

Karotisstent får vänta

Tekniken ännu inte mogen för klinisk rutin



THOMAS MÄTZSCH, docent, överläkare, kliniken för kärlsjukdomar Malmö–Lund, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
thomas.matzsch@med.lu.se

Att behandla stenosis i arteria carotis interna i strokeförebyggande syfte kan göras antingen genom öppen operation (karotisendarterektomi) eller med endovaskulär teknik (stentning). Båda metoderna kan tillämpas som primär- och sekundärprofylax på asymtomatiska respektive symtomatiska patienter.

Stentbehandling har blivit ett tilltalande, och i vissa länder ofta tillämpligt, alternativ till öppen operation – främst på grund av dess minimalinvasiva natur.

I motsats till karotisendarterektomi, som är det mest undersökta och väldokumenterade kirurgiska ingreppet över huvudet taget, väntar vi fortfarande på den vetenskapliga evidensen för stentbehandling.

Multicenterstudier avbrutna i förtid

Flera multicenterstudier har gjorts (t ex CAVATAS [Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study], SAPPHIRE [Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy]), medan andra är pågående (t ex ICSS [International Carotid Stenting Study], CREST [Carotid Revascularisation Endarterectomy versus Stenting Trial]), huvudsakligen på symtomatiska patienter.

Resultaten hittills har inte varit entydiga, och stenttekniken har haft svårt att visa lika bra resultat som endarterektomi. Faktum är att av de nio randomiserade studier som publicerats har fem avbrutits i förtid till följd av antingen säkerhetsskäl eller problem med rekrytering [1].

Två av de större studierna, EVA-3S (Endarterectomy vs Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) [2] och SPACE (Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy) [3]

har nyligen avbrutits i förtid på grund av att resultaten i den stentbehandlade gruppen inte motsvarat förväntningarna.

I en artikel av Jesper Swedenborg och medarbetare i detta nummer av Läkartidningen redogörs för resultaten och huvudfynden i de två sistnämnda studierna.

EVA-3S-protokollet ändrades under gång

Konklusionen i EVA-3S blev att andelen stroke eller död efter 1 och 6 månader var lägre efter endarterektomi än efter stentbehandling. Studien var designad som en »non-inferiority«-studie; totalt 872 inkluderade och randomiserade patienter skulle ha kunnat visa att stentbehandling inte var underlägsen endarterektomi i huvudeffektvariabeln.

Att visa att stentbehandling var lika bra som endarterektomi (ekvivalens) hade krävt avsevärt fler patienter, liksom att visa överlägsenhet (superiority).

Med de observerade resultaten i studiens endarterektomiarm skulle över 4 000 inkluderade patienter behövs för att visa att stentbehandling inte var underlägsen öppen operation! Detta tillsammans med den höga frekvensen stroke i stentarmen resulterade i att studien avbröts.

Orsaken till den mer än dubbelt så höga risken i stentgruppen ansågs inte helt klarlagd, men bidragande kan ha varit att deltagande centra (totalt 30, varav 20 på universitetsnivå) inte hade samma dokumenterade erfarenhet för stentteknik som för endarterektomi. Således behövde operatören bara ha erfarenhet av två tidigare stentläggningar för att få delta i studien.

Dessutom användes sex olika stentar med och utan skyddsfiler (s k protection device) av vilka sju olika typer användes. Skyddsfiler användes dock först efter det att studiens säkerhetskommitté noterat den höga andelen stroke i stentgruppen och efter ett kortvarigt stopp rekommenderat användningen – således en ändring av protokollet under pågående studie. Trots skyddsfileranvändningen fortsatte strokefre-



Stora multicenterstudier visar tydligt att den så lovande stentbehandlingen behöver utforskas ännu mer innan den tillämpas i kliniken – annat än i vissa specialfall. Bilderna visar stenoserad karotis före och efter stentbehandling.

kvensen att vara hög (7,9 procent) i stentgruppen.

Även SPACE bröts i förtid

I SPACE, som också den var designad som en non-inferiority-studie, randomiserades 1 200 patienter vid 35 centra. Resultat talade för att studiens syfte, att visa att stentbehandling inte var underlägsen endarterektomi, inte skulle kunna uppnås med vederbörlig statistisk styrka, varför även den avbröts i förtid. För att med 80 procents styrka (power) kunna uppnå studiesyftet hade man behövt över 2 500 patienter, vilket ansågs orrealistiskt (dessutom skulle de finansiella anslagen inte räcka).

Visserligen var skillnaden mycket liten mellan behandlingsgrupperna (fyra händelser bland 600 patienter per grupp), men man hade inte heller kunnat

SAMMANFATTAT

Behandling av karotisstenosis kan ske antingen med öppen operation (endarterektomi) eller genom endovaskulär stentning.

Medan evidensen för endarterektomi är god, är stentbehandling ännu inte likvärdig beträffande komplikationerna stroke eller död.

I avvaktan på evidens bör stentbehandling utföras endast inom ramen för randomiserade studier.

I utvalda fall och på specialindikation (restenos, »hostile neck«, speciell anatomi) kan stentbehandling, utförd vid vissa centra, dock vara ett alternativ.

visa på några trender alls som indikerade att stentbehandling var säkrare än endarterektomi.

Författarnas konklusion blev att studien misslyckades med att visa att stentbehandling inte var underlägsen endarterektomi och att resultaten av studien inte rättfärdigar den utbredda användningen av karotisstenting för behandling av karotisstenos.

Resultaten manar till återhållsamhet

De båda studierna, vars resultat redovisas mera i detalj av Jesper Swedenborg och medarbetare, hade en ganska komplicerad design som säkerligen kan diskuteras. Med SPACE-resultaten som bakgrund kan man nu med samma rätt, beroende på synvinkel, framhålla antingen att stentbehandling är underlägsen endarterektomi eller att det inte finns någon signifikant skillnad [1]!

I EVA-3S-studien var resultaten dessutom oväntat dåliga i stentgruppen – eller (om man hellre vill använda detta perspektiv) oväntat bra i endarterektomi-gruppen (endast 3,9 procent stroke eller död).

Stenttekniken missgynnas av att den fortfarande genomgår kontinuerliga modifieringar (införandet av emboliskydd, nya stentar osv) och att jämförelser med den mycket väletablerade öppna operationen därmed blir vanskliga. Även om magkänslan av att en minimalinvasiv procedur borde vara mer riskfri än en konventionell öppen operation lätt vill inställa sig (och, av tillämpningsfrekvensen på kontinenten att döma, också har inställt sig) manar dock resultaten till eftertanke och återhållsamhet med att införa tekniken som rutinmetod.

Dessutom tillkommer rapporter om att patienter äldre än 80 år utgör en speciell riskgrupp för stentbehandling och att plackmorfologin (vulnerabla, mjuka, lipidrika plack) har större betydelse för komplikationsfrekvensen vid stentbehandling än vid endarterektomi [4].

Mer forskning om stenttekniken behövs

Den tekniska utformningen av själva stenten har också börjat diskuteras igen – om cellerna i metallnätverket skall vara öppna eller stängda och om dessa celler bör vara mindre än 5 mm².

Användandet av stentgrafter, dvs stentar täckta med syntetiskt graftmaterial i syfte att minska risken för att plackinnehåll pressas ut genom stentets nätceller och därmed minska den emboliska potentialen hos patienter med mjuka, vulnerabla plack, har hittills fallit på att inläggningsystemen därmed blir för grova och styva för att utan ökad risk kunna fö-

ras in genom kanske slingriga och tunna blodkärl.

Behovet av fortsatt forskning även inom detta område blir i och med att denna diskussion aktualiserats uppenbart. Kritik har också tidigare framförts mot att starta stora randomiserade kliniska studier innan de tekniska frågorna lösts mer fullödig. Motargumentet blev då genast att den tekniska utvecklingen dels är beroende av kliniska resultat, dels aldrig kan avses avslutad. Det skulle därför leda till umecklingsstagnation om inte också tidiga lösningar fick prövas.

Stent tar en andhämtningspaus

Sammantaget leder ovanstående resultat och tekniska diskussioner till ett intryck som är snubblande nära en rekyl-effekt. Initialt sågs den moderna stenttekniken som en ersättning för den öppna operationsmetoden – alla som kunde opereras skulle i stället stentbehandlas, vilket skulle ha den minimalinvasiva teknikens alla fördelar för patienten. Endarterektomi skulle på sin höjd användas på sällsynta specialindikationer. Bilden nu är snarare att den hittills snabbt expanderande stentproceduren tar, om inte ett steg tillbaka, så en andhämtningspaus.

Det står ganska klart att ytterligare kunskap behövs på områden som patientselektion, definition av riskgrupper och teknisk utformning av stentmaterialet. Just diskussionen om selektionen av vilka patienter som bäst respektive sämst lämpar sig för stentbehandling har precis tagit fart – alla patienter med karotisstenos är inte automatiska kandidater för stent.

Begränsningarna gäller inte bara tekniska och anatomiska förhållanden, utan troligen även patientkaraktistika (ålder och riskprofil, symtomatisk eller asymtomatisk) och stenoskaraktistika (vulnerabla eller kraftigt förkalkade plack). Här behöver vi betydligt mera kunskap för att kunna avgöra vilken procedur som bäst lämpar sig för just den aktuella patienten – kunskap som idag fortfarande är högst begränsad.

Allt detta skulle kunna medföra att stentbehandling kanske finner sitt huvudindikationsområde bland de asymtomatiska patienterna med enklare stenoser och inte, som nu ofta är fallet, bland symtomatiska högriskpatienter.

Dessförinnan måste dock resultaten av studier som inriktar sig på asymtomatiska patienter avvaktas. Sådana studier är redan påbörjade (ACST-2 [Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2]) eller planerade (TACIT [Transatlantic Asymptomatic Carotid Intervention Trial], SPACE-2).

De två sistnämnda kommer även att innehålla en tredje arm med bästa tillgängliga medicinska behandling, vilket i ljuset av nyare kunskap om exempelvis statinernas positiva inverkan på bl a plackstabilitet och emboliseringspotential förefaller vara berättigat.

Stent kan inte ersätta endarterektomi

Tvivelsutan har stentbehandling kommit för att stanna, men då snarare som komplementär metod till endarterektomi och inte som den alternativa metod som tidigare sågs konkurrera ut endarterektomi som rutinmetod för behandling av karotisstenos. Stentbehandling och endarterektomi är två olika verktyg att lösa ett problem med. Båda verktygen/teknikerna behövs – men med var och en för sig väl definierade användningsområden och indikationer, som kanske är bara delvis överlappande.

Det är således bara att instämma i Jesper Swedenborgs och medarbetares slutsatser att behandling av karotisstenos med stent i Sverige bara bör göras inom ramen för befintliga studier.

Däremot talar föreliggande data inte emot att stent har företräde vid behandling av tillstånd där öppen operation kan medföra sämre resultat, dvs vid symptomgivande eller snabbt progredierande stenoser, efter strålbehandling mot halsen eller tidigare halskirurgi (s k hostile neck) eller om anatomin är olämplig för endarterektomi (t ex hög bifurkation och långt plack). Antalet patienter med dessa tillstånd är dock förhållandevis litet, varför stentbehandling i sådana fall lämpligast görs på centra med stor erfarenhet av radiologisk intervention.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Naylor AR. SPACE: not the final frontier. *Lancet*. 2006;368(9543):1215-6.
2. Mas JL, Chatellier G, Beyssen 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.
3. The SPACE Collaborative Group; 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. Erratum in: *Lancet*. 2006;368(9543):1238.
4. Biasi GM, Froio A, Deleo G, Lavitrano M. Indication for carotid endarterectomy versus carotid stenting for the prevention of brain embolization from carotid artery plaques: in search of consensus. *J Endovasc Ther*. 2006;13(5):578-91.