



LUND UNIVERSITY

Kirurgi vid asymtomatisk karotisstenos ifrågasätts nu. Kanske räcker det med modern läkemedelsbehandling.

Gottsäter, Anders; Mätzsch, Thomas

Published in:
Läkartidningen

2010

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Gottsäter, A., & Mätzsch, T. (2010). Kirurgi vid asymtomatisk karotisstenos ifrågasätts nu. Kanske räcker det med modern läkemedelsbehandling. *Läkartidningen*, 107(47), 2952-2955.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21213604?dopt=Abstract>

Total number of authors:
2

General rights

Unless other specific re-use rights are stated the following general rights apply:
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Read more about Creative commons licenses: <https://creativecommons.org/licenses/>

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

LUND UNIVERSITY

PO Box 117
221 00 Lund
+46 46-222 00 00

Kirurgi vid asymtomatisk karotisstenos ifrågasätts nu

Kanske räcker det med modern läkemedelsbehandling



ANDERS GOTTSÄTER, docent, överläkare, kärlliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö anders.gottsater@med.lu.se

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

Att operation av aterosklerotisk förträngning på halspulsådern, karotisstenos, motsvarande >70 procents reduktion av kärldiametern (enligt NASCET-metoden [North american symptomatic carotid endarterectomy trial] [1]; används även vid följande stenosgraderingar i artikeln) har strokeförebyggande effekt hos patienter som haft symtom i form av transitorisk ischemisk attack (TIA), amaurosis fugax (övergående blindhet på ett öga) eller stroke är evidensbaserat sedan 1990-talet [1-5]. Praktisk tillämpning av denna kunskap lämnar dock ännu mycket övrigt att önska.

De flesta aterosklerotiska förträngningar i karotiskärnen ger dock inte symtom, och icke-symtomgivande karotisstenos är vanlig. I populationsbaserade studier av individer i åldrarna 25-84 år förekommer karotisstenos ≥50 procent hos 2,5-4 procent, med övervikt för män [6, 7]. Prevalensen ökar med ökande ålder, total- och LDL-kolesterol och systoliskt blodtryck samt rökning [6]. Hos individer mellan 60 och 79 års ålder har rapporterats prevalens 10,5 procent hos män och 5,5 procent hos kvinnor [8]. Bland patienter med benartärsjukdom har förekomsten av karotisstenos >30 procent rapporterats vara hela 57 procent [9].

Risken för TIA och stroke vid asymtomatisk karotisstenos är relaterad till stenosgrad [10] och till det aterosklerotiska plackets ekogenitet mätt med ultraljud eller magnetisk resonanstomografi [10-12]. Hög stenosgrad respektive mjuka, ekucenta, kalkfattiga plack innebär större strokeisk [10-12].

Farmakologisk behandling vid asymtomatisk karotisstenos

Farmakologisk behandling kan påverka förloppet vid asymtomatisk karotisstenos, och riktlinjer finns för hur denna behandling ska bedrivas hos patienter med ateroskleros i precebrala kärl [13]. Statinbehandling påverkar fördelaktigt plackets lipidinnehåll och inflammatoriska aktivitet [14], bromsar placktillväxt och minskar incidensen av TIA och stroke [15-17].

Alla patienter med etablerad aterosklerotisk sjukdom bör enligt europeiska rekommendationer [13] behandlas med statiner med sikte på målvärden för total kolesterol på <4,5 (om

»... 'bästa medicinska behandling' skiljer sig mycket från bästa medicinska behandling för snart 20 år sedan ...«

möjligt 4,0) mmol/l och för LDL-kolesterol på <2,5 (om möjligt 2,0) mmol/l. Nya data indikerar dessutom att ännu mer aktiv statinbehandling har ytterligare plackstabiliserande effekter i karotiskärnen [18].

Trombocyttaggregationshämmning minskar risken för kardiovaskulära händelser hos patienter med aterosklerotisk kärlsjukdom, inklusive karotisstenos [19], och bör också erbjudas dessa patienter.

Målbloodtrycket hos patienter med kärlsjukdom har nyligen reviderats till 130-139/80 mm Hg [20]. Dessa låga trycknivåer är fördelaktiga efter slaganfall [21], men är inte värderade specifikt hos patienter med avancerad icke-symtomgivande karotisstenos.

Kirurgisk behandling vid asymtomatisk karotisstenos

Två stora randomiserade multinationella studier, Asymptomatic carotid atherosclerosis study (ACAS) från 1995 [22] och Asymptomatic carotid surgery trial (ACST) från 2004 [23], har visat att karotiskirurgi kombinerad med »bästa medicinska behandling« hos patienter upp till 75 års ålder närmast halverar risken för stroke vid asymtomatisk karotisstenos jämfört med enbart den »bästa medicinska behandling« som stod till förfogande under studieperioden.

Vid stenosgrad motsvarande 60-99 procents reduktion av kärldiametern var den genomsnittliga årliga stroke risken med enbart medicinsk behandling ca 2 procent, vilket med tillägg av kirurgi kunde reduceras till ca 1 procent.

Kirurgisk behandling av asymtomatisk karotisstenos tycks dessutom minska förekomsten av både ipsilateral och kontralateral ischemisk stroke.

Dessa resultat har lett till att 73 procent av svenska karotisopererande enheter opererar även patienter med stenosgrad >70-80 procent på asymtomatisk indikation [24], och att 19 procent av de under 2009 i landet utförda 1180 karotisingreppen utfördes på denna patientgrupp [25].

Uppblossande debatt. Vad som nu lett till en uppblåsande debatt är att dagens version av ovan skisserade »bästa medicinska behandling« skiljer sig mycket från bästa medicinska behandling för snart 20 år sedan, dvs när ACAS- och ACST-

■ sammanfattat

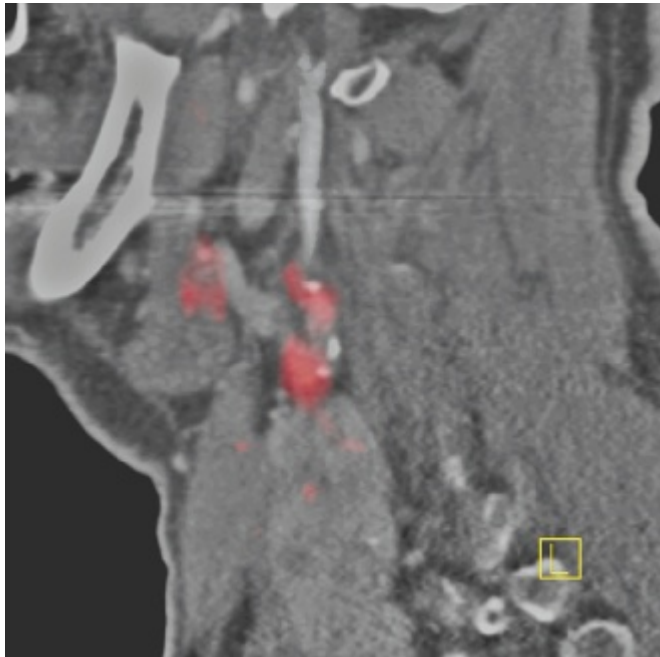
Två stora randomiserade studier har visat att karotiskirurgi kan halvera risken för stroke hos patienter upp till 75 års ålder med asymtomatisk karotisstenos.

Av 22 svenska karotisopererande enheter opererar 16 (73 procent) även patienter med asymtomatisk stenos.

Kvaliteten på farmakologisk behandling av patienter med asymtomatisk karotisstenos har förbättrats sedan studierna genomfördes, och sjun-

kande strokeincidenssiffror har satts i samband med detta. Konklusiva resultat indikerande ett kausalsamband saknas dock.

Operationsindikationen har ifrågasatts och bör troligen diskuteras i ökad omfattning. I väntan på konklusiva resultat från pågående studier ges förslag till urvalskriterier för operation vid asymtomatisk karotisstenos, tex ålder, plackmorfologi och interkurventa sjukdomar.



Figur 1. Positronemissionstomografi visar ökat upptag (rött) av fluorodeoxiglukos i karotisplack som givit upphov till embolisering. Bild: Johan Wasselius, Kärlkliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö.

studierna planlades och genomfördes. Framst gäller detta behandlingen med statiner. Exempelvis hade enbart 17 procent av patienterna som inkluderades i ACST-studien 1993–1996 statinbehandling, medan 58 procent av de inkluderade 2000–2003 och 70 procent i studieuppföljningen 2002–2003 [23] var statinbehandlade. Vid 10-årsuppföljningen som utfördes 2007 var 80 procent av studiedeltagarna statinbehandlade [26].

Strokefrekvensen sjunker. Strokefrekvensen i den industrialiserade delen av världen är dessutom i sjunkande [27], och metaanalys av studier av karotiskirurgi mellan 1985 och 2003 har visat att detta gäller även årlig strokerisk hos patienter med asymtomatisk karotisstenos motsvarande 50–99 procents reduktion av kärldiametern som randomiserades till att inte opereras [28]. I metaanalysen noterades mellan 1985 och 2007 en minskning av genomsnittlig årlig strokefrekvens ipsilateralt med stenosen med ett absolutvärde av 1,4 procent. För alla strokefall, alltså även de som inte kunde härledas till karotisstenosen, var motsvarande siffra 2,3 procent [28]. Författarna konkluderar att medicinsk behandling nu är 3–8 gånger mer kostnadseffektiv än karotiskirurgi vad gäller att förebygga stroke hos asymtomatiska patienter.

Sjunkande strokefrekvens kan också spåras vid reanalys [29] av ACAS- och ACST-studierna. Den genomsnittliga årliga strokefrekvensen (i både karotisförsörjda och icke-karotisförsörjda delar av hjärnan) har fallit från 3,5 procent 1995 till 2,4 procent 2004 och 1,4 procent 2009. För ipsilateral stroke (i det område av hjärnan som försörjs av det stenoserade karotiskärlet) var motsvarande siffror 2,2 procent, 1,1 procent respektive 0,7 procent.

I en annan nylig studie [30] följdes 101 patienter med modern farmakologisk behandling hos vilka en asymtomatisk stenosis >50 procent diagnostiserats under de senaste 10 åren. Under i genomsnitt 3 års uppföljning noterades enbart 0,34

procents årlig ipsilateral strokefrekvens, i jämförelse med 2,2 procent i ACAS-studien 1995 [22]. Man konkluderar att detta kan tillskrivas modern behandling bestående av trombocyt-hämmare hos 91 procent av patienterna, statiner hos 81 procent och antihypertensiva hos 82 procent [30].

Antagandet stöds av det faktum att man även dokumenterat att modern farmakologisk behandling och sjunkande LDL-nivåer är associerade med minskad risk för mikroembolisering från asymtomatisk karotisstenos [31].

Stenting av asymtomatisk karotisstenos

Både International carotid stenting study (ICSS) [32] och en senare metaanalys [33] har visat bättre resultat av karotisendarterektomi än av karotisstenting vid symptomgivande stenosis avseende stroke, död eller hjärtinfarkt. Stenting bör därmed, åtminstone hos dessa patienter, vara ett andrahandsalternativ förbehållet speciella undergrupper.

Det är dock inte självklart att en jämförelse av de olika behandlingsalternativen skulle utfalla på samma sätt hos patienter med icke-symptomgivande stenosis. Både själva plackets egenskaper [34, 35] och graden av koagulationsaktivering [36] är hos dessa patienter annorlunda. Asymtomatiska patienter utgjorde dessutom endast en mindre grupp i den nyligen publicerade metaanalysen [33].

I flera pågående studier jämförs karotisstenting med karotisendarterektomi även hos patienter med asymtomatisk stenosis (ACST-2, SPACE-II [Stent-protected angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis]).

Attraktivt alternativ i framtiden. I väntan på konklusiva resultat från dessa studier får vi nöja oss med vetenskapen om att samtliga variabler utföll till fördel för karotisendarterektomi i en nyligen publicerad jämförelse mellan metoderna. Jämförelsen gällde subklinisk påverkan av cerebral funktion i form av ökat antal lesioner vid postoperativ diffusionsviktad magnetkameraundersökning (MRI), resultat av Mini-mental test och nivåer av biokemiska markörer för cerebral skada efter revaskularisering hos asymtomatiska patienter [37].

Förhoppningsvis kan dock material- och metodutveckling på sikt komma att reducera emboliseringsfrekvensen vid karotisstenting, vilket gör detta behandlingsalternativ mer attraktivt framöver. Stenting av karotisstenoser bör dock enligt vår uppfattning för närvarande ske endast inom ramen för kliniska studier och då öppen operation inte är möjlig eller innebär ökad komplikationsrisk (hos patienter med tidigare halsoperation eller strålbehandling, otillgänglig anatomi eller vid restenosis).

Kirurgi, stenting eller läkemedel

Trots att flera metodologiska invändningar kan göras emot ovannämnda studier [28–30] (retrospektiva analyser, historiska data, otillförlitligt dokumenterad medicinsk behandling, otillräcklig kontroll av uppnådda målvärden vid behandling, delvis oklart bortfall, små subgrupper och olikheter i definitionen av »kliniskt signifikant stenosis«) förefaller nu sammanfattningsvis modern farmakologisk behandling ha blivit den bästa metoden för primärprofylax av stroke hos patienter med karotisstenos.

Noteras bör dock att denna slutsats grundas på metaanaly-

»... denna slutsats grundas på ... antagandet att den minskande strokeincidensen verkligen förklaras av förbättrad medicinering.«

TABELL I. Faktorer att värdera vid urval av asymtomatiska patienter för karotiskirurgi i de fall de inte kan inkluderas i randomiserade studier. Baserat på studier av patienter med asymtomatisk [10, 12, 22, 23, 31] eller symtomgivande [38, 39, 45, 46] stenosis. (Tabellen bör uppfattas som exemplifiering av pågående diskussioner i litteraturen och utan prioritering mellan faktorerna och utan viktning av referenserna.)

Faktorer som stärker indikationen för kirurgi	Faktorer som försvagar indikationen för kirurgi	Referens
Ålder <75 år	Ålder >75 år	22, 23
Manligt kön	Kvinnligt kön(?)	22, 23
Hög stenosgrad		10, 45
Ekolucent plack	Kalkigt plack	10-12
Kontralateral ocklusion eller symtomgivande stenosis		46
Transkraniell doppler indikerande mikroembolisering		31
Bilddiagnostik indikerande vulnerabelt plack		38, 39
	Hög komplikationsrisk (kardiell högrisk, perifer arteriell insufficiens, systolisk hypertoni)	22, 45

ser, epidemiologiska data och antagandet att den minskande strokeincidensen verkligen förklaras av förbättrad medicinering.

Detta borde i stället vara hypotesgenererande och utgöra utgångspunkt för jämförande, kontrollerade studier av behandling 1 (karotisendarterektomi) mot behandling 2 (karotisstentning) och behandling 3 (bästa medicinska behandling). Sådana studier av asymtomatiska patienter för att jämföra karotisendarterektomi mot karotisstentning respektive bästa medicinska behandling pågår eller är planerade (SPACE-II, TACIT [Transatlantic asymptomatic carotid intervention trial]).

Studieresultat dröjer. Resultatet av dessa studier blir dock tillgängliga dock först om cirka 5 år. Vår nuvarande handläggning av såväl symtomatiska som asymtomatiska karotisstenosar grundar sig på studier som initierades för över 20 år sedan och kan därför mycket väl behöva revideras. Mycket har dock hänt under denna tid; förutom farmakologin har kirurgisk, anesthesiologisk och radiologisk teknik och epidemiologiska förhållanden som rök-, nutritions- och motionsvanor förändrats samt levnadsåldern ökat. Betydelsen av ändrade livsstilsfaktorer för den sjunkande strokeincidensen är dock bristfälligt dokumenterad, och risken att störfaktorer (dvs faktorer som introducerar osäkerhet i observationerna) föreligger kan inte uteslutas.

Vägledning för urval av patienter. Hur ska vi då agera med utgångspunkt från dagens kunskapsläge? Att upprepa randomiserade, kontrollerade studier av gällande handläggning med nuvarande, moderna, bästa farmakologiska behandling är inte möjligt, eftersom denna behandling redan ges de flesta patienter. Detta innebär att studierna skulle behöva bli monstruöst stora, tidskrävande, dyra och svåra att genomföra och trots detta endast kunna visa på små skillnader som kanske inte ens skulle vara kliniskt relevanta.

För att inte dra förhastade slutsatser behöver vi i stället ytterligare verifiera den sjunkande strokefrekvensen och genomföra riktade studier av naturalförloppet av asymtomatisk karotisstenos, framför allt vad gäller de faktorer som bestämmer om stenosen kommer att orsaka stroke. Dit hör placksammansättning samt biokemiska och inflammatoriska variabler som leder till ökad plackvulnerabilitet [11, 12, 34-36, 38].

Förbättrade möjligheter till visualisering av plackkomponenter med magnetisk resonanstomografi [38-40] och positionemissionstomografi (Figur 1) [40] kommer förhoppningsvis att förbättra möjligheterna att identifiera den minoritet av patienter som trots allt även i framtiden kommer att ha nytta av karotisintervention.

Ökat utnyttjande av transkraniell dopplerundersökning kan också komma att bli värdefullt för framtida selektion av patienter som har nytta av både kirurgisk och intensifierad farmakologisk behandling. Preliminära resultat från Asymptomatic carotid emboli study (ACES) [41] har nämligen visat att karotisstenospatienter hos vilka man dokumenterat asymtomatiska emboliseringar med transkraniell doppler löper ökad risk för även symtomgivande embolisering. I denna patientgrupp är dessutom kombinerad trombocythämmning med klopidogrel och acetylsalicylsyra (ASA) effektivare än enbart ASA för att förebygga mikroembolisering [42].

I Tabell I ges ett försök till sammanställning av faktorer som med utgångspunkt från dagens kunskap kan användas som vägledning vid urvalet av asymtomatiska patienter för operativ åtgärd, i de fall de inte kan inkluderas i randomiserade studier. Utmaningen ligger i att identifiera dessa patienter och »fiska« med rätt metoder. I dag »rovfiskas« patienter med asymtomatiska karotisstenoser med finmaskiga trålar i stora delar av världen. Över 70 procent av karotisopererade patienter i exempelvis USA är asymtomatiska [43], medan vi i Sverige mera ägnat oss åt »spöfiske« – 19 procent av alla karotisopererade är asymtomatiska [25].

Sanningen är att även om alla patienter med signifikant asymtomatisk karotisstenos genomgår endarterektomi skulle 95 procent av alla strokefall i populationen fortfarande inträffa och 94 procent av patienterna genomgå onödig intervention [44].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Anders Gottsäter har deltagit i kliniska prövningar och haft avlönade föreläsnings- och konsultuppdrag åt AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, LEO Pharma, MSD, Novartis, Otsuka Pharma, Pfizer och Sanofi-Synthelabo.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991;325:445-53.
2. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet.* 1991;337:1235-43.
12. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromsø study. *Circulation.* 2001;103:2171-5.
13. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive sum-

- mary. *Atherosclerosis*. 2007;194:1-45.
14. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation*. 2001;103:926-33.
 18. Kadoglou NP, Sailer N, Mourtzouoglou A, Kapelouzou A, Gerasimidis T, Liapis CD. Aggressive lipid-lowering is more effective than moderate lipid-lowering treatment in carotid plaque stabilization. *J Vasc Surg*. 2010;51:114-21.
 22. Executive committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 1995;273:1421-8.
 23. 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;363:1491-502.
 27. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8:355-69.
 28. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best treatment for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis. Results of a systematic review and analysis. *Stroke*. 2009;40:e573-83.
 29. Naylor AR, Gaines PA, Rothwell PM. Who benefits most from intervention for asymptomatic carotid stenosis: patients or professionals? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37:625-32.
 30. Marquardt L, Olivia CG, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment. A prospective, population-based study. *Stroke*. 2010;41:e11-7.
 31. Spence JD, Coates V, Li H, Tamayo A, Munoz C, Hackam DG, et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol*. 2010;67:180-6.
 32. The ICSS investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:985-7.
 34. Gonçalves I, Moses J, Dias N, Pedro LM, Fernandes e Fernandes J, Nilsson J, et al. Changes related to age and cerebrovascular symptoms in the extracellular matrix of human carotid plaques. *Stroke*. 2003;34:616-22.
 36. Kölbl T, Gonçalves I, Dias N, Strandberg K, Acosta S, Gottsäter A. Coagulation activation and ultrasound characteristics in patients with carotid artery disease. *Thromb Res*. 2010;125:171-7.
 37. Capoccia L, Speziale F, Gazzetti M, Mariani P, Rizzo A, Mansour W, et al. Comparative study on carotid revascularization (endarterectomy vs stenting) using markers of cellular brain injury, neuropsychometric tests, and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Vasc Surg*. 2010;51:584-92.
 38. Kwee RM, van Oostenbrugge J, Hofstra L, Teule GJ, van Engelenhoven JMA, Mess WH, et al. Identifying vulnerable carotid plaques by non-invasive imaging. *Neurology*. 2008;70:2401-9.
 43. Spence JD. Asymptomatic carotid stenosis: mainly a medical condition. *Vascular*. 2010;18:123-6
 44. Ross Naylor A. Known knowns, known unknowns and unknown unknowns: a 2010 update on carotid artery disease. *Surgeon*. 2010;8:79-86.