

# Interventionel behandling af carotisstenoser – status 2007

Professor Torben V. Schroeder & overlæge Henrik H. Sillesen

Rigshospitalet, Karkirurgisk Klinik RK, Abdominalcentret

Carotisstenose kan føre til iskæmisk apopleksi, fordi små-embolier river sig løs fra det ateromatøse plaque. Kun i enkelte tilfælde formoder man, at hjernens blodforsyning har været utilstrækkelig, et såkaldt hypoperfusionssyndrom. Uanset patofysiologien vil det være en god ide at eliminere carotisstenosen, hvorved risikoen for fremtidig apopleksi vil kunne nedsættes. I dag, mere end 50 år efter de første indgreb, er carotisdarterektomi en af de relativt få evidensbaserede kirurgiske procedurer. To store multicenterforsøg initieret i 1980'erne med deltagelse af flere end 6.000 patienter har sammenstemt vist, at patienter med symptomgivende tæt stenose (>50% diameterreduktion) har gavn af operativ behandling [1]. Derimod hersker der større usikkerhed, når det drejer sig om behandling af asymptomatiske stenoser, eller når valget står mellem åben kirurgi eller ballonmetoden, carotisarteriestentning (CAS).

I denne statusartikel opsummeres nyere litteratur på området. Det er ikke muligt inden for rammerne af en statusartikel at referere den omfattende litteratur, og vi har derfor valgt at henviser til enkelte store forsøg, men ellers mest til nyere metaanalyser og oversigter.

## Symptomatisk carotisstenose

Siden de første publikationer i 1991 fra de to store forsøg, det europæiske European Carotid Surgery Trial (ECST) og det nordamerikanske North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) er der blevet offentliggjort mange artikler om den optimale behandling af carotisstenose. Hovedkonklusionen, at patienter med tæt (>70%) stenose har stor gavn af operation, og at patienter med moderat (50-70%) stenose har nogen gavn af operation, mens patienter med let (<50%) stenose ingen effekt har af kirurgi, er efterhånden velkendt. Effekten udtrykkes ofte som den absolutte risikoreduktion (ARR) efter fem år, eller som det antal patienter, der skal opereres for at forebygge en apopleksi over fem år (*number needed to treat* (NNT)). For patienter med >70% og 50-70% stenose var AAR hhv. 16% og 5%. Tilsvarende var NNT seks og 20.

På randomiseringstidspunktet var ultralyd ikke så udbredt, som det er i dag, og man benyttede derfor alene arteriografi til at bedømme stenosegraden med. Desværre benyttede man forskellige metoder på hver sin side af Atlanten. Det har først

for nylig efter en reanalyse af samtlige arteriografier været muligt at poole data fra de to studier [1, 2]. Dette har bragt flere interessante forhold frem: Patienter, der blev randomiseret mindre end to uger efter deres seneste neurologiske symptom, havde betydelig større gevinst af operation end patienter, der indgik senere, og de, der først indgik 12 uger efter deres seneste symptom, havde kun beskedne effekt af kirurgi. Udtrykt ved ARR var den 20% for dem, der blev randomiseret inden to uger, mod kun 1% for dem, der blev randomiseret efter 12 uger eller senere [2]. En nærliggende forklaring er, at apopleksirisikoen efter et neurologisk symptom i form af et transitorisk iskæmisk anfald (TCI) eller en lille apopleksi er høj lige efter for derefter at aftage. Nyere data tyder endvidere på, at denne risiko har været underestimeret, og at den er endog meget høj i dagene lige efter – noget i retning af 5% i de første to døgn og 10% i den første måned [3]. Ønsket om at operere få uger efter nye neurologiske symptomer synes at være i konflikt med det gamle dogme om, at der skulle gå mindst 8-12 uger efter en apopleksi, før carotiskirurgi var tilrådelig. Andre data har dog vist, at det alene gælder for patienter med ustabil neurologi [4].

De poolede data viste, at gevinsten ved operation var størst hos patienter over 75 år: AAR var 20% for patienter over 75 år mod 5% for patienter under 65 år [2]. Det er velkendt, at risi-

### Interventionel behandling af carotisstenose

#### Operativ fjernelse (carotisdarterektomi, carotiskirurgi)

Anbefales:

Ved >50-60% stenose og fokale neurologiske symptomer (transitorisk cerebral iskæmi eller let apopleksi)  
– behandlingen bør iværksættes inden for to (fire) uger  
– alder er ingen hindring.

Usikker værdi:

meget tæt stenose (næsten okklusion/99% stenose)  
uanset symptomer

asymptomatiske patienter uanset stenosegrad

#### Carotisarteriestentning

Anbefales:

Ved >50-60% stenose og fokale neurologiske symptomer, hvor carotiskirurgi anses for at være særlig risikabel pga. medicinske risikofaktorer eller tekniske forhold

Usikker værdi:

asymptomatiske patienter uanset stenosegrad

koen for apopleksi stiger med alderen, hvilket også var tilfældet her. Derimod steg risikoen ikke tilsvarende ved kirurgi, hvilken formentlig skyldes selektion, idet ældre patienter nok i højere grad end yngre blev valgt fra, hvis de frembød medicinske risikofaktorer [2]. På den anden side opererer man i dag i lokalanæstesi mange steder.

Endelig fandt man, at patienter med meget udtalt stenose, 99% eller næsten okklusion, ikke havde stor gavn af kirurgi. Dette skyldtes mest, at naturhistorien var mere gunstig og nærmest på niveau med naturhistorien hos patienter med let (<50%) stenose [5].

### Asymptomatiske patienter

Carotisendarterektomi af patienter med asymptomatisk carotisstenose er blevet undersøgt i to store randomiserede forsøg, det amerikanske Asymptomatic Carotid Artery Stenosis (ACAS) Trial fra 1995, hvori der indgik 1.662 patienter, og det europæiske Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) med 3.120 patienter, og resumeret i flere oversigter [6, 7]. Samlet set reduceres risikoen signifikant, men ARR er 5%. Denne beskedne risikoreduktion skal også ses i det perspektiv, at den årlige dødelighed er næsten fire gange højere end apopleksirisikoreduktionen i ACST. I såvel ACAS-studiet som ACST fandt man, at kvinder ikke havde gavn af operation [7].

Den generelt beskedne effekt af carotiskirurgi hos asymptomatiske personer har inspireret til at søge efter grupper af personer med højere spontan risiko, hos hvem carotiskirurgi kan forventes at have større effekt. Forskningen har især været koncentreret om karakteristik af det aterosklerotiske plaque med ultralyd, computertomografi eller magnetisk resonansteknik [7], dog foreløbig uden at det entydigt er lykkedes at kunne prædikere risikoen hos den enkelte patient. Det vigtigste element i behandlingen af en asymptomatisk patient med tæt carotisstenose er fortsat optimering af den medicinske behandling.

Det skal erindres, at man i ingen af de publicerede undersøgelser, hvor intervention er fulgt på lang sigt, har tilbudt patienterne, hvad der i dag betragtes som optimal medicinsk terapi. I det senest publicerede ACST var kun 30% af patienterne i statinbehandling ved randomisering og kun 70% ved afslutning af studiet. En beskedne risikoreduktion vil derfor blive endnu mindre, hvis alle patienterne var i optimal medicinsk forebyggende behandling. Tilstedeværelsen af en carotisstenose skal som hos en symptomatisk patient ses som en aterosklerotisk manifestation, der bør medføre risikofaktorreduktion. Denne skal som et minimum omfatte livsstilsmodifikation og ordination af acetylsalicylsyre og statin. Der er hos asymptomatiske patienter ikke belæg for at kombinere acetylsalicylsyre med hverken dipyridamol eller clopidogrel.

### Endovaskulær behandling, carotisstenning

Udblokning vha. ballonkateter af aterosklerotiske stenoser er i dag førstevalg i koronaraget og i arterierne til benene.

Teknikken har også været brugt i carotisbetet i en del år og suppleres oftest med anlæggelse af en stent (CAS) enten primært eller efter dilatation. Mange procedurer udføres med brug af en af flere teknikker til at forhindre evt. embolier i at nå op i hjernen. Åben kirurgisk behandling er evidensbaseret, hvilket rejser tilsvarende krav til CAS. Der foreligger efterhånden flere randomiserede forsøg, hvori man har sammenlignet CAS med åben kirurgisk behandling, og de seneste to store randomiserede studier begge vedrørende symptomatiske patienter med tæt carotisstenose (>60% diameterreduktion) har ikke skabt klarhed. I det tyske SPACE, der inkluderede 1.183 patienter, rapporteredes der om en 30-dages døds- og apopleksiforekomst på 6,8% og 6,3% for hhv. CAS og åben kirurgi [8]. I det franske EVA3S, der inkluderede 527 patienter, fandt man signifikant flere komplikationer efter CAS end efter åben kirurgi, nemlig 9,6% vs. 3,9% [9]. Selv om det franske studie er blevet kritiseret, har det negative udfald lagt en dæmper på den ukritiske brug af CAS. Der er næppe tvivl om, at CAS er velegnet i en række situationer, f.eks. hvor kirurgi er teknisk vanskelig eller forbundet med særlig høj medicinsk risiko. Indtil resultaterne af de ingangværende studier afklarer situationen, må det anbefales at følge det omfattende konsensusdokument som American College of Cardiology står bag. De konkluderer, at CAS er et rimeligt alternativ til åben kirurgi hos patienter, der frembyder betydelige risikofaktorer for åben kirurgi [10]. Måske endnu mere afgørende, så handler carotiskirurgi og stentning om andet end perioperativ komplikationsfrekvens, nemlig langtidsprofylakse. Der foreligger endnu ingen langtidsstudier med anvendelse af nutidig teknik. Langtidsopfølgningen af EVA3S, SPACE og ingangværende forsøg er meget vigtig.

### Konklusion

Forebyggende interventionel behandling af carotisstenose er kun indiceret hos symptomatiske patienter med moderat til tæt stenose. Behandlingen bør iværksættes inden for få uger efter den første iskæmiske hændelse, hvilket betyder, at udredning (ultralydskanning) skal ske samtidig med den primære indlæggelse (henvendelse) på sygehus. Åben kirurgisk behandling er i dag evidensbaseret og første valg. Den mindre invasive CAS har i de seneste sammenligninger med åben kirurgi ikke vist sig at være bedre, og må derfor indtil videre reserveres til patienter, hos hvem operation er behæftet med øget risiko eller er teknisk umulig. Interventionel behandling af asymptomatiske stenoser er med dagens selektionskriterier ikke indiceret. Med dagens evidens for effekten af forebyggelse ved aterosklerotiske manifestationer bør alle patienter med påvist carotisstenose tilbydes livsstilsintervention og medicinsk forebyggelse af risikofaktorer.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Antaget: 15. maj 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107-16.
2. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-24.
3. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology* 2005;64:817-20.
4. Rothwell PM, Buchan A, Johnston SC. Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol* 2006;5:323-31.
5. Fox AJ, Eliasziw M, Rothwell PM et al. Identification, prognosis, and management of patients with carotid artery near occlusion. *Am J Neuroradiol* 2005;26:2086-94.
6. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T et al. Carotid endarterectomy – an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;65:794-801.
7. Redgrave JN, Rothwell PM. Asymptomatic carotid stenosis: what to do. *Curr Opin Neurol* 2007;20:58-64.
8. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H 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;368:1239-47.
9. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660-71.
10. Bates ER, Babb JD, Casey DE, Jr. et al. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting). *J Am Coll Cardiol* 2007;49:126-70.

## Sekundær profylakse efter apopleksi – livsstilsfaktorer

1. reservelæge Thomas Clement Truelsen & forskningsoverlæge Søren Paaske Johnsen

Nordsjællands Hospital, Hillerød, Neurologisk Afdeling, og  
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,  
Klinisk Epidemiologisk Afdeling

Fire ud af fem apopleksipatienter kan forventes at overleve den akutte fase [1]. Personer, der har haft en apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI), har en årlig recidivrisiko på omkring 7% for nye cerebrovaskulære hændelser. For disse patienter kan nedsættelse af risikoen for recidiv opnås ved forskellige interventioner. Den sekundære forebyggelse skal sigte mod at nedsætte risikoen for nye cerebrovaskulære hændelser og andre vaskulære hændelser samt forbedre livskvaliteten.

Følgende emner vil blive beskrevet i nærværende indlæg: lipidsænkende behandling, rygeophør, fysisk aktivitet, kost og alkoholindtag.

### Lipidsænkende behandling

Statinbehandling har i en række randomiserede kliniske studier med patienter med kendt aterosklerotisk sygdom, primært iskæmisk hjertesygdom, reduceret risikoen for apopleksi. I MRC/BHF Heart Protection-studiet indgik der 20.536 patienter med kendt aterosklerotisk karsygdom eller diabetes samt totalcholesterol > 3,5 mmol/l [2]. Deltagerne blev randomiseret til simvastatin 40 mg dagligt eller placebo. Der

indgik 3.280 patienter med enten iskæmisk apopleksi eller TCI. I studiet blev det vist, at aktivt behandlede patienter generelt havde en reduceret risiko for ikkeletal myokardieinfarkt, ikkeletal apopleksi, vaskulær død eller revaskularisering (relativ risiko: 0,76; 95% sikkerhedsinterval (SI): 0,72-0,81), og at en lignende risikoreduktion fandtes for gruppen af patienter, der havde apopleksi/TCI. Incidensen af apopleksi i hele studiepopulationen var lavere blandt aktivt behandlede patienter med 4,3% end blandt placebobehandlede patienter med 5,7%. Denne forskel opstod på baggrund af en reduktion i incidensen af iskæmisk apopleksi, mens incidensen af hæmoragisk apopleksi var ens i de to grupper.

Effekten af statinbehandling hos patienter, der har apopleksi/TCI uden kendt iskæmisk hjertesygdom og med normalt til moderat forhøjede kolesterolværdier, er endvidere for nylig blevet undersøgt i SPARCL-studiet [3]. I studiet indgik der 4.731 patienter med apopleksi eller TCI og lavdensitet-slipoprotein (LDL)-kolesterolkoncentrationer på 2,6-4,9 mmol/l. Patienterne blev randomiseret til behandling med 80 mg atorvastatin dagligt eller placebo. Det primære endepunkt var letal eller ikkeletal apopleksi. Blandt patienter, der blev aktivt behandlet, var LDL-kolesterolniveauet i gennemsnit 1,9 mmol/l i studieperioden, mens det var 3,3 mmol/l i placebo-gruppen. I løbet af opfølgingsperioden på 4,9 år fik 11,2% af de aktivt behandlede patienter en ny apopleksi, mens andelen i placebo-gruppen var 13,1%. *Number needed to treat* (NNT) er 52 patienter for at forebygge en ny apopleksi. Der var signifikant flere tilfælde af hæmoragisk apopleksi i atorvastatin-gruppen end i placebo-gruppen (55 i forhold til 33). Dødelig-