



# **AKUT KORONART SYNDROM**

**Retningslinjer for diagnostik og behandling**

**December 2004**

**Revideret efter høring den 29. oktober 2004**

**Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Cardiologisk Selskab**

Ad hoc redaktion:

*Peer Grande og Lene Holmvang*

Tillæg til Cardiologisk Forum Januar 2005

<b>1. FORORD</b> .....	3
<b>2. RESUMÉ</b> .....	4
<b>3. FORKORTELSER</b> .....	4
<b>4. PROBLEMETS OMFANG</b> .....	5
4.1. Incidens og indlæggelsesmønster .....	5
4.2. Dødelighed .....	5
4.3. Udvikling i incidens, dødelighed og indlæggelsesmønster .....	6
<b>5. DEFINITION OG AFGRÆNSNING</b> .....	6
5.1. ST-segment elevation ved AMI .....	7
5.2. Q-tak ved AMI .....	7
5.3. Ustabil angina pectoris .....	7
<b>6. PATOANATOMI OG PATOFYSIOLOGI</b> .....	7
6.1. Det ustabile plaque .....	7
6.2. Remodellering af venstre ventrikel .....	8
<b>7. DIAGNOSTIK</b> .....	8
7.1. Klinik .....	8
7.2. EKG .....	9
7.3. Biokemiske markører .....	9
7.4. Differentialdiagnoser .....	10
<b>8. UNDERSØGELSER</b> .....	10
8.1. Iskæmimonitorering med EKG .....	10
8.2. Ekkokardiografi .....	11
8.3. Funktionstest .....	11
8.4. Koronarangiografi .....	11
<b>9. ORGANISATION FRA ALARMERING TIL INDLÆGGELSE</b> .....	12
9.1. Den præhospitale fase .....	12
9.2. Præhospital diagnose, behandling og videretransport .....	12
9.3. Indlæggelse .....	12
9.4. Koronarafdelingen .....	12
<b>10. INTERHOSPITAL TRANSPORT</b> .....	13
<b>11. BEHANDLING I DEN INITIALE FASE</b> .....	13
11.1. Generel behandling .....	14
11.2. Specifik behandling af patienter med ST-elevation .....	14
11.3. Specifik behandling af AKS patienter uden ST-elevation (UAP og non-STEMI) .....	17
<b>12. BEHANDLING UNDER DEN FORTSATTE INDLÆGGELSE</b> .....	19
12.1. Generel behandling .....	19
12.2. Komplikationer til AKS .....	19
12.3. AMI og diabetes mellitus .....	24
12.4. Revaskularisering ved AKS .....	25
<b>13. PROGNOSE OG RISIKOSTRATIFICERING</b> .....	27
13.1. Prognose .....	27
13.2. Risikostratificering .....	27
<b>14. EFTER UDSKRIVELSEN</b> .....	28
14.1. Medicinsk efterbehandling .....	28
14.2. Rehabilitering .....	29
14.3. Kontrol af korrigerbare risikofaktorer .....	30
<b>15. FREMTIDIG ORGANISATION</b> .....	31
<b>16. APPENDIX 1</b> .....	33
<b>17. FIGURER</b> .....	33
<b>18. TABELLER</b> .....	34
<b>19. REFERENCER</b> .....	40

## 1. FORORD

Nærværende klaringsrapport er udarbejdet af arbejdsgruppen vedrørende akut koronart syndrom, nedsat af Dansk Cardiologisk Selskab. Klaringsrapporten er en revideret version af den første rapport, der udkom i 2001. Formænd for arbejdsgruppen var Per Hildebrandt, Frederiksberg Hospital og Carl-Otto Gøtzsche, Viborg Sygehus. De øvrige medlemmer af arbejdsgruppen er anført i Appendix 1.

Arbejdsgruppen til udarbejdelse af klaringsrapporten 2004 består af:

Peer Grande, Rigshospitalet (formand)

Lene Holmvang, Rigshospitalet

Liv Gøtzsche, Randers Centralsygehus

Rolf Steffensen, Hillerød Sygehus

Steen E. Husted, Århus Sygehus

Henning Rud Andersen, Skejby Sygehus

Jan Ravkilde, Ålborg Sygehus

Lia E. Bang, Rigshospitalet

Per Hildebrandt, Frederiksberg Hospital

Peter Riis Hansen, Gentofte Amtssygehus

Per Thayssen, Odense Universitetshospital

Hans Erik Bøtker, Skejby Sygehus

Peter Clemmensen, Rigshospitalet

Gunnar V. Jensen, Roskilde Amtssygehus

Svend Eggert Jensen, Sydvestjysk Sygehus

Jan Kyst Madsen, Rigshospitalet

## 2. RESUMÉ

Akut koronar syndrom (AKS) omfatter STEMI, non-STEMI og ustabil angina pectoris. AKS er årsag til 5-8 % af samtlige hospitalsindlæggelser i Danmark.

Incidensen af iskæmisk hjertesygdom er faldende, men prævalensen og det samlede antal indlæggelser for iskæmisk hjertesygdom er stigende pga. faldende dødelighed i den akutte fase og et stigende antal patienter i risikoalderen.

Diagnosen AKS hviler på kombinationen af symptomer, EKG-forandringer og biokemiske markører. EKG bør tages straks ved mistanke om AKS og påvisning af signifikante EKG-forandringer afgør den akutte behandlingsindsats. TnT/TnI og CK-MB-masse anbefales målt ved indlæggelsen, efter 6-9 timer og efter 12-24 timer. Diagnosegrundlaget bør vurderes løbende indenfor det første døgn og behandlingen justeres.

Ekkokardiografi anbefales under indlæggelsen med henblik på vurdering af venstre ventrikels uddrivningsfunktion. Akut ekkokardiografi skal udføres ved mistanke om hæmodynamisk betydende komplikationer samt i differentialdiagnostisk øjemed. Som ”straks” behandling af AKS anbefales ASA, nitroglycerin og heparin samt evt. clopidogrel, morfika, ilt og furosemid. Endvidere bør initial betablokker behandling overvejes hos alle.

Patienter med ST-elevation bør revaskulariseres hurtigst muligt med primær PCI. Kan dette af logistiske årsager ikke gennemføres gives fibrinolyse. Ved post-infarkt iskæmi henvises til KAG.

Patienter uden ST-elevation behandles akut med lavmolekylært heparin og clopidogrel udover standardbehandling. Ved dynamiske EKG forandringer og/eller troponin forhøjelse overvejes behandling med GP-hæmmer. Patienten bør henvises til sub-akut KAG. Som yderligere antitrombotisk behandling anbefales 9-12 måneders behandling med clopidogrel til patienter med EKG forandringer og/eller forhøjede biokemiske markører. Efter primær PCI med stent-anlæggelse gives clopidogrel i op til 12 måneder.

Betablokkerbehandling gives livslangt til patienter uden kontraindikation mod betablokade og samtidig moderat til høj risiko efter overstået AMI.

Calciumantagonister kan anvendes til patienter som ikke tåler betablokkere og er uden klinisk hjerteinsufficiens. Langtidsvirkende nitrater anvendes kun ved angina pectoris. Ved LVEF  $\leq$  0.45 og/eller klinisk hjerteinsufficiens behandles med ACE-hæmmer og eventuelt aldosteron-antagonist. ACE-hæmmere bør gives til alle med iskæmisk hjertesygdom og konkurrerende lidelser som DM, hypertension og perifer karsygdom. Symptomgivende supraventrikulær takykardi behandles med betablokkere eller amiodaron, evt. DC-konvertering. Ved alvorlige ventrikulære arytmier konfereres med LL-center m.h.p. invasiv undersøgelse og videre behandlingsstrategi. Ved tegn på mekaniske komplikationer i form af ventrikulruptur, ventrikelseptumdefekt, akut mitralinsufficiens eller hjertetamponade samt ved kardiogent shock bør patienten overflyttes til LL-center m.h.p. understøttende behandling (IABP/ kirurgi). Alle afdelinger som modtager patienter med AKS skal efter udskrivelsen tilbyde et rehabiliteringsforløb, der som minimum sikrer optimal medicinsk efterbehandling og monitorering af risikofaktorer.

## 3. FORKORTELSER

AED	Automatisk extern defibrillator
AKS	Akut koronar syndrom
AMI	Akut myokardieinfarkt
aPTT	Aktiveret partiel tromboplastin tid
ASA	Acetylsalisylsyre
BNP	Brain natriuretisk peptid
CABG	Koronar bypass operation

CK-MB	Kreatinkinase- isoenzym MB
CRP	C-reaktivt protein
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogram
GP-hæmmer	Glykoprotein IIb/IIIa receptor hæmmer
IABP	Aorta ballon pumpe
ICD	Implanterbar kardioverter- defibrillator
IL-6	Interleukin-6
KAG	Koronarangiografi
LL-center	Lands/landsdelscenter
LMH	Lavmolekylært heparin
LVEF	Venstre ventrikel uddrivningsfraktion
Non-STEMI	Non-ST elevations myokardieinfarkt
NYHA-klasse	New York Heart Association klassifikation af hjerteinsufficiens- symptomer
OGTT	Oral glukose tolerance test
OPCAB	Koronar bypass operation uden hjerte- lungemaskine
PCI	Perkutan koronar intervention
STEMI	ST elevations myokardieinfarkt
SVT	Supraventrikulær takykardi
TnI	Troponin I
TnT	Troponin T
UAP	Ustabil angina pectoris
UFH	Ufraktioneret heparin
VF	Ventrikelflimren
VT	Ventrikulær takykardi

## 4. PROBLEMETS OMFANG

### 4.1. Incidens og indlæggelsesmønster

Hjertesygdomme var i 2000 årsag til næsten 100.000 indlæggelser i Danmark, hvilket svarer til ca. 9% af samtlige indlæggelser<sup>1</sup>. Iskæmisk hjertesygdom udgør mere end halvdelen af alle indlæggelser for hjertesygdom, og halvdelen af disse (ca. 25.000) får diagnosen AKS. Mens den centrale dataregistrering for AMI må anses for ganske pålidelig, er registrering af UAP behæftet med større usikkerhed, bl.a. fordi en del patienter indlagt med UAP blot diagnosekodes som stabil angina pectoris.

I 2000 var der ialt registreret 11.000 indlæggelser for STEMI og non-STEMI, hvoraf 63 % var mænd. Ved en samkøring af data fra dødsårsagsregisteret og landspatientregisteret kan det beregnes, at ca. 14.000 personer samme år fik deres første AMI. Med andre ord døde ca. 3.000 patienter indenfor de første minutter/timer efter infarktdebut i den præhospitale fase. Siden 1999 er incidensen af AMI steget jævnt indtil 2003, hvor der er registreret 16.300 indlæggelser fordelt på 11.000 patienter<sup>2</sup>. Per 100.000 indbyggere var der således 320 indlæggelser med AMI.

Baseret på nationale og internationale opgørelser skønnes det, at indlæggeshyppigheden for UAP er lidt under AMI-hyppigheden - dvs. ca. 220 tilfælde per 100.000 indbyggere per år.

Patienter, der indlægges i danske koronarafsnit med akutte brystmerter på mistanke om AKS, men hvor diagnosen afkræftes udgør ca. 30%. Det vil sige, at blandt patienter der indlægges på de danske koronarafsnit har ca. 1/3 AMI, 1/3 UAP og 1/3 ikke-AKS, men bl.a. lungeødem og andre manifestationer af hjerteinsufficiens, arytmier og en række ikke primært kardielle lidelser.

### 4.2. Dødelighed

Dødeligheden under indlæggelse med førstegangsinfarkt er faldet siden 1994, hvor tallene var henholdsvis 18,4% for mænd og 24,4% for kvinder. I år 2000 er tallene henholdsvis 9,2% og 13,3%. Dødeligheden er højere hos patienter med tidligere

infarkter<sup>1</sup>.

Dødeligheden ved UAP skønnes ud fra randomiserede undersøgelser at være 2-3% inden for 28 dage. I en nyere retrospektiv svensk undersøgelse var 2 års mortaliteten ca. 7 % ved UAP<sup>3</sup>.

#### **4.3. Udvikling i incidens, dødelighed og indlæggelsesmønster**

I perioden 1985 til 1999 var der et markant fald i incidensen af AMI. Herefter steg incidensen til henholdsvis 400 for mænd og 180 for kvinder per 100.000 personer i 2001.

Der er i samme periode observeret en faldende dødelighed af AMI, idet dødeligheden under indlæggelsen er reduceret fra ca. 20% til ca. 11% de sidste 10 år. Reduktionen i dødeligheden er tidsmæssigt sammenfaldende med den rutinemæssige indførelse af først ASA og fibrinolyse og senere avanceret antitrombotisk behandling og øget invasiv aktivitet. Mortaliteten ved UAP er faldet tilsvarende<sup>3</sup>. Det samlede antal indlæggelser for iskæmisk hjertesygdom har været stigende som følge af en stigning i antallet af indlæggelser med AMI, UAP og hjerteinsufficiens. Denne udvikling skyldes dels ændringer i befolkningens aldersmæssige sammensætning med flere personer i risikoalderen for udvikling af iskæmisk hjertesygdom, og dels de stærkt forbedrede behandlingsmuligheder i form af avanceret farmakologisk behandling og mekanisk revaskularisering, hvilket har øget overlevelsen. Samlet er prævalensen af iskæmisk hjertesygdom således stigende.

***Indlæggelser på mistanke om AKS udgør 5-8% af samtlige hospitalsindlæggelser i Danmark. Incidensen af AMI er stigende og prævalensen og det samlede antal indlæggelser for iskæmisk hjertesygdom er ligeledes stigende. Årsagen er formentlig faldende dødelighed i den subakutte og kroniske fase og et tiltagende antal patienter i risikoalderen.***

***Den høje præhospitalmortalitet udgør fortsat et problem.***

#### **5. DEFINITION OG AFGRÆNSNING**

Det kliniske spektrum af AKS spænder fra UAP over non-STEMI til STEMI. Årsagen til AKS er i næsten alle tilfælde en intrakoronar trombedannelse med truende, intermitterende eller vedvarende okklusion af en epikardiel koronararterie. En total okklusion fører oftest til STEMI, mens en kortvarig okklusion eller ikke-okkluderende trombe giver anledning til enten non-STEMI eller UAP. Brystsmerter, EKG-forandringer og stigning i biokemiske markører indgår i definition og afgrænsning af AKS. Biokemiske markører omfatter myokardiespecifikke proteiner (troponiner) og myokardiespecifikke enzymer (CK-MB-masse). Med introduktionen af myokardiespecifikke proteiner i form af TnT og TnI er en ny objektivisering af iskæmi og mikrofarkter muliggjort. En ekspertgruppe under European Society of Cardiology og American College of Cardiology har nu lagt vægt på troponin-forhøjelse som den afgørende diagnostiske test for diagnosen AMI (se kapitel 7). Terminologien vedrørende AMI er problematisk. De internationale kardiologiske selskaber har ændret terminologien fra QAMI og non-QAMI til henholdsvis STEMI og non-STEMI. Baggrunden er, at de akutte EKG-forandringer (ST-forandringer) er bestemmende for den akutte behandlingsstrategi. STEMI og non-STEMI er således operationelle diagnoser. En okkluderet koronararterie vil ofte resultere i EKG forandringer med ST-elevation og udvikling af Q-takker pga. transmural myokardienekrose. Non-STEMI uden udvikling af patologiske Q-tak i EKG (altså non-QAMI) skyldes oftest subendokardiel myokardienekrose pga. en subokkluderet koronararterie. Som regel vil STEMI udvikle sig til QAMI og non-STEMI udvikle sig til non-QAMI. I sygehusvæsenets diagnoseklassifikation ICD-10, anvendes fortsat betegnelsen transmuralt AMI og subendokardielt AMI. Rent praktisk må man her

diagnoseklassificere efter, hvorvidt der er udviklet patologiske Q-takker i EKG eller ej.

### 5.1. ST-segment elevation ved AMI

Nyudviklede EKG-forandringer, som er til stede i to samhørende afledninger i form af ST-elevation  $\geq 0,1$  mV i ekstremitetsafledninger og V4-V6 eller  $\geq 0,2$  mV i V1-3 er diagnostisk for STEMI. ST-segment elevation måles i J-punktet.

### 5.2. Q-tak ved AMI

En abnorm Q-tak udvikles hos ca. 60% af patienterne med akut myokardieinfarkt. En abnorm Q-tak er defineret som enhver Q-tak i afledning V1-3, en Q-tak  $\geq 30$  ms i I, II, aVL, aVF og V4-6. I afledning III kan en bred og dyb Q-tak af og til ses hos normale ligesom aVR ofte domineres af en dyb Q-tak.

### 5.3. Ustabil angina pectoris

I modsætning til de persisterende EKG-fund og/eller stigninger i biokemiske markører ved STEMI og non-STEMI, er UAP karakteriseret ved enten ingen eller dynamiske EKG-ændringer, der ofte normaliseres efter nitroglycerin, samt manglende stigning i de biokemiske markører. Diagnosen UAP kan stilles alene ud fra symptomer, dvs. uden EKG-forandringer eller stigning i de biokemiske markører. I så tilfælde kan den kliniske afgrænsning af UAP overfor stabil angina pectoris være vanskelig, men smerteanfaldene ved UAP er ofte længerevarende (20 til 30 minutter), opstår i hvile og kuperes kun kortvarigt af nitroglycerin.

## 6. PATOANATOMI OG PATOFYSIOLOGI

### 6.1. Det ustabile plaque

Det patoanatomiske substrat for iskæmisk hjertesygdom er koronaraterosklerose med dannelse af karlæsioner (plaques) i koronararterierne. Det aterosklerotiske plaque består af to hovedkomponenter: En blød, lipidholdig, ateromatøs kerne og hårdt, kollagenholdigt, sklerotisk væv. Plaquet er dækket af en fibrøs kappe ind mod blodkarrets lumen.

Vurderet angiografisk synes antallet af kar med betydende læsioner at være det samme hos patienter med stabil angina pectoris og hos patienter med AKS, men ved AKS er den symptomgivende, ustabile læsion (*culprit lesion*) ofte uregelmæssig og ledsaget af luminale fyldningsdefekter samt lokal vasokonstriktion, ligesom risikoen for progression til total okklusion er øget. En sådan kompleks angiografisk morfologi antages at skyldes ruptur eller erosion af et såkaldt vulnerabelt plaque ledsaget af luminal trombedannelse. Hvorfor nogle plaques er stabile mens andre er vulnerable vides ikke, men lipidakkumulering og inflammation i plaques antages at fremme vulnerabiliteten. Selvom der typisk kun er én klinisk aktiv koronarlæsion ved AKS, optræder der ofte flere patoanatomisk ustabile læsioner på samme tid, hvilket tyder på en mere systemisk sygdomsproces. Tromben over et ustabil plaque består fortrinsvis af aktiverede trombocytter i krydsbinding med fibrinogen (hvid trombe) og i mindre grad erythrocytter lejret i et fibrinnet (rød trombe). I forløbet kan løsrevne trombefragmenter føres perifert og blokere den regionale mikrocirkulation. Patofysiologisk ses ved AKS en akut reduktion i myokardieperfusionen og ilttilførslen, hvilket kan medføre smerter uden at iltbehovet er øget, dvs. i hvile. I modsætning hertil udløses smerterne ved stabil angina af et øget iltbehov, fx under anstrengelse. Ved ophævet blodforsyning ophører de afficerede myokardieceller øjeblikkeligt med at kontrahere sig, men først efter længerevarende, svær iskæmi vil cellerne nekrotisere. Myokardienekrosen starter i subendokardiet og spreder sig til epikardiet. Omfanget af myokardienekrosen afhænger af den okkluderede koronararteries forsyningsområde og af evt. kollateral blodforsyning til det infarkttruede myocardium. Også varigheden af okklusionen, (dvs. tiden til reperfusion er opnået), energiforbruget i det iskæmiske myocardium mv. er af betydning.

## 6.2. Remodellering af venstre ventrikel

Ved meget store myokardieinfarkter opstår umiddelbart en væsentlig reduktion i venstre ventrikels pumpefunktion med risiko for udvikling af klinisk hjerteinsufficiens og kardiogen shock.

Ved store og moderat store myokardieinfarkter i venstre ventrikel ses en efterfølgende remodellering af ventriklens arkitektur. Allerede timer til få dage efter infarkt ses udtynding og ekspansion af det infarktrelaterede område, som histologisk skyldes myocytnekrose og tab af den normale sammenkobling mellem de ikke-nekrotiske myocytter. Herudover sker der arvævsdannelse med fibroblastproliferation og kollagendannelse. Den øgede belastning af de ikke-infarcerede områder af venstre ventrikel medfører myocythypertrofi, som kan give anledning til målbar vægfortykkelse. Venstre ventrikels samlede systoliske funktion falder og det kan ende i en terapiresistent *circulus vitiosus*, med progressiv kammerdilatation, øget vægtension, neurohumoral stimulation pga. nedsat organperfusion, sekundær klapinsufficiens og bortfald af de homeostatiske mekanismer (terminalt hjertesvigt).

## 7. DIAGNOSTIK

Diagnosen AKS stilles som en syndromdiagnose ud fra tilstedeværelse af et eller flere af følgende 3 diagnostiske kriterier:

- a) Kliniske symptomer på myokardieiskæmi
- b) Karakteristiske EKG-forandringer
- c) Karakteristiske ændringer i blodkoncentration af biokemiske markører.

For at stille diagnosen AMI kræves:

Signifikant stigning (troponin) eller stigning og fald (CK-MB-masse) i biokemiske markører, sammen med mindst et af følgende kriterier:

- Kliniske symptomer på myokardieiskæmi
- EKG-forandringer forenelige med iskæmi (ST-elevation og/eller ST-depression)
- Udvikling af patologiske Q-takker i EKG

- Koronar intervention med PCI (= periprocedure AMI)

Diagnosen kan også stilles retrospektivt på grundlag af udvikling af nye patologiske Q-takker i serie EKG-er med eller uden symptomer, hvis biokemiske markører af tidsmæssige grunde ikke er diagnostisk valide, eller patoanatomisk ved sektion <sup>4</sup>.

Diagnosen UAP kan stilles alene på tilstedeværelsen af typiske brystmerter og stilles således ofte i fravær af signifikante EKG-forandringer og/eller stigning i biokemiske markører. Da behandlingsgevinsten ved AKS er helt afhængig af den akutte indsats, skal der foretages en akut diagnostisk vurdering, som løbende vurderes inden for det/de første døgn med henblik på justering af behandling (se figur 1, figur 2 og tabel 1).

### 7.1. Klinik

Ved AKS er debutsymptomet hos langt hovedparten af patienterne retrosternale smerter. Også andre symptomer optræder enten initialt eller senere i form af dyspnø, lungeødem, voldsom sygdomsfølelse, kvalme, opkastning, svedudbrud, angst, hjertebanken, mavesmerter, besvimelse, hjertestop eller kardiogen shock. De initiale symptomer kan ikke anvendes til at differentiere mellem de forskellige former for AKS.

Endvidere må både kardiale og ekstra-kardiale differentialdiagnoser have i mente, herunder aortadissektion, lungeemboli, ulcus duodeni, perimyocarditis, esofageale samt pleurale/pneumoniske affektioner. Typiske symptomer ses kun i op til ca. 70% af AMI-patienterne. Symptomfattigt eller ligefrem symptomløst AMI forekommer i 20-25 % af alle senere verificerede tilfælde af AMI. Dette ses ofte hos ældre og hos patienter med DM.

AKS kan være første manifestation af iskæmisk hjertesygdom, men kan også opstå efter en periode med stabil angina pectoris. UAP ses hyppigt i efterforløbet af såvel STEMI som non-STEMI.

En klinisk klassifikation af UAP er opstillet af Braunwald <sup>5</sup>. Klassifikationen anvendes i Dansk Hjerteregister, men i relation til daglig klinik omfatter UAP alene hvilesmerter indenfor de sidste 48 timer



(klasse 3 efter sværhedsgrad) og primær UAP og postinfarkt UAP (klasse B og C efter klinisk genese). I den kliniske vurdering af sandsynligheden for AKS indgår ud over ovenstående: Alder, køn, kendt iskæmisk hjertesygdom og risikofaktorer hertil i form af hypertension, DM, hyperlipidæmi, rygning, arv og anden prædisponerende medicinsk sygdom.

## 7.2. EKG

ST-segmentforandringer i EKG'et indtræder som ovenfor beskrevet oftest umiddelbart efter akut opstået okklusion eller svær hypoperfusion af en koronararterie.

I GUSTO-II B studiet inkluderedes over 12.000 patienter med AKS og EKG-forandringer. Fordelingen af EKG-forandringer var som følger: ST-elevation 28%, ST-depression 35%, kombineret ST-elevation og depression 15%, T-taks invertering 22% og venstresidigt grenblok <1%<sup>6</sup>. I TIMI-III studiet havde ca. 25% af alle patienterne med AKS et normalt EKG<sup>7</sup>. ST-segment elevation måles i J-punktet. Signifikant ST-elevation skal være tilstede i 2 samhörørende afledninger og defineres som forekomst af ny ST-elevation  $\geq 0,1$  mV i ekstremitetsafledninger og V4-6 eller  $\geq 0,2$  mV i V1-3. Hvis patienten ikke opnår hurtig spontan eller terapeutisk reperfusion, vil der som oftest udvikles patologisk Q-tak (se 5.1). Ved spasmeangina kan ses forbigående ST-elevation.

Ved akut opståede brystmerter vil nyudviklet, signifikant ST-depression  $\geq 0,1$  mV og/eller T-taks inversion på  $\geq 0,1$  mV i mindst 2 samhörørende afledninger oftest være udtryk for AKS og føre til enten diagnosen non-STEMI eller UAP afhængig af de biokemiske markører. Disse EKG-forandringer er dog mindre specifikke og kan også være udtryk for akut belastningsmønster. ST-segment depression måles i 60-80 ms efter J-punktet. Hos enkelte patienter med AKS ses nyudviklet venstresidigt grenblok. Dette ses især ved transmuralt septalt infarkt om end det er sjældent, d.v.s. <1%<sup>6</sup>. Frekvensen af non-diagnostiske EKG'er hos patienter, der senere viser sig at have AMI er stigende (10-50%).

Selvom EKG forandringer har en høj sensitivitet udelukker et normalt EKG ikke AKS, og patienter med typiske smerter og normalt EKG bør derfor løbende vurderes over de følgende timer efter indlæggelsen med serielle EKG'er eller elektrokardiografisk iskæmimonitorering, specielt hvis der påny optræder smerter.

## 7.3. Biokemiske markører

Blodprøver til diagnostik af AKS betegnes nu biokemiske markører eller blot biomarkører og omfatter myokardiespecifikke proteiner og enzymer. Anvendelse af ikke-myokardiespecifikke enzymer som creatinkinase (CK), laktatdehydrogenase (LDH) og andre leverenzymmer er forældet.

Troponinerne anbefales i dag som vigtigste markør i den biokemiske diagnostik af AMI<sup>4</sup>. Den prognostiske værdi er valideret for både TnT og TnI. Troponinerne har, foruden at være hjertespecifikke, vist sig meget sensitive i diagnosen af små myokardieskader ved AKS<sup>8,9</sup>. TnT bliver positiv inden for 4-8 timer efter symptomdebut og forbliver forhøjet i adskillige dage, ved et større AMI op til 2 uger. For diagnosen AMI kræves en signifikant stigning i troponin-koncentration (defineret som over 99% percentilen for en reference kontrolgruppe givet acceptabel præcision < 10% variationskoefficient) i mindst én prøve i de første 24 timer efter klinisk debut<sup>4</sup>. Man afventer endelig konsensus omkring diskriminationsgrænsen for AMI, hvilket forventes fastsat ultimo 2004/primo 2005. I videnskabelige undersøgelser og daglig klinik er oftest anvendt TnT > 0,10 µgram/l, hvilket fortsat anbefales indtil ovenstående er afklaret. Detektionsgrænsen i de nyeste assays er betydeligt lavere, og bl.a. i FRISC II undersøgelsen er vist, at TnT forhøjelser, der er under diagnostiske grænse for AMI men over detektionsgrænsen er forbundet med en dårligere prognose<sup>10</sup>. For TnI's vedkommende findes adskillige immunoassays på markedet, men de er ikke standardiserede hvilket medfører at en fælles diskriminationsgrænse ikke er mulig<sup>11</sup>. En harmonisering af de forskellige TnI assays afventes.

Såfremt troponin-måling ikke er muligt, kan CK-MB-masse anvendes til diagnostik af AMI. CK-MB-masse er et velkendt myokardiespecifikt enzym, der bør måles ved massekoncentration. For diagnosen AMI kræves en signifikant stigning i 2 successive blodprøver. I daglig klinik er dog oftest anvendt en diskriminationsgrænse på  $>10 \mu\text{gram/l}$ . CK-MB-masse stiger til signifikante niveauer inden for 2-5 timer efter symptomdebut, når maximum efter 10-24 timer og returnerer til normalniveau inden for 2-3 dage<sup>12</sup>. På grund af den relativt hurtige normalisering er CK-MB-masse også anvendelig til detektion af re-infarkt. Myoglobin er et alternativ til hurtig diagnostik og diagnostik af re-infarcering, men markøren er ikke specifik for myokardieskade.

Hos nogle patienter ses stigningen i de biokemiske markører relativt sent, og det er derfor vigtigt at måle CK-MB-masse og TnT (eller TnI) ved indlæggelsen og efter 6-9 timer og eventuelt også efter 12-24 timer.

***Diagnosen AKS hviler på en kombination af symptomer, EKG-forandringer og forhøjelse af biokemiske markører.***

***EKG bør tages straks, og påvisning af signifikant ST-elevation eller andre EKG-forandringer afgør den videre akutte behandlingsindsats.***

***TnT (eller TnI) og CK-MB-masse anbefales målt ved indlæggelsen og efter 6-9 timer.***

***Såfremt de to prøver er negative og der fortsat er mistanke om AMI suppleres med yderligere en prøve efter 12-24 timer. CK-MB-masse anvendes også ved reinfarkt diagnostik.***

***Diagnosegrundlaget bør løbende vurderes inden for det første døgn og behandlingen justeres herudfra.***

#### **7.4. Differentialdiagnoser**

I forbindelse med indførelsen af troponin i diagnostikken af AKS er det væsentligt at erindre, at der er en række differentialdiagnostiske sygdomme til AKS, der også giver troponinforhøjelse.

Troponinforhøjelse kan således ses hos patienter med akut lungeemboli, aortadissektion, peri-myokarditis, længerevarende takykardi og svær hjereteinsufficiens. Andre tilstande som sepsis, shock, apoplexi, kemoterapi behandling (antracykliner), svær hypertension samt nyreinsufficiens kan også forårsage troponinforhøjelse. Hos 30% af hæmodialyse patienter ses troponinforhøjelse men CK-MB-masse vil da være normal<sup>13</sup>. Ovennævnte troponinforhøjelse er ikke udtryk for AMI, men for sekundær myokardieskade forvoldt af den tilgrundliggende sygdom og udtryk for troponinanalysens høje sensitivitet. Troponinerne er derfor markører for myokardieskade og ikke kun for infarkt. Infarkt diagnosen baserer sig på iskæmi. Troponinerne viser resultatet af en påvirkning, ikke den tilgrundliggende mekanisme. Det er derfor ”stadig” nødvendigt, at klinikerer foretager en samlet vurdering inden AMI-diagnosen stilles.

#### **8. UNDERSØGELSER**

Iskæmimonitorering med EKG og ekkokardiografi udgør centrale undersøgelser i den differentialdiagnostiske vurdering af patienter med AKS. Koronarangiografi anvendes til fastlæggelse af interventionel behandlingsstrategi og udføres akut ved mistanke om STEMI og ellers subakut eller elektivt afhængigt af diagnosen. Funktionstest anvendes ved udredning af patienter med akutte brystmerter af usikker genese med henblik på objektivisering af myokardieiskæmi og til risikostratificering efter en episode med UAP eller verificeret AMI.

##### **8.1. Iskæmimonitorering med EKG**

Telemetriovervågning blev primært etableret for at detektere arytmier. De fleste telemetrisystemer er nu videreudviklet til også kontinuerligt at kunne detektere iskæmi.

Ved UAP og non-STEMI har en række større undersøgelser vist, at iskæmi påvist ved monitorering i det første døgn indeholder prognostisk information på samme måde som - og additivt til - forandringer i

indlæggelses-EKG og stigning i biokemiske markører<sup>14</sup>. Metoden er desuden velegnet til påvisning af iskæmi hos patienter med symptomer på AKS men med normalt EKG ved indlæggelsen.

Hos patienter med STEMI har graden af ST-resolution prognostisk betydning efter såvel fibrinolyse som primær PCI. I fremtiden kan dette tænkes at indgå i beslutningen om såkaldt rescue-PCI (se kap 11.2).

## 8.2. Ekkokardiografi

Både myokardieiskæmi og AMI medfører nedsat kontraktilitet i det iskæmiske område indenfor minutter. Det afspejler sig ekkokardiografisk ved regional hypo- eller akinesi af venstre ventrikel. Ekkokardiografi indgår ikke rutinemæssigt i etableringen af diagnosen AKS, men udføres af differentialdiagnostiske grunde f.eks. hos patienter indlagt med akut opståede brystsmertter og mistanke om aortadissektion eller perikardieekssudat, ved mislyd eller når EKG'et er vanskeligt at tolke.

Ekkokardiografi er desuden en vigtig undersøgelse til diagnostik af akutte komplikationer til AKS (se tabel 2). Senere i indlæggelsesforløbet ved AKS er undersøgelsen af stor værdi til vurdering af venstre ventrikelfunktion, mitralklapfunktion og til påvisning af muraltromber. Alle patienter med AMI bør ekkokardiograferes under indlæggelsen. Alle afdelinger, der modtager patienter med AKS, bør således kunne udføre akut ekkokardiografi.

## 8.3. Funktionstest

Hos mange patienter med AKS er funktionstest indiceret med henblik på fastlæggelse af indikation for invasiv undersøgelse, som led i risikostratificering og som supplerende diagnostisk test hos patienter med uafklaret diagnose. Den mest anvendte undersøgelse i Danmark er maksimal, symptomlimiteret arbejdstest på ergometercykel, men også stress-myokardieskintigrafi og stress-ekkokardiografi kan anvendes. Valg af test afhænger af den kliniske

situation og den lokale tradition, og der henvises til speciallitteratur om disse funktionstests<sup>15;16</sup>.

Trods initial KAG bør hovedparten af patienter med STEMI have udført en funktionstest inden udskrivelsen. Dette gælder især de patienter, hvor der trods primær PCI fortsat er koronarstenoser. Patienter med postinfarkt-angina efter STEMI, patienter med PCI-behandlet STEMI hvor fuldt diagnostisk KAG blev undladt, og patienter med non-STEMI eller højrisiko UAP (dvs EKG ændringer eller anamnese med iskæmisk hjertesygdom) kan henvises til KAG uden forudgående funktionstests.

Hos patienter med symptomer på AKS, men uden objektive iskæmitegn i EKG eller blodprøver, indgår funktionstest i det videre udredningsprogram.

## 8.4. Koronarangiografi

KAG udføres akut hos patienter med tegn på STEMI, hvor primær PCI findes indiceret. KAG viser da typisk okklusion eller sub-total okklusion af den infarktrelaterede koronararterie, og i praksis kan primær PCI udføres hos mere end 85% af patienterne. Hos de øvrige patienter med AKS indgår KAG ikke i den primære diagnostik, men er en afgørende undersøgelse i fastlæggelsen af den videre behandlingsstrategi hos hovedparten af patienterne. KAG udføres hos de patienter med AKS, som vedvarende har angina pectoris, hos de fleste patienter med non-STEMI, samt hos de patienter med STEMI, som ikke fik udført primær PCI og som efterfølgende enten har angina under indlæggelse eller angina og/eller iskæmi under funktionstest (DANAMI 1 kriterierne)<sup>17;18</sup>.

De STEMI patienter, som ikke har fået udført primær PCI og som heller ikke har postinfarkt iskæmi, hverken spontant eller ved funktionstest, kan henvises til KAG når forskellige forhold taler herfor, fx ung alder, hjerteinsufficiens og arytmi.

Patienter med ustabil angina og efterfølgende iskæmi under funktionstest bør henvises til subakut eller elektiv KAG. Indikationerne for KAG fremgår af tabel 3.

*Ekkokardiografi udføres akut ved mistanke om hæmodynamisk betydende komplikation til AKS og som differentialdiagnostisk test.*

*Elektiv ekkokardiografi under indlæggelsen anbefales ved AMI.*

*Iskæmimonitorering med EKG og funktionstest kan anvendes til påvisning af betydende iskæmi.*

*KAG udføres akut som led i primær PCI og hos de fleste patienter med AKS med henblik på prognoseforbedrende revaskularisering og lindring af fortsat angina pectoris.*

## **9. ORGANISATION FRA ALARMERING TIL INDLÆGGELSE**

### **9.1. Den præhospitale fase**

European Society of Cardiology har som mål, at den samlede præhospitale forsinkelse er < 90 minutter, hvilket svarer til en halvering i forhold til de aktuelle danske forhold. En nedbringelse af den samlede præhospitale forsinkelse til det opstillede europæiske mål vil resultere i en væsentlig reduktion i dødeligheden af AKS i Danmark.

Hovedparten af forsinkelsen er *patientrelateret* med lang tids accept af symptomer, men også alarmeringsmåden, der spænder fra 112 opkald til henvendelse hos praktiserende læge er af betydning. Manglende forståelse for sygdommen eller tolkning af symptomer bidrager til den *lægerelaterede* forsinkelse. Endelig vil der være en *transportrelateret* forsinkelse.

### **9.2. Præhospital diagnose, behandling og videretransport**

Ambulance ("kørsel 1") rekvireres umiddelbart til patienter mistænkt for AKS. I områder med lægeambulancer skal disse rekvireres.

Ambulancebehandler eller læge sikrer i.v. adgang. De fleste danske ambulancer (>80% i skrivende stund) er udstyret med moderne defibrillatorer, der også kan optage 12-afledningers EKG og transmittere dette

digitalt. Alle amter/regioner skal have en instruks for optimal udnyttelse af denne ressource. EKG optages umiddelbart og transmitteres til et telemedicinsk center, der bør besvare >90 % af opkaldene indenfor 1 minut. Vagthavende telekardiologiske læge skal altid straks kunne frigøres m.h.p. vurdering af EKG og umiddelbart herefter føre ordnede optegnelser vedrørende operationel diagnose, tele-kardiologisk rådgivning og eventuel behandling givet på lægelig ordination<sup>19</sup>. Vagthavende telekardiologiske læge kan omvisitere patienter med STEMI til primær PCI og/eller advisere modtagehospitalet om patientdata, diagnose og præhospital medicinsk behandling m.h.p. at sikre hurtig behandling og evt. videretransport af patienten (figur 2). Behandling på stedet og under transport afhænger af symptomer, diagnose (ST-elevation vs. non ST-elevation), og ambulancebehandlers kompetenceniveau og kan inkludere følgende: ASA, adrenalin, amiodaron, atropin, clopidogrel, furosemid, heparin, morfika, nitroglycerin, ilt og antiemetika. Præparaterne gives på lægelig delegation eller ordination efter gældende lokale instrukser. Under transporten etableres kontinuerlig EKG-monitorering og kontrol af blodtryk.

### **9.3. Indlæggelse**

Modtagelse af patienter med AKS, der ikke er præhospitalt diagnosticeret og visiteret, skal ske på en skadestue/traumecenter hvor der uden forsinkelse tages 12 afledningers EKG med patienten liggende på båren. Patienter med STEMI videretransporteres straks til LL-center m.h.p. primær PCI, idet primærambulancen afventer EKG diagnosen og varetager videretransport<sup>20</sup> (figur 2).

Patienter, hvor den operationelle diagnose er non-STEMI/UAP indlægges på koronarafsnit og behandles som beskrevet i kapitel 11.

### **9.4. Koronarafdelingen**

Straks ved ankomst til koronarafsnittet påbegyndes kontinuerlig EKG-monitorering, gerne som iskæmimonitorering i flere afledninger. Der kan tages

supplerende 12-aflednings EKG de første timer, hvis diagnosen er uafklaret. Herudover tages blodprøver til måling af biokemiske markører (se afsnit 7.3), hæmoglobin, trombocytter, elektrolytter, kreatinin, total kolesterol, blodsukker samt evt. arterie-gasanalyser. Den videre behandling i koronarafsnittet er herefter som anført nedenfor. Genoplivningsudstyr inklusive defibrillator, non-invasiv transkutan og/eller temporær pacemaker samt ekkokardiografi skal være til rådighed. Hæmodynamisk monitorering af udvalgte patienter bør være tilgængelig i kardiologiske afdelinger med LL-funktion, og som minimum i én kardiologisk afdeling i hvert amt/region.

Koronarafsnittet bør ledes af en speciallæge i kardiologi og bør være bemandet med specialuddannet plejepersonale og relevant lægedækning. Samtidig bør der være et kardiologisk døgnberedskab bl.a. til varetagelse af akut ekkokardiografi og anden avanceret diagnostik og behandling. Herudover bør der være tæt samarbejde mellem de funktionsbærende enheder og det regionale LL-center. I øvrigt henvises til rapporten vedrørende minimumskompetancer for afdelinger der modtager akutte hjertepatienter <sup>21</sup>.

***En hurtig diagnostik og behandling er afgørende for prognosen, hvorfor befolkningen bør orienteres om at brystmerter generelt bør føre til omgående opkald til alarm 112.***

***Alle led i organisationen, det vil sige visitation, transport, initial modtagelse og koronarafsnit skal fungere optimalt m.h.p. hurtig diagnostik og behandling***

## **10. INTERHOSPITAL TRANSPORT**

Ved interhospital transport forstås overflytning af indlagte patienter mellem hospitaler. Det anbefales at tilrettelæggelsen af interhospital transport baseres på en klinisk bedømmelse og risikostratificering af den enkelte patient forud for transporten.

Transportform og ledsagelse under transporten bestemmes ud fra den kliniske risikostratificering

(tabel 4a+b). Det skal fremgå, hvem der stiller overflytningsindikationen samt, hvem der vurderer patienternes transportegnethed. Det bør også fremgå hvilken form for dokumentation, der ønskes før, under og efter transporten. Det skal fremgå, hvem der har accepteret modtagelsen af patienten. Flere sygehuse har allerede skriftlige standarder udarbejdet af anæstesiologer i samarbejde med de øvrige specialer. Det er en lægelig vurdering hvorvidt patienten er transportabel, men principielt er ingen patienter for syge til transport m.h.p. behandling på et mere intensivt niveau <sup>19</sup>.

***Alle hospitaler som modtager akutte hjertepatienter skal have døgnberedskab til varetagelse af akut og planlagt overflytning af patienter.***

## **11. BEHANDLING I DEN INITIALE FASE**

Behandling af patienter med AKS tager sigte på såvel akut symptomlindring som prognoseforbedring med hensyn til morbiditet og mortalitet. Den generelle "straks" behandling (se afsnit 11.1) er fælles for alle patienter med AKS og omfanget afhænger af symptomer. Den specifikke behandling tager sigte på at genåbne den okkluderede eller subokkluderede koronararterie. Valg af denne behandling træffes primært ud fra EKG-præsentation:

- ST-elevation: Primær PCI eller fibrinolyse (11.2)
- Non ST-elevation: Antitrombotisk og anti-iskæmisk behandling (11.3)

Behandlingseffekten er, specielt hos patienter med ST-elevation, helt afhængig af tiden fra symptomdebut til behandlingsstart og hospitalsorganisationen skal derfor sikre mindst mulig forsinkelse fra patientens ankomst på hospital til start på reperfusion behandling.

### 11.1. Generel behandling

Behandling "straks" ved ankomst til

hospital/koronarafsnit, eller præhospitalt om muligt (se i øvrigt tabel 5):

- *Acetylsalicylsyre* forbedrer signifikant prognosen for patienter med AKS. Effekten er formentlig større jo tidligere behandlingen gives, og der bør til alle (i fravær af klar kontraindikation) gives tabl. ASA 300 mg præhospitalt (evt. tyggetabletter, brusetabletter eller intravenøs administration), også i de tilfælde hvor pt. allerede er i behandling med ASA.
- *Nitroglycerin* gives initialt sublingvalt som resoriblet eller som spray, og efterfølgende evt. som infusion - i antiiskæmisk og analgetisk øjemed samt ved lungestase. Patienter med systolisk blodtryk < 90 mmHg bør dog ikke gives nitroglycerininfusion. Nødvendig dosis varierer fra patient til patient. Det anbefales at optitrere dosis ca. hver 3. - 5. minut indtil patienten er smertefri. Nitroglycerin kan give fald i systemisk blodtryk. Dette ses specielt ved hypovolæmi og højre ventrikel dysfunktion/-infarkt, hvor behandlingen er relativt kontraindiceret. Nitroglycerin er ligeledes kontraindiceret hvis patienten har anvendt PDE5-hæmmer (fx Viagra®) indenfor de seneste 24 timer (for tadalafil 72 timer)<sup>22</sup>.
- *Betablokkerbehandling* bør overvejes til alle patienter med AKS, særligt ved takykardi. Der bør anvendes en selektiv betablokker, f.eks. metoprolol 5 mg i.v. over 5 minutter, gentaget efter 10 minutter hvis det tåles.
- *Clopidogrel* 300 mg p.o. bør gives til alle patienter med UAP med EKG forandringer eller non-STEMI. Clopidogrel bør ikke anvendes sammen med fibrinolytika.
- Såfremt der planlægges overflytning til primær PCI forbehandles patienten med *ufraktioneret heparin*, 10.000 IE i.v. Ved UAP/non-STEMI startes behandling med *LMH* x 2 dagligt (vægtjusteres dosis)
- *Morfin* administreres intravenøst, 5 mg i.v. efter behov. Der kan gives op til 50 mg de første timer.

- *Ilt* gives til patienter med hjerteinsufficiens og lungestase eller tegn til hypoxi.
- *Loop-diuretikum*, f.eks. furosemid 40-80 mg i.v. gives ved tegn på lungestase.
- *Antiemetica*. Kvalme og opkastning kan behandles med i.v. administration af f.eks. metoclopramide (Primperan®), 20 mg i.v.
- *Atropin* 0,5-1 mg i.v. ved bradykardi.
- *Benzodiazepiner*, f.eks. Diazepam® 5-10 mg i.v. kan være indiceret ved angst.
- *Antiarytmika*. Behandling med antiarytmika er indiceret ved livstruende eller hæmodynamisk betydende arytmier, symptomatisk eller sustained VT og hæmodynamisk betydende atrieflimren. Sædvanligvis anvendes i.v. betablokker-præparat. Ved utilstrækkelig effekt, hjerteinsufficiens eller hypotension vælges amiodaron (Cordarone®) bolus 150-300 mg i.v. (se i øvrigt kapitel 12.2). Hjertestop behandles efter nationale/internationale rekommandationer.
- Statinbehandling kan med fordel startes tidligt under indlæggelsen<sup>23</sup>

***Ved AKS anbefales straks ASA, nitroglycerin, LMH/UFH, samt evt. clopidogrel, morfika, ilt og furosemid. Initial betablokkerbehandling bør overvejes hos alle patienter med AKS.***

### 11.2. Specifik behandling af patienter med ST-elevation

Den specifikke behandling af STEMI består i genåbning af en formodet okkluderet koronararterie med primær PCI eller fibrinolyse. Behandlingen bør iværksættes snarest og senest indenfor 12 timer efter symptomdebut.

#### *Primær PCI*

Ved primær PCI forstås akut ballonbehandling uden forudgående fibrinolyse. Primær PCI-behandling resulterer i en højere reperforationsrate og bedre koronargennemblødning end fibrinolysebehandling.

To metaanalyser og et Cochrane review har vist at primær PCI er fibrinolysebehandling overlegen med hensyn til at reducere mortalitet og morbiditet<sup>24-26</sup>. Primær PCI må derfor betragtes som førstevalgsbehandling, med mindre praktiske forhold som fx lang transportvej til invasivt center umuliggør dette. Idet de fleste patienter med AMI indlægges på afdelinger uden faciliteter til invasiv behandling betyder det, at patienterne først skal transporteres til et invasivt center. Dette udskyder tidspunktet for iværksættelsen af den revaskulariserende behandling, og derved mistes muligvis noget af gevinsten ved behandlingen. En meta-analyse af 6 studier (bl.a. DANAMI II) sammenlignede fibrinolyse og primær PCI, hvor hovedparten af patienterne måtte transporteres til et invasivt center<sup>27</sup>. Meta-analysen, der omfattede 3750 STEMI-patienter, fandt en reduktion i det kombinerede endepunkt død, reinfarkt og apopleksi på 42% ( $p < 0,001$ ) blandt patienter randomiseret til primær PCI. Endvidere fandtes en tendens mod en reduceret mortalitet på 19% ( $p = 0,08$ ). I de randomiserede studier fandtes en forsinkelse til behandling på 60-100 minutter blandt de patienter, der blev behandlet med PCI. I DANAMI II blev 96% af alletransporterede patienter overflyttet til kardiologisk laboratorium på LL-center indenfor 2 timer efter randomisering. En transportrelateret forsinkelse fra diagnosetidspunkt indtil ankomst i kardiologisk laboratorim på maksimalt 2 timer synes derfor rimelig. Der vil altid være grænsetilfælde, hvor der må foretages en individuel vurdering af patientens forventede gavn af behandlingen. Primær PCI er specielt indiceret hos patienter, hvor fibrinolysebehandling er kontraindiceret. Nyere randomiserede undersøgelser har vist, at fibrinolyse kan være et ligeværdigt alternativ til PCI såfremt behandlingen kan startes meget tidligt, d.v.s. før ankomst til hospitalet<sup>28,29</sup>. Præhospital fibrinolyse kunne være en mulighed for eksempel i tyndt befolkede egne med lang transport til invasivt center, men dette kræver en organisation der fx via telemedicin, sikrer korrekt diagnosticering af patienten.

Flere igangværende studier undersøger effekten af ”faciliteret PCI”, d.v.s. forbehandling med forskellige doser og kombinationer af fibrinolytika, GP-hæmmere og LMH. Aktuelt anbefales forbehandling med 10.000 IE heparin i.v. eventuelt suppleret med infusion af GP-hæmmer (abciximab) under proceduren<sup>30</sup>.

#### *Rescue-PCI*

I denne rapport defineres rescue-PCI som akut PCI udført  $\leq 12$  timer efter symptomdebut hos en fibrinolysebehandlet patient, hvor klinik og EKG giver mistanke om, at fibrinolysen ikke har reperfunderet koronararterien 90 minutter efter påbegyndt infusionsbehandling. Der foreligger ingen større randomiserede undersøgelser, der på overbevisende måde dokumenterer gevinsten ved rescue-PCI. Derimod foreligger der nogle mindre undersøgelser, som peger i retning af, at rescue-PCI i udvalgte tilfælde kan have en gunstig effekt<sup>31,32</sup>. Hvorvidt dette indikerer, at fibrinolysebehandlede patienter uden tegn til reperfusion rutinemæssigt skal overflyttes til et PCI-center, er imidlertid uafklaret. Aktuelt er rescue-PCI kun indiceret i udvalgte tilfælde efter konference med LL-center.

#### *Akut revaskularisering ved kardiogen shock*

På baggrund af data fra SHOCK-studiet samt et tysk registerstudie af behandlingen af patienter med AMI kompliceret med kardiogen shock, må det anbefales, at patienter med AMI og tegn på kardiogen shock behandles invasivt med IABP og tidlig revaskularisering (PCI eller CABG)<sup>33,34</sup>. I begge studier var den positive effekt dog begrænset til yngre patienter ( $< 75$  år). Behandlingen bør iværksættes hurtigst muligt, d.v.s. indenfor 12-18 timer. Senere revaskularisering kan også overvejes ved kardiogen shock efter AMI og ledsagende dynamiske EKG-tegn på pågående iskæmi. Generelt bør patienter i kardiogen shock konfereres med LL-center.

### *Fibrinolyse*

Fibrinolytisk behandling af patienter med AMI og ST-elevation eller grenblok er fundet effektiv i flere store placebokontrollerede interventionsstudier<sup>35</sup>. Det er bemærkelsesværdigt, at fibrinolysebehandling påbegyndt senere end 12 timer efter symptomdebut ikke har vist signifikant bedre effekt end placebo. Fibrinolysebehandling bør derfor hverken forsinkes af journaloptagelse eller laboratorieanalyser/blodtypebestemmelse (Tabel 6). Generelt er igangværende AK-behandling ingen absolut kontraindikation mod fibrinolyse.

Gevinsten ved fibrinolyse skal altid afvejes mod de relative kontraindikationer. Hos patienter med kort symptomvarighed og EKG-tegn på udbredt anteriort infarkt, hvor behandlingsgevinsten er størst, kan det være velindiceret at behandle med fibrinolyse trods relative kontraindikationer. Ved et mindre inferiort infarkt hos en ældre patient med lang symptomvarighed vil den forventede gevinst ved fibrinolyse være så beskeden og risikoen for komplikationer så stor, at relative kontraindikationer kan tale for at undlade fibrinolysebehandling.

### *Re-infarkt efter fibrinolyse*

Ved tegn på reokklusion med recidiv af typiske brystmerter og nye ST-elevationer bør patienten henvises til akut KAG m.h.p. revaskularisering. Der findes ingen studier, der har vist mortalitetsreducerende effekt af gentaget fibrinolyse behandling.

### *Komplikationer til fibrinolyse*

Fibrinolysebehandling er forbundet med øget risiko for komplikationer i form af cerebrale og extracerebrale blødninger, hypotension og allergiske reaktioner. Den alvorligste risiko er apopleksi, som forekommer hos ca. 1,4% af patienterne indenfor de første 30 dage, heraf udgør cerebrale blødninger ca. halvdelen<sup>36</sup>. Selvom risikoen for apopleksi er størst hos de ældste patienter, overstiger behandlingsgevinsten ofte den øgede risiko, således at der også er gevinst ved at fibrinolysebehandle ældre patienter<sup>37</sup>.

### *Fibrinolytika*

Fibrinolyse administreres enten som dobbelt bolus (rPA), single-bolus (TNK-tPA) eller som infusion (tPA). Fibrinselektive fibrinolytika skal suppleres med enten ufraktioneret heparin i 2 døgn eller LMH i 3-7 døgn<sup>38,39</sup>.

To større studier, der har undersøgt kombinationsbehandling med lavdosis fibrinolyse givet samtidig med en GP-hæmmer har ikke vist overbevisende resultater<sup>40,41</sup>.

### *”Sent diagnosticeret STEMI”*

Patienter, der indlægges med STEMI > 12 timer efter symptomdebut skal normalt ikke tilbydes akut revaskularisering. Ved cardiogent shock bør patienten dog konfereres med LL-center – også selvom der er gået >12 timer efter symptomdebut. Behandlingen bør iøvrigt være ASA, statin, beta-blokker samt eventuelt ACE-hæmmer. Patienterne skal ikke behandles med fibrinolyse eller clopidogrel.

Ved post-AMI angina bør patienten henvises til KAG, og såfremt der er tale om ustabil angina skal undersøgelsen foregå sub-akut forudgået af behandling med LMH. Stabile patienter uden angina bør have gennemført arbejdstest eller myokardiescintigrafi inden udskrivelsen og ved tegn på rest-iskæmi henvises til KAG.

***Patienter med tegn på STEMI bør hurtigst muligt tilbydes reperfusionsbehandling med primær PCI eller fibrinolyse. Primær PCI er førstevalgs behandling. Hos alle patienter med absolutte eller relative kontraindikationer til fibrinolyse bør primær PCI overvejes. En transportrelateret forsinkelse på op til 2 timer synes rimelig.***

***Ved AMI kompliceret med kardiogent shock anbefales konference med LL-center med henblik på overflytning til akut invasiv undersøgelse understøttet af IABP og efterfølgende PCI/CABG.***



### 11.3. Specifik behandling af AKS patienter uden ST-elevation (UAP og non-STEMI)

Patienter med AKS som præsenterer sig med et EKG uden ST-elevation udgør en heterogen gruppe som omfatter både patienter med non-STEMI og UAP. Aktuelt er behandlingen ens for non-STEMI og for UAP med høj risiko, og omfatter udover den generelle behandling en aggressiv antitrombotisk terapi for at begrænse den trombotiske aktivitet omkring det ustabile plaque. Lav-risiko UAP behandles som anført i afsnittet om ”generel behandling”.

De aktuelle antitrombotiske lægemidler kan inddeles i 2 præparatgrupper: Trombocythæmmende og koagulationshæmmende. Ved behandling af UAP og non-STEMI anvendes ikke fibrinolyse, idet disse præparater ikke har haft effekt på risiko for AMI eller død, men derimod har øget blødningsrisikoen <sup>7</sup>.

#### *Trombocythæmmende stoffer*

ASA reducerer mortaliteten ved AKS og er derfor basisbehandling hos alle patienter, også ved samtidig peroral AK-behandling og hos patienter, som allerede er i ASA-behandling.

Ved overfølsomhed eller intolerance for ASA kan anvendes en anden trombocythæmmer, clopidogrel <sup>42</sup>. Effekten af clopidogrel indtræder relativt langsomt, dog inden for 24 timer hvis der ved opstart af behandlingen anvendes en støddosis på 300 mg. Ved overfølsomhed overfor clopidogrel og fortsat stærk indikation for behandling (fx nylig stent-anlæggelse) kan ticlopidin anvendes (rekvireres via LL-center). Patienter med non-STEMI og UAP med iskæmiske EKG-ændringer, anbefales behandlet med clopidogrel (75 mg/dg efter støddosis på 300 mg) i 9-12 mdr. efter det iskæmiske tilfælde. Anbefalingen bygger på CURE-studiet, hvor 12.562 patienter blev behandlet med ASA alene versus ASA i kombination med clopidogrel i gennemsnit 9 mdr. (3-12 mdr) efter indlæggelse med AKS uden ST-elevation <sup>43</sup>.

Anbefalingen er også velunderbygget i tilfælde af opfølgende PCI behandling med stentanlæggelse i PCI-CURE <sup>44</sup> og i CREDO <sup>45</sup>.

GP-hæmmere (abciximab, eptifibatide og tirofiban) blokkerer effektivt trombocytternes glykoprotein IIb/IIIa receptorer, som er væsentlige for trombocyttaggregationen. Abciximab er velundersøgt som medicinsk additiv behandling ved PCI både hos patienter med stabil og ustabil angina, men er ikke egnet som stabiliserende behandling ved AKS uden ST-elevation <sup>46</sup>. For både tirofiban og eptifibatide foreligger der ved non-STEMI/UAP dokumentation for reduktion i kombinationen af følgende endepunkter: Refraktær angina, AMI og/eller død <sup>47-49</sup>. I disse studier har intervention med PCI inden for få dage efter opstart med GP-hæmmere været anvendt i et vist omfang.

Tirofiban eller eptifibatide anbefales til patienter med non-STEMI eller højrisko UAP, d.v.s. patienter med stigning i biokemiske markører eller ST-depression i EKG. Behandlingseffekten er afhængig af om patienten indenfor få (1-2) døgn følges op med invasiv undersøgelse og revaskularisering. Meta-analyser har vist, at brugen af GP-hæmmer reducerer mortaliteten hos AKS patienter med DM <sup>50</sup>.

Alle GP-hæmmere skal kombineres med heparin og ASA. Derimod er der ringe erfaring med tillæg af clopidogrel til glycoproteinhæmmere. De fleste af de foreliggende studier er udført på kombination med UFH. En række mindre studier tyder på, at kombination med LMH er ligeså effektiv og sikker <sup>51</sup>. Hos ældre synes der dog at være en tendens til flere blødningskomplikationer med de anvendte doser LMH <sup>52</sup>, hvorfor flere studier må afventes før en mere generel anvendelse af kombinationen kan anbefales.

#### *Koagulationshæmmende stoffer*

I den trombotiske proces indgår aktivering af koagulationsfaktorer og dette udgør rationalet for antikoagulationsbehandling. Den kliniske effekt af UFH, specielt i kombination med ASA, er dokumenteret <sup>53,54</sup>. En tilsvarende klinisk effekt er påvist for LMH <sup>55</sup>. Ved sammenligning mellem UFH og LMH i FRIC (dalteparin) og ESSENCE (enoxaparin) studierne er der fundet ligeværdig eller

bedre effekt af LMH<sup>56;57</sup>. De farmakodynamiske forhold ved LMH er bedre end for UFH pga. længere halveringstid, konstant dosis-effekt relation og bedre absorption, hvilket muliggør subkutan administration uden aPTT-kontrol. Behandlingen skal gives som 2 daglige, subkutane injektioner og patienterne kan evt. oplæres i selvadministration. Heparininduceret trombocytopeni optræder sjældnere ved LMH end ved UFH. Trombocytaltal bør dog kontrolleres ved længerevarende behandling (>5 dage) eller ved blødning.

Behandlingen med LMH bør generelt være minimum 6 dage eller indtil planlagt revaskularisering. Hos patienter som opfylder inklusionskriterierne for FRISC-II, dvs. patienter med iskæmiske EKG-forandringer og/eller TnT forhøjelse, indicerer resultaterne at LMH gives frem til revaskulariseringstidspunktet. I FRISC-II studiet blev LMH endvidere fortsat efter CABG til patienten var mobiliseret<sup>18</sup>.

Ved heparininduceret trombocytopeni kan anvendes hirudin eller bivalirudin i stedet for LMH<sup>58;59</sup>.

Perorale antikoagulantia anvendes på sædvanlige indikationer, hvis der foreligger andre kardiovaskulære sygdomme (atrieflimren, hjerteklapprotese etc.). Ved igangværende, peroral AK-behandling på indlæggelsestidspunktet gives supplerende ASA. Der er ingen erfaring med kombinationen af AK-behandling, ASA og clopidogrel, idet AK-behandlede patienter ikke indgik i CURE-studiet.

Er clopidogrel indiceret, fx efter stent-anlæggelse, følges AK-behandlingen tæt, INR holdes lavt i det terapeutiske område (INR 2-2,5) og clopidogrelbehandlingen anbefales seponeret efter 1 måned, undtaget ved drug-eluting stents, hvor behandlingen anbefales at fortsætte i 3-6 måneder. Der henvises iøvrigt til specialrapport om emnet<sup>60</sup>.

#### *Opfølgende behandling af non-STEMI*

Invasiv behandling af patienter med UAP og non-STEMI har ifølge tre større studier<sup>18;61;62</sup> vist sig at være gavnligt. I FRISC II var der nedsat mortalitet

efter 12 måneder, medens de to øvrige studier viste effekt på kombinationen af mortalitet og ikke-fatale iskæmiske tilfælde. Fortsat behandling med LMH indtil subakut KAG og evt. intervention anbefales. I FRISC-II var øvre aldersinklusionsgrænse 75 år. Langtidseffekten kendes ikke hos ældre patientgrupper.

#### *Anbefalinger vedrørende antitrombotisk og fibrinolytisk behandling hos AKS patienter som i forvejen er i peroral AK-behandling*

Hos patienter som er i AK-behandling anbefales supplerende livslang ASA-behandling (75 mg dgl.) ved AKS, og det tilstræbes, at INR niveauet er 2-2,5<sup>63;64</sup>. Såfremt patientens INR på indlæggelsestidspunktet er < 2 suppleres med LMH s.c. til INR er i passende niveau.

Der foreligger ingen undersøgelser, der omfatter patienter som både er i AK-behandling og i behandling med ASA og GP-hæmmere. Ved refraktær iskæmi anbefales derfor akut KAG. Clopidogrel kan, som tidligere beskrevet, anvendes ved forventet implantation af stent.

Ved AKS er der ikke indikation for anvendelse af dipyridamol (Persantin R®). Til patienter med tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi er ASA og dipyridamol en hyppig anvendt kombination, men udvikler patienten AKS anbefales det, at dipyridamol seponeres og at der skiftes til en kombination af ASA og clopidogrel.

Ved indikation for peroral AK-behandling i forbindelse med AKS hos patienter i behandling med ASA og dipyridamol seponeres dipyridamolbehandlingen ligeledes.

Ved igangværende AK-behandling er fibrinolyse relativt kontraindiceret, og man må anbefale primær PCI såvidt muligt.

#### *Nye antitrombotiske stoffer*

En række nye antitrombotiske stoffer er under afprøvning til patienter med UAP og non-STEMI. Direkte trombinhæmning med intravenøs infusion af bivalirudin er netop registreret som alternativ til

heparin ved PCI. Stoffet undersøges nu i et fase III studie som medicinsk stabiliserende behandling. Et stort fase II studie (ESTEEM) med ximelagatran, som er en peroral trombinhæmmer, har vist god effekt og få blødningskomplikationer, når det anvendes som profylakse mod retrombosering hos patienter i ASA behandling<sup>65</sup>. I to store fase III studier (OASIS V og VI) hos patienter med henholdsvis UAP/non-STEMI og STEMI undersøges effekten af fondaparinux, som er et syntetisk fremstillet pentasakkarid med faktor Xa hæmmende aktivitet.

*Patienter med UAP og non-STEMI skal behandles akut med ASA, clopidogrel, nitroglycerin, LMH og såvidt muligt betablokker. Hos høj-risiko patienter, hvor en hurtig, invasiv behandlingsstrategi er nødvendigt anbefales behandling med GP-hæmmer. Hos patienter, hvor sub-akut KAG er indiceret fortsætter den medicinske behandling indtil eventuel revaskularisering kan gennemføres. LMH seponeres herefter, clopidogrel fortsættes i 9-12 måneder og ASA livsvarigt.*

## **12. BEHANDLING UNDER DEN FORTSATTE INDLÆGGELSE**

### **12.1. Generel behandling**

I det videre indlæggelsesforløb efter de initiale 24-48 timer justeres behandlingen afhængig af diagnose og klinisk forløb. Behandling med ASA og betablokker fortsættes og nitroglycerininfusion udtrappes.

Komplikationer behandles og indikation for KAG vurderes.

Varighed af EKG-monitorering og hospitalsindlæggelse individualiseres under hensyn til klinisk forløb, herunder hæmodynamisk status, forekomst af dynamiske iskæmiændringer/iskæmiudløste smerter samt arytmiforekomst. Herudover kan monitoreringsvarighed vurderes på basis af EKG og biokemiske markører.

Patienter, som i forløbet af deres AMI udvikler klinisk hjertesvigt, behandlingskrævende arytmier eller tilbagevendende iskæmi/angina, bør overvåges længere (individuel vurdering) og bør sædvanligvis først udskrives, når den kardiale tilstand under relevant behandling er stabil.

Ved UAP og non-STEMI afhænger indlæggelsestiden udover ovenstående også af indikationen for LMH-behandling og evt. invasiv undersøgelse og behandling.

### **12.2. Komplikationer til AKS**

#### *Hjerteinsufficiens*

Venstre ventrikel dysfunktion er stadig, trods fibrinolyse og PCI, en af de hyppigste årsager til dødsfald hos patienter indlagt med AMI, og ekkokardiografi bør derfor udføres.

Patienter med hjerteinsufficiens og påskyndet hjerteaktion, dyspnø, 3. hjertelyd og stetoskopisk krepitation responderer ofte på i.v. diuretika (furosemid 20–80 mg eller bumetamid 1-2 mg gentaget ved behov) og eventuelt nitroglycerininfusion. Når patienten er hæmodynamisk stabiliseret startes ACE-hæmmer, spironolakton og betablokkerbehandling (se senere).

#### *Præ-shock og kardiogent shock*

Kardiogent shock udvikles hos ca. 7 % af alle AMI patienter. Syndromet er karakteriseret ved hypotension (systolisk blodtryk < 90 mmHg) og tegn på såvel hypoperfusion (f.eks. oliguri) som øget sympatikusaktivitet (f.eks. koldsved, og sinustakykardi). Årsagen er oftest venstre ventrikel svigt (75 %), men overvejende højresidigt svigt og mekaniske komplikationer som ventrikelseptumruptur, ventrikelruptur og mitralinsufficiens udgør vigtige differentialdiagnoser. Akut ekkokardiografi er i disse situationer altid indiceret.

Den kliniske fremtoning er karakteristisk og bør altid, trods relativt bevaret blodtryk (præ-shock), føre til en revurdering af den valgte behandlingsstrategi. Såvel præ-shock som fuldt udviklet kardiogent shock er forbundet med meget høj mortalitet (50-70 %).

Eneste dokumenterede behandlingstilbud er akut invasiv revaskulariserende behandling eventuelt med mekanisk cirkulationsstøtte (IABP). Patienten bør behandles/monitoreres i intensivt regi. Ved hypotension vælges initialt intravenøs infusion af noradrenalin eller dopamin, ved præshock dobutamin eventuelt nitroglycerin. Lav/faldende arteriel ilt saturation bør generelt tages til indtægt for tiltagende lungestase og lav/faldende venøs ilt saturation fra centralt venekateter (bedre pulmonalarteriekateter) som tegn på aftagende flow (minutvolumen).

Væskebehandling, diuretika og inotropika må justeres herefter og er en specialisopgave. Patienter i præshock og kardiogent shock bør generelt konfereres med LL-center.

Shock udløst af højre ventrikelfarkt har traditionelt været betragtet som mere ”benigt” end shock udløst af venstre ventrikel dysfunktion. Dette er der dog ikke videnskabeligt belæg for<sup>66</sup>, og behandlingsstrategien for denne tilstand bør derfor følge ovenstående principper.

Prognosen efter ”overlevet” kardiogent shock er forventelig god med en 3-års overlevelse på 60-70 % og mere end ¾ af patienterne er i NYHA klasse I-II efter 1 år.

#### *Fortsat behandling af hjerteinsufficiens*

Vurderet ud fra større interventionsundersøgelser anbefales ACE-hæmmer behandling efter AMI hos patienter med LVEF  $\leq 0,45\%$ , uanset symptomer, samt til patienter med klinisk tegn på hjertesvigt uanset LVEF<sup>67-69</sup>. Der tilrådes forsigtig start med lav dosis, med optitrering afhængig af symptomer, blodtryk og se-kreatinin og der tilstræbes optitrering til højest mulig dosis svarende til maksimumdosis i de kliniske studier. I studierne er ACE-hæmmer behandling startet 1-16 dage efter AMI. I en metaanalyse<sup>70</sup> er fundet en beskedent (men signifikant) mortalitetsreduktion ved behandling med ACE hæmmere indenfor 36 timer efter AMI debut. På baggrund af disse undersøgelser kan det anbefales at påbegynde livslang ACE-hæmmer behandling indenfor de første 1-6 døgn. Ved

uacceptable bivirkninger kan alternativt anvendes angiotensin-II-antagonist.

Nyere undersøgelser<sup>71;72</sup> har vist en morbiditets- og mortalitetsreducerende effekt af henholdsvis ramipril og perindopril hos patienter med manifest aterosklerose men uden hjertesvigt eller nedsat venstre ventrikel funktion. Det store PEACE studie har dog ikke kunnet konfirmere dette i en lav-risiko population<sup>73</sup>. ACE-hæmmer behandling til alle patienter med iskæmisk hjertesygdom er derfor næppe indiceret. Man bør dog overveje behandling med en af disse ACE-hæmmere til alle AKS patienter med flere risikofaktorer, især ved DM eller hypertension.

I RALES studiet blev der hos patienter med svær hjerteinsufficiens (NYHA III-IV) påvist en mortalitetsreducerende effekt af spironolacton i lav dosis i kombination med ACE-hæmmer<sup>74</sup>, hvorfor spironolacton (25-50 mg) generelt kan anbefales som supplement til patienter med svær hjerteinsufficiens og/eller behov for stort kaliumtilskud.

I det nyligt publicerede EPHEsus studie reducerede aldosteron antagonist enplerenon i kombination med ACE-hæmmer og betablokker mortaliteten hos 6.642 patienter med nyligt overstået AMI, LVEF  $\leq 0,40\%$  og hjertesvigtssymptomer<sup>75</sup>.

Spironolacton anbefales derfor som supplerende behandling ved svær kronisk hjerteinsufficiens mens enplerenon anbefales til patienter med nyligt AMI hvor der er symptomer på hjerteinsufficiens samt ekkokardiografisk verificeret LVEF  $\leq 0,40\%$ .

Undersøgelser har vist signifikant mortalitetsreduktion ved behandling af patienter med hjerteinsufficiens med betablokker (bisoprolol, carvedilol, metoprolol) i kombination med ACE-hæmmer<sup>69;76;77</sup>. I en direkte sammenligning med metoprolol 50 mg to gange daglig har carvedilol 25 mg to gange daglig vist en mortalitetsreducerende effekt<sup>78</sup>.

Behandlingen kræver en langsom optitrering over uger for at undgå de initiale bivirkninger.

***Til patienter med LVEF  $\leq 0,45$  eller med kliniske tegn til hjertesvigt anbefales ACE-hæmmer foruden betablokker og symptomatisk behandling med diuretika. ACE-hæmmer behandling overvejes til***

**AMI patienter uden hjertesvigtsymptomer, med bevaret LVEF men med risikofaktorer som hypertension, DM eller perifer aterosklerose. Patienter med betydende hjertesvigt efter AMI og LVEF  $\leq 0,40\%$  samt patienter med kronisk hjertesvigt (NYHA III-IV) bør endvidere behandles med aldosteron antagonist.**

#### *Arytmier*

Ventrikulære arytmier er især hyppige i de første timer efter et AMI med relativ høj forekomst (3–8 %) af ventrikelflimren (VF). Under kontinuerlig EKG-monitorering ses arytmier under en eller anden form hos mellem 80 og 90 % af den nævnte patientkategori i første monitoreringsdøgn. Kun et mindre antal af disse patienter bør dog behandles med antiarytmika på grund af begrænset behandlingsgevinst og risiko for proarytmier.

#### *Sinustakykardi*

Vedvarende hjertefrekvens  $> 100$  slag pr. minut i hvile er forbundet med dårlig prognose. Udløsende årsag skal altid efterspores og behandles, hyppigst drejer det sig om hjerteinsufficiens, præ-shock eller infektion.

#### *Ventrikulær ekstrasystoli/ takykardi*

Ventrikulær ekstrasystoli optræder hyppigt i de første timer til døgn efter et AMI. Ventrikulære ekstrasystoler har som regel ingen eller kun ringe hæmodynamisk konsekvens og næppe prognostisk betydning med hensyn til risiko for udvikling af ventrikelflimren.

Hos patienter med frekvent, multifokal ventrikulær ekstrasystoli og/eller enkeltstående non-sustained VT i den akutte fase kan intravenøs antiarytmisk behandling komme på tale med betablokker, amiodaron eller lidokain. Der er påvist øget mortalitet med især øget risiko for pludselig død efter udskrivelse hos patienter med "sene" ventrikulære arytmier, dvs. senere end 24-48 timer fra AMI-debut. Disse patienter bør sædvanligvis i langtidsprofylaktisk behandling med betablokker og som regel have udført KAG og evt. elektrofysiologisk undersøgelse under indlæggelsen. Gentagne tilfælde af hurtige, polymorfe ventrikulære takykardier giver mistanke om kritisk koronarstenose og bør medføre

subakut KAG. Patienter med maligne ventrikulære arytmier (recidiverende VF, længerevarende (sustained) VT episoder, hyppige symptomgivende non-sustained VT episoder) bør sædvanligvis konfereres med LL-center m.h.p. behandlingsstrategi herunder elektrofysiologisk undersøgelse og KAG.

Hos patienter med AMI og LVEF  $< 35\%$  samt non-sustained VT på 24-timers Holter optaget  $\geq 4$  uger efter AMI og inducerbarhed ved invasiv elektrofysiologisk undersøgelse anbefales implantation af profylaktisk ICD-enhed, hvis en samlet vurdering af patientens tilstand gør det relevant <sup>79</sup>.

#### *Ventrikelflimren*

Tidlig ventrikelflimren kan opstå indenfor de første 24-48 timer hos kredsløbsstabile patienter, og behandlingen er akut DC-konvertering samt i øvrigt behandlingsstrategi som angivet efter retningslinier for genoplivning.

Ventrikelflimren, der optræder senere i sygdomsforløbet, er forbundet med dårlig prognose med udtalt tendens til senere recidiv. Sådanne patienter konfereres med LL-center som beskrevet ovenfor.

Patienter i høj alder og patienter med svær hjerteinsufficiens/svært nedsat udrykningsfraktion af venstre ventrikel som ikke skønnes at kunne drage nytte af implantation af ICD-enhed, kan sættes i langtidsbehandling med amiodaron foruden hjerteinsufficiensbehandling (se ovenfor).

#### *Supraventrikulær arytmie*

Paroxystisk atrieflimren er den mest almindelige supraventrikulære arytmie ved AMI (ses hos ca. 15-20 %), mens atrieflagren ses relativt sjældent. Behandlingen er primært i.v. betablokker eller i.v. verapamil *såfremt* patienten ikke er manifest hjerteinsufficient eventuelt suppleret med digoxin til frekvensregulering. Ved nedsat LVEF anvendes oftest amiodaron. Ved hæmodynamisk påvirkning DC-konverteres i generel anæstesi. Peroral antiarytmisk behandling kan hyppigt seponeres ved udskrivelsen eller ved ambulans kontrol <sup>80</sup>.

### *Valg af antiarytmikum*

Betablokkere er anvendelige antiarytmika til både ventrikulære og supraventrikulære arytmier og er ikke proarytmiske fraset sotalol. Sidstnævnte har en vis klasse III virkning og proarytmi ses hos få procent i form af torsade de pointes VT. Klasse 1 C antiarytmika (flekainid, propafenon) anvendes ikke hos patienter med AKS pga. tendens til proarytmi. Amiodaron er det mest effektive antiarytmikum og er anvendeligt i den akutte fase både ved ventrikulære og supraventrikulære takyarytmier. Det virker ikke negativt inotrop og kun i let grad proarytmisk. Langtidsbehandling kan begrænses af bivirkninger.

I.v. magnesium behandling anbefales ikke ved AMI<sup>81;82</sup> med mindre der foreligger behandlings-refraktære ventrikulære arytmier eller torsade de pointes VT med forlænget QT-interval .

### *Bradykardi*

Sinusbradykardi behandles så vidt muligt ikke, dog kan atropin gives ved symptomer. Ellers anvendes atropin til 2. eller 3. grads AV blok med smalle QRS-komplekser, samt ved asystoli. Ved behov for temporær pacing foretrækkes transvenøs pacing frem for transcutan pacing (Zoll). I sjældne tilfælde kan temporær pacing være nødvendig ved sinusbradykardi, men ellers er de gængse indikationer Mobitz type II 2. grads AV blok, 3. grads AV blok eller alternerende grenblok. Ved vedvarende 3. grads AV blok (7-10 dage) implanteres efterfølgende en permanent pacemaker.

Isoprenalin skal så vidt mulig undgås ved AMI.

***Symptomgivende ventrikulær og supraventrikulær takykardi behandles.***

***Betablokker og amiodaron anvendes hyppigst. Ved hæmodynamisk påvirkning anbefales DC-konvertering.***

***Konference med LL-center med henblik på behandlingsstrategi anbefales ved: Sustained VT eller VF som optræder senere end 24-48 timer efter AMI, hyppige løb af***

***multifokal VT eller hyppige symptomatiske non-sustained VT episoder.***

### *Postinfarkt angina*

Vedrørende henvisning til KAG se punkt 8.4. I det følgende vil den medicinske behandling blive gennemgået.

### *Betablokkere*

Metaanalyser<sup>83;84</sup> af store randomiserede AMI-studier har vist, at intravenøs betablokade efterfulgt af peroral behandling medfører en ca. 15% reduktion i mortalitet, non-fatalt reinfarkt og non-fatalt hjertestop. Effekten var størst i de første døgn og formentligt betinget af en reduktion i risikoen for myokardieruptur og hjertestop<sup>84</sup>. De fleste undersøgelser af akut intravenøs betablokade ved AMI er udført i en periode, hvor fibrinolyse endnu ikke var en del af rutinebehandlingen. I TIMI-II studiet<sup>85</sup> blev kombinationen af fibrinolyse og enten akut i.v. eller peroral betablokade undersøgt. Der var ingen forskel på mortaliteten i de to grupper, men patienter behandlet med akut i.v. betablokade havde signifikant færre non-fatale reinfarkter og iskæmiske episoder.

Metaanalyser over brugen af betablokkere ved UAP viser en tydelig reduktion i udvikling af AMI og generelt en reduktion i mortalitet ved AKS<sup>86</sup>. En selektiv betablokker uden egenstimulerende effekt er derfor et første valgs medikament i den antiiskæmiske behandling ved UAP.

Metaanalyser af undersøgelser over langtids betablokade efter AMI, hvori der i alt blev inkluderet mere end 35.000 patienter, har vist en 20% mortalitetsreduktion<sup>83</sup>. Subgruppeanalyse viste effekt i alle undergrupper, men effekten var dog relativt størst hos højrisikopatienter med store anteriore infarkter og venstre ventrikel dysfunktion. Den eksisterende viden om (fortsat) betablokerende behandling efter PCI/CABG er sparsom.

Anbefalinger vedrørende betablokade efter AKS:

- Hos patienter med lav risiko (god ventrikelfunktion, ingen angina, normal arbejdstest, førstegangs

infarkt) kan betablokker behandlingen begrænses til 2 år ellers anbefales livslang behandling.

- Ved hjerteinsufficiens anbefales lav startdosis (bisoprolol, carvedilol, metropolol) og langsom optitrering (over uger).
- Efter CABG/PCI anbefales betablokerende behandling hos patienter med tidligere AMI, hjerteinsufficiens eller subtotal revaskularisering.

#### *Calciumantagonister*

Teoretisk vil calciumantagonister, i lighed med betablokkere, via en reduktion af blodtrykket og kontraktiliteten kunne reducere iltforbruget ved AMI. DAVIT II undersøgelsen viste en 20% reduktion af det kombinerede endepunkt kardiovaskulær død og reinfarkt hos patienter uden klinisk hjerteinsufficiens<sup>87</sup>. Tilsvarende resultater er fundet med diltiazem<sup>88</sup>. En metaanalyse af calciumantagonister ved AMI har dog ikke kunnet demonstrere en signifikant effekt på mortaliteten<sup>89</sup>, og præparaterne har formentlig en skadelig effekt hos patienter med hjerteinsufficiens. Verapamil og diltiazem er effektive i behandlingen af UAP med effekt på smerte og stofferne er formentlig ligeværdige med betablokkere<sup>90</sup>. Metaanalyser viser dog at calciumantagonister ikke reducerer infarktudvikling eller mortalitet<sup>89</sup>. Verapamil og diltiazem kan således anvendes, hvis betablokkere er kontraindiceret, mens dihydropyridiner *kun bør* anvendes i kombination med betablokkere.

Anbefalinger vedr. calciumantagonister ved AKS:

- Kan ikke anbefales som rutinebehandling ved AMI eller UAP.
- Kan overvejes hos patienter uden klinisk hjerteinsufficiens, som ikke tåler betablokkere.
- Kan overvejes som supplement til betablokkere hos patienter med fortsat angina pectoris.

#### *Kaliumkanalåbnere*

Nicorandil er aktuelt den eneste kaliumkanalåbner på markedet. Nicorandil har vist effekt på UAP med hensyn til iskæmi og arythmi, men ingen effekt på

mortaliteten<sup>91</sup>. Nicorandil kan anvendes i kombination med betablokkere og calciumantagonister.

#### *Nitrater*

Store randomiserede undersøgelser har ikke kunnet påvise en signifikant effekt af perorale langtidsvirkende nitrater på dødeligheden<sup>81;92</sup>. Nitrater anvendes som symptomatisk behandling af angina pectoris.

***Betablokker bør gives til alle patienter overstået AMI, med mindre der er kontraindikationer til betablokkade. Hos patienter med lav risiko kan behandlingen begrænses til 2 år. Calciumantagonister (diltiazem eller verapamil) kan anvendes hos patienter uden klinisk hjerteinsufficiens som ikke tåler betablokker behandling. Nitrater anvendes til patienter med angina pectoris.***

#### *Mekaniske komplikationer*

Hvis operation ikke er kontraindiceret, bør mekaniske komplikationer, som omfatter ventrikelruptur og tamponade, ventrikelseptumruptur og akut mitralinsufficiens, konfereres med LL-center.

#### *Ventrikelruptur og tamponade*

Ruptur af myokardiet med udstrømning af blod til perikardiet medfører klinisk hjertestop trods normal hjerterytme (pulsløs elektrisk aktivitet). Tilstanden er som regel fatal, men i enkelte tilfælde standser blødningen til perikardiet, når trykket her stiger og disse patienter kan evt. nå frem til operation. Hos nogle patienter udvikles subakut frivægtsruptur hvor mindre mængder blod ophobes i perikardiesækken. Det kliniske billede kan minde om reinfarkt med brystmerter, fornyede EKG-forandringer og hæmodynamisk påvirkning. Differentialdiagnostisk overvejes shock forårsaget af venstre ventrikel svigt, ruptur af mitralklappens papillærmuskel, ventrikelseptumruptur, lungeemboli eller aortadissektion med blødning til perikardiet. Diagnosen stilles ved akut ekkokardiografi.

### *Ventrikelseptumruptur*

Patienterne frembyder tegn på akut opstået hjerteinsufficiens ledsaget af en nyopstået holosystolisk mislyd. Klinisk er det vanskeligt at adskille ventrikelseptumruptur fra akut mitralinsufficiens, men ekkokardiografi vil kunne afgøre dette.

### *Akut mitralinsufficiens*

Akut ruptur af mitralklappens papillærmuskel manifesterer sig ved pludselig klinisk forværring med udvikling af akut hjerteinsufficiens, evt. kardiogent shock pga. svær mitralinsufficiens. Den holosystoliske mislyd er svær at skelne fra mislyden ved VSD.

Tilstanden kræver som regel operation.

Papillærmuskeldysfunktion uden papillærmuskelruptur kan opstå p.g.a. enten iskæmi eller infarkt og give anledning til mitralinsufficiens. Mitralinsufficiens kan også opstå sekundært til ændringer i venstre ventrikels størrelse og geometri, f.eks. som led i dilatation og aneurismedannelse. Differentialdiagnosen overfor mitralinsufficiens forårsaget af papilmuskelruptur kan være vanskelig. Ekkokardiografi evt. suppleret med transøsofageal undersøgelse vil kunne afklare forholdene. Behandlingen af papillærmuskeldysfunktion er oftest medicinsk og kræver sjældent akut operation.

### *Profylakse mod arterielle embolier og venøse tromboembolier*

#### *Arterielle embolier*

Arterielle embolier resulterer hyppigst i apopleksi og optræder hos ca. 5 % af patienter med AMI. Embolierne er oftest revet løs fra muraltromber i venstre ventrikel, som især udvikler sig hos patienter med store transmural forvægsinfarkter, hvor forekomsten er op til 40%. Halvdelen af tromberne ses inden for de første 2-3 dage og 85% indenfor en uge. Embolitendensen aftager stærkt i de første 1-2 måneder efter AMI <sup>60</sup>.

På baggrund af ovenstående risiko og dokumenteret behandlingseffekt, bør antikoagulationsbehandling med LMH og samtidig vitamin-K-antagonist hurtigt startes hos patienter med enten tegn på perifer embolisering,

påvist muraltrombe eller kronisk atrieflimren. AK-behandling bør overvejes hos patienter med stort transmuralt forvægsinfarkt og hos patienter med påvist svært nedsat LVEF. Behandlingen med vitamin-K-antagonist bør fortsætte mindst 3 måneder efter infarkt, men længere evt. livsvarigt hos patienter, der på det tidspunkt fortsat har embolirisiko pga. mobil muraltrombe, lav EF eller atrieflimren <sup>60</sup>.

### *Dyb venetrombose og lungeemboli*

Tidligere var dyb venetrombose og lungeemboli en hyppig komplikation til AMI, men er i dag sjældnere p.g.a. den tidlige mobilisering af patienterne. Sengeliggende patienter er dog stadig i høj risiko for venøs trombedannelse, især hvis der samtidig foreligger høj alder og klinisk hjerteinsufficiens eller kardiogent shock. I sådanne situationer anbefales tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin subcutant evt. suppleret med støttestrømper. Patienter med manifest dyb venetrombose eller lungeemboli, behandles med højdosis heparin, vitamin-K-antagonister og evt. fibrinolyse i henhold til gældende retningslinier <sup>60;93</sup>.

### **12.3. AMI og diabetes mellitus**

Patienter med type 1 og type 2 DM har en væsentlig øget mortalitet i forbindelse med AMI, såvel på kort sigt som på langt sigt. I TRACE studiet var 7 års mortaliteten ca. 70% for DM patienter med AMI, versus 46% for patienter uden DM <sup>94</sup>.

Da en del patienter med AKS vil have uerkendt DM anbefales diagnostisk screening med blodglukose ved indlæggelsen. Venøst plasmaglukose  $\geq 11,1$  mmol/l må betragtes som diagnostisk for DM, mens ikke fastende værdier mellem 6 og 11 mmol/l bør føre til senere (tidligst efter 3 døgn) måling af faste plasmaglukose. Diagnosen stilles ved 2 målinger af faste plasmaglukose  $\geq 7,0$  mmol/l. Ved venøst faste plasmaglukose mellem 6,1 og 6,9 bør overvejes OGTT (se tabel 7a).

Post-hoc analyser af de tidligere betablokker interventionsstudier efter AMI har samstemmende vist



at reduktionen i såvel mortalitet som reinfarktfrekvens hos diabetikere (også relativt) er endnu større end hos ikke-diabetikere. Risikoen for maskering af hypoglykæmisymptomer er negligeabel, og generelt bør alle diabetikere have tilbudt betablokker behandling efter AMI. Statin- og ACE-hæmmer behandling har i adskillige studier vist samme relative reduktion i mortalitet og morbiditet som hos ikke diabetikere, men p.g.a. den højere absolutte risiko en væsentlig større absolut risikoreduktion. På baggrund af dette anbefales både statin- og ACE-hæmmer behandling generelt til alle diabetikere efter AKS, ligesom ASA behandling naturligvis anbefales. DIGAMI I studiet rejste hypotesen at akut behandling med glukose-insulin infusion ved AKS hos patienter med type 2 DM fører til en mortalitetsreduktion<sup>95</sup>. Dette fund kunne dog ikke bekræftes i den større DIGAMI II undersøgelse, der netop er offentliggjort (EASD, München 2004). Ved højt plasmaglukose (f.eks.  $\geq 15$  mmol/l) kan det ud fra nuværende evidens og patofysiologiske overvejelser anbefales at normalisere / reducere plasmaglukose ved glucose-insulin infusion eller multiple doser hurtig virkende insulin (tabel 7b). Hvis patienter indlagt med AKS er i sulfonylurinstof behandling bør denne behandling seponeres i forbindelse med indlæggelse for AKS og i stedet omstilles til insulinbehandling: Dette er p.g.a. sulfonylurinstof præparaternes mulige ugunstige indvirkning på prækonditionering og dermed på infarktstørrelsen<sup>96</sup>. Generelt anbefales i de nylige ”Kliniske retningslinier for forebyggelse af kardiovaskulær sygdom i Danmark for kardiovaskulær forebyggelse” at HbA1c skal være  $\leq 6,5\%$  og venøst faste Plasmaglukose skal være  $\leq 6,0$  mmol/l<sup>97</sup>. Dette vil ofte nødvendiggøre en intensivning af den antidiabetiske behandling, eventuelt til insulin. Selvom der ikke foreligger studier over effekten af normalisering af glukose metabolismen ved AMI hos type 1 diabetikere er det overvejende sandsynligt, at prognosen for disse patienter vil bedres ved akut nærmormalisering af blodglukose ved glukose-insulin infusion.

#### 12.4. Revaskularisering ved AKS

Vedrørende indikationer for primær PCI henvises til kapitel 11.2, vedrørende subakut /elektiv KAG henvises til kapitel 8.4.

Revaskularisering ved non-STEMI og UAP har tidligere været forbundet med en højere komplikationsfrekvens end ved stabil angina pectoris. I 5 randomiserede undersøgelser er en relativt tidlig interventionel behandling blevet sammenlignet med en konventionel medicinsk<sup>7,18;61;62;98</sup>. To nordamerikanske undersøgelser, TIMI IIIB og VANQWISH viste henholdsvis neutral og ringere effekt af tidlig revaskularisering vurderet ud fra parametrene AMI og død. Derimod har den nyere skandinaviske FRISC II undersøgelse samt RITA III og TACTICS vist signifikant reduktion i såvel AMI som død. I TIMI IIIB og FRISC II blev inkluderet både UAP og non-STEMI, mens VANQWISH undersøgelsen kun omfattede AMI uden Q-taks udvikling. Forskellen i resultaterne skyldes formentlig en bedre studie gennemførelse i de nyere studier med færre overkrydsende patienter og en bedre antiiskæmisk og antitrombotisk forbehandling før revaskularisering. RITA, TACTICS og FRISC II undersøgelserne må derfor anses for at være det mest relevante grundlag for behandlings-rekommendationer af patienter med UAP og non-STEMI. I RITA-3 og FRISC II blev alle patienter forbehandlet med LMH. I den invasive behandlingsarm var PCI den foretrukne behandling af patienter med et- og tokarssygdom, medens CABG blev foretrukket hos patienter med trekarsygdom og hovedstammestenoze. I TACTICS studiet fik alle patienter GP-hæmmer før KAG. Kun meget få patienter fik clopidogrel.

#### PCI

I FRISC II undersøgelsen gennemførtes PCI inden for de første 7 dage efter symptomdebut med en lav komplikationsfrekvens på niveau med PCI ved stabil angina pectoris.

Revaskulariserende behandling kommer på tale, hvis der ved KAG påvises stenose  $>50\%$  i en større koronararteriegren. Der findes ikke kontrollerede

studier, som giver klarere retningslinjer for, ved hvilke angiografiske fund der bør udføres PCI og ved hvilke CABG. Valg af revaskularisering bygger derfor på tradition og operatørerfaring, samt på hvilke protokoller der har været fulgt i de kontrollerede undersøgelser. I praksis vil PCI altid blive foretrukket hos patienter med et- og tokarssygdom, hvis stenoserne er tilgængelige for dilatation.

Tidlig KAG bør foretages hos højrisiko patienter med henblik på fremskyndet PCI eller CABG. Hos de øvrige patienter må indikationen og tidsforløbet for en eventuel invasiv strategi fastlægges ud fra en samlet klinisk vurdering<sup>99-101</sup>.

Hvis der findes flere signifikante læsioner dilateres primært den iskæmi-relaterede stenose, som især ved primær PCI identificeres ud fra lokalisation af EKG-forandringer, lokalisation af regional, myokardiel kontraktionsforstyrrelse og ud fra de specielle angiografiske fund, som kendetegner ustabile læsioner. Hos patienter med flere signifikante stenoser skal det besluttes, om de øvrige læsioner skal dilateres i samme seance eller evt. ved en senere procedure. Hvis de ikke iskæmi-relaterede læsioner er meget svære og proksimalt lokaliseret, vil det oftest være rimeligt at dilaterer i samme seance eller i hvert fald under samme indlæggelse. Er disse stenoser moderate (50-75%), kan det være rimeligt at lade det fortsatte kliniske forløb og evt. et arbejds-EKG være afgørende for, om en komplet revaskularisering er nødvendig. En partiel revaskularisering synes ikke at være forbundet med en øget mortalitet, men med en øget reinterventionsfrekvens<sup>102</sup>. I visse tilfælde kan vælges en hybridstrategi, hvor den ustabile læsion PCI-behandles, og de øvrige kar graftes ved en senere CABG. Stentbehandling har i flere studier vist at nedsætte forekomsten af kardiale hændelser, hvorfor stenting bør udføres, når det er anatomisk muligt<sup>103;104</sup>. Ved komplekse læsioner eller hos højrisiko patienter bør drug eluting stents foretrækkes, idet den gunstige effekt på reinterventionsraten også er tilstede ved AKS<sup>105;106</sup>.

Potent trombocyt-aggregationshæmmende effekt kan opnås med GP-hæmmere. Med forbehold for øget blødningsrisiko kan der med fordel gives infusion med eptifibatide eller tirofiban før PCI til højrisiko patienter, når invasiv behandling er planlagt. Subsidiært gives infusionen i forbindelse med PCI proceduren og fortsættes i op til 24 timer efter proceduren. Indikation for anvendelse af GP-hæmmere hos lav risiko patienter kan opstå hvis der i forbindelse med proceduren konstateres intrakoronare tromber, dårligt flow eller en ikke stent-behandlet dissektion<sup>62;100;101</sup>. En direkte trombin-hæmmer, bivalirudin, har i kliniske studier vist sig ligeså effektiv som kombinationen af GP-hæmmer og heparin<sup>107</sup>. Da en stor andel af AKS patienter i den akutte/subakutte fase vil få foretaget et revaskulariserende indgreb bør behandling med clopidogrel iværksættes så tidligt efter indlæggelsen som muligt. Efter intervention gives alle stentbehandlede clopidogrel i op til 12 måneder med mindre der foreligger en kontraindikation<sup>45;100;101</sup>. Se iøvrigt afsnit 11.3.

På grund af blødningsrisikoen bør det almindeligvis undgås at kombinere clopidogrel med konventionel peroral AK-behandling. Blandt andet hos patienter med artificielle hjerteklapper vil det dog være nødvendigt at fortsætte med peroral AK-behandling, som bør styres, så INR ligger lavt i terapeutisk niveau (2-2,5), mens der gives clopidogrel. Hvis der ved stenting er opnået et perfekt resultat, kan det overvejes at afkorte clopidogrel behandlingen til 4 ugers varighed, se iøvrigt afsnit 11.3, ved coatede stents dog 3-6 måneder.

### *CABG*

Resultatet af CABG ved AKS afhænger af graden af myokardiebeskadigelse og tidspunktet for kirurgisk intervention. CABG inden for 7 dage efter transmuralt AMI resulterer i en relativt høj hospitalsdødelighed, omkring 13%. VANQWISH-studiet indikerede, at tidlig CABG også ved non-Q AMI kan være forbundet med højere dødelighed, idet CABG udført gennemsnitligt 8 dage efter randomisering resulterede i

en hospitalsmortalitet på 7,4%<sup>108</sup>. I FRISC-II kunne patienter med UAP og non-STEMI imidlertid by-pass opereres indenfor samme tidshorisont med en hospitalsmortalitet på 1,2%. Som anført kan forskelle i den medicinske for- og efterbehandling, herunder LMH være årsag til de gode resultater i FRISC II<sup>18</sup>.

Patienter med UAP/non-STEMI søges primært medicinsk stabiliseret før CABG. Stabiliserede patienter kan revaskulariseres efter tidsskemaet i FRISC-II studiet. Ved fortsat ustabilitet udføres KAG og afhængig af koronaranatomien subakut CABG. Hovedstammestenoze indicerer som regel CABG. Behandling med ASA og LMH opretholdes indtil operation. Dette kan imidlertid medføre et øget per- og postoperativt blodtab, hvilket kan øge risikoen for at overse en kirurgisk blødning. Derved øges risikoen for reoperation. I FRISC II studiet kunne CABG dog gennemføres uden øget blødningsrisiko, selvom dalteparin blev givet perioperativt frem til mobilisering efter operationen. ASA gives livslangt postoperativt. Clopidogrel bør seponeres straks det er besluttet at gennemføre operation – minimum 3 døgn før CABG og genoptages umiddelbart efter operationen, når patienten kan indtage tabletter (tabel 8).

### 13. PROGNOSE OG RISIKOSTRATIFICERING

Mens epidemiologiske informationer om prognose m.h.t. morbiditet og mortalitet adviserer patient og sundhedsvæsen om fremtidsudsigterne, kan risikostratificering specielt i den tidlige fase muliggøre en rationel behandlingsstrategi og dermed ændre patientens prognose.

#### 13.1. Prognose

Mortaliteten af iskæmisk hjertesygdom er faldende i alle vesteuropæiske lande. Den seneste rapport vedrørende prognosen efter AMI i Danmark viser, at dødeligheden indenfor de første 28 dage er faldet fra 28% i 1989 til 18% i 1999<sup>1</sup>. Den faldende mortalitet kan både tilskrives en lavere forekomst af nye sygdomstilfælde (der nu atter er svagt stigende på

grund af ændrede diagnostiske kriterier) og en forbedret behandling og dermed forbedret overlevelse blandt de, der udvikler sygdommen. Opgørelsen viser desuden, at hvor der tidligere har været en overdødelighed blandt danske AMI-patienter sammenlignet med for eksempel svenske AMI-patienter er mortaliteten nu på samme niveau i de to lande. I DANAMI II fandtes en 1 års mortalitet på 11,1% blandt patienter behandlet med fibrinolyse og 10,3% blandt patienter der fik foretaget primær PCI. TRACE-studiet, der inkluderede patienter 7-8 år før DANAMI-2, omfattede både patienter med STEMI og non-STEMI. Disse patienter havde en 1 års mortalitet på 22% og en 5 års mortalitet på 43 %, hvilket svarer til opgørelser fra USA<sup>109</sup>. I TRACE studiet var langtidsprognosen uafhængig af, om patienten havde udviklet Q-takker efter infarkt<sup>110</sup>.

I den skandinaviske FRISC II undersøgelse (non-STEMI og UAP) var 2 års mortaliteten 3,7% i den invasivt behandlede gruppe og 5,4% i den non-invasivt behandlede gruppe. Ved UAP var 2-års mortaliteten ca. 7%, i en opgørelse fra 1995. Rygning, DM, tidligere AMI, alder og mandligt køn var associeret med en forværret prognose<sup>3</sup>. FRISC II undersøgelsen tyder på, at en invasiv behandlingsstrategi hos udvalgte patienter kan forbedre denne prognose.

#### 13.2. Risikostratificering

Ved fibrinolysebehandlet STEMI er de mest betydende prognostiske faktorer i den akutte fase hypotension/shock, hjertesvigt, maligne arytmier, og behandlingsrefraktær angina pectoris<sup>111-113</sup>. I TRACE studiet (STEMI og non-STEMI) var de vigtigste prognostiske variable alder, hjerteinsufficiens (specielt ved behov for fortsat diuretisk behandling) og venstre ventrikels systoliske funktion bestemt ved wall motion index. Desuden spillede hypertension, DM, ventrikelflimren under indlæggelsen og fibrinolysebehandling en prognostisk rolle, medens køn, infarktlokalisering, rygning, CK-MB-masse og tidligere AMI var uden prognostisk betydning<sup>67;114</sup>. I andre undersøgelser har ventrikeldilatation (volumina),

hjerterefrekvensvariabilitet og arbejdskapacitet ved arbejdstest haft prognostisk betydning. Data fra PAMI studierne fandt at stigende alder, Killip klasse >1, takykardi, DM samt EKG forandringer i anteriore afledninger eller venstresidigt grenblok var uafhængige prædiktorer med hensyn til mortalitet 6 måneder efter primær PCI <sup>115</sup>.

EKG i den akutte fase er afgørende i fastlæggelsen af den videre behandlingsplan, men kan også give mulighed for risikostratificering, specielt hos patienter med AKS uden persisterende ST-elevation. Hos patienter med dynamiske ST-deviationer er risikoen over en 6 måneders observationsperiode for død eller AMI (reinfarkt ved non-STEMI) over 15 %, medens risikoen hos patienter uden EKG-forandringer er under 5 %. Ved T-taks inversioner uden ST-segmentforskydninger er risikoen for alvorlige komplikationer ca. 8 % <sup>116;117</sup>. Hos patienter med UAP har lokalisationen af ST-deviationer betydning, idet forandringer i de anteriore prækordialafledninger giver dårligst prognose <sup>118</sup>. Desuden er antallet af involverede afledninger og graden af ST-deviation associeret til prognosen <sup>119;120</sup>.

Ved AKS uden ST-elevation er forekomst af forhøjede biokemiske markører, forhøjede inflammationsmarkører (CRP og IL-6) og neurohormoner (BNP) relateret til dårligere prognose <sup>121-123</sup>. I retrospektive analyser af data fra store multicenterstudier er såvel måling af biokemiske markører som EKG forandringer vist at kunne identificere den subpopulation, som profiterer mest af behandling med LMH, GP-hæmmer og en tidlig invasiv behandlingsstrategi <sup>120;124-128</sup>.

TIMI gruppen har udviklet en risikoscore ved non-STEMI/UAP bestående af 7 ligeværdige parametre: Alder > 65 år, mindst 3 risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom, tidligere koronarsygdom ved KAG, ST-segment deviation i EKG, mindst 2 anginaanfald indenfor de seneste 24 timer, tidligere brug af ASA og forhøjede markører. TIMI scoren er testet på flere populationen og stigende pointscore er vist at være relateret til dårligere prognose <sup>129;130</sup>.

***Ved STEMI er de mest betydende prognostika alder, hypotension, symptomatisk hjerteinsufficiens og venstre ventrikels systoliske funktion.***

***Ved AKS uden ST-elevation giver både EKG og troponin-måling prognostiske informationer. Både EKG forandringer og troponinforhøjelse kan risikostratificere patienter og indgå ved vurdering af indikationen for behandling med LMH, GP-hæmmer og subakut KAG.***

#### **14. EFTER UDSKRIVELSE**

Efter udskrivelsen bør der tilbydes en ambulans opfølgning, gerne i et samarbejde mellem hospitalsafdelingen og egen læge. I et efterforløb justeres den medicinske behandling, der gives fysisk og psykisk rehabilitering, og risikofaktorer forsøges modificeret <sup>97;131</sup>.

##### **14.1. Medicinsk efterbehandling**

- ASA, 75 mg, bør gives livslangt til alle patienter med iskæmisk hjertesygdom, med mindre kontraindiceret af anden grund.
- *Clopidogrel*, 75 mg dagligt, kan anvendes til patienter, som ikke tåler ASA. Samtidig behandling med ASA og clopidogrel anbefales 9-12 måneder efter ustabil angina med ST-T forandringer eller non-STEMI uanset om patienten behandles invasivt eller med medicinsk behandling alene <sup>43;44</sup>. Efter primær PCI med stent behandles ligeledes i op til 12 måneder. Individuelt tilskud søges via Lægemiddelstyrelsen.
- *Betablokkere* bør gives livslangt til alle patienter med AKS, medmindre der er kontraindikationer eller væsentlige bivirkninger, men behandlingen kan dog hos patienter med lav risiko begrænses til 2 år (se afsnit 12.2). Der forsøges optitrering til højeste doser som i de store interventionsstudier. Til patienter med hjertesvigt er måldosis

metoprolol depot 200 mg x 1, bisoprolol 10 mg x 1 eller carvedilol 25 mg x 2. Hos patienter uden hjerteinsufficiens med kontraindikation mod betablokker anbefales verapamil eller diltiazem.

- *Statiner*, se afsnit 14.3
- *ACE-hæmmere* bør gives livslangt til patienter med LVEF  $\leq$  0,45 og/eller klinisk hjerteinsufficiens – oftest indledt under indlæggelsen, se punkt 12.2. Nye undersøgelser <sup>71;132</sup> har påvist en reduktion i mortalitet og øvrige cardiovascular events hos patienter med verificeret aterosklerotisk sygdom, men uden hjertesvigt eller nedsat LVEF mens den nyligt publicerede PEACE undersøgelse ikke kunne genfinde en sådan effekt <sup>73</sup>. ACE-hæmmer behandling bør derfor især anbefales til patienter med aterosklerotisk sygdom og flere samtidige risikofaktorer som DM, hypertension og perifer karsygdom. Ved ACE-hæmmerintolerans kan angiotensin-II receptor antagonist anvendes istedet.
- *Aldosteron antagonist* gives til alle med svær hjerteinsufficiens, se kapitel 12
- *AK-behandling*: WARIS 2-studiet fandt, at AK-behandling i kombination med ASA efter AMI reducerede forekomsten af af det kombinerede endepunkt død, re-infarkt og apopleksi fra 20% (ASA monoterapi) til 15% (ASA+Warfarin lavdosis) hhv 16,7 % (Warfarin højdosis). Blødningsrisikoen var størst blandt patienterne, der fik warfarin. Ingen patienter fik clopidogrel <sup>63</sup>. Langtidsbehandling med ASA i kombination med warfarin bør gives til AMI patienter med kronisk atrieflimren, muraltrombe eller mekanisk hjerteklap, og overvejes hos patienter med svært nedsat venstre ventrikelfunktion eller tidligere emboliske episoder.

#### 14.2. Rehabilitering

Alle patienter med AKS, som er i stand til at gennemføre et rehabiliteringsforløb, bør tilbydes rehabilitering .

- *Patientrådgivning* bør starte under indlæggelsen.

Patienten kan i denne krisesituation være ekstra motiveret, for eksempel for rygeophør, men modsat kan patienten også være blokeret overfor information. Gentagelse er derfor nødvendig efter udskrivelsen (2-4 uger), og yderligere opfølgning vil ofte være nødvendig senere, enten hos den praktiserende læge, eller ved et rehabiliteringsteam med speciel interesse for hjerterehabilitering. Undervisning i grupper kan give patienterne mulighed for samvær og erfaringsudveksling. Også ældre har samme behov for og gavn af hjerterehabilitering.

- *Vandrejournaler* kan øge patientens engagement og ansvarsfølelse for overholdelse af livsstilsændringer og øvrige behandling rettet mod risikofaktorer. Desuden lettes samarbejdet mellem de forskellige behandlere: Den praktiserende læge (og praksis sygeplejerske), sygeplejeambulatorium og lægeambulatorium. Der er udarbejdet flere vandrejournaler, bl.a. af Hjerteforeningen (Hjertebogen).
- *Fysisk træning* alene eller som led i multifaktoriel rehabilitering kan forbedre den fysiske ydeevne hos patienter efter AKS (specielt efter AMI og CABG), reducere hjertesymptomer, mindske psykiske symptomer (især angst) og kan have en gunstig social virkning. En Cochrane analyse af mange mindre studier af effekten af fysisk træning efter AMI har påvist en gunstig effekt på mortalitet <sup>133</sup>. Patienten bør derfor modtage individuel vejledning efter en arbejdstest og træningen bør ideelt superviseres af fysioterapeuter de første 3 måneder, hvor der trænes til en hjertefrekvens omkring 60-70 % af det maksimale. Senere stiles mod motion mindst et par timer ugentlig. Risikoen ved deltagelse i et sådant fysisk genoptræningsprogram er ubetydelig .
- *Psykisk rehabilitering* er vigtig, idet patienter der rammes af en hjertesygdom, ofte vil opleve en psykisk krise, inklusive angst, som også vil inddrage ægtefælle og andre pårørende. Psykisk støtte bør tilbydes, initialt i (sygepleje)

ambulatorium, senere via den praktiserende læge.

Behandling med antidepressiva er sjældent nødvendig. Mange oplever seksuelle problemer p.g.a. angst, og det må understreges at seksuel aktivitet er uden risiko (evt. nitroglycerin først). En del mandlige patienter vil have impotensproblemer, hvor behandling med PDE-5 hæmmere kan overvejes.

- *Sygemelding* individualiseres og længerevarende sygemelding bør undgås, generelt vil 3–4 ugers sygemelding være tilstrækkeligt. Ved ikke-fysisk krævende arbejde kan 1-2 uger være tilstrækkeligt. Efter CABG tilrådes 6 ugers rekreation blandt andet af hensyn til sternums opheling.
- *Kørekort-regler* er tidligere publiceret <sup>134</sup>.
- *Rejser* vil generelt ikke indebære væsentlig risiko for en patient efter AKS, men der kan være forsikringsmæssige problemer. Oftest kan rejseforsikring ikke opnås før 2 måneder efter indlæggelse med AKS og først efter 6 måneder ved interkontinentale rejser. Det må anbefales, at patienterne kontakter deres rejseforsikringsselskab forud for alle planlagte rejser.

#### 14.3. Kontrol af korrigerbare risikofaktorer

- *Rygning* er en meget væsentlig korrigerbar risikofaktor for udvikling af AKS. Ophør med rygning efter AMI reducerer denne risiko væsentligt <sup>135</sup>, og der bør i forbindelse med indlæggelsen gøres en kraftig indsats for at motivere patienterne for at ophøre med rygning. Ofte vil patienten på dette tidspunkt være maksimalt motiveret. Dette sætter krav om en rygepolitik på koronarafsnittet, hvor patienterne bør støttes til rygeafvænnning, ofte ved hjælp af nikotinsubstitution <sup>136</sup>. Behandling med antidepressiva (f.eks bupropion) er også en mulighed <sup>137</sup>. Et koronarafsnit bør være røgfri for både patienter, pårørende og personale.
- *Hypertension* er en kendt risikofaktor <sup>114</sup> og bør derfor behandles effektivt (mål for blodtryk er < 140/90 mmHg og for diabetikere < 130/80 mmHg).

Ofte vil behandling med betablokker og/eller ACE-hæmmere være mest hensigtsmæssig (se afsnit 14.1).

Det er vigtigt at kontrollere blodtrykket efter revaskularisering hvor patienten måske har fået seponeret en del af den antianginøse medicin.

- *Kosten* for patienter med hyperkolesterolæmi bør højst indeholde fedt svarende til 30 % af det totale energiindtag, overvejende som monoumættede fedtsyrer. Derudover bør alle patienter forsøges motiveret for sunde kostvaner. Det er vist, at ”middelhavskost” reducerer mortaliteten hos patienter med iskæmisk hjertesygdom <sup>138</sup>. Derfor bør patienterne anbefales en sådan kost, eventuelt via diætist. Dette indebærer et dagligt indtag af frugt og grøntsager (inklusive kartofler) på minimum 5-600 gram (gerne mere) og ca. 300 g fisk ugentlig, gerne fede fisk. Ved manglende indtag af fisk kan anbefales fiskeolier.
- *Hyperkolesterolæmi* er en kendt risikofaktor for iskæmisk hjertesygdom, og det er i adskillige undersøgelser vist, at behandling med statiner nedsætter mortaliteten <sup>139;140</sup>. Der ydes generelt klausuleret tilskud til patienter med kendt iskæmisk hjertesygdom, når total kolesterol er > 3.5 mmol/l. Lægen skal blot skrive ”tilskud” på recepten. Behandlingen kan med fordel indledes under indlæggelsen og opfølgende kontrol bør tidligst ske efter 6-8 uger, idet total kolesterol og LDL kolesterol falder forbigående i den tidlige fase efter AMI. Effekten af behandlingen afhænger af dosis, men derudover er de tilgængelige præparater forskellige med hensyn til effekt (og pris). Simvastatin er basisbehandling. Er der behov for mere effektiv behandling, kan atorvastatin eller rosuvastatin anvendes, ellers kan statinbehandlingen suppleres med kolesterolabsorptionshæmmeren ezetimibe, der netop er frigivet på markedet. Mål for behandlingen er dels total kolesterol < 4.5 mmol/l og LDL kolesterol < 2.5 mmol/l, dels en reduktion på mindst 30% i total kolesterol og mindst 20% i LDL kolesterol. Sekundære mål er triglycerid < 2.0

mmol/l og HDL kolesterol > 1.0 mmol/l. Patienten bør modtage kostvejledning uanset kolesterolniveau <sup>97,138</sup>

- *Adipositas* er i sig selv en mindre risikofaktor for iskæmisk hjertesygdom, men adipøse patienter motionerer ofte for lidt, spiser uhensigtsmæssigt (se ovenfor) og har ofte hyperinsulinisme, som i sig selv er en risikofaktor. Adipøse patienter bør derfor tilbydes kostvejledning med henblik på vægttab, så vidt muligt af diætist. Målet er et body mass index (vægt/højde<sup>2</sup>) mellem 20 og 25 kg/m<sup>2</sup>.
- *Diabetes* af såvel type 1 som type 2 giver en klart øget risiko for udvikling af iskæmisk hjertesygdom og øget mortalitet efter AMI. Muligvis mindsker en bedre metabolisk regulation denne risiko. Målet for metabolisk regulation er et HbA1c < 6,5 %. Hvis dette ikke opnås ved kostændringer, bør medikamentel behandling gives med insulin eller de nyere sulfanylurinstoffer. Livsstilsændringer er meget væsentlige, specielt rygeophør, sund kost og motion. Samtidig bør der også intervereres overfor andre samtidige risikofaktorer, såsom dyslipidæmi og hypertension. Betablokkerbehandling har en klar mortalitetsreducerende effekt og bør anvendes til alle diabetespatienter ligesom ACE-inhibitor behandling har en klar mortalitetsreducerende effekt hos diabetikere <sup>132</sup>.

*Alle afdelinger som modtager patienter med AKS bør have et program m.h.p. rehabilitering efter AKS, samt en sikring af optimal medicinsk efterbehandling bestående af ASA, statin, betablokker, ACE-hæmmer og eventuelt aldosteron-antagonist og clopidogrel hvis indiceret.*

## 15. FREMTIDIG ORGANISATION

### *Præ-hospitalt*

En udførlig beskrivelse af organiseringen omkring den præhospitale fase i Danmark findes i ”Rapport for udvalget om alarmering og akut medicinsk indsats”, der blev udgivet af Sundhedsministeriet i 1999 <sup>141</sup>.

### *Hjertestop udenfor hospital*

Årligt rammes skønsmæssigt 4.500 personer i Danmark af hjertestop udenfor hospital, hyppigst som følge af iskæmisk hjertesygdom. I en nylig opgørelse fra Dansk Hjertestopregister fandtes en samlet 14-dages overlevelse på 5% <sup>142</sup>. Den væsentligste grund hertil ligger i tidsfaktoren, idet chancen for genoplivning reduceres med 6-10 % for hvert minut hjertestoppet varer <sup>143</sup>. Flere danske data tyder på en effekt på overlevelsen, bl.a. efter hjertestop, ved etablering af lægeambulancer <sup>144</sup>. Resultaterne skal dog ses i lyset af at lægeambulancerne kun kører indenfor relativt korte afstande. En mere udbredt implementering af lægeambulancer, evt. suppleret med lægebemandede helikoptere, vil muligvis kunne forbedre overlevelsen efter hjertestop.

I dag er der klar evidens for effekten ved anvendelse af AED til patienter med hjertestop, også udenfor hospital. Dette under forudsætning at den tilgrundliggende logistik er tilstede, d.v.s. at første shock gives indenfor 4-5 minutter <sup>145,146</sup>. For at dette kan realiseres er det nødvendigt med forbedringer af den komplekse organisation, som indgår i det samlede hjertestopbehandlingsforløb. Det er nødvendigt med umiddelbar lægmandsdiagnostik af hjertestop, hurtig alarmering af ambulance, tidlig basal genoplivning, tidlig defibrillering og tidlig iværksættelse af avanceret hjertestopbehandling, om muligt præhospitalt, og fortsat intensiv behandling på sygehus. Den øgede udbredelse af AED der aktuelt pågår vil derfor ikke i sig selv betyde en forbedring af den præhospitale indsats i Danmark, da det kun er ét ud af mange aspekter i den samlede behandlingsindsats. Blandt andre vigtige faktorer kan nævnes oplysningskampagner, basal genoplivning ved lægfolk og responstider. For ikke-lægelige faggrupper og lægfolk er der ingen specifik lovgivning på området. Sundhedsstyrelsens betragter betjening af AED som en ikke-lægelig handling. Der bør som i andre lande være obligatorisk registrering af AED, samt aflæsning af ”strimler” efter brug. Uddannelsen i brug af AED bør

standardiseres og ikke som nu være alene baseret på markedskræfter.

Arbejdsgruppen anbefaler således en ensartet protokol for genoplivning i alle landets amter, samt at disse bringes i overensstemmelse med gældende nationale og internationale retningslinjer.

#### *Etablering af telemedicinske centre indenfor kardiologi*

Et telemedicinsk center indenfor kardiologi bør beherske flere telemedicinske ydelser. Der kan være tale om billeddiagnostiske metoder, vurdering af pacemakere og ICD-enheder samt anden monitorering, fx EKG. DCS præhospital arbejdsgruppe beskrev i en rapport i 2003<sup>19</sup> hvorledes sådanne større enheder kunne etableres ved de nuværende fem invasive Universitetshospitaler. Vedrørende den præhospital del af telemedicin er der tale om en amtslig/regional opgave og etablering af telemedicinske centre, der varetager præhospital EKG diagnostik er allerede etableret i flere amter, forankret i regi af den funktionsbærende kardiologiske enhed. Da teknologien principielt ikke er begrænset af hvorvidt EKG transmitteres til et eller flere hospitaler bør der etableres samarbejdsaftaler mellem de telemedicinske centre med henblik på at sikre, at EKG med et præhospitalt diagnosticeret STEMI transmitteres simultant til det primært modtagne hospital og det invasive center der udfører primær PCI. Dette vil sikre enighed om diagnosen og indikationen for viderehenvisning. Samtidig kan PCI-operator og sygeplejersker varsles tidligt og tid til reperfusion reduceres. Deling af telemedicinsk vagt mellem flere sygehuse kan komme på tale når antallet af transmissioner øges.

#### *Modtagelsen*

Når anamnese og primært EKG ikke afgiver sikker indikation for indlæggelse og efterfølgende behandling, kan det være hensigtsmæssigt at have "observationsenheder", hvor man er indstillet på at observere patienterne nogle få timer med EKG og/eller

iskæmioovervågning og analyse af biokemiske markører.

#### *Under indlæggelsen*

Hurtig diagnostik og behandling er en forudsætning for succes. Desværre er det stadig nødvendigt at erindre om de minimumskompetencer der er beskrevet for området<sup>21</sup>. Modtagende læge skal være skolet i kardiologiske problemstillinger og have mulighed for rådgivning fra en speciallæge i kardiologi, som skal kunne tilkaldes f.eks. m.h.p. ekkokardiografi døgnet rundt. Videretransport til LL-center skal ligeledes kunne gennemføres døgnet rundt.

Kapaciteten m.h.t. ekkokardiografi og arbejdstest bør være så stor, at disse undersøgelser kan udføres hos alle relevante patienter under indlæggelsen.

Ikke-invasive metoder (CT- og MR-skanning) er fortsat under udvikling til erstatning for den invasive diagnostik. Disse metoder skønnes imidlertid ikke at få større udbredelse indenfor de næste par år.

#### *Efter udskrivelsen*

De sekundære profylaktiske tilbud til patienter indlagt med AKS varierer betydeligt imellem amterne og mellem sygehuse indenfor samme amt. Individuelle rehabiliteringsforløb skal tilbydes alle egnede patienter<sup>131</sup>. Rehabilitering bør koordineres af sygehusene i samarbejde med primær sektor. Efter endt opfølgning i sygehus regi overdrages patienten efter 3-12 mdr. endeligt til primær sektor med en skriftlig plan, herunder behandlingsmål, for de relevante risikofaktorer.



## 16. APPENDIX 1

Medforfattere til klaringsrapporten vedrørende Akut Koronart Syndrom 2001:

Henning Hoby Andersen, Farsø Sygehus

Henning Rud Andersen, Skejby Sygehus

Peer Grande, Rigshospitalet

Torben Haghfelt, Odense Universitetshospital

Flemming Pedersen, Hillerød Sygehus

Claus Henrik Rasmussen, Odense (repræsentant for DSAM)

Anne Rahbek Thomassen, Århus Amtssygehus (repræsentant for DSIMs bestyrelse)

Steen E. Husted, Århus Amtssygehus

Lars Køber, Gentofte Sygehus

Jan Kyst Madsen, Rigshospitalet

Torsten Toftegaard Nielsen, Skejby Sygehus

Henrik Vagn Nielsen, Helsingør Sygehus

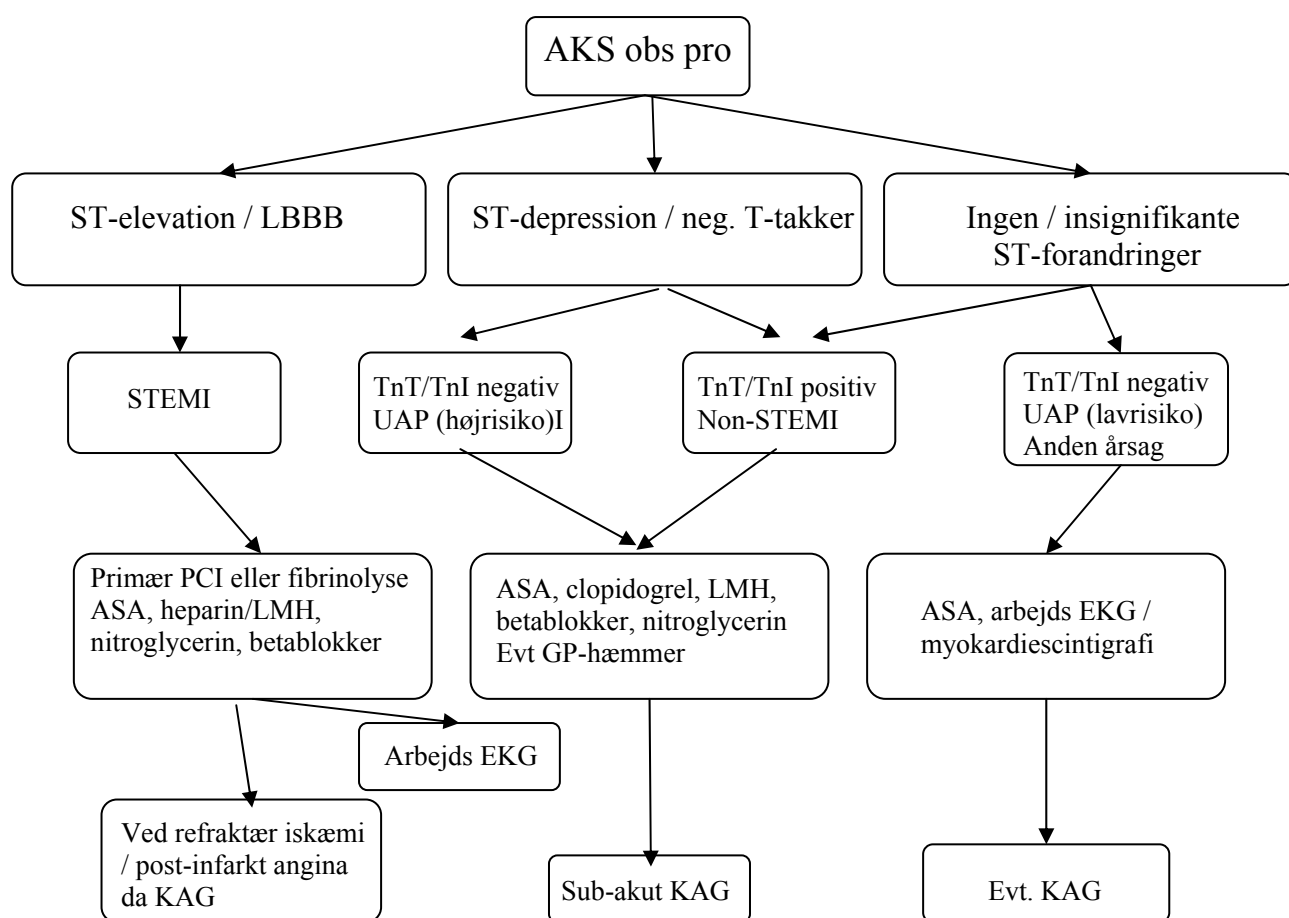
Knud Erik Pedersen, Odense Universitetshospital

Klaus Rasmussen, Aalborg Sygehus

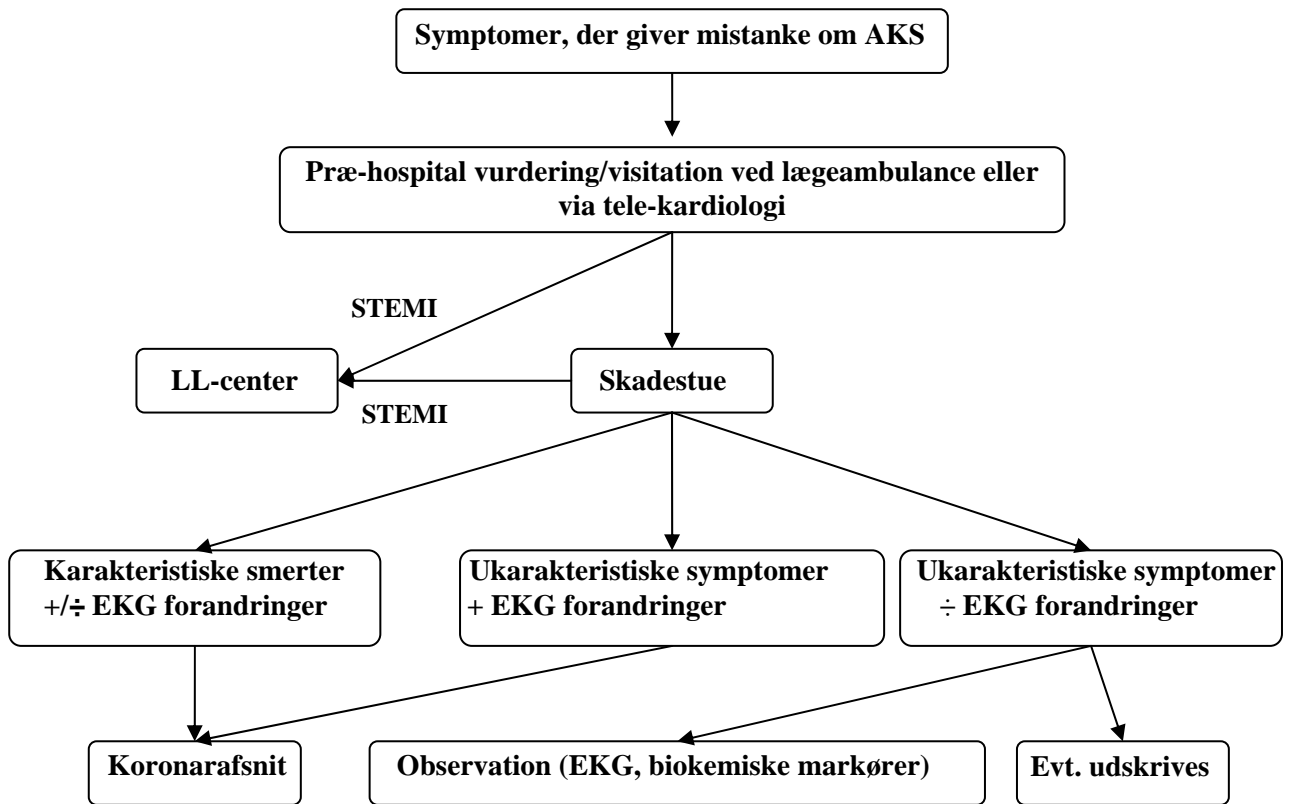
Kåre Sander Jensen, Rigshospitalet (repræsentant for Dansk Thoraxkirurgisk Selskab).

## 17. FIGURER

**Figur 1** *Strategi for behandling af AKS*



**Figur 2. Visitation af patienter med akutte brystmerter.**



## 18. TABELLER

**Tabel 1. Typiske parakliniske fund hos patienter med akut koronart syndrom.**

Diagnose	EKG	CKMB-masse	Troponin
STEMI	ST-elevation	positiv	positiv
Non-STEMI	ST-depression, T-taks inversion, uspecifikke forandringer, evt normalt EKG	positiv/negativ	positiv
Ustabil angina (højrisiko)	ST-depression, udbredt T-taks inversion	negativ	(positiv) *
Ustabil angina (lavrisiko)	Uspecifikke forandringer, evt normalt EKG	negativ	negativ

\* Under diagnostisk grænse for AMI men over detektionsgrænsen.

### **Tabel 2. Indikationer for akut ekkokardiografi ved akut koronart syndrom**

- Mislyd hos hæmodynamisk påvirket patient (VSD, mitralinsufficiens, ventrikelruptur)
- Hæmodynamisk ustabil patient, hvor man overvejer behandling med inotrope medikamenter
- Mistanke om hæmodynamisk betydende perikardieekssudat
- Mistanke om aortadissektion (inkl. transøsofageal ekko)
- Mistanke om lungeemboli
- Før IAPB anlæggelse m.h.b. på udelukkelse af aortainsufficiens

### **Tabel 3. Indikationer for koronarangiografi ved AKS**

a) STEMI og symptomvarighed  $\leq 12$  timer: Akut PCI (LL-center).

b) STEMI og symptomvarighed  $\leq 12$  timer, ingen effekt af fibrinolyse.

c) STEMI, med og uden fibrinolysebehandling med efterfølgende angina pectoris og/eller objektive iskæmitegn ved funktionstest. KAG udføres elektivt inden for få uger (LL-center eller satellitcenter).

d) Ved STEMI hvor primær PCI ikke blev udført, og hvor patienten ikke har post-AMI iskæmi, kan KAG alligevel være indiceret hos yngre, ved tidligere kendt iskæmisk hjertesygdom, arytmi eller hvis særlige forhold taler for det (LL-center eller satellitcenter)

e) STEMI og tegn på hjerteinsufficiens vil ofte indicere KAG inden for få uger. Ved svær hjerteinsufficiens inkl. kardiogent shock udføres KAG akut, hvis akut/subakut invasiv behandling kan indgå i behandlingsstrategien (LL-center).

f) Non-STEMI eller UAP, hvor patienten modtager infusion af GP-hæmmer. KAG udføres hurtigst muligt, dvs indenfor 48-72 timer (LL-center)

g) Non-STEMI eller UAP, hvor tilstanden ikke stabiliseres på medikamentelt regime. KAG gennemføres akut eller så hurtigt som de logistiske forhold tillader (LL-center).

h) Non-STEMI eller UAP med signifikante EKG-forandringer, hvor tilstanden stabiliseres på medikamentelt regime. KAG udføres subakut inden for 3-7 dage (LL-center eller satellitcenter).

i) AKS-suspicio uden objektive tegn på iskæmi i hvile-EKG, men med gentagne tilfælde af brystmerter eller en positiv funktionstest. KAG udføres elektivt med en ventetid under 1 måned (LL-center eller satellitcenter).

**Tabel 4a. Vejledende retningslinier for interhospital transport af patienter med AMI < 24 timer**

AMI < 24 timer		
Risiko	Klinisk status forud for transport	Transportform og ledsagelse
Lille	"Upåvirket" pt. med STEMI overfl. til PCI BT >= 100 mmHg Killip Klasse I og ingen livstruende arytmier	Liggende transport 2 ambulancereddere EKG overvågning 1 læge – medicinsk eller 1 kardiologisk/anæstesi sygeplejerske*
Moderat	"Påvirket" pt. med STEMI overfl. til PCI BT < 100 mmHg eller Killip klasse II-III eller Forbigående episoder med livstruende arytmier Behov for intubationsberedskab	Liggende transport 2 ambulancereddere EKG overvågning 1 læge – medicinsk og 1 kardiologisk/anæstesi sygeplejerske
Stor	Kardiogent shock (Killip Klasse IV) Behov for mekanisk ventilation Gentagne livstruende arytmier	Sengetransport evt. helikopter 2 ambulancereddere EKG overvågning 1 anæstesi-læge 1 anæstesisygeplejerske

\* Såfremt transporttiden er <= 20 minutter kan transporten ske uden læge- eller sygeplejerske ledsagelse.

**Tabel 4b. Vejledende retningslinier for interhospital transport af patienter med AKS > 24 timer**

AKS > 24 timer		
Risiko	Klinisk status forud for transport	Transportform og ledsagelse
Ingen	Stabil angina pectoris, mobil, selvhjulpent	Siddende transport Ingen ledsagelse udover chauffør
Minimal	AKS uden behov for i.v. infusion Behov for EKG-overvågning men ingen livstruende arytmier indenfor de sidste 3 døgn og normal respiration	Liggende transport EKG overvågning 2 ambulancereddere
Lille/moderat	AKS med behov for i.v. infusion. Behov for EKG-overvågning men ingen livstruende arytmier indenfor det sidste døgn	Liggende transport EKG overvågning 2 ambulancereddere 1 koronar / anæstesi sygeplejerske
Stor	AKS med behov for i.v. infusion. Behov for EKG-overvågning og livstruende arytmier indenfor det sidste døgn eller behov for intubationsberedskab	Sengetransport EKG overvågning 2 ambulancereddere 1 læge – medicinsk 1 anæstesisygeplejerske
Maximal	Intuberet patient eller ikke-stabiliseret patient med livstruende arytmier	Sengetransport evt. helikopter EKG overvågning 2 ambulancereddere 1 anæstesi-læge 1 anæstesisygeplejerske

### **Tabel 5. Generel ”straks” behandling af akut koronart syndrom**

- Acetylsalicylsyre (+ clopidogrel ved EKG forandringer/forhøjede biokemiske markører, dog *ikke* hvis fibrinolyse planlægges)
- Nitroglycerin s.l./i.v.
- Betablokker i.v./p.o.
- Morfika ved behov
- Ilt ved hjerteinsufficiens
- Diuretika ved hjerteinsufficiens
- Heparin (før primær PCI) / LMH ved non-STEMI AKS
- GP-hæmmer ved højrisko UAP/non-STEMI

### **Tabel 6. Indikationer og kontraindikationer til fibrinolyse ved AKS**

#### **Indikationer**

1. Kliniske symptomer på AKS og
2. Symptomvarighed  $\leq 12$  timer samt
3. Ny ST-elevation i to samhørende afledninger, d.v.s.  $\geq 0,1$  mV i ekstremitetsafledninger og V4-6 eller  $\geq 0,2$  mV i V1-V3 (målt i J-punktet) eller
4. Venstresidigt grenblok

#### **Absolutte kontraindikationer**

1. Nylig apopleksia cerebri (3 mdr.)
2. Aortadissektion
3. Graviditet
4. Pågående gastrointestinal blødning

#### **Relative kontraindikationer**

1. Større traumer, operation eller langvarig hjertemassage
2. Aktiv ulcus ventriculi/duodeni
3. Hypertension (SBT  $> 180$  mmHg eller DBT  $> 110$  mmHg) efter relevant initial behandling
4. AK-behandling

**Tabel 7a. Diagnostik af diabetes**

Indlæggelses PG	Symptomer på DM	Diagnose	Yderligere diagnostik
≥ 11,1 mmol/l	+	DM	÷
≥ 11,1 mmol/l	÷	(DM)	fPG
6,0 – 11,0 mmol/l:	+ / ÷	(DM)	fPG 3. – 5. døgn
<6.0 mmol/l:		Ikke DM	÷
<b>fPG 3. – 5. døgn:</b>			
≥ 7,0 mmol/l:	+	DM	÷
≥ 7,0 mmol/l:	÷	(DM)	Gentag fPG
6,1 – 6,9 mmol/l	+ / ÷	(DM)	OGTT med 2-timers PG
<b>OGTT med 2 timers PG</b>			
≥ 11,1 mmol/l	+ / ÷	DM	
7,0 – 11,0 mmol/l	+ / ÷	IGT	
<7,0 mmol/l	+ / ÷	Ikke DM	

fPG = fastende venøst plasmaglukose, OGTT: oral glukosetolerance test, IGT: nedsat glukose tolerance

For detaljer se <sup>147</sup>.

**Tabel 7b. Akut behandling af hyperglykæmi hos AKS patienten**

	Plasma glucose v. indlæggelse	Behandling
<b>Kendt type 1 DM</b>		Glucose-insulin infusiom
<b>Kendt type II DM</b>	≥ 15 mmol/L	Glucose-insulin infusion eller multiple doser hurtigtvirkende insulin
	< 15 mmol/L	BG måling x 4/ 24 timer derefter evt. insulin som ovenfor
<b>Ikke kendt DM</b>	≥ 15 mmol/L	Glucose-insulin infusion eller multiple doser hurtigtvirkende insulin
	9-15 mmol/L	BG måling x 4/ 24 timer derefter evt. insulin som ovenfor
	<9 mmol/L	faste-PG senere i forløbet, overvej OGTT

**Tabel 8. CABG ved akut koronart syndrom**

- Patienterne søges medicinsk stabiliseret før evt. CABG, som derefter udføres 1-2 uger efter indlæggelsen for AKS
- Ved fortsat ustabil patient eller hovedstammestenose opereres inden for få døgn
- Der behandles med ASA og LMH op til operationen og efterfølgende med ASA livslangt og evt. LMH til mobilisering
- Clopidogrel pauseres minimum 3 døgn før operation. Genoptages umiddelbart efter, når patienten kan indtage tabletter, hvis der er tale om en non STEMI / UAP højrisiko patient.

## 19. REFERENCER

1. Madsen M, Rasmussen S, Abildstrom SZ, Kjoller M, Jorgensen T. [Heart disease in Denmark. Incidence, risk factors and treatment]. *Ugeskr Laeger* 2004;166:1320-1327.
2. Abildstrom SZ, Rasmussen S, Madsen M. [Increased rate of hospitalization and improved survival after acute myocardial infarction]. *Ugeskr Laeger* 2004;166:380-382.
3. Abrahamsson P, Rosengren A, Dellborg M. Improved long-term prognosis for patients with unstable coronary syndromes 1988-1995. *Eur Heart J* 2000;21:533-539.
4. Myocardial infarction redefined - A consensus document of the joint European society of Cardiology/American college of cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-1513.
5. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410-414.
6. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de WF, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707-713.
7. The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89:1545-1556.
8. Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygesen K. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. Analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:574-581.
9. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648-1653.
10. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979-986.
11. Apple FS, Wu AH, Jaffe AS. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J* 2002;144:981-986.
12. Ravkilde JL, Kristensen SR. [Biochemical diagnosis of acute coronary syndrome]. *Ugeskr Laeger* 1999;161:5141-5146.
13. Morrow DA. Cardiac-specific troponins beyond ischemic heart disease. in *Cardiac Markers 2nd Edition*, Edited by AHB Wu, 149-170. 2003. Humana Press.
14. Andersen K, Eriksson P, Dellborg M. Ischaemia detected by continuous on-line vectorcardiographic monitoring predicts unfavourable outcome in patients admitted with probable unstable coronary disease. *Coron Artery Dis* 1996;7:753-760.
15. Dansk Cardiologisk Selskab. Vejledende retningslinier for klinisk arbejdstest i relation til iskæmisk hjertesygdom. 2001.
16. Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin. Myokardiescintigrafi. 1998. Ugeskr Læger.
17. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, Rasmussen K, Haunso S, Nielsen TT, Haghfelt T, Fritz-Hansen P, Hjelms E, Paulsen PK, Alstrup P, Arendrup H, Niebuhr-Jorgensen U, Andersen LI. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997;96:748-755.
18. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary- artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708-715.
19. Dansk Cardiologisk Selskab. Kardiologiske aspekter af den præhospitale behandling i Danmark. [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk). 2003.



20. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-742.
21. Dansk Cardiologisk Selskab. Minimumskompetencer i afdelinger, som modtager akutte hjertepatienter. [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk). 2001.
22. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am J Cardiol* 1999;83:21C-28C.
23. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-1316.
24. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, DeWood MA, Ribichini F. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997;278:2093-2098.
25. 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.
26. Cucherat M, Bonnefoy E, Tremeau G. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001560.
27. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003;108:1809-1814.
28. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattan S, Boullenger E, Machecourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Touboul P. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825-829.
29. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A, Touboul P. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-2856.
30. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C, Weitz JI. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:576S-599S.
31. Ross AM, Lundergan CF, Rohrbeck SC, Boyle DH, van den BM, Buller CH, Holmes DR, Jr., Reiner JS. Rescue angioplasty after failed thrombolysis: technical and clinical outcomes in a large thrombolysis trial. GUSTO-1 Angiographic Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1511-1517.
32. Hong YJ, Jeong MH, Lee SH, Park OY, Jeong WK, Lee SR, Kim W, Rhew JY, Lee SH, Ahn YK, Cho JG, Ahn BH, Park JC, Kim SH, Kang JC. The long-term clinical outcomes after rescue percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2003;16:209-216.
33. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, Webb JG, Steingart R, Picard MH, Menegus MA, Boland J, Sanborn T, Buller CE, Modur S, Forman R, Desvigne-Nickens P, Jacobs AK, Slater JN, LeJemtel TH. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001;285:190-192.
34. Zeymer U, Vogt A, Zahn R, Weber MA, Tebbe U, Gottwik M, Bonzel T, Senges J, Neuhaus KL. Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI); Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausarzte (ALKK). *Eur Heart J* 2004;25:322-328.
35. 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. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:311-322.
36. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, Barbash GI, Van de WF, Aylward PE, Topol EJ. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1995;92:2811-2818.

37. Califf RM, Woodlief LH, Harrell FE, Jr., Lee KL, White HD, Guerci A, Barbash GI, Simes RJ, Weaver WD, Simoons ML, Topol EJ. Selection of thrombolytic therapy for individual patients: development of a clinical model. GUSTO-I Investigators. *Am Heart J* 1997;133:630-639.
38. Theroux P, Welsh RC. Meta-analysis of randomized trials comparing enoxaparin versus unfractionated heparin as adjunctive therapy to fibrinolysis in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:860-864.
39. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L, Le L, V, Bigonzi F, Schwartz W, de Jong E, Coyne K. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001;104:648-652.
40. Lincoff AM, Califf RM, Van de WF, Willerson JT, White HD, Armstrong PW, Guetta V, Gibler WB, Hochman JS, Bode C, Vahanian A, Steg PG, Ardissino D, Savonitto S, Bar F, Sadowski Z, Betriu A, Booth JE, Wolski K, Waller M, Topol EJ. Mortality at 1 year with combination platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition and reduced-dose fibrinolytic therapy vs conventional fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: GUSTO V randomized trial. *JAMA* 2002;288:2130-2135.
41. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-613.
42. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339.
43. 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.
44. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-533.
45. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
46. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915-1924.
47. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1498-1505.
48. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1488-1497.
49. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998;339:436-443.
50. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Theroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:2767-2771.
51. Wong GC, Giugliano RP, Antman EM. Use of low-molecular-weight heparins in the management of acute coronary artery syndromes and percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2003;289:331-342.
52. James S, Armstrong P, Califf R, Husted S, Kontny F, Niemminen M, Pfisterer M, Simoons ML, Wallentin L. Safety and efficacy of abciximab combined with dalteparin in treatment of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002;23:1538-1545.
53. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 1990;336:827-830.
54. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811-815.
55. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 1996;347:561-568.

56. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, van der Meer J, Olaiisson E, Undeland S, Ludwig K. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997;96:61-68.
57. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premmereur J, Bigonzi F. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447-452.
58. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. *Lancet* 1999;353:429-438.
59. Mahaffey KW, Lewis BE, Wildermann NM, Berkowitz SD, Oliverio RM, Turco MA, Shalev Y, Ver LP, Traverse JH, Rodriguez AR, Ohman EM, Harrington RA, Califf RM. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results. *J Invasive Cardiol* 2003;15:611-616.
60. Dansk Cardiologisk Selskab. Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdom. [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk). 2002.
61. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet* 2002;360:743-751.
62. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-1887.
63. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-974.
64. 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;360:109-113.
65. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodvin A, Nystrom P, Bylock A. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:789-797.
66. Jacobs AK, Leopold JA, Bates E, Mendes LA, Sleeper LA, White H, Davidoff R, Boland J, Modur S, Forman R, Hochman JS. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: a report from the SHOCK registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1273-1279.
67. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670-1676.
68. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de WF, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906.
69. Dansk Cardiologisk Selskab. Kronisk hjerteinsufficiens. [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk). 2002.
70. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998;97:2202-2212.
71. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.
72. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
73. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2004.

74. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
75. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
76. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-1355.
77. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
78. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
79. Dansk Cardiologisk Selskab. Profylaktisk ICD ved iskæmisk hjertesygdom. [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk). 2003.
80. Dansk Cardiologisk Selskab. Behandling af atrieflimren og atrieflagren. [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk). 2003.
81. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669-685.
82. Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1189-1196.
83. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335-371.
84. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2:57-66.
85. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, Willerson JT, Knatterud GL, Forman S, Passamani E. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 1991;83:422-437.
86. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988;260:2259-2263.
87. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II--DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;66:779-785.
88. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *N Engl J Med* 1988;319:385-392.
89. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989;299:1187-1192.
90. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:717-722.
91. Patel DJ, Purcell HJ, Fox KM. Cardioprotection by opening of the K(ATP) channel in unstable angina. Is this a clinical manifestation of myocardial preconditioning? Results of a randomized study with nicorandil. CESAR 2 investigation. Clinical European studies in angina and revascularization. *Eur Heart J* 1999;20:51-57.
92. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115-1122.
93. Dansk Cardiologisk Selskab. Diagnostik og behandling af lungeemboli - en klaringsrapport. 2004.

94. Gustafsson I, Hildebrandt P, Seibaek M, Melchior T, Torp-Pedersen C, Kober L, Kaiser-Nielsen P. Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: relation to antidiabetic treatment regimen. The TRACE Study Group. *Eur Heart J* 2000;21:1937-1943.
95. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512-1515.
96. Klaringsrapport: Type 2 diabetes og det metaboliske syndrom - diagnostik og behandling. Nr. 6. 2000. Ugeskr Laeger.
97. Dansk Cardiologisk Selskab. Forebyggelse af kardiovaskuær sygdom. [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk). 2004.
98. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, Wexler LF, Kleiger RE, Pepine CJ, Ferry DR, Chow BK, Lavori PW. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1785-1792.
99. 't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, Gosselink AT, Zijlstra F, de Boer MJ. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;24:1401-1405.
100. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE, III, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC, Jr. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893-1900.
101. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, de Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-1840.
102. Bourassa MG, Yeh W, Holubkov R, Sopko G, Detre KM. Long-term outcome of patients with incomplete vs complete revascularization after multivessel PTCA. A report from the NHLBI PTCA Registry. *Eur Heart J* 1998;19:103-111.
103. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, . A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
104. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, . A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-495.
105. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-1323.
106. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, Degertekin M, Tanabe K, Daemen J, Liu TK, McFadden E, Sianos G, Hofma SH, Smits PC, van der Giessen WJ, de Feyter PJ. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004;109:190-195.
107. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853-863.
108. Boden WB, Dai H, The VANQWISH Trial Investigators. Long term outcomes in non-Q wave infarction patients randomized to an invasive versus conservative strategy: Results of the multicenter VA non-Q-wave infarction strategies in hospital (VANQWISH) trial. (Abstract). *Eur Heart J* 18, 351. 1997.
109. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV. Recent trends in acute coronary heart disease--mortality, morbidity, medical care, and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. *N Engl J Med* 1996;334:884-890.

110. Abdulla J, Brendorp B, Torp-Pedersen C, Kober L. Does the electrocardiographic presence of Q waves influence the survival of patients with acute myocardial infarction? *Eur Heart J* 2001;22:1008-1014.
111. Simoons ML, Vos J, Tijssen JG, Vermeer F, Verheugt FW, Krauss XH, Cats VM. Long-term benefit of early thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: 5 year follow-up of a trial conducted by the Interuniversity Cardiology Institute of The Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1609-1615.
112. Mueller HS, Cohen LS, Braunwald E, Forman S, Feit F, Ross A, Schweiger M, Cabin H, Davison R, Miller D, . Predictors of early morbidity and mortality after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Analyses of patient subgroups in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase II. *Circulation* 1992;85:1254-1264.
113. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, Rovelli F, Santoro E, Staszewsky L, Tavazzi L, Tognoni G. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993;87:312-322.
114. Gustafsson F, Kober L, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Ottesen MM, Sonne B, Carlsen J. Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with a history of arterial hypertension. TRACE study group. *Eur Heart J* 1998;19:588-594.
115. Addala S, Grines CL, Dixon SR, Stone GW, Boura JA, Ochoa AB, Pellizzon G, O'Neill WW, Kahn JK. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score). *Am J Cardiol* 2004;93:629-632.
116. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de WF, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707-713.
117. Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med* 1993;234:293-301.
118. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, Williams M, Gibson RS, Kronenberg MW, Ganz LI, Anderson HV, Braunwald E. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:133-140.
119. Kaul P, Newby LK, Fu Y, Hasselblad V, Mahaffey KW, Christenson RH, Harrington RA, Ohman EM, Topol EJ, Califf RM, Van de WF, Armstrong PW. Troponin T and quantitative ST-segment depression offer complementary prognostic information in the risk stratification of acute coronary syndrome patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:371-380.
120. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905-915.
121. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478-485.
122. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of Myocardial Damage and Inflammation in Relation to Long-Term Mortality in Unstable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-1147.
123. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-1021.
124. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, Lindahl B, Venge P, Wallentin L. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am Heart J* 2002;143:760-767.
125. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLucca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001;286:2405-2412.
126. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management . *Lancet* 1999;354:1757-1762.

127. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:43-48.
128. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators.
129. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, McCabe CH, Theroux P, Braunwald E. An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes. Application of the TIMI Risk Score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J* 2002;23:223-229.
130. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-842.
131. Hjerterforeningen, Dansk Cardiologisk Selskab. Rehabilitering af hjertepatienter - retningslinier. 1. udg ed. København: Hjerterforeningen, 1997.
132. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-259.
133. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD001800.
134. Dansk Cardiologisk Selskab. Kørekort ved hjerte-kar-sygdom. [www.cardio.dk](http://www.cardio.dk). 2001.
135. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, Gersh BJ. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *N Engl J Med* 1988;319:1365-1369.
136. Rigotti NA, Munafo MR, Murphy MF, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD001837.
137. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000031.
138. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-785.
139. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
140. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
141. Sundhedsministeriet. Rapport fra udvalget om alarmering og akut medicinsk indsats. 1999.
142. Buch P, Lippert F, Pehrson S, Torp-Pedersen C. Hjertestopbehandling uden for Hospital i Danmark. En statusrapport fra Styregruppen for DANSK HJERTESTOPREGISTER. 2003.
143. American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care – An International Consensus on Science. *Circulation* 102(suppl. I), I1-I384. 2000.
144. Christensen AJ, Schonemann NK, Dahl BL, Landsfeldt US. [Advanced prehospital treatment of heart arrest by the mobile emergency unit in Aarhus. 1-year survival after out-of-hospital heart arrest--with focus on response time, survival, the given treatment and admission]. *Ugeskr Laeger* 2002;164:1345-1348.
145. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LL, Spaite DW, Hardman RG. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med* 2000;343:1206-1209.
146. Ornato JP, McBurnie MA, Nichol G, Salive M, Weisfeldt M, Riegel B, Christenson J, Terndrup T, Daya M. The Public Access Defibrillation (PAD) trial: study design and rationale. *Resuscitation* 2003;56:135-147.

147. Borch-Johnsen K, Beck-Nielsen H, Christiansen JS, Heickendorff L, Brandslund I, Faber JO, de Fine ON. [Guidelines on diagnosis of type 2 diabetes. Investigation, diagnosis and glucose measurement]. *Ugeskr Laeger* 2003;165:1558-1561.