

Påverkas tiden till reperfusion vid STEMI av införandet av trombolys?

En utvärdering av införandet av trombolys mot
ST-höjningsinfarkter i Region Kronoberg

Karin Törnqvist, ST-läkare medicinkliniken i Ljungby

karin.tornqvist@regionkronoberg.se

Handledare: Viveca Ritsinger,
specialist i internmedicin, med.dr

Sammanfattning/Abstract

Bakgrund. ST-höjningsinfarkt (STEMI) är associerat med hög sjuklighet och dödlighet. Utvecklingen har gått framåt inom hjärtsjukvården och prognosen för dessa patienter har förbättrats, men förbättringen har nu nått en plåtå. Snabb reperfusionsbehandling med antingen trombolys eller primär koronarintervention (PCI) är viktigt för att minska morbiditet och mortalitet. I Region Kronoberg är tiden till primär PCI lång jämfört med riket. År 2017 infördes därför prehospital trombolys mot STEMI. Syftet med arbetet är att avgöra om införandet av trombolys har gjort att fler patienter får reperfusionbehandling i tid, vilket definieras som trombolys inom 30 min från beslutsgrundande EKG alternativt primär PCI inom 90 minuter eller 120 minuter.

Metod: Studien är en retrospektiv registerbaserad kohortstudie med uppgifter från SWEDHEART-registret. Patienter från Kronoberg som registrerats med STEMI i SWEDHEART och blev aktuella för primär PCI 2016-07-01-2016-12-31 och patienter som blev aktuella för aningen primär PCI eller trombolys 2017-07-01–2017-12-31 inkluderades i studien.

Resultat. Totalt analyserades data från 71 patienter med genomgången STEMI 2016–2017, i hela kohorten var medianåldern 68 (60, 77) år och 25 % var kvinnor (n=18). År 2016 genomgick 31 patienter primär PCI. År 2017 genomgick 24 patienter primär PCI och 16 patienter trombolys. Utifrån SWEDHEARTs definition fick 26 % av patienterna reperfusionsbehandling i tid 2016 och 53% 2017 ($p<0,001$). Enligt Socialstyrelsens definition fick 55% reperfusionsbehandling i tid 2016 jämfört med 73 % 2017 ($p=0,024$).

Slutsats. Efter införandet av prehospital trombolys har fler patienter fått reperfusionbehandling i tid, men studiens upplägg medger inte att man drar några slutsatser om kausalitet. Det finns ingen signifikant skillnad i ålder eller kön mellan patienter som fick primär PCI eller trombolys, inte heller finns det någon signifikant skillnad i kön eller ålder mellan patienter som fick behandling i tid eller ej, utifrån SWEDHEART:s definition.

Innehåll

Introduktion	3
Syfte	4
Material och metod.....	4
Studiepopulation/urval	4
Metoder	5
Resultat.....	6
Diskussion	10
Styrkor och svagheter.....	10
Slutsats	11
Referenser.....	12

Introduktion

I Sverige drabbas varje år ca 25 000 personer av hjärtinfarkt (1). En andel av dessa får ST-höjningsinfarkt (STEMI) vilket är ett akut tillstånd med hög risk för fortsatt sjuklighet och död. Sedan 90-talet har flera nya och redan etablerade behandlingar successivt införts i den svenska vården av STEMI-patienter. Under samma tid noteras förlängd överlevnad och minskad risk för att återinsjukna i ischemisk sjukdom. Sedan 2008 har den utvecklingen dock nått en plåtå (2).

Snabb reperfusion minskar komplikationerna vid STEMI (3,4). Perkutan koronarintervention (PCI) är idag den rekommenderade metoden för reperfusion förutsatt att den ges i tid (5,6). Om PCI dröjer är dock tidig trombolys, följt med uppföljande PCI ett likvärdigt alternativ (7). Enligt Socialstyrelsens (SoS) nationella riktlinjer rekommenderas trombolys inom 30 minuter om primär PCI inte är tillgänglig inom 120 min från beslutsgrundande EKG(8).

Mot bakgrund av SoS riktlinjer införde Region Kronoberg trombolys mot STEMI i maj 2017. Behandlingen ges framför allt prehospitalt. Region Kronoberg har ingen egen PCI-verksamhet och har relativt långa tider till reperfusion jämfört med riket. År 2015, dvs. året innan införandet av prehospital trombolys, fick 27 % av patienterna med STEMI PCI inom 90 minuter, jämfört med 76 % i hela riket. (9)

I Region Kronobergs PM (10), som trädde i kraft i månadsskiftet april-maj 2017, ges instruktioner till sjukhusläkare och ambulanspersonal om när trombolys mot STEMI är indicerat. Trombolys rekommenderas i de fall där ambulanstransporten beräknas överskrida 60 minuter, eftersom man då inte kommer hinna göra PCI inom de önskvärda 120 minuterna.

Resultaten i svensk hjärtsjukvård registreras i nationella kvalitetsregistret för hjärtsjukvård (SWEDEHEART). Här förekommer en mängd olika kvalitetsindikatorer, bl.a. hur många av patienter med STEMI som antingen får trombolys inom 30 minuter eller genomgår PCI inom 90 minuter från reperfusiongrundande EKG (att jämföra med SoS rekommendation baserat på PCI inom 120 minuter).

Redan ett dröjsmål på 60 minuter mellan kontakt med sjukvård och primär PCI resulterar i högre dödlighet inom ett år och allvarlig hjärtsvikt (11). Dödligheten fortsätter öka med fördröjningen, men ökar mest mellan 0–60 minuter och 61–120 minuter, för att därefter plana ut något (3). Även förekomsten av hjärtsvikt ökade i takt med fördröjningen (4). En fördröjning på över 120 minuter från reperfusionsgrundande EKG och primär PCI resulterar i större infarcerat område, mindre räddat myokard och sämre prognos (12). I ljuset av detta är både SWEDEHEART:s 90 minuter och SoS 120 minuter relevanta mått för vårdens effektivitet.

Syfte

Huvudsyftet med arbetet är att undersöka om andelen patienter som får reperfusion i tid har ökat efter införandet av prehospital trombolys. Får fler patienter antingen trombolys inom 30 min eller primär PCI inom 90 och 120 min, jämfört med de som fick PCI inom 90 och 120 minuter före införandet? Ett delsyfte är att analysera om patientkaraktäristika skiljer sig mellan grupperna som får PPCI respektive trombolys. Ytterligare ett delsyfte är att studera om det finns någon skillnad i ålder eller könsfördelning mellan patienter som får behandling i tid eller ej.

Material och metod

Studien, som är en registerbaserad retrospektiv kohortstudie, baseras på uppgifter från SWEDEHEART-registret. Alla patienter som drabbas av akut koronart syndrom registreras här, förutsatt att de lämnat sitt godkännande.

Studiepopulation/urval

Ur SWEDEHEART-registret hämtas två grupper, där samtliga drabbats av STEMI i Region Kronoberg. Den ena gruppen består av patienter som blev aktuella för primär PCI 2016-07-01-2016-12-31. Den andra gruppen utgörs av patienter som 2017-07-01–2017-12-31 blev aktuella för antingen primär PCI eller trombolys. Den första gruppen insjuknade alltså före införandet av trombolys mot STEMI och den andra efter. Perioderna är lika långa och infaller under samma tid på året för att vara så likvärdiga som möjligt. Först tre månader efter införandet av den nya rutinen studeras resultatet, detta för att tillåta implementering av den nya rutinen.

Metoder

Ur registret hämtas tiden från beslutsgrundande-EKG till PCI eller trombolys. Tiden mäts från det EKG som gör att man fattar beslut om reperfusionbehandling (trombolys/PCI) till att reperfusionbehandlingen startar. SoS rekommenderar att trombolys ges inom 30 minuter och PCI inom 120 minuter från EKG. I SWEDEHEART definieras trombolys inom 30 minuter och PCI inom 90 minuter som ”i tid”.

Tiderna till reperfusionbehandling kommer analyseras som ”i tid” (ja/nej) i förhållande till trombolys inom 30 minuter, samt PCI inom 90 och 120 minuter.

Patientkaraktäristika analyseras som medianer, övre och undre kvartil, för kontinuerliga variabler och siffror och procentsatser för kategoriska variabler. Jämförelsen mellan patientgrupperna 2016 och 2017 analyseras med Chi²-test samt T-test, som grupper och inte genom parvis matchade jämförelser. Ett dubbelsidigt p-värde <0,05 accepteras som statistiskt signifikant. Alla analyser genomfördes med hjälp av Microsoft Excel.

Resultat

Totalt analyserades data från 71 patienter som genomgick STEMI 2016–2017. Bland dessa var medianåldern 68 år och 25 % kvinnor (18 patienter).

Tabell 1. Patientkaraktäristika i hela kohorten fördelad på typ av behandling (gruppen som fick PPCI omfattar både patienter från 2016 och 2017), antal, (%), medianålder (övre och nedre kvartil) samt p-värde för skillnad

	Primär PCI (n=55)	Trombolys (n=16)	p-värde
Män	42 (76%)	11 (69%)	0,473
Kvinnor	13 (24%)	5 (31%)	0,473
Ålder	70 (60, 78)	66 (58, 73)	0,305

Tabell 2. Patientkaraktäristika fördelat på år (för 2017 består patienterna både av de som fått trombolys och PPCI), angett i antal, (%), medianålder (övre och nedre kvartil) samt p-värde för skillnad

	2016 (n=31)	2017 (n=40)	p-värde
Män	24 (77%)	29 (73%)	0,456
Kvinnor	7 (23%)	11 (28%)	0,456
Ålder	70 (65, 77)	65 (54, 77)	0,227

Tabell 3. Jämförelse av patientkaraktäristika mellan patienter som fick PPCI 2016 och 2017, antal, (%), medianålder (övre och nedre kvartil) samt p-värde för skillnad

	2016 (n=31)	2017 (n=40)	p-värde
Män PPCI	24 (77%)	18 (75%)	0,777
Kvinnor PPCI	7 (23%)	6 (25%)	0,777
Ålder PPCI	70 (65, 77)	64 (54, 78)	0,451

Tabell 4. Jämförelse av patientkaraktäristika mellan olika reperfusionsbehandlingar 2017, antal, (%), medianålder (övre och nedre kvartil) samt p-värde för skillnad

	Primär PCI 2017 n=24)	Trombolys 2017 (n=16)	p-värde
Män	18 (75%)	11 (69%)	0,564
Kvinnor	6 (25%)	5 (31%)	0,564
Ålder	63 (54, 79)	66 (58, 73)	0,584

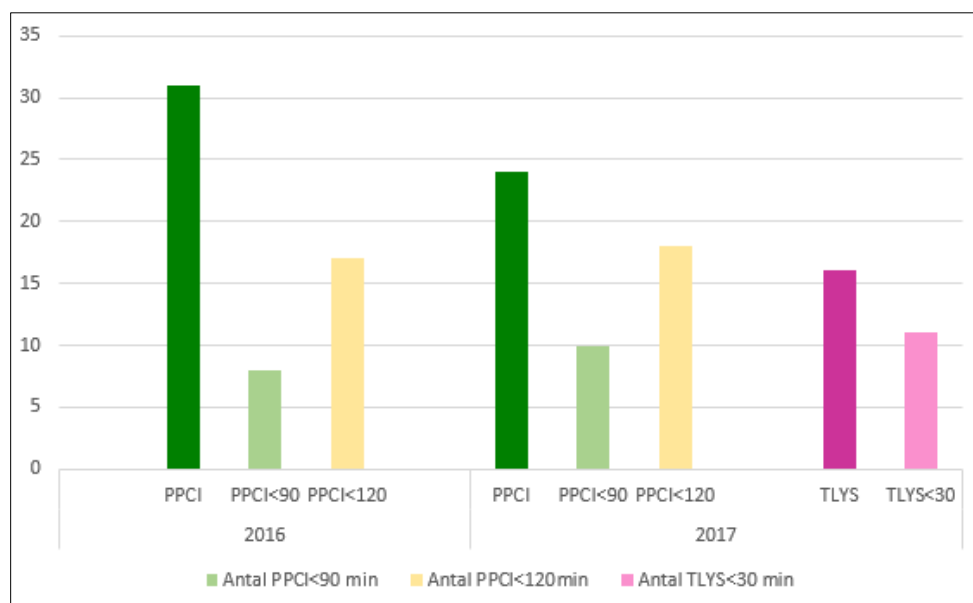
Medianåldern för patienter som fick PPCI (2016 och 2017 sammantaget) var 70 år, medan trombolyspatienterna var yngre, med en medianålder på 66 år. Skillnaden är dock inte statistiskt signifikant ($p=0,305$; Tabell 1). Medianåldern för patienterna 2016 var högre än 2017, 70 år jämfört med 65 år, men inte heller denna skillnad var signifikant ($p=0,227$; Tabell 2). Åldersskillnaden mellan patienter som gjorde PPCI 2016 (medianålder 70 år) och 2017 (medianålder 64 år) var inte signifikant ($p=0,451$; Tabell 3). År 2017 var trombolyspatienterna något äldre än PPCI-patienterna, 66 versus 63 år, men skillnaden är inte signifikant ($p=0,584$; Tabell 4).

Jämförs de två olika behandlingarna 2017 (Tabell 4), finner man att andelen kvinnor var högre i trombolysgruppen (31% versus 25 %). Denna skillnad är dock inte statistiskt säkerställd (p -värde 0,564). Totalt sett fick en större andel kvinnor trombolys än PPCI, 31 % respektive 24 %. Skillnaden är dock inte statistiskt signifikant ($p=0,473$). 2016 var andelen kvinnor med STEMI 23 %, 2017 var andelen högre, 28 %, se Tabell 2. Ökningen är inte statistiskt signifikant ($p=0,456$). Andelen kvinnor som fick PPCI 2016 var lägre jämfört med andelen kvinnor som fick PPCI 2017, 23 % jämfört med 25 % (tabell 2). Inte heller denna skillnad var statistiskt signifikant ($p=0,777$).

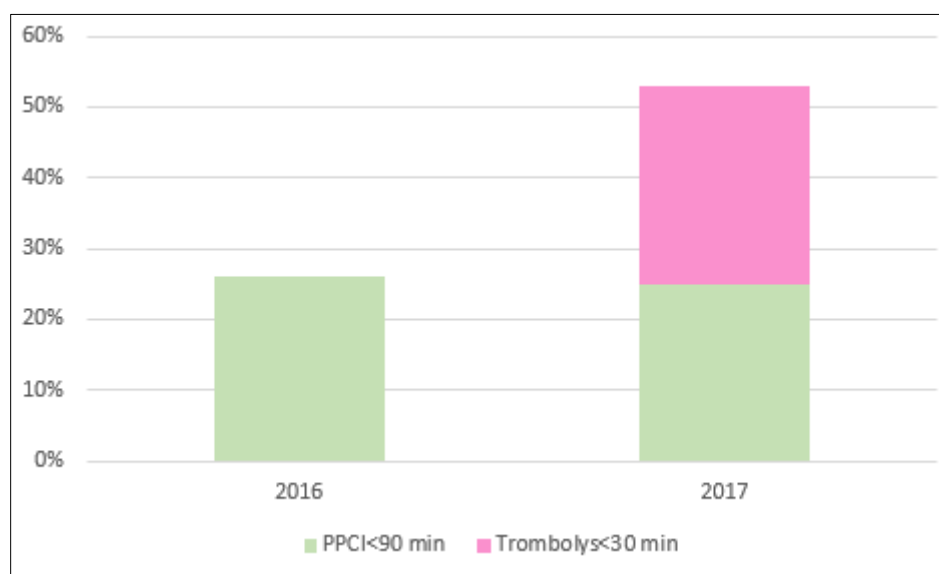
Antalet reperfusionsbehandlingar inom de rekommenderade tidsintervallen beskrivs i Tabell 5. Under 2016 genomgick 31 patienter PPCI mot STEMI, 8 patienter (26 %) inom 90 minuter och 17 (55 %) inom 120 minuter. Under 2017 fick totalt 40 patienter trombolys eller PPCI mot STEMI. Tio patienter (42 %) av de som genomgick PPCI gjorde det inom 90 min och 18 patienter (75 %) inom 120 minuter. Av de som erhöll trombolys fick 11 patienter (69 %) trombolys inom 30 minuter (se Tabell 3 samt Figur 1). Utifrån SWEDEHEART:s definition fick 26 % av patienterna reperfusionbehandling i tid 2016 och 53 % 2017 (se Figur 2). Ökningen är signifikant ($p<0,001$). Enligt Socialstyrelsens definition fick 55 % reperfusionbehandling i tid 2016 jämfört med 73 % 2017 (se Figur 3), ökningen är signifikant även här ($p=0,024$).

Tabell 5. Antalet reperfusionsbehandlingar inom det rekommenderade tidsintervallen, fördelat på år och behandling

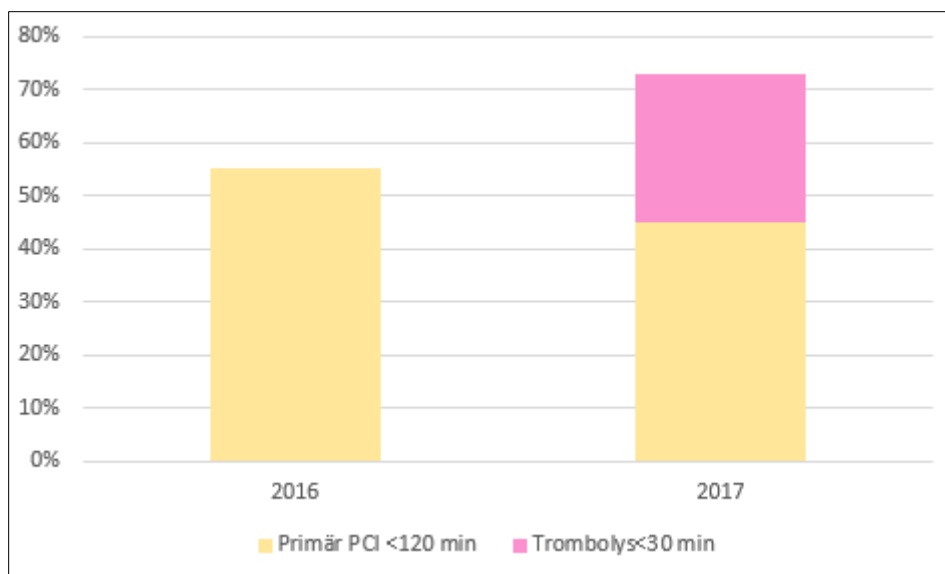
	2016 n=31	2017 n=40
Primär PCI	31	24
Primär PCI <90 min	8 (26%)	10 (42%)
Primär PCI <120 min	17 (55%)	18 (75%)
Trombolys	0	16
Trombolys <30 min	0	11 (69%)



Figur 1. Översikt reperfusionsbehandling per år. PPCI=primär PCI. TLYS=trombolys



Figur 2. Andel (%) reperfusionbehandling i tid (enligt SWEDEHEART) per år. PPCI=primär PCI



Figur 3. Andel (%) reperfusionsbehandling i tid (enligt Socialstyrelsen) per år

Bland de patienter som fick behandling i tid, enligt SWEDEHEART:s definition, var 24 % kvinnor och medianåldern 66 år, detta sett till hela kohorten (Tabell 6). Bland de som inte fick behandling i tid var andelen kvinnor och medianåldern något högre, 26 % och 69 år, skillnaderna är dock inte statistiskt signifikanta.

Tabell 6. Jämförelse av patientkaraktäristika mellan grupper som fick reperfusionsbehandling i tid eller ej, enligt SWEDEHEARTS definition

	I tid (n=29)	Ej i tid (n=42)	p-värde
Män	22 (76%)	31 (74%)	
Kvinnor	7 (24%)	11 (26%)	0,756
Medianålder	66 (52, 72)	69 (60,78)	0,268

Diskussion

Utifrån SWEDEHEART:s definition har reperfusionsbehandlingarna i tid ökat både i absoluta tal och procentuellt. Visserligen gjordes fler PPCI <90 min 2017 jämfört med 2016, men procentuellt sett är det trombolysbehandlingarna som utgör ökningen. Använder man Socialstyrelsens mer generösa definition av i tid, är bilden liknande med skillnaden att förbättringen är mindre uttalad. Ökningen, oavsett definition av i tid, är signifikant. Om resultaten i denna studie är en effekt av trombolysen per se kan man endast spekulera i då detta inte går att avgöra i den här typen av studie.

Köns- och åldersstrukturen är likartad vid jämförelse mellan behandlingarna och mellan åren 2016 och 2017, det föreligger inte någon signifikant skillnad mellan grupperna. Inte heller finns någon signifikant skillnad avseende ålder och kön vid jämförelse mellan patienter som får behandling i tid eller inte (enligt SWEDEHEART). Det verkar inte som om valet av behandling och om den ges i tid påverkas av kön eller ålder, vilket skulle kunna varit en farhåga. Studiens upplägg medger dock inte att man kan leda det i bevis.

Styrkor och svagheter

Studiens styrka är att den bygger på ett etablerat, validerat och i det närmaste heltäckande register. Risken för bortfall av patienter som behandlats för STEMI är minimal.

Man måste ta i beaktande att det rör sig om ett begränsat material och en i sammanhanget mycket kort tidsrymd som studerats. Kanske gör uppmärksamheten kring en ny behandling att den tillämpas som avsett initialt, men sedan faller i glömska och ordinerar mer sällan? Det hade varit intressant att studera ytterligare en tremånadersperiod något år senare, och undersöka om trombolys blivit ett etablerat och korrekt använt behandlingsalternativ. Vidare innebär studiedesignen att risken för confounding factors måste beaktas och att inga slutsatser om kausalitet därmed kan göras i denna observationsstudie.

Slutsats

Efter införandet av trombolys har en större andel patienter med STEMI i Kronoberg fått reper-fusionsbehandling i tid. Studien som är en registerbaserad observationsstudie inkluderar dock endast en kort tidsperiod och kan inte ge några svar på kausalitet.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Statistik om hjärtinfarkter. [Internet]. 2018. [Citerad 2020-07-03]. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2019-12-6490.pdf>
2. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, James S. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J* 2017;38:3056–65.
3. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;304:763-71.
4. Terkelsen CJ, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, Johnsen SP, Vach W et al. Health care system delay and heart failure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: follow-up of population-based medical registry data. *Ann Intern Med* 2011;155:361–7.
5. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–77.
6. O'Hara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-elevation Myocardial Infarction. *JACC* 2013;61:78-140.
7. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379-87.
8. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. [Internet]. [Citerad 2020-07-03]. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2018-6-28.pdf>
9. SWEDHEART. Årsrapport 2015. [Internet]. [Citerad 2020-07-03]. Hämtad från: <https://www.ucr.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter-sh/swedeheart-annual-report-2015/viewdocument/1552>
10. Region Kronoberg. STEMI, ST-höjningsinfarkt. [Internet]. Region Kronoberg. 2017-04-24. [Citerad 2020-07-13]. Hämtad från: <http://dokpub.regionkronoberg.se/OpenDoc.aspx?Id=81962>
11. Koul S, Andell P, Martinsson A, Gustav Smith J, van der Pals J, Acherstén F et al. Delay from first medical contact to primary PCI and all-cause mortality: a nationwide study of patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 2014;3:486.

12. L Nepper-Christensen, Lønborg J, Høfsten DE, Ahtarovski KA, Kyhl K, Göranson C et al. Impact of diagnostic ECG to wire delay in STEMI patients treated with primary PCI- a DANAMI-3 substudy. *EuroIntervention* 2018;14(6):700-7.