

ASTRAL-studiens konklusion ifrågasätts

Experter eniga om indikationer för behandling av njurartärstenos

En grupp svenska experter framför här sin gemensamma åsikt om den nyligen publicerade ASTRAL-studien och sin tolkning av hur resultaten påverkar vården av patienter med renovaskulär sjukdom.

Den nyligen publicerade ASTRAL-studien (Angioplasty and stenting for renal artery lesions) [1] har på många håll dämpat entusiasmen för endovaskulär rekanalisering av njurartärstenos. Specialister engagerade i renovaskulär sjukdom från universitetssjukhusen i Skåne, Göteborg, Linköping, Stockholm, Uppsala och Umeå framför här sin gemensamma åsikt om ASTRAL-studien och hur resultaten påverkar vården av patienter med renovaskulär sjukdom.

Vår tolkning av ASTRAL-studien är att man ska avstå från att revaskularisera njurartärstenos vid osäker indikation. Detta är den viktigaste nyheten i ASTRAL-studien, och det är helt i linje med riktlinjerna i ett nyligen utformat svenskt vårdprogram för renovaskulär sjukdom.

HAMPUS EKLÖF, Uppsala
DAVID BERGQVIST, Uppsala
ANDERS HÄGG, Uppsala
ANDERS GOTTSÄTER, Malmö
THOMAS KAHAN, Stockholm
EMÖKE DIMÉNY, Umeå
BOSSE BERGGREN, Linköping
GERT JENSEN, Göteborg
HANS HERLITZ, Göteborg
KEITH ELIASSON, Solna
ULF HEDIN, Solna
RICKARD NYMAN, Uppsala

Utförlig författarpresentation; se slutet av artikeln.



Röntgenbild av vänstersidig njurartärstenos (rekonstruktion från datortomografi).

Det är väl känt att begränsat blodflöde till njuren kan orsaka svårbehandlat högt blodtryck med risk för komplikationer som stroke och hjärtinfarkt [2, 3]. Det kan även ge akut lungödem eller nedsatt njurfunktion, vilken i avancerat stadium kräver dialys eller njurtransplantation. Den vanligaste orsaken till njurartärstenos är åderförkalkning, vilket är en progressiv sjukdom som ökar i frekvens med stigande ålder.

Den kliniska nyttan av att etablera fullgott blodflöde till njurarna för att undvika dialys eller ge mer framgångsrik blodtrycksbehandling med färre mediciner är odiskutabel hos vissa patienter. Svårigheten är framför allt att identifiera de patienter som har nytta av revaskularisering. Revaskularisering görs numera i första hand med ballongvidgning utan eller

med metallförstärkning av kärlets insida (stent). I vissa fall krävs öppen kirurgisk revaskularisering. Hos vissa patienter som behandlats med tekniskt lyckad revaskularisering uteblir dock den kliniska förbättringen, och några försämras kliniskt på grund av komplikationer till behandlingen.

För att uppdatera och optimera utredning och behandling av patienter med njurartärstenos har ett vårdprogram tagits fram i Uppsala. Detta har skett i samråd mellan läkare i primärvård och slutenvård i Uppsalaregionen och expertis från övriga Sverige [4]. Vårdprogrammet bygger på nya erfarenheter och fortsatt medicinteknisk utveckling. I vårdprogrammet rekommenderas en skärpning av urvalet av patienter som bör utredas, vilket bland annat innebär en tremånaders kontrollperiod med optimering av blodtrycksbehandling och upprepade mätningar av njurfunktionen innan beslut tas om huruvida indikation för fortsatt utredning föreligger.

Utredning av njurartärstenos ska erbjudas de patienter som bedöms ha stor nytta av revaskularisering. Revaskularisering av njurartärstenos ska begränsas till hemodynamiskt signifikanta stenoser. Den eventuella vinsten med revaskularisering måste överstiga risken för komplikationer till behandlingen.

»Detta är den i särklass största randomiserade studien av behandling av njurartärstenos, och resultaten måste därför analyseras noga.«

Behovet av ett vårdprogram är stort eftersom antalet patienter med njurartärstenos ökar. Detta beror på att antalet äldre människor i Sverige ökar, vilket innebär fler personer med avancerad ateroskleros och symtom som kan bero på njurartärstenos. Den tekniska utvecklingen erbjuder bättre möjligheter att enkelt och säkert utreda kärlförändringar som njurartärstenos. Lokala vårdprogram för denna patientkategori finns redan på flera sjukhus, och vi planerar en samordning under det närmaste året med målet att få ett nationellt vårdprogram för patienter med renovaskulär sjukdom.

Utebliven nytta av revaskularisering av njurartärstenos jämfört med medicinering har visats i den nyligen publicerad ASTRAL-studien, där 806 patienter med njurartärstenos randomiserades till optimerad blodtrycksmedicinering med eller utan ballongvidgning av njurartärstenos med stent vid behov [1]. Detta är den i särklass största randomiserade studien av behandling av njurartärstenos, och resultaten måste därför analyseras noga. Läkartidningen har redan publicerat artiklar relaterade till ASTRAL [5, 6].

För att inkludera det stora antalet patienter accepterades många centra som randomiserade endast enstaka patienter under sju års studietid med stor risk för selektionsbias, vida inklusionskriterier där endast patienter med litet behov av revaskularisering randomiserades, och diskutabla exklusionskriterier där patienter som bedömdes ha stor nytta av revaskularisering inte randomiserades.

ASTRAL-studiens patientselektion är sannolikt en starkt bidragande orsak till resultaten. Studien säger ingenting om patienter med mer entydiga symtom på njurartärstenos.

Författarna avstod också från att klargöra om de påvisade stenoserna verkligen påverkade blodflödet till njuren, att jämföra med det nyligen utformade vårdprogrammet för renovaskulär sjukdom, där rekommendationen är att mäta tryckskillnaden över stenosen och revaskularisera endast om det finns en gradient [4].

Tryckmätning över stenoser är kontroversiellt, men om ingen gradient finns är de flesta överens om att blodflödet till njuren inte är begränsat av stenosen. För att en stenos ska påverka blodflödet krävs minst 50 procents diameterreduktion. Oftast krävs

stenoser med mer än 70 procents förträngning av lumendiametern för att påverka blodflödet till njuren. Av de patienter som randomiserades i ASTRAL-studien värderades stenosen endast visuellt, det krävdes ingen tryckmätning. Av patienterna som revaskulariserades hade 40 procent en stenos på <70 procent av lumendiametern! Således är det en påtaglig risk att flera patienter i ASTRAL-studien har randomiserats utan signifikant njurartärstenos.

Frekvensen komplikationer till behandlingen inom 30 dagar är ett vedertaget mått, men informationen saknas i ASTRAL-studien för 76 av 356 (21 procent) revaskulariserade patienter. I stället redovisas komplikationer efter revaskularisering för alla under första dygnet. Endast för 280 patienter (79 procent av

antalet revaskulariserade patienter) finns information om 30-dagarskomplikationer. Man rapporterar trots detta 50 fall av allvarliga komplikationer hos 28 patienter. Den faktiska frekvensen av allvarliga komplikationer är därför svårvärderad men sannolikt högre än vad som accepteras i internationella riktlinjer och högre än i tre aktuella retrospektiva studier från Sverige, varav en från svenska kärllregistret Swedvasc [3, 7-9].

Slutligen användes i ASTRAL-studien »förbättring av njurfunktionen« som primär utfallsvariabel trots att drygt 40 procent av randomiserade patienter hade normal eller lätt sänkt njurfunktion (S-kreatinin <150 µmol/l). Man kan inte förvänta sig en förbättrad njurfunktion om den inte är sänkt före behandling.

Slutsatsen i ASTRAL-stu-

dien var: »We found substantial risks but no evidence of a worthwhile clinical benefit from revascularization in patients with atherosclerotic renovascular disease« [1].

Vi håller med om att komplikationsrisken vid revaskularisering av njurartärstenos är signifikant, men vi hävdar i motsats till författarna att revaskularisering kan vara av stor nytta i väl definierade grupper av patienter med njurartärstenos.

Vår bedömning är att den randomiserade patientgruppen i ASTRAL-studien inte motsvarar den grupp patienter som bör utredas enligt »Vårdprogram för renovaskulär sjukdom« [4]. Patienter med symtom förenliga med njurartärstenos och utredning som visat en hemodynamiskt signifikant njurartärstenos ska, även efter

ASTRAL-studien, erbjudas revaskularisering med återställande av blodflödet till njurarna.

Vår slutsats är att revaskularisering av njurartärstenos gör nytta men ska baseras på adekvata kliniska symtom och begränsas till hemodynamiskt signifikanta stenoser. Vi anser att »Vårdprogram för renovaskulär sjukdom« från Uppsala speglar väl hur dessa patienter bör utredas

och behandlas. Vårdprogrammet finns tillgängligt på <http://www.akademiska.se/upload/64334/Vp%20renovaskulär%20sjukdom.pdf>.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Se artikelns webbversion.*

LÄS MER Fullständig jävsdeklaration och engelsk sammanfattning <http://ltarkiv.lakartidningen.se>

EXPERTGRUPPEN

Hampus Eklöf, med dr, överläkare, Bild- och funktionsmedicinskt centrum/Röntgen, Akademiska sjukhuset, Uppsala hampus.eklof@radiol.uu.se

David Bergqvist, professor emeritus, kirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, ordförande i SBU:s råd

Anders Hägg, med dr, överläkare, Internmedicin, akut- och rehabdivisionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Anders Gottsäter, docent, överläkare, kärlliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Thomas Kahan, professor, överläkare, hjärtkliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm, ordförande för Svensk förening för hypertoni, stroke och vasculär medicin

Emöke Dimény, med dr, överläkare, njursektionen, Medicincentrum, Norrlands univer-

sitetssjukhus, Umeå

Bosse Berggren, överläkare, Endokrinmedicin, EM-kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

Gert Jensen, med dr, överläkare, njurmedicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Hans Hägg, professor, överläkare, Njurmedicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Keith Eliasson, docent, överläkare, njurmedicinska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Ulf Hedin, professor, överläkare, kärlliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Rickard Nyman, professor, överläkare, Bild- och funktionsmedicinskt centrum/Röntgen, Akademiska sjukhuset, Uppsala

REFERENSER

1. ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1953-62.
2. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001;344(6):431-42.
3. Rundback JH, Sacks D, Kent KC, Cooper C, Jones D, Murphy T, et al. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials. *American Heart Association. Circulation.* 2002;106(12):1572-85.
4. Renovaskulär sjukdom. Vårdprogram. Uppsala: Akademiska sjukhuset och primärvården i Uppsala läns landsting; 2010-03-15. [Vp renovaskulär sjukdom.pdf](http://www.akademiska.se/vp/renovaskulär_sjukdom.pdf)
5. Alhadad A, Sterner G, Herlitz H. Behandling av aterosklerotisk njurartärstenos i förändring. Låg-dos ACE-hämmare och angioten-
6. Jensen G. Patienter med angiopati i njurartärerna. Behandla alla – och behandla rätt! *Läkartidningen.* 2009;106(44):2836-40.
7. Alhadad A, Mattiasson I, Ivancev K, Lindblad B, Gottsäter A. Predictors of long-term beneficial effects on blood pressure after percutaneous transluminal renal angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis. *Int Angiol.* 2009;28(2):106-12.
8. Bergqvist D, Björck M, Lundgren F, Troëng T. Invasive treatment for renovascular disease. A twenty year experience from a population based registry. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2008;49(5):559-63.
9. Eklöf H, Bergqvist D, Hägg A, Nyman R. Outcome after endovascular revascularization of atherosclerotic renal artery stenosis. *Acta Radiol.* 2009;50(3):256-64.



Foto: Colourbox/Collage: Ewa Knutsson

YFA uppmanar beslutsfattare och organisationer – från gräsrotsnivå till högsta politiska nivå – att ställa sig bakom två globala initiativ för att främja fysisk aktivitet.

Globalt uppprop för ökad fysisk aktivitet

■ Det internationella arbetet med att främja fysisk aktivitet tar under 2010 ett rejält avstamp med två internationella »physical activity charters« – dokument som uppmanar till en världsomspännande kraftsamling för ökad fysisk aktivitet. Detta markerar tydligt att arbetet med att främja fysisk aktivitet nu går in i en ny och mer intensiv fas.

Fysisk inaktivitet är numera den fjärde största orsaken till kroniska sjukdomar (till exempel hjärt-kärlsjukdom, diabetes, cancer) och till för tidig död i världen, enligt nya siffror från WHO. På första till tredje plats ligger högt blodtryck, rökning och högt blodsocker, varav åtminstone två direkt påverkas positivt av fysisk aktivitet.

Uppropen har framarbetats och presenterats i samband med två stora internationella kongresser under våren 2010, med huvudtema fysisk aktivitet. Dessa har båda resulterat i var sitt »charter«

som uppmanar till kraftsamling:

»The Toronto charter for physical activity – A global call for action«, presenterades på »The 3rd International congress on physical activity and health«, i Toronto 5–8 maj (<http://www.globalpa.org.uk/>).

»Exercise is medicine charter« presenterades en månad senare (1–5 juni) på American College of Sports Medicines årliga möte under den internationella kongressen Exercise is medicine i Baltimore (<http://exerciseismedicine.org/charter/>).

Huvudinnebörden i dessa uppprop är att det behövs fler globala, nationella, regionala och lokala satsningar för att främja fysisk aktivitet. Varje sektor i samhället bör sträva efter ett större politiskt och socialt engagemang för ökad fysisk aktivitet hos hela befolkningen. Många samhällssektorer är viktiga i detta arbete, inte minst hälso- och

sjukvården, som har en central roll både som kunskapsförmedlare på samhällsnivå och som behandlare i mötet med patienter.

Ytterligare ett tecken i tiden är att den svenska kunskapsbanken *Fyss* [1], <www.fyss.se>, som är ett samarbete mellan Statens folkhälsoinstitut och Yrkesföreningar för fysisk aktivitet (YFA), inom kort kommer i en engelsk version. Boken har marknadsförts på flera internationella möten och kongresser, och efterfrågan är stor. En populariserad version på svenska – »Ordination motion« [2] – finns tillgänglig i bokhandeln och på apotek.

YFA:s primära arena är hälso- och sjukvården, där *Fyss* har sin naturliga plats och där rådgivning om hälsosamma levnadsvanor blir en

allt mer vanlig företeelse. Det är bekymmersamt att aktuell kunskap om förebyggande arbete och evidens om fysisk aktivitet och hälsa ännu inte är tydligt integrerade i de medicinska universitetsutbildningarna.

Det vore önskvärt att denna kunskap var en självklar del av basutbudet för blivande läkare, sjuksköterskor, undersköterskor, sjukgymnaster och alla andra som verkar inom sjukvården.

Sverige ligger fortfarande i framkant i arbetet med att främja fysisk aktivitet. Vi var först med att identifiera bristen på fysisk aktivitet som ett eget folkhälsomål redan 2002, den första versionen av *Fyss* kom 2003, men nu krävs ytterligare satsningar och initiativ för att behålla den positionen och för att kunna

möta ett ökat behov av insatser för människor i alla åldrar.

YFA, som är en del av Svenska Läkaresällskapets sektion i idrottsmedicin, ställer sig bakom båda dessa globala initiativ och uppmanar härmed andra beslutsfattare och organisationer – från gräsrotsnivå till högsta politiska nivå – att ställa sig bakom dessa initiativ för att främja fysisk aktivitet.

Matti Leijon

PhD, folkhälsovetare, AKC-koordinator med inriktning på levnadsvanor, Centrum för primärvårdsforskning (CPF) inom Region Skåne; styrelseledamot i Yrkesföreningar för fysisk aktivitet (YFA)

Jill Taube

psykiater, projektledare för Fysisk aktivitet på recept (FaR)

inom Stockholms läns landsting; sekreterare i Yrkesföreningar för fysisk aktivitet
jill.taube@sll.se

Mai-Lis Hellenius

professor, Karolinska institutet; överläkare, livsstilmottagningen, hjärtkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna; styrelseledamot i YFA.

Carl Johan Sundberg

docent, leg läkare, Karolinska institutet; ordförande i Yrkesföreningar för fysisk aktivitet; medicinsk redaktör, Läkartidningen

REFERENSER

1. FYSS 2008. Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling. Stockholm: Statens Folkhälsoinstitut, Yrkesföreningar för fysisk aktivitet (YFA); 2008.
2. Ordination motion – vägen till bättre hälsa. Stockholm: Brombergs; 2009.