

INVASIV KAROTISBEHANDLING: JU TIDIGARE, DESTO BÄTTRE

Ingrepp i halspulsådern för att förhindra stroke kan göras öppet eller endovaskulärt. Viktigast är att det sker åtminstone inom två veckor efter symtomdebut. Det förutsätter att alla strokesymtom handläggs akut, som i hjärtinfarkt vården.

THOMAS MÄTZSCH, docent, överläkare, kärllirurgiska kliniken, Kärnjukhuset, Skövde
matzsch@gmail.com

Ett aterosklerotiskt plack i karotisbifurkationen kan utgöra en embolikälla som förorsakar stroke (Figur 1). Vid intervention med öppen operation eller endovaskulär teknik åtgärdas detta plack så att risken för nya emboliseringar och stroke elimineras, vilket utgör tanken bakom att åtgärda karotisstenoser ur både primär- och sekundärprofylaktisk synvinkel.

Störst nytta har proceduren om den utförs i så nära anslutning till symtomen (stroke, transitorisk ischemisk attack, TIA, eller amaurosis fugax) som möjligt. Nyare undersökningar har visat att ingreppet ska göras inom två veckor efter symtomdebut – kanske ännu tidigare. Detta låter sig endast göras om alla strokesymtom handläggs akut, i analogi med hjärtinfarkt vården. Begreppen instabil angina och hjärtinfarkt skulle då motsvara »instabil hjärna« med TIA/amaurosis fugax respektive »hjärninfarkt«. Hjärnattack fordrar då motsvarande snabba vårdinsatser som hjärtattack.

Fördröjningen mellan symtom och operation i Sverige har tidigare varit cirka tre veckor med knappt hälften av patienterna opererade inom fyra veckor (data från det svenska kvalitetsregistret för kärllirurgi, Swedvasc, 2008). Enligt nyare data (Swedvasc, årsrapport 2010) är mediantiden mellan symtom och operation nu tolv dagar, men spridningen mellan sjukhus är stor <www.karllirurgi.com/files/swedvasc2009.pdf>. Framför allt för kvinnor, som tycks ha den allra största nyttan av en tidig operation, är detta fortfarande för länge [1].

Antalet karotisinterventioner i Sverige ökar, och 2009 gjordes ca 1175 ingrepp, varav 1104 öppna operationer (carotid endarterectomy, CEA) och resterande 71 endovaskulära procedurer med stentläggning (carotid artery stenting, CAS). För närvarande utförs i Sverige öppna karotisingrepp vid 22 sjukhus med i genomsnitt 50 (14–124) ingrepp per enhet och år, medan stenting görs på 7 centra med i genomsnitt 10 (1–32) ingrepp per år. Andelen utförda CAS har halverats på två år.

Öppen operation

Historiskt uppges ofta att den första »moderna« karotisoperationen utfördes av Eastcott, Pickering och Rob 1954 [2]. Det gjordes då en resektion av karotisbifurkationen med ända-till-ända-anastomos mellan a carotis communis och a carotis interna. Den första framgångsrika endarterektomi av ett aterosklerotiskt plack i karotis utfördes dock redan året före



Figur 1. Vid operation borttaget karotisplack med färsk blödning.

av DeBakey, men proceduren publicerades inte förrän 22 år senare [3].

Öppen operation kan utföras i generell anestesi (narkos) eller i lokalanestesi. Den största fördelen med operation i lokalanestesi är att patientens reaktioner vid avstängning av blodflödet i karotis i stort sett omedelbart och direkt ger information om huruvida behov av shunt föreligger för att förhindra skadlig hjärnischemi. Om patienten utvecklar lokala eller generella neurologiska symtom (pares eller medvetandestörning) vid avstängningen kan under operationen en kateter läggas in som leder blodet från a carotis communis till a carotis interna, s k shuntning, medan endarterektomin utförs i bifurkationen.

Vid operation i narkos måste mera indirekta mätningar av hjärnans blodflöde, syresättning och funktion göras för att avgöra shuntbehovet. Olika metoder för att avgöra behovet av shunt kan användas, exempelvis stumptrycksmätning, transkranialt ultraljud, peroperativt EEG, NIRS (near-infrared spectroscopy) eller SSEP (somatosensory evoked potentials) eller kombinationer. Vilka av metoderna som används beror till stor del på lokala traditioner. Den nyligen publicerade GALLA-studien rapporterade ingen skillnad i operationsresultat

■ sammanfattat

Invasiv åtgärd är indicerad som sekundärprofylax hos patienter med symtomgivande höggradig karotisstenos. **Invasiv åtgärd** kan även vara indicerad som primärprofylax vid asymtomatisk karotisstenos, men nyttan av ingreppet är mindre. **De invasiva åtgärder** som är aktuella är öppen operation (karotisendarterektomi) eller endovaskulär intervention

(karotisstenning). **Endovaskulära metoder** har ännu inte uppnått samma resultat som öppna operationer och bör förbehållas patienter med specialindikationer. **Den enskilt viktigaste** variabeln för att förhindra stroke är skyndsamt vid handläggningen; en åtgärd bör sättas in inom två veckor efter symtomdebuten.

»... ett tidigareläggande av operation från 4–12 veckor till inom två veckor skulle innebära en inbesparing av ca 125 stroke ...«

hos patienter opererade i lokal eller generell anestesi, men användningen av shunt var 14 respektive 43 procent [4]. Då användning av shunt kan vara förenad med en ökad, om än liten, risk för embolisering och andra shuntkomplikationer kan minskad shuntanvändning vara en fördel. Man måste dock beakta att det på många centra rutinmässigt används shunt vid alla karotisoperationer med bra resultat.

Patientacceptansen för operation i lokalanestesi är mycket god, och i Sverige används denna anestesiform av majoriteten (15/22) karotisopererande centra [5].

Konventionell endarterektomi

Beroende på plackets utseende och lokalisation samt karotiskärlens anatomi i övrigt kan olika typer av tekniker väljas vid det operativa ingreppet. Det troligen vanligaste ingreppet är endarterektomi av placket i karotisbifurkationen (Figur 2). Via en incision längs framkanten av m sternocleidomastoideus fridissekeras delningsstället mellan a carotis communis externa och interna. Artären stängs av och öppnas, varpå det aterosklerotiska placket skalas ut. Kärlet försluts därefter, helst med en utvidgningslapp, patch, som oftast består av syntetmaterial.

Eversionsendarterektomi

Eversionsendarterektomi (Figur 3) är en teknik där a carotis interna skärs av alldeles efter avgången i bifurkationen. Efter att ett dissektionsplan i kärlets mediaskikt definierats krängs kärlet ut och in över placket, som på detta sätt frias. Eftersom placket delas vid denna teknik måste en kompletterande endarterektomi i a carotis communis och a carotis externa göras. Efter upprensning av kärlväggen krängs kärlet tillbaka och sutureras åter på sin gamla plats. Fördelen med denna metod ligger i möjligheten att anpassa den ibland elongerade internan bättre och att det inte finns behov av en patch. En elongerad och slingrig a carotis interna kan medföra risk för knickbildning i kärlet efter endarterektomin, vilket i sin tur kan leda till ökad risk för embolisering, ocklusion eller restenos. Resultatmässigt skiljer sig de båda metoderna inte åt annat än möjligen i frekvensen restenoser [6].

Endovaskulär operation

Under senare år har endovaskulär operation av karotisstenos – CAS, carotid artery stenting – använts alltmer, framför allt internationellt. Härvid görs via punktion i ljumsken en ballongvidgning av stenosen, perkutan transluminal angioplastik (PTA). Åtgärden kombineras alltid med inläggning av stentar och oftast i närvaro av emboliseringsskyddande katetrar med filterfunktion som läggs förbi stenosen. Metoden är till viss del fortfarande på utvecklingsstadiet och ännu inte mogen för bredare klinisk användning utan bör även tills vidare användas enbart vid centraliserade enheter på speciell indikation och inom ramen för vetenskapliga studier.

Hitintills utförda större studier har inte visat att resultaten är bättre än vid öppen operation – på kort sikt snarare tvärtom [7-10]. Flera av studierna, framför allt CREST-studien [10], innehåller patienter med såväl symtomatiska som asymtomatiska stenoser. Dessutom kan tiden mellan symptom och åtgärd vara lång. Sammantaget leder detta till att resultaten kan vara

svåra att jämföra. Ett av problemen med denna relativt nya metod är att definiera vilken patientgrupp som bäst lämpar sig för åtgärden. De studier som hitintills utförts har mestadels undersökt patienter med symtomatiska stenoser. I väntan på resultaten från pågående studier (ACST2, SPACE-2) kan man bara spekulera i om CAS kanske är lämpligare vid asymtomatiska stenoser – i den mån åtgärd av sådana stenoser kvarstår som aktuellt (se under Operationsindikation).

De patienter med karotisstenos som allmänt anses lämpa sig bäst för CAS är de med (symtomgivande) restenos efter tidigare CEA, de med stenos inom strålskadat eller tidigare opererat område på halsen och de med för öppen kirurgi otillgänglig anatomi.

Komplikationer

De vanligaste peroperativa komplikationerna vid karotisoperation, oavsett teknik och metod, är embolisering under dissektions-, katetrerings- och stentningsskedena samt trombotisering i det endarterektomerade eller stentade området med åtföljande ocklusion eller embolisering. Trombotisering beror oftast på tekniska orsaker. Det är därför viktigt att sådana brister förebyggs genom noggrann operationsteknik.

Den viktigaste postoperativa komplikationen är nyttillkommen stroke eller TIA. Vid misstanke om nya strokesymtom inom de närmaste timmarna efter operationen rekommenderas omedelbar och skyndsamt reintervention med åtgärd mot den bakomliggande, oftast tekniskt betingade, orsaken.

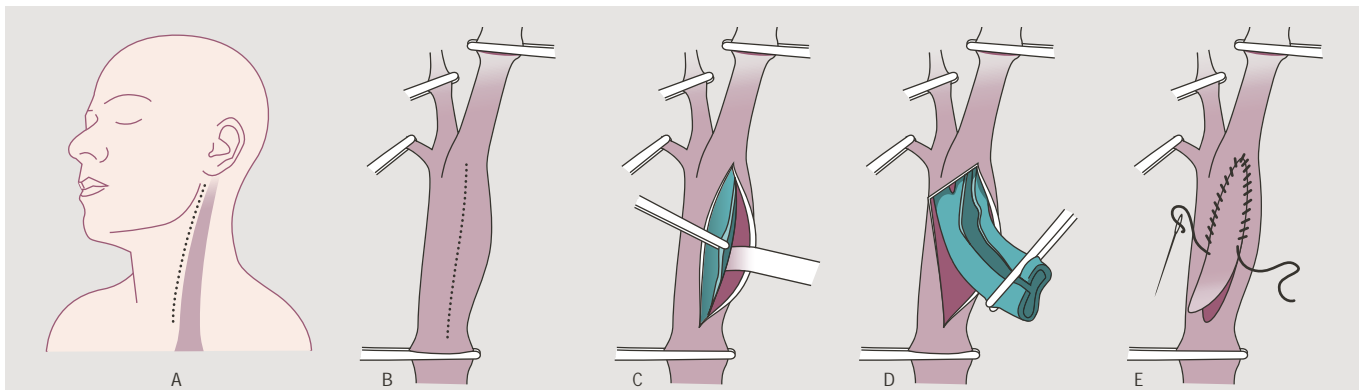
Den vanligaste postoperativa komplikationen är (re)blödning i operationsområdet (ca 6–12 procent). Även förhållandevis små hematom kan ge upphov till höga andningshinder, varför evakuering av hematom bör ske på relativt vida indikationer.

Andra komplikationer noteras oftast först postoperativt och utgörs av skador på lokala nerver. Till de vanligaste hör påverkan på stämbandsnerverna och tungnerven, n hypoglossus. Denna typ av skador, vars frekvens är ca 12 procent [11, 12], ses inte efter CAS, vilket har angivits som en av metodens fördelar. Gemensamt för dessa skador är att de mestadels har god prognos och återbildas inom de närmaste veckorna. Sensibilitetsstörningar i anslutning till operationssåret är mycket vanliga. Av de mera allmänna komplikationerna kan främst svängningar i blodtrycket under det närmaste postoperativa dygnet nämnas. Instabiliteten i blodtrycket kan kvarstå under ett par dygn. Även kardiella komplikationer (hjärtinfarkt, inkompensation) är vanliga i detta kardiovaskulärt sköra patientklientel.

En förhållandevis sällsynt komplikation är hyperperfusionssyndromet (även kallat reperfusionssyndromet) med en rapporterad förekomst på ca 1–2 procent [13]. Typiskt rör det sig härvid om debut av huvudvärk, nedsatt medvetandegrad, epileptiforma kramper och neurologiska bortfallssymtom några (4–6) dagar efter karotisoperationen. Syndromet innefattar även uttalad hypertension. Orsaken är inte helt klarlagd men tros vara ökat intrakraniellt blodflöde i kombination med upphävd autoregulation, vilket leder till ett fokalt hjärnödem. Behandlingen är helt inriktad på sänkning av det alltid förhöjda blodtrycket och högläge av huvudändan. I svårare fall kan syndromet leda till cerebrala blödningar, men om adekvat behandling sätts in i tid är prognosen ofta god med fullständig tillbakagång av de ibland dramatiska initialsymtomen.

Restenoser

Frekvensen restenoser efter CEA och CAS varierar högst betydligt i litteraturen, och siffror mellan 10 och 30 procent an-



Figur 2. Konventionell endarterektomi i karotisbifurkationen med förslutning av arteriotomin med patch. A = Incisionens läge på halsen. B = Längsarteriotomi från a carotis communis upp i a carotis interna. C = Endarterektomin påbörjad. D = Endarterektomin nästan slutförd. E = Arteriotomin försluts med patch.

ges. Variationen beror till stor del på olikheter i definition och mätmetod. I CARESS-studien rapporterades efter fyra års uppföljning av såväl öppet som endovaskulärt åtgärdade (symtomatiska och asymtomatiska) karotisstenosor en dubbel så hög restenosfrekvens bland CAS-patienterna som bland CEA-patienterna [14]. Restenosor utvecklas oftast inom det första året efter interventionen och beror till helt övervägande del på intimahyperplasi till följd av proliferation av glatta muskelceller från kärlmedian. Emboliseringsrisken från dessa icke-aterosklerotiska stenoser anses vara låg, och aktiva åtgärder är därmed mer sällan indicerade, medan expectans med duplexkontroller är befogad.

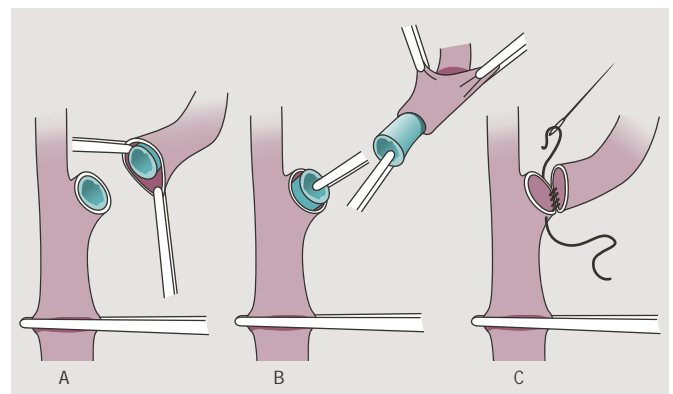
Vid tidigt efter operation registrerade och snabbt progredierande uttalade stenoser (>80 procent) kan dock en invasiv åtgärd vara tänkbar, även vid asymtomatiska stenoser, för att förhindra ocklusion. En symptomgivande restenos utreds med samma skyndsamtet som en aterosklerotisk stenosis och kan utgöra indikation för CAS då öppen operation är belastad med ökad risk för perifera nervskador.

Operationsindikationer

Huvudindikationen för karotiskirurgi är symptomgivande höggradig stenosis i en karotisartär. Stenosen betraktas som symptomatisk om den givit upphov till övergående (TIA, amaurosis fugax) eller neurologiska besvär (lindrig hjärninfarkt) inom karotisterritoriet som varar mer än ett dygn. Kirurgins roll som sekundärpreventiv metod är väletablerad och vilar på övertygande vetenskaplig evidens [15, 16].

Vid asymtomatisk karotisstenosos talar utförda vetenskapliga studier [17, 18] med högt evidensvärde för att kirurgi kan användas även i primärpreventivt syfte. Förbehållen är dock flera: ålder under 75 år, komplikationsfrekvens vid operation mindre än 3 procent, antal opererade patienter för att förhindra stroke (numbers needed to treat, NNT) betydligt större än vid symptomatiska stenoser och risk-nyttakvoten av operation lägre.

Tillsammans med det faktum att studierna till viss del utförts innan den moderna farmakologiska profylaxen med bla statiner införts fullt ut samt att incidensen av stroke tycks minska har detta föranlett en förnyad diskussion om värdet av karotisoperation vid asymtomatisk stenosis. Incidensminskningen har tillskrivits just en förbättrad farmakologisk behandling, och mycket talar för att detta antagande kan vara berättigat. Studier där bästa medicinska behandling jämförs med en invasiv åtgärd (CEA eller CAS) saknas dock ännu, och förekomsten av störfaktorer (confounding factors) i aktuella



Figur 3. Eversionsendarterektomi av karotisplack. A = A carotis interna delad vid bifurkationen. B = Eversionsmomentet. C = Reanastomosering av a carotis interna till bifurkationen.

metaanalyser och epidemiologiska studier kan inte helt uteslutas.

Stenosgradering

Definitionen »höggradig stenosing« måste tolkas i ett historiskt perspektiv. I NASCET- och ECST-studierna [16, 15] relaterades diametern i stenosen antingen till lumendiametern i närmaste normala kärlavsnitt i a carotis interna (NASCET-metoden) eller till den uppskattade diametern i bulbuss carotici (ECST-metoden). Senare har det visats att den sannolikt mest reproducerbara metoden för stenosismätning är att relatera stenosen till a carotis communis strax före bifurkationen, den sk CC-metoden, som i sina resultat i stor utsträckning motsvarar ECST-metoden men med bättre reproducerbarhet. Med tanke på att stenoser på 45 och 70 procent enligt NASCET-metoden motsvarar 70 respektive 85 procent enligt ECST-metoden inses lätt att missförstånd och svårigheter i jämförelser kan uppstå.

Alla dessa metoder grundar sig dessutom på direkt mätning på angiografibilder med »gammaldags« röntgenteknik. I dag används i stället flödes hastighetsbestämningar från duplexundersökning. De använda nomogrammen kan i sin tur vara baserade på den ena, andra eller tredje metoden. Om dessutom hänsyn tas till att duplexundersökningen kan utföras på olika sätt och att alla metoder förekommer bland de 22 karotisopererande centra i Sverige blir det tydligt att behovet av nationella riktlinjer är överväldigande för att kunna återöppna stringen-

ta gränser vid stenogradering och därmed operationsindikation. Stenogradering kan dessutom ske från angiografier med datortomografi- eller magnetresonansteknik.

Plackmorfologi

Mycket intresse har riktats mot det aterosklerotiska plackets sammansättning, inflammationsgrad och biologiska aktivitet. Fördelningen mellan andelen av bl a lipider och förkalkningar, sk mjuka och hårda respektive heterogena och homogena plack, tycks ha betydelse för emboliseringsrisken, sk vulnerabla plack. Med begreppet vulnerabla, eller instabila, avses aterosklerotiska plack med ökad risk att rupturera. Rupturrisken är korrelerad till bl a graden av inflammation i placket, tjockleken på det täckande fibrotiska locket och andelen och sammansättningen av lipidinnehållet [19]. Troligen är dessa faktorer av minst lika stor betydelse som stenograderingen i sig men har varit betydligt mera svårstuderade.

Med förbättringar inom bilddiagnostik ökar möjligheterna att avgöra emboliseringspotentialen och därmed indikationen för eller emot operation. Någon tydlig variabel som kan användas i den kliniska verksamheten har ännu inte identifierats, men gråskalemedianen (GSM) har nämnts som användbar [20]. Härvid mäts fördelningen mellan mjukt och hårt plackinnehåll genom standardiserad datormässig mätning av plackets ultraljudstäthet i en analys av gråskalan i en bild av placket. Ett lägre värde på gråskalan talar för en ljusare bild, vilket i sin tur är korrelerat till ett högre innehåll av lipider. Omvänt är ett högre värde (mörkare bild) korrelerat med ett ökat innehåll av bindväv och kalk, vilket skulle tala för minskad emboliseringsrisk. Ett lågt värde skulle alltså vara uttryck för högre emboliseringsrisk. Med magnetresonansteknik kan inflammationsgraden i ett plack mätas och ge information om hur vulnerabelt det är [21]. Mycket forskning återstår dock innan vi kan förväntas ha en allmänt mätbar faktor.

Tidsaspekten

Alla diskussioner om materiel, metoder och tekniker, till och med komplikationsfrekvens, och även farmakologisk behand-

ling kommer helt i skymundan av den ytterligt viktiga aspekten av skyndsamt vid handläggning av symtomatisk karotisstenos. Ingen av de ovan nämnda variablerna kommer ens i närheten av betydelse i hänseendet förhindrade stroke som just vikten av snabb handläggning!

Som exempel kan anges att 10 procent av dem som fått TIA drabbas av stroke inom två dagar; risken för stroke är över 5 procent efter sju dagar, vilket innebär att en på 20 patienter med TIA drabbas av stroke inom en vecka. En halvering av operationskomplikationsfrekvensen efter CEA från 8 till 4 procent medför ca 30 förhindrade stroke, medan ett tidigare läggande av operation från 4–12 veckor till inom två veckor skulle innebära en inbesparing av ca 125 stroke – och det vid den högre komplikationsfrekvensen, 8 procent. Siffrorna är beräknade som förebyggda stroke/1000 operationer/5 år [22].

Konklusion

En invasiv karotisåtgärd med karotisendarterektomi, CEA, eller karotisstenotomi, CAS, är indicerad som sekundärprofylax hos en patient med symtomgivande höggradig karotisstenos. Resultaten av CAS är ännu inte jämförbara med dem efter CEA, i alla fall inte på kort sikt, och CAS bör därför reserveras för patienter med speciella indikationer eller inom ramen för vetenskapliga studier. Komplikationsfrekvensen vid båda metoder bör inte överskrida 5 procent, men viktigare än komplikationsfrekvensen i sig är att patienten blir åtgärdad inom högst två veckor efter symtomdebuten. Huruvida en asymtomatisk karotisstenos ska åtgärdas i primärpreventivt syfte, även mot bakgrund av modern profylaktisk farmakologisk behandling, är något som ifrågasätts, men aktuella och vetenskapligt hållfasta studier som entydigt talar emot intervention saknas ännu.

Det finns ett mycket stort behov av enhetliga nationella riktlinjer gällande bestämning och kvantifiering av karotisstenos vid ultraljudsundersökning, sk halsduplex.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke*. 2004; 35:2855-61.
- GALA Trial Collaborative Group. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372:2132-42.
- Gottsäter A, Mätzsch T. Karotiskirurgi med stor variation. Enkät till opererade enheter visar oenhetliga rutiner. *Läkartidningen*. 2010;107(26):1698-701.
- Cao P, De Rango P, Zannetti S, Giordano G, Ricci S, Celani MG. Eversion versus conventional carotid endarterectomy for preventing stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD001921.
- International Carotid Stenting Study investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (ICSS): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:985-97.
- Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, et al. 30 day results from the SPACE trial of stentprotected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368:1239-47.
- Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A et al. Endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:885-92.
- Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis (CREST). *N Engl J Med*. 2010;363:11-23.
- Ballotta E, Da Giau G, Renon L, Narne S, Saladini M, Abbruzzese E, et al. Cranial and cervical nerve injuries after carotid endarterectomy: a prospective study. *Surgery*. 1999;125:85-91.
- Forssell C, Kitzing P, Bergqvist D. Cranial nerve injuries after carotid artery surgery. A prospective study of 663 operations. *Eur J Endovasc Surg*. 1995;10:445-9.
- Moulakakis KG, Mylonas SN, Sfyroeras GS, Andrikopoulos V. Hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *J Vasc Surg*. 2009;49:1060-8.
- Zarins CK, White RA, Dietrich EB, Shackleton RJ, Siami FS. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CARESS): 4-year outcomes. *J Endovasc Ther*. 2009;16:397-409.
- European Carotid Surgery Trialists' Group. MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Interim results for symptomatic patients with severe (70-99 percent) or with mild (0-29 percent) carotid stenosis. *Lancet*. 1991;337:1235-43.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325:445-53.
- Executive committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 1995;273:1421-8.
- MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1491-1502.
- Finn AV, Nakano M, Narula J, Koldgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2010;30(7):1282-92.
- Russell DA, Wijeyaratne SM, Gough MJ. Relationship of carotid plaque echomorphology to presenting symptom. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39(2):134-8.
- Yazdani SK, Vorpahl M, Ladich E, Virmani R. Pathology and vulnerability of atherosclerotic plaque: identification, treatment options, and individual patient differences for prevention of stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2010;12(3):297-314.
- Naylor R. Time is brain! *Surgeon*. 2007;5:23-30.