurdering. Retningslinjene er positive til GP-inhibitorer, men vage. Også her var data fra OASIS 5 oppmuntrende.

Konkret veiledning om bruken av trippel-platebehandling fra Kvalitetsutvalget hadde vært velkomment for lokalsykehusene.

Når det gjelder gevinsten av invasiv behandling, har vel de invasive miljøer hatt definisjonsmakten av "sannheten", også i Norge. Jeg opplever at ICTUS er det nærmeste vi har vært denne "sannheten" så langt. Burde vi avgrense den invasive utredningen under indeksoppholdet til ca. 40 % av pasientgruppen og være desto raskere til å sende sentralt de elektrisk eller hemodynamisk ustabile, de med høye troponin- eller BNP-verdier og naturligvis dem med vedvarende iskemisk smerte? Da blir også den "konservative" behandlingen av hele gruppen ute hos oss mer fokusert og forpliktende. Fremstillingen i guidelinen er sprikende her. ICTUS "klør" tydeligvis litt. I forlengelsen av dette bør det vel fremkomme hvor dårlig dokumentasjonen av invasiv behandling er hos kvinner ved NSTE-ACS. Data presentert på ESC-kongressen i 2007 dokumenterte at dette er konsistent gjennom alle de gode studiene. Desto viktigere med all annen behandling. Seponering av NSAID der det er mulig, slurver vi med. LDL <1,8 er det stor bevissthet på, mens systolisk blodtrykkssenkning til <130 hos diabetikere tas det lettere på. Både vi og vår regionavdeling kan være overfladiske når det gjelder nyrefunksjon hos en populasjon som blir eldre og eldre – og med økende komorbiditet. Kravet om beregning av clearance og om at de nødvendige tiltak treffes når nødvendig, bør innskjerpes. Her syndes det en del, rimeligvis hyppigst i forbindelse med de mange hastepasientene. Konkret prosedyre for foretaket med sikte på å unngå kontrastindusert nefropati bør utarbeides. Samhandling mellom lokal- og invasiv avdeling kan halte en del på dette punktet når ting skal skje fort. Er Mucomyst på vei inn igjen her?

En del pasienter sendes tilbake fra invasiv avdeling med beskjed om at koronarkar er normale. Dette er gjerne ledsaget om råd om kalsiumblokker for å dekke muligheten for spasme. Retningslinjene utbrer seg om diffus sykdom, remodelering etc., og at disse pas. har like dårlig prognose som pasienter med signifikante stenoser. Burde det gjøres mer intrakoronar ultralyd for å avklare dette bedre i denne gruppen? På den annen side, er Takotsubo vanligere enn vi tror, slik at det bør oppfordres til mer aktpågivende ekkokardiografi på alle pasientene, også i lokalsykehusene?

Kvalitetsutvalgets vurdering (møte 14.04.08):

Kvalitetsutvalget har arbeidet selvstendig med retningslinjene og innhentet vurderinger fra to uavhengige eksperter fra henholdsvis invasivt senter og ikke-invasivt senter. Vi mener at disse retningslinjene på en balansert måte gir en fylldig beskrivelse av hvordan non-ST-elvasjons akutte koronarsyndrom skal behandles og bør kunne godkjennes uten forbehold. Det er imidlertid gitt en del presiseringer i kommentarene til Wiseth og Schartum-Hansen som er verdt å minnes. Når det gjelder spørsmålet rundt "trippelbehandling" viser vi til kommentarene gitt for "ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary". Videre må retningslinjene tilpasses praktisk de norske forholdene innenfor rammene av anbefalingene. Vi vil spesielt peke på behovet for et norsk pasientregister som kan være grunnlag for kvalitetssikringsarbeidet framover.

Kvalitetsutvalget presiserer:**Retningslinjer er råd, ikke regler**

Disse retningslinjer er ment som en støtte for legers kliniske beslutninger angående utredning og behandling. De beskriver flere mulige fremgangsmåter, som vil være passende for de fleste pasienter under de fleste omstendigheter. Bedømmelse og behandling av den enkelte pasient må gjøres av legen og pasienten i lys av den aktuelle pasients spesielle situasjon. Det vil dermed finnes situasjoner der det er akseptabelt å fravike retningslinjene.

Oslo den 140408

Jan Eritsland
(sign)

Lars Aaberge
(sign)

Torkel Steen
leder
(sign)

Vedtak: NCS har i styremøte den 29.05.08 gitt sin tilslutning til disse retningslinjene med kvalitetsutvalgets kommentarer.