

Dilemma välja metod för revaskularisering vid kranskärslssjukdom

Läkemedelsstent inget givet val



LARS GRIP, adjungerad professor, verksamhetschef, Kardiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg
lars.grip@vregion.se

I en artikel i detta nummer av Läkartidningen tar Staffan Bjessmo och medarbetare i ett toraxkirurgiskt perspektiv upp dels den aktuella frågan om läkemedelsstentar jämfört med nakna metallstentar, dels frågan om en eventuell indikationsglidning mellan kranskärlskirurgi och kateterburen koronarintervention (PCI).

Ytterst vill de ifrågasätta den aktuella utvecklingen i Sverige, liksom i större delar av den utvecklade världen, med allt större volymer av PCI på bekostnad av kranskärlskirurgi. De kopplar denna utveckling till tillgången till läkemedelsstentar, som ju medför att man i valet mellan metoderna inte längre behöver väga in risken för restenos efter PCI.

De hävdar att PCI utförs utan klinisk evidens hos flerkärslsjuka patienter, att kranskärlskirurgi skulle vara visat klart överlägset beträffande överlevnad och att många patienter undandras bästa behandling.

Läkemedelsstent inget argument för PCI

Ökade PCI-volymer i Sverige beror till allra största delen på ökning av ingrepp utförda på patienter med aktuell akut kranskärslssjukdom, ST-höjningsinfarkt, icke-ST-höjningsinfarkt och instabil angina. Drygt 70 procent av alla PCI-ingrepp utförs idag på de indikationerna, enligt Svenska koronarangiografi- och angioplastikregistret (SCAAR), årsrapport 2005 [1]. Tillgången till läkemedelsstentar har sannolikt endast haft en liten inverkan på ökningen av PCI, och sambandet mellan läkemedelsstentar och ökade PCI-volymer är inte självklart.

Beträffande läkemedelsstentar har situationen nyligen klarnat något i och med att data från SCAAR och metaanalyser från randomiserade studier nu har publicerats [2, 3]. Sammantaget är bilden den att läkemedelsstentar kan ge ökad dödlighet på i storleksordningen 0,5 procent per år jämfört med nakna metallstentar.

Dessa resultat har medfört ett uttalande från Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Svenska cardiologföreningen där nakna metallstentar framhålls som

förstahandsval vid PCI och att läkemedelsstentar skall användas endast när andra alternativ är uttömda.

Hur sambandet mellan tillgång till läkemedelsstentar och indikation för PCI än är innebär det framöver att läkemedelsstentar aldrig kan användas som argument för att välja PCI i stället för kranskärlskirurgi.

På hal is

Beträffande val av behandlingsmetod kommenterar Staffan Bjessmo och medarbetare två aktuella studier som randomiserat flerkärslsjuka patienter mellan PCI med nakna metallstentar och kranskärlskirurgi. ARTS-studien (Arterial Revascularisation Therapies Study), som visade neutral effekt beträffande kombinationen död och hjärtinfarkt upp till 5 år efter interventionerna, kritiserar med hänvisning till hög selektionsgrad och låg statistisk styrka [4].

SoS-studien (Stent or Surgery trial) kommenterar de inte på samma sätt, även om svagheterna i denna studie var likadana som de i ARTS-studien, möjligen beroende på att SoS-studien efter 2 år visade lägre mortalitet efter kranskärlskirurgi än efter PCI [5].

Den tredje aktuella studien inom området, den argentinska ERACI II-studien, vars resultat gick i motsatt riktning mot SoS, nämns över huvud taget inte [6]. I toraxkirurgiska kretsar har den studien ofta dömts ut på grund av den höga operationsmortaliteten och insinuationer om dålig kvalitet.

En metaanalys av de tre nämnda studierna, inkluderande 2 643 randomiserade patienter, visar att 1-årsmortaliteten efter kranskärlskirurgi är 2,86 procent och efter PCI med nakna metallstentar 2,51 procent [7].

Eftersom alla de prospektiva randomiserade studier som finns är hårt selekterade i inklusionsprocessen, vill Staffan Bjessmo och medarbetare tillmäta registerdata större betydelse och hänvisar till en stor registerstudie från New York State [8]. Eftersom data från randomiserade studier inte understödjer resultat från register, måste emellertid dessa senare tolkas med stor försiktighet.

Evidensgraden för att kranskärlskirurgi skulle vara överlägsen PCI hos flerkärslsjuka patienter är därför ytterst bräcklig. Slutsatsen utifrån de studier som finns (med hårt selekterade patienter,

skall medges) kan inte bli annan än att det inte finns några evidens för att den ena eller andra metoden leder till högre eller lägre mortalitet i efterförloppet, under förutsättning att tekniska förutsättningar för såväl PCI som kranskärlskirurgi föreligger. Undantaget gäller patienter med diabetes, där samtliga data entydigt pekar i riktning mot bättre överlevnad efter kranskärlskirurgi än efter PCI [9, 10].

Vidare talar alla data för att komplett revaskularisering bör eftersträvas [11], vilket var fallet i de tre nämnda studierna.

Om man nu vill åberopa vetenskaplig evidens för det ena eller det andra, hamnar man på riktigt hal is när man sedan lyfter fram toraxkirurgins utveckling under senare år med allmänt användande av artärgraft och kirurgi utan hjälp av hjärt-lungmaskin (off pump-kirurgi). Det skall erkännas att svenska toraxkirurgiska centra rapporterar utomordentligt goda resultat. Men var finns evidensen för att de nya metoderna skulle vara bättre än, eller ens lika bra som, traditionell operationsteknik med arteria mamma-graft till främre nedåttigande grenen av vänster kransartär och vengraft till resten med användande av kardioplegi och hjärt-lungmaskin [12-14]?

Resultat som väcker farhågor

Inte desto mindre pekar Staffan Bjessmo och medarbetare på en oroväckande utveckling. Är det så att man numera på lösa grunder genomför PCI hos patienter som

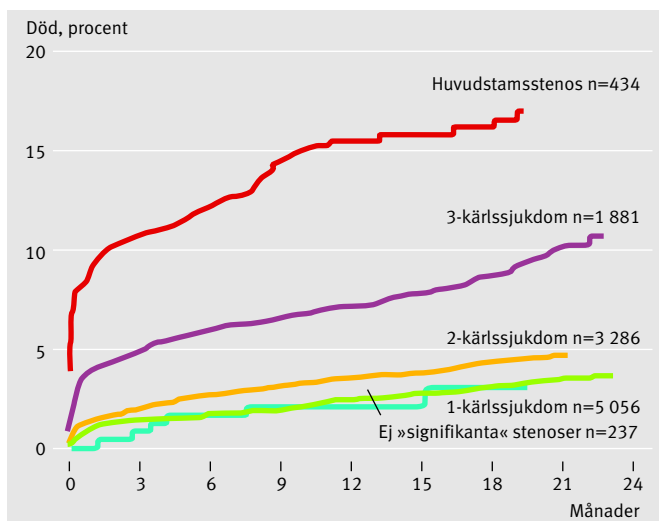
SAMMANFATTAT

Resultat av randomiserade studier av perkutan koronarintervention (PCI) och kranskärlskirurgi ger inga indikationer för väsentliga skillnader i långtidsmortalitet. Studierna har dock inte haft kraft nog att säkert utvärdera effekterna på dödlighet över lång tid.

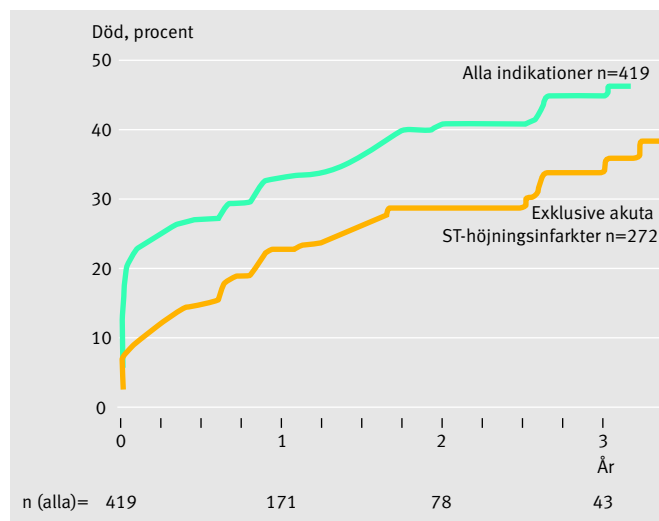
Tillgång till läkemedelsstent kan inte användas som argument för att använda PCI i stället för kranskärlskirurgi.

Behandling med PCI hos patienter med 3-kärslssjukdom eller vänster huvudstamsstenos bör ytterligare utvärderas med anledning av redovisade långtidsresultat.

Evidens för bästa revaskulariseringsmetod för patienter med kranskärslssjukdom saknas. Långtidseffekterna av PCI och kranskärlskirurgi bör utvärderas i en tillräckligt stor randomiserad studie.



Figur 1. Mortalitet upp till 24 månader efter perkutan koronarintervention (PCI) vid olika grad av bakomliggande kranskärlssjukdom. Källa: Svenska koronarangi- och angioplastikregistret (SCAAR), årsrapport 2004 [1].



Figur 2. Mortalitet upp till 3 år efter perkutan koronarintervention (PCI) mot oskyddad (dvs ej skyddad av fungerande grafter) vänster huvudstamsstenos. Källa: Svenska koronarangi- och angioplastikregistret (SCAAR), årsrapport 2005 [1].

kanske inte är lämpade och där kranskärlskirurgi skulle vara ett bättre alternativ? Det kan handla om patienter där man inkomplett revaskulariserar vid flerkärlssjukdom, patienter med vänster huvudstamsstenos och patienter med diabetes.

Data från SCAAR antyder att så är fallet, och man kan konstatera att resultaten på lång sikt väcker farhågor. Medan 2-årsmortaliteten för 1- och 2-kärlssjuka patienter som genomgår PCI är i storleksordningen 3 respektive 4 procent är den för 3-kärlssjuka (förträngningar i samtliga stora kransartärer) cirka 10 procent [15] (Figur 1). För patienter som genomgår PCI mot oskyddad vänster huvudstamsstenos, men som inte samtidigt har hjärtinfarkt, rapporteras drygt 20 procent 1-årsmortalitet och närmare 40 procent mortalitet efter 3 år [1] (Figur 2). Andelen PCI-patienter som har 2- eller 3-kärlssjukdom är cirka 40 procent, och enligt SCAAR är andelen inkomplett revaskulariserade med PCI i samma storleksordning, dvs cirka 40 procent.

Även om patientselektion med t ex hög andel infarkter och många som inte skulle vara lämpade för kranskärlskirurgi skulle kunna förklara en del av den höga mortaliteten, är dessa siffror inte nöjaktigt utredda. En utredning inom SCAAR-gruppen pågår för att ta reda på vad som ligger bakom dessa siffror.

Socialstyrelsen vill bli mer vägledande

I det pågående arbetet i Socialstyrelsen med att revidera riktlinjer och prioriteringar inom hjärtsjukvården har man nu som målsättning att försöka bli mer vägledande såväl i valet mellan PCI och

kranskärlskirurgi som beträffande användning av läkemedelsstentar vid olika manifestationer och utbredning av kranskärlssjukdom. Förhoppningsvis kommer dessa riktlinjer att kunna styra den framtida utvecklingen, så långt det låter sig göras utifrån aktuella evidenslägen.

Stor jämförande studie behövs

Evidensen för effekter på mortalitet av kranskärlskirurgi grundar sig på studier som utfördes under 1970- och 1980-talen, med inklusion av huvudsakligen patienter med stabil kranskärlssjukdom [16-18]. Som framhållits ovan har spektretumet ändrat sig, och revaskularisering – såväl med PCI som med kranskärlskirurgi – utförs idag i allt större omfattning i akut skede av sjukdomen.

Med hänsyn till det bör Staffan Bjessmos och medarbetarens yttrande om att evidens för ökad PCI-användning saknas kompletteras med att det är värre än så. I dagens situation saknas över huvud taget starka evidens för vilken revaskulariseringsmetod som ger bästa resultat på lång sikt.

Den rimliga slutsatsen av dagens evidensläge är att man borde göra den stora jämförande studie som kan ge svar på när och hur vi skall använda kranskärlskirurgi respektive PCI. I Sverige borde vi, med vår utvecklade vård inom området och de volymer vi har, ha en unik möjlighet att genom god samverkan dels mellan kardiologer och toraxkirurger, dels mellan kliniker över landet genomföra en sådan studie.

Patienten skall vara med om beslutet

Slutligen kan man bara hålla med om

Staffan Bjessmos och medarbetarens sista slutsats. Självklart måste alla patienter som skall genomgå revaskularisering få fullständig information om förutsättningar för att de olika metoderna skall ge önskvärdt resultat – så gott det låter sig göras med dagens kunskapsläge. Patienten skall naturligtvis också så långt det är möjligt delta i beslut både om revaskularisering över huvud taget och om vilken metod som skall användas. För de flesta patienter är detta beslut kanske ett av de viktigaste under deras livstid.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Svenska Coronar Angiografi- och Angioplastik Registret (SCAAR). <http://www.ucr.uu.se/scaar/arsrapporter.htm>
2. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L; SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med.* 2007;356(10):1009-19.
7. www.nice.org.uk. Assessment report. Coronary artery stents: rapid systematic review & economic evaluation, 2003:68-86.
10. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VM, Limet RV, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation.* 2001;104:533-8.
14. van Dijk D, Spoor M, Hijman R, Nathoe HM, Borst C, Jansen EW, et al. Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery. *JAMA.* 2007; 297:701-8.