

Kruxet att utvärdera icke-farmakologisk terapi

Kontrollerade studier ett måste vid refraktär angina pectoris



ANDREAS RÜCK, med dr, specialistläkare i kardiologi



CHRISTER SYLVÉN, professor i kardiologi, överläkare
christer.syven@ki.se; båda hjärtkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

Metoder för behandling kan indelas i farmakologiska och icke-farmakologiska. Vid introduktion av nya farmakologiska metoder i Sverige fungerar Läkemedelsverket som reglerande myndighet. Införandet av nya läkemedel är strikt reglerat och måste godkännas av myndigheten. Preklinisk effektivitet och säkerhet bedöms liksom kliniska prospektiva dubbelblinda randomiserade studier för att påvisa att ett nytt läkemedel har bättre effektivitet och säkerhet än placebo eller befintligt läkemedel.

Detta regelverk är viktigt för patientsäkerheten och patientnyttan, men också för att våra begränsade ekonomiska resurser utnyttjas på bästa sätt.

Myndighetskontroll saknas

Då det gäller olika mekaniska hjälpmedel (device) finns det för närvarande inte någon motsvarande kontrollmyndighet. När väl ett mekaniskt hjälpmedel är CE-märkt (vilket utgör en teknisk certifiering) kan det användas kliniskt utan att effektivitet och säkerhet utvärderats oberoende som för läkemedel.

Inom kardiologin används sådana hjälpmedel, t ex katetrar, stentar och pacemaker. För kronisk angina pectoris, som ofta kallas refraktär angina pectoris, finns behandlingsapparater som baksträngsstimulering, EECP (external enhanced counterpulsation) och nu senast chockvågsbehandling.

Den senare tekniken är ännu inte introducerad i Sverige. Den bygger på prin-

cipen att mekanisk energi skulle kunna ge upphov till inflammatorisk retning i det ischemiska myokardiet. Inflammationen i sig antas ge frisättning av kärltillväxtstimulerande faktorer. Ungefär 1/10 av den energi som används för behandling av njursten fokuseras med hjälp av ultraljud mot det ischemiska myokardiet.

»... kanske ska vi självkritiskt fråga oss om det inte är just regndans vi ibland ägnar oss åt när vi använder icke-evidensbaserade terapier ...«

Vid den europeiska hjärtkongressen i Stockholm 2005 presenterade Shimokawa och medarbetare [1] resultat från en okontrollerad studie där patienterna efter 12 månaders uppföljning signifikant hade förbättrats en funktionsklass samtidigt som nitroglycerinkonsumtionen minskat från 5,4 till 0,3 tabletter per vecka och perfusionen vid stress-enfotostomografi (stress-SPECT) signifikant förbättrats 25 procent.

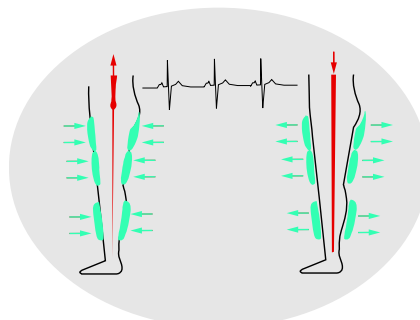
För alla dessa nya terapier har dramatiska symtomförbättringar rapporterats i okontrollerade studier.

Dock negligeras oftast att en påtaglig förbättring av funktionsklass, nitroglycerinförbrukning, arbetsförmåga och även perfusion kan förväntas även vid placebobehandling.

EECP i kontrollerad studie

Vad gäller EECP finns en kontrollerad studie, MUST-EECP (Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation), där behandlingsgruppen fick ordinarie pumptryck över benen medan kontrollgruppen fick ett överksamt lågt pumptryck, i bägge fallen i 35 timmar under 7 veckor [2].

Direkt efter behandlingen fanns det en signifikant skillnad till fördel för behandlingsgruppen vad gäller endast en



Med ett överksamt lågt manschettryck hos en kontrollgrupp lyckades man genomföra en kontrollerad studie för att utvärdera EECP-metodens effekt vid refraktär angina. Problemet vid utvärdering av mekaniska hjälpmedel är annars att skapa en experimentell situation som motsvarar placebo.

parameter, tid till 1 mm ST-sänkning på arbetsprov.

Puls och blodtryck redovisades tyvärr inte, varför relevansen av detta fynd är osäker. Där emot sågs ingen skillnad mellan grupperna i fysisk prestationsförmåga eller anginafrekvens.

Tyvärr har inte dessa parametrar redovisats vid en senare tidpunkt efter behandlingen, vilket hade varit kliniskt mera relevant.

Perfusionen mätt med myokardskintigrafi ökade inte 1 månad efter avslutad EECP (n=34) enligt Michaels och medarbetare [3], trots att både arbetsprestation och anginösa besvär förbättrades. Kontrollgruppen saknades i denna studie.

Opublicerade negativa resultat om laser

Laserbehandling av angina pectoris introducerades och godkändes utan föregående kontrollerade studier och har givits till tusentals patienter. När till slut perkutan teknik möjliggjorde den dubbelblinda DIRECT-studien (DMR In Regeneration of Endomyocardial Channels Trial) visade det sig inte vara

SAMMANFATTAT

För mekaniska hjälpmedel finns det inte någon reglerande myndighet som utvärderar hjälpmedlets medicinska nytta.

För refraktär angina pectoris erbjuds ett flertal behandlingsalternativ som är baserade just på mekaniska hjälpmedel.

Placebo ger en ihållande förbättring, åtminstone delvis beroende på fenomenet »regression mot medelvärdet«.

För evidensbaserad behandling är kontrollerade utvärderingsstudier nödvändiga. Registerstudier är av begränsat värde.

någon skillnad mellan placebo och aktiv laserbehandling vad gäller symtomförbättring och arbetsförmåga. Intressant nog har resultaten aldrig publicerats, vilket illustrerar att studier med resultat som inte är positiva för sponsorn ofta döljs.

De tidigare så flitigt använda laserkatersystemen hamnade i alla fall på hyllan på de flesta sjukhus, och vi får hoppas att de inte ersatts av annan icke-evidensbaserad terapi.

Placebo har effekt

Med angiogenetisk genterapi har också en tydlig placeboeffekt noterats på funktionsklass och nitroglycerinförbrukning i genterapi studien Euroinject One [4, 5], där dock perfusion och kontraktilitet förbättrades signifikant jämfört med placebo.

Rana och medarbetare [6] analyserade patienter i placebogrupperna i sina egna laser- och angiogenesstudier. Markanta förbättringar i placebogrupperna sågs – såväl funktionsklass som fysisk prestationsförmåga förbättrades även 1–2 år efter given behandling. Författarna för fram att förbättringarna beror på en kraftig placeboeffekt.

Det faktum att patienten deltar i en studie med en ny teknik med hög status skapar positiva förväntningar; i kombination med den personliga uppmärksamheten i en annars tung situation finns goda förutsättningar för placeboeffekt.

Regression mot snittet – en förklaring

Förutom den rena placeboeffekten bidrar sannolikt det statistiska fenomenet »regression till medelvärdet« till »förbättringar« i bägge grupper i kontrollerade studier och till förbättringar över tid hos behandlade patienter i okontrollerade studier [7, 8].

Detta fenomen uppstår så fort en grupp som inte motsvarar medelvärdet i hela den underliggande populationen väljs ut. Samma parameter mäts sedan

om efter en tid, och vi kommer att se att om vi väljer ut de som låg över (eller under) hela populationens medelvärde från början så hamnar de helt säkert närmare populationens medelvärde vid den andra mätningen.

Det är ju i själva verket precis så vi gör i kliniska studier. Vi väljer ut de patienter som har blodtryck över ett visst värde i blodtrycksstudier, vid studier av kronisk angina pectoris väljer vi ut patienter som har mera symtom eller positivt utfall på ett stresstest. Detta kan leda till statistiskt signifikanta skillnader, och i en okontrollerad studie misstolkas det ofta som en behandlingseffekt.

Regndans fungerar alltid

Därtill kommer att alla kroniska sjukdomar helt spontant har ett mer eller mindre fluktuerande förlopp. Vi tenderar naturligtvis att pröva nya och experimentella terapier när patienten mår sämre än vanligt, och en förbättring tillskrivs gärna terapin. I själva verket vet vi förstås inte om det var en tillfällig försämring som hade gett med sig spontant.

Regndanser har använts för att trola fram regn efter långvarig torka, och naturligtvis kommer det alltid regn någon gång om det dansas tillräckligt länge. Detta ser vi som uttryck för primitivare kulturer än vår, men kanske ska vi självkritiskt fråga oss om det inte är just regndans vi ibland ägnar oss åt när vi använder icke-evidensbaserade terapier vid kroniska sjukdomar.

Problem skapa dubbelblindad situation

Innan nya metoder som EECP och chockvågsbehandling blir rutinbehandlingar är det önskvärt att de endast används i kontrollerade utvärderingsstudier. Registerstudier saknar mot bakgrund av ovanstående väsentligt vetenskapligt evidensvärde.

En svårighet med utvärdering av dessa metoder är att formulera en experimentell situation som motsvarar placebo. Man kan tänka sig att respektive metod

används utan effektiv behandling. Detta är dock inte en dubbelblind situation, eftersom personalen som tar hand om patienten svårligen kan vara ovetande om vilken behandling som är aktiv eller placebo. Ett minimikrav bör vara att samma grad av förväntan om förbättring och personlig kontakt med behandlare finns i placebogrupperna.

Eller ska vi tänka i nya banor?

Vi bör också fråga oss om samma förbättring kan åstadkommas på ett för samhället billigare sätt: t ex med fysisk träning eller kognitiv psykoterapi, som båda har dokumenterad effekt vid angina pectoris [9, 10].

Ett sådant förhållningssätt är i linje med de principer som angivits i riktlinjerna för utredning och behandling av refraktär angina pectoris [11].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, 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(7):1833-40.
- Rana JS, Mannam A, Donnell-Fink L, Gervino EV, Sellke F, Laham RJ. Longevity of the placebo effect in the therapeutic angiogenesis and laser myocardial revascularization trials in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2005; 95:1456-9.
- Rück A, Sylvén C. »Improvement« in the placebo group could be due to regression to the mean as well as to sociobiologic factors. *Am J Cardiol.* 2006;97:152-3.
- Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation.* 2004;109: 1371-8.
- Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, DeJongste M, Eliasson T, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J.* 2002;23:355-70.

42 nummer per år.

Ring vår annonsavdelning,
08-790 35 30, och boka utrymme i Läkartidningen.

Utmanande saklig **Läkartidningen**