

Aggressiv eller konservativ strategi vid instabil koronarsjukdom:

Är de tre professorernas granskning av expertgranskarna objektiv?

Enligt vår bedömning står sig Socialstyrelsens riktlinjer från 2001 angående intervention vid instabil kranskärslsjukdom mycket väl också idag. En rutinmässigt invasiv strategi medför, jämfört med en selektivt invasiv, färre ischemiska händelser, bättre effekt på invalidiserande symtom och minskat behov av ytterligare sjukhusvård.

Rolf Ekroth, Elisabeth Ståhle och Lars Werkö ifrågasätter om medicinska experter kan vara objektiva vid granskning av medicinska metoder [1]. För att konkretisera sin tes hävdar de att Socialstyrelsens riktlinjer 2001 angående intervention vid instabil kranskärslsjukdom inte skulle ha sett likadana ut (utan varit mer konservativa) om resultaten från senare studier hade varit tillgängliga vid rekommendationernas tillkomst.

Författarna menar att studier av instabil koronarsjukdom publicerade efter FRISC II (Fragmin and fast revascularisation during instability in coronary artery disease II) [2] visar att en mer avväktande strategi vid instabil koronarsjukdom ger lika goda resultat som det rutinmässigt aggressiva (dvs invasiva) förfarandet. Man gör gällande att resul-

Kan experter vara objektiva vid granskning av medicinska metoder?

Vad skall avgöra när nya medicinska metoder införs i rutinsjukvård? Det självklara svaret för de flesta är vetenskapliga resultat och att dessa skall ha utsatts för oberoende granskning. Hur oberoende och hur tillförlitlig är den granskning som utförs av experter? Frågan diskuteras mot bakgrund av två aktuella exempel.



Författarna polemiserar mot en artikel av Ekroth, Ståhle och Werkö i LT 21–22/2006.

taten från aktuella studier knappast ger något stöd för minskad dödlighet eller färre infarkter vid tidig revaskularisering, som de dessutom anger har medfört stora och onödiga kostnadsökningar. »Flertalet kardiologer är numera inställda på snabb intervention utan att man vunnit något«, hävdar författarna mycket skarpt.

Ekroth och medarbetare hämtar framför allt sina argument från ICTUS-studien (Invasive versus conservative treatment in unstable coronary syndromes) [3], i vilken en rutinmässigt invasiv strategi jämfördes med en selektivt invasiv strategi. Totalt inkluderades 1 200 patienter med instabil koronarsjukdom. Alla erhöj en optimal medicinsk behandling och randomiserades antingen till omedelbar koronarangiografi och, om lämpligt, intervention (rutinmässigt invasiva gruppen) eller till angiografi först om det fanns tecken på kvarstående ischemi (selektivt invasiva gruppen).

I den invasiva gruppen angiograferades 98 procent och revaskulariserades 76 procent i anslutning till den initiala sjukhusvistelsen. Motsvarande siffror för den selektivt invasiva gruppen var 53 respektive 40 procent. Inom ett år hade 79 procent i den invasiva gruppen och 54 procent i den selektivt invasiva gruppen genomgått ett revaskulariserande ingrepp. Det primära effektmåttet, död, hjärtinfarkt eller återinläggning på sjukhus för angina inom ett år, skiljde sig

inte åt (22,7 vs 21,2 procent, $P=ns$). Dock noteras att fördröjningen mellan inläggning på sjukhus och åtgärd endast var 23 timmar (medianvärde) i den rutinmässigt invasiva gruppen, men 11,8 dagar i den selektivt invasiva gruppen.

Det är kanske inte helt oväntat att man inte kunnat påvisa några väsentliga skillnader i utfall mellan två så pass likartat behandlade grupper, bortsett från en påtaglig tempoförlust i den selektivt invasiva gruppen. Behovet av återinläggning på sjukhus minskade dock med 34 procent (7,4 vs 10,9 procent, $P=0,04$) i den rutinmässigt invasiva gruppen.

Av Tabell I framgår att handläggningen i flera av studierna vid instabil koronarsjukdom är likartad i de rutinmässigt respektive selektivt invasiva grupperna, vilket förklarar att skillnaderna i utfall blir små.

I en metaanalys publicerad 2005 [4] (som anmärkningsvärt nog inte refereras av Ekroth och medarbetare) ingick sju randomiserade studier av instabil koronarsjukdom. Man jämförde 9 212 patienter som randomiserats antingen till en rutinmässigt invasiv eller till en selektivt invasiv handläggning. Mellan randomisering och studiernas avslutning reducerades resultatmättet, död eller hjärtinfarkt, med 18 procent i den invasiva gruppen jämfört med den selektivt invasiva gruppen (12,2 vs 14,4 procent, $P=0,001$). En trend mot färre dödsfall noterades också i den rutinmässigt invasiva gruppen (8 procent, $P=0,33$).

I FRISC II [2] reducerades ettårsmor-



PETER ERIKSSON
docent, överläkare,
koronarangiografi och PCI
peter.eriksson@medicin.umu.se



ULF NÄSLUND
docent, verksamhetschef;
båda vid Hjärtcentrum, Norrlands
universitetssjukhus, Umeå

TABELL I. Koronarangiografi och revaskularisering (perkutan koronarintervention eller bypass-kirurgi) under det initiala vårdtillfället vid rutinmässigt invasiv respektive selektivt invasiv strategi vid instabil koronarsjukdom i sex prospektiva, randomiserade studier. Procent.

Studie	Koronarangiografi Rutinmässigt invasiv grupp	Koronarangiografi Selektivt invasiv grupp	Revaskularisering Rutinmässigt invasiv grupp	Revaskularisering Selektivt invasiv grupp
TIMI IIIB (n = 1 473)	98	64	61	49
VANQWISH (n = 920)	96	48	44	33
FRISC II (n = 2 457)	96	10	71	9
TACTICS (n = 2 220)	97	51	61	37
RITA 3 (n = 1 810)	96	16	58	11
ICTUS (n = 1 200)	98	53	76	40

taliteten med 44 procent (2,2 vs 3,9 procent, $P < 0,016$). I RITA 3 (Randomized intervention trial of unstable angina 3) [5] reducerades femårsmortaliteten med 20 procent (12 vs 15 procent, $P = 0,054$), vilket talar i samma riktning som metaanalysen och FRISC II.

Mest väsentligt i metaanalysen [4] var kanske att förekomsten av svår angina minskade med 23 procent (från 14,0 till 11,2 procent, $P < 0,001$) och återinläggning på sjukhus med 34 procent (från 41,3 till 32,5 procent, $P < 0,001$) med en rutinmässigt invasiv strategi. Däremot noterades en viss överrepresentation av ischemiska händelser under den initiala sjukhusvistelsen i den rutinmässigt invasiva gruppen, ett dilemma som måste bli föremål för fortsatta studier.

Naturligtvis hade de patienter som uppvisade störst risk också den största nyttan av rutinmässigt aggressiv behandling. I dag försöker vi tillämpa detta genom en riskstratifierad handläggning av patienterna. Viktigast att notera är dock att den rutinmässigt invasiva strategin faktiskt gav ett bättre slutresultat än den selektivt invasiva.

Ytterligare stöd för den rutinmässigt invasiva handläggningen erhålls från det nordamerikanska CRUSADE-registret [6]. Mortalitet under sjukhusvistelsen hos 17 926 patienter med instabil koronarsjukdom och förhöjda myokardskademarker eller ischemiska EKG-förändringar registrerades. Hos de 8 037 som genomgick koronarangiografi inom 48 timmar sågs en minskning av dödlig utgång med 32 procent (2,5 vs 3,7 procent, $P < 0,001$).

Vi ställer oss frågande till påstådda kostnadsökningar på 400 miljoner kronor och undrar om man inte litet okritiskt blandar ihop flera olika invasiva strategier, t ex primär perkutan koronarintervention (PCI) vid ST-höjningsinfarkt.

Vid instabil koronarsjukdom medför en rutinmässigt invasiv strategi, jämfört med en selektivt invasiv, färre ischemiska händelser, bättre effekt på invalidiserande symptom och ett minskat behov av ytterligare sjukhusvård. Vår bedömning är att riktlinjerna från 2001 står sig mycket väl än i dag. »Det fordras också att aktuell litteratur kontinuerligt följs«, skriver Ekroth och medarbetare. I detta vill vi livligt instämma. Författarna anger vidare att »evidensbaserad medicin innebär en tidskrävande procedur, vilket dagens otåliga patienter och specialister har svårt att acceptera«. Vi kan också instämma i detta, som även förefaller att gälla de tre expertgranskande professorerna!

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Ekroth R, Ståhle E, Werkö L. Kan medicinska experter vara objektiva vid granskning av medicinska metoder? *Läkartidningen* 2006;103:1747-9.
- Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Ståhle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. Lancet* 2000;356:9-16.
- de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1095-104.
- Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908-17.
- Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2005;366:914-20.
- Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004;292:2096-104.

Replik: Sjukvårdens metoder måste granskas oberoende

Vår uppfattning om riktlinjerna är fortfarande att man haft alltför bråttom med att rekommendera rutinmässig tidig revaskularisering. Vad vi främst vill är dock att framhålla vikten av oberoende granskning av sjukvårdens metoder.

Det finns anledning att kommentera några av Erikssons och Näslunds argument i deras kritik av vår debattartikel. Ett gäller riskreduktion för död. Man påtalar att FRISC II-studien visade att



ROLF EKROTH
professor, thoraxkirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg



ELISABETH STÅHLE
professor, överläkare, thoraxkirurgiska kliniken, thoraxcentrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala



LARS WERKÖ
professor, Stockholm

riskan att dö minskade med 44 procent efter rutinmässig tidig revaskularisering. Det låter onekligen övertygande. Men man anger det relativa måttet för riskreduktion, vilket kan jämföras med det absoluta måttet, som var 1,7 procent. Eriksson och Näslund använder i flera sammanhang i sin kommentar mått på relativ skillnad. Enligt vår uppfattning kan detta skapa oklarheter, där små effekter ter sig större än vad de är.

En riskreduktion med 1,7 procent är dock inte oväsentlig. En viktig fråga är om den gäller generellt. Som författarna till FRISC II rapporterade gällde den inte generellt utan förklarades i huvudsak av gruppen med högst risk. Det finns inga data som visar på mortalitetsänkning i någon annan kategori, och slutsatser måste begränsas till denna kategori. Därför är det missvisande att påstå att rutinmässig tidig revaskularisering reducerar mortaliteten med 44 procent (eller om man använder sig av absolut riskreduktion, med 1,7 procent).

En ytterligare komplikation är att högriskgruppen dominerades av patienter med trekärllssjuka och/eller stenoser på vänster huvudstam. Enligt författarna till studien ingick det i rekommendationerna till deltagande centra att dessa patienter i första hand skulle genomgå bypass-kirurgi. Avvikelser från denna policy har inte rapporterats, och man borde därför kunna anta att flertalet i gruppen genomgick bypass-kirurgi. I linje med detta antagande medgav författarna att hela mortalitetsvinsten skulle kunna bero på bypass-kirurgin. Följaktligen kan man inte utan vidare extrapolera vinster med en metod till att gälla generellt.

Sammantaget kan man utgående från FRISC II-studien inte utfärda en generell rekommendation till rutinmässig tidig revaskularisering. Tvärtom är det av vikt att välja ut de patienter som har nytta av ett ingrepp och överväga vilket ingrepp som är att föredra för den enskilda patienten (och utan fördröjning utföra detta). Minst lika viktigt är att avstå från ingrepp, där risken med ingreppet är större än nyttan.

Ett annat argument från Eriksson och Näslund är att skillnaden i behandlingsgrenarna i flera av studierna var så små att man inte kan förvänta sig effektskillnader. Som exempel anges ICTUS-studien. Som framgår av deras inlägg gjordes dock 25 procent fler interventioner under hela studieperioden i den rutin-

mässiga behandlingsgruppen. Detta är, inte minst i ekonomiska termer, ingen obetydlig skillnad, men den resulterade inte i någon annan fördel än ett minskat återinsjuknande med 3,5 procent.

Eriksson och Näslund finner det anmärkningsvärt att vi inte refererat till den metaanalys som publicerades 2004 i JAMA. Det finns två skäl till detta. Ett är att man blandade studier med olika kriterier för hjärtinfarkt. I några av de ingående studierna använde man sig av högre gränsvärden för infarkt om den inträffade i samband med ballongvidgning (PCI, perkutan koronarintervention) än om infarkten skedde spontant, medan man i andra studier hade samma gränsvärden oberoende av bakgrund (i samklang med reviderade amerikanska och europeiska riktlinjer). Det andra skälet var att ICTUS-studien, som publicerades efter det att metaanalysen gjordes, inte ingick i analysen.

För att avsluta diskussionen kring riktlinjerna, så har vi fortfarande uppfattningen att man haft för bråttom med att rekommendera rutinmässig tidig revaskularisering. Liknande synpunkter diskuterades i en ledare i samband med publiceringen av ICTUS-studien (Boden WE. Acute coronary syndromes without ST-segment elevation – what is the role of early intervention? [editorial]. *N Engl J Med* 2005;353:1159-61).

Syftet med vårt debattinlägg var dock inte primärt att diskutera innehållet i Socialstyrelsens riktlinjer för kranskärllssjukvård 2001 utan att påtala riskerna med att förlita sig på att experter kan bedöma sin egen verksamhet på ett objektivt sätt. Vi vill åter framhålla vikten av oberoende granskning av sjukvårdens metoder, och inte minst diskussionen kring vår artikel ger belägg för vårt resonemang.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Stoppa de farliga ambulans-transporterna

På senare år har en rad ambulanskrascher inträffat på våra vägar, och de senaste två åren har tre personer omkommit i sådana trafikolyckor i Sverige. Hur många som skadats vet ingen idag. Mycket lite har hänt inom ambulansverksamheterna vad gäller att mäta och föra statistik över de egna olyckorna. Däremot köps flitigt in nya, dyrbara och medicintekniskt avancerade fordon och utrustning in utan att transporterna i någon nämnvärd utsträckning kvalitets-säkras.

Finland har sedan årtionden tillbaka ett mycket värdefullt rapporteringssystem inom försäkringsbranschen vad gäller orsaker och konsekvenser av vägtrafikolyckor bland annat med ambulanser. All skaderegistrering om ambulansolyckor kan komma forskningen till del. Särskilda haverikommissioner i trafiken och ordning och reda i statistiken gör det lättare för alla och bringar framför allt klarhet. Läget i Sverige är tyvärr det motsatta.

Det är hög tid att medborgarna ställer krav på goda, trygga och trafiksäkra ambulanstransporter. Anhöriga och patienter kan anmäla ambulansolyckor till Socialstyrelsen. Det är anmärkningsvärt och allvarligt att så få huvudmän och ansvariga inom hälso- och sjukvården (läs chefläkare) gjort Lex Maria-anmälan till Socialstyrelsen efter ambulansolyckor, dit en sådan anmälan alltid ska skickas.

Socialstyrelsen kan på eget initiativ utöva tillsyn över ambulansverksamheterna och de olika ambulanstransporterna. Detta kan ske i gott sällskap av Arbetsmiljöverket, som så sent som i våras konstaterade att ambulanssjukvårdare ofta utsätts för hot och våld i sitt arbete. Patienter, anhöriga, ambulanssjukvårdare och vi andra medtrafikanter är utsatta för risken för ambulanskrascher. Låt inte fler ambulanser döda och skada i trafiken. Det är hög tid att få en debatt till stånd om vad som händer inom ambulanssjukvården idag.

Jörgen Lundälv
trafikskadeforskare och universitetslektor,
Göteborgs universitet
Jorgen.Lundalv@bornet.net