

Studier av nya läkemedelsstentar ändrar inte klinisk praxis

Riktlinjer för val av revaskuleringsmetod vid koronarsjukdom håller än



ANDERS JEPSSON, professor, överläkare, avdelningen för molekylär och klinisk medicin, institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; thoraxkirurgiska sektionen, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
anders.jeppsson@vgregion.se

Myokardiell revaskularisering erbjuds i dag till patienter med symtomgivande kranskärlssjukdom och stenoser i ett eller flera kranskärl. Om utbredningen är begränsad till ett eller två kärlområden och vid akut ST-höjningsinfarkt är kateterbaserade tekniker (PCI = percutaneous coronary intervention) med stenting av stenosområdet i dag förstahandsmetod [1, 2].

Vid trekärlssjukdom eller huvudstamsstenos rekommenderar såväl nationella som internationella riktlinjer i första hand koronar bypassoperation (CABG = coronary artery bypass grafting), särskilt för patienter med utbredd kranskärlssjukdom, komplicerade stenoser och diabetes [1, 2].

Studieresultat som grund för riktlinjer

Resultaten efter CABG och PCI har genom åren jämförts både i randomiserade studier och i registerstudier. De första randomiserade studierna jämförde CABG och PCI med metallstentar (bare metal stents) i populationer med måttlig utbredning av koronarsjukdom och låg risk för komplikationer.

Därefter följde två större randomiserade studier (SYNTAX och FREEDOM) som jämförde CABG och PCI med första generationens läkemedelsavgivande stentar (med sirolimus eller paklitaxel) och inkluderade patientpopulationer med högre risk för komplikationer och mer utbredd kranskärlssjukdom [3, 4].

Resultaten från SYNTAX och FREEDOM visade att CABG var associerat med lägre risk för vissa komplikationer (hjärtinfarkt, ny revaskularisering) men med ökad risk för stroke. Mortaliteten var lägre med CABG hos patienter

med avancerad trekärlssjukdom och diabetes.

Resultaten från studierna ligger till grund för dagens riktlinjer, som också tydligt rekommenderar att beslutet om vilken revaskularisering som ska föreslås icke-akuta patienter ska ske i en multidisciplinär grupp, i Sverige ofta kallad hjärtkonferens.

Nya studier av CABG, PCI och stentar

Huruvida resultaten från SYNTAX och FREEDOM är fortsatt giltiga har ifrågasatts, eftersom en ny generation läkemedelsavgivande stentar har introducerats. Den andra generationen omfattar stentar som behandlats med everolimus eller zotarolimus. De nya stentarna har i registerstudier och randomiserade studier visat bättre resultat än den första generationens stentar [5-7] men har tidigare inte jämförts med CABG.

Under våren publicerades i New England Journal of Medicine två studier som jämfört CABG och PCI med andra generationens stentar med everolimus: dels en retrospektiv observationsstudie baserad på ett stort amerikanskt register [8], dels en randomiserad studie från Asien [9].

Resultaten från de nya studierna

I observationsstudien jämfördes drygt 9000 patienter i vardera gruppen efter »propensity score«-matchning (en teknik att minimera urvalspåverkan) [8]. Studien visade att efter en medeluppföljningstid på 2,9 år var det ingen signifikant skillnad i mortalitet mellan PCI- och CABG-grupperna (3,1 vs 2,9 procent per år) men högre incidens av ny hjärtinfarkt (1,9 vs 1,1 procent per år) och ny revaskularisering (7,2 vs 3,1 procent per år) i PCI-gruppen. Risken för stroke var emellertid högre i CABG-gruppen (1,0 vs 0,7 procent per år).

I den randomiserade studien planerade man initialt att inkludera 1776 patienter, men studien avbröts på grund av långsam inklusionstakt efter det att 880 patienter inkluderats [9]. Studien hade »non-inferiority« (inte sämre



Foto: Volker Steger/Science Photo Library/IBL

Effekten av en av andra generationens läkemedelsavgivande (everolimus) stentar har skärskådats vid en jämförelse med kranskärlskirurgi.

än)-design, och primärt utfallsmått var en kombination av död, hjärtinfarkt och ny revaskularisering inom 2 år.

Resultaten efter 2 år kunde inte visa på »non-inferiority« i PCI-gruppen (11,0 vs 7,9 procent). Patienterna fortsatte därefter att följas; efter 4,6 år i medeluppföljningstid hade PCI-gruppen högre incidens av det primära utfallsmåttet (15,3 vs 10,6 procent) och av ny revaskularisering (11,0 vs 5,4 pro-

■ SAMMANFATTAT

Två nya studier jämför resultaten efter kranskärlskirurgi (CABG) och kateterburen kranskärlsintervention (PCI): en registerstudie och en randomiserad studie.

Andra generationens läkemedelsavgivande stentar användes till PCI-patienterna.

Komplikationsfrekvensen var låg efter såväl CABG som PCI.

I registerstudien var risken för hjärtinfarkt och ny revaskularisering lägre och strokerisken något högre i CABG-gruppen.

I den randomiserade studien kunde inte PCI påvisas vara likvärdig med CABG avseende ett kombinerat utfallsmått (död, infarkt och ny revaskularisering).

CABG är fortsatt förstahandsmetod för patienter med huvudstamsstenos och/eller trekärlssjukdom, särskilt för patienter med utbredd kranskärlssjukdom och/eller diabetes.

KLINIK & VETENSKAP KOMMENTAR

cent), medan död (6,6 vs 5,0 procent), hjärtinfarkt (4,8 vs 2,7 procent) och stroke (2,5 vs 2,9 procent) inte skiljde sig signifikant mellan grupperna.

Sammantaget visar de båda studierna att komplikationsfrekvensen är låg efter både CABG och PCI, risken för död är ca 2–3 procent per år, risken för hjärtinfarkt <2 procent per år och risken för stroke <1 procent per år oavsett vilken revaskulariseringsmetod som väljs.

Resultat från tidigare studier är valida

Vidare visar studierna inte på några påtagliga eller avgörande skillnader i jämförelse med de studier som tidigare jämfört CABG med första generationens läkemedelsavgivande stentar [3, 4]. Skillnaderna i incidensen av hjärtinfarkt och ny revaskularisering till fördel för CABG kvarstår, medan incidensen av stroke är högre för CABG i observationsstudien.

Det går alltså inte att hävda att beslut om att rekommendera CABG eller PCI för den enskilda patienten bör baseras på att nya stentar finns tillgängliga, utan resultaten från de tidigare jämförande studierna är fortsatt valida.

Väldegnade studier med svagheter

Det bör också påpekas att även om båda studierna är väldegnade, har de påtagliga svagheter, främst gällande selektionsbias och risk för oregistrerade förväxlingsfaktorer i observationsstudien och otillräcklig statistisk styrka i den randomiserade studien. Båda studierna har dessutom relativt kort uppföljningstid.

Den randomiserade studien illustrerar också hur svårt det kan vara att hitta patienter som både passerar inklusionskriterierna för en studie och samtycker till att valet av behandlingsmetod sker slumpmässigt.

Nationella riktlinjer som grund

Beslutet om vilken revaskulariseringsmetod som bör rekommenderas för icke-akuta patienter bör således även fortsättningsvis fattas vid en multidisciplinär hjärtkonferens med deltagande av såväl behandlande kardiolog och interventionella kardiologer som toraxkirurger.

Varje patient är värd en djuplodande diskussion om optimal revaskulariseringsmetod för just henne/honom med

hänsyn till koronarsjukdomens allvarlighetsgrad och utbredning, hjärtfunktion samt samsjuklighet och patientens egna önskemål.

Diskussionen bör utgå från rekommendationerna i våra nationella riktlinjer. De nya studierna med andra generationens läkemedelsavgivande stentar bör inte förändra gällande rekommendationer vad gäller val av revaskulariseringsmetod vid koronarsjukdom.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2015. Stöd för styrning och ledning. Remissversion. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015. Artikelnr 2015-1-12.
2. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
3. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2014;35(40):2821-30.
4. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.
5. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125:2873-91.
6. Gada H, Kirtane AJ, Newman W, et al. 5-Year results of a randomized comparison of XIENCE V everolimus-eluting and TAXUS paclitaxel-eluting stents: final results from the SPIRIT III trial (clinical evaluation of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions). *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:1263-6.
7. Sarno G, Lagerqvist B, Fröbert O, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of »new-generation« drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*. 2012;33:606-13.
8. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1213-22.
9. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1204-12.