

Enhanced external counterpulsation

Evidens for effekt hos patienter med angina pectoris og inoperabel koronarsygdom

Overlæge Ole May

Herning Sygehus, Medicinsk Afdeling

Resume

Enhanced external counterpulsation (EECP) er et noninvasivt behandlingstilbud til patienter, der har angina pectoris og koronarsygdom, som ikke kan revaskulariseres. Manchetter på ben og hofter opblæses i hver diastole til ca. 300 mmHg og deflateres momentant i starten af systolen. Behandlingen gives en time dagligt, 35 gange over syv uger. EECP har en langvarig effekt på angina pectoris, og i studier med objektive blinde effekt mål, heraf en randomiseret undersøgelse, er det ved flere forskellige metoder påvist, at udbredelsen af iskæmiske områder i venstre ventrikel reduceres.

Formålet med dette arbejde var at beskrive *enhanced external counterpulsation* (EECP) og at gennemgå den foreliggende evidens for effekt hos patienter, der har angina pectoris og ikke kan tilbydes revaskulariserende behandling.

Metode

Der er søgt på EECP og *counterpulsation* i databaserne MEDLINE (90 referencer) og Embase (82 referencer). Herfra og fra disse arbejders litteraturlister er der medtaget publikationer med objektive mål for myokardieiskæmi og andre arbejder efter forfatterens skøn. Der foreligger intet Cochrane-review.

Introduktion

EECP er et noninvasivt behandlingstilbud til patienter, der har angina pectoris på grund af koronararteriosklerose og ikke er egnede til revaskularisering. Behandlingen udføres ved hjælp af tre sæt manchetter, der monteres på patientens ben; det ene sæt på underbenet, det andet lige over knæet og det sidste helt proksimalt på femur medinddragende glutealregionen. Styret af elektrokardiogrammet opblæses manchetterne sekventielt distalt fra i starten af diastolen og deflateres momentant, når systolen starter. Det maksimale manchettryk opbygges gradvist til ca. 300 mmHg. Effekten på kredsløbet vurderes ved hjælp af fingerpletysmografi, hvor blodtrykket monitoreres løbende. Man stiler mod, at blodtrykket i diastolen overstiger blodtrykket i systolen, således at forholdet mellem diastole og systole (D/S-ratio) når op på 1,5-2,0. Behandlingen gives oftest en time ad gangen fem dage om ugen i syv uger.

Historisk udvikling

Begrebet *counterpulsation* blev introduceret i 1953 af brødrene *Kantrowitz*, som præsenterede den hypotese, at en øgning af blodtrykket i aorta i diastolen bedrer gennemstrømningen i koronarkarrene og dermed gavner patienter med kranspulsåresygdom [1]. Efter eksperimenter på dyr og mennesker, hvor man via katetre i a. femoralis aspirerede blod i systolen og injicerede blodet i diastolen [2-5], videreudvikledes metoden i både invasiv og noninvasiv retning. Den invasive udvikling førte til den nu velkendte intraaortale ballonpumpe (IABP). Udviklingen i noninvasiv retning – *extern counterpulsation* – førte i slutningen af 1960'erne til markedsføring af et apparat, som ved hjælp af et vandfyldt kammer på hvert ben gav et retrogradt diastolisk *flow* (Figur 1). I et randomiseret studie med 258 patienter med kardiogent shock efter akut myokardieinfarkt (AMI) påviste man, at behandling med dette apparat signifikant reducerede mortalitet, hyppighed af ventrikel-flimmer, postinfarkt angina og forværring af hjertesvigt [6].

Extern counterpulsation blev videreudviklet i Kina, hvor *Zheng et al* eksperimenterede med *extern counterpulsation* ved brug af luftfyldte manchetter på benene. De påviste, at sekventiel kompression distalt fra giver en højere D/S-ratio end en simultan kompression, og at kompression af et stort kargebetet er vigtig [7]. Metoden blev således forbedret og herefter benævnt *enhanced external counterpulsation* (Figur 2).

Hæmodynamisk effekt

Michaels et al undersøgte den akutte hæmodynamiske effekt



Figur 1. *External counterpulsation* i 1968 med hydraulisk system. (Copyright Vasomedical Inc., bringes med tilladelse).



Figur 2. Enhanced external counterpulsation med pneumatisk system, Herning Sygehus, 2006.

af EECP hos ti patienter med normal uddrivningsfraktion af venstre ventrikel (LVEF). Efter påbegyndelse af EECP faldt det systoliske *peak*-tryk centralt i aorta 11%, og det diastoliske tryk steg 92%. Distalt i en ikkestenoseret koronararterie målte man med PressureWire et fald i det systoliske tryk på 15% og en tilvækst i det diastoliske tryk på 93%. Med FloWire målttes en 2,5 gange større gennemstrømningshastighed i koronarkarret under EECP end uden [8].

Katz *et al* målte gennemstrømningen i venstre a. mamma-ria interna med ultralyd før og efter påbegyndelse af både EECP og IABP. Dopplerkurvens hastighedstidsintegrale (TVI) steg signifikant med begge former for *counterpulsation*. Med EECP steg TVI fra 6 cm til 19 cm og med IABP fra 6 cm til 15 cm [9].

Taguchi *et al* undersøgte i 2000 39 patienter, der havde gennemgået perkutan koronarintervention efter AMI. Tolv patienter blev behandlet med IABP og 27 med EECP i en time. Middeltrykket i højre atrium steg signifikant i EECP-gruppen efter 15 min og 30 min, hvorefter det aftog til udgangsværdierne efter 45 min og 60 min. I IABP-gruppen forblev trykket i højre atrium uændret. Indkilingstrykket i lungekredsløbet, der tages som udtryk for middeltrykket i venstre atrium, steg ligeledes signifikant efter 15 min og 30 min i EECP-gruppen for at falde til udgangsværdien efter 45 min og 60 min. Der fandtes ingen stigning i IABP-gruppen. *Cardiac index* steg signifikant efter 45 min og 60 min i EECP-gruppen, men der sås ikke signifikante ændringer i IABP-gruppen. Den systoliske systemiske modstand faldt signifikant i begge grupper [10].

I 2004 publicerede Taguchi *et al* et nyt studie, hvori der også blev målt atrialt natriuretisk peptid (ANP). Fireogtyve patienter med AMI blev behandlet i en time med EECP 48-72 timer efter primær PCI. Man genfandt trykstigningen i højre atrium

og i indkilingstrykket i lungekredsløbet 15 min og 30 min efter påbegyndelse af EECP samt stigningen i *cardiac index* ved behandlingens afslutning. Det viste sig, at ANP i forhold til udgangsværdien steg efter 15 min og 60 min. Stigningen i ANP blev taget som udtryk for øget *cardiac preload* [11].

EECP har således en effekt, der er sammenlignelig med effekten af IABP, hvad angår påvirkning af det centrale arterielle system. Herudover tyder undersøgelserne på, at EECP også medfører forbedret *cardiac output* via øget fyldning af venstre ventrikel (LV).

Symptomatisk effekt

I MUST-EECP-studiet inkluderede man 139 patienter med angina pectoris i CCS klasse I-III, dokumenteret stabil koronarsygdom og ST-segment-depression ved arbejdstest. Man randomiserede til aktiv EECP med et manchettryk på 300 mmHg eller inaktiv behandling med et manchettryk på 75 mmHg. Behandleren kendte manchettrykket, og studiet var således kun enkeltblindet. EECP blev givet en time ad gangen 1-2 gange dagligt 35 gange i alt. Antal tilfælde af angina pectoris og forbrug af tablet nitroglycerin de sidste 24 timer inden hver behandling blev registreret. Ved *intention to treat*-analyse fandt man et signifikant fald i angina pectoris-hyppigheden i den aktive gruppe på 20% ($p < 0,05$), men forskellen mellem grupperne var ikke statistisk signifikant ($p < 0,09$). Hos patienter, som havde gennemført mindst 34 sessioner, var reduktionen i angina pectoris-hyppigheden 50% i den aktive gruppe ($p < 0,02$), og dette var signifikant større end ændringen i den inaktivt behandlede gruppe ($p < 0,05$). Forbruget af nitroglycerin var signifikant mindre i den aktivt behandlede gruppe end i den inaktive gruppe, når man så på de patienter, der havde gennemført mindst 34 timers behandling ($p < 0,02$) [12].

I flere mindre, observationelle studier er den angivne symptomintensitet efter EECP sammenlignet med før behandlingen reduceret mindst 1 CCS-klasse hos 85-100% af patienterne [13-15].

I 1998 begyndte det Internationale EECP Patient Register (IEPR) (www.edc.gsph.pitt.edu/iepr) at registrere patientdata, og i 2003 publiceredes resultaterne fra 5.000 patientforløb. Anginaintensiteten blev forbedret 1 CCS-klasse hos 73% af patienterne og mindst to klasser hos 38%. Antal anginatilfælde pr. uge aftog fra 10,1 til 2,5, og forbrug af nitroglycerin ved behov aftog fra 9,5 til 2,7 gange pr. uge [16]. To år efter behandlingens afslutning havde 75% af patienterne en bedring i CCS-klasse på ≥ 1 sammenlignet med før EECP [17]. Data fra IEPR viste, at den bedste effekt på angina pectoris sås hos de patienter, der under behandlingen opnåede en stigning i D/S-ratio [18]. I en multivariat model har man fundet, at følgende faktorer var signifikant associeret med god effekt af EECP på angina pectoris: initial svær angina, mandligt køn, aldrig rygning, ikke bypassoperation, ikke hjertesvigt og ikke diabetes. På trods af dette opnåede patienter

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

med diabetes og hjertesvigt et fald på ≥ 1 CCS-klasse i 70% af tilfældene [16].

I en anden publikation fra IEPR, hvori man fokuserede på patienter med diabetes (n = 572), fandt man, at 69% var forbedret ≥ 1 CCS-klasse efter behandlingen, og at dette var fastholdt et år senere [19].

I MUST-EECP-studiet blev livskvalitet vurderet ved hjælp af den kardiale version af Quality of Life Index og SF36-spørgeskemaer. Spørgeskemaerne blev udfyldt inden behandlingsstart, ved behandlingens afslutning og 12 måneder senere. Man præspecificerede fire parametre som primære, nemlig fra Quality of Life Index »helbred og funktion« og fra *short form* (SF)36 »fysisk funktion«, »kropssmerter« og »social funktion«. Af disse fire parametre var ved behandlingens afslutning kun forbedringen i »social funktion« signifikant større i den aktive gruppe end i den inaktive. Men efter 12 måneder var forbedringen i den aktive gruppe signifikant større end i den inaktive gruppe for tre af de fire præspecificerede parametre, nemlig »kropssmerter«, »social funktion« samt »helbred og funktion« [20].

I IEPR har man registreret tre livskvalitetsparametre: »generel helbredsstatus«, »livskvalitet« og »tilfredshed med livskvalitet«. Både lige efter behandlingen og efter to år rapporteres alle tre parametre at være signifikant bedre end før EECP [17].

Effekt på myokardieiskæmi Nuklearmedicinske metoder

Masuda *et al* undersøgte med N-13 positronemissionstomografi 11 patienter med dipyridamolstress og fandt, at den globale perfusion i LV efter EECP steg signifikant i hvile, men ikke under stress. Regioner, der var forsynet af stenoserede koronararter, havde en signifikant bedring af perfusionen både i hvile og efter stress. I de områder, som var forsynet af ikke-

stenoserede koronararter, var der derimod ingen ændring efter EECP [21].

Ved myokardieskintigrafi, hvor resultaterne er analyseret blindet i forhold til øvrige patientdata, er der i flere arbejder påvist totalt svind eller reduktion af belastningsinduceret iskæmi i LV [13, 15, 22, 23] (Tabel 1).

Elektrokardiografi

I MUST-EECP-studiet fandt man ved blindet vurdering af elektrokardiogrammet, at tiden til fremkomst af ST-depression på mindst 0,1 mV 80 ms efter J-punktet i den aktivt behandlede gruppe blev forlænget med 42 sekunder ($p < 0,002$). I den inaktivt behandlede gruppe blev tiden til ST-depression reduceret med fire sekunder (ikke-signifikant). Ved sammenligning mellem grupperne var tilvæksten i tid til ST-depression således signifikant større i den aktivt behandlede gruppe ($p = 0,01$) [12].

Også i flere mindre studier er tiden til ST-depression efter EECP fundet at være signifikant længere end før behandlingen [15, 21].

Ekkokardiografi

I et arbejde fra 2004 udgået fra Hammersmith Hospital i London undersøgte Bagger *et al* ved dobutamin-stress-ekkokardiografi effekten af EECP på graden af myokardieiskæmi vurderet ved *wall motion score*. Man fandt en signifikant reduktion i graden af myokardieiskæmi hos 43% af patienterne efter behandlingen sammenlignet med før (n = 23). Optagelserne blev analyseret blindet af en erfaren undersøger. Man kunne påvise, at bedringen i *wall motion score* var signifikant relateret til en stigning i D/S-ratio fra første til sidste behandling [24].

Formodet virkningsmekanisme

At EECP kan bedre forholdene i et iskæmisk lidende myokar-

Tabel 1. Kliniske studier af *enhanced external counterpulsation* med objektive effektmål for myokardieiskæmi hos patienter med angina pectoris.

Referencer	Design	Patient-antal	Metode	Resultater, $p < 0,05$
Arora 1999 [12]	Randomiseret enkeltblindet	139	Arbejdstest, blindet vurdering af elektrokardiogram	Øget tid til ST-depression
Lawson 1992 [22]	Observationelt	18	Myokardieskintigrafi, blindet vurdering	Svind af iskæmiske områder hos 67%, reduktion hos 11%, uændret hos 22%
Urano 2001 [23]	Observationelt	12	Myokardieskintigrafi og arbejdstest, blindet vurdering	Reversible perfusionsdefekter reduceret med 41%. Øget tid til ST-depression
Masuda 2001 [21]	Observationelt	11	Positronemissionstomografi (PET) og arbejdstest. PET-resultater vurderet blindet	Øget gennemstrømning i regioner med koronar sygdom og længere tid til ST-depression
Stys 2002 [13]	Observationelt	175	Myokardieskintigrafi, blindet vurdering	Reduktion i områder med stressudløst perfusionsdefekt hos 70%. Forværring hos 2%
Tartaglia 2003 [15]	Observationelt	25	Myokardieskintigrafi og arbejdstest, blindet vurdering	Bedring i perfusionsscore og øget tid til ST-depression
Bagger 2004 [24]	Observationelt	23	Dobutamin-stress-ekkokardiografi, blindet vurdering	Reduktion i <i>wall motion score</i> hos 43%

dium, mens behandlingen foregår synes at være umiddelbart forståeligt. Hvordan EECP kan have en længerevarende gunstig effekt på myokardieiskæmi, er derimod vanskeligere at forstå. Virkningsmekanismen ved EECP må da også fortsat betragtes som værende uafklaret. Der foreligger tre hypoteser, som måske alle kan spille en rolle.

1. Rekruttering af eksisterende kollateraler

Under EECP øges det transmural perfusionstryk, og også trykforskellen mellem rask og iskæmisk væv øges. Det er derfor tænkeligt, at denne trykforskel kan åbne præformerede kollaterale anastomoser mellem normalt perfunderet og iskæmisk væv.

Cai et al kunne ved arteriografi efter EECP i kun en time på hunde påvise flere kollateraler i lårene hos behandlingsgruppen end hos kontrolgruppen [25].

Huang et al påførte 14 hunde akut myokardieinfarkt ved at ligere *left anterior descending* (LAD). Otte af hundene blev umiddelbart behandlet med EECP i 80 minutter og senere i 60 minutter. Alle hundene blev aflivet seks timer efter infarkt. Ved mikroskopi fandt man en signifikant større kapillærtæthed i det infarcerede område hos de EECP-behandlede hunde end hos kontrolgruppen [26].

Man kan dog vanskeligt forestille sig, at denne akutte åbning af præformerede kollateraler kan forklare en længerevarende effekt på angina pectoris.

Nydannelse af blodkar

Masuda et al fandt en stigning på 15-20% i fibroblastvækstfaktor og vaskular endotelvækstfaktor (VEGF) efter EECP sammenlignet med før behandling [27].

Ved induktion af myokardieinfarkter på hunde før 28-30 timers behandling med EECP over seks uger fandt *Wu et al* ved immunhistokemiske analyser af myokardiet på de udtagne hjerter fra disse hunde en tre gange større koncentration af en endotelmarkør (von Willebrand-faktor) og en ni gange større koncentration af en markør for vaskulær glatmuskulatur (α -aktin) i infarktområdet hos de behandlede hunde end hos kontrolgruppen ($p < 0,05$). I myokardiet fra de EECP-behandlede hunde fandt man signifikant højere koncentration *messenger-RNA* for VEGF [28].

Resultaterne af flere studier tyder således på, at EECP-behandling kan medføre nydannelse af blodkar i myokardiet.

Bedring af endotelfunktionen

Det er velkendt, at fysisk træning via øget *shear-stress* medfører en bedre vasodilatatorisk kapacitet i koronarkarrene [29], ligesom det er påvist, at EECP øger gennemstrømningen og dermed *shear-stress* i koronarkarrene. Hos såvel raske personer som hos patienter med koronarsygdom medfører EECP et fald i den potente vasokonstriktor-endothelin-1 [30] og en stigning i vasodilatatoren nitrogenoxid [21]. Disse ændringer er påvist tre måneder efter behandlingsophør [31].

Shechter et al fandt, at den flowmedierede vasodilatation i a. brachialis steg signifikant hos en EECP-behandlet gruppe i forhold til hos en sammenlignelig kontrolgruppe [32].

Bonetti et al påviste, at endotelfunktionen vurderet ved reaktiv hyperæmiperifer arteriel tonometri (RH-PAT) steg signifikant efter EECP [33]. Analyseresultatet ved RH-PAT blev beregnet operatøruafhængigt på en computer. Stigningen i RH-PAT bestod en måned efter behandlingen og var størst i den gruppe, der havde klinisk effekt af EECP.

Der er således meget, der peger på, at den antiiskæmiske effekt af EECP skyldes en forbedret endotelfunktion.

Patientgrundlag

I en østdansk database er resultatet af 5.536 koronararteriografier blevet analyseret [34]. Der blev i perioden henvist 2.117 patienter på indikationen stabil angina pectoris, og hos ca. 30% af dem blev der ikke efterfølgende udført revaskulariserende indgreb. Overføres disse tal til hele landet, hvor der i 2005 blev udført 23.050 koronararteriografier [35], får man, at ca. 2.644 patienter årligt får foretaget koronararteriografi på indikationen angina pectoris, uden at der efterfølgende gives revaskulariserende behandling.

Hvis man skønner, at 50-75% af disse patienter får det acceptabelt på medicinsk antianginos behandling, vil der stadig være en restgruppe på 661-1.322 patienter årligt med utilfredsstillende behandlet angina pectoris. For en del af patienterne i denne gruppe er EECP-behandling en mulighed.

Konklusion

Ved EECP-behandling reduceres graden og hyppigheden af angina pectoris, og livskvaliteten forbedres. Resultaterne af en randomiseret enkeltblindet placebo-kontrolleret undersøgelse tyder på, at EECP har en virkning ud over placeboeffekten. I adskillige studier med objektive blindede målinger har man med forskellige undersøgelsesmetoder samstemmende påvist en reduktion i den iskæmiske byrde efter EECP. Meget tyder på, at EECP via øget *shear-stress* bevirker karydannelse og forbedret endotelfunktion.

Der er dog generelt tale om mindre studier, og der er således et klart behov for mere forskning på området.

Korrespondance: Ole May, Medicinsk Afdeling, Herning Sygehus, DK-7400 Herning. E-mail: hecom@ringam.t.dk

Antaget: 15. oktober 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Kantrowitz A. Experimental augmentation of coronary flow by retardation of the arterial pressure pulse. *Surgery* 1953; 34:678-87.
2. Clauss RH, Birtwell WC, Albertal G et al. Assisted circulation. I. The arterial counterpulsator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;41:447-58.
3. Birtwell WC, Soroff HS, Rutz U et al. Synchronous pressure assist-counterpulsation. *Prog Cardiovasc Dis* 1969;11:323-37.
4. Birtwell WC, Soroff HS, Wall M et al. Assisted circulation: I. An improved method for counterpulsation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1962;8:35-42.
5. Soroff HS, Birtwell WC, Levine HJ et al. Effect of counterpulsation upon

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- myocardial oxygen consumption and heart work. *Surg Forum* 1962;13:174-6.
6. Amsterdam EA, Banas J, Criley JM et al. Clinical assessment of external pressure circulatory assistance in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1980;45:349-56.
 7. Zheng Z-S, Li T-M, Kambic H et al. Sequential external counterpulsation (SECP) in China. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983;29:559-603.
 8. Michaels AD, Accad M, Ports TA et al. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intraventricular pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. *Circulation* 2002;106:1237-42.
 9. Katz WE, Gulati V, Feldman AM et al. Effects of enhanced external counterpulsation on internal mammary artery flow: Comparison with intraaortic balloon counterpulsation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(suppl 1):85.
 10. Taguchi I, Ogawa K, Oida A et al. Comparison of hemodynamic effects of enhanced external counterpulsation and intra-aortic balloon pumping in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;86:1139-41.
 11. Taguchi I, Ogawa K, Kanaya T et al. Effects of enhanced external counterpulsation on hemodynamics and its mechanism – relation to neurohumoral factors. *Circ J* 2004;68:1030-4.
 12. Arora RR, Chou TM, Jain D et al. The Multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): Effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1833-40.
 13. Stys TP, Lawson WE, Hui JCK et al. Effects of enhanced external counterpulsation on stress radionuclide coronary perfusion and exercise capacity in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;89:822-4.
 14. Gloth S, Oken HA. Enhanced external counterpulsation: The Howard County experience in the first 18 patients. *Maryland Med J* 1999;48:155-6.
 15. Tartaglia J, Stenerson J, Charney R et al. Exercise capability and myocardial perfusion in chronic angina patients treated with enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol* 2003;26:287-90.
 16. Lawson WE, Kennard ED, Hui JCK et al. Analysis of baseline factors associated with reduction in chest pain in patients with angina pectoris treated by enhanced external counterpulsation. *Am J Cardiol* 2003;92:439-43.
 17. Michaels AD, Linnemeier G, Soran O et al. Two-year outcomes after enhanced external counterpulsation for stable angina pectoris (from the International EECP Patient Registry [IEPR]). *Am J Cardiol* 2004;93:461-4.
 18. Lakshmi MV, Kennard ED, Kelsey SF et al. Relation of the pattern of diastolic augmentation during a course of enhanced external counterpulsation (EECP) to clinical benefit (from the international EECP patient registry [IEPR]). *Am J Cardiol* 2002;89:1303-5.
 19. Linnemeier G, Rutter MK, Barsness G et al. Enhanced external counterpulsation for the relief of angina in patients with diabetes: Safety, efficacy and 1-year clinical outcomes. *Am Heart J* 2003;146:453-8.
 20. Arora RR, Chou TM, Jain D et al. Effects of enhanced external counterpulsation on the health-related quality of life continue 12 months after treatment: a substudy of the multicenter study of enhanced external counterpulsation. *J Investig Med* 2002;50:25-32.
 21. Masuda D, Nohara R, Hirai T et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2001;22:1451-8.
 22. Lawson WE, Hui JCK, Soroff HS et al. Efficacy of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992;70:859-62.
 23. Urano H, Ikeda H, Ueno T et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance, reduces exercise-induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:93-9.
 24. Bagger JP, Hall RJC, Koutroulis G et al. Effect of enhanced external counterpulsation on dobutamine-induced left ventricular wall motion abnormalities in severe chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2004;93:465-7.
 25. Cai D, Wu R, Shao Y. Experimental study of the effect of external counterpulsation on blood circulation in the lower extremities. *Clin Invest Med* 2000; 23:239-47.
 26. Huang W, Chen Y-C, Zheng Z-S et al. External counterpulsation increases capillary density during experimental myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20 (abstr.suppl.):168.
 27. Masuda D, Nohara R, Kataoka K et al. Enhanced external counterpulsation promotes angiogenesis factors in patients with chronic stable angina. *Circulation* 2001;104 (suppl II):445.
 28. Wu G-F, Du Z-M, Hu C-H et al. Microvessel angiogenesis: a possible cardioprotective mechanism of external counterpulsation for canine myocardial infarction. *Chin Med J* 2005;118:1182-9.
 29. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1652-60.
 30. Garlachs CD, Zhang H, Werner D et al. Reduction of serum endothelin-1 levels by pneumatic external counterpulsation. *Can J Cardiol* 1998;14:87F.

Enhanced external counterpulsation

Mulighed for at henvise patienter til enhanced external counterpulsation i projektregi i Herning

Enhanced external counterpulsation (EECP) er en noninvasiv behandling til angina pectoris-patienter, som ikke kan tilbydes revaskulariserende behandling, se oversigtsartikel om EECP på side 2507-12.

Projektets formål

Formålet er at vurdere effekten af EECP på angina pectoris og livskvalitet samt på en række objektive parametre (hjerterefrekvensvariabilitet, døgnblodtryk, insulinsensitivitet, lipidprofil, signalmolekyler for endotelfunktion og vævs-Doppler-ekkokardiografi af venstre ventrikel).

Design

Deltagerne undersøges fem gange: Ved indgangen i studiet, efter en kontrolperiode på to måneder, efter en to månedersperiode, hvor der er givet EECP, samt tre måneder og 12 måneder senere. Alle vil få aktiv behandling. Ændringen i et effektmål i EECP-behandlingsperioden vil blive testet over for ændringen i kontrolperioden. Objektive mål vurderes blindet. Beregnet deltagerantal er 45.

Praktisk gennemførelse

Ved hver undersøgelse foretages der en intravenøs glukosetoleranstest til beregning af insulinsensitiviteten (ca. fire timer). Herefter foretages der dobutamin-stress-ekkokardiografi (ca. en time). Efter dette monteres Holterbåndoptager og døgnblodtryksapparat. Første hverdag efter denne registrering foretages der en arbejdstest.

Inklusionskriterier

Angina pectoris i CCS-klasse II-IV, reversibel iskæmi ved myokardiescintigrafi, patologisk koronarangiografi, som ikke muliggør revaskularisering, sinusrytme, alder ≥ 18 år og stabil fase i de seneste tre måneder.

Eksklusionskriterier

Malign sygdom, pacemaker, forventet mangelfuld komplians, arytmier, blodtryk $\geq 180/110$ mmHg, svær hjerteklapsygdom, graviditet, kendt stort aortaaneurisme, blødningstendens, aktiv dyb tromboflebitis, svære kredsløbsproblemer i benene og uddrivningsfraktion af venstre ventrikel $< 25\%$.

Patienter kan henvises fra hele landet til:

Ole May

Medicinsk Afdeling

Herning Sygehus

7400 Herning

tlf.: 99272088

31. Wu G-F, Zheng Q-S, Zheng Z-S et al. A neurohumoral mechanism for the effectiveness of enhanced external counterpulsation. *Circulation* 1999;100 (suppl. 1):I-832.
32. Shechter M, Matetzky S, Feinberg MS et al. External Counterpulsation therapy improves endothelial function in patients with refractory angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2090-5.
33. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1761-8.
34. Madsen JK, Bech J, Jørgensen E et al. Yield of 5,536 diagnostic coronary arteriographies: results from a data registry. *Cardiology* 2002;98:191-4.
35. Dansk Hjerteregister. Årsberetning 2005. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2006.

Ingen effekt af calciumtilskud på knoglemineraltætheden hos børn

Gennemgang af et Cochrane-review

Læge Peter Vestergaard & professor Leif Mosekilde

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C

Skelettet vokser fra at indeholde ca. 30 g calcium ved fødslen til at indeholde ca. 1.200 g calcium hos det udvoksede individ [1]. Dette svarer til en nettotilvækst på ca. 180 mg calcium pr. dag fra fødslen til det 18. år. Med en gennemsnitlig urincalciumudskillelse på 120 mg/dag og en intestinal calciumabsorptionsfraktion på 40% skal der teoretisk i gennemsnit dagligt indtages 750 mg calcium. Med en højere absorptionsfraktion og en lavere urincalciumudskillelse kan indtaget godt være mindre, uden at skelettet kommer i underskud med calcium.

Hvis der ikke opbygges tilstrækkeligt mineraliseret knogle tidligt i livet, kan det få konsekvenser senere, idet der efter det 30. år ses et jævnt tab af knoglemineral på grund af aldring [2]. I barndoms- og ungdomsårene sker der i skelettet en omfattende nydannelse af mineral (formation eller modellering), og calcium er en absolut nødvendighed for denne. Der foreligger nu et *review* fra Cochrane-samarbejdet om calciumtilskud til børn [3].

Hos børn er det vist, at en lav mineraltæthed i skelettet er forbundet med en øget risiko for knoglebrud [4]. Det ses især omkring puberteten, hvor der er en kraftig stigning i hyppigheden af knoglebrud [4], således at ca. hvert 20. barn pådrager sig mindst en fraktur i løbet af et år. Dette har været knyttet dels til den accelererede længdevækst, hvor knoglen »halter efter« i mineraliseringsgrad, dels til en øget risiko for traumer i puberteten pga. større fysisk aktivitet.

Mineraltætheden i knoglen (*bone mineral density* (BMD)) måles ved brug af *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA)-apparatet [5]. Ved DXA-teknik bruger man en meget lav røntgenstråledosis, men måler kun knoglen i to dimensioner [5].

DXA-teknik er hurtig, dvs. at en skanning kun tager få minutter, hvilket er af betydning for, at barnet kan ligge stille under skanningen [5]. BMD korrelerer hos voksne med brudstyrken af knoglen og korrelerer hos børn også med frakturrisikoen [6].

Problemet med at måle i to dimensioner er væksten af knoglen. **Figur 1** viser, hvorledes en vækst til det dobbelte i størrelse med DXA-teknik vil give indtryk af, at knoglen bliver dobbelt så tæt, selv om den sande volumetæthed er den samme.

Cochrane-review om betydning af calciumtilskud til børn og unge

I *review*'et undersøgte man, om tilskud af calcium kunne øge BMD eller knoglemineralindholdet (*bone mineral content* (BMC)) hos børn og unge under 18 år. Man undersøgte effekten af ekstra calciumtilskud på 300-1.200 mg/dag givet enten som: 1) regelret tilskud af calcium (enten calciumkarbonat, calciumcitratmaleat, calciumfosfat eller calciumlaktatglukonat) eller 2) som mælk eller mælkeekstrakt.

Studierne skulle være randomiserede og placebokontrollerede med en varighed af calciumtilskuddet på mindst tre måneder og minimum seks måneders varighed af studiet som helhed. Børnene måtte ikke have konkurrerende sygdomme, der kunne afficere knoglemetabolismen.

Effekt målet skulle omfatte: 1) BMD (enten som areal-BMD eller volumetrisk BMD), 2) BMC eller 3) ultralydmåling af knogletæthed.

Man søgte i Cochrane-registret, MEDLINE, EMBASE, CINHALL, AMED, MANTIS, ISI Web of Science, Food science and technology abstracts, Human nutrition og foretog hånd-søgning af abstraktbøger fra knogletidsskrifter (*Journal of Bone and Mineral Research* og *Osteoporosis International*). Søgningerne strakte sig fra start af hver database til april 2005.

Der blev fundet i alt 19 studier med 2.859 børn og unge, der opfyldte inklusionskriterierne. Den daglige calciumindtagelse