

EECP – ny behandling vid refraktär angina

Kliniska studier visar goda resultat



WEI YU, med dr, specialistläkare, medicinkliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm
wei.yu@ds.se

THOMAS PETTERSSON, överläkare, medicinkliniken, Centralsjukhuset i Kristianstad

OLA OHLSSON, professor, överläkare, medicinkliniken, Centralsjukhuset i Kristianstad

SUSANNE BONDESSON, leg sjuksköterska, anestesikliniken,

Centralsjukhuset i Kristianstad

LARS EDVINSSON, professor,

överläkare, akutkliniken, Universitetssjukhuset i Lund
PER JOHNSSON, med dr, verksamhetschef, hjärt-lungdivisionen, Universitetssjukhuset i Lund

Refraktär angina pectoris karakteriseras av att patienterna inte svarar optimalt på medikamentell behandling och att revaskularisering med bypass-operation eller ballongvidgning inte är möjlig, oftast på grund av svår kärlanatomisk, hög operationsrisk och tidigare multipla ingrepp.

Patienter med svår angina har dålig livskvalitet och konsumerar mycket sjukvård. Incidensen uppskattas till cirka 2 000/år i Sverige [1], och den ökar för varje år.

Ryggmärgsstimulering via epidural elektrod (SCS [spinal cord stimulation]), transkutan elektrisk nervstimulering (TENS) och torakal epiduralanestesi (TEDA) är de behandlingsalternativ som finns tillgängliga i Sverige.

Nyligen introducerades i Europa en ny behandling, EECP (enhanced external counterpulsation). I USA är EECP känt sedan 1960-talet och kan betraktas som en icke-invasiv utveckling av aortaballongpump. EECP är sedan 1990-talet godkänt av Food and Drug Administration (FDA) för behandling vid refraktär angina, och fram till 2004 har över 45 000 patienter fått denna behandling. I juni 2002 godkände FDA EECP för behandling även vid hjärtsvikt.

Indikation, behandlingsteknik och säkerhet

Huvudindikationen är refraktär angina. Kontraindikationerna är bl a nyligen genomgången hjärtinfarkt eller koronar bypass-operation, signifikant klaffvitium, akut hjärtsvikt eller instabil angina, pågående takykardi, blodtryck >180/100 mm Hg, aortaneurysm, signifikant arteriell insufficiens, genomgången lungemboli eller venös trombos samt graviditet.

Behandlingstekniken vid EECP innebär växelvis fyllning och tömning av tre set tryckmanschetter som fästs runt vader, lår och stuss (Figur 1). Under diastole fylls manschetterna till max 240–260 mm Hg sekventiellt från vader till stuss, och precis före systole töms luften snabbt ut ur manschetterna. Detta sker med hjälp av mikroprocessorer, som tolkar patientens EKG och identifierar diastole och systole (Figur 2). Det faktiska trycket på benen blir cirka 200 mm Hg. Patienten behand-

las 1 timme per dag i 35 dagar. Behandlingen kräver specialutbildade sjuksköterskor som är vana vid att kliniskt bedöma hjärtpatienter och som kan handha EECP-maskinen.

Majoriteten av patienterna kan behandlas polikliniskt, varför patienthotell eller motsvarande behövs för mer långväga patienter.

Kostnaden för en poliklinisk behandlingsserie på 35 behandlingar är cirka 85 000 kronor, innefattande boende.

Säkerheten är generellt sett god, och mer än 80 procent av patienterna kan fullfölja 35 timmars behandling [2-6]. Behandlingen medför inte ökad risk för allvarliga kardiella händelser som död eller hjärtinfarkt (0,2–0,9 procent). Övriga kardiella händelser som observerats är hjärtsvikt (0,2–5,5 procent), angina (2–3 procent) och extraslag [2-7]. De vanligaste biverkningarna [2-5, 7] under själva behandlingen är muskelsmärta eller hudproblem som sår eller rodnad (0,7–7 procent).

Patienter med hjärtsvikt tolererar behandlingen något sämre [5, 8]. Risken för exacerbation av hjärtsvikt under hela behandlingsperioden är cirka 5,5 procent. Risken för allvarliga kardiovaskulära händelser är inte ökad [5, 8].

Klinisk effekt

MUST-EECP (Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation) är en randomiserad, placebokontrollerad och dubbelblind studie [2]. Totalt randomiserades 139 patienter till aktiv behandling med 240–300 mm Hg manschettryck, medan kontrollerna fick 75 mm Hg manschettryck. Signifikant färre anginaepisoder per vecka och längre tid till 1 mm ST-sänkning (ett mer objektiva tecken på myokardischemi) vid arbetsprov



Foto: Opticus Medical AB

Figur 1. Behandling med EECP (enhanced external counterpulsation) på Centralsjukhuset i Kristianstad. En sjuksköterska finns alltid med för att justera pulskurvan och övervaka patienten.

SAMMANFATTAT

EECP (enhanced external counterpulsation) är en ny icke-invasiv behandlingsmetod för refraktär angina pectoris, dvs svår kärlkramp trots optimal konventionell behandling.

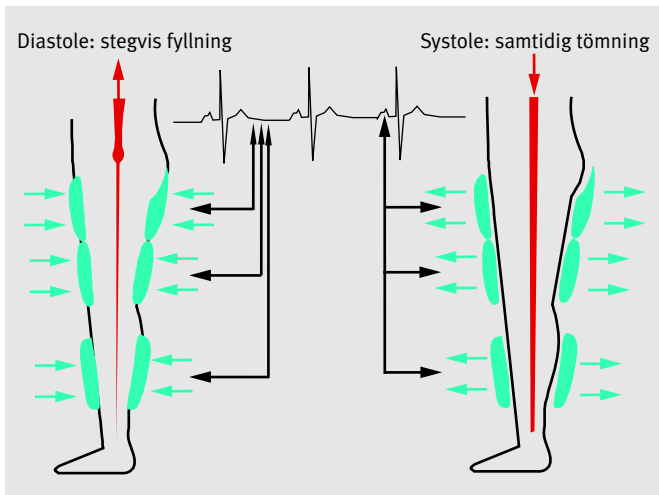
Externa tryckmanschetter på benen fylls under diastole och töms under systole styrt av EKG. Detta ger ökad diastolisk fyllnad och ökad koronarperfusion.

Behandlingen minskar anginasymtomen avsevärt, effekten kvarstår minst två år. En randomiserad, placebokontrollerad studie och flera stora registerstudier har givit behandlingen vetenskapligt stöd.

Mekanismen är inte helt klarlagd. Randomiserade jämförande studier och studier av effektmekanism behövs.

Centralsjukhuset i Kristianstad var först i Sverige med denna behandling och har sedan 2002 behandlat ett 50-tal patienter med gott resultat.

Flera andra svenska sjukhus har anammat metoden, och flera studier planeras.



Figur 2. Den växelvisa fyllningen och tömningen av tryckmanschetterna sker genom synkronisering med EKG. Under diastole fylls tryckmanschetterna stegvis, under systole töms manschetterna samtidigt. (Figuren publiceras med tillstånd från Vasomedical AB.)

noterades i behandlingsgruppen [2]. Prestationstiden ökade i båda grupperna men skilde sig inte signifikant åt. Man tolkade detta som en träningseffekt.

Ett antal observationsstudier har bekräftat att cirka 75–80 procent av patienterna blir anginafria eller förbättrade med minst 1 funktionsklass direkt efter behandling [3, 5, 7]. Vid arbetsprov ökar tiden till 1 mm ST-sänkning med i genomsnitt 15–20 procent [7, 9–12]. Subgruppsanalys visade att patienter med hög ålder (>80 år), diabetes eller hjärtsvikt också får effekt av behandlingen men att frekvensen lyckade fall bland dessa patienter är några procent lägre [8, 13–15].

Internationella EECP-registret (IEPR) har inkluderat 5 000 patienter för långtidsuppföljning. Tvåårsresultat för 1 097 patienter har visat att 73 procent hade förbättrad CCS-klass (Canadian Cardiovascular Society score) och 50 procent förbättrad livskvalitet direkt efter behandlingen. Effekten är bibehållen två år efter behandlingen [6].

Effekt på hjärtsvikt

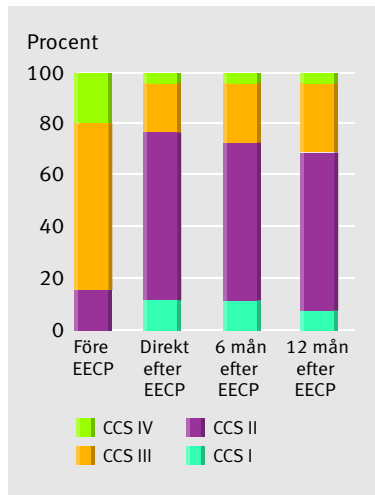
I en pilotstudie bland patienter med hjärtsvikt demonstrerades ett signifikant ökat syreupptag (peak oxygen uptake) 6 månader efter EECP-behandlingen [16].

Preliminära resultatet från den större studien PEECH (Prospective Evaluation of EECP in Congestive Heart Failure) rapporterades vid ACC-mötet (American College of Cardiology) våren 2005 [17]. Totalt studerades 187 patienter med optimalt behandlad hjärtsvikt, ejektionsfraktion <35 procent och NYHA-funktionsklass 2–3 (enligt skala utarbetad av New York Heart Association). Patienterna randomiserades till aktiv behandling eller placebo och följdes i 6 månader. Direkt efter behandlingen förbättrades prestationstiden under arbetsprov. Dessutom sågs ökad maximal syreupptagningsförmåga, lägre NYHA-klass och ökad livskvalitet. Ingen signifikant skillnad förelåg dock mellan behandlingsgrupp och kontrollgrupp vad gäller maximal syreupptagning och livskvalitet 6 månader efter EECP-behandlingen.

EECP-registret IEPR 2 inkluderar hjärtsviktpatienter, men ännu har ingen långtidsuppföljning publicerats.

Mekanismer

Hypoteser om bakgrunden till den antianginösa effekten är bl a ökat diastoliskt artärtryck, förbättrad koronarperfusion och



Figur 3. Resultat från Centralsjukhuset i Kristianstad. Antal patienter med CCS klass 3–4 (CCS = Canadian Cardiovascular Society score) minskade från 84,6 procent före EECP (enhanced external counterpulsation) till 23 procent direkt efter EECP (Fishers exakta test, P<0,01). Effekten kvarstår minst 12 månader efter behandlingen.

ökar med 28 procent. Direkt efter EECP är vänsterkammarens systoliska funktion oförändrad, men den diastoliska fyllnaden är signifikant förbättrad med minskat slutdiastoliskt tryck (LVEDP [left ventricular end diastolic pressure]) och ökad slutdiastolisk volym (LVEDV [left ventricular end diastolic volume]) [12]. Plasmanivån av BNP (natriuretisk kammарpeptid [brain natriuretic peptide]), som korrelerar med belastning av vänsterkammaren, minskar efter behandlingen [12].

Myokardskintigrafi har visat förbättrad myokardperfusion hos 70–80 procent av patienterna [9, 11, 12]. Andelen av myokardiet med normal perfusion har ökat från 50 procent till 67 procent, och reversibla defekter minskar från 35 procent till 21 procent direkt efter behandlingen [12].

Masuda och medarbetare har med positronemissionstomografi (PET) visat att EECP ökar den koronara blodflödesreserven (CFR [coronary flow reserve]) [22, 23]. Några mindre studier har visat ökad NO-produktion och minskad endotelinbildning i upp till 1 månad efter behandling [22, 24] samt högre nivåer av tillväxtfaktorer som VeGF (vascular endothelial growth factor), HGF (hepatocyte growth factor) och bFGF (basic fibroblast growth factor) i upp till 2 månader [25].

Metoden i Sverige

Centralsjukhuset i Kristianstad var, i samarbete med hjärt-lungdivisionen vid Universitetssjukhuset i Lund, först i Sverige med behandlingen och har sedan 2002 behandlat ett 50-tal patienter. Danderyds sjukhus och Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge i Stockholm samt Norrlands universitetssjukhus i Umeå har nyligen börjat använda behandlingen. Svenska patienter kommer att följas upp i det befintliga svenska registret för refraktär angina (SWERA) i form av en substudie, SWERA-EECP, för att prospektivt följa upp resultatet i minst 3 år.

Behandlingsresultatet från Kristianstad–Lund

Behandlingen utvärderades med en prospektiv, öppen studie utan kontrollgrupp. Patienter inkluderades efter ett gemensamt beslut vid en regelbundet återkommande konferens där

förbättrad bloddistribution under systole. Biokemiska förändringar som inducerar bildandet av kollateraler och förbättrad endotelfunktion kan bidra till långtidseffekten. Fysisk träning och minskad perifer kärlresistens spelar också viss roll [10], men kunskapen är fortfarande otillräcklig.

Den akuta hemodynamiska effekten av EECP medför ökat diastoliskt artärtryck, förbättrad koronarperfusion och ökat venöst återflöde samt minskat systoliskt artärtryck [18–21]. Katerisering av vänsterkammare [19] visar att det diastoliska, intrakoronara trycket ökar från cirka 70 mm Hg till 140 mm Hg under EECP.

toraxkirurger, kardiologer och radiologer bedömde patientens totala medicinska situation.

Totalt 46 konsekutiva patienter (huvudsakligen män [94 procent]) med refraktär angina CCS-klass 3–4 (dvs svår och lätt utlöst angina) genomgick 35 timmars behandling med EECP under en 7-veckorsperiod. Medelåldern var 68 år. Totalt 20 procent av patienterna hade diabetes, 68 procent hypertoni och 42 procent hade sänkt vänsterkammarmfunktion (ejektionsfraktion <50 procent). Av dessa patienter hade totalt 65 procent genomgått perkutan koronarintervention och 77 procent koronar bypass-operation; 48 procent hade genomgått både-och.

Patienternas symtom och livskvalitet registrerades före och efter EECP-behandlingen samt 6 och 12 månader därefter. Bedömning enligt Dukes aktivitetskala samt en strukturerad intervju utfördes av två oberoende personer, varvid nitroglycerinbruk och CCS-klass bestämdes. Akuta sjukhusbesök på grund av angina pectoris noterades vid journalgenomgångar.

CCS-klass förbättrades signifikant omedelbart efter behandlingen, och effekten kvarstod i minst 12 månader (Figur 3). Förbrukningen av nitroglycerin minskade med 51 procent omedelbart efter EECP-behandlingen, och denna effekt kvarstod också i minst 12 månader. Sjukhusvistelser på grund av angina pectoris 6 månader efter behandlingen minskade med 82 procent jämfört med 6 månader före behandlingen.

Effektiv och säker behandlingsmetod

De första behandlingsresultaten från Sverige för patienter med refraktär angina pectoris bekräftar de tidigare publicerade re-

sultaten från USA. Långtidsresultaten tyder på att det kan finnas en gynnsam effekt utöver placeboeffekten, vilken vanligen minskar inom relativt kort tid [26, 27]. Med EECP fås framför allt symtomlindring, förbättring av livskvalitet och färre vård dagar på sjukhus. En välgjord randomiserad, placebokontrollerad studie och omfattande observationsstudier med långtidsuppföljning ger måttligt till högt vetenskapligt stöd (evidensnivå B) för denna behandling [28, 29].

Mekanismen bakom den positiva effekten är inte helt klarlagd. En tänkbar förklaring kan vara en potentiell ökning av myokardperfusion på grund av förbättrad kärlfunktion. EECP-behandlingen påminner i sin påverkan på hemodynamiska variabler om fysisk träning.

Mortalitetsstudier för EECP-behandling vid refraktär angina pectoris saknas liksom långtidsstudier vid enbart hjärtsvikt.

Sammanfattningsvis är metoden en icke-invasiv, säker och effektiv behandling för refraktär angina. Den kompletterar befintliga metoder och breddar därmed behandlingsalternativen för refraktär angina pectoris och möjligen även för hjärtsvikt.

Behandlingsmetoden sprids nu i Sverige, och flera svenska studier planeras. Studierna kommer bl a att belysa långtidseffekt, mekanismer och eventuell träningseffekt.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Wei Yu har forskningsstöd från bl a Medtronic AB och Opticus Medical AB. Övriga författare: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- 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(5):35-70.
- 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.
- Barsness G, Feldman AM, Holmes DR Jr, Holubkov R, Kelsey SF, Kennard ED. The International EECP Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol*. 2001;24(6):435-42.
- Lawson WE, Kennard ED, Holubkov R, Kelsey SF, Strobeck JE, Soran O, et al. Benefit and safety of enhanced external counterpulsation in treating coronary artery disease patients with a history of congestive heart failure. *Cardiology*. 2001;96(2):78-84.
- Michaels AD, Linnemeier G, Soran O, Kelsey SF, Kennard ED. Two-year outcomes after enhanced external counterpulsation for stable angina pectoris (from the International EECP Patient Registry [IEPR]). *Am J Cardiol*. 2004;93(4):461-4.
- Soran O, Kennard ED, Kelsey SF, Holubkov R, Strobeck J, Feldman AM. 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(6):297-302.
- Lawson WE, Hui JC, Zheng ZS, Burgen L, Jiang L, Lillis O, et al. Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation: cardiac or peripheral effect? *Cardiology*. 1996;87(4):271-5.
- Stys TP, Lawson WE, Hui JC, Fleishman B, Manzo K, Strobeck JE, 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(7):822-4.
- Urano H, Ikeda H, Ueno T, Matsumoto T, Murohara T, Imaizumi T. 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(1):93-9.
- Soran O, Fleishman B, Demarco T, Grossman W, Schneider VM, Manzo K, et al. Enhanced external counterpulsation in patients with heart failure: a multicenter feasibility study. *Congest Heart Fail*. 2002;8(4):204-8, 227.
- Stiles S. PEECH trial: External counterpulsation device shows qualified benefits in chronic HF. *The Heart.org* [HeartWire > Heart failure] 2005 Mar 12. <http://www.theheart.org/index.do>
- Arora RR, Carlucci ML, Malone AM, Baron NV. Acute and chronic hemodynamic effects of enhanced external counterpulsation in patients with angina pectoris. *J Investig Med*. 2001;49(6):500-4.
- Michaels AD, Accad M, Ports TA, Grossman W. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. *Circulation*. 2002;106(10):1237-42.
- Masuda D, Nohara R, Hirai T, Kataoka K, Chen LG, Hosokawa R, et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina; evaluation by (13)N-ammonia positron emission tomography. *Eur Heart J*. 2001;22(16):1451-8.
- Masuda D, Nohara R, Inada H, Hirai T, Li-Guang C, Kanda H, et al. Improvement of regional myocardial and coronary blood flow reserve in a patient treated with enhanced external counterpulsation: evaluation by nitrogen-13 ammonia PET. *Jpn Circ J*. 1999;63(5):407-11.
- Wu G. A neurohormonal mechanism for the effectiveness of enhanced external counterpulsation. *Circulation*. 1999;100 (18 Suppl 1): I-832.
- Masuda D. Enhanced external counterpulsation promotes angiogenesis factors in patients with chronic stable angina. *Circulation*. 2001;104 (17 Suppl 2):444.
- Bienenfeld L, Frishman W, Glasser SP. The placebo effect in cardiovascular disease. *Am Heart J*. 1996;132(6):1207-21.
- Khurmi NS, Bowles MJ, Kohli RS, Raftery EB. Does placebo improve indexes of effort-induced myocardial ischemia? An objective study in 150 patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1986;57(11):907-11.
- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107(1):149-58.