

BENARTÄRSJUKDOM – INGET NYTT SEDAN SBU-RAPPORTEN

Slutsatserna i SBU-rapporten 2007 gäller i stort. Som förväntat har sedan dess ingen nämnvärd utveckling skett inom öppen kirurgi. Allt fler endovaskulära metoder utvecklas – med anmärkningsvärd brist på kontrollerade studier.

DAVID BERGQVIST, professor emeritus i kärlkirurgi, institutionen för kirurgiska vetenskaper, enheten för kirurgi, Uppsala universitet
david.bergqvist@surgsci.uu.se

JULIETTE SÄWE, docent, SBU, Stockholm sawe@sbu.se
ERIC WAHLBERG, centrumchef, professor, Hjärt- och medicincentrum, Universitetssjukhuset, Linköping
eric.wahlberg@lio.se

År 2007 utkom en SBU-rapport om benartärsjukdom [1]. I den systematiska litteraturoversikten granskades diagnostik och behandling av symtomgivande benartärsjukdom (claudicatio intermittens och kritisk ischemi beroende på äderförkalkning och akut ischemi beroende på arteriell tromboembolism). Då Läkartidningen ger ut ett temanummer med kärlkirurgisk inriktning kan det finnas skäl att med utgångspunkt i SBU-rapporten analysera vad som därefter hänt avseende framför allt behandling av patienter med extremitetsischemi.

Denna artikel sammanfattar först kort viktiga slutsatser från SBU-rapporten och vilka kunskapsluckor som identifierades och redovisar därefter viktiga vetenskapliga arbeten som publicerats efter 2006, då sista litteratursökningen för SBU-rapporten genomfördes.

Kärlsjukdom i benen – en varningssignal

Äderförkalkning börjar tidigt i livet och kan pågå i decennier utan att ge några symtom. Därför är det svårt att veta exakt hur många som har artärsjukdom i tex benen, men man uppskattar att 10–20 procent av alla pensionärer i Sverige är drabbade i någon form. Varje år görs på svenska sjukhus ca 5000 ingrepp för att återställa cirkulationen vid olika former av benartärsjukdom. Detta motsvarar 550–600 per miljon invånare och år.

Kärlsjukdom kanske först ger sig tillkänna i benen men är mycket sällan ett sjukdomstillstånd som är begränsat till de nedre extremiteterna. I de allra flesta fall finns sjukliga förändringar även i andra delar av hjärt-kärlsystemet. Det är förklaringen till att även »fönstertittarsjuka«, sitt oskyldiga namn till trots, är förenad med ökad sjuklighet och dödlighet i såväl hjärtinfarkt som stroke. Kärlsjukdom i benen ska följaktligen alltid ses som en allvarlig varningssignal. Sjukvårdens kostnader för diagnostik och behandling av benartärsjukdom beräknades år 2005 ha varit drygt en miljard kronor. Därtill kommer kostnader för kommunal sjukvård och social service. Den största andelen av de direkta kostnaderna, mer än 600 miljoner kronor, avser slutna vård på sjukhus.

Initialt konstaterades alltså i SBU-rapporten att kärlsjuk-

dom i benen är vanligt, framför allt hos äldre människor, och medför stora risker för såväl långvarigt lidande som amputation och för tidig död. Den mest angelägna åtgärden vid alla former av kärlsjukdom, även i benen, är att påverka och hjälpa patienter att sluta röka. Sambandet mellan rökning och benartärsjukdom är mycket starkt och dokumenterat i ett stort antal studier. I Norge kallas tillståndet till och med »rökben«. I all behandling av kärlsjukdom i benen ingår att aktivt påverka äderförkalkningens generella riskfaktorer, som rökning, fysisk inaktivitet och övervikt, högt blodtryck, höga blodfetter och högt blodsocker. Vidare konstateras att det vetenskapliga underlaget för diagnostik och behandling av benartärsjukdom är begränsat.

Grundläggande diagnostik och ytterligare utredning

Den enskilda patientens upplevda besvär är alltid utgångspunkt för diagnostik och behandling av benartärsjukdom, men kliniskt relevanta studier som har jämfört olika åtgärders effekt på livskvaliteten saknas i stor utsträckning.

Den grundläggande diagnostiken och bedömningen av patienter med symtomgivande benartärsjukdom består av anamnes (inklusive sjukhistoria och uppgift om gångsträcka) och kontroll av pulsar samt enkla fysikaliska undersökningar med stetoskop, blodtrycksmanchett och sk penndoppler för att jämföra blodtryck i arm och ben. Med dessa undersökningar, som kan utföras på alla vårdcentraler och sjukhus, kan flertalet patienter med benartärsjukdom identifieras.

För att mer exakt lokalisera förträngningar och eventuella blodproppar krävs ytterligare utredning. Hittills har konventionell arteriografi varit vanligast, men de senaste årens tekniska utveckling har medfört att det i dag finns flera metoder som kan användas för att med god säkerhet diagnostisera benartärsjukdom. Jämfört med konventionell arteriografi ger dessa metoder väsentligen samma tillförlitlighet vid val av behandling och är dessutom skonsammare, mindre riskfyllda, enklare och snabbare:

- ultraljudsundersökning med duplex teknik
- magnetisk resonansarteriografi (MRA)
- datortomografisk arteriografi (DTA).

Rökstopp viktigt

Det finns ingen behandlingsmetod som kan sägas bota sjukdomen. Rökstopp är viktigt. Fysisk träning, tex gång eller stavgång, ökar gångsträckan, i synnerhet om träningen sker i organiserad form med handledning. Revaskularisering, in-

Sammanfattat

Huvudresultaten i SBU:s benischemirapport sammanfattas.

Inga nya studier av öppna eller endovaskulära behandlingsmetoder har nämnvärt förändrat behandlingsstrategin vid benartärsjukdom.

Ett läkemedel – cilostazol – har godkänts för symtomatisk behandling vid claudicatio intermittens.

Kontrollerade studier pågår för att lokalt stimulera kärlnybildning i ischemisk muskulatur.

»Ett särskilt problem är att vårdgivare kan ha svårt att avstå från nya metoder trots att dokumentationen är undermålig eller ofullständig.«

grepp för att förbättra eller återställa blodcirkulationen, bör i de flesta fall undvikas. Det finns dock ett begränsat vetenskapligt stöd för att öppen revaskularisering hos claudicatiopatienter med invalidiserande symtom kan ge en något bättre behandlingseffekt än gångträning. Ballongvidgning (PTA) med selektiv inläggning av stent är i jämförelse med andra granskade revaskulariserande åtgärder en kostnadseffektiv behandling.

Det finns begränsat vetenskapligt stöd för att naturläkemedlet Ginkgo biloba och levokarnitin kan förbättra gångsträckan. Det finns också begränsat vetenskapligt stöd för att intravenöst tillfört prostaglandin E1 ökar gångsträckan. In-travenös behandling är dock inget realistiskt alternativ vid claudicatiobehandling.

Kritisk och akut ischemi kräver snabb behandling

Patienter med symtom på kritisk ischemi måste snabbt komma under behandling för att lindra smärtan och minska risken för försämring, sår och vävnadsdöd (kallbrand) med amputation som följd. Revaskularisering genom ett öppet kirurgiskt ingrepp eller endovaskulärt med trombolyt eller ballongvidgning (PTA) bör erbjudas vid kritisk ischemi.

Läkemedelsbehandling med trombocytblockad eller K-vitaminantagonist (t ex warfarin) har gynnsam effekt på resultatet efter revaskulariserande behandling, men K-vitaminantagonism medför fler blödningskomplikationer än trombocytblockad.

Akut ischemi orsakas av en plötslig ocklusion i någon av de större artärerna. Patienten plågas ofta av svår smärta. Behandlingen måste sättas in omedelbart. Amputation av benet kan bli nödvändig. Akut invasiv behandling ger i flertalet fall amputationsfri överlevnad i många år efter ingreppet. Det finns ingen avgörande skillnad mellan öppet kirurgiskt ingrepp och endovaskulär revaskularisering (trombolyt, ofta i kombination med någon kärilvidgande åtgärd) vad gäller amputationsfri överlevnad.

Akut ischemi inträffar ofta i livets slutskede. Benischemin är i sådana fall ett resultat av att kroppens organfunktioner gradvis avstannar, med nedsatt organperfusion och trombosbildning. Kirurgi är inte indicerad, och smärtlindring kan då vara den medicinskt och humanitärt riktiga behandlingen.

Risker med kirurgi

Rekonstruktiva behandlingsmetoder vid kritisk och akut ischemi är ofta förenade med risk för allvarliga komplikationer och i vissa fall livsfara – risker som måste vägas mot möjligheten att förbättra hälsan och livskvaliteten. Ett särskilt problem är att vårdgivare kan ha svårt att avstå från nya metoder trots att dokumentationen är undermålig eller ofullständig. Att undvika amputation är en viktig målsättning, som emellertid måste vägas mot risker och lidande för de patienter där amputation kanske ändå blir följden. Även resursförbrukning i dessa fall innebär ett etiskt problem.

Patientens levnadsvanor, t ex fortsatt rökning, får inte medföra negativ särbehandling.

Det finns fortfarande stora brister när det gäller utvärdering av ny teknologi. Resultat av behandling bör registreras och sammanställas i ett centralt register. Sedan 20 år rappor-

teras merparten av kärlikirurgiska ingrepp, inkluderande endovaskulära interventioner, till det svenska kärlregistret Swedvasc. Amputationer föranledda av benartärsjukdom registreras däremot inte systematiskt. Två viktiga övergripande frågor som skulle kunna besvaras med svenska studier i multicenterform är följande:

- Vilken behandling är bäst vid claudicatio intermittens, intervention eller gångträning, och vad är »bästa« medicinska behandling?
- Vilken behandling är bäst vid kritisk ischemi, kirurgisk/endovaskulär intervention eller »bästa« medicinska behandling?

Epidemiologiska synpunkter

Med omedelbart intresse ur ett svenskt perspektiv försvarade Birgitta Sigvant från Karlstad sin avhandling 2009 [2]. Genom intervjuer och ankeltrycksmätning kartlades prevalensen av perifer artärsjukdom inom fyra geografiskt och befolkningsmässigt ganska olika områden i Sverige: Skellefteå, Älvkarleby, Karlstad och Malmö. Av 8 000 slumpvis valda individer deltog 63 procent. Några fynd som förtjänar att påpekas är den stora andelen asymtomatiska patienter, dvs individer med hög risk för samtida kardiovaskulär morbiditet och mortalitet, samt vissa könsskillnader: rökning var en starkare riskfaktor, symtomatologin på perifer kärlsjukdom var oftare atypisk och prevalensen baserad på ankeltryck var högre hos kvinnor än hos män. Geografiskt uppvisade exempelvis Karlstad den högsta prevalensen perifer kärlsjukdom. Frekvensen allvarlig benischemi (i princip kritisk) låg på ca 1 procent, medan totalprevalensen var 18 procent (ca 11 procent asymtomatiska och 7 procent med claudicatio). Användning av preventiv medicinering var vanligare bland män.

Att fler kvinnor än män har nedsatt ankeltryck har också nyligen påvisats från Skottland [3]. Med tanke på de många asymtomatiska individerna är en intressant frågeställning om det är indicerat att screena befolkningen för att diagnostisera ett avvikande ankel-armindex och på så sätt identifiera individer med behov av riskfaktorintervention. I en finsk studie har det prognostiska värdet av ett avvikande ankeltryck (både för högt och för lågt) avseende mortalitet påvisats [4]. Däremot är det tveksamt om det är av primärpreventivt värde med aspirin i en population med lågt ankeltryck, men sannolikt är denna studie underdimensionerad [5].

Farmakologisk behandling

Ett läkemedel är för närvarande godkänt i Sverige för behandling av claudicatio: fosfodiesteras 3-hämmaren cilostazol. Nedbrytning av cykliskt AMP minskar, vilket medför vasodilatation och trombocyttaggregationshämning. Cilostazol har granskats i en Alert-rapport [6] och en Cochrane-analys [7], och i en metaanalys har ytterligare data adderats från tillverkaren Otsuka [8]. I dessa tre analyser ingår 2 117, 2 332 respektive 2 251 patienter. Gångsträckan förlängs signifikant jämfört med placebo (i genomsnitt 50 m), men direkt jämförelse med rökstopp och handledd gångträning har inte utförts [6]. En subgruppsanalys har visat att effekten är oberoende av ålder, kön, rökvanor och olika samtidiga sjukdomar samt behandling med β -blockad [8]. En biverkningsanalys är baserad på ytterligare 1 635 randomiserade patienter [9] samt »post-marketing surveillance« på drygt 70 000 patienter [10].

Några allvarliga sidoeffekter har inte påvisats, inte heller påverkan på mortalitet, medan huvudvärk, ändrade avföringsvanor, yrsel och palpitationer är relativt vanliga. Enligt Fass är cilostazol kontraindicerat vid hjärtsvikt.

Serotoninantagonisten naftodrofuryl visar en marginell

ökning av gångsträckan vid claudicatio [11] men är inte godkänd i Sverige. ACE-hämmaren ramipril visar lovande gångresultat i form av ökad gångsträcka i en liten randomiserad studie (totalt 40 patienter) [12].

En rad andra substanser har testats på claudicatiopatienter, men resultaten har varit negativa eller motsägande, varför de endast nämns här (buflomedil, iloprost, pentoxifyllin, rifalazil, statiner). I en randomiserad multicenterstudie har visats att kombinationen klopidogrel och ASA förbättrar öppetstående av syntetiska grafter till nedanför knät jämfört med enbart ASA [13]. Vid kritisk ischemi har prostanoider viss effekt på smärta och sårsläkning, medan amputationsrisk och mortalitet inte påverkas, enligt en metaanalys med ca 1500 patienter [14].

Invasiv behandling

Som man kanske kunde vänta har ingen nämnvärd utveckling skett på det öppet operationstekniska området, medan – också som förväntat – olika endovaskulära metoder ser dagens ljus. Precis som konstaterades i den ursprungliga SBU-rapporten är emellertid avsaknaden av kontrollerade studier iögonenfallande.

En randomiserad studie med svenskt ursprung [15] har analyserat frågan huruvida införandet av en venkuff vid den distala anastomosen ger förbättrat öppetstående av PTFE (polytetrafluoretylen) -bypassgrafter nedom knät. Så tycks inte vara fallet, men möjligen kan venkuffen tekniskt underlätta anastomoskonstruktionen vid små avflödeskärl.

Vid endovaskulär behandling av lesioner i femoralartären eller på indikationen claudicatio tycks inte tillägg av stent nämnvärt förbättra resultatet, enligt två Cochraneanalyser [16, 17]. Exempel på nya endovaskulära metoder är eximerlasers för att minska arteriosklerosvolym före dilatation, att endovaskulärt agripa underbensartärrockklusioner distalt ifrån, att använda stent med frisättning av olika farmakologiskt aktiva substanser, olika modifikationer av dilatationsballonger etc. En sammanfattande bild kan man få i 2010 års Charing Cross Symposium [18].

Vid akut artärrockklusion är lokal trombolys mer effektiv än intravenös och förenad med mindre blödningsrisk [19].

I den mån randomiserade studier finns är sällan biostatistiska styrkeberäkningar gjorda för att definiera behövligt an-

tal patienter för att besvara en viss frågeställning, och uppföljningstiderna är oftast för korta om man betänker den underliggande arteriosklerossjukdomens kronicitet.

Enligt vårt förmenande finns det i dagsläget inga endovaskulära modifikationer som väsentligen bidragit till bättre behandling av patienter med benischemi.

Kärlnybildning och kärltillväxt

Ett relativt nytt forskningsområde, där nu även kliniska studier pågår, rör frågan om man kan stimulera angiogenes, kollateralutveckling etc på patienter med så utbredda lesioner att kärlen med dagens metoder inte är tekniskt rekonstruerbara. Det rör sig oftast om en komprometterad avflödessituation, där man inte kan förbättra tillståndet med vare sig öppen eller endovaskulär åtgärd. Man har huvudsakligen arbetat enligt två linjer, dels lokal intramuskulär injektion av stamceller, dels injektion av angiogenesstimulerande faktorer. Återigen: få randomiserade studier finns, och de som finns är små.

För närvarande finns tre randomiserade studier avseende stamceller med sammanlagt mindre än hundra patienter. Flera pågår [20]. I en sammanfattning av dessa samt olika fallserier andas angiologiprofessorn Iris Baumgartner från Bern en viss försiktig optimism [21]. Ett flertal placebokontrollerade studier pågår [22]. Av angiogenesstimulerande substanser har åtminstone fibroblasttillväxtfaktor (FGF) [23] respektive vaskulär endotelcelltillväxtfaktor (VEGF) studerats [24, 25]. I en preliminär studie på 125 patienter [23] minskade amputationsrisken signifikant med FGF. Det primära effektmåttet – sårsläkning – påverkades dock inte.

I den sk TRAFFIC-studien förbättrades gångsträckan av intraarteriell FGF-infusion [26]. Stora studier pågår för att verifiera dessa observationer på patienter med kritisk ischemi som inte är tillgängliga för sedvanlig rekonstruktiv åtgärd (t ex TAMARIS). I en mindre studie med svenskt deltagande påvisades att adenovirusinfekterad FGF var säker ur biverkningsvinkel, men studien var inte dimensionerad att studera effekten [27]. En metaanalys av alla randomiserade studier avseende angiogenesstimulering visar viss klinisk förbättring (543 patienter) [28].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Bergqvist D, Delle M, Eckerlund I, Holst J, Jogestrand T, Jörneskog G, et al. Benartärsjukdom – diagnostik och behandling. En systematisk litteraturoversikt. SBU-rapport. 2007. p. 1-704.
- Sigvant B. Epidemiological aspects of peripheral arterial disease [thesis]. Stockholm: Karolinska institutet; 2009.
- Price JF, Stewart MC, Douglas AF, Murray GD, Fowkes GF. Frequency of a low ankle brachial index in the general population by age, sex and deprivation: cross-sectional survey of 28,980 men and women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(3):370-5.
- Suominen V, Uurto I, Saarinen J, Venermo M, Salenius J. PAD as a risk factor for mortality among patients with elevated ABI – a clinical study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39(3):316-22.
- Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(9):841-8.
- Bergqvist D, Rolandsson O. Cilostazol vid behandling av fönstertitarsjuka (claudicatio intermittens). SBU Alert-rapport nr 2010-01.
- Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD003748.
- Pratt CM. Analysis of the cilostazol safety database. *Am J Cardiol*. 2001;87(12A):28D-33D.
- Belch JJ, Dormandy J. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CAS-PAR) trial. *J Vasc Surg*. 2010;52(4):825-33.
- Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD006544.
- SCAMICOS. PTFE bypass to below-knee arteries: distal vein collar or not? A prospective randomised multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39(6):747-54.
- Twine CP, Coulston J, Shandall A, McLain AD. Angioplasty versus stenting for superficial femoral artery lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD006767.
- Bachoo P, Thorpe PA, Maxwell H, Welch K. Endovascular stents for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD003228.
- Greenhalgh R, editor. Vascular and endovascular challenges update. London: BIBA Publ; 2010.
- Robertson I, Kessel DO, Berridge DC. Fibrinolytic agents for peripheral arterial occlusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;3:CD001099.
- Sprengers RW, Moll FL, Verhaar MC. Stem cell therapy in PAD. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39: Suppl 1:S38-43.
- Baumgartner I. Stem cells and the chronically ischaemic limb. In: Greenhalgh R, editor. Vascular and endovascular challenges update. London: BIBA Publ; 2010. p. 367-72.
- Lawall H, Bramlage P, Amann B. Stem cell and progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal. *Thromb Haemost*. 2010;103(4):696-709.
- Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E, Diehm C, Visona A, Capogrossi MC, et al. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Mol Ther*. 2008;16(5):972-8.
- De Haro J, Acin F, Lopez-Quintana A, Florez A, Martinez-Aguilar E, Varela C. Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials in angiogenesis: gene and cell therapy in peripheral arterial disease. *Heart Vessels*. 2009;24(5):321-8.