

Symtomgivande karotisstenos bör opereras, inte behandlas med stent

Stent ger för stora risker, enligt studier



JESPER SWEDENBORG, professor, kärlkirurgiska kliniken
jesper.swedenborg@ki.se
ULF HEDIN, professor, överläkare, kärlkirurgiska kliniken; båda Karolinska Universitetssjukhuset Solna

DAVID BERGQVIST, professor, överläkare, kirurgiska kliniken, kärlkirurgiska sektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Den strokeförebyggande effekten av operation (endarterektomi) vid symtomgivande och icke-symtomgivande tät stenosis av arteria carotis interna har visats i stora randomiserade studier. Endovaskulär behandling av karotisstenos med eller utan stent har genomförts i ett stort antal fall sedan 1980-talet, men utvecklingen i Sverige har gått relativt långsamt.

Ett antal små randomiserade studier har till nyligen genomförts. Dessa har varit heterogena och har i många fall inkluderat patienter både med och utan symtomgivande karotisstenos.

Nyligen har två stora randomiserade multicenterstudier publicerats där endarterektomi har jämförts med stentbehandling hos patienter med tät symtomgivande karotisstenos. Resultaten visar att stentbehandling medför större risk i form av stroke och död än operation. Konsekvenserna av dessa studier för utvecklingen i Sverige diskuteras i denna artikel.

Effekten av karotisendarterektomi visad i stora studier

Effekten av karotisendarterektomi för att förhindra stroke till följd av tät karotisstenos bevisades i två stora randomiserade studier, European Carotid Surgery Trial (ECST) [1] och North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) [2].

Tillägg av karotisendarterektomi till bästa medicinska behandling minskar signifikant risken för framtida stroke hos patienter med symtomgivande tät karotisstenos och symptom i form av transitorisk ischemisk attack, minor stroke eller amaurosis fugax.

Styrkan i bevisföringen har ökat genom publicering av en sammanslagning av de bägge studierna [3].

Även vid asymtomatisk karotisstenos har karotisendarterektomi signifikant förebyggande effekt mot framtida stroke. Slutsatsen är baserad på två stora studier: Asymptomatic Carotid

»Fortsatt endovaskulär behandling med stent i Sverige bör därför genomföras endast inom ramen för befintliga randomiserade studier.«

Atherosclerosis Study (ACAS) [4] och Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) [5]. Riskreduktionen vid operation av asymtomatisk karotisstenos är dock mindre än vid symtomgivande sådan, med NNT (number needed to treat) omkring 16 för stroke och cirka 40 för invalidiserande stroke. Detta kan jämföras med 5–10 för karotisendarterektomi vid symtomgivande karotisstenos.

Patogenesen för stroke vid karotisstenos skiljer sig på flera sätt från ischemi i andra organsystem som drabbas av ocklusiv aterosklerotisk sjukdom. Medan de mest vulnerabla plackerna i koronarkärl återfinns bland lågradiga stenoser ökar strokerisken vid tilltagande stenosgrad i karotisartärer. I koronarartärer eller artärer i nedre extremiteterna bidrar dessutom erosioner på plackytan, plackruptur och blodets koagulationsbenägenhet tillsammans till trombos, kärlocklusion och organschemi [6]. Cerebral ischemi vid karotisstenos orsakas däremot så gott som uteslutande av embolisering till hjärnans kärl från plackruptur i karotisbifurkationen.

Utvecklingen av endovaskulär teknik med ballongvidgning och stent vid ocklusiv/stenoserande aterosklerotisk sjukdom har gått fortare vad gäller koronarsjukdom och benartärsjukdom än vid behandling av karotisstenos. Anledningen till detta är delvis risken för embolisering till hjärnans kärl vid endovaskulär behandling.

Perkutan transluminal angioplastik (PTA) gjordes dock redan under tidigt 1980-tal för karotisstenos. Enbart PTA övergavs ganska snabbt till förmån för stentbehandling [7]. Sedermera har olika skyddsfiler utvecklats för att minska risken för embolisering i samband med stentbehandling [8]. Dessa system innebär att fragment från det ballongvidgade och stentade placket fångas upp i ett filter som appliceras distalt om karotisstenosen. Nyttan av sådana skyddsfiler har emellertid ifrågasatts [9].

Andra system utnyttjar det faktum att blodflödet i arteria carotis interna reverseras vid avstängning av arteria carotis exter-

SAMMANFATTAT

Den strokeförebyggande effekten av operation (endarterektomi) för symtomgivande tät stenosis av arteria carotis interna har visats i stora randomiserade studier.

Ett antal små randomiserade studier har till nyligen genomförts för att utvärdera endovaskulär behandling (angioplastik) av karotisstenos. Studierna har i många fall inkluderat patienter både med och utan symtomgivande karotisstenos behandlade med angioplastik med eller utan stent.

Nyligen har två stora multicenterstudier publicerats, en fransk och en tysk, som randomiserade patienter med symtomgivande karotisstenos till endovaskulär behandling

eller öppen kirurgi med endarterektomi.

Målsättningen för bägge studierna var att testa att stentbehandling inte var underlägsen karotisendarterektomi (non-inferiority).

Bägge studierna visade att stentbehandling inte är överlägsen karotisendarterektomi och att stentbehandling sannolikt är associerad med högre risk för komplikationer än endarterektomi hos patienter med symtomgivande karotisstenos.

Baserat på dessa resultat finner vi att fortsatt behandling med stent i Sverige endast bör genomföras inom ramen för befintliga randomiserade studier.

na och communis. Därigenom förs eventuella embolier ut med backflödet från karotisartären och kan fångas upp [10].

Tidigare studier visade ingen skillnad

Fram till 2004 hade ett stort antal patientserier med cirka 5 000 endovaskulära ingrepp mot karotisstenos publicerats [11]. Ett antal randomiserade studier hade också genomförts.

Den studie som har uppmärksammats mest är Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy (SAPPHIRE) [12]. Studien randomiserade patienter med karotisstenos och hög risk för kirurgi, huvudsakligen till följd av koronarsjukdom, till stentbehandling eller operation. Samtliga patienter behandlades mellan skyddsfilter. Studien visade att stentbehandling var säkrare till följd av minskad risk för hjärtinfarkt. Ingen skillnad i stroke eller död inom 30 dagar förelåg. Totalt 70 procent av patienterna hade dock karotisstenos utan symtom.

En metaanalys av sex studier – inkluderande SAPPHIRE, men även två studier som avbröts på tidigt stadium till följd av ökad strokerisk i samband med endovaskulär behandling – visade ingen signifikant skillnad mellan karotisendarterektomi och endovaskulär behandling vad gäller död eller allvarligt stroke inom 30 dagar efter ingreppet: 6,2 procent efter kirurgisk behandling och 8,1 procent efter endovaskulär behandling ($P=0,19$) [13]. Det bör påpekas att studierna var heterogena; många innehöll såväl asymtomatiska som symtomatiska patienter, och endast en studie använde något skyddsfilter.

Slutsatsen av en sammanfattande Cochrananalys blev att stentbehandling skulle göras endast inom ramen för pågående studier och att det saknades evidens för att ändra behandlingsrutiner från karotisendarterektomi till stentbehandling [13].

SPACE – inga bevis för att stent är bättre än endarterektomi

Under hösten 2006 publicerades två stora randomiserade multicenterstudier, Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy (SPACE) [14] och Endarterectomy vs Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) [15]. Eftersom kritik riktats mot tidigare studier för att både symtomgivande och icke-symtomgivande karotisstenoser inkluderats i samma studie, undersöktes endast patienter med symtomgivande karotisstenos. Vidare krävdes att deltagande centra hade dokumenterad erfarenhet av bägge behandlingsmetoderna.

SPACE inkluderade patienter från ett flertal centra, framför allt i Tyskland men även i Österrike och Schweiz. Inklusionskravet var karotisstenos som översteg 70 procent enligt kriterierna för ECST eller 50 procent enligt kriterierna för NASCET, dvs stenograder där en positiv effekt av karotisendarterektomi är bevisad. Patienter med symtom i form av amaurosis fugax, transitorisk ischemisk attack eller minor stroke inom den senaste 6-månadersperioden deltog i studien. Målsättningen var att testa att stentbehandling inte var underlägsen karotisendarterektomi (non-inferiority), med en nollhypotes att skillnaden i utfall var minst 2,5 procent.

Studien planerades för 1 900 patienter men stoppades efter inklusion av 1 200, eftersom det beräknades att nollhypotesen inte skulle kunna förkastas med planerat antal patienter. Patienterna randomiserades till stentning eller karotisendarterektomi, 27 procent behandlades med skyddsfilter.

Slutsatsen var att studien inte kunde bevisa frånvaro av underlägsenhet (non-inferiority) för stentbehandling ($P=0,09$). Frekvensen av den primära resultatvariabeln, ipsilateralt stroke med symtomduration längre än 24 timmer eller död, skiljde sig dock inte signifikant mellan grupperna baserat på avsedd behandling (intention to treat).

Beroende på en viss överkorsning mellan grupperna gjordes också en beräkning för dem som verkligen erhållit de olika behandlingarna (per protokoll). Det förelåg då en signifikant förhöjd risk för den stentbehandlade gruppen (6,95 procent vs 5,64 procent), dvs 1,32 procentenheter (konfidensintervall 1,10–3,76). Någon skillnad i resultat mellan patienter som behandlats med skyddsfilter eller ej sågs inte.

EVA-3S avbröts i förtid – stentbehandling gav dåligt resultat

EVA-3S inkluderade 527 patienter med karotisstenos överstigande 60 procent, som givit symtom den senaste 4-månadersperioden. Målsättningen var densamma som för SPACE, dvs att visa att stentbehandling inte var underlägsen öppen kirurgi. Studien avbröts i förtid, eftersom utfallet för patienter som behandlats med stent var signifikant sämre både efter 30 dagar och efter 6 månader.

Efter 30 dagar var den totala frekvensen stroke eller död 9,6 procent i den stentbehandlade gruppen och 3,9 procent i den opererade gruppen. Skillnaden var högradigt signifikant. Motsvarande siffror för invaliderande stroke eller död var 3,4 procent respektive 1,5 procent. Den relativa riskökningen för stroke eller död vid stentbehandling var 2,5 gånger.

Efter 6 månaders uppföljning var frekvensen av stroke eller död 11,7 procent respektive 6,1 procent.

Studien har kritiserats eftersom övervakningskommittén på ett tidigt stadium noterade en högre frekvens av stroke hos patienter som inte behandlats med skyddsfilter och därför uppmånade deltagande centra att använda sådana för alla patienter, något som dock inte påverkade resultatet.

Ju tidigare kirurgisk behandling, desto bättre effekt

Även om resultat av kliniska studier inte kan jämföras med data från kvalitetsregister kan nämnas att komplikationsfrekvensen av permanent slaganfall eller kombinerat permanent slaganfall eller död under år 2005 var 2,0 respektive 2,4 procent efter karotisendarterektomi i det svenska kärlregistret [16]. I dessa siffror ingår såväl patienter med symtom som asymtomatiska patienter, men någon skillnad i komplikationsfrekvens mellan dessa grupper förelåg inte.

Vid kirurgisk behandling av karotisstenos har det efter subgruppsanalyser visats att tidig behandling, inom två veckor efter kvalificerande symtom, ger större nytta av behandlingen. Analyser av det sammanslagna materialet från ECST och NASCET har visat att risken för stroke är störst de närmaste veckorna efter kvalificerande symtom, varför effekten blir bättre om ingreppet kan utföras inom två veckor. Nyttan med ingreppet minskar därefter för att vara utplånad efter ett år [17]. Det kan förväntas att aterosklerotiska plack är mer vulnerabla när endast kort tid förflutit efter kvalificerande symtom och att de därför skulle vara mer benägna att embolisera vid vidgning med ballongmonterade stent.

I EVA-3S hade man som uttalat mål att behandla patienterna inom två veckor efter kvalificerande symtom; i praktiken innebar detta att drygt 40 procent i de båda grupperna behandlades inom 4 veckor. Motsvarande redogörelse finns inte för SPACE, där deltagande i studien tilläts ända upp till 6 månader efter kvalificerande symtom, vilket innebär att många behandlingar

»SPACE och EVA-3S visar således att stentbehandling inte är överlägsen karotisendarterektomi och att stentbehandling sannolikt är associerad med högre risk för patienter med symtomgivande karotisstenos.«

kan ha genomförts på stabiliserade plack med låg emboliseringsrisk och mindre gynnsam risk-vinstkvot.

Frågeställningen om risken för embolisering är högre vid stentbehandling tidigt efter kvalificerande symptom är dock inte belyst. Å andra sidan kan stentbehandling möjligtvis vara en mer skonsam behandlingsform för patienter tidigt efter stroke vad avser risker med peroperativ cerebral ischemitid. Stentbehandling visar också en lägre frekvens av kranialnervsskador i samband med ingrepp.

Stentbehandling bör ske endast i befintliga studier

SPACE och EVA-3S visar således att stentbehandling inte är överlägsen karotisendarterektomi och att stentbehandling sannolikt är associerad med högre risk för patienter med symptomgivande karotisstenos.

REFERENSER

1. ECST. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351(9113):1379-87.
2. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;339(20):1415-25.
3. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361(9352):107-16.
4. ACAS. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995;273(18):1421-8.
5. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9420):1491-502.
6. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):937-54.
7. Brown MM. Angioplasty and stenting. *Adv Neurol*. 2003;92:335-45.
8. Ohki T, Veith FJ. Critical analysis of distal protection devices. *Semin Vasc Surg*. 2003;16(4):317-25.
9. Macdonald S. The evidence for cerebral protection: An analysis and summary of the literature. *Eur J Radiol*. 2006;60(1):20-5.
10. Ohki T, Parodi J, Veith FJ, Bates M, Bade M, Chang D, et al. Efficacy of a proximal occlusion catheter with reversal of flow in the prevention of embolic events during carotid artery stenting: an experimental analysis. *J Vasc Surg*. 2001;33(3):504-9.
11. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(2):CD000515.
12. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1493-501.
13. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: a Cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke*. 2005;36(4):905-11.
14. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368(9543):1239-47.
15. Mas JL, Chatellier G, Beysses B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1660-71.
16. Svenska kärlregistret. <http://www.ssvs.se/swedvasc.htm>
17. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363(9413):915-24.
18. Featherstone RL, Brown MM, Coward LJ. International carotid stenting study: protocol for a randomised clinical trial comparing carotid stenting with endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(1):69-74.
19. Hobson RW 2nd. CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial): background, design, and current status. *Semin Vasc Surg*. 2000;13(2):139-43.

Fortsatt endovaskulär behandling med stent i Sverige bör därför genomföras endast inom ramen för befintliga randomiserade studier. För närvarande pågår två sådana: en i Europa, International Carotid Stenting Study (ICSS) [18], och en i USA, Carotid Revascularisation Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST) [19].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se