

Påtaglig placeboeffekt vid refraktär angina pectoris

Remittera till placebokontrollerad genterapistudie på Huddinge!

Refraktär angina pectoris innebär att revaskularisering med bypass eller PTCA inte är möjlig och att anginasymtomen finns kvar trots medicinering. Diagnosen är inte sällsynt. Många olika behandlingar har provats genom åren. Få om någon behandling har haft någon påvisad effekt jämfört med placebo. Däremot har placebo i sig en stark effekt. Vi menar att det därför inte går att direkt rangordna de olika behandlingarna mot refraktär angina som finns idag. I artikeln av Göteborgskollegerna Eliasson, Norrsell och Mannheimer i Läkartidningen 46/01 [1] beskrivs bl a ryggmärgsstimulering och torakal epidural anestesi, medan angiogenetisk behandling inte alls berörs.

ANDREAS RÜCK
leg läkare, doktorand
andreas.ruck@medhs.ki.se

VIKTOR DRVOTA
överläkare, med dr

CHRISTER SYLVÉN
överläkare, professor; samtliga vid
hjärtkliniken, Huddinge Universitets-
sjukhus, Stockholm

II På Huddinge Universitetssjukhus pågår en placebokontrollerad studie med angiogenetisk genterapi. Denna behandling har provats i ett antal mindre studier med lovande resultat. Vi menar att patienter med refraktär angina i första hand bör behandlas inom placebokontrollerade studier.

Bra placeboeffekt mot refraktär angina

Många blev överraskade av fynden från DIRECT-studien som presenterades på förra årets TCT-möte i Washington DC. Här behandlades 298 patienter med refraktär angina pectoris med antingen laser (DMR) i låg eller hög dos eller med placeboingrepp. Behandlingen gavs kateterburet och var dubbelblind.

Överraskande nog förbättrades alla tre grupperna påtagligt. Nästan hälften av patienterna fick en påtaglig minskning av sina besvär och arbetsförmågan vid cykelarbetsprov förbättrades också. DMR hade således ingen effekt utöver placebo. Hade undersökningen gjorts utan placebo-grupp hade samma resultat kunnat tolkas som belägg för effekt av DMR.

En viktig lärdom

Detta är en viktig lärdom. Eftersom de andra behandlingalternativen mot re-

fraktär angina (ryggmärgsstimulering och torakal epidural anestesi) ej går att pröva mot placebo på ett enkelt sätt är detta ett problem. Att patienten blivit bättre behöver inte betyda att metoden i sig haft effekt. Att ingå i en utvald patientgrupp och få en exklusiv behandling och uppföljning har i sig terapeutisk verkan.

Angiogenes

Med angiogenes menas förmågan att bilda blodkärl. I hjärtat finns denna förmåga i varierande grad hos olika patienter. Nybildade blodkärl kan ses som kollateraler på koronarangiografi. Trots denna kollateralbildning har dessa patienter oftast angina, indikerande att kollateralerna inte räcker till för myokardiets ökade syrebehov vid ansträngning. Således skulle en förbättrad angiogenes kunna hjälpa patienter med angina pectoris.

Angiogenetiska substanser

De senaste åren har en rad angiogenetiska substanser beskrivits. Mest känd är kanske Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), som i sin vanligaste form är en peptid på 165 aminosyror. VEGF har förmåga att stimulera endotelceller till delning, att öka endotelcellernas permeabilitet och att attrahera sk endotelstamceller från blodbanan. VEGF produceras i många olika celler och secernerar delvis till extracellulärutrymmet och verkar via minst tre olika receptorer på cellytan. Man kan säga att VEGF har en parakrin effekt.

Kliniska försök med VEGF

Eftersom det sannolikt behövs en minst veckolång VEGF-påverkan för att åstad-

komma angiogenes har man oftast använt genterapi i stället för att tillföra proteinet direkt. Då injiceras DNA kodande för VEGF. DNA finns antingen i en virusvektor eller inklippt i ett ringformat DNA, en plasmid. Plasmid medför att genen ej inkorporeras i cellens kromosomer utan det blir ett tidsbegränsat överuttryck av VEGF, vilket sannolikt är tillräckligt. Det är värt att påpeka att VEGF-genen finns i alla kroppens celler och att den som tillförs är identisk med den kroppsegna. Effekten blir alltså en ökad VEGF-nivå.

Studier

Genterapi med VEGF-165-plasmid mot refraktär angina har genomförts i flera studier. Resultat från forskargruppen runt den tyvärr nyligen avlidne Jeffrey Isner i Boston väckte stor uppmärksamhet för några år sedan. En tidig publikation beskrev 20 patienter med refraktär angina som fått intramyokardiella injektioner med VEGF-165-plasmid via en vänstersidig torakotomi. Anginasymtom och nitroglycerinförbrukning minskade markant. Minskad ischemi på myokardskintografi sågs också [2].

Senare har ytterligare 13 patienter

Givet att ingen behandlingsmetod mot refraktär angina pectoris idag har visat effekt mot placebo blir vår slutsats att det viktigaste är att föra kunskapen framåt. Därför bör behandling av dessa patienter ske inom placebokontrollerade studier så att vår behandling imorgon blir bättre än idag.

rapporterats, behandlade med samma substans men denna gång via ett kateterburet ingrepp. Även dessa har fått både minskade subjektiva besvär och objektiva tecken på minskad myokardischemi [3].

Vi har nyligen publicerat data på sju patienter behandlade med VEGF-165-plasmid. Även vi har sett förbättring i symtom och på myokardskintigrafi. Symtomförbättringen kvarstod i minst ett år [4].

Förbättring kvarstod över två år

Alldeles nyligen rapporterades på American Heart Association-mötet i Anaheim data från Bostongruppen på 2 års uppföljning. Nu ingick 30 patienter behandlade med den kateterburna tekniken. Även här sågs både mindre symtom och förbättrad myokardperfusion. Förbättringen kvarstod över 2 år.

På samma möte presenterades en studie från Groningen i Holland med tre behandlingsgrupper: VEGF-165-plasmid, kateterburen laserbehandling (DMR) och »vanlig behandling« som kontrollgrupp. 35 patienter ingick. De som fick plasmid förbättrades i symtom och också på perfusion mätt med positronemissionstomografi (PET). De andra två grupperna förändrades ej vad gäller perfusion.

I Anaheim presenterades också den första dubbelblindstudien med VEGF-plasmid. En studie från Ylä-Herttua

och medarbetare visade att patienter med claudicatio fick signifikant förbättrad kärlbildning jämfört med placebo.

Sammanfattningsvis finns ett antal mindre studier som styrker att behandling med VEGF-165-plasmid har effekt. Dubbelblinda studier saknas dock ännu vid angina.

Studien EUROINJECT ONE

Professor Christer Sylvén är initiativtagare till den första större dubbelblindstudien med VEGF-165-plasmid. Vår plasmid tillverkas på Genterapicentrum på Novum, Huddinge, och studien är icke-kommersiell. Studien kommer att involvera fem centra varav Huddinge Universitetssjukhus är det enda i Sverige. Inklusionskriterium är förutom refraktär angina också en ejektionsfraktion på minst 40 procent. Exklusionskriterier är tumörsjukdom, inflammatorisk sjukdom och diabetesretinopati. 80 patienter är planerade varav hälften får placebo. Behandlingen ges som intramyokardiell injektion via det s k NOGA-katetersystemet.

God säkerhet hittills

Hittills har 17 patienter behandlats och 9 har passerat 3 månaders uppföljning. Inga allvarliga biverkningar har inträffat och alla patienter har kunnat skrivas ut dagen efter behandlingen. Patienterna kommer att utvärderas efter 3 månader med bl a myokardskintigrafi och stress-

ekokardiografi. Klinisk uppföljning kommer att pågå i ett år. Troligen kommer vi att kunna redovisa effektdata nästa år.

Våra rekommendationer

Givet att ingen behandlingsmetod mot refraktär angina pectoris idag har visat effekt mot placebo blir vår slutsats att det viktigaste är att föra kunskapen framåt. Därför bör behandling av dessa patienter ske inom placebokontrollerade studier så att vår behandling imorgon blir bättre än idag. Ett sätt är att remittera till Huddinge Universitetssjukhus för ställningstagande till inklusion i EUROINJECT ONE.

Referenser

1. Eliasson T, Norrsell H, Mannheimer C. Nu finns riktlinjer för behandling av refraktär angina pectoris. *Läkartidningen* 2001;98: 5170-7.
2. Symes JF, Losordo DW, Vale PR, Lathi KG, Esakof DD, Mayskiy M, et al. Gene therapy with vascular endothelial growth factor for inoperable coronary artery disease *Ann Thorac Surg* 1999;68:830-6.
3. Vale PR, Losordo DW, Milliken CE, Mayskiy M, Esakof DD, Symes JF et al. Left ventricular electromechanical mapping to assess efficacy of phVEGF(165) gene transfer for therapeutic angiogenesis in chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2000; 102:965-74.
4. Sarkar N, Rück A, Källner G, Y-Hassan S, Blomberg P, Islam KB, et al. Effects of intramyocardial injection of phVEGF-A165 as sole therapy in patients with refractory coronary artery disease: 12-month follow-

»Xenical fungerar inte« – teori och verklighet

Överviktsenheten vid Huddinge sjukhus mottar varje vecka minst ett 30-tal remisser som rör patienter med grav och handikappande fetma. Under senare tid har det varit vanligt att remitterande läkare betonar, att patienten remitteras därför att »Xenical inte fungerar«.

YVONNE LINNÉ

leg läkare

PÅL ROOTH

docent

STEPHAN RÖSSNER

professor, alla vid överviktsenheten,

Huddinge Universitetssjukhus

stephan.rossner@medhs.ki.se

II Xenical är ett beprövat läkemedel som utvärderats i en rad omfattande multicenterstudier, och där vi idag vet att preparatet givet under korrekta premisser ger en viktnedgång som är betydligt större än för placebo, motsvarande cirka

6–8 procents bestående viktnedgång som bibehålles upp till två år [1].

Självfallet kan inte resultat från kliniska prövningar, där specialistutbildad personal övervakar specialutvalda patienter i speciella protokoll extrapoleras till klinisk vardag. Vad är det då som gör att inremitterande läkare menar att »Xenical inte fungerar«?

Huvudindikationer

När preparatet registrerades förelåg vissa huvudindikationer: Patienten skulle ha ett BMI >30 kg/m² eller >28 med komplikationer. För att preparatet skulle få förskrivas förutsatte myndigheterna

att patienten på egen hand skulle gå ner 2,5 kg under en månad innan Xenical sattes. Vidare krävdes att Xenical, för att anses ha effekt, skulle ge en 5-procentig viktnedgång inom tre månader. Vår misstanke att dessa myndighetskrav ej efterlevs har fått oss att särgranska ett antal remisser och att komplettera informationen med en enkel enkät till de aktuella patienterna.

Sjuttio patienter som remitterats till överviktsenheten med »Xenical fungerar inte« som en av huvudfrågeställningarna tillsändes ett enkelt enkätformulär. Kliniska bakgrundsdata för denna grupp framgår av Tabell I. Flertalet intervjuades innan subventioneringen av Xenical drogs in våren 2001.

Varierande Xenicalinformation

Alla utom två patienter uppgav sig ha fått någon typ av information om prepa-