

KONKLUSION

I sygehistorien beskrives et forløb, hvor patienten havde god og langvarig effekt af EECP. Behandling med EECP skal overvejes hos patienter med refraktær AP.

KORRESPONDANCE: Ole May, Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Herning, Gl. Landevej 61, 7400 Herning. E-mail: ole_may@yahoo.dk

ANTAGET: 21. februar 2012

FØRST PÅ NETTET: 2. april 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. May O. Enhanced external counterpulsation. *Ugeskr Læger* 2007;169:2507-12.
5. Amin F, Al Hajeri A, Civelek B et al. Enhanced external counterpulsation for chronic angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2:CD007219.

Enhanced external counterpulsation til behandling af refraktær angina pectoris

Ole May

STATUSARTIKEL

Medicinsk Afdeling,
Regionshospitalet
Herning

Enhanced external counterpulsation (EECP) er en non-invasiv behandling, der primært er rettet mod angina pectoris, som ikke kan behandles operativt (refraktær angina). Behandlingen gives oftest en time dagligt fem dage om ugen i syv uger og er tidligere blevet beskrevet i Ugeskrift for Læger [1].

METODE

Behandlingen gives ved hjælp af tre sæt manchetter, der er placeret på patientens underekstremiteter: et sæt på crura, et sæt omkring femora og et sæt omkring glutealregionen. Styret af elektrokardiogrammet (ekg) inflateres mancherterne i starten af diastolen. Mancherterne opblæses sekventielt distalt fra, med 50 ms interval til et tryk på 260-300 mmHg. I starten af systolen deflateres mancherterne momentant. Blodtrykskurven følges med fingerpletysmografi, og inflationsperiodens start- og sluttidspunkt indstilles i forhold til ekg'ets QRS-kompleks til højest mulig diastole-systole-ratio (D/S-ratio) (Figur 1). For at undgå trykskader indsmøres huden på underekstremiteterne med fugtighedscreme før behandlingen, og der anvendes specialfremstillede strømpebukser.

UMIDDELBAR HÆMODYNAMISK EFFEKT

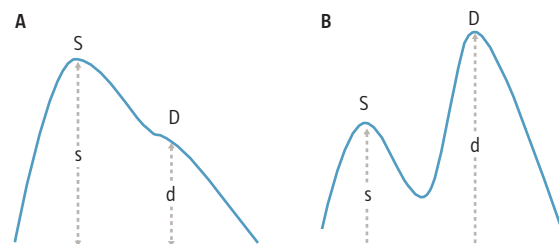
Den hæmodynamiske effekt af EECP svarer i det arterielle system til effekten af en aortaballonpumpe [2]. Det sekventielle tryk fra mancherterne presser blodet centralt i diastolen, så det centrale diastoliske blodtryk stiger. Deflationen i starten af systolen reducerer

momentant venstre ventrikels *afterload*, således at det systoliske tryk falder. Resultatet er en øget D/S-ratio og en stigning i det diastoliske flow i koronararterierne med en faktor 2,5 [3]. I modsætning til aortaballonpumpen har EECP også en effekt på det venøse system.

Der kan under EECP påvises et øget tryk i højre atrium og et øget fyldningstryk til venstre ventrikel [4]. Det er påvist, at *cardiac output* samt venstre ventrikels systoliske og diastoliske funktion bedres under en EECP-session [5].

FIGUR 1

A. Blodtrykskurver målt med fingerpletysmografi før enhanced external counterpulsation (EECP). **B.** Blodtrykskurver målt med fingerpletysmografi under EECP. Diastole-systole-ratioen er trykket i diastolen (d) divideret med trykket i systolen (s).



EVIDENS FOR EFFEKT PÅ MYOKARDIEISKÆMI

I adskillige undersøgelser har man rapporteret om en reduktion i udbredelsen af reversibel iskæmi i venstre ventrikel vurderet ved myokardieskintigrafi efter EECP sammenlignet med før EECP [6-9]. *Masuda et al* undersøgte 11 patienter, der havde refraktær angina pectoris og mindst en stenose på mere end 90% i et af de tre koronarkar, ved hjælp af ¹³N-positronemissionstomografi og dipyridamolstress. De fandt, at såvel hvilesom stressperfusionen steg efter EECP i de segmenter, som blev forsynet via stenoserede koronarkar, hvorimod der ikke var nogen bedring i de segmenter, som blev forsynet af ikkestenoserede kar [10].

Ved dobutaminstresskokardiografi fandt *Bagger et al* i en undersøgelse med 23 patienter med refraktær angina pectoris, at *wall motion score* blev signifikant bedre efter EECP sammenlignet med før behandlingen [11]. Der findes ikke studier, der er rettet specifikt mod patienter med iskæmisk hjertesygdom, der ikke er forårsaget af storkarsygdom (syndrom X eller småkarsygdom), men der foreligger en enkelt kasuistik, som tyder på god effekt ved Prinzmetals angina [12].

MUST-EECP-studiet er det eneste foreliggende placebokontrollerede studie af effekten af EECP vurderet på iskæmi. Ved syv amerikanske universitetshospitaler randomiserede man 139 patienter med angina pectoris, dokumenteret koronarsygdom ved koronarangiografi (KAG) og ST-depression ved arbejdstest til aktiv EECP med et manchettryk på 300 mmHg eller til en kontrolgruppe, som blev behandlet med EECP, hvor manchetterne kun blev inflateret til et manchettryk på 75 mmHg. Ved et manchettryk på 75 mmHg påvirkes det centrale diastoliske tryk ikke målbart, men subjektivt opleves behandlingen som aktiv [13]. Ved en blindet vurdering fandt man, at tiden til 0,1 mV ST-depression ved arbejdstest blev øget signifikant mere i den aktive gruppe end i kontrolgruppen, og antallet af angina pectoris-tilfælde faldt ligeledes signifikant mere i aktivgruppen end i kontrolgruppen.

I et Cochranereview af effekten af EECP på angina pectoris kunne man efter en litteraturgennemgang kun inkludere MUST-EECP-studiet [14]. Man vurderede imidlertid, at dette studie havde en række mangler. Der var ikke redegjort tilstrækkeligt for de mange manglende besvarelser vedrørende livskvalitet og ikke gennemført *intention to treat*-analyser. Herudover var studiet ikke effektivt dobbeltblindet, idet man ikke havde kunnet blinde den person, som styrede EECP-sessionen. I Cochraneanalysen blev det konkluderet, at der endnu ikke forelå tilstrækkelig evidens for effekten af EECP, og at der var behov for flere veludvalgte randomiserede studier.

LÆNGEREVARENDE SYMPTOMATISK EFFEKT

EECP er en behandlingsmodalitet, som primært er rettet mod angina pectoris. I adskillige enkeltstående arbejder har man påvist en smertestillende effekt af EECP, og i en metaanalyse, hvor man havde inkluderet 13 publikationer og 949 patienter med refraktær angina pectoris, fandt man, at smerteintensiteten vurderet ved Canadian Cardiovascular Society (CCS)-klassifikation blev reduceret med mindst en klasse hos 86% (95% konfidens-interval: 82-90) af patienterne [15]. Observationelle data fra det internationale EECP-patientregister (IEPR) [16] har vist, at 74% af patienterne havde en bevaret effekt af EECP tre år efter behandlingen. Hyppigheden af angina pectoris-tilfælde og brug af antianginøs medicin var mindre tre år efter EECP end før. Den rapporterede livskvalitet var ligeledes signifikant bedre tre år efter behandlingen end før EECP.

I flere studier har man påvist, at indlæggelses-hyppigheden for angina pectoris er signifikant lavere i årene efter et EECP-behandlingsforløb end i årene før [17, 18].

BIVIRKNINGER

Bivirkninger af EECP forekommer relativt sjældent. De rapporterede bivirkninger i IEPR var muskuloskeletalt ubehag (1,5%), sår dannelse (2,5%), hjertesvigt (2,2%), ustabil angina pectoris (4,5%), myokardieinfarkt (0,8%) og død (0,5%) blandt 1.427 registrerede patienter [16]. I MUST-EECP-studiet rapporterede man om signifikant flere bivirkninger i aktivgruppen end i kontrolgruppen. Der var overvejende tale om hudproblemer og smerter i ben og ryg [13].

FORMODET VIRKNINGSMEKANISME

Det er umiddelbart forståeligt, at et iskæmisk myokardium kan aflastes under den enkelte EECP-session, hvor *afterload* reduceres, og koronarperfusionen øges. Det er derimod sværere at forstå, at EECP-behandlingen kan have en længerevarende effekt.

I flere arbejder er det påvist, at man efter den øgede *shear stress* i et EECP-forløb kan påvise en bedre endotelfunktion i op til flere måneder efter behandlingen [19, 20]. Men også denne effekt ville man forvente skulle aftage i tiden efter EECP, medmindre patienterne efter EECP gav sig til at motionere [21], hvilket de på grund af angina pectoris oftest ikke havde mulighed for før behandlingen.

I et dyreforsøg, hvor man inducerede et myokardieinfarkt på 12 beaglehunde og efterfølgende randomiserede halvdelen til EECP-behandling, fandt man, at der i det iskæmiske myokardium hos de EECP-behandlede hunde var en signifikant større tæthed af små kar, en større koncentration af von



FAKTABOKS

Enhanced external counterpulsation (EECP) er en noninvasiv behandling til patienter med refraktær angina pectoris.

EECP gives oftest en time om dagen, fem gange om ugen i syv uger.

Ved EECP hæves det diastoliske blodtryk, og det systoliske blodtryk sænkes, således at diastole-systole-ratioen oftest er $> 1,0$.

Blodets flow i den distale del af en koronararterie øges med en faktor 2,5 under EECP-behandling.

Efter EECP bedres livskvaliteten, og angina pectoris-hyppigheden aftager. Effekten holder sig gennemsnitligt i mindst tre år.

Hyppigheden af hospitalisering for angina pectoris reduceres efter EECP.

I en metaanalyse har man påvist, at 86% af patienterne med refraktær angina pectoris bedres mindst én Canadian Cardiovascular Society-klasse.

Willebrands faktor og *messenger*-RNA for vaskulær endotelvækstfaktor (VEGF), hvilket tydede på en større karnydannelse i den EECP-behandlede gruppe [22]. Dette er i overensstemmelse med resultaterne i et studie af *Masuda et al*, hvor man fandt en stigning i fibroblastvækstfaktor og VEGF efter EECP [23] og det tidligere nævnte arbejde af *Masuda et al*, hvori man påviste en bedret perfusion i iskæmiske områder efter EECP [10]. Den mest sandsynlige forklaring på virkningsmekanismen synes derfor at være, at EECP inducerer karnydannelse i det iskæmiske myokardium.

INDIKATIONER OG KONTRAIKATIONER

Ved iskæmisk hjertesygdom er EECP indiceret hos patienter med angina pectoris CCS-klasse 2-4 trods optimal medicinsk behandling, hvor man efter KAG ikke har fundet mulighed for revaskulariserende behandling, og hvor der foreligger objektive mål for myokardieiskæmi.

Følgende betragtes som kontraindikationer: svær hjerteklapsygdom (især aortainsufficiens), arythmi, som vanskeliggør *ekg-triggering* af inflationerne (atrieflimren eller meget hyppige ekstrasystoler), blodtryk over 180/110 mmHg, graviditet, blødningstendens, kendt stort aortaaneurisme, aktiv dyb tromboflebitis, svære kredsløbsproblemer i benene, forventet mangelfuld complians og stabil hjertesygdom < 3 mdr.

ØVRIGE MULIGE EFFEKTER AF ENHANCED EXTERNAL COUNTERPULSATION

Man mente tidligere, at EECP var kontraindiceret hos patienter med hjertesvigt, idet man frygtede, at det øgede *preload* kunne udløse lungeødem. I en rapport fra IEP, hvor patienter, der havde en venstre ventrikel-udrivningsfraktion (LVEF) $\leq 35\%$, blev sammenlignet med patienter, der havde en LVEF $> 35\%$,

fandt man imidlertid, at der ikke var flere kardiovaskulære hændelser i gruppen med lav LVEF [24]. Dette førte til et *feasibility*-studie [25] og efterfølgende en prospektiv randomiseret undersøgelse, hvor 187 patienter med LVEF $\leq 35\%$ på iskæmisk eller noniskæmisk basis og New York Heart Association (NYHA)-funktionsklasse 2-3 blev randomiseret til standard-EECP og antikongestiv behandling eller antikongestiv behandling alene. Dataanalysen foregik blindet i forhold til behandlingen. Studiet viste, at arbejdskapaciteten steg signifikant mere i EECP-gruppen end i kontrolgruppen ($p = 0,016$), og forskellen var stadig signifikant efter 6 mdr. Man fandt en signifikant bedring i NYHA-klasse hos de patienter, der havde fået EECP, i forhold til hos patienterne i kontrolgruppen i op til 6 mdr. efter behandlingen og en tilsvarende bedring i selvrapporert livskvalitet i op til 3 mdr. Ændringen i iltoptagelsen var derimod ikke signifikant bedre i EECP-gruppen end i kontrolgruppen, når man så på alle deltagerne [26]. Hvis man kun så på patienter med iskæmisk betinget hjertesvigt, var der en signifikant større stigning i iltoptagelsen i EECP-gruppen end i kontrolgruppen, men kun i en uge efter EECP. I en præspecificeret subgruppe, der bestod af deltagere, der var ≥ 65 år, fandtes dog en signifikant større stigning i iltoptagelsen i behandlingsgruppen 6 mdr. efter EECP [27]. Studiet tyder således på en effekt af EECP hos ældre patienter med hjertesvigt.

På baggrund af den forbedrede endotelfunktion og den øgede koncentration af VEGF kunne man forestille sig, at EECP medførte en bedre perfusion af den tværstribede muskulatur og dermed en bedre glukoseregulering.

Denne hypotese er for nylig undersøgt af *Martin et al*, som i et mindre, kontrolleret ublindt forsøg med hjerteriske personer med abnorm glukosetolerans fandt effekt af EECP på glukosemetabolismen umiddelbart efter behandlingen [28]. De fandt et fald i fasteglukose og totimersglukoseværdi ved en oral glukosetoleranstest samt en bedre insulinfølsomhed vurderet ved homøostasemodellen.

Det er velkendt, at det systoliske blodtryk falder under den enkelte EECP-session [3], men herudover er der i to arbejder rapporteret om en blodtryksænkende effekt af EECP efter behandlingens afslutning [29, 30]. I disse to publikationer er der anvendt klinisk blodtryk, og en indflydelse af *white coat hypertension* – der aftog i takt med det gentagne fremmøde ved EECP-behandlingen – kan ikke udelukkes. Resultaterne i disse arbejder er i modstrid med egne endnu upublicerede data, hvor der ved anvendelse af døgnblodtryksmålinger ikke har kunnet dokumentere et lavere blodtryk i op til et år efter EECP.

KONKLUSION

EECP er en lovende behandlingsmodalitet, der primært er rettet mod refraktær angina pectoris. Der er god evidens for bedring i angina pectoris og livskvalitet samt øget arbejdskapacitet og reduceret indlæggeshyppighed. Der mangler dog stadig veldesignede studier, inden EECP-behandling kan endelig accepteres.

KORRESPONDANCE: Ole May, Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Herning, Gl. Landevej 61, 7400 Herning. E-mail: ole_may@yahoo.dk

ANTAGET: 27. april 2012

FØRST PÅ NETTET: 23. juli 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. May O. Enhanced external counterpulsation. *Ugeskr Læger* 2007;169:2507-12.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Eftekhari A, May O. The immediate hemodynamic effects of enhanced external counterpulsation on the left ventricular function. *Scand Cardiovasc J* 2012;46:81-6.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Tarpgaard JM, Gerdes C, May O. Prinzmetal's variant angina is effectively treated with enhanced external counterpulsation. *Acta Cardiol* 2010;65:265-7.
13. 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.
14. Amin F, Al HA, Civelek B et al. Enhanced external counterpulsation for chronic angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2):CD007219.
15. Shah SA, Shapiro RJ, Mehta R et al. Impact of enhanced external counterpulsation on Canadian Cardiovascular Society angina class in patients with chronic stable angina: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2010;30:639-45.
16. Loh PH, Cleland JG, Louis AA et al. Enhanced external counterpulsation in the treatment of chronic refractory angina: a long-term follow-up outcome from the International Enhanced External Counterpulsation Patient Registry. *Clin Cardiol* 2008;31:159-64.
17. Bondesson SM, Jakobsson U, Edvinsson L et al. Hospital utilization and costs for spinal cord stimulation compared with enhanced external counterpulsation for refractory angina pectoris. *J Eval Clin Pract* 2011;(e-pub ahead of print 31. okt).
18. Soran O, Kennard ED, Bart BA et al. Impact of external counterpulsation treatment on emergency department visits and hospitalizations in refractory angina patients with left ventricular dysfunction. *Congest Heart Fail* 2007;13:36-40.
19. 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.
20. 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.
21. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1652-60.
22. 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.
23. 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.
24. Soran O, Kennard ED, Kelsey SF et al. Enhanced external counterpulsation as treatment for chronic angina in patients with left ventricular dysfunction: a report from the International EECP Patient Registry (IEPR). *Congest Heart Fail* 2002;8:297-302.
25. Soran O, Fleishman B, Demarco T et al. Enhanced external counterpulsation in patients with heart failure: a multicenter feasibility study. *Congest Heart Fail* 2002;8:204-8, 227.
26. Feldman AM, Silver MA, Francis GS et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1198-205.
27. Abbottsmith CW, Chung ES, Varricchio T et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise duration and peak oxygen consumption in older patients with heart failure: a subgroup analysis of the PEECH Trial. *C H F* 2006;12:307-11.
28. Martin JS, Beck DT, Aranda JM Jr et al. Enhanced external counterpulsation (EECP) improves peripheral artery function and glucose tolerance in subjects with abnormal glucose tolerance. *J Appl Physiol* 2011;112:868-76.
29. Bondesson S, Petteersson T, Ohlsson O et al. Effects on blood pressure in patients with refractory angina pectoris after enhanced external counterpulsation. *Blood Press* 2010;19:287-94.
30. Campbell AR, Satran D, Zenovich AG et al. Enhanced external counterpulsation improves systolic blood pressure in patients with refractory angina. *Am Heart J* 2008;156:1217-22.