

Död är ändå död

Spelar det någon roll om den orsakas av akut hjärtinfarkt eller arytm?

Död i arytm är en fruktad följd av akut hjärtinfarkt. Tidigt kom lidokain att spela roll som ett antiarytmikum när patienterna under det tidiga infarktskedet visade tecken på elektrisk instabilitet. Längre ansågs också det teoretiska underlaget tillräckligt för att använda lidokain i förebyggande syfte. Först sent har kontrollerade studier visat att lidokain inte har någon effekt för att hindra ventrikulära extraslag att utveckla sig till dödande arytmier.

Ett tidigt försök att i en kontrollerad prövning undersöka om kinidin hade effekt var inte uppmantrande, och senare studier har visat att så gott som alla medel med antiarytmisk effekt snarare ökar risken för allvarliga arytmier med död som följd än minskar den.

I detta avseende har amiodaron skilt sig från andra substanser. Det har därför legat nära till hands att i kontrollerade studier undersöka effekten av amiodaron vid akut hjärtinfarkt.

Kontrollerade studier med amiodaron

En europeisk och en kanadensisk grupp har studerat amiodarons effekt hos patienter med speciella inslag i samband med det akuta infarktskedet. Den europeiska gruppen [1] studerade nästan 1 500 patienter med hjärtinfarkt och vänsterkammarpåverkan behandlade på 75 hjärtinfarktavdelningar i 15 länder. Dessa patienter hade utvalts från sammanlagt 33 633 patienter med akut hjärtinfarkt. Drygt 3 500 hade vid ekkardiografi en ejektionsfraktion från vänster kammare som var under 40 procent, det mått man valt som inklusionskriterium. Av olika skäl uteslöts hälften av dessa från vidare deltagande, innebä-

rande att 743 patienter fick amiodaron och lika många placebo.

Dosen var 800 mg dagligen de första 14 dagarna, 400 mg under 14 veckor, och därefter 200 mg under uppföljningen, som var minst ett år.

Tre sätt att dö definierades

Man definierade tre sätt att dö: plötslig död (inom en timme efter symtombegynnelse), icke plötslig död och icke bevittnad död. Dessutom delades de två första kategorierna in i dokumenterad, icke-dokumenterad arytmidöd respektive icke arytmidöd.

Uppföljning

Under uppföljningen avbröt 284 patienter i amiodarongruppen och 158 patienter i placebogruppen sin medicineringsperiod, flera av dem redan tidigt under behandlingen. Ett stort antal biverkningar förekom, dock utan någon påtaglig skillnad mellan grupperna.

Antalet dödsfall under uppföljningen var 102 i placebogruppen, 103 i amiodarongruppen. Av dessa var 89 respektive 85 hjärtdödsfall. Man fann emellertid att 33 patienter i gruppen som stod på amiodaron hade dött arytmidöd, medan 50 patienter i placebogruppen avled av denna orsak. Denna skillnad var statistiskt signifikant ($P = 0,05$).

Av patienter som stod på amiodaron dog följaktligen 70 av orsaker som inte förknippades med arytm, medan detta var fallet för 52 patienter som stod på placebo. Man fann inte några specifika dödsorsaker bland dessa som kunde ha med behandlingen att göra.

Likartad kanadensisk undersökning

Den kanadensiska undersökningen [2] var upplagd på ett likartat sätt, men här var man mer direkt intresserad av arytmier. Mer än tio kammarextrasystolier per timme under en 24-timmarsperiod tjänade som urvalskriterium. Från

en pool av cirka 24 000 patienter med akut hjärtinfarkt intagna på 36 kanadensiska sjukhus randomiserades 606 patienter till amiodaron och 596 till placebo.

Initial dos var 10 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen i 14 dagar, därefter 400 mg om dagen. Patienter som var äldre än 75 år, eller som vägde under 60 kg, fick 300 mg per dag. Patienterna följdes i två år.

Under uppföljningen avbröt 221 patienter i amiodarongruppen och 152 patienter i placebogruppen medicineringsperioden.

I amiodarongruppen dog 57 patienter, i placebogruppen 68. Av kardiell orsak dog 44 respektive 55 patienter. Dessa skillnader var inte signifikanta, men antalet episoder av arytmidöd eller återupplivat kammarflimmer (tillsammans taget) var 15 i amiodarongruppen och 31 i placebogruppen, en statistiskt signifikant skillnad ($P = 0,029$).

Visar i stort sett samma sak

Bägge studierna visade således att amiodaron minskade episoder av svåra arytmier hos patienter efter hjärtinfarkt, dock utan att påverka totalmortaliteten under ett eller två år. Ett stort bortfall noterades också i bägge studierna, mer uttalat i amiodarongruppen än i placebogruppen. Någon återkommande speciell biverkning som förklarar varför amiodarongruppen syntes ha större bortfall än kontrollgruppen finns inte. Skillnaden var för övrigt inte statistiskt signifikant.

I bägge studierna görs en rad analyser om positiva eller negativa effekter av medicineringsperioden, analyser som egentligen inte lägger mycket till resultatet.

Död är ändå död

Dessa bägge mycket välgjorda undersökningar visar i huvudsak samma sak fastän frågeställningar och slutmätningar varit något annorlunda. Amiodaron är till skillnad från flertalet andra

Författare

LARS WERKÖ

professor, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Stockholm.

antiarytmika inte proarytmiskt efter hjärtinfarkt. Författarna till bägge arbetena anser att de dessutom visat att medlet har nytta med sig i form av minskade episoder av allvarliga arytmier, eventuellt ledande till döden. Detta trots att dödligheten totalt inte påverkades fastän amiodaron minskade frekvensen av specifik arytmidöd.

Men, som Gottlieb i en åtföljande ledare säger [3], död är ändå död. Vad spelar det för roll om den beror på arytmi eller på något annat? Från patientens synpunkt är inte något vunnet om man inte minskar risken för dödlig utgång över huvud taget.

Bägge undersökningarna visar också att den patientkategori som kommit i fråga för behandling utgjort mindre än 10 procent av de patienter som kommit in på hjärtinfarktavdelningarna under den tid fall valdes ut för respektive undersökning.

Diskussioner i efterhand

Föga förvånande orsakade de två artiklarna [1, 2] med den åtföljande ledaren av Gottlieb [3] ett antal kommentarer [4]. Framför allt var dessa inriktade på vad man uppfattat som positiva fynd. Samtliga kommentatorer erkänner att behandlingen inte kunde sägas vara särskilt gynnsam, eftersom mortaliteten inte påverkades. De vill ändå försöka sälla fram någon positiv ledtråd som skulle kunna leda till att man genomför en ännu större multicenterstudie. Trots allt hade undersökningarna ju visat att amiodaron i dessa komplicerade fall av hjärtinfarkt minskade förekomsten av dödande arytmier, även om totalmortaliteten inte påverkades.

Flera kommentatorer spekulerade över hur en sådan ideal studie borde se ut. Den borde ju visa att medlet säkert minskade även mortaliteten. Detta skulle vara möjligt om man i förväg kunde välja ut patienter som var predestinerade att dö i arytmi. Ett annat förslag var att undersöka en kombination av beta-

” *Det är visserligen lovande med aktiva kardiologer som vill ta till vara alla möjligheter till ytterligare terapi. Chansen att verkligen komma längre på den inslagna vägen verkar dock inte vara stor. Det kanske vore bättre att se till att redan konstaterade vinster verkligen togs hem i rutin-sjukvården.*

blockad och amiodaron i en större studie.

Metaanalys av flera studier

I stället för att göra en ny stor studie om betydelsen av amiodaron efter akut hjärtinfarkt har de grupper som följt medlets utveckling samlat sig till en metaanalys av de undersökningar som redan publicerats [5]. För att få med så många patienter som möjligt i denna har man utöver åtta studier av amiodaron efter akut hjärtinfarkt inkluderat fem undersökningar där patienterna valts ut efter diagnosen hjärtinsufficiens.

Man förklarar och försvarar detta med att även patienter med svår hjärtsvikt ofta dör i akuta arytmier. I detta material sker det till och med i större omfattning än efter akut infarkt. Heterogenitet skulle inte heller föreligga i så stor utsträckning att detta skulle hindra den gemensamma analysen.

Patienterna med hjärtinsufficiens (sammanlagt 1 452) hade kardiomyopati som underliggande diagnos i nästan hälften av fallen, medan den andra hälften tidigare haft hjärtinfarkt. Hur många av patienterna med infarkt (sammanlagt 5 101) som också hade svikt framgår inte. En av undersökningarna där urvalsprincipen var infarkt innefattade i nära 10 procent av fallen också diagnosen kardiomyopati.

De patientmaterial som ingår i metaanalysen är emellertid långt ifrån homogena. Död i arytmi definieras också med en viss variation. Ettårsmortaliteten i den grupp som fått placebo eller rutinbehandling (alla var inte placebo-kontrollerade) var för infarktpatienterna mellan 3,0 och 14,3 procent, för dem med hjärtinsufficiens mellan 17,7 och 40,4 procent, en högst avsevärd skillnad. Även i fråga om arytmidöd är skillnaden stor, med en ettårsmortalitet i infarktgruppen mellan 1,6 och 9,1 procent, i insufficiensgruppen mellan 8,4 och 21,6 procent.

Liksom i de ovan refererade stora

studierna EMIAT [1] och CAMIAT [2] visar metaanalysen att amiodaron minskar förekomsten av arytmidöd (med 29 procent), mest vid hjärtinsufficiens. I det sammanlagda materialet minskar även totalmortaliteten med 13 procent, med konfidensintervall för oddsratio 0,78–0,99. Tar man emellertid hänsyn till att det trots allt finns en viss heterogenitet i materialet blir inte minskningen i totalmortaliteten signifikant: oddsratio 0,85 med konfidensintervall 0,71–1,02.

När det gäller biverkningar, »early discontinuation», skiljer sig emellertid inte materialen så mycket, även om man måste ställa sig frågande till den stora spridningen. Efter infarkt var det mellan 15,8 och 54,2 procent i de olika uppsatserna som slutade med amiodaron, vid hjärtinsufficiens mellan 4,6 och 40,2 procent.

Svårt dra slutsatser

Svårigheten att dra slutsatser från denna metaanalys är uppenbar. Som

Översikt eller medicinsk kommentar?

Många av Läkartidningens läsare följer utvecklingen inom olika områden i internationella specialtidningar och böcker. Om nya rön är av så stor betydelse att stora läkargrupper i Sverige borde informeras om dem kanske en medicinsk kommentar eller kort översikt i Läkartidningen är motive-rad.

Redaktionen sätter stort värde på artiklar där flera aktuella arbeten jämförs och sammanfattas så att kliniskt viktiga slutsatser kan dras, likaså på översikter som speglar spännande utveckling inom en specialitet eller ett ämnesområde.

Skriv eller ring gärna innan du skriver en artikel av denna typ!

Ioannidis och Lau påpekar [6] har en varierande förekomst av högriskpatienter i kliniska studier stor betydelse för hur jämförbara resultaten blir i olika patientserier när de sammanfattas i metaanalyser.

Detta gäller i synnerhet när det är fråga om förhållandevis små studier. Här varierar det totala antalet patienter mellan 77 och 1 486 (infarkt), mellan 34 och 674 (hjärtinsufficiens).

Jag finner det svårt att instämma i författarnas optimistiska slutsats att man när det gäller svår hjärtinsufficiens (NY Heart Association grad III–IV) skulle kunna undvika 3,5 dödsfall per 100 patienter under ett års behandling med amiodaron, i synnerhet som förekomsten av allvarliga pulmonella biverkningar (eventuellt dödliga) var 1/100 under ett års behandling med amiodaron.

Små chanser komma längre

Det är visserligen lovande med aktiva kardiologer som vill ta till vara alla möjligheter till ytterligare terapi. Chansen att verkligen komma längre på den inslagna vägen verkar dock inte vara stor. Det kanske vore bättre att se till att redan konstaterade vinster verkligen togs hem i rutinsjukvården. I en analys publicerad i Evidence Based Medicine [7] framhålls exempelvis ett annat fynd i dessa studier som borde vara en tankeställare. Endast ungefär hälften av patienterna har stått på betablockerare eller ACE-hämmare, medel som visats ha gynnsam effekt på överlevnaden efter infarkt:

»Instead of considering amiodarone to lower the risk for arrhythmic death, physicians should confidently prescribe a beta-adrenergic blocker or an ACE-inhibitor to survivors of MI where appropriate.» [7].

Detta gäller kanske framför allt utanför Sverige, eftersom, enligt Riks-HIA, frekvensen betablockad tycks vara hög här.

Referenser

1. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ et al for the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators: Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-74.
2. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators: Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349: 675-82.
3. Gottlieb SS. Dead is dead – artificial definitions are no substitute. *Lancet* 1997; 349: 662-3.
4. Norris RM, Cleland JGF, Erhardt L, Camm JA, Malik M, Incalzi RA et al. Amiodarone after myocardial infarction: EMIAT and CAMIAT trials. *Lancet* 1997; 349: 1767-70.
5. Amiodarone Trials Meta-analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6 500 patients in randomized trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-24.
6. Ioannidis JPA, Lau J. The impact of high risk patients on the results of clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 1089-98.
7. Ob VM. Commentary. *Evid B Med* 1997; 2: 142-3.