

Behandling af stabil iskæmisk hjertesygdom: medicin, ballon eller kirurgi?

Overlæge Hans Mickley, reservelæge Tina Svenstrup Poulsen, professor Poul Flemming Højlund-Carlson & overlæge Lars Ib Andersen

Odense Universitetshospital, Kardiologisk Afdeling B, Nuklearmedicinsk Afdeling og Thorax-kirurgisk Afdeling T

Indtil for ca. 35 år siden var behandlingen af angina pectoris (AP) alene medicinsk. I 1968 blev teknikken ved bypasskirurgi (CABG) beskrevet, og ti år senere forelå den første artikel om ballondilatation af en koronarstenose (PTCA). I det seneste årti er der sket yderligere udvikling af de invasive, revaskulariserende indgreb. Med denne artikel ønsker vi at give en status over behandling af stabil iskæmisk hjertesygdom (IHS). Behandling af ustabil IHS vil ikke blive belyst.

Medicin versus CABG

Antiiskæmiske medikamenter omfatter nitrater, betablokkere, calciumantagonister og kaliumkanalåbnere. Disse lægemidler kan afhjælpe AP, men der foreligger ikke studier, der har haft styrke til, at man kunne vurdere den prognostiske effekt over for placebo. I 1994 offentliggjordes en metaanalyse, hvor man sammenlignede medicinsk behandling med CABG [1]. Patientantallet var 2.649, hvoraf ca. 60% havde hovedstammestenoze eller 3-karsygdom, mens 80% havde normal venstre ventrikel-funktion. Analysen viste, at CABG kun medførte forbedret overlevelse hos patienter med hovedstammestenoze og/eller 3-karsygdom.

Medicin versus PTCA

I en nyere metaanalyse af medicinsk behandling versus PTCA har man systematisk gennemgået seks studier fra perioden 1979-1998 omfattende i alt 1.904 patienter [2]. Endepunkterne var død, ikkeletalt myokardieinfarkt (MI), behov for revaskularisering og graden af AP efter 28 måneders opfølgning. Resultatet var, at PTCA medførte mindre AP, men et øget behov for CABG. Endelig fandtes en tendens til højere forekomst af både død og ikkeletalt MI i PTCA-armen (Figur 1). Det skal understreges, at analysen omfattede lavrisikopatienter med mild AP, normal til let nedsat venstre ventrikel-funktion og overvejende 1-2-karsygdom. Toårmortaliteten var blot 1,4%.

PTCA ± stent versus CABG

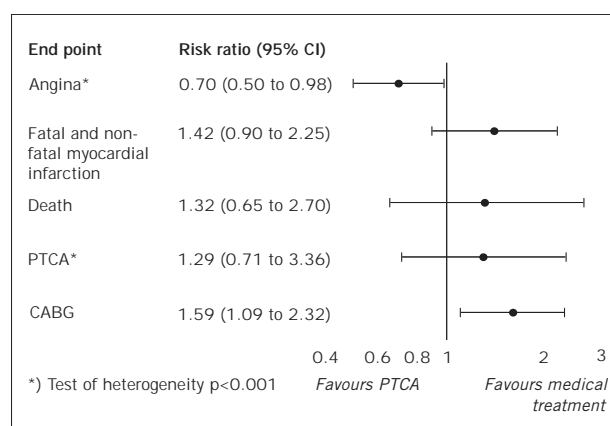
I en metaanalyse fra 1995 blev der inkluderet 3.371 patienter, hvoraf knap 80% havde flerkarsygdom [3]. Efter gennemsnitlig 2,7 års opfølgning fandtes der ingen forskel i forekomst af død

eller MI mellem patienter, som blev behandlet med PTCA uden stent, og patienter, som gennemgik CABG. Behovet for nye invasive indgreb i det første år var imidlertid ti gange større efter PTCA (33,7%) end efter CABG (3,3%). BARI-undersøgelsens syvårsopfølgingsdata blev publiceret i 2000 [4]. I studiet inkluderede man 1.829 patienter med flerkarsygdom – heraf 64% med ustabil AP – og konstaterede en beskedent reduceret mortalitet ved brug af CABG versus brug af PTCA. Hos patienter med diabetes var den prognostiske gevinst ved CABG imidlertid signifikant.

PTCA-data i disse ældre studier er baseret på isoleret ballonbehandling. Siden er der tilkommet stent, og i løbet af 1990'erne har brug af disse reduceret forekomsten af tidlig restenose fra 35-50% til 20-25%. I ARTS-studiet blev 1.205 patienter med flerkarsygdom randomiseret til stent versus CABG. Efter et år var der ingen forskel, hvad angik død, akut MI eller apopleksi, men behovet for nye revaskulariseringer var signifikant lavere hos CABG-opererede (3,8%) end hos stentbehandlede (21%) [5]. Ca. 35% havde ustabil AP ved inklusionen, men efter et år var der ingen forskel i restenosefrekvens hos patienter med ustabil respektive stabil AP. I SoS-studiet inkluderede man 988 flerkarsyge patienter, der blev allokeret til stent eller CABG [6]. Efter to år var raten af nye revaskulariseringer efter stent 21% mod 6% i CABG-gruppen [Figur 2]. Endelig fandtes der en lavere mortalitet ved CABG end ved stentbehandling (1,6% versus 4,6%) ($p < 0,01$) [6].

Medicin versus PTCA versus CABG

MASS-studiet er det eneste, hvor man i et prospektivt, rando-



Figur 1. Pooled risk ratios for various end points from six randomised controlled trials comparing percutaneous transluminal coronary angioplasty (PCTA) with medical treatment in patients with non-acute coronary heart disease; (CABG): coronary artery bypass grafting; $n = 953$ for PCTA and 951 for medical treatment). Printed with permission from BMJ [2].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

- Patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom har generelt en god prognose.
- Bypasskirurgi (CABG) forlænger liv hos patienter, som har hovedstammestenoze og/eller 3-karsygdom, specielt ved samtidig nedsat venstre ventrikel-funktion og/eller diabetes.
- Hos de resterende patienter medfører behandling – det være sig medicinsk, ballondilatation af koronarstenose (PTCA) eller CABG – alene symptomlindring.

miseret design har sammenlignet effekten af alle tre behandlinger. Undersøgelsen inkluderede 214 patienter med stabil AP, normal venstre ventrikel-funktion og svær, proksimal stenose i venstre koronararteries anteriore descenderende gren. Patienterne blev allokeret til: 1) medicinsk behandling, 2) PTCA uden stent eller 3) CABG med venstre arteria mammaria som graft [7]. Efter fem år var forekomsten af død, akut MI og nye invasive indgreb: medicin 24%, PTCA 40% og CABG 9%. Der var ingen forskel i forekomsten af hjertedød og MI i de tre grupper. Patientantallet i MASS-studiet var beskedent, men budskabet er klart: Patienter med stabil IHS og svær 1-karsygdom har en god prognose med en årlig risiko for hjertedød eller akut MI på 1-2% uanset behandling. Den mest holdbare symptomatiske effekt opnås ved CABG og brug af arterielle grafter.

Randomiserede undersøgelser, hvor man har sammenlignet langtidseffekten af medicinsk behandling, PTCA og CABG hos patienter med 1-karsygdom foreligger ikke. I et nyere, ikke-randomiseret studie [8] har man gjort et estimat ved at sammenholde egne tiårserfaringer efter PTCA med tiårsofølgingsdata fra CASS-studiet, hvor patienterne blev behandlet medicinsk eller med CABG. Ved hjælp af dette design har man belyst det kliniske forløb i følgende tre grupper: 438 PTCA-patienter, 259 CABG-patienter og 254 medicinsk behandlede patienter, alle med 1-karsygdom. Prognosen var god med samme tiårsoverlevelse i alle tre grupper: henholdsvis 86%, 85% og 82%, ligesom forekomsten af MI var sammenlignelig.

Perspektiver

Generelt

Det kommer utvivlsomt bag på mange, at invasive indgreb ikke er mere effektive, hvad angår forebyggelse af akut MI eller hjertedød. Trods udbredt anvendelse er der således ikke videnskabeligt belæg for, at PTCA i højere grad forlænger liv end medicinsk behandling hos patienter med stabil IHS. Med vores nuværende viden om mekanismen ved det akutte MI er denne kendsgerning ikke så overraskende endda. Fra studier, hvor man har foretaget gentagne koronarangiografier, vides det, at et akut MI i to tredjedele af tilfældene er et resultat af kransåreforandringer, som forud var hæmodynamisk ubety-

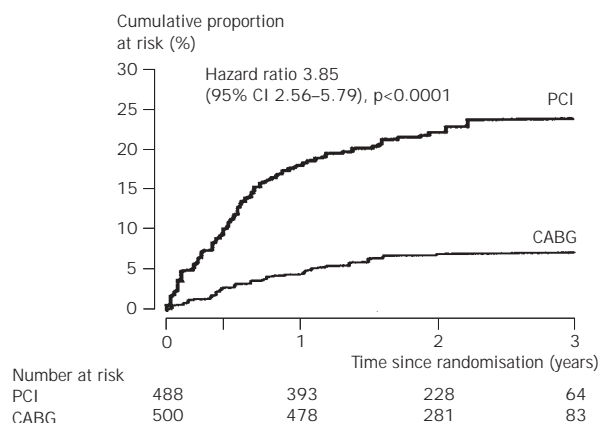
delige (stenose <50%), og derfor aldrig ville være et mål for ballondilatation. Det er således ikke muligt ud fra en koronarangiografi at forudsige, hvor i karrene en fremtidig okklusion vil ramme. Omvendt viser man i nyere studier, at en aggressiv statinbehandling kan modificere koronarforandringer i gunstig retning, således at risikoen for pludselig plaqueruptur og dermed akut MI reduceres [9].

Når man sammenligner PTCA med CABG springer en række forskelligheder i øjnene. Fordelene ved PTCA omfatter metodens lette tilgængelighed, undgåelse af generel anæstesi, torakotomi og ekstrakorporal cirkulation. Sandsynligheden for cerebrale komplikationer og en længerevarende rekonvalescensperiode er lille. Ulemperne ved PTCA er en relativt høj forekomst af restenoser og metodens utilstrækkelighed ved udbredte karforandringer. Den nyeste udvikling omfatter coatede stent, med hvilke man kan reducere restenosefrekvensen, men studier med >1 års opfølgning afventes. Styrken ved CABG er metodens holdbarhed og den potentielt mere komplette revaskularisering. Øget brug af CABG på bankende hjerte (*off-pump*) og anvendelse af flere arterielle grafter kan få gunstig betydning for forløb og prognose.

En række begrænsninger ved de refererede undersøgelser skal pointeres. I flertallet har man ekskluderet højrisikopatienter, og antallet af inkluderede er begrænset. AP er oftest ikke defineret eller graderet, og i hovedparten af studierne er det ikke præciseret, hvilken supplerende medicinsk behandling, der er givet. Dette gælder især prognoseforbedrende behandling med antitrombotiske og lipidsænkende lægemidler. Endelig er opfølgningstiden i flertallet af studierne relativt kort.

Praktiske perspektiver

Patienter med stabil IHS har generelt en god prognose. CABG forlænger liv hos patienter med hovedstammestenoze og 3-karsygdom, specielt ved samtidig nedsat venstre ventrikel-funktion og/eller diabetes. Hos øvrige patienter synes mortalitet og forekomst af ikke-talet MI at være upåvirkelig af behandlingsvalget. Specielt hos patienter med 1-karsygdom er



Figur 2. Cumulative risk of repeat revascularisation. Printed with permission from Lancet [6].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

»den rigtigste« behandling diskutabel. Valget vil ofte være holdningsbaseret, og patienten bør som altid tages med på råd. Hvis patientens temperament er til det, og brystmerterne kan behandles medicinsk, således at patienten oplever en tilfredsstillende livskvalitet, vil medikamentel behandling være et godt og skånsomt valg. Ønskes der hurtig AP-frihed og umiddelbar mindre medicinering, bør valget være PTCA.

Prisen er imidlertid en relativt større risiko for, at et nyt invasivt indgreb inden for det første år bliver nødvendigt. Ønskes der maksimal opnåelig smertefrihed og mindre medicin, efter at »definitiv« revaskulariserende behandling er foretaget, kan CABG anbefales. Omkostningen er den operative morbiditet og mortalitet, der er knyttet til den enkelte patient og det enkelte hjertecenter.

Videnskabelige perspektiver

Der er i de foreliggende studier ofte ikke redegjort sufficient for den medicinske behandling, ligesom den invasive teknik i mange tilfælde ikke har været opdateret. Vi mangler studier, hvor man i både medicinske og interventionelle arme har anvendt optimal medikamentel behandling. En sådan bør inkludere magnyl, statiner og eventuelt betablokkere. Herudover vil ACE-hæmmerbehandling være indiceret hos patienter med diabetes og/eller nedsat venstre ventrikel-funktion. Intervention over for relevante risikofaktorer er obligatorisk. I den forbindelse afventes resultatet af COURAGE-studiet [10]. Undersøgelsen inkluderer knap 3.300 patienter med IHS, der randomiseres til PTCA efter påbegyndt aggressiv medicinsk behandling versus aggressiv medicinsk behandling alene. Patienterne vil blive fulgt i gennemsnitlig 4,5 år, og

grundet størrelsen vil studiet være det første, der har statistisk styrke til at man kan belyse effekten på totalmortalitet og ikkeletalt MI.

Korrespondance: *Hans Mickley*, Kardiologisk Afdeling B, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense. E-mail: hans.mickley@dadlnet.dk

Antaget: 31. juli 2003
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
2. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321:73-7.
3. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1184-9.
4. The BARI Investigators. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122-9.
5. Serruys PW, Unger F, Sousa JE et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117-24.
6. The SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:965-70.
7. Hueb WA, Soares PR, de Oliveira SA et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS). *Circulation* 1999;100:II-107-II-113.
8. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Erbel R et al. Ten-year outcome after coronary angioplasty in patients with single-vessel coronary artery disease and comparison with the results of the coronary artery surgery study (CASS). *Am J Cardiol* 2000;85:321-6.
9. Pitt B, Waters D, Brown WV et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:70-6.
10. Blumenthal RS, Cohn G, Schulman SP. Medical therapy versus coronary angioplasty in stable coronary artery disease: a critical review of the literature. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:668-73.

Akut myokardieinfarkt og rektaleksploration – indikation eller kontraindikation

Læge Kasper Karmark Iversen & læge Hans Bording Timm

Amager Hospital, Medicinsk Center

Resumé

Det er fra forskellig side anbefalet at rektaleksplorere risikogrupper i forbindelse med indlæggelse på hospital. Akut myokardieinfarkt (AMI)-patienter tilhører en risikogrube, der normalt burde rektaleksploreres. Dels er AMI-patienter typisk ældre mænd, og dels bliver mange AMI-patienter sat i en betydelig grad af antikoagulationsbehandling. Til trods for dette bliver rektaleksploration sjældent foretaget hos AMI-patienter, og 44% af de danske overlæger i kardiologi mener, at rektaleksploration er absolut eller relativt kontraindiceret. En systematisk litteraturgennemgang viser, at

rektaleksploration er en sikker undersøgelse, der ikke skader stabile AMI-patienter, selv ikke i den akutte fase. I artiklen konkluderes det således, at rektaleksploration er en nyttig og sikker undersøgelse hos AMI-patienter.

Vores kliniske hverdag er præget af en mængde kliniske læresætninger, der fortæller os, hvad vi skal gøre, og hvad vi ikke skal gøre. Baggrunden for læresætningerne kan være dunkel og er sjældent evidensbaseret.

Efter vores mening er det vigtigt, at man gør op med dogmetænkningen inden for den moderne medicin, ikke ved blindt at forkaste alle dogmer, men ved at undersøge rationale