

Är tidig invasiv behandling nödvändig vid akuta koronarsyndrom?

Förslag till alternativ tolkning av FRISC II-studien

Hur skall behandling av akuta koronarsyndrom utformas? FRISC II-studien visade med tidig invasiv behandling vid 1-årsuppföljning bl a minskad dödlighet från 3,9 till 2,2 procent. Studien har lett till förändrad handläggning av patienter med akut kranskärlssjukdom, vilket i sin tur medfört att väntetider uppstått eller förlängts inom koronarsjukvården, och en mycket stor del av interventionerna är nu av akut, invasiv karaktär. Enligt den alternativa tolkning av FRISC II-studien som Bengt Hj Möller här presenterar sparas inga människoliv vid tidig intervention hos patienter upp till 75 års ålder jämfört med konventionell terapi, om patienterna får effektiv antitrombotisk behandling.

BENGT HJ MÖLLER
överläkare, kardiologsektionen,
medicinkliniken, Sundsvalls sjukhus
bengt.moller@mbox2.swipnet.se

II FRISC II-studien [1] var den första som visade sänkt mortalitet vid akuta koronarsyndrom med tidig invasiv behandling. Tidigare studier har visat nedslående resultat och till och med negativa effekter av tidig intervention [2, 3].

I FRISC II visades en nedgång av primära endpoints (slutmät punkter) (död, icke-letal hjärtinfarkt) från 14,1 till 10,4 procent, och mortaliteten reducerades från 3,9 till 2,2 procent vid 1-årsuppföljningen. Denna iakttagelse har lett till förändrad handläggning av patienter med akuta koronarsyndrom med åtföljande problem på grund av den rådande resursbristen. Väntetider har uppstått eller accentuerats inom koronarvården, och en mycket stor del av interventionerna inom den har nu akut karaktär.

De gjorda vinsterna i FRISC II kostade 15 CABG- (Coronary Artery Bypass Surgery) och 21 PTCA- (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) procedurer extra, dvs totalt 36 procedurer per 100 behandlade patienter.

Studiedesign

FRISC II hade faktoriell design med sedvanlig »fyrfältsuppläggning« där konventionell behandling med symptom- eller ischemistyrd intervention efter riskstratifiering ställdes mot programstyrd tidig utredning och intervention inom första veckan. Målsättningen var att alla invasiva procedurer skulle vara slutförda inom 7 dagar. Patienterna ran-

domiserades även till dalteparin eller placebo dubbelblindt under 90 dagar.

Resultat

Utfallet efter 1 år framgår av Tabell I. Skillnaden i mortalitet mellan grupperna 2, 3 och 4 är minimal, och det föreligger ingen statistiskt signifikant skillnad. Mellan samma grupper finns dock numerärt en viss skillnad i primära end-

points. Absolut skillnad mellan exempelvis grupp 2 och 3 var totalt 18 fall. Med χ^2 erhålls vid analys av grupperna 2, 3 och 4 ingen som helst signifikant skillnad i primära endpoints ($\chi^2=0,82$, $P=0,665$, $df=2$).

I Figur 3 i originalpublikationen förefaller det bästa utfallet upp till cirka 80 dagar föreligga för grupp 2, dvs konventionell behandling i kombination med dalteparin; därefter skär de kumulativa händelsekurvorna varandra (Figur 1).

Olika infarktkriterier

Primära endpoints omfattar död och icke letal hjärtinfarkt. De diagnostiska kriterierna för hjärtinfarkt är dock inte lika i grupperna 1 och 2 respektive 3 och 4. I de invasiva grupperna (dvs grupperna 3 och 4) krävs högre enzymnivåer för hjärtinfarkt diagnos än i de noninvasiva grupperna, och vid CABG ställdes diagnosen hjärtinfarkt endast om Q-våg registrerades.

Den numerärt något större skillnaden i primära endpoints kan alltså möjligen

Tabell I. Behandlingsresultat för de fyra subgrupperna i FRISC II-studien (totalmaterialet) med avseende på mortalitet och primära endpoints (död/icke-letal hjärtinfarkt) vid uppföljning efter 1 år.

| | Döda | | Primära endpoints | |
|---------------------------------|----------------|-------|-------------------|-------|
| | Andel, procent | Antal | Andel, procent | Antal |
| <i>Konventionell behandling</i> | | | | |
| 1. Placebo | 5,0 | 31 | 14,8 | 91 |
| 2. Dalteparin | 2,7 | 17 | 13,4 | 83 |
| <i>Tidig invasiv behandling</i> | | | | |
| 3. Placebo | 2,5 | 15 | 10,7 | 65 |
| 4. Dalteparin | 2,0 | 12 | 10,2 | 62 |

Tabell II. Konventionell behandling med placebo alternativt dalteparin (grupp 1 och 2) jämfört med de sammanslagna invasiva grupperna (grupp 3 och 4) vid uppföljning efter 1 år.

| Mortalitet | OR | 95 procents konfidensintervall | P |
|---|------|--------------------------------|-------|
| Konventionell behandling med placebo vs tidig invasiv behandling | 2,35 | 1,34–4,14 | 0,001 |
| Konventionell behandling med dalteparin vs tidig invasiv behandling | 1,25 | 0,63–2,40 | 0,47 |

förklaras av att andra, mindre sensitiva diagnoskriterier använts i den tidigt invasiva gruppen.

Vid PTCA kan en betydande del av populationen uppvisa enzymstegring tydande på myokardskada, som är korrelerad till framtida prognos [4]. CABG i FRISC II visade sig ge högre mortalitet vid tidig intervention under sjukhusperioden (1,2 procent) och vid 30 dagar (2,1 procent) jämfört med den konventionellt behandlade gruppen (0,4 respektive 1,7 procent). Sannolikheten för undervärdering av antalet hjärtinfarkter i den invasiva gruppen förefaller ha varit betydande.

Mortalitetsskillnader

Mortalitetsskillnaderna är stora mellan olika ålderskategorier vid hjärtinfarkt. Åldern är en starkt prediktiv faktor för död vid hjärtinfarkt, kanske den starkaste. 58 procent av patienterna i studien hade Troponin T $\geq 0,1$, dvs hjärtinfarkt

enligt nuvarande kriterier. Det är därför viktigt vid redovisning av infarktmortalitet att redogöra för materialets ålderssammansättning.

Exklusionskriterier

Enligt exklusionskriterierna till FRISC II skulle patienter i »advanced age (above 75 years)« exkluderas. I »Table 1« i originalpublikationen rörande baselinedata kan man dock konstatera att åldersdistributionen är 40–84 år i den invasiva gruppen och 37–83 år i den konventionellt behandlade gruppen.

Det visar sig att antalet patienter >75 år i den konventionellt behandlade gruppen uppgår till 70 i placebogruppen och till 73 i dalteparingruppen. I den tidiga invasiva gruppen är antalet 86 i placebogruppen och 83 i dalteparingruppen [B Lindahl, Uppsala, pers medd, 2002-05-08].

Mortalitet vid uppföljning efter 1 år var 17, 10, 5 respektive 4 procent, samt

primära endpoints 29, 28, 12 respektive 16 procent i grupperna 1–4.

Utfall

Utfallet korrigerat för ålderskategorin ≤ 75 år omräknat från data i originalpublikationen efter 1 år visas i Tabell III. För patienter ≤ 75 år föreligger ingen signifikant skillnad i mortalitet med tidig invasiv behandling ($\chi^2=4,95$, $P=0,18$, $df=3$). Inte heller för död och icke-letal hjärtinfarkt föreligger signifikant skillnad ($\chi^2=4,08$, $P=0,25$, $df=3$).

Mortalitetsskillnaderna i FRISC II är så pass marginella att den statistiska signifikansen försvinner om två dödsfall flyttas från den noninvasiva till den invasiva gruppen även i totalmaterialet ($\chi^2=3,81$, $P=0,051$, $df=1$). Flyttas tre dödsfall erhålls $\chi^2=2,95$, $P=0,086$.

Effekt på mortalitet och endpoints

Effekten på mortaliteten i grupperna 2, 3 och 4 kan vara uttryck för den givna antitrombotiska behandlingen i form av dalteparin i grupp 2. I grupp 3 (med hög frekvens av PTCA och stent) gavs adjuvant behandling i anslutning till ingreppet i form av abciximab åtföljt av tiklopidin under 3–4 veckor vid stentning (jämför med effekten av klopidogrel). I grupp 4 gavs samma adjuvanta behandling vid intervention åtföljd av fortsatt dalteparin.

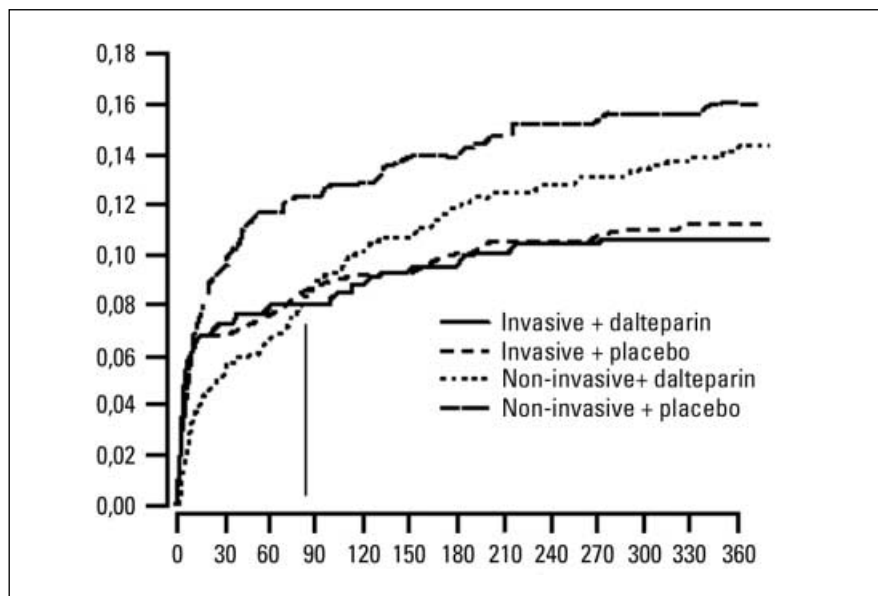
I den invasivt behandlade gruppen utfördes PTCA hos 44 procent och stenting hos 62 procent (mot 21 respektive 69 procent i den konventionellt behandlade gruppen). De invasiva procedurerna i de konventionellt behandlade grupperna 1 och 2 utfördes dock generellt senare, vilket kan förklara varför de kumulativa kurvorna för död eller hjärtinfarkt närmar sig varandra under slutet av 3-månadersperioden.

Interventioner och åtföljande antitrombotisk behandling i den konventionellt behandlade placebogruppen kan möjligen förklara det intryck av avtagande dalteparineffekt som erhålls. Reboundeffekt kan givetvis ej uteslutas ens efter 3 månaders behandling med dalteparin, men sannolikt är den antitrombotiska adjuvanta behandlingen i anslutning till PTCA skyddande mot olika typer av kardiovaskulära händelser.

Alternativ tolkning

Min tolkning av FRISC II blir att inga människoliv sparas vid tidig intervention hos patienter ≤ 75 år jämfört med konventionellt styrd riskstratifierad vård vid akuta koronarsyndrom vid uppföljning upp till 1 år, om patienterna får effektiv antitrombotisk behandling.

Behandlingen idag är mer effektiv än den behandling som patienterna i grup-



Figur 1. Sannolikhet för död eller hjärtinfarkt i de fyra subgrupperna i FRISC II-studien samt markering (vertikalt streck) för när kurvorna skär varandra för behandlingsgrupperna 2, 3 och 4 (Lancet 2000;356:9-16). (Reprinted with permission from Elsevier Science.)

Tabell III. De fyra subgrupperna i FRISC II-studien. Resultat för patienter ≤ 75 år med avseende på mortalitet och endpoints vid uppföljning efter 1 år, (med reservation för avrundningsfel).

| | Andel döda, procent | Antal | Primära endpoints, andel, procent | Antal |
|---------------------------------|---------------------|-------|-----------------------------------|-------|
| <i>Konventionell behandling</i> | | | | |
| 1. Placebo | 3,5 | 19 | 13,1 | 71 |
| 2. Dalteparin | 1,8 | 10 | 11,5 | 63 |
| <i>Tidig invasiv behandling</i> | | | | |
| 3. Placebo | 2,1 | 11 | 10,5 | 55 |
| 4. Dalteparin | 1,7 | 9 | 9,3 | 49 |

pen med konventionell behandling och placebo erhöj under FRISC II-studien. Införandet av enoxaparin [5] i kombination med klopidogrel [6] tillsammans med övrig anti-ischemisk och antitrombotisk behandling minskar sannolikt ytterligare antalet kardiovaskulära händelser.

Vid effektiv antitrombotisk behandling i akutskedet förefaller möjligheterna att reducera mortaliteten vara begränsade med tidig invasiv behandling. TACTICS-studien [7] visade inte några skillnader i mortalitet vid 6 månaders uppföljning mellan tidig invasiv behandling (3,3 procent) och konventionell behandling (3,5 procent) efter initial akutbehandling med tirofiban.

Huruvida tidig invasiv behandling kan vara av värde för patienter >75 år kan man bara spekulera om. Mortaliteten är kraftigt reducerad vid tidig invasiv behandling i FRISC II hos denna ålderskategori. Gruppen utgjorde 13 procent av totalmaterialet och stod för 35 procent av totalmortaliteten och för 21 procent av alla primära endpoints.

Det är troligt att denna grupp är tämligen heterogen med avseende på bakomliggande riskfaktorer. Stroke, som är en komplikation som bör beaktas vid intervention avseende denna ålderskategori, redovisas ej. En närmare analys av olika händelser hos denna grupp i anslutning till olika typer av interventioner i FRISC II kan vara av intresse.

Hälsoekonomiska aspekter

Hälsoekonomisk utvärdering bör med tanke på utfallet i FRISC II värdera skillnaden i kostnad mellan de behandlingsregimer som inte skiljer sig åt väsentligt i resultat, nämligen konventionell behandling med förstärkt antitrombotisk behandling och tidig invasiv regim.

Koronarvården och sjukvården i Sverige behöver tillskott av resurser. Hur resurserna skall fördelas måste dock bli föremål för en diskussion med utgångspunkt i vilka kortsiktiga och långsiktiga vinster som kan göras och till vilket pris.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:

Författaren har deltagit i en rad multicenterstudier som studerat effekten av olika preparat på bland annat akuta koronarsyndrom och trombolysstudier vid hjärtinfarkt. Studier vid akuta koronarsyndrom kan vara av relevans för den insända artikeln. Sådana studier är:

1. CURE-studien, som studerade effekten av klopidogrel omnämnd i artikeln. Studien leddes av OASIS Steering Committee och sponsrades av Sanofi och Bristol Myers Squibb.

Författaren var principal investigator vid Sundsvalls sjukhus.

2. Författaren har deltagit som principal investigator vid Sundsvalls sjukhus i den s k Guardian-studien, som studerade effekten av integrelin vid akuta koronarsyndrom. Sponsor: Schering-Plough.
3. Deltagit som principal investigator vid Sundsvalls sjukhus i den s k TRIM-studien, som studerade effekten av inogatran vid akuta koronarsyndrom. Sponsor: Astra Zeneca/Hässle.
4. Deltar som principal investigator vid Sundsvalls sjukhus i AZ-studien, som studerar effekten av tirofiban och simvastatin vid akuta koronarsyndrom. Sponsor: Merck Sharp & Dohme.
5. Deltagit som principal investigator vid Sundsvalls sjukhus i Pursuitstudien av eptifibatid vid akuta koronarsyndrom. Sponsor: Schering-Plough.

Referenser

1. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stähle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II investigators. *Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease*. *Lancet* 2000;356:9-16.
2. Yusuf S, Flatheer M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Peigas L, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to assess strategies for ischaemic syndromes) registry investigators. *Lancet* 1998;352:507-14.
3. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. 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;338:1785-92.
4. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, Sapp SK, Ellis SG. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 1996;94:1528-36.
5. Goodman SG, Cohen M, Biondzi F, Gurfinkel EP, Radley DR, Le Louer V, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE study. Efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in non-Q wave coronary events. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:693-8.
6. 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.
7. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos

LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al; TACTICS (treat angina with aggrastat and determine cost of therapy with an invasive or conservative strategy)-thrombolysis in myocardial infarction 18 investigators. 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;344:1879-87.

Lars Wallentin och medarbetare ger en kommentar till Bengt Hj Möllers artikel om FRISC II-studien på följande sidor.

Kommentar:

Evidens och hypoteser kring FRISC II-studierna

FRISC II-studierna visar att en tidig invasiv behandlingsstrategi ökar överlevnaden och minskar risken för hjärtinfarkt och symptom av angina pectoris, minskar återintagningar på sjukhus och behovet av senare revaskularisering samt förbättrar livskvaliteten vid instabil kranskärllsjukdom. Ingen medicinsk behandling har motsvarande effekter. Fortfarande finns dock fog för hypotesen att förlängd koagulationshämmande behandling kan ha tilläggsvärde. De enhälliga rekommendationerna i de nya svenska, europeiska och amerikanska riktlinjerna är att högriskpatienter med instabil kranskärllsjukdom skall behandlas med en kombination av både blodproppshämmande läkemedel och tidiga invasiva åtgärder, skriver Lars Wallentin och medförfattare i denna kommentar till Bengt Hj Möllers inlägg.

LARS WALLENTIN
 professor, överläkare, Uppsala kliniska forskningscentrum
Lars.Wallentin@ucr.uu.se

BO LAGERQVIST
 med dr, överläkare, cardiologkliniken, thoraxcentrum

ELISABETH STÅHLE
 professor, överläkare, thoraxkirurgiska kliniken, thoraxcentrum; samtliga vid Akademiska sjukhuset, Uppsala

EVA SWAHN
 docent, överläkare, kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

FRISC II-studierna genomfördes under åren 1995–1998. Den mest uppmärksammade är den invasiva studien som randomiserade 2 457 patienter till antingen en tidig invasiv eller tidig noninvasiv behandling vid instabil kranskärllsjukdom [1]. Samtliga patienter erhöj en konventionell tromboshämmande behandling med acetylsalicylsyra och minst 5 dagars lmw heparinbehandling med dalteparin. Därutöver randomiserades patienterna inom såväl den invasiva som noninvasiva armen till antingen uppföljande behandling med 3 månaders Dalteparin eller motsvarande placebo. Den andra av FRISC II-studierna var

den medikamentella studien, i vilken endast inkluderades patienter som randomiserats eller som av inkluderande läkare – på grund av kontraindikationer mot tidig invasiv behandling eller inklusion sedan invasivstudien avslutats – hänvisats till noninvasiv behandling [2]. Till FRISC IIs medicinska studie randomiserades 2 250 patienter, varav 54 procent ingick i den noninvasiva armen av FRISC II-invasivstudien.

Båda studierna hade identiska inklusionskriterier i form av bröstsmärta samt objektiva tecken på ischemi i form av ST-sänkning eller T-negativitet eller förhöjning av biokemiska infarktmarkörer. Båda studierna hade som huvudsakliga exklusionskriterier omedelbart behov av reperfusionbehandling, ökad blödningsrisk, nedsatt njurfunktion eller annan allvarlig kardiell eller extrakardiell sjukdom.

Slutmätpunkter

Primära endpoints (slutmätpunkter) i båda studierna var död eller hjärtinfarkt; avseende den medicinska studien efter 3 månader och invasivstudien efter 6 månader. Sekundära endpoints var de enskilda komponenterna av den primära endpoint samt, avseende medicinska studien, motsvarande händelser efter 6 månader och, för den invasiva studien, motsvarande händelser efter 12 och 24 månader. Dessutom utvärderades för

Tabell I. Primär end point (död eller hjärtinfarkt) vid jämförelse mellan grupperna randomiserade till tidig invasiv (n=1 222) eller tidig noninvasiv behandling (n=1 235) i FRISC II-invasivstudien.

| | Invasiv | | Noninvasiv | | Riskratio (95 procents konfidensintervall) | P |
|---|---------|----------------|------------|----------------|--|-------|
| | Antal | Andel, procent | Antal | Andel, procent | | |
| <i>6 månader (primär frågeställning)</i> | | | | | | |
| Alla patienter | 113 | 9,4 | 148 | 12,1 | 0,78 (0,62–0,98) | 0,031 |
| <i>Subgrupper</i> | | | | | | |
| Dalteparin 5 dagar + placebo | 58 | 9,7 | 78 | 12,8 | 0,75 (0,55–1,04) | |
| Dalteparin 3 månader | 55 | 9,1 | 70 | 11,3 | 0,80 (0,57–1,12) | |
| <i>12 månader (sekundär frågeställning)</i> | | | | | | |
| Alla patienter | 127 | 10,4 | 174 | 14,1 | 0,74 (0,60–0,92) | 0,005 |
| <i>Subgrupper</i> | | | | | | |
| Dalteparin 5 dagar + placebo | 65 | 10,7 | 91 | 14,8 | 0,72 (0,53–0,97) | |
| Dalteparin 3 månader | 62 | 10,2 | 83 | 13,4 | 0,76 (0,56–1,04) | |

Tabell II. Sekundär konfirmerande end point (död) vid jämförelse mellan grupperna randomiserade till tidig invasiv (n=1 222) eller tidig noninvasiv behandling (n=1 235) i FRISC II-invasivstudien.

| | Invasiv | | Noninvasiv | | Riskratio (95 procents konfidensintervall) | P |
|--|---------|----------------|------------|----------------|--|-------|
| | Antal | Andel, procent | Antal | Andel, procent | | |
| <i>6 månader (tidpunkt för primär endpoint)</i> | | | | | | |
| Alla patienter | 23 | 1,9 | 36 | 2,9 | 0,65 (0,39–1,09) | 0,10 |
| <i>12 månader (tidpunkt för sekundär endpoint)</i> | | | | | | |
| Alla patienter | 27 | 2,2 | 48 | 3,9 | 0,57 (0,36–0,90) | 0,016 |
| <i>Subgrupper</i> | | | | | | |
| Dalteparin 5 dagar + placebo | 15 | 2,5 | 31 | 5,0 | 0,49 (0,26–0,89) | |
| Dalteparin 3 månader | 12 | 2,0 | 17 | 2,7 | 0,72 (0,34–1,49) | |

båda studierna effekterna på symtom, behov av mediciner, återintagning på sjukhus, behov av senare revaskularisering samt livskvalitet och kostnadseffektivitet.

De diagnostiska kriterierna för hjärtinfarkt var naturligtvis identiska i samtliga randomiserade grupper. Definitionen för hjärtinfarkt i samband med PTCA och CABG var också identiska för alla patienter. De kriterier som användes för »spontan« respektive procedurrelaterad hjärtinfarkt var samma som i andra studier och som rekommenderas i internationella riktlinjer.

Evidens från FRISC II-invasivstudien

Den primära frågeställningen för invasivstudien var att påvisa effekten av en tidig invasiv behandling på kombinationen hjärtinfarkt eller död efter 6 månader. Som framgår av Tabell I och Tabell II påvisades en signifikant 22-procentig relativ minskning av denna händelse i den invasiva gruppen. Det fanns inga indikatorer på heterogenitet avseende sänkningen av de båda nyckelhändelserna och ej heller mellan de båda subgrupperna med och utan långtidsdalteparinbehandling [1].

Vid uppföljning efter 12 månader kunde en kvarstående effekt för den primära endpoint konfirmeras med en 26-procentig sänkning av död och hjärtinfarkt (Tabell I, Tabell II). Även vid det-

ta tillfälle fanns inga tecken på heterogenitet och alltså ingen indikation på skillnad avseende minskningen i endera av de två nyckelhändelserna eller i subgruppen med korttids- eller långtidsdalteparinbehandling [3].

Därutöver påvisades en symtomlindring med 30–50 procents minskning av symtom av angina pectoris, minskning av läkemedelsbehov för kärlkramp, minskat behov av återintagning på sjukhus, minskat behov av sen revaskularisering samt en förbättrad livskvalitet [1, 3].

Avsaknad av evidens i medicinska studien

Huvudfrågeställningen i FRISC IIs medicinska studie var möjligheten att minska återinsjuknande i kombinationen av hjärtinfarkt eller död under 3 månaders långtidsbehandling med dalteparin hos primärt noninvasivt behandlade patienter med instabil kranskärslssjukdom. Hela studien sponsrades därför av Pharmacia AB. Det förtjänar särskilt att påpekas att varken den invasiva eller den medicinska studien hade varit möjlig att genomföra utan detta ekonomiska stöd.

Som framgår av Tabell III kunde den medicinska studien ej bekräfta hypotesen att 3 månaders förlängd dalteparinbehandling minskar risken för död eller återinsjuknande i hjärtinfarkt [2].

I det noninvasiva materialet som ingick i den medicinska studien fanns ing-

en indikation på någon kvarstående effekt av långtidsdalteparinbehandling vid den sista uppföljningstidpunkten efter 6 månader. Studien har dock ej helt avvisat möjligheten av att det ändå kan finnas en effekt av långvarig koagulationshämmande behandling.

I studien påvisades flera indikationer på en gynnsam effekt av behandlingen genom signifikant minskning av kombinationen hjärtinfarkt och död vid uppföljning efter 6 veckor, vilken dock ej kvarstod som signifikant efter 3 månader. Det fanns också en större relativ reduktion i död än i hjärtinfarkt, även om denna minskning i sig ej var signifikant.

Dessutom förelåg en större effekt hos patienter med förhöjt troponin vid ankomsten till sjukhus än hos patienter utan troponinförhöjning. Långtids dalteparinbehandling reducerade också trippelkombinationen av död, hjärtinfarkt eller behov av revaskularisering [2].

Avsaknaden av effekt på den primära endpoint gör dock att bevis saknas för att långtidsbehandling med dalteparin hos noninvasivt behandlade patienter med instabil kranskärslssjukdom har någon bestående effekt. Ingen annan studie har heller kunnat påvisa att långtidsbehandling med lmw heparin har några gynnsamma effekter. Långtidsbehandling med dalteparin finns därför i dagsläget inte som någon behandlingsrekommendation.

Resultat i subgrupper

De evidens som kan erhållas från en klinisk prövning måste baseras på i förväg uppställda frågeställningar. I studier av begränsad storlek och med begränsad styrka – såsom FRISC II-studierna – är de enda pålitliga statistiska testen de som avser den primära frågeställningen.

Om den primära frågeställningen utfaller positivt kan man tillåta sig att bedöma om behandlingseffekten kvarstår, förstärks eller försvagas vid långtidsuppföljning, om effekten ter sig homo-

Tabell III. Primär end point (död eller hjärtinfarkt) vid jämförelse mellan grupperna randomiserade till 3 månaders dalteparinbehandling (n=1 129) jämfört med 5–7 dygns dalteparinbehandling följt av 3 månader placebo (n=1 121) under hela uppföljningstiden i FRISC IIs medicinska studie.

| | Dalteparin | | Placebo | | Riskratio (95 procents konfidensintervall) | P |
|-----------|------------|----------------|---------|----------------|--|------|
| | Antal | Andel, procent | Antal | Andel, procent | | |
| 3 månader | 113 | 10,0 | 126 | 11,2 | 0,89 (0,70–1,13) | 0,34 |
| 6 månader | 148 | 13,3 | 145 | 13,1 | 1,01 (0,82–1,25) | 0,93 |

gen avseende olika komponenter av en sammansatt endpoint och avseende andra effekter på den behandlade sjukdomen. Dessutom kan man undersöka om behandlingssvaret ter sig homogent inom i förväg definierade subgrupper.

Effekten av tidig invasiv behandling

I FRISC II-invasivstudien kunde vi statistiskt säkerställa att tidig invasiv behandling minskar kombinationen av hjärtinfarkt och död och att effekten sågs avseende båda komponenterna, dvs behandlingen ökade överlevnaden och minskade risken för återinsjuknande i hjärtinfarkt.

Inom i förväg definierade subgrupper av rimlig storlek kunde vi visa att effekten ej var homogen. Effekten var bl a större hos män än hos kvinnor, större i högre än i lägre ålder, större vid ST-sänkning i ankomst-EKG och större vid förhöjning av troponin eller inflammationsmarkör i serum vid ankomsten till sjukhus [1, 3-5].

Patienter som har största nyttan

På grundval av en multivariat analys har vi därför tagit fram en riskgradering och visat att patienter med tre av följande riskfaktorer – ålder över 70 år, manligt kön, diabetes, tidigare hjärtinfarkt, ST-sänkning vid ankomsten, troponinstegring vid ankomsten, förhöjd inflammationsmarkör (CRP eller interleukin 6) vid ankomsten – har den största nyttan av behandlingen avseende ökning i överlevnad och minskning av risken för hjärtinfarkt [4-6].

Några presentationer av retrospektivt identifierade små subgrupper eller eventuella effekter av exklusion av vissa patienter har vi inte gjort eftersom sådana manövrer helt saknar värde. Förekomst av heterogenitet i subgrupper av materialet bör baseras på om riskratio pekar i samma riktning som huvudresultatet. Vid sådana subgruppsanalyser kommer konfidensintervallet för riskratio ofta att passera 1,0 (och signifikansnivån för subgruppsanalyser att visa $P > 0,05$), vilket illustrerar att tolkningen avseende subgrupper är osäker. Så länge som subgruppens riskratio pekar i samma riktning som huvudresultatet, och så länge dess konfidensintervall ej skiljer sig från resten av materialet, är den säkraste slutsatsen att subgruppens resultat ej skiljer sig från huvudresultatet.

Hälsoekonomiska utvärderingar i FRISC II

De hälsoekonomiska utvärderingarna i FRISC II är prospektivt planerade. De kostnad-effekt-analyser som gjorts och planerats baseras på de studiegrupper som definierats i studieprotokollet [7]. Marginella kostnad-effekt-analyser är

ej meningsfulla i de fall behandlingseffekter saknas. Därför kan exempelvis någon kostnad-effekt-kvot ej redovisas för 3 månaders långtidsbehandling i den medicinska delen av FRISC II.

Slutsatser av FRISC II

FRISC II-studierna visar att en tidig invasiv behandlingsstrategi ökar överlevnaden, minskar risken för återinsjuknande i hjärtinfarkt, minskar besvär och behov av medicinsk behandling av angina pectoris, minskar behovet av återtagning på sjukhus, minskar behovet av sen revaskularisering och förbättrar livskvaliteten vid instabil kranskärslssjukdom [1, 3].

Ingen medicinsk behandling eller behandlingskombination har visats ge motsvarande resultat. Effekterna av invasiv behandling måste också jämföras med dagens rutinbehandling, som är trombocythämning med acetylsalicylsyra samt 3-8 dagars lmw heparin, dvs den behandling som användes i placeboarmen av FRISC II.

Detta betyder att resultatet av en tidig invasiv behandling i dagens verklighet kan vara bättre än vad som påvisades i FRISC II-invasivstudien, eftersom hälften av de patienter som randomiserades till noninvasiv behandling hade en experimentell behandling som kan ha minskat risken för återinsjuknande. Vinsterna med tidig invasiv behandling har också senare konfirmerats i TACTIC-TIMI18-studien [8] och i den nyligen presenterade observationsstudien från RIKS-HIA-materialet 1995-1998 [9].

Efter FRISC IIs medicinska studie finns fortfarande visst fog för en hypotes att en mer effektiv långtidsbehandling med koagulationshämmare kan ha tilläggsvärde. Ett flertal av forskarna inom FRISC II-studien har därför arbetat vidare på detta koncept och återkommer med nya resultat under år 2003.

Vår uppfattning är dock att den framtida behandlingen hos högriskpatienter med instabil kranskärslssjukdom förblir en kombination av både tidig invasiv behandling och blodproppshämmande läkemedelsbehandling. Detta är också de enhälliga rekommendationerna i de nya svenska, europeiska och amerikanska riktlinjerna för behandling av instabil kranskärslssjukdom [6, 10, 11].

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. 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 ar-

tery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354:708-15.

2. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:701-7.
3. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Ståhle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. Lancet* 2000;356:9-16.
4. Diderholm E, Andrén B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, et al and the FRISC II Investigators. The prognostic and therapeutic implications of increased Troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease – the FRISC II invasive Troponin T-ECG sub-study. *Am Heart J* 2002;143:760-7.
5. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001;286:2107-13.
6. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård av kranskärslssjukdom. Stockholm: Socialstyrelsen; 2001.
7. Janzon M, Levin LA, Swahn E. Cost-effectiveness of an invasive strategy in unstable coronary artery disease; results from the FRISC II invasive trial. The Fast Revascularisation during InStability in coronary artery disease. *Eur Heart J* 2002;23:31-40.
8. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. 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;344:1879-87.
9. Stenstrand U, Wallentin L for the RIKS-HIA register. Influence of early revascularisation on 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction – experiences from a large prospective cohort. *Lancet* 2002;359:1805-11.
10. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1406-32. Updated version *Eur Heart J* 2002 (in press).
11. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the management of patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. www.acc.org; www.americanheart.org