

Cochrane-rapport om karotiskirurgi:

Tidig endarterektomi vid karotisstenos rekommenderas

Sammanfattat

- Karotiskirurgi är granskad med Cochrane-metodik.
- Karotiskirurgi i form av endarterektomi är av nytta för patienter med klar symptomatologi och tät karotisstenos – om sammanlagd morbiditet/mortalitet understiger 6 procent.

I början av 1940-talet disputerade Gösta Hultqvist, sedermera patologiprofessor i Uppsala, på en avhandling med titeln »Über Thrombose und Embolie der Arteria Carotis und hierbei verkommende Hirnveränderungen».

Denna avhandling hade säkerligen ingen betydelse för karotiskirurgins utveckling, men det är intressant att notera iakttagelsen att arteriosklerotiska lesioner i karotisbifurkationen hade ett samband med cerebrala malacier. Detta utgör i själva verket den patofysiologiska grunden för karotisendarterektomi, dvs det kirurgiska avlägsnandet av embolikällan i karotisbifurkationen.

Liten historik

Operationsmetoden började utvecklas i början av 1950-talet på olika ställen; den första publikationen kom från London 1954 [1]. Operationen blev etablerad vid flera centra, medan den hade svårt att finna acceptans vid andra, framför allt på grund av en hög komplikationsfrekvens på en del håll. Försök till randomiserade studier gjordes, men dessa var för små för att ge ett statistiskt underlag [2] eller avbröts i förtid på grund av alltför hög frekvens av postoperativa slaganfall [3].

Trots detta ökade operationsfrekvensen i USA fram till dess att en randomiserad studie visade bristande effekt av transkranieell bypass mellan a carotis externa och interna [4], trots att

studien i fråga egentligen inte hade avsett att analysera karotisendarterektomins roll.

Scenen förändrades under 1990-talet, då stora randomiserade multicenterstudier publicerades som gjorde att karotisendarterektomi får anses vara en av de bäst utvärderade operationsmetoderna överhuvudtaget. Detta har haft stor betydelse för att operationen nått acceptans. Det rör sig om profylaktisk kirurgi där en fruktad komplikation är postoperativt slaganfall, vilket ju är det tillstånd som man avser förebygga med det kirurgiska ingreppet.

Detta faktum har för övrigt didaktiska implikationer i patientinformations-situationen.

Målsättningen med denna översikt är att kommentera en systematisk litteraturanalys från Cochrane Collaboration avseende karotisendarterektomi vid symptomgivande karotisstenos [5]. Analysen finns i huvudsak publicerad även i Journal of Vascular Surgery [6].

Metaanalysens material och metoder

Metaanalysen utgår från en systematisk översikt av randomiserade studier,

Författare

DAVID BERGQVIST
professor i kärlkirurgi,
institutionen för kirurgiska
vetenskaper, enheten för kirurgi,
Uppsala universitet.

där kirurgi jämförs med icke-kirurgi avseende patienter med symptomgivande karotisstenos. Sökstrategin omfattade ett speciellt register över kontrollerade studier inom slaganfallsområdet, Medline från 1966, EMBASE från 1999, Healthstars och Serlines databaser från 1966, Cochrane Controlled Trials Register samt referenslistor i relevanta artiklar.

Effekten mättes som sammanlagt utfall av slaganfall med kvarvarande funktionellt bortfall och/eller död, dvs för patienten kliniskt viktiga resultat. Studiernas validitet avgjordes genom predefinierade kriterier. Metodologisk kvalitet avgjordes avseende såväl design som rapportering. Data extraherades av två personer; vid olika bedömningar beslutades genom konsensusdis-

Tabell I. Studiekarakteristika. Veterans Administration (VA)-studien är utesluten från själva metaanalysen då resultatet också inkluderade crescendo-TIA. Studien hade få relevanta händelser och avbröts när resultat från NASCET offentliggjordes.

	ECST	NASCET	VA
Duration	1981–95	1987–97	1988–91
Antal centra	97	106	16
Ålder, år	63	66	65
(Procent män)	72	69	100
Mediantid mellan sista symptom och randomisering, dagar	52		
Mediantid mellan randomisering och operation, dagar	12	2	
Medeluppföljningstid, år	6,1	5	1

Tabell II. Resultat av metaanalys av ECST och NASCET. Procent och 95 procents konfidensintervall.

Stenosgrad, procent	Relativ riskreduktion	Absolut riskreduktion	Antal att operera för att förebygga ett slaganfall/död
70–99	48 (27–63)	6,7 (3,2–10)	15 (10–31)
50–69	27 (5–44)	4,7 (0,8–8,7)	21 (11–125)
<50	–20 (0–44)	2,2 (0–4,4)	45 (22–∞)

kussion. Data överfördes till ett standardiserat formulär.

Metaanalysens resultat

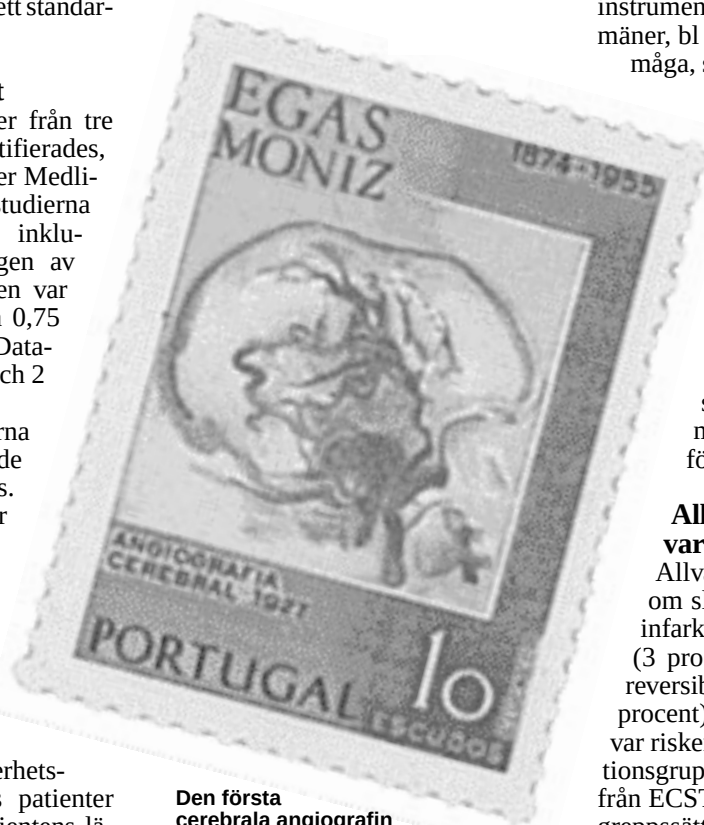
23 relevanta publikationer från tre randomiserade studier identifierades, samtliga i EMBASE och/eller Medline. De två tidigare nämnda studierna [2, 3] uppfyllde inte inklusionskriterierna. Bedömningen av den metodologiska kvaliteten var god, med ett kappavärde på 0,75 för de båda observatörerna. Data-extraktionsfel låg mellan 1 och 2 procent.

I de tre multicenterstudierna (ECST, NASCET, VA) hade 6 143 patienter randomiserats. Kvalificerande händelse för randomisering var icke-permanent slaganfall och transitoriska ischemiska attacker (TIA). Samtliga studier inkluderade äldre patienter och redovisade distinkta exklusionskriterier. ECST-studien utnyttade dessutom den så kallade osäkerhets- eller gråzonsprincipen, dvs patienter randomiserades inte när patientens läkare hade en distinkt åsikt angående operationens nytta eller icke-nytta i det enskilda fallet. Gemensamma exklusionskriterier var allvarlig koexisterande sjukdom, möjlig kardiell embolikälla, stort slaganfall, angiografiska tecken på en andra stenos distalt (tandemlesion) och tidigare ipsilateral karotiskirurgi.

Analyserna var utförda enligt »intention to treat»-principen. Inte någon studie var av förklarliga skäl blindad. Studierna hade något olika definitioner av slaganfall och större slaganfall, »major stroke». I Tabell I sammanfattas basala data om studierna, i Tabell II sammanfattas de viktigaste resultaten. Kirurgins nytta var klart relaterad till stenosgraden. Den relativa riskreduktionen var påtagligt likartad mellan de olika studierna. Av Tabell II framgår också absolut riskreduktion, och det som kanske för en kliniker är mest intressant, nämligen hur många patienter som behöver opereras för att förebygga utvecklingen av slaganfall och/eller död hos en patient. Vare sig man analyserar död eller stort slaganfall, dödligt eller invalidiserande slag eller ipsilateralt slaganfall utfaller resultatet till kirurgins förmån på ett statistiskt signifikant sätt.

Mätning av livskvaliteten

Från NASCET-studien finns också en mer detaljerad analys av det funktionella utfallet av en livskvalitetsmätning [7]. Man använde ett tidigare validerat



Den första cerebrala angiografin genomfördes av den portugisiska neurologen Egas Moniz 1927. Han fick senare Nobelpriset för lobotomi som behandlingsmetod. Karotisangiografi ligger till grund för stenosgradering i ECST och NASCET, de stora randomiserade studier som visat värdet av kirurgi vid karotisstenos.

instrument som mätte några olika domäner, bl a syn, språkförståelse, talförmåga, sväljningsförmåga, funktion i extremiteter samt integrerade funktioner såsom förmåga att gå ut och handla eller att gå ut överhuvudtaget. Med tiden hade den opererade gruppen statistiskt signifikant bättre resultat. Elva patienter måste opereras för att förhindra att en tidigare icke-handikappad person skulle drabbas av slaganfall, med gravt handikapp som följd.

Allvarliga komplikationer var ovanliga

Allvarliga komplikationer, förutom slaganfall, var ovanliga: hjärtinfarkt (1–2 procent), sårinfektion (3 procent), hematom (5 procent), reversibel perifer nervskada (5–7 procent). Under de första 30 dagarna var risken för slaganfall störst i operationsgruppen. I en subgruppsanalys från ECST-studien med multivariat angreppssätt påvisades ökande effekt vid tilltagande stenosgrad, stigande ålder och manligt kön. Dessa faktorer var gynnsamma också i NASCETs originalpublikation från 1991.

Metaanalysens diskussion och konklusioner

I metaanalysen har man slagit samman data från studier av liknande men inte identisk design och inte riktigt identiska effektmått. Man framhåller att studierna är stora och väl genomförda samt att de analyserar för patient och samhälle viktiga resultat. Man påpekar att operationsgruppen hade låga komplikationsfrekvenser avseende slaganfall och död, och poängterar det viktiga i att centra som opererar karotisstenos på samma indikationer som i studierna måste monitorera sina resultat prospektivt för att visa att man håller sig på en liknande nivå som i de randomiserade studierna.

Man påpekar att randomiseringen gjordes först efter angiografisk dokumentation av stenosgrad, och att man måste ta hänsyn till den komplikationsrisk som belastar angiografimetoden. Sedan 1990 finns fyra prospektiva studier som analyserar komplikationsrisken efter angiografi hos patienter med symtomatisk cerebrovaskulär sjukdom. Den sammanlagda risken för permanent slaganfall eller död var i dessa studier 1,1 procent (95 procents konfidensintervall 0,6–2,0).

En rimlig slutsats blir därför att patienter inte skall angiograferas förrän man verkligen bestämt sig för att indi-

kation för kirurgisk behandling föreligger.

Man höjer också ett varnande finger för att generalisera resultaten om man har en population med en annan komorbiditet. Man menar att den patientgrupp som har klinisk glädje av karotiskirurgi sannolikt endast är en liten del av den population som har kliniska symtom indikerande ischemi från karotisterritoriet. I VA-studien undersöktes 5 000 patienter för att identifiera 252 inkluderbara patienter (exakta kriterier för screeningundersökningen framgår inte).

Man har två huvudsakliga konklusioner:

1. Patient med stenosis >70 procent (ECST) eller >50 procent (NASCET) ipsilateralt till en nyligen genomgången karotisterritorieischemi med rimlig operationsrisk har sannolikt nytta av karotisendarterektomi. Nyttan med operationen beror på stenosgrad; vid lägre stenosgrader är nyttan större hos äldre patienter och hos män.

2. För att mer detaljerat utvärdera risk/nytta behövs studier på patienter som löper högre operationsrisk.

Kommentar

Ett problem med potentiella karotiskirurgipatienter är att de endast sällan kommer till kärlkirurgens primärt. Samtidigt är det en kirurgisk terapiform som är ovanligt väl utvärderad, och där resultaten är bättre än bästa medicinska behandling enbart – givetvis under förutsättning dels att patientpopulationen är någorlunda lik den som ingick i de randomiserade studierna, dels att de kirurgiska resultaten inte är nämnvärt sämre. Det är därför av stor vikt att alla kolleger som kan möta dessa patienter är medvetna om den klara indikationen för kirurgi om patienten samtidigt har en tät stenosis i relevant karotisartär. I Sverige finns ett väl utvecklat samarbete mellan angiologer, fysiologer, kirurger, neurologer och röntgenologer omkring dessa patienter.

Även om en del metodologiska problem vidlåder denna metaanalys är den dock ovanligt homogen och »enkel», eftersom två mycket välgjorda stora multicenterstudier ligger till grund. Om man kan förutsätta att studiepopulationerna är någorlunda representativa för den potentiella gruppen karotiskirurgipatienter borde resultaten vara generaliserbara. Åter måste det dock påpekas att detta gäller under förutsättning att de kirurgiska resultaten håller en god standard.

Risken för slaganfall och död efter karotisoperation har närmare diskuterats i en systematisk översikt av Rothwell och medarbetare [8]. I Läkartidningen 14/00 redovisades i två artiklar det arbete som Kvalitetskommittén för

karotiskirurgi utför. Kommittén bildades när resultatet från ECST- och NASCET-studierna publicerades för att se över den svenska situationen [9]. Antalet karotisoperationer i landet ökade från ca 350 till ca 600 per år och har där efter stabiliserats. En liknande effekt av resultaten från de randomiserade studierna publicerades från Skottland [10].

Svårt beräkna behovet

Beräkning av behovet är svårt att göra och det epidemiologiska underlaget är något bräckligt, men sannolikt är volymen fortfarande alltför liten. Framför allt varierar karotiskirurgin mellan olika delar av Sverige långt mer än vad som skulle kunna förklaras av skillnader i sjukdomsprevalens [11]. Denna iakttagelse har man också gjort i Skottland [12]. Inte bara antalet operationer varierar i Sverige utan överhuvudtaget praxis vid handläggning av patienter med reciderande TIA [13].

I Sverige arbetar en »haverikommision» i ovan nämnda kvalitetskommitté med komplikationer, och alla postoperativa slaganfall och dödsfall analyseras i detalj och diskuteras inom professionen [9]. Svenska siffror står sig väl vid internationella jämförelser.

En fråga som kort antyds i metaanalysen är de olika metoder som använts för att mäta den angiografiska stenosgraden i de båda studierna. Denna fråga har uppmärksamats och diskuterats extensivt; det finns både en enkel omräkningsformel (ECST-procent stenosis = 0,6 NASCET-procent stenosis + 40) och tabeller att tillgå [14].

En kanske viktigare praktisk fråga är hur stenosgraderingen översätts till duplexfynd, då allt fler enheter opererar med angiografisk dokumentation på ett minskande antal patienter. Denna fråga kräver ett forskningsmässigt underlag och en spridning till praktisk klinisk verksamhet, där varje enhet kan visa sitt validerade underlag för att inte få indikationsglidningar mot patientgrupper för vilka nyttan av kirurgi bortfaller [15].

Framtida frågor

Det finns framtida frågor som också är praktiskt viktiga och som naturligt nog inte denna metaanalys berör. En är hur kirurgin kommer att stå sig som behandlingsmetod i en situation med nya och mer potenta läkemedel, och då man kan förvänta sig en förebyggande effekt på emboliseringsrisk från arteriosklerotiska plack. En annan fråga är i vilken utsträckning karotislesioner kommer att vara tillgängliga för endovaskulär behandling med ballongvidgning, eventuellt i kombination med stenting. Studier pågår.

Ett problem med logistiska konse-

kvenser är att studier av nya behandlingsformer rimligen bör jämföras med dagens bästa tillgängliga behandling, dvs karotiskirurgi i kombination med bästa möjliga medicinska behandling. Detta fordrar sannolikt mycket stora studier som tar lång tid att genomföra.

Konklusion

Resultaten i denna metaanalys ändrar egentligen inte uppfattningen om när karotiskirurgi bör utföras. Underlaget är de två stora multicenterstudier som publicerats i början av 1990-talet och som trots olikheter i detalj presenterade ganska entydiga resultat. Konklusionen är i stort gemensam med »Guidelines for carotid endarterectomy», utarbetade av American Heart Association [16]; detta senare dokument är dock inte en formell metaanalys. Patienter med karotisembolirelaterade symtom i kombination med tät stenosis i relevant karotisbifurkation drar nytta av tidig kirurgi i form av karotisendarterektomi, under förutsättning att de kirurgiska komplikationerna hålls på en låg nivå (kombinerad mortalitet och permanent slaganfallsfrekvens på <6 procent).

Det är viktigt att studiernas och metaanalysens resultat sprids, då sannolikt fortfarande alltför få patienter kommer i åtnjutande av kirurgisk behandling. Operationen är alltså av värde vid tät karotisstenosis, vilket också nyligen påpekades i en medicinsk kommentar i Läkartidningen [17].

Referenser

1. Eastcott H, Pickering G, Rob C. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 1954; 267: 994-6.
2. Fields WS, Maslenikov V, Meyer JS, Hass WK, Remington RD, Macdonald M. Joint study of extracranial arterial occlusion. V. Progress report of prognosis following surgery or nonsurgical treatment for transient cerebral ischemic attacks and cervical carotid artery lesions. *JAMA* 1970; 211(12): 1993-2003.
3. Shaw DA, Venables GS, Cartlidge NE, Bates D, Dickinson PH. Carotid endarterectomy in patients with transient cerebral ischaemia. *J Neurol Sci* 1984; 64(1): 45-53.
4. EC/IC, group Bs. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass Study Group. *N Engl J Med* 1985; 313(19): 1191-200.
5. Cina C, Clase CM, Haynes R. Carotid endarterectomy for systematic carotid stenosis (Cochrane Review). *Cochrane Library*. Oxford Update Software, 1999(4).
6. Cina CS, Clase CM, Haynes BR. Refining the indications for carotid endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis: A systematic review. *J Vasc Surg* 1999; 30(4): 606-17.
7. Haynes R, Taylor D, Sackett D, Thorpe K, Ferguson G, Barrett H. Prevention of functional impairment by endarterectomy for

ANNONS

- symptomatic high-grade carotid stenosis. JAMA 1994; 271: 1256-9.
8. Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP. Clinical and angiographic predictors of stroke and death from carotid endarterectomy: systematic review (see comments) BMJ 1997; 315(7122): 1571-7.
 9. Bergqvist D, von Arbin M, Hellenius ML, Holtås S, Jogestrand T, Lindqvist M et al. Haverikommission granskade karotiskirurgins komplikationer. Hälften kunde förklaras med misstag eller tveksamma indikationer. Läkartidningen 2000; 97: 1673-6.
 10. Brittenden J, Murie JA, Jenkins AM, Ruckley CV, Bradbury AW. Carotid endarterectomy before and after publication of randomized controlled trials. Br J Surg 1999; 86(2): 206-10.
 11. Bergqvist D, Troëng T, Elfström J, Hedberg B, Ljungström KG, Norgren L et al. Auditing surgical outcome. Ten years with the Swedish Vascular Registry, Swedvasc. Eur J Surg 1998; 164: Suppl 581.
 12. Adam DJ, Bain M, Shanks E, Bradbury AW. Geographical inequality in the provision of carotid endarterectomy in Scotland. Scottish Vascular Audit Group (see comments). Br J Surg 1998; 85(8): 1075-9.
 13. Bystedt J, Asplund K. När salicylika inte hjälper. Praxis vid TIA-recidiv varierar på svenska sjukhus. Läkartidningen 1998; 95: 3972-4.
 14. Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Sellar RJ, Warlow CP. Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Stroke 1994; 25(12): 2435-9.
 15. Golledge J, Ellis M, Sabharwal T, Sikdar T, Davies AH, Greenhalgh RM. Selection of patients for carotid endarterectomy. J Vasc Surg 1999; 30(1): 122-30.
 16. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association (see comments). Stroke 1998; 29(2): 554-62.
 17. Swedenborg J, Wahlgren NG. Nya rapporter om slaganfallsprevention. Operation av värde vid tät carotisstenos. Läkartidningen 1999; 96: 5046-8.

SÄRTRYCK ur LÄKARTIDNINGEN

■ TILLVÄXTFAKTORER

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen. De kallas tillväxtfaktorer. 12 artiklar speglar forskning och tillämpning. 56 sidor. **90 kr.**

■ MISSÖDEN, MISSTAG, MISSBRUK

Hur löser man konflikter vid missöden i vården? 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen. 80 sidor. **75 kr.**

■ VÅLD OCH AGGRESSIVITET

Våldet möter läkare på skilda nivåer inom vården. Det kan också drabba dem själva. 26 artiklar ger ett brett perspektiv på våld och aggressivitet. 84 sidor. **95 kr.**

■ ENLIGT MIN ERFARENHET

32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag. Diagnostik, terapi, exempel på prevention och ledningsfrågor. 48 sidor. **55 kr.**

■ LUNGCANCER

Kunskaperna om lungcancers biologi har ökat väsentligt på senare år, vilket innebär nya möjligheter för både prevention och behandling. Kombinationen av flera terapeutiska principer innebär bot, eller lindring, för fler patienter. Sex artiklar ger överblick över möjligheter och begränsningar med dagens terapimetoder. 36 sidor. **60 kr.**

Härmed beställs

..... ex Tillväxtfaktorer

..... ex Missöden, misstag, missbruk

..... ex Våld och aggressivitet

..... ex Lungcancer

..... ex Enligt min erfarenhet

Namn

Adress

Insändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm. Telefax 08 - 20 76 19