

2020 ESC GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROMES IN PATIENTS PRESENTING WITHOUT PERSISTENT ST-SEGMENT ELEVATION

<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Coronary-Syndromes-ACS-in-patients-presenting-without-persistent-ST-segm>
European Heart Journal (2020) 00, 1-79.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>

Kvalitetsutvalget har innhentet felles uttalelse fra:

Professor, dr. med. Rune Wiseth, klinikkssjef, Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs hospital og Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Bjørn Bendz, overlege, dr.med., avdelings-sjef, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

Jan Eritsland, overlege, dr.med, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Deres vurdering for norske forhold gjengis (noe forkortet og tilpasset av KU):

Forrige retningslinjer er fra 2015. Siden den gang er det publisert en rekke nye relevante studier, og man ser også eksempler på at tidligere kjente resultater vurderes annerledes enn i 2015. Dokumentet er omfattende, på 79 sider med 563 referanser, og i tillegg finnes et datasupplerende dokument på 35 sider med 341 referanser. I det følgende refereres og kommenteres noen av de nye anbefalingene, spesielt med vinkling på norske forhold.

1. Diagnostikk

I 2015 var en «rule-out»-protokoll anbefalt basert på troponin målt på tid 0 og etter 3 timer (I, B). Alternativt kunne man bruke en «rule-out/rule-in»-protokoll med prøver tatt på tid 0 og etter 1 time, forutsatt validert troponintest og tid fra smertedebut. Nå mener man at data tillater alternativet 0/2 timer testing under samme forutsetninger (I, B).

Kommentar: Umiddelbart virker de alternative protokollene for rask «rule-out / rule-in» noe forvirrende. De nye anbefalingene vil trolig ikke endre innkjørte rutiner i vesentlig grad. Det viktigste er at hvert sykehus har sin veldefinerte algoritme for å avdekke pasienter som har akutt koronarsykdom eller andre alvorligere tilstander. Algoritmen må også være effektiv når det gjelder «rule-out» fordi en stor andel pasienter som kommer til akuttmottaket med brystsmerte ikke har hjertesykdom.

Ekkokardiografi i akuttmottaket omtales ganske kortfattet. Umiddelbar ekkokardiografi kan avdekke pasienter med alvorlige differensialdiagnoser og pasienter med pågående iskemi med indikasjon for umiddelbar angiografi, selv om EKG-forandringer mangler.

2. Dobbel blodplatehemmende behandling

Acetylsalisylsyre (ASA) gis som tidligere ved akutt koronarsyndrom uten ST-elevasjon (NSTEMI-ACS), med mindre det foreligger kontraindikasjoner. I 2015 ble det anbefalt snarlig oppstart med P2Y₁₂-resep-

torhemmer ved NSTEMI-ACS (I, A), uavhengig av videre strategi. I 2020 anbefaler man *ikke* rutinemessig tidlig oppstart med P2Y₁₂-reseptorhemmer, selv om man teoretisk skulle tro at dette ville være gunstig for en senere PCI-prosedyre. Randomiserte (ACCOAST) og observasjonelle (SCAAR) data har ikke vist mindre iskemiske komplikasjoner ved tidlig oppstart av slike medikamenter, men økt risiko for blødninger. NSTEMI-ACS-pasienter som ikke skal til *tidlig invasiv utredning* (<2 4 timer), og som ikke har høy blødningsrisiko, kan vurderes for tidlig oppstart med tikagrelor eller klopido-grel (IIb, C). Prasugrel anbefales fremfor tikagrelor til pasienter som er angiografert og der PCI skal utføres (IIa, B). Denne strategien baserer seg vesentlig på resultater fra ISAR-REACT 5-studien (N Engl J Med 2019; 381: 1524-34).

Som i tidligere retningslinjer anbefales parenteral antikoagulasjon fra diagnose-tidspunkt (I, A).

Det anføres at 6-8% av pasientene som får utført PCI, allerede har indikasjon for langtids peroral antikoagulasjonsbehandling (atrieflimmer, mekaniske klaffeprotoser og venøs tromboembolisk sykdom). For det første skal disse ikke ha P2Y₁₂-reseptorhemmer (men ASA) før PCI er bestemt. For det andre anbefales ikke «bridging», dvs. midlertidig stans av oral antikoagulasjon og bruk av heparin (UFH eller LMWH) inntil PCI er utført. Dette siste innebærer økt risiko både for trombotiske komplikasjoner og blødning.

Kommentar: Et springende punkt hva angår denne nye strategien ligger i begrepet «early invasive management». Man må anta at med «tidlig» menes angiografi innen 24 timer fra diagnosetidspunkt. Majoriteten av norske NSTEMI-ACS-pasienter vil sannsynligvis bli angiografert etter 24 timer og kan derfor fortsatt vurderes for tidlig P2Y₁₂-reseptorhemming. I ACCOAST var median tid fra randomisering til angiografi ca. 4 timer. I ISAR-REACT 5-studien var median tid fra randomisering til angiografi i prasugrel-gruppen 1 time. I påvente av ytterligere dokumentasjon vil vi nok, med mulig unntak av pasienter som kommer til angiografi innen få timer, fortsatt anbefale forbehandling med P2Y₁₂-reseptorhemmer.

Når P2Y₁₂-reseptorhemmer gis etter angiografi, der PCI er besluttet, tyder data så langt på at prasugrel bør foretrekkes fremfor tikagrelor, dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner. ISAR-REACT 5-studien har imidlertid vært gjenstand for debatt.

Når det gjelder pasienter med NSTEMI-ACS som allerede står på peroral antikoagulasjon, har vi hatt følgende tilnærming for å unngå «bridging», i tråd med anbefalingene ovenfor:

- Planlagt angiografi neste dag: Vente med NOAK (da blir det som regel 24 timers pause) og gjenoppta etter PCI når ufraksjonert heparin antas ute.
- Warfarin: Prøve å tilpasse INR 2-2,5.
- Haster det, utføres angiografi uansett, men man får da skjønne på bruk av ufraksjonert heparin under prosedyren.

3. Blodplatehemming og behov for langtids antikoagulasjon

De nye retningslinjene anbefaler nå som hovedregel bare en kort periode (opptil 1 uke) med trippelbehandling (dobbel blodplatehemmer og antikoagulasjon) etter PCI (I, A). Dette begrunnes med data fra atrieflimmerstudier med NOAK, der meta-analyser viser at med tidlig seponering av ASA reduseres risiko for blødninger uten økt risiko for iskemiske komplikasjoner. Singel blodplatehemmer (som regel klopido-grel) anbefales videre sammen med antikoagulasjon inntil 12 måneder og deretter som hovedregel antikoagulasjon alene. Avhengig av iskemisk risikoprofil kan perioden med trippelbehandling forlenges til 1 måned (IIa, C).

Kommentar: Anbefalingene om forkortet periode med trippelbehandling skulle være enkel å implementere. Det gis rom for justeringer av opplegget på individuell grunnlag. Etter vårt syn vil det hos noen pasienter være rimelig å gi blodplatehemmer også utover 12 måneder etter vurdering av iskemisk- vs. blødningsrisiko. Dette setter store krav til å skrive komplette epikriser som tar høyde for alle momentene nevnt over.

Datagrunnlaget for anbefalingene skriver seg fra atrieflimmerpasienter,

men implisitt forstås anbefalingene også til å gjelde for pasienter med mekaniske klaffeprotoser antikoagulert med vitamin K-antagonist.

4. Tidspunkt for planlagt invasiv strategi

En *svært høy* risikogruppe av NSTEMI-pasienter, der umiddelbar invasiv utredning (< 2 timer) bør utføres (I, C), er definert. Kriteriene er: hemodynamisk instabilitet, kardiogent sjokk, utbredte ST-depresjoner på EKG, tilbakevendende eller refraktære brystmerter til tross for medisinsk behandling, livstruende arytmier, mekaniske komplikasjoner eller akutt hjertesvikt relatert til NSTEMI-ACS.

Dernest defineres en gruppe med *høy* risiko, der invasiv utredning anbefales innen 24 timer (I, A). Kriteriene er: Etablert NSTEMI-diagnose, nye dynamiske (eller antatt nye) ST-T-forandringer på EKG, pasienter resuscitert etter hjertestans uten tegn til ST-elevasjoner eller kardiogent sjokk og GRACE risiko-skår > 140.

Intermediær-risikogruppen, der invasiv utredning innen 72 timer ble anbefalt i 2015, er nå tatt bort. Pasienter som ikke har høy- eller meget høy-risiko, klassifiseres nå som lavrisikogruppe og anbefales videre selektiv utredning (iskemi-testing eller koronar CT-angiografi) (I, A).

Kommentar: Det er først og fremst anbefalingen om invasiv utredning innen 24 timer fra diagnosetidspunkt for gruppen definert som høy risiko som vil være kontroversiell. Mange NSTEMI-ACS pasienter vil definisjonsmessig tilhøre denne gruppen. Det anføres 11 studier som har vurdert tidlig mot sen (opptil flere døgn) invasiv utredning. Mange av studiene er relativt små, og i noen er tidsforskjellene mellom tidlig og sen utredning ganske korte. I de 2 største studiene, TIMACS (n=3031) (N Engl J Med 2009; 360: 2165-75) og VERDICT (n=2147) (Circulation 2018; 138: 2741-50) sammenlignes tider til angiografi: hhv. 14 mot 50 timer og 4,7 mot 61,6 timer. Ingen av disse to studiene fant signifikante gruppeforskjeller i primært endepunkt som inkluderte bl.a. død eller hjerteinfarkt innen 6 måneder,

men pasienter med størst risiko beregnet med GRACE risiko-skår (prespesifiserte subgrupper) hadde signifikante reduksjoner i primært kompositt endepunkt. De fleste av pasientene i disse studiene ville kvalifisere for høyrisikogruppen etter 2020 retningslinjene. En tredel i TIMACS og halvparten av pasientene i VERDICT hadde GRACE-skår ≥ 140 , og det er altså her at effekten av (svært) tidlig intervensjon kan synes å ligge.

Det er ikke holdpunkter for å hevde at tidlig invasiv utredning vil være til ulempe for pasienter med NSTEMI-ACS. Men å følge 2020-retningslinjenes anbefaling om at alle med minst ett kriterium for høy risiko angiograferes innen 24 timer, vil for norske forhold være krevende. Det vitenskapelige grunnlaget for en slik praksis er i tillegg svakt eller fraværende. En vanlig klinisk erfaring er at flertallet av NSTEMI-pasienter har et stabilt forløp videre. Imidlertid er det viktig at de som har «svært høy risiko» blir identifisert og raskt får invasiv utredning. Disse skal i praksis håndteres som STEMI-pasienter. Hvis denne gruppen effektivt identifiseres, er det neppe mye gevinst i å etablere norske retningslinjer med angiografi innen 24 timer for resten. GRACE-skår som brukes for å identifisere «high risk»-gruppen er ikke validert i en populasjon med bruk av hs-troponin og i 2020-retningslinjene er betydningen av GRACE-skår nedgradert.

2020-retningslinjene erkjenner i kapittel 13 («Gaps in evidence») at det er mangelfulle data hva angår optimalt tidspunkt for invasiv utredning av høyrisiko NSTEMI-ACS-pasienter. Randomiserte studier innenfor tidsintervallet opptil 72 timer etterlyses. Det fremstår derfor også på denne bakgrunn noe underlig at man på nåværende grunnlag har gitt en I, A-anbefaling for utredning innen 24 timer for disse pasientene. I kapittel 10 anføres til og med at andelen av NSTEMI-pasienter som kommer til invasiv utredning innen 24 timer bør brukes som en kvalitetsindikator. I Norsk hjerteinfarktregister er den definerte kvalitetsindikatoren angiografi innen 72 timer, og dette må fortsatt anses som relevant praksis.

I «low risk»-gruppen anbefales nå ikke rutinemessig, men selektivt invasiv utredning. I denne gruppen løftes også koronar CT-angiografi frem, og CT har fått en sterkere anbefaling sammenlignet med 2015-retningslinjene.

5. Angiografi etter hjertestans utenfor sykehus

Hos vellykket resusciterte pasienter som er hemodynamisk stabile og ikke har tegn til STEMI, anbefales det nå å avvente angiografi til senere i løpet fremfor umiddelbar angiografi (IIa, B).

Kommentar: I henhold til ovenstående (punkt 4) anbefales denne pasientgruppen invasivt utredet innen 24 timer (I, A), dvs. man bør ikke avvente angiografi lenge. Post-ROSC-EKG er vanskelig å tolke, og i løpet av mange år har det vært en glidning mot å kjøre de fleste pasientene til umiddelbar angiografi etter initial stabilisering, uten at det foreligger god dokumentasjon på nytten av dette. Praksisen med å sende de fleste av disse pasientene direkte til PCI-senter med mulighet for tidlig angiografi vil derfor lette logistikken rundt behandlingen og bør fortsette.

6. Nytt om revaskularisering

Komplett revaskularisering bør vurderes hos NSTEMI-ACS-pasienter med flerkarssykdom uten kardiogent sjokk (IIa, C). Dette kan vurderes utført under indeks-PCI (IIb, B), og FFR-veiledet revaskularisering av «non-culprit»-lesjoner kan vurderes (IIb, B).

7. Andre endringer fra 2015 retningslinjer

Anbefaling om rytmeovervåkning i 24 timer eller til PCI for NSTEMI-ACS-pasienter med antatt lav risiko for arytmier oppgraderes (IIa, C til I, C) og tilsvarende anbefaling i > 24 timer for pasienter med økt arytmirisiko.

Bruk av bivalirudin som antikoagulasjon ved PCI er nedgradert fra I, A til IIb, A. Bivalirudin har aldri hatt noen sentral

plass i Norge. Mer enn 12 måneder dobbelt blodplatehemming til pasienter med høy iskemisk risiko og uten høy risiko for alvorlig blødning er endret fra IIb, A til IIa, A.

Det er nye kapitler om MINOCA («myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries»), SCAD («spontaneous coronary artery dissection») og kvalitetsindikatorer for behandling. Definisjon av MINOCA er blitt noe tydeligere, men fortsatt er dette en heterogen gruppe med mange ulike mekanismer for troponinstigningen. I mange tilfeller finner man ingen sikker forklaring.

SCAD er en tilstand med økende oppmerksomhet. Når det gjelder revaskularisering, anbefales en konservativ strategi hvis mulig. Aggressiv blodtrykksbehandling anbefales, da hypertensjon er en viktig risikofaktor for residiv.

Konklusjon

Med de forbehold vi har anført ovenfor, anbefaler vi at NCS slutter seg til ESC 2020 NSTEMI-ACS-retningslinjene.

Kvalitetsutvalgets vurdering, møtedato 27.1.2021

I samsvar med ekspertenes konklusjon vil kvalitetsutvalget anbefale at NCS gir sin tilslutning til disse retningslinjene, med de forbehold som er nevnt.

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 avvike retningslinjene.

Kvalitetsutvalget i NCS

Vernon Bonarjee
leder
(sign.)

Assami Rösner
(sign.)

Trine S Fink
(Sign)

**NCS har i styremøte 4.3.2021 gitt tilslutning til disse retningslinjer, med ovennevnte reser-
vasjoner og vil særlig trekke frem:**

De nye retningslinjene promoterer tidlig ekkokardiografi i mottaksenhetene for vurdering av
brystsmertepasienter og økt bruk av koronar-CT ved «low-risk»-pasienter.

Vi må arbeide for bedret logistikk slik at gruppen med svært høy risiko blir tilbudt
umiddelbar invasiv utredning (< 2 timer) og gruppen med høy risiko får raskest mulig utred-
ning, selv om det er vanskelig å innfri dette innen 24 timer for et flertall av pasientene.

For å unngå økt risiko ved skifte mellom blodfortynningsregimer legges det nå opp til
at pasienter på blodfortynning (NOAK og VKA) kontinuerer behandlingen gjennom forløpet
med invasiv utredning supplert med én platehemmer (og uten LMWH) og kortest mulig
trippel-behandling etter intervensjon.

Da det oftest tar mer enn få timer til invasiv utredning, anbefaler vi å fortsatt forbe-
handle NSTEMI-ACS pasienter med P2Y₁₂-reseptorhemmer i tillegg til ASA og LMWH/UFH
(pasienter som ikke står på blodtynnende behandling).