



Decentralisering af primær PCI og danske forbehold til ESC guidelines

Christian Juhl Terkelsen ¹, Anders Junker ², Jens Aarø ³, Peter Clemmensen ⁴.

¹ Hjertemedicinsk afdeling B, Aarhus Universitetshospital i Skejby, Aarhus

² Hjertemedicinsk afdeling, Odense Universitetshospital, Odense.

³ Hjertemedicinsk afdeling, Aalborg Universitetshospital, Aalborg.

⁴ Kardiologisk Klinik, Rigshospitalet, København.

Decentral PCI blev diskuteret på vintermødet i Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) 10.1.2013 som led i »endorsement« af de seneste ESC 2012 STEMI-guidelines. Forud for mødet havde DCS' arbejdsgrupper fremsat forbehold til dele af guidelines. På mødet blev disse forbehold diskuteret, ligesom de kommentarer der forud for mødet havde været fremsat på cardio.dk blev adresseret. Ved vintermødet var der ingen, der anfægtede den fremførte evidens, heller ikke repræsentanter fra de sygehuse, som aktuelt argumenterer for decentral PPCI. Forbeholdene blev herefter accepteret. Desværre udeblev nøglepersoner fra mødet, som havde været aktive i debatten både på cardio.dk, i Ugeskrift for Læger og i de danske medier. Siden hen er debatten fortsat. Senest har Leif Thuesen i april nummeret af Cardiologisk Forum anfægtet DCS' forbehold til de europæiske STEMI guidelines, til trods for at Leif Thuesen ikke deltog i vintermødet, og uagtet at alle de kommentarer som Leif Thuesen og kollegaer havde fremsat på cardio.dk blev adresseret på vintermødet.

Der synes at være behov for et par afklarende fakta i denne endeløse diskussion. I det følgende vil vi i punktform forholde os til de påstande, som Leif Thuesen har fremsat dels i Cardiologisk Forum og dels i debatten på cardio.dk, og vi vil i øvrigt gennemgå evidensen for de danske forbehold.

Punkt a) Er tid til behandling den vigtigste prognostiske faktor for STEMI-patienter?

Alle er enige om, at tid til behandling er vigtig, og at tid til behandling skal prioriteres. Når Leif Thuesen anfører, at »behandlingsforsinkelsen er den vigtigste prognostiske parameter ved behandling af patienter med

Table 1. Mortalitetsreduktion ved forskellige tiltag i den akutte fase af behandlingen af STEMI-patienter.

Indsats	Antal ekstra liv redede per år		
	per 1.000 behandlede	per 500 behandlede	per 100 behandlede
Center-størrelse	Sv.t. RH	Sv.t. Skejby	Sv.t. Herning
Magnyl i stedet for placebo ⁴	25 liv	12.5 liv	2.5 liv
Fibrinolyse i stedet for placebo ⁴	25 liv	12.5 liv	2.5 liv
PPCI i stedet for fibrinolyse ⁵	25 liv	12.5 liv	2.5 liv
Clopidogrel som supplement til ASA ⁶	6 liv	3 liv	0.6 liv
Ticagrelor som supplement til ASA ⁷	15 liv	7.5 liv	1.5 liv
1 times tidligere PPCI behandling ^{† 8}	8.6 liv	4.3 liv	0.86 liv
40 minutters tidligere PPCI behandling	5.8 liv	2.9 liv	0.58 liv
20 minutters tidligere PPCI behandling	3.0 liv	1.5 liv	0.3 liv ‡

[†] Sv.t. gevinsten opnået ved præhospital diagnostik og omvisitation. Baseret på HR 1.1 per times reduktion i behandlingsforsinkelse. [‡] Gevinsten ved etablering af center i Herning forudsat at kirurgisk backup og øvrige ekspertise på hjertecentrene er uden betydning og operatør-volumen ikke er af betydning. Se punkt C for detaljer i udregning.

akut myokardieinfarkt«, er det relevant at fokusere på den faktuelle gevinst ved forskellige behandlingstiltag i den akutte fase. Disse fremgår af tabel 1. I Danmark har vi dokumenteret, at præhospital diagnostik kombineret med visitation direkte til hjertecenter medfører op til én times reduktion i behandlingsforsinkelse, sv.t. 8.6 liv ekstra redede per 1.000 behandlede per år, hvis 1-års mortaliteten er 9.3%. Selve forudsætningerne for denne udregning fremgår af punkt c. Den væsentligste reduktion i behandlingsforsinkelse opnås ved at køre patienterne forbi de lokale sygehuse ^{1,2}. I områder, der har fokuseret på præhospital diagnostik er det vist, at op mod 80% af STEMI-patienter kan diagnosticeres præhospitalt og visiteres direkte til hjertecenter, og at 86% da opnår at blive behandlet indenfor 120 minutter efter 112 opkald. ³

Punkt b) Er de danske forbehold til ESC guidelines evidens-baserede?

Leif Thuesen anfægter, at DCS har taget forbehold for de nye ESC STEMI-guidelines. Det væsentligste forbehold er, at DCS ikke accepterer den del i guidelines som anbefaler at bestemte grupper af patienter med

STEMI skal have foretaget PPCI indenfor 60 minutter fra kontakt til sundhedsvæsenet (»First Medical Contact=FMC«) ⁹. Når man som i Danmark prioriterer præhospital diagnostik, er FMC lig 112 opkald, mens FMC er lig ankomst til sygehus i områder som USA, hvor man ikke prioriterer præhospital diagnostik (Figur 1). Anbefalinger omkring »FMC to PPCI« burde således differentiere imellem patienter, der er selvhenvendende på hospital (typisk i USA), i hvilken situation det er rimeligt at anbefale »FMC to PPCI« under 60 minutter eller endda kortere, og patienter, der diagnosticeres præhospitalt (typisk i Danmark). I sidstnævnte tilfælde vil det være umuligt at opnå »FMC to PPCI« under 60 minutter, idet der går 10 min. til transport ud til patient, 20 minutter på åstedet, og selv ved optimale »door-to-balloon« tider på 30 minutter, vil det ikke være muligt at sikre »FMC to PPCI« under 60 minutter, uanset at man etablerede PCI-centre i hver eneste by (Figur 2). Leif Thuesen har ret i, at »divergensen er ingen trivialitet«, for ret beset er divergensen betinget af, at man i guidelines har mistolket videnskabelige arbejder af Pinto og kollegaer omhandlende »PCI-related delay« og brugt disse til at fremsætte anbefalinger omkring »FMC to PCI delay«. Pinto og kollegaer har nyligt adresseret dette i Heart, og man må

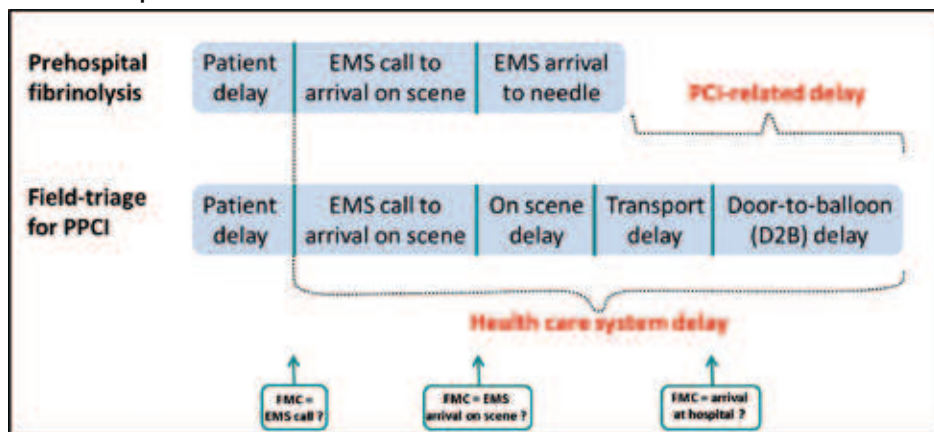
forvente, at forfatterne til ESC guidelines med tiden anerkender deres overfortolkning¹⁰. Ydermere har man i ESC guidelines brugt CAPTIM studiet til at argumentere for »FMC to PCI« delay under 60 min, uagtet at »FMC to PCI« delay var mindst 102 minutter i CAPTIM studiet (Tabel 2)¹⁰. Guideline forfatterne har anerkendt, at sidstnævnte var en fejl¹¹, og det er meget svært at forestille sig, at man ikke igen må gå tilbage og anbefale PPCI så længe »PCI-related delay« er under 120 minutter, som også anbefalet i nyligt publicerede NICE-guidelines (guidance.nice.org.uk/cg167)¹². Det er uforståeligt, at Leif Thuesen foreslår, at »Gabriel Steg skulle høres i.f.m. DCS endorsement af ESC guidelines«. Så ville det ikke give mening at lave danske forbehold, og slet ikke i betragtning af at Gabriel Steg jo er første-forfatter til de guidelines, som har mistolket ikke kun hans egne men også Pintos arbejder^{9, 10, 13, 14}. Forfatterne til guidelines har brugt tidligere publikationer omhandlende »PCI-related delay« til at fremsætte anbefalinger om »FMC-to-PPCI« delay (Health care system delay). Figur 1 beskriver forskellen i de to begreber, og seneste evidens dokumenterer, at der er gevinst ved PPCI, hvis PCI-related delay er under 120 minutter, d.v.s. selv hvis man bruger op til 120 minutter ekstra på at foretage PPCI i stedet for at give fibrinolyse¹⁵. En anbefaling om at give fibrinolyse indenfor 30 minutter, hvis PPCI ikke kan foretages indenfor 60 minutter, er i virkeligheden essensen af de formuleringer i guidelines, som Leif Thuesen henviser til, og som Gabriel Steg er fortalende for (Figur 2 i ESC guidelines). Dette svarer til at anbefale et »PCI-related delay« på 30 minutter (Figur 1). Sådanne anbefalinger ville teoretisk medføre, at alle i Danmark skulle have fibrinolyse, hvilket jo ikke er i overensstemmelse med evidensen der dokumenter gevinst ved PPCI selv ved »PCI-related delay« på 120 minutter (Figur 1)^{5, 10, 15, 16}. DCS har taget højde herfor i.f.m. endorsement af STEMI guidelines, og anbefaler således uændret, at PPCI er den optimale behandlingsstrategi så længe »PCI-related delay« er under 120 minutter. NICE guidelines har nyligt fremsat samme anbefalinger (guidance.nice.org.uk/cg167)¹². Der er således ingen evidens for at anvende 60 minutters grænsen i diskussionen omkring decentral PCI¹⁰. Som hyppige gæsteforelæsere ved internationale

Tabel 2. Tider fra FMC til PPCI som er tilgængelige i de 2 artikler som ESC 2012 guidelines bruger til at fremsætte anbefalinger omkring »FMC til PPCI« under 60 minutter. Se i øvrigt C.J.Terkelsen et al, Heart 2013¹⁰.

Reference	112 opkald (FMC) til ankomst skadested	Tid på skadested	Transport tid til hospital	Door-to-balloon delay (D2B)	Samlet »FMC to PCI« delay
Pinto et al ¹⁴	Uoplyst	Uoplyst	Uoplyst	116 minutter*	Uoplyst men nødvendigvis >>> D2B delay!
Steg G et al⁹	Uoplyst	Uoplyst	Uoplyst	Uoplyst	Uoplyst men mindst 102 minutes **

* I Pinto et al referencen blev D2B delays anført for 4 grupper varierende fra 91 to 179 minutter. Det gennemsnitlige D2B delay er præsenteret her. ** Ingen af de mange publikationer baseret på CAPTIM studiet har præsenteret »FMC to PCI« delay. Tid til PPCI var 190 minutter og tid til randomisering var 108 minutter. Hvis man tillægger 10 minutter fra »alarm opkald til ankomst« og blot »10 minutter on scene«, vil dette addere op til et samlet delay fra »FMC til PPCI« på 102 minutter.

Figur 1. Forskellige forsinkelser fra første kontakt til sundhedsvæsen (First Medical Contact=FMC) til primær perkutan koronar intervention (PPCI) er udført. Gælder for patienter transporteret med ambulance.



konferencer møder vi kun respekt og en vis misundelse over den danske model fra eksperter fra andre lande, og imødeser gerne en ekstern vurdering af vores STEMI organisation af en anerkendt autoritet som f.eks NICE.

Punkt c) Vil decentral PCI reducere mortalitet ?

I den aktuelle debat om en eventuel gevinst ved decentral PPCI har kollegaer valgt at fremsætte påstande om, at man kan se en op til 50% overdødelighed ved manglende decentralisering (Ole May, BT, 2010). Eventuel decentralisering af PPCI ville teoretisk kunne reducere system delay, dog med det forbehold at mindre centre har færre kate-terisations rum, og således teoretisk ville

kunne risikere længere D2B tider, hvis der ikke står et kateterisations rum ledigt. Ved vintermødet i DCS blev data for samtlige STEMI-patienter, der var visiteret direkte til PCI-center på både Skejby Sygehus og Rigshospitalet præsenteret. I figur 2 fremgår data fra region Midtjylland. Hvis man alene ser på system delay i.f.t. afstand til PCI center, og i øvrigt fokuserer på patienter, som er optimalt triageret (direkte til PCI-center), så ses det, at man geografisk tæt på PCI-center kan foretage PPCI 80-90 minutter efter 112 opkald, mens system delay herefter stiger. Man bemærker også, at D2B tid er længere for patienter geografisk tæt på PCI-centeret, fordi centeret ikke er varskoet i så god tid (Figur 2). Dette vil også gælde for decentrale PCI-centre, og tidligere studier viser, at D2B endda er større jo mindre centrene

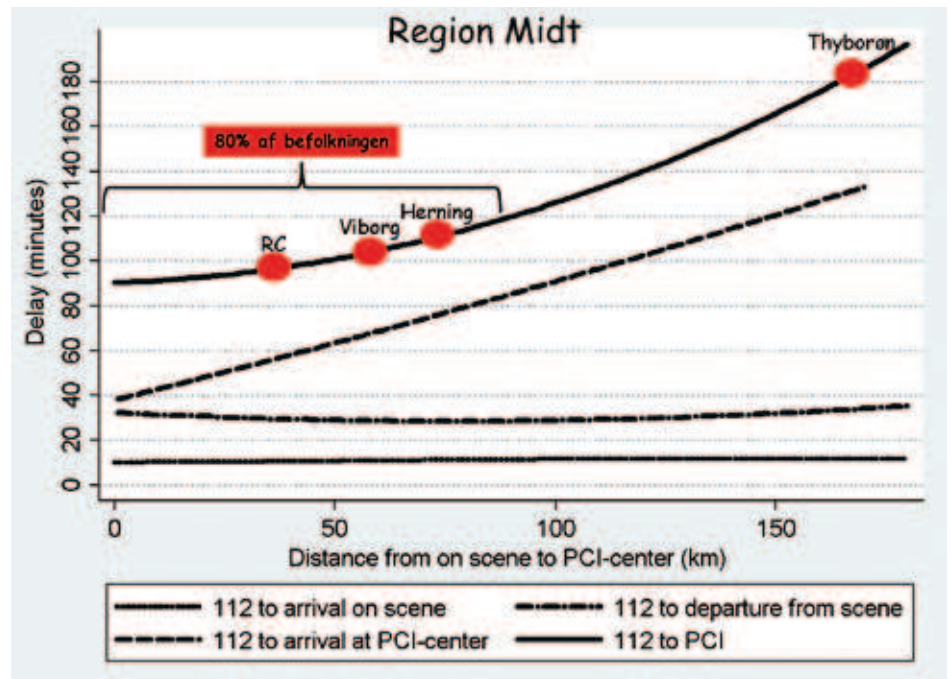


er. Figuren viser i øvrigt, at anbefaling om »FMC til PPCI« under 60 minutter vil være umulig at opnå selv i et system med optimal præhospital organisation hvis FMC er 112 opkald. Patienter bosiddende op til 75 km fra PCI-centeret i Skejby behandles kun gennemsnitligt 20 minutter senere end patienter bosiddende geografisk tæt på PCI-centeret. Dette er i overensstemmelse med tidligere publicerede data over sammenhængen mellem system delay og transportafstand til PCI-center ¹⁷⁻¹⁸. Fuldstændig tilsvarende sammenhæng mellem transportafstand til center og forsinkelse blev ved DCS' vintermøde præsenteret for patienter behandlet på Rigshospitalet. I flere år har vi i Danmark haft det privilegium at kunne benytte SAR helikopteren til vores fjernest beliggende øer hvor tidsforsinkelsen er betydelig. I et nyligt observationelt studie, er det vist at STEMI patienter transporteret fra Bornholm til Rigshospitalet har samme 30 dages mortalitet som de øvrige patienter i Region Hovedstaden og region Sjælland. ¹⁹

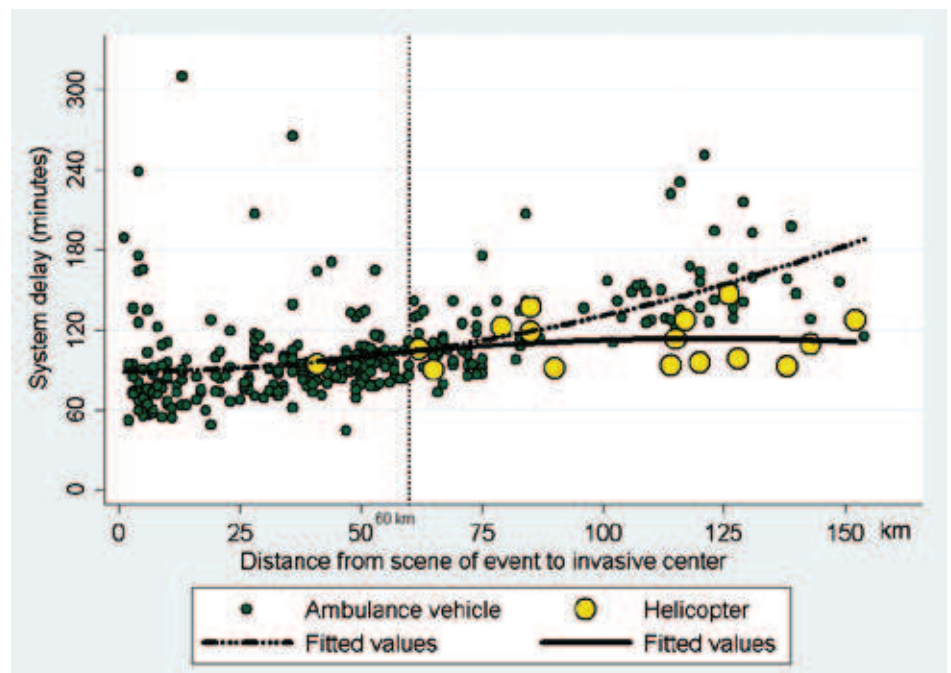
Seneste europæiske STEMI guidelines anvender et dansk arbejde til at beskrive sammenhængen mellem system delay (»FMC to PPCI«) og mortalitet. Dette arbejde, baseret på VestDansk hjertedatabase, dokumenterer en korrigeret Hazard Ratio (HR) på 1.10 per times ekstra »system delay«, d.v.s. dødeligheden stiger relativt 10% for hver time behandlingen forsinkes. Andre arbejder har fokuseret på sammenhængen mellem tid til behandling og mortalitet, men har enten brugt selekterede data eller fokuseret på behandling med PPCI på lav-volumen centre (Tabel 3). Med aktuelle 1-års mortalitet på 9.3% blandt STEMI-patienter kan man således beregne, at hvis man fremskynder behandlingen t.ex. 20 minutter for 100 STEMI patienter redder man 0.3 liv.

Det er vigtigt at pointere, at den i forvejen sparsomme mortalitetsreduktion på 0.3 liv per år ved etablering af decentrale PCI-centre med 100 PPCI procedurer årligt forudsætter, at der ikke er mortalitetsgevinst ved aktuelle danske setup med høj-volumen operatører, høj-volumen centre med flere kateterisations rum, adgang til kirurgisk assistance, ECMO-behandling samt HTX-team ved katastrofer. Det er usandsynligt, at gevinsten ved sidstnævnte ikke opvejer 0.3 liv per år. D.v.s. hvis man blot hvert 3. år redder en shock-patient, en hjertestop-patient, en

Figur 2. Aktuelle behandlingsforsinkelser i Region Midt hvis man anvender præhospital diagnostik og omvisiterer patienter med STEMI direkte til PCI-center som anbefalet. Baseret på SAMTLIGE PATIENTER med STEMI visiteret direkte til PPCI på Skejby Sygehus fra 1999 til 2011 og indrapporteret i VestDansk Hjertedatabase. N=2319.



Figur 3. Sammenhæng mellem afstand til PCI-center og system delay blandt patienter med STEMI transporteret med almindelig ambulance (grønne prikker) og patienter transporteret med helikopter. Regressionslinier anført for sammenhængen. Se L.Knudsen et al. ¹⁷



STEMI-patient eller anden katastrofe-patient ved at transportere dem direkte til et center med al ekspertise tilgængelig 24-7, så

har man til fulde udlignet de 0.3 liv og tabt gevinsten ved decentralisering.

For patienter bosiddende i yderområder



Tabel 2. Sammenligning af studier der bestemmer sammenhæng mellem tid til behandling og mortalitet hos patienter med ST-Elevations Myocardie Infarkt.

Kilde:	Pinto	De Luca	Terkelsen
Studiedesign	Registerstudie, frivillig indrapportering	Pooler 4 kliniske studier hvor inklusion krævede informeret samtykke => dem med højest mortalitet fraselekeret !	Samtlige STEMI-patienter behandlet med PPCI < 12 timer og system delay < 6 timer i Vest Danmark
Studiepopulation	65.600	1.791	6.209
Centre	645	1	3 (Hele VestDanmark)
Studieperiode	1994-2003	1994-2001	2002-2008
Mortalitet, 1 år	NA	5.3%	9.3%
Gennemsnitligt antal PPCI-patienter inkluderet per center per år	11	224	296
Tids-parameter	PCI-related delay	Treatment delay	System Delay
Alder	61 år	60 år	64 år
Treatment delay	NA	215 min	215 min
HR per times længere behandling	1.20	1.16	1.10
Konklusion:	Forældet, lav-volumen centre, ikke repræsentativt for Danmark.	Selekeret, forældet, ikke repræsentativt for Danmark.	Repræsentativt for Danmark

har brug af lægehelikopter allerede vist sig succesfuld. Således kan patienten bosiddende op til 150 km. fra PCI-center behandles indenfor 120 minutter fra 112 opkald, hvis helikopteren disponeres på første melding¹⁷.

Det er beklageligt, at Leif Thuesen som medforfatter på et af de væsentligste arbejder omkring tid til behandling også i aktuelle indlæg i Cardiologisk Forum fokuserer på ukorrigerede data, når han skriver, at »Langtidsmortaliteten for patienter med op til en times systemforsinkelse var 15.4% stigende til 30.8 % for patienter med 3-6 timers forsinkelse«. Han er tidligere gjort opmærksom på relevansen af at bruge de korrigerede data, herunder HR på 1.10, hvilket betyder, at mortaliteten stiger relativt 10% per time. Det er beklageligt, at sådanne udtalelser også anvendes i medierne. Man kunne frygte at fokusering på de ukorrigerede data har til formål at give lægfolk, politikere og journalister opfattelsen af en gevinst ved decentralisering som ikke kan dokumenteres ud fra tilgængelige data.

Postulat 4: Alle andre foretager PPCI uden kirurgisk backup

Leif Thuesen og kollegaer har tidligere ved indlæg i Ugeskrift for Læger henvist til nylige studier omkring decentral PCI, men undlader at nævne, at disse studier ekskludere-

de høj-risiko-patienter, d.v.s. patienter med STEMI, med dårlig pumpefunktion, med hovedstamme-stenoser og de patienter, hvor kardiologen a priori vurderede, at der ville være en høj risiko ved PCI. Disse patienter blev visiteret til et høj-volumen-center med kirurgisk backup.²⁰ Det er derfor ikke overraskende, at man ikke påviser nogen mortalitetsforskel, når man vurderer patienter, der i forvejen har ekstrem lav mortalitet. At overføre dette til højrisiko-patienter er uforvarsomt. Seneste opgørelse fra USA viser, at patienter med STEMI har 24 gange højere mortalitet end patienter der får foretaget simpel planlagt PCI (0.2% versus 4.7%).²¹ Det er vigtigt at pointere, at man selv i USA kun undtagelsesvist foretager PCI uden kirurgisk backup. Seneste opgørelse baseret på 941.248 patienter, som fik foretaget PCI i USA viser, at kun 12% fik foretaget PCI uden kirurgisk backup.²¹ Decentral PCI uden kirurgisk backup bør efter vores opfattelse fortsat anses som en nødløsning i områder uden tilstrækkeligt patientvolumen eller for store afstande til at prioritere høj-volumen centre med al ekspertise tilgængelig 24-7, selvom de Europæiske guidelines alene fokuserer på thrombolyse i disse situationer og ikke foreslår oprettelse af nye PCI centre på den baggrund.

I Danmark har vi høj-volumen-operatører, som i løbet af 3-4 års oplæringsperiode opnår at gennemføre >1000 PCI-procedurer. Hvis

man i fremtiden fragmenter PCI-behandlingen i Danmark, vil vi ende med 7-10 centre, hvor de mindre centre nødvendigvis må have 3-4 operatører, som kun opnår 100-150 procedurer årligt. Det vil gøre det svært dels at opnå den rutine, vore operatører har i dag, og endnu sværere at vedligeholde den.

Patienter der indlægges mistænkt for STEMI til primær PCI er en heterogen gruppe, også ud fra en risikovurdering. Nogle af de mest kritisk syge patienter kan ikke altid hjælpes med en ballonudvidelse alene, men har brug for den ekspertise man kun har til rådighed på et center med mulighed for inddragelse af andre specialer. Dette tilgodeses i Danmark i øjeblikket.

Sammenfatning

Samlet set vurderes det, at vi i Danmark har et ideelt set-up til behandling af STEMI-patienter, såfremt vi udnytter den præhospital diagnostik kombineret med visitation direkte til hjertecenter med assistance fra akutlæger om nødvendigt og ved brug af helikopter ved lang transporttid. De danske forbehold til ESC guidelines vurderes relevante og i helt i tråd med nylige britiske NICE guidelines.

Reference List

- 1 Terkelsen CJ, Jensen LO, Tilsted HH, et al. Primary percutaneous coronary intervention as a



- national reperfusion strategy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2011 ;4(6):570-6.
- 2 Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Reduction of treatment delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: impact of pre-hospital diagnosis and direct referral to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2005;26(8):770-7.
 - 3 Sorensen JT, Terkelsen CJ, Norgaard BL, et al. Urban and rural implementation of pre-hospital diagnosis and direct referral for primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32(4):430-6.
 - 4 Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2(8607):349-60.
 - 5 Boersma E, and The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis (PCAT)-2 Trialist' Collaborative Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-88.
 - 6 Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1607-21.
 - 7 Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045-57.
 - 8 Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, et al. System Delay and Mortality Among Patients With STEMI Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2010;304(7):763-71.
 - 9 Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012.
 - 10 Terkelsen CJ, Pinto D, Thiele H, et al. The divergence between European STEMI guidelines and evidence: a potential threat to optimising reperfusion therapy for patients with ST-elevation myocardial infarction. *Heart* 2013 June 17.
 - 11 Steg PG, James SK, Gersh BJ. Misrepresentation of the STEMI guidelines. *Heart* 2013; Epub ahead of print.
 - 12 Rawlins MD. NICE: Moving Onward. *N Engl J Med* 2013;369(1):3-5.
 - 13 Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108(23):2851-6.
 - 14 Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital Delays in Reperfusion for ST-Elevation Myocardial Infarction: Implications When Selecting a Reperfusion Strategy. *Circulation* 2006;114(19):2019-25.
 - 15 Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, et al. Benefit of Transferring ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients for Percutaneous Coronary Intervention Compared With Administration of Onsite Fibrinolytic Declines as Delays Increase. *Circulation* 2011;124(23):2512-21.
 - 16 Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L, for the RIKS-HIA Registry. Long-term Outcome of Primary Percutaneous Coronary Intervention vs Prehospital and In-Hospital Thrombolysis for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JAMA* 2006;296(14):1749-56.
 - 17 Knudsen L, Stengaard C, Hansen TM, et al. Earlier reperfusion in patients with ST-elevation Myocardial infarction by use of helicopter. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012;20(1):70.
 - 18 Hesselheldt R, Pedersen F, Steinmetz J, et al. Implementation of a physician staffed helicopter: Impact on time to primary PCI. *Eurointervention* 2013; In press.
 - 19 Schoos MM, Kelbaek H, Pedersen F, et al. Search and rescue helicopter-assisted transfer of ST-elevation myocardial infarction patients from an island in the Baltic Sea: results from over 100 rescue missions. *Emerg Med J* 2013.
 - 20 Aversano T, Lemmon CC, Liu L. Outcomes of PCI at hospitals with or without on-site cardiac surgery. *N Engl J Med* 2012;366(19):1792-802.
 - 21 Dehmer GJ, Weaver D, Roe MT, et al. A Contemporary View of Diagnostic Cardiac Catheterization and Percutaneous Coronary Intervention in the United States: A Report From the CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 Through June 2011. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(20):2017-31.