

Perkutan koronarintervention vid flerkärlssjuka saknar klinisk evidens Indikationsglidning riskerar öka långtidsmortaliteten



STAFFAN BJESSMO, med dr, specialistläkare i toraxkirurgi
staffan.bjessmo@karolinska.se
JAN VAN DER LINDEN, professor, överläkare i toraxanestesi och intensivvård

ULF KJELLMAN, med dr, verksamhetschef, överläkare i toraxkirurgi; samtliga thoraxkliniken, Karolinska Universitets-sjukhuset, Stockholm

Perkutan koronarintervention (PCI) och kranskärlskirurgi är två olika metoder att återställa cirkulationen till hjärtmuskeln vid kranskärlssjukdom. PCI har traditionellt utförts vid sjukdom i en eller två kransartärer och kranskärlskirurgi på patienter med flerkärlssjukdom. Under senare år har det funnits en tydlig trend att utföra fler PCI-ingrepp och färre kranskärlsoperationer. Denna trend har förstärkts efter introduktionen av läkemedelsstent.

I Läkartidningen 39/2006 uppmärksammas den högre risken för plötslig död och hjärtinfarkt hos kranskärlssjuka patienter som behandlats med läkemedelsstent gentemot stent utan läkemedel. Kliniska observationer och data från internationella randomiserade studier och svenska kvalitetsregister talar för att användning av läkemedelsstent ökar risken för allvarliga trombotiska komplikationer [1-3]. Storleken på denna riskökning återstår att säkerställa; problematiken har belysts i en artikel i *New England Journal of Medicine* [4].

Eriksson har i Läkartidningen på ett förtjänstfullt sätt redovisat hur man i relevanta kardiologiska studier i analysen löper risk att undervärdera de allvarligaste komplikationerna (hjärtinfarkt och död) genom att blanda samman »hårda data« (hjärtinfarkt och död) med »mjuka data« (restenos) [3]. Vid världskongressen i kardiologi i Barcelona, september 2006, rapporterades några små, men prospektiva randomiserade studier om ökad risk för hjärtinfarkt och död med läkemedelsstent gentemot stent utan läkemedel.

I BASKET-LATE-studien (Basel Stent Cost-effectiveness Trial – Late Thrombotic Events), som inkluderade 746 patienter, redovisas att risken för akut hjärtinfarkt eller död 7–18 månader efter stentläggning är 5,3 procent för patienter med läkemedelsstent mot 1,3 procent för patienter med stent utan läkemedel.

I RAVEL-studien (Randomized Study with the Sirolimus-Eluting Velocity Balloon-Expandable Stent), som inkluderade 238 patienter, redovisas en 5-årsmortalitet på 12,1 procent för patienter med läkemedelsstent jämfört med 7,1 procent för patienter med stent utan läkemedel (P=0,26). Om även nytillkommen hjärtinfarkt inom 5 år inkluderas drabbades 18,9 procent av patienterna med läkemedelsstent jämfört med 9,5 procent hos patienter som fick stent utan läkemedel (P=0,09).

Man bör beakta att ingen av studierna var designad för att studera mortalitet (för låg styrka), varför det var förväntat att mortalitetsskillnaderna inte uppvisade statistisk signifikans.

Stenstrand och Eriksson har redovisat data från Svenska koronarangiografi- och angioplastikregistret (SCAAR), som tyder på att risken för sen stenttrombos även kan vara ökad bland svenska patienter med läkemedelsstentar [2, 3].

»... evidens rekommenderar otvetydigt kranskärlskirurgi till patienter med symtomgivande flerkärlssjukdom, diabetes, huvudstamsstenos och nedsatt vänsterkammerfunktion ...«

Det kan därför ifrågasättas att man på vissa centrum i Sverige, t ex i Falun och Gävle, har satt in de dyrare läkemedelsstentarna på upp till 90 procent av de PCI-behandlade patienterna, trots avsaknad av långtidsdata. Däremot har en handfull centrum, inklusive Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg, till följd av bristande evidens i stället använt läkemedelsstentar mycket restriktivt. Diskussionen om risken med läkemedelsstent har även avspeglats i mediedebatten.

I avvaktan på de nya nationella riktlinjerna för hjärtsjukvården rekommenderar Socialstyrelsen och Läkemedelsverket, med hänvisning till försiktighetsprincipen, att sjukvården bör vara återhållsam med nyinsättande av dessa läkemedelsavgivande stentar.

De stora förhoppningarna på läkemedelsstentarna har (som framgår ovan), trots frånvaro av evidens, medfört stor variation mellan svenska centrums policy. Denna osäkerhet om hur indikationsdragningen mellan kranskärlskirurgi och PCI skall se ut föranleder en genomgång av kriterierna.

Kranskärlskirurgi förstahandsval vid kranskärlssjukdom

Kranskärlskirurgi är en synnerligen väldokumenterad behandlingsform för flerkärlssjuka patienter [5].

I ARTS-studien (Arterial Revascularisation Therapies Study) jämfördes PCI med kranskärlskirurgi på flerkärlssjuka patienter. Denna prospektiva studie rapporterar en 5-årsmortalitet efter kranskärlskirurgi på 7,6 procent och efter PCI på 8 procent [6]. Studien inkluderade 1 205 lågriskpatienter utan tidigare kranskärlsintervention, hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt eller genomgången stroke samt med god vänsterkammerfunktion; medelåldern var 61 år. Studien var inte designad för att studera mortalitet, varför det finns en risk att en mortalitetsskillnad undervärderas (typ 2-fel). Dessutom måste man ifrågasätta generaliserbarheten av dessa data, eftersom patienterna i studien var hårt selekterade.

Stent or Surgery trial (SoS) är en prospektiv studie av 988 flerkärlssjuka patienter som randomiserats till PCI (stent utan läkemedel) eller kranskärlskirurgi [7]. Till skillnad från ARTS-

SAMMANFATTAT

Perkutan koronarintervention (PCI) utförs idag i allt större utsträckning på flerkärlssjuka patienter.

Bättre långtidsöverlevnad efter kranskärlskirurgi än efter PCI har rapporterats för flerkärlssjuka patienter.

Vetenskaplig dokumentation ger stöd för att flerkärlssjuka patienter i första hand bör kranskärlsopereras.

Patienter har rätt till evidensbaserad information om behandlingsalternativen vid kranskärlssjukdom.

studien redovisas i SoS-studien en signifikant högre mortalitet i PCI-gruppen (5 procent) efter 2 år än bland patienterna som randomiserats till kranskärlskirurgi (2 procent); hazard-kvot 3,85 ($P < 0,0001$).

Inte heller SoS-studien var primärt designad för att studera mortalitet, utan för ett kombinerat effektmått som inkluderar död, hjärtinfarkt eller ny revaskularisering. Till följd av den högre frekvensen av nya interventioner hos PCI-patienterna (21 procent) jämfört med de kranskärlsopererade (6 procent) framstår kranskärlskirurgi i SoS-studien än mer som förstahandsvalet för flerkärlssjuka patienter [7].

Även i en omfattande retrospektiv kohortstudie noterades en signifikant lägre mortalitet efter kranskärlskirurgi gentemot PCI hos flerkärlssjuka patienter, i synnerhet vid engagemang av den proximala främre nedåttigande koronargrenen [8]. Denna studie var inte randomiserad, vilket alltid medför en risk för selektionsbias. Studien omfattade dock närmare 60 000 patienter och utgör den samlade erfarenheten av PCI och kranskärlskirurgi på flerkärlssjuka patienter i New York State under en 2-årsperiod. På grund av studiens storlek och eftersom samtliga flerkärlssjuka patienter inkluderades, återspeglar studien kanske den kliniska vardagen bättre än de högt selekterade patientgrupperna i ARTS- och SoS-studierna.

Ett flertal randomiserade studier som jämför kranskärlskirurgi med PCI där stentar utan läkemedel använts har legat till grund för evidensbaserade riktlinjer år 2004 från American Heart Association/American Collage of Cardiology (AHA/ACC). Dessa riktlinjer ger stöd för mortalitetsvinster vid kranskärlskirurgi hos patienter med 3-kärlssjukdom, diabetes, nedsatt vänsterkammarmfunktion och huvudstamsstenos [9]. Flera av patientgrupperna når högsta evidensgrad (1A) för behandling med kranskärlskirurgi.

Operationstekniken har förbättrats

Modern kranskärlskirurgi har utvecklats under flera årtionden. I Svenska hjärtkirurgiregistret (som inkluderar samtliga hjärtopererade patienter i Sverige sedan 1992, cirka 120 000 patienter) noteras, trots selektion av kranskärlskirurgi till allt äldre patienter med uttalad koronarpatologi, fortsatt låg 30-dagarsmortalitet (<2 procent) [10].

Den successiva utvecklingen av operationstekniken inkluderar mer biokompatibel perfusione teknik, kortare ischemitider, användning av arteriella graft och i vissa fall operation utan hjärt-lungmaskin. Operationstiden för en rutinmässig kranskärlsoperation har sjunkit till under 2 timmar, och patientens blodförlust är normalt <500 ml under ingreppet. Patienterna extuberas vanligen inom ett par timmar efter operationen, mobiliseras till stående morgonen efter och är normalt utskrivningsmässiga från vårdavdelningen efter 4–6 dagar.

Fler PCI, färre kranskärlsoperationer – utan evidensgrund

Satsningen på revaskulariserande kranskärlssjukvård har under det senaste decenniet uteslutande lett till ett ökat antal PCI-laboratorier och en tydlig ökning av PCI-ingreppen respektive en minskning av antalet kranskärlsoperationer. År 2005 genomfördes 17 673 PCI i Sverige jämfört med 4 478 kranskärlsoperationer. Sedan 1994 har antalet genomförda kranskärlsoperationer minskat med 17 procent, och således remitteras allt färre patienter till kirurgisk revaskularisering.

I SCAAR-rapporten år 2005 redovisas att drygt 20 procent av patienterna som genomgår PCI är diabetiker och att ungefär motsvarande andel har 3-kärlssjukdom [11]. Flera tusen patienter med diabetes och 3-kärlssjukdom genomgick således PCI i Sverige under 2005. I vilken utsträckning den alternativa kirurgiska behandlingen har diskuterats med toraxkirurg framgår

halvsidesannons

halvsides annons

inte, men man kan anta att detta endast skett i undantagsfall på centrum där toraxkirurgisk klinik saknas.

PCI är en erkänd behandlingsform vid akut infarkt och vid 1- och i vissa fall 2-kärlssjukdom. Den påtagliga indikationsglidning som förekommit till att utföra PCI på flerkärlssjuka patienter saknar dock klinisk evidens. Det finns inte belägg för att fullständig revaskularisering med PCI ger samma överlevnads-vinst som fullständig kirurgisk revaskularisering [5]. Tvärtom bör patienter som är lämpade för operation primärt erbjudas denna behandlingsform, eftersom det även finns stöd för att flera föregående PCI-behandlingar riskerar försämra prognosen vid efterföljande kranskärlsoperation [12].

Givetvis kan det finnas medicinska skäl till att inte slaviskt följa riktlinjerna, t ex hos äldre patienter med annan komplicerande sjukdom eller hos patienter som tidigare genomgått hjärtoperation där risken med förnyad operation bedöms som stor. Val av behandling för dessa patienter bör ske efter samråd mellan toraxkirurger, kardiologer, kliniska fysiologer och ibland även toraxanestesiologer.

Evidensbaserade data bör alltid ligga till grund för den behandling man ger den enskilde patienten. Denna evidens rekommenderar otvetydigt kranskärlskirurgi till patienter med symtomgivande flerkärlssjukdom, diabetes, huvudstamsstenos och nedsatt vänsterkammarfunktion [9].

Slutsatsen blir att patienter bör ges en korrekt evidensbase-rad information om vilka risker PCI respektive kranskärlsoperation medför på kort och lång sikt. Det finns dessutom tydliga evidensbaserade data som ger stöd för att antalet kranskärlsoperationer bör öka i Sverige.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

1. Skyttberg N, Linder R, Carlsson J. Läkemedelsavgivande stent kan öka risken för sen stenttrombos. *Läkartidningen*. 2006;103:2845-7.
2. Stenstrand U. Sena stenttromboser ett negligerat problem? Indikationer tyder på ökad risk med läkemedelsstent. *Läkartidningen*. 2006;103:2838-9.
3. Eriksson P. Läkemedelsavgivande stentar bör användas med urskillning. *Läkartidningen*. 2006;103:2841.
4. Shuchman M. Trading restenosis for thrombosis? New questions about drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2006;355:1949-50.
5. Guyton RA. Coronary artery bypass is superior to drug-eluting stents in multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:1949-57.
6. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:575-81.
7. The SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:965-70.
8. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med*. 2005;352:2174-83.
9. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*. 2004;110:e340-437.
10. Svenska Hjärtkirurgiregistret 2005. <http://www.ucr.uu.se/hjartkirurgi/arsrapporter.htm>
11. Svenska Coronar Angiografi- och Angioplastik Registret (SCAAR) 2005. <http://www.ucr.uu.se/scaar/arsrapporter.htm>
12. Thielmann M, Leyh R, Massoudy P, Neuhauser M. Prognostic significance of multiple previous percutaneous coronary interventions in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2006;114:1441-7.