

Fler patienter med stabil angina bör behandlas med PCI



ULF STENESTRAND, docent, överläkare, kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset i

Linköping
ulf.stenestrand@riks-hia.se

Att instabil angina ska behandlas med revaskularisering med perkutan koronarintervention (PCI) eller bypass-kirurgi (CABG, coronary artery bypass graft) är ett väl accepterat faktum och förespråkas i både internationella och nationella riktlinjer för kranskärlsjukvård. Såväl instabil som stabil angina orsakas ju av förträngning av hjärtats kranskärl, men i det första fallet finns tecken på snabb symtomprogress, förändringar på vilo-EKG eller läckage av hjärtmarkörer som indikerar att förträngningen utgörs av ett instabilt plack (kolesterolinlagringarna täcks av en tunn fibrös kapsel, som lätt kan brista och orsaka trombocyttaggregation). Stabil angina saknar samtliga dessa variabler och ger endast symtom i samband med fysisk ansträngning (tjock kapsel med mer glatta muskelceller, vilket gör risken för ruptur mindre).

Bör även patienter med stabil angina pectoris revaskulariseras eller räcker det med optimal farmakologisk behandling? Vid utvärdering av olika terapialternativ i modern sjukvård måste alltid säkerhet, symtomlindring och kostnadseffektivitet vägas in.

COURAGE-studiens huvudresultat

COURAGE (Clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation), som jämförde enbart farmakologisk optimal medicinsk terapi (OMT) med OMT kombinerat med PCI initialt visade i sitt huvudresultat att det inte var någon skillnad i död, hjärtinfarkt eller stroke mellan grupperna då de följts i snitt 4,6 år (20,0 vs 19,5 procent; $P=0,62$). Vid studiestart hade en tredjedel av patienterna angina flera gånger per vecka, en tredjedel cirka en gång per vecka och sista tredjedelen mer sällan eller aldrig. Alla patienter hade inducerbar ischemi mätt med EKG vid stresstest. Den optimala medicinska terapin var minst sagt rigorös (nedan anges inom parentes andel läkemedel i Sverige vid utskrivning av patienter från sjukhus år 2007 med stabil angina).

Patienterna hade vid femårskontrollen ACE-hämmare/angiotensinreceptorblockerare (ARB) i 78 procent (57 procent), statin i 95 procent (75 procent), övrig lipidsänkare i 54 procent (4 procent), ASA i 95 procent (84 procent), betablockad i 86 procent (81 procent), kalciumhämmare i 52 procent (29 procent) och långverkande nitroglycerin i 57 procent av fallen (47 procent). Efter fem år var medianvärdet för LDL 1,86



mmol/l, vilket kan jämföras med de svenska rekommendationerna om ett målvärde under 2,5 mmol/l. Medianblodtrycket i studien var välreglerat 122/70 mm Hg. Patienterna fick även rådgivning avseende kost, motion, rökavvänjning, glykemisk kontroll och vikttnedgång.

Betänkligheter med studien

COURAGE liksom tidigare studier har selekterat studiepatienterna genom att göra kranskärlsröntgen först. Kartläggning av kranskärlssjukdomens utbredning är ju inget fel i sig om man inkluderat merparten av de patienter man screenat för inklusion. Problemet är att man bedömde 35 539 patienter men endast 3 071 (8,6 procent) uppfyllde kraven, och av dessa deltog slutligen 2 287 (6,4 procent) i studien. Om huvudstamsstenos, restenos eller i övrigt ogynnsam kranskärlssjukdom förelåg kunde patienten inte inkluderas.

Om man följer studiens resultat måste man som läkare först utföra kranskärlsröntgen för att veta om det är rimligt och etiskt att överväga OMT enbart och avstå från PCI. Vänskärmarfunktionen måste också bedömas och utfalla normal för att studieresultatet ska kunna tillämpas. För den stora majoriteten, över nio av tio patienter, som man trodde skulle vara lämpliga för enbart OMT kan man inte tillämpa studieresultatet, då de inte kunde inkluderas i studien.

Redan efter tre månader hade 21 procent av OMT-patienterna fått revaskulariseringsbehandling, och i slutet av studien var denna siffra 32,6 procent. Eftersom resultaten jämförs enligt vad patienterna först randomiserats till innebär det att var tredje patient som ingick i OMT-gruppen fick revaskularisering innan studien var avslutad, och det är ju föga förvånande att denna tredjedel hade samma resultat som de som fick PCI från början.

Fler tveksamheter kring studien kan noteras. COURAGE drevs av delvis samma grupp som genomförde VANQWISH-studien (Veterans Affairs non-Q-wave infarction strategies in hospital) vid instabil angina. Den studien kom till slutsatsen att man inte skulle revaskularisera instabil angina tidigt i sjukdomsförloppet. Jag har redan i inledningen nämnt att detta går stick i stäv med den kunskap som finns i dag, och studiens missvisande resultat förklarades av att en stor andel patienter fick byta över till revaskularisering och att kranskärlsinslagningen hade dåliga resultat. En förklaring till den sämre lyckandefrekvensen angavs vara att det var Veterans Affairs-sjukhus som ingick i studien, vilka ofta klassas som något lägre i kvalitet. Liksom i den förra studien har man i COURAGE hög misslyckandefrekvens, 11 procent vid PCI, och många deltagande sjukhus tillhör just Veterans Affairs. I Sve-

■ SAMMANFATTAT

Av COURAGE-studien kan man dra slutsatsen att det är rimligt att överväga enbart livsstilsmodifiering och rigorös farmakologisk behandling av stabil angina – under särskilda förutsättningar.

COURAGE-studien visar att även hos patienter med stabil angina som behandlas optimalt utgör ischemi som omfattar >5 procent av myokardiet ökad risk för död eller hjärtinfarkt.

rige ligger misslyckandena på 5 procent av alla stenoser man försökte åtgärda de senaste två åren, kan man notera i SCAAR, Svenska koronarangiografi- och angioplastikregistret (inga svåra stenoser eller ocklusioner undantagna, vilka man däremot uteslöt i COURAGE). Dessutom hade man generösa gränser för lyckad PCI, där en reststenos <50 procent ansågs som lyckat resultat – en svensk PCI-operatör skulle knappast känna sig nöjd med ett dylikt resultat, än mindre kalla det lyckat. De tveksamma PCI-ingreppen ökar risken för utebliven symtomlindring och för komplikationer på lång sikt i form av reststenos. I FRISC-II-studien ledde de goda resultaten vid kranskärlsangiografi i Skandinavien till fördel för tidig revaskularisering, i motsats till resultaten i VANQWISH. Hur COURAGE skulle utfallit om samma goda kvalitet hållits som vid PCI i Sverige kan vi bara spekulera över.

I en substudie till COURAGE undersökte man ischemireduktionen i myokardiet mellan undersökning vid inklusionen och 6–18 månader senare med hjälp av myokardskintigrafi i vila och efter arbete. I denna grupp (n = 314) kunde man se en signifikant reduktion av ischemi hos PCI-behandlade patienter – 33 procent vs 19 procent med enbart OMT (P = 0,0004) – och särskilt hos patienter med moderat (5–9 procent av myokardiet) ischemi till uttalad (≥ 10 procent av myokardiet) ischemi (78 vs 52 procent; P = 0,007). Dessutom noterade man att de patienter vars ischemi i myokardiet reducerats efter behandling hade signifikant lägre risk för död eller hjärtinfarkt (P = 0,037), särskilt om de hade moderat eller uttalad ischemi vid inklusionen (16,2 vs 34,0 procent; P = 0,001).

Hos dem utan kvarstående ischemi vid den andra undersökningen var den framtida risken för hjärtinfarkt eller död 0 procent, medan de som fortfarande hade ischemi i minst 10 procent av myokardiet hade en risk på 39 procent. Således visar COURAGE-studien att ett ischemiskt myokard utgör risk för infarkt och död hos patienter med stabil angina, även om de behandlas så optimalt som det någonsin går med farmakologisk behandling, vilket var fallet i studien.

COURAGE:s livskvalitetsstudie fann att OMT signifikant förbättrade livskvaliteten men att PCI hade signifikant (P < 0,001) bättre effekt på livskvalitet och symtomlindring de första två åren hos samtliga patienter och särskilt hos dem med svårare angina. Efter tre år var skillnaden mellan grupperna uttraderad.

Jämförelse med Sverige

85 procent av all PCI i USA utförs på stabil angina pectoris, medan siffran var 23 procent i Sverige år 2007. 10 procent av alla 36 878 angiografier som gjordes under 2007 resulterade i PCI på indikationen stabil angina. I COURAGE-studien inkluderades 43 procent med Canadian Cardiology Society (CCS)-klass 0–1, och i Sverige utgör denna population 7 procent av patienter med stabil angina som erhåller PCI, dvs 1,6 procent av alla PCI som utförs. Hos dem med stabil angina som inkluderades i Riks-HIA utfördes kranskärlsröntgen i 18 procent och PCI i 6 procent av fallen år 2007. Baserat på dessa siffror ter sig rubriken i Dagens Medicin (24 september 2008) avseende COURAGE-studien, »PCI görs för ofta i Sverige«, klart felaktig. De hälsoekonomiska resultaten har ännu inte publicerats från COURAGE. Hälsoekonomin från FRISC-II-studien visade en hälsoekonomisk vinst med tidig revaskularisering vid instabil kranskärlssjukdom.

PCI görs inte för ofta i Sverige

Vid stabil angina pectoris har revaskularisering som främsta uppgift att reducera symtomen, och det är endast vid huvudstamsstenos, proximal LAD-sjuka eller avancerad trekärls-

FAKTA 1. Behandling av stabil angina enligt COURAGE

Enbart livsstilsmodifiering och optimal farmakologisk behandling (OMT) kan övervägas när

- instabil angina uteslutits
- koronarangiografi uteslutit allvarliga stenoser (bl a huvudstamsstenos eller tät proximal LAD-stenos)
- normal vänsterkammarfunktion påvisats
- rigorös optimal farmakologisk behandling kan upprätthållas under flera år
- myokardskintigrafi påvisat ischemi inom ett område som utgör <5 procent totalt av myokardiet om man vill undvika ökad risk för död och hjärtinfarkt

- patienten kan acceptera lite lägre livskvalitet under de två första åren jämfört med PCI tills symtom och livskvalitet når samma nivå hos OMT-behandlade efter tre år som hos PCI-behandlade
- man är beredd på att utföra PCI i en tredjedel av fallen (redan inom tre månader hos 21 procent)
- man är medveten om att terapin är mest framgångsrik för dem som inte har anginasymtom eller som har angina klass 1 (mindre framgångsrikt vid klass 2–3; klass 4 var utesluten i studien)

»85 procent av all PCI i USA utförs på stabil angina pectoris, medan siffran var 23 procent i Sverige år 2007.«

sjuka som revaskularisering förbättrar prognosen, enligt tidigare studier. Resultaten av COURAGE-studien där allvarlig kranskärlssjukdom uteslutits är därför inte förvånande: ingen skillnad i död och hjärtinfarkt men bättre symtomlindring de två första åren med PCI. Lindrig stabil angina pectoris kan efter ordentlig utredning behandlas med enbart optimal farmakologisk behandling utan att tulla på säkerheten, och det är också så vi hanterar majoriteten av patienterna i Sverige.

Ett nytt spännande fynd är dock att COURAGE-studien påvisar att även hos patienter med stabil angina som behandlas optimalt utgör ischemi som omfattar >5 procent av myokardiet ökad risk för död eller hjärtinfarkt. Kanske ger det en renässans för myokardskintigrafi och utrymme för studier på nya tekniker som magnetresonanstomografi för att kvantifiera ischemi inför beslut om eventuell revaskularisering hos patienter med stabil angina pectoris.

PCI görs inte för ofta i Sverige, utan det lutar snarare mot att fler patienter med stabil angina pectoris borde behandlas med PCI, inte bara för att få omedelbar symtomlindring utan kanske även i prognostiskt hänseende.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503-16.
2. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008;117(10):1283-91.
3. Peterson ED, Rumsfeld JS. Finding the courage to reconsider medical therapy for stable angina. *N Engl J Med.* 2008;359(7):751-3.
4. Stenstrand U, Wallentin L, Lindahl B, Tydén P, Hambraeus K, James S, et al. Årsrapport 2007 för Riks-HIA, SEPHIA och SCAAR. 2008. <http://www.riks-hia.se>