

Benartärsjukdom – diagnostik och behandling

En systematisk litteraturöversikt

September 2007



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering) är en statlig myndighet som utvärderar sjukvårdens metoder. SBU analyserar nytta och kostnader för olika medicinska metoder och jämför vetenskapens ståndpunkt med svensk vårdpraxis. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas. Välkommen att besöka SBU:s hemsida, www.sbu.se

SBU ger ut tre serier av rapporter. I den första serien presenteras utvärderingar som utförts av SBU:s projektgrupper. Dessa utvärderingar åtföljs alltid av en sammanfattning och slutsatser fastställda av SBU:s styrelse och råd. Denna rapportserie ges ut med gula omslag. I den andra serien, med vita omslag, presenteras aktuella kunskaper inom något område av sjukvården där behov av utvärdering kan föreligga. Den tredje serien, Alert-rapporterna, avser tidiga bedömningar av nya metoder inom hälso- och sjukvården.

Denna rapport (nr 187) kan beställas från:

SBU, Box 5650, 114 86 Stockholm
Besöksadress: Tyrgatan 7
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
Internet: www.sbu.se • E-post: info@sbu.se

Grafisk produktion av pmochco reklambyrå
Tryckt av Elanders Infologistics Väst AB, Mölnlycke 2007
Rapportnr: 187 • ISBN 978-91-85413-20-1 • ISSN 1400-1403

Benartärsjukdom – diagnostik och behandling

En systematisk litteraturöversikt

Projektgrupp

| | |
|---------------------------------|--|
| David Bergqvist (ordförande) | Ingrid Mattiasson Olov Rolandsson |
| Martin Delle | Anneth Syversson (projektassistent) |
| Ingemar Eckerlund | Juliette Säwe (projektledare) |
| Jan Holst | Thomas Troäng |
| Tomas Jogestrand | Eric Wahlberg |
| Gun Jörneskog | |
| Rosemarie Klevsgård | |
| Lars-Åke Marké | |

Övriga medförfattare

Håkan Ahlström (Kapitel 3.2)
Anders Gottsäter (Kapitel 1.3)

Externa granskare

| | |
|--------------------|------------------|
| Bengt Fagrell | Ulf Nyman |
| Jerzy Leppert | Stefan Rosfors |
| Christina Lindholm | Niklas Zethraeus |
| Lars Norgren | |

Innehåll

| | |
|--|-----------|
| SBU:s sammanfattning och slutsatser | 17 |
| 1. Inledning | 45 |
| 1.1 Bakgrund | 45 |
| Rapportens omfattning och fokus | 45 |
| Benartärsjukdom – en kort beskrivning | 46 |
| Historik | 46 |
| Nuläge | 49 |
| Behovet av en systematisk litteraturgenomgång | 50 |
| Målsättning och avgränsning | 51 |
| Referenser | 53 |
| 1.2 Patofysiologi | 57 |
| Kronisk extremitetsischemi | 57 |
| Claudicatio intermittens (intermittent hälla, fönstertittarsjuka) | 57 |
| Kritisk ischemi | 58 |
| Förlopp | 59 |
| Akut extremitetsischemi | 60 |
| Referenser | 61 |
| 1.3 Epidemiologi och övergripande behandlingsprinciper | 63 |
| Inledning | 63 |
| Riskfaktorer och samsjuklighet | 64 |
| Sjukdomsutveckling och prognos | 70 |
| Generella övergripande principer för prevention vid åderförkalkningssjukdom | 71 |
| Praxis | 75 |
| Referenser | 77 |
| 1.4 Livskvalitet som effektmått vid handläggning av patienter med symtomgivande benartärsjukdom | 85 |
| Inledning | 85 |
| Metoder för att mäta livskvalitet | 86 |
| Sammanfattning | 89 |
| Referenser | 95 |

| | |
|---|------------|
| 1.5 Svensk praxis vid diagnostik och handläggning | 99 |
| Förekomst och omhändertagande av patienter med benartärsjukdom inom tre primärvårdsområden | 99 |
| Remissflöden till specialmottagningar samt användning av fysiologiska mätmetoder | 102 |
| Referenser | 111 |
| 1.6 Samhällets kostnader | 113 |
| Kostnader för den slutna vården | 113 |
| Kostnader för öppen vård | 114 |
| Kostnader för läkemedel | 115 |
| De totala direkta kostnaderna | 115 |
| Internationell utblick | 116 |
| Referenser | 117 |
| 1.7 Diagnostiska metoder | 119 |
| Icke-invasiva tryckmätningar | 119 |
| Morfologisk/funktionell diagnostik | 121 |
| Metoder för bedömning av mikrocirkulationen | 124 |
| Gångtoleranstest | 125 |
| Sammanfattning | 125 |
| Referenser | 126 |
| 1.8 Tidigare riktlinjer, klassifikationer, rekommendationer och register | 127 |
| Tidiga svenska industriutgivna skrifter | 127 |
| Tidigare officiella svenska sammanställningar | 128 |
| Amerikanska rekommendationer | 129 |
| Europeiska konsensusdokumentet om kritisk extremitetsischemi | 132 |
| Transatlantiskt konsensusarbete | 133 |
| Svenska klassifikationer | 134 |
| Register | 135 |
| Sammanfattning | 136 |
| Referenser | 137 |
| 2. Metod för den systematiska litteraturgranskningen | 139 |
| Uppdraget | 139 |
| Metod | 139 |
| Urval av studier | 141 |
| Metodologiska aspekter | 143 |
| Bedömning av studiernas vetenskapliga kvalitet | 143 |

| | |
|---|-----|
| Syntes och styrkegradering av slutsats | 145 |
| Specifika metodproblem inom detta område | 147 |
| Metod för granskning av hälsoekonomiska studier | 149 |

| | |
|--|------------|
| 3. Systematisk litteraturgenomgång av icke-invasiva/ minimalinvasiva diagnostiska metoder | 151 |
| Slutsatser | 151 |
| Introduktion | 153 |
| Allmänt om diagnostiska metoder | 153 |
| Syfte, omfattning och avgränsning | 154 |
| Metod och kriterier för den systematiska litteraturgranskningen | 155 |
| Sökstrategi | 155 |
| Urvals- och kvalitetsbedömning | 156 |
| Metodologiska överväganden vid bedömning av resultat | 158 |
| Aspekter på referensmetoder | 160 |
| Referenser | 163 |
| 3.1 Ultraljudsundersökning med duplexteknik | 165 |
| Slutsatser | 165 |
| Introduktion | 165 |
| <i>Allmän beskrivning av ultraljudsdiagnostik med duplexteknik</i> | 166 |
| Systematisk litteraturgenomgång | 170 |
| <i>Frågeställningar</i> | 170 |
| Resultat av litteratursökningen och urval av studier | 170 |
| Studier avseende diagnostisk säkerhet – ”accuracy” | 171 |
| Studier avseende behandlingsstrategi | 176 |
| Diskussion | 178 |
| Sammanfattning | 181 |
| Tabell 3.1.1–3.1.10 | 182 |
| Referenser | 258 |
| 3.2 Magnetisk resonansarteriografi (MRA) | 261 |
| Slutsatser | 261 |
| Introduktion | 262 |
| Två typer av MRA | 263 |
| <i>Bildframställning och bildbearbetning</i> | 265 |
| <i>Bildtolkning – bedömning</i> | 266 |
| <i>Aspekter på gadoliniumkontrastmedel – njurpåverkan</i> | 266 |
| Systematisk litteraturgenomgång | 270 |
| <i>Frågeställningar</i> | 270 |

| | |
|--|-----|
| Resultat av litteratursökningen och urval av studier | 270 |
| <i>Beskrivning av MRA-teknik i inkluderade studier</i> | 271 |
| Studier avseende diagnostisk säkerhet – ”accuracy” | 272 |
| Studier avseende behandlingsstrategi | 280 |
| Studier avseende interindividuell överensstämmelse | 283 |
| Diskussion | 285 |
| Sammanfattning | 289 |
| Tabell 3.2.1–3.2.8 | 290 |
| Referenser | 356 |
| 3.3 Datortomografisk arteriografi (DTA) | 361 |
| Slutsatser | 361 |
| Introduktion | 361 |
| <i>Allmän beskrivning av DTA-teknik</i> | 362 |
| <i>Kontrastmedel</i> | 363 |
| <i>Bildframställning och bildbearbetning</i> | 365 |
| <i>Bildtolkning – bedömning</i> | 366 |
| Systematisk litteraturgenomgång | 368 |
| <i>Frågeställningar</i> | 368 |
| Resultat av litteratursökningen och urval av studier | 368 |
| <i>Beskrivning av DTA-teknik i inkluderade studier</i> | 369 |
| Studier avseende diagnostisk säkerhet – ”accuracy” | 370 |
| Studier avseende behandlingsstrategi | 374 |
| Studier avseende interindividuell överensstämmelse | 375 |
| Diskussion | 376 |
| Sammanfattning | 382 |
| Tabell 3.3.1–3.3.8 | 384 |
| Referenser | 408 |
| 3.4 Hälsoekonomiska aspekter rörande diagnostik | 411 |
| Slutsats | 411 |
| Bakgrund | 411 |
| Resultat | 411 |
| Sammanfattning | 413 |
| Tabell 3.4.1 | 414 |
| Referenser | 416 |

| | |
|---|------------|
| 4. Systematisk litteraturgenomgång av läkemedel, naturläkemedel, alternativa och fysikaliska metoder vid behandling av benartärsjukdom | 417 |
| Slutsatser | 417 |
| Metod och kriterier för den systematiska litteraturgranskningen | 420 |
| Frågeställning | 420 |
| Avgränsning | 420 |
| Sökstrategi | 421 |
| Kvalitetskriterier för inklusion | 421 |
| 4.1 Behandling med blodtryckssänkande läkemedel | 423 |
| Slutsatser | 423 |
| Tabell 4.1.1 | 428 |
| Referenser | 430 |
| 4.2 Behandling med antikoagulantia | 431 |
| Slutsats | 431 |
| Tabell 4.2.1–4.2.3 | 433 |
| Referenser | 438 |
| 4.3 Prostanoider | 439 |
| Slutsatser | 439 |
| Prostanoider vid behandling av claudicatio intermittens | 440 |
| Prostanoider vid behandling av kritisk ischemi | 443 |
| Tabell 4.3.1–4.3.2 | 448 |
| Referenser | 456 |
| 4.4 Könshormoner | 459 |
| Slutsats | 459 |
| Referenser | 461 |
| 4.5 Pentoxifyllin | 463 |
| Slutsats | 463 |
| Tabell 4.5.1 | 466 |
| Referenser | 470 |
| 4.6 Chelatorer | 473 |
| Slutsats | 473 |
| Tabell 4.6.1 | 476 |
| Referenser | 478 |
| 4.7 Fysisk aktivitet vid claudicatio intermittens | 479 |
| Slutsats | 479 |
| Tabell 4.7.1 | 488 |
| Referenser | 494 |
| 4.8 Hyperbar syrgasbehandling | 497 |

| | |
|---|------------|
| Slutsats | 497 |
| Referenser | 499 |
| 4.9 Ryggmärgsstimulering | 501 |
| Slutsatser | 501 |
| Tabell 4.9.1 | 508 |
| Referenser | 514 |
| 4.10 Elektromagnetisk behandling | 515 |
| Slutsats | 515 |
| Referenser | 516 |
| 4.11 Naturläkemedel och alternativmetoder | 517 |
| Slutsatser | 517 |
| Tabell 4.11.1–4.11.3 | 524 |
| Referenser | 534 |
| 5. Systematisk litteraturgenomgång av revaskulariserande metoder vid symtomgivande benartärsjukdom | 537 |
| Slutsatser | 537 |
| Metoder och kriterier för den systematiska litteraturgranskningen | 539 |
| Frågeställningar | 539 |
| Kvalitetskriterier för inklusion | 539 |
| Sökstrategier | 540 |
| 5.1 Öppen revaskularisering | 541 |
| Slutsatser | 541 |
| Studier som belyser öppen revaskularisering vid claudicatio | 541 |
| Studier som belyser öppen revaskularisering vid kritisk ischemi | 545 |
| Tabell 5.1.1 | 548 |
| Referenser | 550 |
| 5.2 Endovaskulär revaskularisering | 553 |
| Slutsats | 553 |
| Studier som belyser olika aspekter vid endovaskulär intervention | 558 |
| <i>Observationella studier; femorodistala lesioner</i> | 558 |
| <i>PTA med eller utan stent; suprainguinalt</i> | 558 |
| <i>PTA med eller utan stent; infrainguinalt</i> | 559 |
| <i>PTA med stentgraft; femoropoplitealt</i> | 559 |
| Referenser | 563 |

| | |
|---|-----|
| 5.3 Jämförelse mellan öppen och endovaskulär revaskularisering | 565 |
| Slutsats | 565 |
| Tabell 5.3.1 | 574 |
| Referenser | 580 |
| 5.4 Sambandet mellan revaskularisering och amputation vid akut benartärsjukdom | 581 |
| Slutsatser | 581 |
| Frågeställningar | 582 |
| Resultat av litteratursökningen och urval av studier | 583 |
| Beskrivning av studier och resultat | 584 |
| <i>Öppen revaskularisering</i> | 584 |
| <i>Endovaskulär behandling</i> | 585 |
| <i>Jämförelse mellan öppen och endovaskulär teknik</i> | 587 |
| <i>Särskilda problem</i> | 589 |
| <i>Livskvalitet vid akut benischemi</i> | 590 |
| <i>Hälsoekonomiska studier av akut benischemi</i> | 591 |
| Sammanfattning – primär frågeställning | 591 |
| Sammanfattning – sekundära frågeställning | 592 |
| Tabell 5.4.1 | 594 |
| Referenser | 604 |
| 5.5 Sambandet mellan revaskularisering och amputation vid kronisk benartärsjukdom | 607 |
| Slutsats | 607 |
| Tabell 5.5.1 | 612 |
| Referenser | 614 |
| 5.6 Adjuvant farmakabehandling i anslutning till revaskularisering | 615 |
| Slutsatser | 615 |
| Tabell 5.6.1 | 624 |
| Referenser | 636 |
| 5.7 Livskvalitet efter revaskularisering | 639 |
| Slutsats | 639 |
| Tabell 5.7.1 | 642 |
| Referenser | 648 |
| 5.8 Hälsoekonomiska aspekter rörande interventionsmetoder | 651 |
| Slutsats | 651 |
| Tabell 5.8.1 | 656 |
| Referenser | 660 |
| 5.9 Avslutande diskussion | 661 |
| Referenser | 664 |

| | |
|---|------------|
| 6. Etiska aspekter | 665 |
| Specifika etiska frågeställningar vid benartärsjukdom | 669 |
| Etiken bakom tekniken | 671 |
| Exempel på moraliska aspekter (enligt Hoffmann) | 672 |
| Referenser | 674 |
| 7. Studier publicerade efter ursprunglig litteraturgranskning | 675 |
| Tabell 7.1 | 676 |
| Referenser | 678 |
| 8. Kunskapsluckor och behov av framtida forskning | 687 |
| Referenser | 689 |
| 9. Ord- och förkortningslista | 691 |
| 10. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv | 699 |
| Bilaga 1. Exkluderade studier | |
| Publicerade på www.sbu.se/benartar | |
| Bilaga 2. Granskningsmallar | |
| Publicerade på www.sbu.se/benartar | |
| Bilaga 3. Sökstrategier | |
| Publicerade på www.sbu.se/benartar | |

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU:s sammanfattning och slutsatser

I rapporten sammanfattas resultatet av SBU:s systematiska litteraturöversikt rörande *metoder för att diagnostisera och behandla symtomgivande benartärsjukdom* orsakad av åderförkalkning eller blodpropp i artärer i de nedre extremiteterna. Studier, som gäller metoder för att förebygga eller påverka sjukdomens uppkomst och utveckling, ingår inte i uppdraget. Flera av dessa har bedömts i tidigare SBU-rapporter: Metoder för rökavvänjning (1998), Fetma – problem och åtgärder (2002), Måttligt förhöjt blodtryck (2004), Förebyggande åtgärder mot fetma (2005) samt Metoder för att främja fysisk aktivitet (2007).

Slutsatser

- ❑ *Kärlsjukdom i benen är vanligt, framför allt hos äldre människor, och medför stora risker för såväl långvarigt lidande som amputation och för tidig död*

Benartärsjukdom är en följd av otillräcklig blodcirkulation, ischemi, i de nedre extremiteterna. Orsaken är i de allra flesta fall åderförkalkning, en av våra största folksjukdomar, som sällan berör enbart blodkärlen i benen utan påverkar hela hjärt-kärlsystemet. Därför bör alla patienter med symtom på kärlsjukdom i benen bedömas med avseende på risk för generell åderförkalkning.

I lindrig form kan benartärsjukdom vara avgränsad till smärtor i benen som utlöses vid ansträngning men upphör vid vila, ”kärlkramp i benen” eller ”fönstertittarsjuka” (claudicatio intermittens). I kroniskt, kritiska och akuta fall av ischemi, med starkt förträngda eller tilltäppta blodkärl, innebär sjukdomen risk för vävnadsdöd, amputation, och i värsta fall livsfara.

Det är okänt hur många som drabbas av benartärsjukdom eftersom huvudorsaken, åderförkalkning, kan pågå under lång tid utan att ge

direkta symtom. Risken ökar med stigande ålder och förekommer hos uppskattningsvis minst 10 procent av personer över 60–70 år. Hälften, drygt 5 000, av de invasiva ingreppen mot kärlsjukdom som årligen utförs på svenska sjukhus gäller åtgärder för att återställa cirkulationen vid olika former av benartärsjukdom.

- *Den mest angelägna åtgärden vid alla former av kärlsjukdom, även den i benen, är att påverka och hjälpa patienten att sluta röka*
Sambandet mellan rökning och benartärsjukdom är mycket starkt och dokumenterat i ett stort antal studier. Risken för en rökare att utveckla claudicatio intermittens är nära nog dubbelt så stor som att få akut syrebrist i hjärtmuskulaturen, angina pectoris. Vid rökstopp minskar risken för fortsatta allvarliga symtom liksom risken för amputation och död i kärilkomplikationer.

I all behandling av kärlsjukdom i benen ingår att aktivt påverka åderförkalkningens generella riskfaktorer som rökning, fysisk inaktivitet och övervikt, högt blodtryck, höga blodfetter och högt blodsocker.

- *Det vetenskapliga underlaget för diagnostik och behandling av benartärsjukdom är begränsat*
Vid litteratursökningen återfanns flera tusen artiklar inom området, men vid närmare granskning av studiernas vetenskapliga kvalitet och relevans uppfyllde endast en mindre andel de uppsatta kvalitetskrav på bevisvärde som SBU ställer i sitt utvärderingsarbete och som är gängse vid granskning av vetenskapliga studier. Det medför att det vetenskapliga underlaget för slutsatserna i rapporten är begränsat eller, som bäst, måttligt starkt. Flera av de granskade mer eller mindre vanliga behandlingsmetodernas nytta och risker går över huvudet inte att bedöma eftersom det saknas studier som motsvarar kraven på bevisvärde. Det gäller t ex effekten av medel som ska förhindra blodpropp (antikoagulantia) vid claudicatio intermittens, behandling med könshormoner (östrogen och testosteron), hyperbar syrgasbehandling, ryggmärgsstimulering, elektromagnetisk behandling, UV-ljusbestrålning och intermitterent pneumatisk kompression. Det saknas också vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av

behandling med E-vitamin, B-vitamin/folsyra, Omega-3, vitlök och örtblandningen Padma 28.

- *Den enskilde patientens upplevelse av sina besvär är alltid utgångspunkten för diagnostik och behandling av benartärsjukdom, men det saknas idag i stort sett kliniskt relevanta studier som har jämfört de olika åtgärdernas effekter på livskvaliteten*

Benartärsjukdom påverkar livssituationen på ett avgörande, ofta invalidiserande, sätt som upplevs olika från individ till individ. Livskvalitet, som är ett av de viktigaste målen för all sjukdomsbehandling, kan sägas vara det sammanvägda måttet av fysisk och psykisk funktion, välbefinnande och tillfredsställelse. Möjligheten att värdera livskvalitet, dvs hur patienten klarar sitt dagliga liv och påverkas av behandling, utnyttjas dock ännu i begränsad omfattning i den kliniska vardagen.

- *Diagnostik*

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, blodtrycksmanometer och så kallad 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 röntgenundersökning av artärerna, konventionell arteriografi, varit vanligast, men de senaste årens tekniska utveckling har medfört att det idag 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 har en diagnostisk säkerhet som är likvärdig med konventionell arteriografi för att med hög tillförlitlighet kunna bekräfta eller utesluta kärlsjukdom

i nedre delen av bukaorta samt artärerna i bäcken, lår och knä. Det vetenskapliga underlaget är däremot svagare när det gäller metodens säkerhet för diagnostik av förändringar i artärerna i underben och fot.

- Magnetisk resonansarteriografi (MRA) med injicerat kontrastmedel har en diagnostisk säkerhet som är likvärdig med konventionell arteriografi för att med hög tillförlitlighet kunna bekräfta eller utesluta kärlsjukdom i bukaorta nedanför njurarna och artärerna i bäcken och lår. Det vetenskapliga underlaget är inte lika starkt när det gäller att fastställa förträngningar i underbenets artärer.
- MRA utan injicerat kontrastmedel har en diagnostisk säkerhet som är likvärdig med konventionell arteriografi för att med säkerhet kunna bekräfta eller utesluta kärlsjukdom i artärerna i lår och underben. Säkerheten är däremot inte lika hög när det gäller att fastställa förändringar i bukaorta nedanför njurarna och bäckenets artärer.
- Datortomografisk arteriografi (DTA) har en likvärdig diagnostisk säkerhet jämfört med konventionell arteriografi för att med hög tillförlitlighet kunna bekräfta eller utesluta kärlsjukdom i samtliga kärl, från bukaorta till fotartärer.

□ *Behandling av claudicatio intermittens*

Det finns inget läkemedel i Sverige som är registrerat specifikt för behandling av benartärsjukdom, och det finns ingen behandlingsmetod som kan sägas bota sjukdomen.

Följande gäller dock:

- Fysisk träning, gång eller stavgång, ökar gångsträckan, i synnerhet om träningen sker i organiserad form med handledning.
- Revaskularisering, ingrepp 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 ett begränsat vetenskapligt stöd för att naturläkemedlet Ginkgo biloba och att levokarnitin kan förbättra gångsträckan.
- Det finns ett begränsat vetenskapligt stöd för att intravenöst tillfört prostaglandin E1 ökar gångsträckan.

□ *Behandling av kronisk kritisk ischemi*

Patienter med symtom på kritisk ischemi måste snabbt komma under behandling för att lindra smärtan och minska eller eliminera risken för försämring med sår och vävnadsdöd, kallbrand, som följd.

- Revaskularisering genom ett öppet kirurgiskt ingrepp eller endovaskulärt (via blodkärl) med trombolys eller ballongvidgning, PTA, bör erbjudas vid kritisk ischemi med amputationshot.
- Understödjande läkemedelsbehandling med trombocytblockad eller K-vitaminantagonist, med warfarin som verksamt substans, har gynnsam effekt på resultatet efter revaskulariserande behandling.
- Understödjande behandling med K-vitaminantagonist medför fler blödningskomplikationer än trombocytblockad.

□ *Behandling av akut ischemi*

Akut ischemi orsakas av ett plötsligt stopp, ocklusion, i någon av de större artärerna. Patienten plågas inte sällan av svåra smärtor. Behandling måste sättas in omedelbart. Amputation av benet kan bli nödvändig.

- Akut invasiv behandling ger i flertalet fall en amputationsfri överlevnad i många år efter ingreppet.
- Det finns ingen avgörande skillnad mellan öppet kirurgiskt ingrepp och endovaskulär revaskularisering via blodkärlen (trombolys) vad gäller amputationsfri överlevnad.

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

□ *Etiska aspekter*

Exempel på specifika etiska och moraliska problem som måste beaktas vid benartärsjukdom:

- 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 hälsa och livskvalitet.
- Ett särskilt problem är att vårdgivare kan ha svårt att avstå från nya metoder trots att dokumentationen är undermålig eller ofullständig.
- Patientens levnadsvanor, t ex fortsatt rökning, får inte medföra negativ särbehandling.
- 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.

□ *Praxisundersökning*

Inom primärvården är det möjligt att förbättra diagnostik, medicinsk behandling och remissförfarande vid handläggning av patienter med benartärsjukdom. Benartärsjukdom är en ovanlig diagnos inom svensk primärvård. Många patienter remitteras för diagnostik och bedömning inför eventuellt ingrepp, men endast ett fåtal blir faktiskt invasivt behandlade. SBU:s praxisstudie visar dessutom att det föreligger stora regionala skillnader i andel patienter som remitteras för utredning och ställningstagande till invasiv åtgärd.

Utbildningsinsatser och riktlinjer för diagnostik och behandling av benartärsjukdom i primärvården skulle kunna höja medvetenheten om gruppen kärlsjuka patienter med hög risk för kardiovaskulär sjuklighet och död.

❑ *Utvärdering och rapportering*

Det finns fortfarande stora brister när det gäller utvärdering av ny teknologi. Systematiskt arbete med detta problem bör ges hög prioritet.

Resultat av behandling bör rapporteras och sammanställas i ett centralt register. Sedan 20 år rapporteras merparten av kärlkirurgiska ingrepp, inkluderande radiologiska interventioner som ballongvidgning och trombolyt, till det svenska kärlregistret, Swedvasc. Amputationer, föranledda av benartärsjukdom, registreras däremot inte systematiskt i registret.

❑ *Behov av framtida forskning*

Randomiserade studier i multicenterform skulle kunna organiseras inom landet för att besvara två viktiga frågor:

- Vilken behandling är bäst vid claudicatio intermittens, intervention eller gångträning och ”bästa” medicinska behandling?
- Vilken behandling är bäst vid kritisk ischemi, kirurgisk/endo-vaskulär intervention eller ”bästa” medicinska behandling?

Sammanfattning

Inledning

De första tecknen på kärlsjukdom i benen är ofta så diffusa att det kan finnas många förklaringar som ligger närmare till hands än sjukdom: otränade muskler, tillfällig överansträngning etc. Det är först när det börjar göra riktigt ont, framför allt i vadmusklerna när man går, som de flesta misstänker att allt inte står rätt till. Smärtorna upplevs ofta som en ”kramp” som släpper om man stannar och vilar sig en stund. Det är därför den vanligaste formen av kärlsjukdom i benen i dagligt tal ofta kallas för ”kärlkramp i benen” eller ”fönstertittarsjuka” (om man går på en gata ser det ut som om man stannar då och då för att titta i skyltfönster). Orsaken är bristande blodtillförsel till musklerna i benet vid gång. De typiska gångsmärtorna har gett denna kroniska sjukdom dess medicinska namn: *claudicatio intermittens* (haltande, regelbundet avbruten gång).

I svårare fall kan kärlsjukdom i benen förvärras till *kronisk kritisk ischemi* (kraftigt nedsatt blodtillförsel) med smärtor även i vila, kalla fötter, sår som inte vill läka och/eller vävnadsdöd, kallbrand, som kräver snabb behandling.

Akut ischemi, oftast pga en blodpropp som helt täpper till ett blodkärl, kan vara ett livshotande tillstånd om inte hindret omedelbart avlägsnas. I svåra fall kan en amputation av benet bli nödvändig.

Kärlsjukdom i benen är, med några få undantag, en följd av åderförkalkning, eller snarare åderförfettning. Pulsåderna, artärerna, som leder blodet från hjärtat får en beläggning av fett och andra substanser, ett inre ”skal” som så småningom gör att kärlväggarna blir förkalkade. Artärerna blir förträngda och mindre elastiska. (Det medicinska namnet på denna sjukliga process är grekiska *ateroskleros*, som betyder ”hård gröt”). Blodet, som ska förse kroppens alla celler med livsviktigt syre och näringsämnen och transportera bort giftiga avfallsprodukter, får svårare att ta sig fram i de trånga och stela kärlen. Hjärtat måste arbeta hårdare för att upprätthålla blodcirkulationen även i de delar av kroppen som ligger längst bort från hjärtat, t ex tår, fötter och ben.

Flertalet människor drabbas av åderförkalkning i någon form, förr eller senare. Sjukdomen har en stark koppling till vårt sätt att leva. Hjärt-kärlsjukdom, till följd av åderförkalkning, orsakar idag mer än hälften av alla dödsfall i västvärlden. Sjukdomen, eller snarare följsjukdomarna, sprider sig snabbt: hjärt-kärlsjukdom kommer att vara den dominerande dödsorsaken i världen inom två decennier, enligt beräkningar från WHO, världshälsoorganisationen.

Åderförkalkning 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 t ex benen, men man uppskattar att 10–20 procent av alla pensionärer i Sverige är drabbade i någon form. Varje år görs på svenska sjukhus cirka 5 000 ingrepp för att återställa cirkulationen vid olika former av benartärsjukdom. Detta motsvarar 550–600 per miljon invånare och år.

Risikfaktorer

Även om man inte i detalj känner till mekanismerna bakom åderförkalkning finns det riskfaktorer som man vet påverkar och ofta påskyndar sjukdomsförloppet:

- Den allt överskuggande riskfaktorn för kärlsjukdom i benen är rökning. Det hör till undantagen att icke-rökare drabbas av benartärsjukdom. På norska kallas kärllkramp i benen, claudicatio intermittens, för ”røykebein”, rökarken.
- Diabetes mellitus.
- Högt blodtryck.
- Höga blodfetter.
- Stigande ålder. Risken ökar från 50 års ålder och uppåt, framför allt om man tidigare har rökt eller har diabetes.
- Kön. Fler män än kvinnor drabbas av claudicatio intermittens.
- Inaktivitet, nedsatt rörlighet.
- Övervikt.

Eftersom många kan ha en ”tyst” kärlsjukdom i benen, utan tydliga symtom, bör kända riskfaktorer behandlas.

Symtom

När de första symtomen på kärlsjukdom i benen visar sig har åderförkalkningen i många fall redan minskat kärlens diameter till mindre än hälften av det normala.

Symtombilden vid kärlsjukdom i benen domineras till en början av:

- Gångsmärtor som släpper när man stannar och vilar. Vissa klarar inte att gå mer än ett tiotal meter i taget på slät mark, andra kan promenera flera hundra meter innan smärtorna kommer.
- Muskelsvaghet, ”benen orkar inte”.

Allt eftersom sjukdomen förvärras tillkommer symtom som:

- Kalla fötter och ben, särskilt vissa avgränsade partier.
- Färgförändringar i huden.
- Sår på fötterna som inte läker normalt.
- Kallbrand.

Smärtor och försämrad livskvalitet

Gemensamt för alla former av kärlsjukdom i benen är smärta – från den hanterbara, övergående smärtan vid lindrig claudicatio intermittens till den svårbehandlade, ofrånkomliga smärtan vid kronisk, kritisk ischemi. Smärtorna vid akut ischemi beskrivs som outhärdliga och kan inte heller lindras med farmakologisk behandling.

De svårbemästrade smärtorna i förening med ofta starkt begränsad gångförmåga leder till försämrad livskvalitet, som visserligen upplevs olika från individ till individ men som hos alla drabbade påverkar livssituationen på ett genomgripande, ofta invalidiserande sätt.

En varningssignal

Kärlsjukdom i benen är mycket sällan ett sjukdomstillstånd som är begränsat till de nedre extremiteterna, även om det är där det kanske först ger sig tillkänna. I de allra flesta fall finns det sjukliga förändringar även i andra delar av hjärt-kärlsystemet. Det är förklaringen till att även ”fönstertittarsjuka”, sitt oskyldiga namn till trots, är förenad med en ökad sjuklighet och dödlighet i såväl hjärtinfarkt som stroke.

Kärlsjukdom i benen ska följaktligen alltid ses som en allvarlig varningssignal.

Projektets uppläggning

Uppdraget har varit att systematiskt och kritiskt granska det vetenskapliga underlaget för metoder som finns tillgängliga i Sverige för diagnostik och behandling av symtomgivande benartärsjukdom. Det ingick inte

i uppdraget att utvärdera övergripande behandling vid åderförkalkning. Inom ramen för projektet beaktades även hälsoekonomiska och etiska aspekter.

Rapporten har sammanställts av en grupp om 14 personer. Den färdiga rapporten har granskats av sju sakkunniga samt av SBU:s råd och styrelse. Litteratursökningen har omfattat samtliga studier som publicerats fram till sommaren 2005 med kompletterad uppdatering sommaren 2006. Enbart i databasen Medline återfinns cirka 7 000 studier som berör benartärsjukdom. Under arbetets gång har också Cochrane Library publicerat flera sammanställningar inom det aktuella området och de relevanta har inkluderats i rapporten.

Urvalet har koncentrerats till så kallade randomiserade, blindade, kontrollerade studier, dvs studier där man slumpmässigt fördelat patienterna till olika typer av behandling för att analysera vilken behandling som ger bäst resultat. Vid bedömning av metoder för öppen eller endovaskulär revaskularisering har öppna, prospektiva studier med jämförande kontrollgrupp ingått i analysen. För utvärdering av diagnostiska metoder krävdes att studien gjort en oberoende jämförelse med resultat från en erkänd, använd referensmetod. Utöver krav på studiedesign fastställdes de ämnesspecifika kvalitetskriterier som bedömdes vara en förutsättning för att kunna besvara frågeställningen med hög säkerhet, t ex observationstidens längd, annan samtidig behandling eller antal individer som bör ingå i studien.

Praxisstudier

Patienter med symtom från benen söker sig i allmänhet till primärvården. För att få en bild av hur vanlig benartärsjukdom är i en primärvårdspopulation samt hur sjukdomen utreds och behandlas genomfördes en praxisstudie i tre primärvårdsområden i landet.

Undersökningen bekräftade det starka sambandet mellan benartärsjukdom och kardiovaskulär sjukdom. Det förelåg betydande regionala skillnader i diagnostik, medicinsk behandling och remissförfarande vid

handläggning av patienter med benartärsjukdom. Mindre än hälften av patienterna erhöll behandling mot höga blodfetter vilket mot bakgrund av patienternas höga risk för kardiovaskulär sjukdom talar för att det sannolikt föreligger en underförskrivning av lipidsänkande läkemedel till denna patientkategori. Vidare visade studien att en hög andel av patienterna med benartärsjukdom remitterades för diagnostik och värdering för eventuell intervention, men endast en mindre andel blev faktiskt kirurgiskt åtgärdade.

Dessa fynd bekräftades i den andra praxisstudien som avsåg att kartlägga remissflödet av patienter med benartärsjukdom vid sex sjukhus med anknytning till SBU:s projekt. Knappt två tredjedelar av remisserna innehöll uppgifter som möjliggjorde bedömning av sjukdomstillståndets angelägenhetsgrad. Hälften av patienterna återremitterades efter mottagningsbesöket. Trettio procent av patienterna fick efter mottagningsbesöket tid för inläggning och invasiv åtgärd. En kartläggning av omfattningen av fysiologiska undersökningar vid landets fysiologkliniker visade att ankeltrycksmätningar, tåtrycksmätningar och duplexundersökningar gjordes på de flesta klinikerna.

Samhällets kostnader

Samhällets direkta kostnader för diagnostik och behandling av benartärsjukdom beräknas år 2005 ha varit drygt en miljard kronor. Därtill kommer kostnader för primärvården, kommunal sjukvård och social service. Den största andelen av de direkta kostnaderna, mer än 600 miljoner kronor, avser sluten vård på sjukhus.

Frågeställningar och avgränsning

Följande frågor stod i förgrunden för projektgruppens arbete:

- Vilka diagnostiska metoder bör användas för att kartlägga, fastställa och bedöma svårighetsgraden av artärförträngning vid benartärsjukdom?
- Vilka medicinska, komplementära och alternativa metoder har effekt vid symtomgivande benartärsjukdom?
- Vilka ingrepp för att förbättra blodflödet lokalt, dvs öppen eller endovaskulär revaskularisering, ökar gångsträcka och livskvalitet vid claudicatio intermittens?
- Kan alla patienter med benartärsjukdom behandlas likvärdigt med öppen respektive endovaskulär revaskularisering?
- Minskar öppen eller endovaskulär revaskularisering risken för amputation vid akut och kronisk benartärsjukdom?
- Hur kostnadseffektiva är de olika metoderna?

Syntes och gradering av slutsatser

Inom varje enskild frågeställning sammanställdes resultatdata från de studier som uppfyllde de basala kvalitetskraven. Därefter gjordes en bedömning av det sammanlagda bevisvärdet i det vetenskapliga underlaget som grund för gradering av evidensstyrkan. Slutsatserna för varje kapitel baseras endast på de studier som bedömdes ha högt eller medelhögt bevisvärde. Evidensstyrka uttrycker således det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats, dvs hur många högkvalitativa studier som stöder slutsatsen, och anges inom parentes efter varje slutsats. Bevisvärde och evidensstyrka definieras i Faktaruta 1.

Även om styrkegradering av slutsatser inte kan tolkas som absoluta sanningar bör slutsatser som fått Evidensstyrka 1, eller i viss mån 2, leda till mer konkreta anvisningar än sådana med Evidensstyrka 3. Det är viktigt att påpeka att när det vetenskapliga underlaget bedömts som otillräckligt är det inte liktydigt med att en viss metod saknar effekt. Däremot kan en slutsats om avsaknad av effekt ha Evidensstyrka 1, 2 eller 3.

Faktaruta 1 Bevisvärde och evidensstyrka.

Bevisvärde avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrka uttrycker det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats.

Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag

En slutsats med Evidensstyrka 1 stöds av minst två oberoende studier med högt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag

En slutsats med Evidensstyrka 2 stöds av minst en studie med högt bevisvärde och två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag

En slutsats med Evidensstyrka 3 stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan det vetenskapliga underlaget anses som otillräckligt eller motsägande.

Otillräckligt vetenskapligt underlag

När det saknas studier som uppfyller kraven på bevisvärde, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt för att dra slutsatser.

Motsägande vetenskapligt underlag

När det finns olika studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat går isär, anges det vetenskapliga underlaget som motsägande och inga slutsatser kan dras.

Resultat av den systematiska litteraturgranskningen

Diagnostik

Diagnostiken vid benartärsjukdom bygger i första hand på patientens beskrivning av sina symtom och på den kliniska undersökningen med anamnes (sjukhistoria) och status (fynd vid kroppsundersökning). Undersökningen kan genomföras vid patientens första besök, erforderlig utrustning finns på alla vårdcentraler och sjukhus.

Anamnesen bör innehålla en noggrann analys av patientens smärta vid gång, gångsträcka, vilosmärta, utseende och läge av sår och gangrän (vävnadsdöd pga tilltäppta artärer), samt övriga sjukdomar och mediciner.

I *status* ingår att känna på pulsen i ljumskar, knäveck och på fötternas ovarsida, lyssna med stetoskop efter blåsljud från förträngningar i de större blodkärlen (framför allt i ljumskarna) och att mäta blodtrycket, dels på vanligt sätt i armen, dels med ett så kallat dopplerinstrument vid ankeln, strax ovanför fotleden. Om blodtrycket vid ankeln är markant lägre än i armen är det ett tecken på artärsjukdom i benet, även om patienten inte har några typiska symtom i övrigt. Ett enkelt gångprov i en korridor kan komplettera den kliniska bedömningen.

I samband med diabetes och långt gången åderförkalkning kan det vara nödvändigt att mäta blodtrycket i enskilda tår. Det kräver emellertid en mer avancerad utrustning och görs oftast på klinisk fysiologisk avdelning. Där görs också de kompletterande kliniska fysiologiska undersökningar som behövs för att få en så tydlig bild som möjligt av kärl och kärlförändringar.

Ankel- och tåtrycksmätningar är etablerade och väl utvärderade diagnostiska metoder och granskas inte i denna rapport, som inte heller tar upp diagnostik som än så länge kan anses vara på forskningsstadiet (t ex metoder för bedömning av mikrocirkulation: transkutan PO₂-mätning, laserdopplertechnik och kapillärmikroskopi).

För att utvärdera diagnostiska metoder krävs en standard eller referensmetod att jämföra med. Denna måste vara en metod som har det bästa vetenskapliga stödet för att verkligen påvisa sjukdomen och som av tradition använts för att fastställa diagnosen.

Arteriografi, röntgenundersökning av en artär efter injektion av kontrastmedel, är den mest exakta diagnostiska metoden för att avbilda artärerna i kärlträdet och används som referensmetod. Det finns en viss risk för allvarliga komplikationer i samband med den arteriella punktionen. En annan nackdel är att det jodhaltiga kontrastmedlet medför risk för njurpåverkan, framför allt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion, ofta i hög ålder och med diabetes. Därför utförs många arteriografier med patienten inlagd på sjukhus. Vid frånvaro av riskfaktorer kan arteriografien med fördel göras inom dagsjukvården. Nackdelarna till trots är konventionell arteriografi fortfarande den mest använda metoden för anatomisk kartläggning och den ligger ofta till grund för beslut om vidare handläggning och behandling.

De senaste decenniernas tekniska utveckling har medfört att det idag finns alternativ till konventionell arteriografi, alternativ som är både skonsammare och mindre riskfyllda för patienten och dessutom ofta kan utföras snabbt, polikliniskt och till lägre kostnad.

Litteraturgranskningen i denna rapport omfattar tre av dessa diagnostiska metoder: ultraljudsundersökning med duplexteknik, magnetisk resonansarteriografi (MRA) och datortomografisk arteriografi (DTA). Den systematiska översikten syftar till att utvärdera metodernas diagnostiska säkerhet och användbarhet i den rutinemässiga handläggningen av patienter med kärlsjukdom i benen. Vid granskningen av de olika metodernas exakthet (noggrannhet) jämfört med konventionell arteriografi har kraven varit att sensitivitet (anger andel sjuka som metoden identifierar korrekt) respektive specificitet (anger andel friska som metoden identifierar korrekt) ska vara minst 80 procent. I det följande redovisas en sammanfattning av utvärderingens viktigaste slutsatser.

Ultraljudsundersökning med duplex teknik

Vid modern ultraljudsteknik med duplex avbildas de undersökta blodkärlen samtidigt som blodflödets hastighet i kärlen kan mätas och beräknas. Ofta utförs ultraljudsundersökningen inom ett begränsat kärlavsnitt för att besvara en specifik frågeställning. Det är dock möjligt att undersöka hela artärsystemet, kärlträdet, från stora kroppspulsådern i buken (bukaorta) ned till de små artärerna i foten, men det tar relativt lång tid, särskilt vid utbredd artärsjukdom (1–1,5 timme).

Undersökningen är helt ofarlig och kräver varken punktioner av blodkärl eller kontrastmedel. Den kan som regel utföras – och vid behov upprepas – utan obehag för patienten.

Om metoden är skonsam för patienten är den desto mer ansträngande för undersökaren. De ergonomiska problemen med ofta obekväma arbetsställningar och statiskt, tröttande muskelarbete kan dock minskas genom avlastande hjälpmedel samt undvikande av långa arbetspass. Metoden kräver också stor erfarenhet av undersökaren med minst ett halvt till ett års träning för att säkert kunna identifiera hemodynamiskt betydelsefulla stenoser eller ocklusioner (förträngningar eller proppar som inverkar menligt på blodflödet).

Vid en genomgång av studier där man jämför resultaten från ultraljudsundersökning med duplex teknik med resultaten från konventionell arteriografi finner man följande:

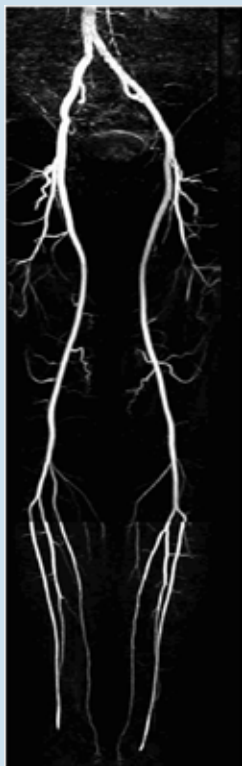
- Inom nedre delen av bukaorta, bäckenets artärer samt artärerna i lår och knä har ultraljudsundersökning med duplex teknik en diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet ≥ 80 procent) som är jämförbar med konventionell arteriografi när det gäller att bekräfta eller utesluta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner (Evidensstyrka 2).
- För diagnostik inom underbenets och fotens artärer föreligger ett begränsat vetenskapligt stöd för att ultraljudsundersökning med duplex teknik har en diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet ≥ 80 procent) som är jämförbar med konventionell arteriografi när det

gäller att bekräfta eller utesluta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner (Evidensstyrka 3).

- Vid undersökning av patienter med benartärsjukdom ger ultraljudsundersökning med duplex teknik väsentligen samma säkerhet vad gäller val av behandlingsstrategi som konventionell arteriografi (≥ 80 procent överensstämmelse alternativt kappavärde $> 0,6$) (Evidensstyrka 2). Vid undersökning av begränsade kärlavsnitt är dock överensstämmelsen mellan duplex tekniken och konventionell arteriografi alternativt faktiskt utfört ingrepp bättre ovanför ljumsken och sämre nedanför.

Magnetisk resonansarteriografi (MRA)

Med så kallad magnetkamera kan man idag åstadkomma bilder av samma typ som vid konventionell arteriografi, men utan den risk för strålskador som röntgenstrålning medför. Tekniken kallas också magnetisk resonansarteriografi, MRA, och bygger på hur kroppens väteatomer i ett mycket starkt magnetfält reagerar på radiovågor. Undersökningen är smärtfri, som alla undersökningar med magnetkamera, och utförs med eller utan kontrastmedel som injiceras intravenöst i armen. Kontrastmedlet är av en annan typ än de jodkontrastmedel som används vid konventionell arteriografi. Det ges i lägre doser och är därmed mindre skadligt för njurarna, men bör ändå undvikas till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.



Figur 1 MR-arteriografisk bild med intravenöst gadoliniumkontrastmedel av bukaorta, bäcken-, lår- och underbensartärer. Bilden är framställd ur 3-dimensionella sekvenser med MIP-teknik (se Kapitel 3.2, Faktaruta 3.2.1). Vid studier av diagnostisk säkerhet av MRA, indelas kärlträdet i kortare anatomiska segment som jämförs med konventionell arteriografi (oberoende jämförelse).

Patienter med inopererad elektronisk medicinsk utrustning eller magnetisk metall i kroppen får inte undersökas med magnetkamera.

MRA har idag potential att ersätta konventionell arteriografi hos en majoritet av patienterna. Hela artärsystemet från bukaorta till underben och fot kan undersökas på kort tid med hög bildkvalitet. Det som idag begränsar användningen av MRA är främst tillgängligheten med ofta långa väntetider.

Flera studier har undersökt det diagnostiska värdet av MRA vid jämförelse med konventionell arteriografi.

Resultaten visar följande för MRA *med* intravenöst kontrastmedel:

- Inom nedre delen av bukaorta, bäckenets artärer samt artärerna i lår och knä har MRA *med* intravenöst kontrastmedel en diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet ≥ 80 procent) som är likvärdig med konventionell arteriografi när det gäller att utesluta eller bekräfta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner (Evidensstyrka 2).
- För diagnostik längre ner i kärlträdet, i underbenets/fotens artärer, föreligger begränsat vetenskapligt stöd för att MRA *med* intravenöst kontrastmedel, i lika hög grad (sensitivitet och specificitet ≥ 80 procent) som konventionell arteriografi kan bekräfta eller utesluta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner (Evidensstyrka 3).

Resultaten vid jämförelsen när MRA används *utan* kontrastmedel visar följande:

- Inom nedre delen av bukaorta och i bäckenets artärer har MRA *utan* intravenöst kontrastmedel, i jämförelse med konventionell arteriografi, lägre diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet < 80 procent) när det gäller att utesluta eller bekräfta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner (Evidensstyrka 2).

- Inom artärerna i lår, knä och underben/fot har MRA *utan* intravenöst kontrastmedel en diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet ≥ 80 procent) som är likvärdig med konventionell arteriografi när det gäller att utesluta eller bekräfta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner (Evidensstyrka 2).
- När det gäller en jämförelse mellan säkerheten för att bedöma behandlingsstrategi på basis av resultat från undersökning med MRA jämfört med konventionell arteriografi ger studierna ett måttligt starkt vetenskapligt stöd för att MRA (utan eller med kontrastmedel) ger väsentligen samma säkerhet som konventionell arteriografi (≥ 80 procent överensstämmelse alternativt kappavärde $> 0,6$) som underlag för val av behandlingsstrategi vid benartärsjukdom (Evidensstyrka 2).

Datortomografisk arteriografi (DTA)

Spiraldatortomografi är en röntgenologisk metod att avbilda tunna skikt eller tvärsnitt av kroppen. Den är lätt att avläsa, skonsam för patienten och ingår i ordinarie jourverksamhet vid alla akutsjukhus. Metoden är mycket snabb och dynamiska förlopp såsom kontrastfyllnad av artärer kan fångas med hög upplösning. Datortomografisk arteriografi (DTA) kan användas för att avbilda långa kärlsystem, t ex bukaorta–benartärer, på kort tid med bibehållen hög upplösning i kroppens längdriktning när kontrastmedel passerar under en begränsad tid.

Mängden kontrastmedel är jämförbar med, eller något högre än, vad som ges vid konventionell arteriografi. Eftersom kontrastmedlet innehåller jod måste hänsyn tas till patientens njurfunktion, förekomst av diabetes och eventuell uttorkning.

Studier som jämför det diagnostiska värdet av DTA vid jämförelse med konventionell arteriografi visar att:

- DTA har en likvärdig diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet ≥ 80 procent) jämfört med konventionell arteriografi när det gäller att utesluta eller bekräfta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner i samtliga nivåer från bukaorta till underbens-/fotartärer (Evidensstyrka 2).

- DTA som underlag för val av behandlingsstrategi vid benartärsjukdom ger väsentligen samma säkerhet som konventionell arteriografi (≥ 80 procent överensstämmelse alternativt kappavärde $> 0,6$) (Evidensstyrka 2).

Behandling av symtomgivande benartärsjukdom

Övergripande behandling av riskfaktorer vid åderförkalkning ingår inte i den systematiska granskningen i denna rapport utan beskrivs endast översiktligt med hänvisning till översikter och nationella riktlinjer.

Det kan emellertid inte nog poängteras att den viktigaste åtgärden vid alla former av kärlsjukdom i benen är att *sluta röka*.

Regelbunden fysisk aktivitet och gångträning lindrar sjukdomen om man redan har drabbats. Att gå ner i vikt och vara fysiskt aktiv påverkar också riskfaktorer som högt blodtryck, höga blodfetter och högt blodsocker i positiv riktning.

Alla livsstilsförändringar bör ses som ett nytt sätt att leva, inte som tillfälliga restriktioner eller förhållningssätt.

De specifika behandlingar av symtomgivande benartärsjukdom som granskas i denna rapport är behandling med vissa läkemedel, fysikaliska metoder, naturläkemedel och alternativmetoder samt invasiv behandling eller revaskularisering, ingrepp som syftar till att förbättra blodcirkulationen. I det följande redovisas en sammanfattning av rapportens viktigaste slutsatser om behandling.

Behandling med läkemedel, fysikaliska metoder, naturläkemedel och alternativmetoder

Gångträning vid claudicatio intermittens

Gångträning ökar gångsträckan vid claudicatio intermittens. Det vetenskapliga underlaget innefattar till större delen handledd träning (Evidensstyrka 2).

Blodtryckssänkande läkemedel

Många patienter med kärlsjukdom i benen har också högt blodtryck och behandlas med blodtryckssänkande läkemedel för att i första hand minska risken för hjärtinfarkt och stroke. Eftersom ett sänkt blodtryck även innebär ett minskat blodflöde har man studerat om det finns vetenskapligt stöd för att välja eller undvika vissa grupper av blodtryckssänkande medel vid behandling av högt blodtryck hos patienter med benartärsjukdom. Den systematiska litteraturgranskningen visar att det saknas vetenskapligt underlag för bedömning av skillnad mellan olika läkemedelsgrupper i detta avseende.

Antikoagulantia

Underlag saknas för bedömning av effekten av medel som ska förhindra blodpropp, antikoagulantia (ofraktionerat eller lågmolekylärt heparin; K-vitaminantagonist), vid claudicatio intermittens och sårhäkning vid diabetiska fotsår.

Prostanoider

Prostanoider har använts vid behandling av benartärsjukdom, främst pga att flera substanser i gruppen har en utvidgande effekt på små blodkärl. Det finns ett begränsat vetenskapligt stöd för att intravenöst tillfört prostaglandin E1 ökar gångsträckan vid claudicatio intermittens (Evidensstyrka 3).

Infusioner med prostacyklinanalogen iloprost under minst två veckor vid kronisk, kritisk ischemi har visat signifikant positiv effekt på ampu-

tation respektive den samlade effektvariabeln amputation och död (Evidensstyrka 3).

Könshormoner

Underlag saknas för bedömning av värdet av behandling med såväl östrogenpreparat som testosteron vid perifer kärlsjukdom.

Pentoxifyllin

Pentoxifyllin är ett läkemedel som är registrerat i USA och flera europeiska länder för behandling av claudicatio intermittens och venösa bensår. I Sverige kan preparatet förskrivas på licens. Litteratursökningen visar ingen signifikant skillnad mellan pentoxifyllin och placebo vad avser effekt på gångsträckan vid claudicatio intermittens (Evidensstyrka 2).

Chelatorer

Behandling med chelatorer bygger på hypotesen att man genom att injicera en substans, EDTA (etylendiamintetraacetat), som binder kalciumjoner kan minska åderförkalkningen i kärlen och därigenom symtomen. Det saknas dock vetenskapligt underlag för att bedöma effekterna av denna typ av behandling vid claudicatio intermittens.

Hyperbar syrgasbehandling

Syrgasbehandling i tryckkammare har använts som tilläggsbehandling till etablerad sårbehandling och antas gynna läkning av kroniska sår. Behandlingsmetoden saknar godtagbart vetenskapligt underlag.

Ryggmärgsstimulering

Ryggmärgsstimulering användes huvudsakligen under 1980-talet i syfte att ge smärtlindring och förbättrad cirkulation vid kritisk ischemi, när möjlighet till kirurgisk rekonstruktion saknades. Det är en kostnadskrävande metod och det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma såväl smärtlindrande effekt som minskad risk för amputation.

Elektromagnetisk behandling

Elektromagnetisk behandling har marknadsförts i svenska medier som en metod för att förbättra dålig blodcirkulation i benen. Vetenskapligt underlag saknas.

Naturläkemedel och alternativmetoder

Behandlingar med olika örtextrakt och örtblandningar har använts i hundratals år i den traditionella medicinen. Det finns begränsat vetenskapligt stöd för att Ginkgo biloba (extrakt av torkade blad från kinesiskt tempelträd och japansk itcho) förbättrar initial gångsträcka (Evidensstyrka 3). Däremot saknas det vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av behandling med Padma 28 (en tibetansk blandning av ett tjugotal örter), vitlök, Omega-3, E-vitamin och B-vitamin/folsyra.

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att behandling med levokarnitin, en substans som bildas i lever och njure och deltar vid omsättningen av fettsyror i cellen, kan förlänga maximal gångsträcka vid claudicatio intermittens (Evidensstyrka 3).

För alternativmetoderna UV-ljusbestrålning och intermittent pneumatisk kompression saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av behandling.

Invasiv behandling

Revaskularisering, ett ingrepp som görs för att förbättra cirkulationen, kan göras öppet eller endovaskulärt, inne i blodkärlen.

Öppen revaskularisering är en kirurgisk kärlrekonstruktion med bypass eller endartärektomi. Vid bypass leds blodet förbi förträngningen eller stoppet med hjälp av en ven eller en syntetisk kärlprotes, vid endartärektomi skalar man ut hindret ur artären.

Endovaskulär revaskularisering är ett minimalinvasivt ingrepp med små snitt och olika tekniker för att behandla förträngningen eller stoppet via en kateter inne i kärlet: ballongvidgning (perkutan transluminal angioplastik, PTA), stentning (insättning av ett rör av metallnät) eller

trombolys (behandling med propplösande läkemedel). Endovaskulära åtgärder är ofta skonsammare och mindre riskfyllda för patienten än öppna operationer.

I praktiken kombineras ofta olika invasiva åtgärder för att nå ett lyckat operationsresultat.

Utan behandling med antikoagulantia är ingen revaskularisering kliniskt genomförbar, vare sig öppen eller endovaskulär.

Här följer en sammanfattning av rapportens viktigaste slutsatser om invasiv behandling vid symtomgivande benartärsjukdom:

- Hos patienter med claudicatio, där indikation för invasiv behandling anses föreligga, ger öppen revaskularisering längre gångsträcka, jämfört med gångträning (Evidensstyrka 3).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om öppen revaskularisering minskar risken för amputation hos patienter med kronisk kritisk ischemi.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma behandlingseffekterna av endovaskulär revaskularisering hos patienter med claudicatio intermittens och kronisk kritisk ischemi.
- Aktiv behandling av akut benischemi ger en amputationsfri överlevnad efter ett år i mellan 65 och 80 procent av fallen. Det finns ingen avgörande skillnad i resultat mellan öppen och endovaskulär revaskularisering (trombolys) vad gäller amputationsfri överlevnad (Evidensstyrka 2).
- Amputationsfrekvensen efter aktiv behandling hos patienter med akut benischemi ligger mellan 3 och 12 procent efter 30 dagar och mellan 10 och 30 procent efter ett år. Efter behandling för akut benischemi avlider 4–11 procent av patienterna inom 30 dagar och 6–42 procent inom ett år (Evidensstyrka 2).
- Patienter med lindrigare ischemi, antingen i form av kortare varaktighet, en till två veckor, eller med kliniskt lindrigare ischেমigrad (utan hudblåsor och muskelömheter), har högre grad av amputationsfri överlevnad (Evidensstyrka 3).

- Ingen avgörande skillnad i behandlingsresultat kan ses mellan trombos, emboli eller graftoklusion som är tre olika orsaker till akut ischemi (Evidensstyrka 3).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om olika tekniker för kateterburen endovaskulär behandling (trombolys) ger likartat resultat.
- Kateterburen endovaskulär behandling (trombolys, lokalt arteriellt) ger upphov till högre frekvens av lokala blödningar än öppen revaskularisering vid akut förträngning (benischemi) (Evidensstyrka 3).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om ökad kärlkirurgisk aktivitet kan leda till ett minskat antal amputationer på befolkningsnivå.
- Trombocytblockad ökar andelen öppetstående bypass-rekonstruktioner nedanför ljumsknivå (Evidensstyrka 3).
- Behandling med vitamin K-antagonist förefaller inte vara bättre än trombocytblockad avseende öppetstående rekonstruktion (Evidensstyrka 3).
- Blödningskomplikationer förekommer i högre frekvens vid behandling med vitamin K-antagonist än vid trombocytblockad (Evidensstyrka 2).
- Öppen eller endovaskulär revaskularisering förbättrar livskvaliteten hos patienter med benartärsjukdom – såväl vid claudicatio intermittens som vid kronisk kritisk ischemi (Evidensstyrka 3). Riskerna för komplikationer måste dock vägas in.

Hälsoekonomiska aspekter

Hälsoekonomiska studier undersöker i konkreta mätningar och modellstudier resursåtgång och effekter av alternativa metoder dvs kostnads-effektivitet för olika diagnos- och behandlingsmetoder. När det gäller benartärsjukdom är antalet studier av god kvalitet begränsat, endast ett fåtal frågeställningar har belysts och resultaten kan ibland vara motstridiga eller inte tillämpliga för svenska förhållanden.

MRA är ett kostnadseffektivt diagnostiskt alternativ till konventionell arteriografi vid planering av behandling för benartärsjukdom.

Ballongvidgning, PTA, med selektivt stentimplantat är, i jämförelse med andra alternativ, en kostnadseffektiv behandlingsstrategi för patienter med claudicatio intermittens.

Etiska aspekter

De flesta som drabbas av benartärsjukdom är äldre människor som även har kardiovaskulär och/eller cerebrovaskulär sjukdom till följd av generell åderförkalkning. De har också ofta en biologisk ålder som överstiger den kronologiska och även därför, jämfört med jämnåriga, en kortare förväntad överlevnad. Patienter med akut ischemi och kronisk kritisk ischemi plågas av svårbemästrad värk och ett inte sällan överhängande hot om amputation. De tillhör en svag grupp i samhället med begränsad förmåga att göra sin röst hörd för att hävda sina rättmätiga behov och intressen.

Etiska och moraliska avvägningar kantar den kärlsjuka patientens väg genom sjukvården, från primärvård till invasiv intervention. Det kan gälla diagnostik som ibland kan inge orealistiska förhoppningar, indikationsglidning, risktagande i samband med rekonstruktiv behandling, under- såväl som överbehandling. Det kan vara svårt att definiera gränsen mellan patientintresse, forskningsintresse och kommersiellt intresse men det är en viktig etisk princip att den upprätthålls.

Kunskapsluckor och framtida forskning

Om man utgår från resultaten av den genomgång som SBU gjorde år 1990 "Kärlkirurgi vid åderförkalkning i benen" och som godkändes av SBU:s styrelse kan följande kommenterar vara av intresse och relevanta även nu år 2007.

Kravet på rökstopp kvarstår. För gångträning vid claudicatio intermittens finns stöd (Evidensstyrka 2).

Vid claudicatio bör revaskularisering oftast undvikas men vid kritisk ischemi med amputationshot erbjudas. Dock finns det fortfarande otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om en ökande kärlkirurgisk aktivitet minskar antalet amputationer i befolkningen. Kärlkirurgisk verksamhet bör koncentreras men argument härför måste vara andra än baserade på vetenskaplig evidens.

Resultat bör rapporteras till centralt register. Öppen och endovaskulär revaskularisering rapporteras till Swedvasc medan amputationer endast registreras som komplikation efter genomförd kärlkirurgi.

Fortfarande föreligger brister vad gäller utvärdering av ny teknologi. Detta har diskuterats mer i detalj i rapportens metodavsnitt och systematiskt arbete med detta problem bör ges hög prioritet (det gäller generellt för all ny teknologi inom behandlingsområdet).

Nya grafter liksom andra teknologier måste genomgå vetenskaplig klinisk prövning.

Det vetenskapliga litteraturunderlaget för allsidig utvärdering är fortfarande otillräckligt. Detta avspeglas i den extensiva litteratur som framkom i våra sökningar med kvarstående få studier som uppfyller SBU:s krav på hög och medelhög kvalitet. Hälsoekonomiska utvärderingar saknas i stor utsträckning.

Insatser för att förebygga tidig åderförkalkning faller utanför den aktuella rapporten.

Vad gäller motion finns i denna rapport vetenskapligt stöd för att handledad gångträning, framför allt i grupp, ökar gångsträckan vid claudicatio (Evidensstyrka 2).

Randomiserade studier i multicenterform skulle kunna organiseras inom landet för att besvara två viktiga frågor:

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

1. Inledning

1.1 Bakgrund

Rapportens omfattning och fokus

Benartärsjukdom är en yttring av generell åderförkalkning, ateroskleros. Terapin omfattar därför två viktiga huvudprinciper, behandling av riskfaktorer för den generella åderförkalkningen och behandling riktad mot kärlsjukdomens omedelbara effekter till följd av förträngningar i benens artärer (Faktaruta 1.1.1). Denna rapport begränsas till systematisk granskning av metoder specifikt inriktade på diagnostik och behandling av benartärsjukdom orsakad av ateroskleros och arteriell tromboembolism. Metoder för riskfaktorreduktion och sekundärprevention granskas således inte i denna rapport utan beskrivs översiktligt i inledningsdelen i

Faktaruta 1.1.1 *Behandling av patienter med benartärsjukdom.*

A. Specifik behandling riktad mot benartärsjukdomen

(ingår i den systematiska delen)

- Gångträning
- Farmakologisk behandling
- Revaskulariserande behandling
 - Öppen
 - Endovaskulär behandling

B. Övergripande behandling av riskfaktorer vid åderförkalkning

(ingår inte i den systematiska delen)

Livsstilsförändringar

- Rökstopp
- Viktreduktion
- Fysisk aktivitet

Kontroll och behandling

- Högt blodtryck
- Höga blodfetter
- Högt blodsocker
- Trombocythämmande läkemedel

Kapitel 1.3 ”Epidemiologi och övergripande behandlingsprinciper”
med hänvisning till systematiska översikter och nationella riktlinjer.

Benartärsjukdom – en kort beskrivning

Nedre extremitetsischemi, benartärsjukdom, beror på nedsatt blodtillförsel till vävnaderna pga att cirkulationen är försämrad. Denna försämring kan vara kronisk (*claudicatio intermittens*, fönstertittarsjuka eller *kritisk ischemi* med smärtor i vila, sår eller kallbrand) eller akut (blodpropp i form av embolism eller lokal trombos). Vid *akut ischemi* är behovet av behandling ofta mycket brådskande för att extremiteten ska kunna räddas, dvs för att undvika amputation. Vid kronisk kritisk ischemi kan också extremitetens överlevnad vara hotad om inte åtgärder sätts in relativt snabbt. Den vanligaste orsaken till nedsatt cirkulation är åderförkalkning, en av våra stora folksjukdomar. Åderförkalkningen är i princip generell men en segmentell lokalisering kan dels ge olika symtom, dels utgöra en förutsättning för kirurgisk och/eller endovaskulär terapi.

Symtom till följd av nedsatt cirkulation i nedre extremiteter är vanligt förekommande i en befolkning med äldre människor. Symtomen kan variera från smärta efter långa promenader till direkt extremitetshotande kärlförträngning med en fullt blommande bild av symtom och tecken på akut ischemi. Ett stort antal individer har sjukdomen utan att ännu ha drabbats av symtom. Om man ser till volymen invasiva interventioner inom hela det kärlkirurgiska området, utgör ingrepp till följd av benartärsjukdom drygt hälften. Dessa interventioner omfattar öppen kirurgi och olika endovaskulära åtgärder. En majoritet av personer med benartärsjukdom med eller utan symtom har dessutom ateroskleros inom andra kärl i vitala organ såsom hjärta och hjärna vilket bidrar till ökad risk för sjuklighet av betydelse för patientens överlevnad.

Historik

Nedsatt cirkulation som orsak till symtom i form av smärta vid gång eller sår/kallbrand har varit känd i 200 år. Fönstertittarsjuka eller intermittent hålta beskrevs i början av 1800-talet. Symtomet rapporterades egentligen först av en veterinär som ett symtom hos hästar [1] och togs

upp som en diagnos hos människa av den franske neurologen Charcot [2]. Redan år 1898 framhöll Erb rökning (Tabak-Abusus) som en viktig orsak [3].

Carrel, nobelpristagare i fysiologi och medicin år 1912, beskrev systematiskt praktiska principer för kärlkirurgisk metodik [4–6]. En rad förutsättningar för att kärlkirurgi skulle kunna spridas uppfylldes under första hälften av 1900-talet (narkos, intensivvård, antikoagulantia, diagnostiska metoder, transfusionsmöjligheter, utveckling av kärlgrafter). Akut ischemi opererades i Sverige i form av trombemboliktomi (avlägsnande av blodpropp) i början av förra århundradet, först i benen [7–9], senare i armen [10]. Keys vetenskapliga publikationer om arteriell emboliktomi gjorde att operationen kom att kallas ”The Swedish operation”. Dessa ingrepp gjordes med insnitt i artären direkt över det tilltäppta partiet. Först efter införandet av Fogartys ballongkateter blev det enkelt att nå artären på visst avstånd från insnittet och ”dra ut” proppinnehållet med ballongen [11]. Behandling med blodproppslösande läkemedel injicerat direkt i den ockluderade artären (”trombolys”) beskrevs år 1974 av Dotter [12].

De första försöken att utföra endartärektomi och bypass-kirurgi utfördes omkring sekelskiftet 1900, men först med möjligheten att tillföra antikoagulantia började metoderna få kliniskt intresse [13]. Operativa åtgärder för kronisk ischemi började i vårt land användas i någon utsträckning på 1960-talet och ortopeden Tor Hierton var en av pionjärerna [14]. Han såg i den rekonstruktiva kärlkirurgin en potentiell möjlighet att förebygga amputationer och hade bl a studerat femoropopliteal bypass-teknik med autolog reverserad ven hos Jean Kunlin i Strasbourg, som hade beskrivit sin metod år 1949 [15]. Tillsammans med Börje Ejrup organiserade Hierton en kärlmottagning på Norrbackainstitutet, sannolikt den första i Sverige. I slutet av 1940-talet utvecklades ytterligare en operationsteknisk princip av dos Santos från Lissabon, nämligen trombendarterektomi [16]. I början av 1960-talet utvecklade norrmannen Karl Viktor Hall den så kallade in situ-tekniken för autolog venbypass med användning av vena saphena magna [17]. En reverserad ven vänds för att klaffarna inte ska hindra artärflödet, en ven in situ bibehålls i sin anatomiska position i ursprunglig riktning i kombination med destruktion

av klaffarna. Under samma period utvecklades också möjligheten att använda syntetiska grafter [18] och beskrevs att rekonstruktioner kunde utföras extraanatomiskt [19]. I Sverige fick de kärlikirurgiska teknikerna mer allmän spridning i början av 1970-talet [20].

I och med beskrivningen av röntgenstrålarna år 1895 dröjde det inte länge förrän man utnyttjade tekniken för att kartlägga blodkärl med hjälp av kontrastmedel. Kärldsystemet på en amputerad hand framställdes år 1896 [21]. År 1924 utfördes den första femoralisarteriografien på sövd patient [22]. Moniz, portugisisk neurolog och 1948 års nobelpristagare för utvecklingen av frontal lobotomi, beskrev tidigt karotisarteriografi [23]. Ett par år senare utvecklade hans landsman Reynoldo dos Santos translumbal aortografi [24]. Man utförde sedan arteriografiska undersökningar genom att direkt punktera det kärlområde man var intresserad av att studera. Den tyske nobelpristagaren Forssmann kateteriserade år 1929 sitt eget hjärta från en frilagd armbågsven med en urologisk kateter [25,26]. Ett stort genombrott kom år 1953 när Seldinger vid Karolinska sjukhuset, sedermera röntgenavdelningen vid Mora lasarett, beskrev den punktions- och kateterteknik som sedan fått hans namn och som haft en enorm betydelse för utvecklingen av arteriografi och endovaskulära behandlingsmetoder [27]. Han kombinerade nål, ledare och kateter för att med perkutan teknik nå artärsystemet utan kirurgisk friläggning av femoralartären. Denna geniala metod benämns idag Seldinger-tekniken. Röntgentäta katetrar med sidohål utvecklades [28].

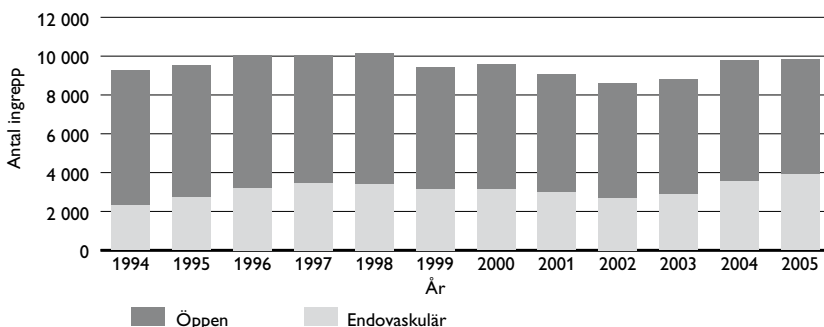
Dotterers teknik för att koaxialt intraluminalt successivt dilatera och rekanalisera (återställa blodflödet), framför allt i arteria (a) femoralis superficialis publicerades år 1964 [29]. Detta var ett viktigt steg i utvecklingen av endovaskulär teknik från en rent diagnostisk disciplin till en även terapeutisk. Denna perkutana teknik utvecklades med ballongvidgning, vilket infördes av Grüntzig år 1974 [30], och metoden spreds sedan snabbt. Denna utveckling gällde inte enbart extremitetsischemi. Endovaskulär inläggning av metallnät, så kallade stentar, för att förebygga ny stenosis i samband med ballongdilatation prövades experimentellt av Dotter i a poplitea på hund [31], utvecklades vidare under 1970-talet och tidigt 1980-tal för att användas på människa i mitten av 1980-talet av svensken Wallsten i Schweiz och argentinaren Palmaz i Tyskland [32,33]. Sedan dess har ett flertal stentsystem utvecklats, vars avsikt är

att hålla ett vidgat kärlparti öppetstående. Intensivt arbete pågår för att förbättra stentmaterial, genom utveckling av degraderbara stentar och stentar som utsöndrar läkemedel samt stentgrafter. Parallellt med denna utveckling har det också skett en enorm utveckling av tekniker för avbildning med möjligheter till detaljerad analys av kärlsystemet, också tredimensionellt. Dagens jodkontrastmedel för kärlundersökningar har i stor utsträckning utvecklats av Malmöradiologen Torsten Almén [34].

Två farmakologiska substanser med svensk anknytning har haft betydelse för att förhindra tidig blodproppsbildning i samband med kärlkirurgiska ingrepp, när cirkulationen är avstängd. Jay McLean isolerade och beskrev år 1916 en antikoagulerande substans i levervävnad [35], vilken ett par år senare benämndes heparin [36]. Ämnet strukturbestämde i princip av Jorpes vid Karolinska Institutet [37] och användes som blodproppsförebyggande medicinering av bl a Crafoord [38]. Heparins gynnsamma effekt vid artärkirurgiska ingrepp visades framför allt av Murray i Toronto både experimentellt och kliniskt [39]. I Uppsala framställdes under samma period dextran för volymexpanderande ändamål [40]. Dextran visade sig vara ett ämne som också hade antitrombotiska och rheologiskt fördelaktiga egenskaper. Framför allt i form av dextran 40 (Rheomacrodex[®]) har det använts vid kärlkirurgiska operationer [41,42].

Nuläge

I Sverige åtgärdas invasivt cirka 5 000 patienter årligen för benartärsjukdom. Det är oklart hur många som primäramputeras respektive behandlas konservativt. Svenska förhållanden illustreras i Figur 1.1.1, där



Figur 1.1.1 Antalet registrerade arteriella åtgärder per år. Data från Swedvasc.

relationen öppen/endovaskulär behandling framgår såsom det redovisats i Svenska kärlregistret [43].

Figuren ger en uppfattning om den tidsmässiga utvecklingen, och i Tabell 1.1.1 ges en överblick över de geografiska skillnader som faktiskt finns i vårt land. Handläggning varierar förvånansvärt mycket, t o m i ett till synes enhetligt land som Sverige. Detta gäller såväl patienter med kronisk ischemi som patienter med akut ischemi.

Tabell 1.1.1 Antal kärlinterventioner per 100 000 invånare och år uppdelade regionsvis (angioaccess ingår inte).

| Region | År 2003 | År 2004 | År 2005 |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|
| Stockholm/Gotland | 79 | 85 | 86 |
| Sydöstra | 103 | 141 | 132 |
| Södra | 89 | 94 | 97 |
| Västsvenska | 80 | 86 | 89 |
| Uppsala/Örebro | 96 | 113 | 100 |
| Norra | 43 | 55 | 80 |
| Genomsnitt | 82 | 96 | 97 |

Tillgängliga prevalensstudier är få. Utifrån tillgängliga data uppskattas att cirka 10 procent av personer i pensionsåldern har någon grad av benartärsjukdom med symtom (se Kapitel 1.3 "Epidemiologi och övergripande behandlingsprinciper"). Behandlingsmetoderna är många (olika konservativa regimer med träning och rökstopp, operation, perkutan endovaskulär teknik, trombolys, läkemedel som påverkar cirkulationen, amputation). Korrekt utförda kontrollerade studier är få, speciellt när det gäller kirurgiska och endovaskulära behandlingsmetoder.

Behovet av en systematisk litteraturgenomgång

Litteraturen om diagnostik och behandling av benartärsjukdom är rikhaltig men svåröverskådlig och varierar avsevärt i kvalitet. Traditionellt har arteriografi använts för diagnostik åtminstone inför invasiv behandling men andra metoder har kommit och utvärderas för närvarande

(t ex ultraljudsundersökning med duplex teknik, Magnetisk resonansarteriografi, MRA och Datortomografisk arteriografi, DTA). Patienter med nedre extremitetsischemi kan förekomma var som helst i vårdapparaten och inte sällan misstolkas symtombilden med direkt felaktig eller fördröjd diagnostik och behandling som följd. Detta gäller såväl akuta som kroniska former. Det råder fortfarande oklarheter om vilka behandlingsmetoder som ska väljas till olika patientgrupper. Val av effektmått är också problematiskt med uppfattningar varierande från öppetstående rekonstruktion till patientens bedömning av livskvalitet.

Det finns ett flertal Cochrane-översikter som tar upp enskilda frågeställningar av aktualitet för ämnet, och det finns ett transatlantiskt dokument av konsensuskaraktär [44,45]. Det finns emellertid ingen övergripande analys enligt den kritiska mall som SBU arbetar efter. SBU-rapporten "Kärlkirurgi vid åderförkalkning i benen" utkom 1990 [46]. Dels har det hänt mycket sedan dess, dels var den mer specifikt kärlkirurgiskt inriktad och dels var den rapporten inte genomförd enligt det evidensbaserade arbetssätt som numera präglar SBU:s rapporter. Det konstaterades i rapporten från 1990 "att trots omfattande litteratur avseende kärlkirurgi vid åderförkalkning i benen är underlaget för en allsidig utvärdering bristfälligt". Året efter publicerade Socialstyrelsen ett vårdprogramunderlag och även här behöver bakgrundsunderlaget uppdateras [47].

Målsättning och avgränsning

Målsättningen med detta SBU-projekt är att systematiskt och kritiskt granska den litteratur som finns avseende icke-traumatisk extremitetsischemi och utifrån denna granskning kvalitetsklassificera den publicerade kunskapen att användas som bas för slutsatser, som i sin tur graderas efter sin vetenskapliga styrka.

Den systematiska översikten omfattar inte riskfaktorer eller epidemiologi. Den lokala sår- och gangränbehandlingen vid kritisk ischemi kommer inte att tas upp i rapporten, inte heller smärtproblematiken vid ischemisk smärta eller problem som har att göra med amputation och rehabilitering efter en dylik. En del andra dokument avseende omhändertagande av patienter med benartärsjukdom innefattar riskfaktor-

reduktion och prevention mot kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser [44,45,48,49]. Detta är givetvis viktigt och gäller antagligen också patienter med ännu icke symtomgivande benartärsjukdom, dvs med ett sänkt ankelblodtryck. Med SBU:s metodik för systematisk litteraturgranskning skulle en sådan genomgång och analys föra för långt både volym- och tidsmässigt. Detta innebär inte att vi anser denna problematik mindre viktig, men målsättningen med den här rapporten är att avgränsa den systematiska genomgången och analysen till att gälla omhändertagande av symtomgivande benartärsjukdom. Mer översiktligt behandlas sådana problem i Kapitel 1.3. Kapitel 1 ger en bakgrundsbeskrivning utan att vara en sedvanlig systematisk analys av litteraturen, en metodik som beskrivs i Kapitel 2. Vi har dock tyckt att en sådan bakgrund är av värde liksom en mer allmän genomgång av riskfaktorer och hur man påverkar dessa är av generellt intresse. Den systematiska genomgången av vetenskaplig evidens finns i Kapitel 3, 4 och 5.

Mer distinkta definitioner återkommer i de olika kapitlen. Här följer endast en mer principiell indelning av de sjukdomstillstånd som berörs i denna rapport:

- Claudicatio intermittens (fönstertittarsjuka): smärta i extremiteter (vad, höft och/eller lår) vid gång med smärtfrihet efter kort vila, vanligen någon minut.
- Kronisk kritisk ischemi: smärta i vila av åtminstone 14 dagars duration, oftast opåverkbar av analgetika, med eller utan sår och/eller gangrän (kallbrand).
- Akut ischemi: syndrom med akut uppkommande symtom, oftast med inslag av svår smärta och neurologisk påverkan, pga embolisering eller trombos. Trauma som orsak till akut ischemi kommer inte vidare att beröras.

Referenser

1. Bouley M. Claudication intermittente des membres postérieurs, déterminée par l'oblitération des artères fémorales. *Receuil Medicine Vétérinaire* 1831;8:517-27.
2. Charcot JM. Sur la claudication intermittente observée dans un cas d'oblitération complète de l'une des artères iliaques primitives. *Memoir Soc Biol* 1858;1:225-38.
3. Erb W. Über das "intermittierende Hinken" und andere nervöse Störungen in Folge von Gefässerkrankungen. *Deutsch Zschr Nervenheilk* 1898;13:1-76.
4. Carrel A. The surgery of blood vessels etc. *John Hopkins Hosp Bull* 1907;18: 18-24.
5. Carrel A. Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs. *JAMA* 1908;51:1662-66.
6. Abbott WM. Presidential address: legend, leadership, legacy. *J Vasc Surg* 1999;29:1-7.
7. Bauer F. Fall av embolus aortae abdomin, operation, hälsa. *Svenska Läkartidningen* 1913;10:1206-7.
8. Key E. Embolectomy in the treatment of circulatory disturbances in the extremities. *Surg Gynecol Obstet* 1923;36:309-16.
9. Nyström G. Zur Prognose und Methodik der Embolektomie. *Acta Chir Scand* 1926;60:229-54.
10. Lundmark R. Ett fall av arteriotomi för embolus i art. brachialis. *Hygiea* 1915;9-14.
11. Fogarty TJ, Cranley JJ, Krause RJ, Strasser ES, Hafner CD. A method for extraction of arterial emboli and thrombi. *Surg Gynecol Obstet* 1963;116:241-4.
12. Dotter CT, Rosch J, Seaman AJ. Selective clot lysis with low-dose streptokinase. *Radiology* 1974;111:31-7.
13. Friedman S. A history of vascular surgery. 1989; 1st ed Futura: New York.
14. Hiertonn T. [Peripheral arterial diseases; surgical treatment.]. *Nord Med* 1954;51:535-40.
15. Kunlin J. Le traitement de l'artérite oblitérate par la greffe veineuse. *Arch Mal Coeur* 1949;42:371-2.
16. dos Santos J. Sur la destruction des thromboses artérielles anciennes. *Mem Acad Chir* 1947;73:409.
17. Hall KV. The great saphenous vein used in situ as an arterial shunt after extirpation of the vein valves. A preliminary report. *Surgery* 1962;51:492-5.
18. Voorhees AJ. The development of arterial prostheses. A personal view. *Arch Surg* 1985;120:289-95.
19. Mc Caughan JJ, Kahn S. Cross-over graft for unilateral occlusive disease of iliofemoral arteries. *Ann Surg* 1960;151: 26-29.
20. Pärsson H, Wahlberg E, Ekelund G (red). *Svensk Kirurgisk Förening 100 år 1905–2005*. Svensk Kirurgisk Förening; 2005;199-201.

21. Haschek E, Lindenthal OT. Ein Beitrag zur praktischen Verwerthung der Photographie nach Röntgen. *Wien Klin Wochenschr* 1896;9:63-4.
22. Brooks B. Intra-arterial injection of sodium iodide. *JAMA* 1924;82:1016-9.
23. Moniz E. L'encéphalographie artérielle, son importance dans la localisation des tumeurs cérébrales. *Rev Neurol* 1927;2:72.
24. dos Santos R, Lamas A. L'arteriographie des membres de l'aorte et ses branches abdominales. *Bull Soc Nat Chir* 1929;55:587.
25. Forssmann W. Experiments on myself: memoirs of a surgeon in Germany. St Martin's Press, New York 1974.
26. Forssmann W. Die Sondierung des Rechten Herzens. *J Mol Med* 1929;8:2085-7.
27. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta Radiol* 1953;39:368-76.
28. Ödman P. The radiopaque polyethylene catheter. *Acta Radiol* 1959;52:52-64.
29. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964;30:654-70.
30. Grüntzig A, Hopff H. [Percutaneous recanalization after chronic arterial occlusion with a new dilator-catheter (modification of the Dotter technique) (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1974;99:2502-10, 11.
31. Dotter CT. Transluminally-placed coil-spring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol* 1969;4:329-32.
32. Loisançe D. From the dis-covered stent to the valved stent: you learn from your mistakes! *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:191-3.
33. Palmaz JC, Richter GM, Noldge G, Kauffmann GW, Wenz W. [Intraluminal Palmaz stent implantation. The first clinical case report on a balloon-expanded vascular prosthesis]. *Radiologe* 1987;27:560-3.
34. Almén T. Contrast agent design. Some aspects on the synthesis of water soluble contrast agents of low osmolality. *J Theor Biol* 1969;24:216-26.
35. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 1916;41:250-7.
36. Howell W, Holt E. Two new factors in blood coagulation - heparin and pro-anti-thrombin. *Am J Physiol* 1918;47:328-41.
37. Jorpes E. Das Heparin – eine Chondroitinpolyschwefelsäure. *Naturwissensch* 1935;23:196-7.
38. Crafoord C, Jorpes E. Heparin as a prophylactic against thrombosis. *JAMA* 1941;116:2831-5.
39. Murray D. Heparin in the surgical treatment of blood vessels. *Arch Surg* 1940;40:307-25.

40. Grönwall A, Ingelmann B. Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei parenteraler Zufuhr. *Acta Physiol Scand* 1944;7:97-100.
41. Bergqvist D, Bergentz SE. The role of dextran in severe ischemic extremity disease and arterial reconstructive surgery. A review. *VASA* 1983;12:213-8.
42. Abir F, Barkhordarian S, Sumpio BE. Efficacy of dextran solutions in vascular surgery. *Vasc Endovascular Surg* 2004; 38:483-91.
43. Swedvasc. <http://www.karlkirurgi.com/swedvasc.aspx>.
44. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31:S1-S296.
45. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19 Suppl A:Si-xxviii, S1-250.
46. SBU. Kärkirurgi vid åderförkalkning i benen. Stockholm, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 1990. SBU-rapport nr 105.
47. Holm J. Det ischemiska benet. Underlag till vårdprogram. Malmö, Socialstyrelsen – vårdprogramnämnden 1991.
48. American College of Cardiology. <http://www.acc.org>.
49. American Heart Association. <http://www.americanheart.org>.

1.2 Patofysiologi

Kronisk extremitetsischemi

Benartärsjukdom beror på ateroskleros (åderförkalkning) vilket ger upphov till förträngningar i benens artärer främst i muskulatur och hud. Innan förträngningarna är uttalade ger sjukdomen ofta inga symtom, den är asymtomatisk men den kan ändå upptäckas med diagnostiska mätmetoder. Alla patienter som har så utbredda arterosklerotiska förändringar i benens artärer att de ger ett lägre uppmätt blodtryck i benen jämfört med armbloodtrycket, så kallat sänkt ankelbrakialindex (ABI), har sjukdomen [1]. Detta stadium innebär att aterosklerotiska förträngningar inte längre kan kompenseras av remodelering, och att blodflödet därför stryps något. Även denna milda asymtomatiska form är emellertid en markör för generell ateroskleros. Alla patienter med benartärsjukdom lider av generell åderförkalkning och har därför en ökad risk för kardiovaskulär död jämfört med normalbefolkningen, eftersom även hjärtats kranskärl är angripna av sjukdomsprocessen [2,3].

Claudicatio intermittens (intermittent hälla, fönstertittarsjuka)

Claudicatio intermittens uppstår när symtomen utvecklas i samband med aktivitet när benens muskler behöver mer blod. I vila är blodflödet till benen förhållandevis lågt men tillräckligt för att försörja muskulaturen även vid uttalade kärlförträngningar. Vid muskelarbete kan flödet öka 20–30 gånger och förträngningar som inte varit begränsande i vila hindrar då tillflödet, vilket ger försämrat blodflöde med blodtrycksfall nedanför förträngningen och syrebrist (hypoxi) uppstår i muskulaturen [4]. Detsamma gäller vid ocklusion, men då är istället kollateralkärlens kapacitet den begränsande faktorn. Så småningom uppstår en svår smärta i muskulaturen som tvingar patienten att stanna. Exakt vad som orsakar smärtan är okänt. Hypoxin leder dock till en anaerob metabolism i muskulaturen varvid laktat bildas [5]. Det är möjligt att detta laktat orsakar smärtan [6]. Efter några minuters vila har hypoxin hävts och smärtan försvinner. Var i benet symtomen uppstår beror på var förträngningarna är lokaliserade och vilken muskelgrupp som kräver det ökade flödet.

Vid claudicatio är oftast endast ett kärlsegment i benets större artärer drabbat och störningar i mikrocirkulationen är mindre uttalade. Det är dock möjligt att kärlens förmåga till att vidgas och dras ihop, dilatation respektive konstriktion – ”compliance” – påverkar symtomgrad och prognosen vid claudicatio [7]. Patienter med kärl som har god ”compliance” har sannolikt bättre prognos och mildare symtom än de som har stela kärl som inte kan anpassas till förändringar i blodflöde. Vid ansträngning så att smärta uppstår kan en stegring i inflammatoriska markörer upptäckas i blodet hos patienterna. Exempel är hsCRP, fibrinogen, I-CAM och antalet leukocyter [8]. Hur detta påverkar patofysiologin vid benartärsjukdom är okänt.

Kritisk ischemi

Vid kritisk ischemi är de större artärerna nästan alltid förträngda på flera nivåer, ofta med engagemang av underbensartärerna. I regel kan patienterna inte gå över huvud taget pga smärta och sår. Blodflödet genom de större artärerna är mycket begränsat, all remodelering har upphört vilket leder till ett mindre kärllumen och stor risk för ocklusion [9]. Endotelfunktionen i både större artärer och arterioli (små artärer) är också gravt störd med försämrad ”compliance”. Autoregulationen i arterioli har i stort sett upphört och förmågan till dilatation eller konstriktion har gått förlorad. Kärnen är tunnväggiga med smalt lumen och har en ökad permeabilitet. Detta är förklaringen till den hyperemi, rodnad, man ser i huden på fötterna när patienterna sitter eller står upp [10]. Det bidrar också till ödembenägenheten. Man kan tänka sig arterioli vid kritisk ischemi som stela, slappa och läckande rör med alltför tunn kaliber [9].

Definitionen av kritisk ischemi innefattar vilosmärta och/eller sår och gangrän. Smärta, som enda symtom, uppstår typiskt i huden där perfusionen är som lägst. Oftast är smärtan lokaliserad till tårna som ju ligger längst bort från hjärtat eller till sår. Infektion och inflammation bidrar då till smärtan. Även vid kritisk ischemi är det oklart vad som orsakar smärtan i huden men en viktig grund kan vara ischemi i sensoriska nerver [11]. Skälet till att smärtan ofta uppträder på natten är dels att perfusionen i huden är lägre i liggande än i sittande/stående ställning, dels att systemblodtrycket är lägre på natten. När gangrän uppstår ”knoppar” kroppen av de mest distala delarna av foten som inte kan försörjas

med blod. Uppkomsten av sår på tår och andra platser beror även på störningen i hudens mikrocirkulation. Flera olika mikrocirkulatoriska störningar kan uppstå som en konsekvens av ischemi [12]. Ödemet leder till en försämrad kapillärfunktion. Reologin är störd och mikrotromboser i kapillärerna är vanligt. Eftersom patienterna ofta är eller har varit rökare är reologin ytterligare störd pga ökad erytrocytkoncentration och förhöjd viskositet. Endotelets permeabilitet är också störd och vätska och proteinläckage bidrar till ödembildningen. Endotelet i huden är sannolikt aktiverat och producerar flera proinflammatoriska cytokiner och vasoaktiva substanser [13]. Många av dessa faktorer har en direkt negativ inverkan på genomblödningen och bidrar till smärta och sårbildningstendens.

Det är sannolikt att patofysiologin vid diabetes mellitus och kritisk ischemi delvis är annorlunda jämfört med benartärsjukdomen orsakad av enbart ateroskleros [14]. Ett exempel är att diabetesneuropatin kan tänkas bidra till en störd autoregulation tidigt i sjukdomsförloppet och därmed till sårbildning. Infektionsbenägenheten och shuntning av blod bort från nutritiva kapillärer gör också att sår lättare uppstår vid diabetes [15].

Förlopp

Förloppet av benartärsjukdom går inte alltid från asymtomatisk sjukdom, via claudicatio till kritisk ischemi. Det är inte ovanligt att kritisk ischemi börjar abrupt utan att föregås av claudicatio. De flesta patienter med asymtomatisk sjukdom eller claudicatio försämras inte utan har en i stort sett stationär sjukdomsbild [16]. Patienter med diabetes saknar ofta claudicatio-symtom och debuterar i regel med sår [14]. Akuta försämringar av symtomen orsakas sannolikt av plackruptur och trombos som då ockluderar ett kärlsegment precis som vid ischemisk hjärtsjukdom. Plötsliga sänkningar i systemblodtryck bidrar också sannolikt till försämring av symtom, framför allt vid kritisk ischemi [17]. Exempel kan vara nyinsättning av blodtrycksläkemedel och akutisering av hjärtsvikt såsom vid debut av förmaksflimmer.

Akut extremitetsischemi

Akut ischemi uppstår när genomblödningen av vävnaden i benet plötsligt försämras. Sjukdomen orsakas av ett akut stopp i de större artärerna [18,19]. Symtomen varierar beroende på orsaken till det stoppade blodflödet. Symtomen påverkas även av andra sjukdomar och kärlbäddens ursprungliga tillstånd. Den vanligaste etiologin till ett akut stopp av blodflödet är trombotisering av ett tidigare arteriosklerotiskt och förträngt kärlavsnitt. Tillståndet kallas artärtrombos och har flera orsaker, varav plackruptur, hyperkoagulabilitet och långsamt blodflöde är viktigast. Hjärtsvikt, immobilisering och dehydrering av patienten bidrar till att artärtrombos sker men kan också vara huvudorsak [20].

Embolisering från hjärtat, aterosklerotiska plack eller aneurysm är den andra vanliga orsaken till akut ischemi. Detta kan drabba både helt friska kärlbäddar och de med arterioskleros. Embolier fastnar ofta vid kärdelningar såsom vid profunda-avgången i arteria (a) femoralis communis eller vid avgången av a tibialis anterior i distala a poplitea [21]. Obstruktion av a femoralis communis och a poplitea leder ofta till en uttalad ischemi eftersom få kollateraler kan kompensera för det minskade blodflödet. (En vanlig lokalisering för akut ocklusion pga embolisering av redan arteriosklerotiska kärl är adduktorkanalen i a femoralis superficialis och underbensartärerna).

Den huvudsakliga orsaken till mortalitet och morbiditet vid akut benischemi är skadan i vävnaden [22]. Vävnadsskadan vid akut ischemi blir mer uttalad hos patienter med helt friska kärl jämfört med patienter med en underliggande benartärsjukdom eftersom de förefaller ha en mer ischemitålig muskulatur och smärttålig hud än friska. Vid akut ischemi är ischemitiden en viktig bestämmande faktor för hur mycket av vävnaden som förstörs. Vid långa ischemitider ökar risken för muskelnekros, ödem och irreversibla nerv- och vävnadsskador [23]. Mortaliteten vid akut ischemi orsakas antingen av underliggande hjärtsjukdom eller reperfusionssyndromet. Detta uppstår när metaboliter från skadad vävnad sprids och påverkar centrala organ såsom hjärta, lungor och njurar [24]. Den exakta mekanismen hur detta sker är okänt.

Referenser

1. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Section B: intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19 Suppl A:S47-114.
2. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Rinkens PE, Knottnerus JA, van Ree JW. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2004;57:294-300.
3. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:538-45.
4. Komiyama T, Onozuka A, Miyata T, Shigematsu H. Oxygen saturation measurement of calf muscle during exercise in intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:388-92.
5. Kemp GJ, Hands LJ, Ramaswami G, Taylor DJ, Nicolaides A, Amato A, et al. Calf muscle mitochondrial and glycolytic ATP synthesis in patients with claudication due to peripheral vascular disease analysed using ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Clin Sci (Lond)* 1995;89:581-90.
6. Immke DC, McCleskey EW. Lactate enhances the acid-sensing Na⁺ channel on ischemia-sensing neurons. *Nat Neurosci* 2001;4:869-70.
7. Coats P. Myogenic, mechanical and structural characteristics of resistance arterioles from healthy and ischaemic subjects. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:683-9.
8. Signorelli SS, Mazzarino MC, Di Pino L, Malaponte G, Porto C, Pennisi G, et al. High circulating levels of cytokines (IL-6 and TNFalpha), adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1) and selectins in patients with peripheral arterial disease at rest and after a treadmill test. *Vasc Med* 2003;8:15-9.
9. Coats P, Wadsworth R. Marriage of resistance and conduit arteries breeds critical limb ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H1044-50.
10. Ubbink DT, Spincemaille GH, Reneman RS, Jacobs MJ. Prediction of imminent amputation in patients with non-reconstructible leg ischemia by means of microcirculatory investigations. *J Vasc Surg* 1999;30:114-21.
11. Chroni E, Papapetropoulou V, Tsolakis J, Terzis S, Paschalis C, Papapetropoulos T. Chronic ischemic monomelic neuropathy from critical limb ischemia. *Neurology* 2002;58:1705; author reply 1705-6.
12. Rossi M, Carpi A. Skin microcirculation in peripheral arterial obliterative disease. *Biomed Pharmacother* 2004;58:427-31.
13. Anvar MD, Khiabani HZ, Nesland JM, Strandén E, Kroese AJ. Vascular and stromal features in the skin of the lower limb in patients with chronic critical limb ischaemia (CLI) and oedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:125-31.
14. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology,

pathophysiology, and management. JAMA 2002;287:2570-81.

15. Jorreskog G, Lins PE, Adamson U, Fagrell B. Patients with type 1 diabetes lack vasoconstrictor response in skin microcirculation during insulin-induced hypoglycemia. Int J Microcirc Clin Exp 1994;14:262-8.

16. Aquino R, Johnnides C, Makaroun M, Whittle JC, Muluk VS, Kelley ME, et al. Natural history of claudication: long-term serial follow-up study of 1244 claudicants. J Vasc Surg 2001;34:962-70.

17. Roberts DH, Tsao Y, McLoughlin GA, Breckenridge A. Placebo-controlled comparison of captopril, atenolol, labetalol, and pindolol in hypertension complicated by intermittent claudication. Lancet 1987;2:650-3.

18. Walker PM. Pathophysiology of acute arterial occlusion. Can J Surg 1986;29:340-2.

19. Lusby RJ, Wylie EJ. Acute lower limb ischemia: pathogenesis and management. World J Surg 1983;7:340-86.

20. Earnshaw JJ. Demography and etiology of acute leg ischemia. Semin Vasc Surg 2001;14:86-92.

21. Dormandy J, Heeck L, Vig S. Acute limb ischemia. Semin Vasc Surg 1999;12:148-53.

22. Henke PK, Stanley JC. The treatment of acute embolic lower limb ischemia. Adv Surg 2004;38:281-91.

23. Heemskerk J, Kitslaar P. Acute compartment syndrome of the lower leg: retrospective study on prevalence, technique, and outcome of fasciotomies. World J Surg 2003;27:744-7.

24. Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. Cardiovasc Surg 2002;10:620-30.

1.3 Epidemiologi och övergripande behandlingsprinciper

Inledning

Benartärsjukdom på aterosklerotisk bas är ofta ett delfenomen i en mer generell ateroskleros, dvs patienten har inte sällan andra manifestationer av sin sjukdom såsom koronarinsufficiens och/eller cerebrovaskulär sjukdom. Processen kan dessutom vara avancerad men behöver inte alltid vara symtomatisk. De grundläggande orsakerna och riskfaktorerna är i stor utsträckning desamma oavsett i vilket organsystem som sjukdomen debuterar. Inte sällan kan symtom förekomma i flera organ under en kortare eller längre tidsperiod. Att göra en systematisk analys av riskfaktorer och riskfaktorreduktion skulle föra utanför uppdraget med detta projekt och dessutom finns åtminstone två svårigheter:

- Att analysera åderförkalkningssjukdomen som sådan är ett mycket stort projekt med en lång rad publikationer framför allt avseende sekundär prevention av kardiovaskulära och cerebrovaskulära tillstånd.
- Att analysera benartärsjukdomen separat skulle å andra sidan leda till ganska få studier, där man alltså undersöker betydelsen av riskfaktorreduktion på benartärsjukdomens förlopp eller på prognosen för patienter med benartärsjukdom. I en del fall förekommer benartärsjukdom som en subgrupp i en patientpopulation med andra huvudmanifestationer av åderförkalkningen.

Emellertid finns det liten anledning att tro att riskfaktorreduktion generellt inte skulle ha en gynnsam effekt på patient med benartärsjukdom även om effekten på benartärsjukdomens lokala symtom inte är särskilt påtagliga. Vi har därför valt att i detta kapitel ge sammanfattande synpunkter på epidemiologi och riskfaktorreduktion med hänvisning till mer övergripande rapporter och riktlinjer.

Förekomsten av benartärsjukdom ökar med ålder och är högre hos män än hos kvinnor. Prevalensen av kronisk sjukdom har i amerikanska material angivits till 3 procent i åldrarna 40–59 år, 8 procent i åldrarna 60–69 år och 19 procent ≥ 70 år [1]. Förekomsten av symtomgivande i

förhållande till icke symtomgivande benartärsjukdom varierar i olika studier från 1:0,9 till 1:6,0 [2]. Det är således endast en mindre andel av patienter med benartärsjukdom som rapporterar symtom i form av claudicatio intermittens eller kritisk extremitetsischemi trots kliniska fynd. Hur symtomgivande benartärsjukdom vid claudicatio intermittens blir hos en viss individ beror på individens aktivitetsnivå.

Prevalensen symtomgivande claudicatio intermittens är i amerikanska material 1,3 procent i åldrarna 40–59 år, 4 procent i åldrarna 60–69 år respektive 10 procent ≥ 70 år [1]. I en svensk prevalensstudie befanns 4,1 procent av populationen i åldrarna 50–89 år lida av kronisk symtomgivande benartärsjukdom [3]. Sammanlagt bedöms 16 procent av personer över 55 år vara drabbade av benartärsjukdom, vilket skulle innebära 27 miljoner individer i Europa och Nordamerika varav 10,5 miljoner har symtom och 16,5 miljoner saknar symtom [4]. I en tysk studie på primärvårdspatienter över 65 år har ännu högre prevalenssiffror för benartärsjukdom angivits, 19,8 procent hos män och 16,8 procent hos kvinnor [5].

Incidenssiffror för kronisk kritisk extremitetsischemi varierar mellan 30 och 50/100 000 personer/år [6–8]. I en italiensk befolkning äldre än 45 år har incidensen av kritisk extremitetsischemi beräknats till 45/100 000/år och antalet vårdtillfällen pga diagnosen till 65/100 000/år [9]. Incidensen av amputation ovan ankeln (oavsett indikation) har i svenska material varit beroende av ABI [10] och under 1980- och 1990-talet varierat mellan 3,6 och 46/100 000 personer/år [11,12]. Siffrornas variation beror sannolikt på en successivt förbättrad diabetesvård under perioden. Nyligen presenterades svenska incidenssiffror gällande kritisk extremitetsischemi. Incidensen i Skånes tre sydligaste sjukvårdsdistrikt var 38/100 000 personer/år [13].

Riskfaktorer och samsjuklighet

I en amerikanskt befolkningsundersökning hade 95 procent av individerna med benartärsjukdom, definierat som arm–ankelindex $< 0,9$, minst en av de ”klassiska” riskfaktorerna hypertoni, rökning, diabetes eller hyperkolesterolemi. Mer än 70 procent hade minst två av dessa riskfaktorer [14]. I en amerikansk studie återundersöktes drygt 2 200 individer med

ankel–armindex 1,4–0,9 utan symtom på benartärsjukdom efter 6 år för att studera vilka faktorer som påverkade en försämring av detta index. Under uppföljningen försämrades 9,5 procent, och de faktorer som hade samband med försämringen var ålder, rökning, hypertoni, diabetes och högt LDL-kolesterol [15].

Diabetes mellitus

Ett stort antal studier verifierar ett starkt samband mellan diabetes mellitus och utvecklingen av benartärsjukdom. Frekvensen benartärsjukdom hos patienter med diabetes är 2–4 gånger högre jämfört med patienter utan diabetes [16–19]. Benartärsjukdomen utvecklas tidigare vid diabetes och kvinnor tycks drabbade i minst lika stor utsträckning som män [20]. I en studie omfattande 657 patienter, med typ 1-diabetes och medelålder 28 år hade 12 procent utvecklat asymtomatisk benartärsjukdom vid uppföljningen sex år senare [21]. Studier på personer med nedsatt glukostolerans alternativt diabetes i åldrarna 50–74 år visade att 20–40 procent hade tecken på benartärsjukdom [22–24]. Få patienter i United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) hade benartärsjukdom vid diagnos av typ 2-diabetes, men vid uppföljningen sex år senare hade 11 procent utvecklat tecken till benartärsjukdom [25]. I UKPDS var varje ökning av HbA1c med 1 procent förenad med 28 procent ökad risk för benartärsjukdom [25]. Sambandet mellan glukoskontroll och benartärsjukdom tycks starkare än motsvarande för koronarsjukdom [21,25].

Symtomen på benartärsjukdom vid diabetes kan vara lindrigare eller yttra sig annorlunda, vilket förklaras av nervskadan, neuropatin [26]. Dessa patienter har försämrad funktion i ben/fot, atypiska symtom och är mer drabbade av kardiovaskulär sjukdom, jämfört med motsvarande patienter utan diabetes [26]. Av patienterna i UKPDS med ABI <0,8 rapporterade bara 23 procent symtom på claudicatio intermittens [25].

Histologiskt tycks förändringarna vid benartärsjukdom inte skilja sig mellan patienter med och utan diabetes, men kärlförändringarna vid diabetes har diffusare och distalare utbredning, och förloppet är aggressivare [22,27,28]. Vid diabetes är benartärsjukdomens förlopp som regel allvarligare [19]. I en prospektiv studie inkluderande patienter med

diabetes och störd benartärcirkulation sågs en försämring hos 74 procent under en tvåårsperiod [29]. Benartärsjukdom är även en viktig bidragande faktor till utebliven sårhäkning och ökad risk för amputation [30]. Cirka 40–60 procent av alla icke-traumatiska amputationer görs på patienter med diabetes, och 85 procent av dessa har föregåtts av fotsår [31]. Patienter med diabetes och symtom på benartärsjukdom har större risk att utveckla kritisk ischemi [32] och att bli amputerade [33–35] än patienter utan diabetes. Rökning förefaller accentuera amputationsrisken vid diabetes.

Patienter med diabetes och benartärsjukdom utgör således en patientgrupp med hög morbiditet och mortalitet [36], medförande långa sjukhusvistelser och höga sjukvårdskostnader [37]. Mortaliteten vid diabetes och benartärsjukdom är cirka dubbelt så hög som hos icke-diabetiska patienter med benartärsjukdom [36].

Rökning

Sambandet mellan rökning och benartärsjukdom är mycket starkt och dokumenterat i ett stort antal studier [38]. Data talar för att detta samband är starkare än sambandet mellan rökning och kranskärllsjukdom. Risken för en rökare att utveckla claudicatio intermittens är ungefär dubbelt så stor som att få angina pectoris [20,39]. Generellt gäller en stark riskassociation mellan såväl diagnosen benartärsjukdom som ett negativt sjukdomsförlopp vid cigarettrökning [38]. Svårighetsgraden av sjukdomen ökar med antalet konsumerade cigaretter hos både män och kvinnor, och risken för amputation är relaterad till fortsatt cigarettrökning [33,40–44]. Vid rökstopp minskar risken för fortsatta allvarliga symtom [45,46] liksom risken för död i kärilkomplikationer [47]. Enligt studier från Island och Kanada förefaller riskminskningen uppstå redan något år efter rökstoppet [41,48]. Enligt en studie utförd i Edinburgh var riskminskningen vid rökstopp över fem år mer måttlig. Risken att utveckla claudicatio intermittens var i denna studie 3 gånger högre för före detta rökare och 3,7 gånger högre för rökare än för icke-rökare [49]. Enligt en systematisk översikt var prevalensen av benartärsjukdom ökad 2,3 gånger för rökare. För före detta rökare var prevalensen lika hög, 2,6 gånger ökad. Man fann ett klart samband mellan risk för sjukdomen och antalet konsumerade cigaretter [38].

Högt blodtryck

Samband mellan högt blodtryck och benartärsjukdom har visats i ett flertal stora epidemiologiska studier, såsom Framinghamstudien, Baselstudien och Edinburghstudien, medan man i andra såsom Whitehallstudien och finska befolkningsstudier inte har kunnat påvisa detta. En förklaring skulle kunna vara att hypertoni är både en orsak till och en konsekvens av ateroskleros, vilket kan göra sambanden komplexa [19]. Mellan 2 och 5 procent av patienter med hypertoni har symtom på claudicatio intermittens då diagnosen ställs, och omvänt har så många som 50–80 procent av patienter med symtomgivande benartärsjukdom hypertoni [5,14,44,50,51]. I amerikanska material anges frekvensen av arteriell hypertoni hos patienter med benartärsjukdom i öppenvård till 80–90 procent [52,53] varav i sin tur mer än 80 procent är farmakologiskt behandlade [52]. Kombinationen benartärsjukdom och hypertoni ökar risken för kärlkomplikationer generellt mer än vardera tillståndet för sig. I en italiensk studie beräknades att förekomsten av hypertoni vid benartärsjukdom ökade risken för kardiovaskulära komplikationer med 48 procent [51]. I en studie rörande betydelsen av systolisk hypertoni hos äldre ledde konstellationen $ABI < 0,9$ och hypertoni till en 2–3 gånger ökad risk för kardiovaskulär död [54].

Med tanke på att benartärsjukdom är en manifestation av ateroskleros, måste också möjligheten av njurartärstenos övervägas vid svår hypertoni, i synnerhet om tecken finns på njurpåverkan. Vid analys av ett patientmaterial som remitterats för utredning av benartärsjukdom fann man vid arteriografi att 45 procent hade njurartärstenos, och att 16 procent av samtliga undersökta hade en stenosgrad som bedömdes som svår. Det fanns ett starkt samband mellan förekomst av njurartärstenos och svårighetsgraden av benartärsjukdom [55]. I en dansk studie inkluderande patienter med svår benischemi fann man att 31 procent hade njurartärstenos. Fjorton procent av samtliga hade stenosgrad mer än 50 procent, och av dessa hade 93 procent hypertoni [56].

Hyperlipidemi

Sambandet mellan kranskärslsjukdom och nivå av LDL-kolesterol har visats i ett stort antal studier, medan sambandet mellan benartärsjukdom och blodfettsubbningar inte har studerats lika omfattande, och de studier som finns är motsägelsefulla [19]. En förklaring till detta skulle bli kunna vara att vid svår arteriell insufficiens sänks lipidvärdena och blir falskt för låga [57]. I Framinghamstudien var totalkolesterolvärden över 7,0 mmol/L förenat med en fördubblad risk för benartärsjukdom [58], och i ett senare publicerat epidemiologiskt material ökade ett kolesterolvärde lika med eller över 6,2 mmol/L risken för benartärsjukdom med 68 procent [14]. Enligt Framinghamdata var relationen mellan HDL-kolesterol och totalkolesterol viktigare än enbart totalkolesterol för att förutsäga risk för benartärsjukdom.

Studier som specifikt studerat effekten av blodfettssänkning vid benartärsjukdom saknas, och analyser av behandlingseffekter grundar sig på delgrupper i de stora interventionsstudierna. I 4S-studien analyserade man risken för debut av claudicatio intermittens respektive försämring av symtom på benischemi hos patienter med kranskärslsjukdom vid behandling med simvastatin, och fann en minskning av nyttillkomna symtom från 3,6 procent i placebogruppen till 2,3 procent i simvastatingruppen under sex års uppföljning [59]. I The Heart Protection Study ingick 2 701 patienter med benartärsjukdom som randomiserats till simvastatin eller placebo. Den mortalitetsreduktion som visades för aktiv behandling för hela gruppen kunde även påvisas i denna delgrupp [60].

Randomiserade placebokontrollerade studier med frågeställningen om behandling med statiner påverkar de subjektiva besvären från benen har talat för förbättrad gångsträcka vid behandling med simvastatin [61,62] respektive pravastatin [63] under uppföljningstider på 6–12 månader. I en retrospektiv uppföljning av 1 163 vårdtillfällen av patienter som genomgått kirurgi för karotisstenos, aortaaneurysm eller bypass-kirurgi för benartärsjukdom, fann man att behandling med en statin ledde till ett lägre antal postoperativa komplikationer [64]. Dessa innefattade död, hjärtinfarkt, hjärtischemi, hjärtsvikt och ventrikulär hjärtarytmi. Det

sammantagna antalet av dessa komplikationer var 9,9 procent bland dem som fått statinbehandling, mot 16,5 procent bland dem som inte fått denna behandling. Fyrtiofem procent av patienterna var behandlade med statiner. I en annan studie hade man retrospektivt analyserat resultatet efter 338 bypass-kirurgiska ingrepp nedanför ljumsknivå, och fann att gruppen som behandlats med statiner (56 procent) hade bättre resultat gällande antalet öppetstående grafter och amputationsfrekvens [65]. I ytterligare en studie på samma patientkategori (n = 446) var statinbehandling associerat med färre hjärt-kärlkomplikationer inom 30 dagar, kortare vårdtid och bättre 5,5 års överlevnad [66]. Eftersom studierna inte var randomiserade kan selektionsfaktorer ha påverkat resultatet.

Hyperhomocysteinemi

Hyperhomocysteinemi är en riskindikator för insjuknande i stroke, hjärtinfarkt och benartärsjukdom [67–69]. Om substansen, som i experimentella in vitro-studier visats ha kärltoxiska egenskaper, via sådana mekanismer leder till en försämrad prognos, eller om förhöjda värden indikerar en mer generaliserad åderförkalkning, t ex genom att graden av nefroskleros påverkar njurfiltrationen, är inte säkerställt [70]. Även genetiska variationer i de enzystem som metaboliserar metionin till homocystein har betydelse för de individuella nivåerna [69]. Värdet kan påverkas genom behandling med folsyra, vitamin B₁₂ och vitamin B₆.

Nyligen publicerades en interventionsstudie där man utvärderat effekten av kombinationsbehandling med dessa tre vitaminer till patienter med kärlsjukdom eller diabetes med ytterligare en riskfaktor under i genomsnitt fem år [71]. Antalet patienter med benartärsjukdom var litet (8 procent i aktivt behandlad grupp och 7 procent i placebogruppen). Studien visade ingen skillnad mellan grupperna i antal patienter som drabbades av hjärtinfarkt eller stroke. En studie från Norge på patienter som haft hjärtinfarkt inom sju dagar och som fick olika kombinationer av folsyra, vitamin B₁₂ och vitamin B₆ kunde inte heller påvisa någon minskad effekt av behandlingen på risken för kärlkomplikationer under i genomsnitt tre år [72]. I denna studie fanns en trend mot ökad risk för sådana komplikationer när alla tre vitaminerna används samtidigt.

Sjukdomsutveckling och prognos

Benartärsjukdom är således en stark indikator på förekomsten av samtidig ateroskleros i andra delar av kärlträdet. Oavsett om patientens benartärsjukdom är symtomgivande eller inte har dessa patienter en ökad risk för att insjukna i hjärtinfarkt och slaganfall [4]. Mellan 50 och 70 procent av patienter med benartärsjukdom har symtom eller EKG-mässiga tecken till ischemisk hjärtsjukdom [73–75]. Denna siffra är än högre om koronararteriografi görs hos patienter med kritisk ischemi [76]. I en obduktionsstudie uppvisade 92 procent av patienter som amputerats pga kritisk ischemi avancerad koronar ateroskleros [77].

Begreppet prognos måste hos dessa patienter därför uppdelas i prognos dels vad gäller symtomen från den drabbade extremiteten, dels vad gäller kärlsjukdom i övrigt och överlevnad.

Sjukdomsbilden hos en patient med claudicatio intermittens kan utvecklas på olika sätt [2]:

1. Förbättring eller stabilisering av symtomen äger rum hos de flesta patienterna. I Baselstudien skedde förvisso arteriografiskt visad progression under 5 års uppföljningstid hos 63 procent av patienterna [33], men andra studier har visat att risken för klinisk symtomförsämring inte är högre än 25 procent, varav 7–9 procent under första året och 2–3 procent årligen herefter [2,78].
2. Försämring av claudicatio-symtomen, eventuellt med utveckling av kritisk extremitetsischemi, vilket kan komma att kräva kirurgisk eller endovaskulär intervention eller amputation. Proportionen av patienter med claudicatio intermittens som utvecklar interventionskrävande benartärsjukdom varierar i olika studier mellan 3 och 22 procent [2,79]. De högre siffrorna har dock bedömts komma från centra med ett urval svårt drabbade patienter, och sammanfattningsvis har 5 procent av patienterna med symtom på claudicatio intermittens antagits utveckla kritisk ischemi under en femårsperiod [2]. I material från 1980-talet har amputationsrisken angivits till 1–3,3 procent under fem års uppföljning [2].
3. Den allvarligaste prognostiska risken för dessa patienter är dock progress av kärlsjukdom i andra organ, ledande till komplikationer från

koronarkärlen (angina pectoris, myokardinfarkt) eller precerebrala kärl (transitorisk ischemisk attack, ischemiskt slaganfall). Den årliga risken för patienter med benartärsjukdom att insjukna i myokardinfarkt är 1–3 procent [2,80].

Sänkt ankelbrakialindex är en stark prediktor för både kardiovaskulära händelser och totalmortalitet [10,81]. Totalmortaliteten vid claudicatio intermittens är efter 5, 10 och 15 års uppföljning cirka 30, 50 respektive 70 procent. Hos de patienter som har kritisk extremitetsischemi är mortaliteten avsevärt högre. Ettårsmortalitet kring 20–25 procent har presenterats i flera material [2,82–84], och efter 10 år är endast högst 20–25 procent av patienter med kritisk extremitetsischemi i livet [84,85]. Sammanvägning av studier av patienter med symtomgivande benartärsjukdom visar att dessa har en 15-års överlevnad på enbart 22 procent jämfört med 78 procent hos jämnåriga kontroller [2,4].

Dödsorsakerna hos patienter med claudicatio intermittens är kardiella i 55 procent av fallen, cerebrovaskulära hos 11 procent, relaterade till annan kärlsjukdom hos 9 procent, medan icke vaskulärt orsakade dödsfall inträffar hos 25 procent av patienterna [2]. Den åldersstandardiserade relativa risken för kardiovaskulär död vid benartärsjukdom har angivits till 5,1 (95% KI 2,4–10) för män och 4,8 (95% KI 1,6–14,7) för kvinnor [1,86] medan den relativa risken för total död är 3,3 (95% KI 1,9–6,0) för män och 2,5 (95% KI 1,2–5,3) för kvinnor i jämförelse med en normalbefolkning [1,86].

Generella övergripande principer för prevention vid åderförkalkningssjukdom

Vid behandling av såväl asymtomatiska individer (primärprevention) som individer med en symtomgivande sjukdom orsakad av åderförkalkning grundas beslutet om åtgärder på den risk personen löper att avlida i kardiovaskulär sjukdom inom en fem till tioårsperiod. Indikation för preventiva åtgärder, i första hand med livsstilsåtgärder, föreligger vid en risk att avlida i kardiovaskulär sjukdom som är större än 5 procent på 10 år. För personer med etablerad aterosklerosjukdom bedöms risken generellt som mycket hög, dvs betydligt över denna risknivå. Vid primärpreven-

tion bör bedömningen grundas på en riskbedömning där olika riskfaktorer vägs samman [87]. Vid etablerad åderförkalkningssjukdom behövs ingen sådan individuell sammanvägning eftersom alla bör bli föremål för preventiva åtgärder. I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation jämförs personer med kranskärslsjukdom, perifer kärlsjukdom och aterosklerotisk cerebral sjukdom som personer med mycket hög risk att avlida i kardiovaskulär sjukdom.

Rökstopp

På grund av rökningens tydligt dokumenterat negativa effekter på ett stort antal hälsovariabler såsom cancerrisk, lungfunktion och alla kärlsjukdomar är råd om rökstopp en självklarhet till alla rökare. Specifikt för patienter med perifer artärsjukdom och/eller diabetes kan betonas den minskade risken för hjärtinfarkt, stroke och förvärrade symtom från benen med avtagande gångförmåga och risk för övergång i kritisk ischemi. Nikotinersättningsmedel ökar sannolikheten för rökfrihet efter 6 månader 1,5–2 gånger jämfört med placebo och/eller enbart rådgivning [88].

Behandling med trombocythämmande läkemedel

Effekt av behandling med trombocythämmande läkemedel finns dokumenterat i en metaanalys av resultat från 287 studier på högriskpatienter för kärlkomplikationer, som inkluderat sammanlagt 135 000 personer som behandlats med trombocythämmande läkemedel [89]. Två tredjedelar av informationen kom från studier som inkluderat acetylsalicylsyra (ASA). Större delen av den resterande tredjedelen rörde thienopyridiner (tiklopidin, klopidogrel). Effektmått i metaanalysen var insjuknande i hjärtinfarkt eller stroke/TIA samt vaskulär död sammantaget. Resultatet av analysen visar en absolut riskreduktion på 36 per 1 000 behandlade under 2 år för patienter med tidigare hjärtinfarkt eller stroke och 22 per 1 000 behandlade under 2 år för andra högriskpatienter, vilket inkluderade stabil angina pectoris, perifer kärlsjukdom och förmaksflimmer. I studien ingick 9 214 patienter med perifer kärlsjukdom. Den absoluta riskreduktionen i gruppen med perifer kärlsjukdom var 1,3 procent (5,8 procent vs 7,1 procent), vilket motsvarade nivån i hela studien. För samtliga bedömdes nyttan uppväga risken för större blödning. ASA-doser

på 75–150 mg var lika effektiva som högre doser, medan en eventuell skillnad i effekten av doser <75 mg jämfört med minst 75 mg var osäker. Sammantaget hade gruppen övriga preparat samma effekt på den relativa riskreduktionen som ASA.

I CAPRIE-studien jämfördes effekten av ASA mot klopidogrel i en grupp patienter med statistiskt visad hög risk för allvarlig händelse till följd av hjärt-kärlsjukdom [90]. I studien redovisas resultatet för patienter med benartärsjukdom (3 223 randomiserade till klopidogrel och 3 229 till ASA, sammanlagt 6 452 individer) i en subgruppsanalys. Resultatet från huvudstudien, att klopidogrel gav en liten men signifikant förbättring med avseende på minskat antal händelser, gällde även denna subgrupp. Den absoluta vinsten i reducerad risk i huvudstudien var liten – 0,5 procent – och har inte ansetts motivera den stora prisskillnaden mellan preparaten [91].

Behandlingsrekommendationer: American College of Chest Physicians rekommenderar livslång behandling med aspirin till patienter med perifer kärlsjukdom såväl med som utan symtom på kranskärlssjukdom, och klopidogrel då aspirin inte kan användas [91]. Samma rekommendationer finns i aktuell uppdatering från American Heart Association/ American College of Cardiology [92].

European Society of Cardiology rekommenderar långtidsbehandling med aspirin i dosering 75–100 mg/dygn till patienter med kärlsjukdom och en årlig risk för kärlkomplikationer på 3 procent eller högre. Klopidogrel rekommenderas vid kontraindikationer mot aspirin [93]. Svenska rekommendationer specifikt för patienter med benartärsjukdom saknas.

Behandling med lipidreglerande läkemedel

Aktuella rekommendationer för Sverige har publicerats år 2005 [87], baserat på ett ytterligare antal publicerade studier som tillkommit sedan de tidigare rekommendationerna år 2003. Vid etablerad aterosklerotisk sjukdom är risken för allvarliga händelser bedömd som mycket hög, och rekommendationerna är att alla dessa personer ska erbjudas behandling med statiner och dessutom eftersträvas ett målvärde på kolesterol på <4,5 mmol/L och på LDL-kolesterol på <2,5 mmol/l. Detta innebär en

skärpning av de tidigare rekommendationerna. Målvärdena vid behandling överensstämmer med de riktlinjer som utformats av European Society of Cardiology [94].

Behandlingsrekommendationer vid diabetes mellitus

Blodsockerkontrollens betydelse för kardiovaskulär sjuklighet är inte lika tydlig som för de mikrovaskulära komplikationerna vid diabetes mellitus [95,96]. Så sent som 1993 visades att god blodsockerkontroll medför lägre risk för utveckling av mikrovaskulära komplikationer vid typ 1-diabetes [95]. I Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) visades också att det tog cirka tre år innan någon skillnad kunde påvisas avseende mikrovaskulära komplikationer mellan dem som randomiserats till intensivbehandling (flerdos insulin, insulinpump) och gruppen som erhöll konventionell behandling med 1–2 insulindoser per dygn [95]. I en uppföljande studie kunde man visa att god blodsockerkontroll också är av betydelse för att minska kardiovaskulär sjukdom vid typ 1-diabetes, dock med sämre evidensstyrka [97]. Att blodsockret har betydelse för utvecklingen av mikrovaskulära komplikationer har visats även för patienter med typ 2-diabetes [96], dvs risken för mikrovaskulära komplikationer minskar vid god jämfört med sämre blodsockerkontroll. Även risken för kardiovaskulär sjuklighet är reducerad, dock är resultaten inte lika tydliga som för mikrovaskulära komplikationer [96]. Glykosylerat hemoglobin, HbA1c, återspeglar långtidsblodsockret och medelblodsockret under de senast förflutna två månaderna och är ett viktigt redskap för att värdera blodsockerkontrollen under en längre period jämfört med den ögonblicksbild som man får av att mäta plasmaglukos. HbA1c utnyttjas även som ett mått på diabetesvårdens kvalitet, t ex i Nationella Diabetesregistret. I nationella riktlinjer från Socialstyrelsen (1999) är kriteriet för god glukoskontroll HbA1c <6,5 procent, medan HbA1c >7,5 procent anses som en oacceptabel nivå [98]. Riktlinjer från American Diabetes Association (ADA) har reviderats år 2006 [99] och innebär att målsättningen är HbA1c <7,0 procent för både diabetes typ 1 och typ 2. Man skriver att en ytterligare skärpning eller normalisering av HbA1c kan reducera komplikationerna vid diabetes, men till priset av ökad risk för hypoglykemier. Läkemedelsverket har i juni 2006 utkommit med riktlinjer för kardiovaskulär prevention och har satt HbA1c-målvärdet vid diabetes till <6,0 procent, samtidigt föreslås

individuell anpassning och att hypoglykemirisen beaktas [100]. Svensk Förening för Diabetologi lämnade år 2005 ett förslag till Socialstyrelsen avseende nya behandlingsriktlinjer för patienter med diabetes [101]. Nya nationella riktlinjer för diabetes kommer att utarbetas av Socialstyrelsen och då kommer dessa behandlingsförslag att diskuteras.

Behandling av hypertoni

SBU-rapporten ”Måttligt förhöjt blodtryck” diskuterar behandling av högt blodtryck hos patienter med känd kärlförträngning [102]. Mot bakgrund av dessa patienters kraftigt ökade risk att insjukna i hjärtinfarkt eller stroke ska förhöjt blodtryck behandlas efter de generella riktlinjer som finns. De positiva effekterna av behandlingen bedöms överskugga den potentiella risken för lokala cirkulationsstörningar. Någon större studie som specifikt studerat effekter av blodtrycksbehandling vid benartärsjukdom finns inte, utan denna patientkategori har ingått som subgrupper i studier av högriskpatienter för kardiovaskulära komplikationer (se Blodtrycksbehandling under det specifika avsnittet). I United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) såg man ingen ökad risk för död eller amputation i gruppen patienter med diabetes som fått intensiv blodtryckssänkande behandling jämfört med i den traditionellt behandlade gruppen [103].

Hypertoni definieras enligt WHO/International Society of Hypertension [104] och European Society of Hypertension [105] som ett blodtryck på eller högre än 140/90 mm Hg. Indikation för läkemedelsbehandling av patienter med hög risk för kärlkomplikationer, dit patienter med symtomgivande benartärsjukdom räknas, uppkommer vid bestående tryck lika med eller högre än denna nivå. Vid diabetes och njursjukdom förordas en lägre gräns på 130/80 mm Hg [102].

Praxis

Ovan har redogjorts för rekommendationerna avseende farmakologisk icke interventionell riskfaktorreduktion vid benartärsjukdom. Trots att det föreligger klara behandlingsrekommendationer för patienter med etablerad aterosklerotisk sjukdom avseende blodtryck, blodlipider, blodglukos och trombocythämmande läkemedel visar epidemiologiska

studier att det fortfarande finns utrymme för stora förbättringar vad gäller tillämpningen av behandlingsrekommendationerna. Uppemot 30–40 procent av patienter med benartärsjukdom i öppenvård får inte rekommenderad trombocythämmande terapi [52,89,106]. Detta överensstämmer med de data som framkom i den praxisstudie som utfördes i samband med föreliggande SBU-rapport. I sjukhusmaterial omfattande konsekutiva patienter med kronisk kritisk extremitetsischemi hade dock trombocythämmande eller antikoagulerande behandling förskrivits till 80–90 procent av patienterna [13,65,107].

Både kunskapen om vikten av kolesterolsänkande behandling och förekomsten av sådan är mindre utbredd när det gäller behandling av patienter med benartärsjukdom än av patienter med koronar hjärtsjukdom [106]. I amerikanska material gällande patienter med benartärsjukdom varierar förskrivningen av kolesterolsänkande droger i öppenvård mellan 36 och 67 procent [53,106] och efter sjukhusvård för invasiv behandling av benartärsjukdom får 50–60 procent av patienterna lipidsänkande terapi [65,107]. I ett svenskt material av patienter som sjukhusvårdades för kritisk ischemi var enbart 24 procent av patienterna behandlade med lipidsänkare, varav 66 procent uppnått dåvarande rekommendationer om målvärden för total- och LDL-kolesterol [13].

Av de patienter som hade både arteriell hypertension och benartärsjukdom hade 55 procent uppnått målblodtrycket $<140/90$ i ett amerikanskt material [53]. Efter invasiv behandling för benartärsjukdom har angivits frekvenssiffror på 42–54 procent avseende behandling med ACE-hämmare [65,107] och 58–69 procent avseende behandling med betablockare [65,107]. Hos svenska patienter som sjukhusvårdats för kritisk extremitetsischemi var prevalensen av blodtryckssänkande behandling dock <50 procent [13]. Genomsnittliga blodtrycksvärden i dessa studier [5,13,44] talar dessutom för att endast en mindre del av patienterna med benartärsjukdom uppnått rekommenderat målblodtryck.

Bland amerikanska öppenvårdspatienter med benartärsjukdom och diabetes mellitus hade 52 procent uppnått ett HbA1c <7 procent [53].

Förbättrat medicinskt och farmakologiskt omhändertagande av patienter med benartärsjukdom är angeläget [108].

Referenser

1. Pasternak RC, Criqui MH, Benjamin EJ, Fowkes FG, Isselbacher EM, McCullough PA, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group I: epidemiology. *Circulation* 2004;109:2605-12.
2. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31:S1-S296.
3. Skau T, Jonsson B. Prevalence of symptomatic leg ischaemia in a Swedish community – an epidemiological study. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:432-7.
4. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL, et al. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med* 2003;163:884-92.
5. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6 880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004;172:95-105.
6. Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. *Eur J Vasc Surg* 1992;6 Suppl A:1-32.
7. Critical limb ischaemia: management and outcome. Report of a national survey. The Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;10:108-13.
8. Verhaeghe R. [Epidemiology and prognosis of peripheral obliterative arteriopathy]. *Drugs* 1998;56 Suppl 3:1-10.
9. Catalano M. Epidemiology of critical limb ischaemia: north Italian data. *Eur J Med* 1993;2:11-4.
10. Jonsson B, Skau T. Ankle-brachial index and mortality in a cohort of questionnaire recorded leg pain on walking. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:405-10.
11. Kald A, Carlsson R, Nilsson E. Major amputation in a defined population: incidence, mortality and results of treatment. *Br J Surg* 1989;76:308-10.
12. Larsson J, Apelqvist J, Agardh CD, Stenstrom A. Decreasing incidence of major amputation in diabetic patients: a consequence of a multidisciplinary foot care team approach? *Diabet Med* 1995;12:770-6.
13. Barani J, Mattiasson I, Lindblad B, Gottsater A. Suboptimal treatment of risk factor for athero-sclerosis in critical limb ischemia. *Int Angiol* 2005;24:59-63.
14. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation* 2004;110:738-43.
15. Kennedy M, Solomon C, Manolio TA, Criqui MH, Newman AB, Polak JF, et al. Risk factors for declining ankle-brachial index in men and women 65 years or older: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:1896-902.
16. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-81.

17. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974;23:105-11.
18. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, Wolfson SK. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993;88:837-45.
19. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19 (suppl A): Si-xxviii:S1-250.
20. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:13-8.
21. Forrest KY, Becker DJ, Kuller LH, Wolfson SK, Orchard TJ. Are predictors of coronary heart disease and lower-extremity arterial disease in type 1 diabetes the same? A prospective study. *Atherosclerosis* 2000;148:159-69.
22. Beach KW, Bedford GR, Bergelin RO, Martin DC, Vandenberghe N, Zaccardi M, Strandness DE, Jr. Progression of lower-extremity arterial occlusive disease in type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1988;11:464-72.
23. Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia* 1995;38:86-96.
24. MacGregor AS, Price JF, Hau CM, Lee AJ, Carson MN, Fowkes FG. Role of systolic blood pressure and plasma triglycerides in diabetic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care* 1999;22:453-8.
25. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:894-9.
26. Dolan NC, Liu K, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, Chan C, et al. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. *Diabetes Care* 2002;25:113-20.
27. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001;24:1433-7.
28. Osmundson PJ, O'Fallon WM, Zimmerman BR, Kazmier FJ, Langworthy AL, Palumbo PJ. Course of peripheral occlusive arterial disease in diabetes. Vascular laboratory assessment. *Diabetes Care* 1990;13:143-52.
29. Bendick PJ, Glover JL, Kuebler TW, Dilley RS. Progression of atherosclerosis in diabetics. *Surgery* 1983;93:834-8.
30. Reiber GE, Pecoraro RE, Koepsell TD. Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus. A case-control study. *Ann Intern Med* 1992;117:97-105.
31. Apelqvist J, Larsson J. What is the most effective way to reduce incidence of

- amputation in the diabetic foot? *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16 Suppl 1:S75-83.
32. Kannel WB. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk* 1994;1:333-9.
33. Da Silva A, Widmer LK, Ziegler HW, Nissen C, Schweizer W. The Basle longitudinal study: report on the relation of initial glucose level to baseline ECG abnormalities, peripheral artery disease, and subsequent mortality. *J Chronic Dis* 1979;32:797-803.
34. Vainio E, Salenius JP, Lepantalo M, Luther M, Ylonen K. Endovascular surgery for chronic limb ischaemia. Factors predicting immediate outcome on the basis of a nationwide vascular registry. *Ann Chir Gynaecol* 2001;90:86-91.
35. Virkkunen J, Heikkinen M, Lepantalo M, Metsanoja R, Salenius JP. Diabetes as an independent risk factor for early post-operative complications in critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2004;40:761-7.
36. Leibson CL, Ransom JE, Olson W, Zimmerman BR, O'Fallon WM, Palumbo PJ. Peripheral arterial disease, diabetes, and mortality. *Diabetes Care* 2004;27:2843-9.
37. Currie CJ, Morgan CL, Peters JR. The epidemiology and cost of inpatient care for peripheral vascular disease, infection, neuropathy, and ulceration in diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:42-8.
38. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2004;40:1158-65.
39. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999;20:344-53.
40. Cronenwett JL, Warner KG, Zelenock GB, Whitehouse WM, Jr, Graham LM, Lindenauer M, Stanley JC. Intermittent claudication. Current results of nonoperative management. *Arch Surg* 1984;119:430-6.
41. Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968–1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol – the Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1237-43.
42. Kannel WB, Shurtleff D. The Framingham Study. Cigarettes and the development of intermittent claudication. *Geriatrics* 1973;28:61-8.
43. Liedberg E, Persson BM. Age, diabetes and smoking in lower limb amputation for arterial occlusive disease. *Acta Orthop Scand* 1983;54:383-8.
44. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2000;160:2934-8.
45. Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent

- claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med Scand* 1987;221:253-60.
46. McGrath MA, Graham AR, Hill DA, Lord RS, Tracy GD. The natural history of chronic leg ischemia. *World J Surg* 1983;7:314-8.
47. Quick CR, Cotton LT. The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication. *Br J Surg* 1982;69 Suppl: S24-6.
48. Dagenais GR, Maurice S, Robitaille NM, Gingras S, Lupien PJ. Intermittent claudication in Quebec men from 1974-1986: the Quebec Cardiovascular Study. *Clin Invest Med* 1991;14:93-100.
49. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, Ruckley CV. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331-40.
50. Makin A, Lip GY, Silverman S, Beevers DG. Peripheral vascular disease and hypertension: a forgotten association? *J Hum Hypertens* 2001;15:447-54.
51. Viola F, Criqui M, Longoni A, Castiglioni C. Relation between risk factors and cardiovascular complications in patients with peripheral vascular disease. Results from the A.D.E.P. study. *Atherosclerosis* 1996;120:25-35.
52. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-24.
53. Ness J, Aronow WS, Newkirk E, McDanel D. Prevalence of symptomatic peripheral arterial disease, modifiable risk factors, and appropriate use of drugs in the treatment of peripheral arterial disease in older persons seen in a university general medicine clinic. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:255-7.
54. Newman AB, Tyrrell KS, Kuller LH. Mortality over four years in SHEP participants with a low ankle-arm index. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:1472-8.
55. Missouriis CG, Buckenham T, Cappuccio FP, MacGregor GA. Renal artery stenosis: a common and important problem in patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 1994;96:10-4.
56. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Laybourn C, Christoffersen JK, Norgaard H, et al. Prevalence of renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:83-5.
57. Bismuth J, Kofoed SC, Jensen AS, Sethi A, Sillesen H. Serum lipids act as inverse acute phase reactants and are falsely low in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2002;36:1005-10.
58. Kannel WB, Skinner JJ, Jr, Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study. *Circulation* 1970;41:875-83.
59. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvas-

tatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998;81:333-5.

60. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.

61. Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *Am J Cardiol* 2003;92:711-2.

62. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, Guerrini F, Ammataro T, Agricola E, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 2003;114:359-64.

63. Mohler ER, 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;108:1481-6.

64. O'Neil-Callahan K, Katsimaglis G, Tepper MR, Ryan J, Mosby C, Ioannidis JP, Danias PG. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:336-42.

65. Henke PK, Blackburn S, Proctor MC, Stevens J, Mukherjee D, Rajagopalan S, et al. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medications: effect on graft patency,

limb salvage, and mortality. *J Vasc Surg* 2004;39:357-65.

66. Ward RP, Leeper NJ, Kirkpatrick JN, Lang RM, Sorrentino MJ, Williams KA. The effect of preoperative statin therapy on cardiovascular outcomes in patients undergoing infrainguinal vascular surgery. *Int J Cardiol* 2005;104:264-8.

67. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.

68. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.

69. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.

70. Brattstrom L, Wilcken DE. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 2000;72:315-23.

71. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-77.

72. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-88.

73. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women

- > or = 62 years of age. *Am J Cardiol* 1994;74:64-5.
74. Hertzner NR. Fatal myocardial infarction following lower extremity revascularization. Two hundred seventy-three patients followed six to eleven postoperative years. *Ann Surg* 1981;193:492-8.
75. Ness J, Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1255-6.
76. Fowkes FG. Epidemiology of atherosclerotic arterial disease in the lower limbs. *Eur J Vasc Surg* 1988;2:283-91.
77. Mautner GC, Mautner SL, Roberts WC. Amounts of coronary arterial narrowing by atherosclerotic plaque at necropsy in patients with lower extremity amputation. *Am J Cardiol* 1992;70:1147-51.
78. Jelnes R, Gaardsting O, Hougaard Jensen K, Baekgaard N, Tonnesen KH, Schroeder T. Fate in intermittent claudication: outcome and risk factors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1137-40.
79. Schildkraut JM, Myers RH, Cupples LA, Kiely DK, Kannel WB. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1989;64:555-9.
80. Dormandy JA, Murray GD. The fate of the claudicant a prospective study of 1 969 claudicants. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:131-3.
81. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, Yusuf S. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004;25:17-24.
82. Long-term mortality and its predictors in patients with critical leg ischaemia. The I.C.A.I. Group (Gruppo di Studio dell'Ischemia Cronica Critica degli Arti Inferiori). The Study Group of Critical Chronic Ischemia of the Lower Extremities. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:91-5.
83. Barani J, Nilsson JA, Mattiasson I, Lindblad B, Gottsater A. Inflammatory mediators are associated with 1-year mortality in critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2005;42:75-80.
84. Wolfe J. Defining the outcome of critical ischaemia: a one year prospective study. *Br J Surg* 1986;73:321.
85. Jönsson B. On leg ischaemia: aspects on epidemiology and diagnostics. Linköping University Medical Dissertations No 884; 2005.
86. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-6.
87. Prevention av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med lipidreglerande läkemedel. Behandlingsrekommendationer. Information från Läkemedelsverket. Läkemedelsverket 2005;1:9-19.
88. Silagy T, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. In: *The Cochrane Library*. John Wiley & Sons Ltd: Chichester; 2002.

89. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
90. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
91. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, Lip GY, Tangelder M, Verhaeghe R. Anti-thrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:609S-26S.
92. Smith SC, Allen J, et al. AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2130-9.
93. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166-81.
94. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1-S10.
95. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
96. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
97. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
98. Nationella riktlinjer för vård och behandling vid diabetes mellitus. 1999; <http://www.sos.se>.
99. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations: standards of medical care. *Diabetes Care* 2006;29: Table 6.
100. Information från Läkemedelsverket. Läkemedelsverkets workshops – behandlingsrekommendationer 2006;3. <http://www.lakemedelsverket.se>.

101. DiabetologNytt. Medlemstidning för Svensk Förening för Diabetologi 2005;1. <http://www.diabetolognytt.se>.
102. SBU. Måttligt förhöjt blodtryck. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004. SBU-rapport nr 170.
103. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:713-20.
104. Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-92.
105. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
106. McDermott MM, Mandapat AL, Moates A, Albay M, Chiou E, Celic L, Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2157-62.
107. Mukherjee D, Lingam P, Chetcuti S, Grossman PM, Moscucci M, Luciano AE, Eagle KA. Missed opportunities to treat atherosclerosis in patients undergoing peripheral vascular interventions: insights from the University of Michigan Peripheral Vascular Disease Quality Improvement Initiative (PVD-QI2). *Circulation* 2002;106:1909-12.
108. Gottsäter A. Managing risk factors for atherosclerosis in critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:478-83.

1.4 Livskvalitet som effektmått vid handläggning av patienter med symtomgivande benartärsjukdom

Inledning

Traditionellt har effekten av behandling inom kärlkirurgi och endovaskulär intervention främst utvärderats med objektiva mått, som påvisar förändringar av patientens ankeltryck, gångsträcka och rekonstruktionens öppetstående. Dessa data ger värdefull information men de återger inte hur patienterna klarar sitt dagliga liv eller hur behandling påverkar deras livskvalitet, vilket ur ett patientperspektiv är viktigt. Det är också intressant att få kunskap om när i förhållande till en intervention som förbättringar uppstår och i vilken grad de blir bestående, vilket kan ha betydelse för rehabiliteringen. Ur ett vårdperspektiv är kunskap om typen av inskränkningar värdefull för den totala vårdplaneringen samt för planering av vilka kompletterande vårdinsatser som är nödvändiga utöver det kärlkirurgiska ingreppet.

De hälsopolitiska målen i WHO:s strategi ”Hälsa för alla i Sverige år 2000” [1] har ökat behovet av självskattningsinstrument som inkluderar funktionsförmåga och psykiskt välbefinnande. Idag används och utvecklas allt fler instrument för att mäta och återge en persons livskvalitet. Dessa mått kan användas för att utvärdera behandlingseffekter vid svåra och kroniska tillstånd, såsom vid symtomgivande benartärsjukdom i benen. När behandling förlänger liv men inte höjer livskvaliteten eller när behandling inte förlänger liv men ökar livskvaliteten har livskvalitetsmått emellertid en alldeles särskilt viktig funktion att fylla. Detta uttrycks även i TASC-rapporten [2] och The Trans-Atlantic Conference on clinical trial guidelines in PAOD (Peripheral arterial occlusive disease) [3], där man betonar behovet av att inkludera generella och sjukdoms-specifika instrument som ett komplement till den traditionella utvärderingen för att optimalt bedöma effekten.

Livskvalitet – begrepp och definitioner

Intresset för att mäta funktionell hälsa och hälsorelaterad livskvalitet har länge varit stort. Allmän hälsa eller funktionsförmåga återger inte ensamt det multidimensionella begreppet livskvalitet. Termen livskvalitet är komplex. Själva begreppet anknyter till livstillfredsställelse och välbefinnande och anger något som är viktigt i en persons liv utifrån den egna upplevelsen. Hälsa och sjukdom kan ses som fenomen som påverkar personens handlingsförmåga. Förändringar i en persons liv kan då påverka upplevelsen av behov, förväntningar, fysisk och psykisk funktionsförmåga, relationer till andra och samhället. Hälsorelaterad livskvalitet däremot anger en mer avgränsad definition och kan uttryckas som nedsatt funktionsförmåga pga sjukdom eller konsekvenser av en behandling [4]. Ledande forskare har till viss del enats om att ett visst antal komponenter, som då främst rör det dagliga livet, bör inkluderas i livskvalitetsinstrumenten (Tabell 1.4.1) [5].

Tidigare forskning som undersökt livskvaliteten hos patienter med benartärsjukdom har bl a visat att [6–11]:

- patienter med kärlförändringar i benen har försämrad livskvalitet jämfört med en normalpopulation
- graden av försämrad livskvalitet är relaterad till sjukdomsgrad
- en cirkulatoriskt lyckad intervention leder till en förbättrad livskvalitet
- det finns endast ett svagt samband mellan traditionella mätmetoder som ankeltryck och gångsträcka och patientens livskvalitet.

Metoder för att mäta livskvalitet

Livskvaliteten kan utvärderas med två olika typer av instrument, generella och sjukdomsspecifika. Livskvalitetsinstrument som redovisas i denna rapport finns beskrivna i Tabell 1.4.2 och 1.4.3. Fördelen med generella instrument är att de omfattar flera olika aspekter och att de kan användas i en vidare population. Däremot anses dessa instrument vara mindre känsliga för att fånga upp små men kliniskt viktiga effekter av behandling, därför att de inte har sitt fokus på den specifika patientgruppens problem. Short Form 36 (SF-36) [12], Nottingham Health

Profile (NHP) [13], Sickness Impact Profile (SIP) [14] och EuroQoL (EQ-5D) [15] är exempel på några vanliga generella instrument som använts i kliniska studier inom kärlkirurgin.

Det viktigaste kriteriet för ett sjukdomsspecifikt instrument är hur bra det förmår att täcka väsentliga livskvalitetsaspekter som är bundna till den specifika patientgruppens problem. Claudication Scale (CLAU-S) är ett av de första sjukdomsspecifika instrument som utvecklats för patienter med claudicatio [16]. Instrumentet har därefter förbättrats och anses nu ha god validitet och reliabilitet med förmåga att även skilja patientens livskvalitet med hänsyn till sjukdomsgrad [17,18]. Walking Impairment Questionnaire (WIQ) är en skala som främst omfattar frågor som rör gångförmågan men utvärderar däremot inte hur detta påverkar patientens dagliga liv [19]. Vascular Quality of Life Questionnaire (VascQoL) konstruerades vid King's College Hospital i London och är ett sjukdomsspecifikt instrument som kan användas till hela patientgruppen med benartärsjukdom, dvs både till patienter med claudicatio och kritisk ischemi [20]. I en multicenterstudie visade de Vries och medarbetare att instrumentet var lika sensitivt att påvisa skillnader i livskvalitet avseende sjukdomsgrad som SF-36 och EQ-5D [21]. Däremot var VascQoL bäst när det gällde att identifiera både små och stora förändringar efter intervention. Även en annan studie visar att VascQoL är bättre på att identifiera kliniska förbättringar hos patienter med claudicatio jämfört med CLAU-S och SIP_{IC} [22]. Sickness Impact Profile – Intermittent Claudication (SIP_{IC})-formuläret [23] utgår från det generella SIP-instrumentet och har i sin helhet använts i en randomiserad studie för att utvärdera förändringar i patienternas livskvalitet efter en kirurgisk behandling eller gångträning [24]. En negativ faktor är dock att den sjukdomsspecifika delen inte är separat validerad. The Intermittent Claudication Questionnaire(ICQ)-skalan är relativt ny men har visats ha god validitet och reliabilitet med jämförbara dimensioner i SF-36 och WIQ [25]. Instrumentet anses vara sensitivt att påvisa förändringar efter en endovaskulär behandling vid stabil claudicatio. Skalan har även använts för att utvärdera effekten efter en konservativ behandling [26]. The Peripheral Artery Questionnaire(PAQ)-skalan är också relativt ny men har visat god validitet, reliabilitet och sensitivitet i ett mindre urval när avsikten varit att identifiera effekter efter endovaskulär behandling vid benartärsjukdom [27].

Kvalitetsbedömning

Livskvalitetsmått, generella såväl som sjukdomsspecifika, är mångdimensionella, kvantitativa och uppbyggda utifrån olika psykometriska begrepp som sedan tillsammans bildar skalor, profiler eller index. För att kunna kritiskt värdera och tolka livskvalitetsdata och för att få en uppfattning om instrumentets användbarhet i klinisk verksamhet har instrumentets psykometriska egenskaper stor betydelse. Medical Outcomes Trust (MOT) är en organisation som garanterar tillgängligheten av goda resultatmått inom hälsorelaterad livskvalitetsforskning. Syftet har varit att tillgängliga mätinstrument ska uppfylla särskilda krav på psykometrisk kvalitet. Tabell 1.4.4 sammanfattar en mer ingående beskrivning av analyskriterier enligt MOT. När det gäller instrumentets reliabilitet krävs ett α -värde på $>0,70$. Om skalan innehåller mer än tio frågor bör α -värdet vara $>0,80$. Vid upprepade mätningar är det önskvärt med en korrelation på $>0,70$ (Pearson r). Instrumentets validitet kan dels testas utifrån dess innehåll, dvs att instrumentet täcker områden som är relevanta för patientgruppen (intervjua patienter), dels utifrån instrumentets begrepp. Man undersöker om det finns en förväntad korrelation mellan jämförbara områden i andra instrument, dvs en hög korrelation mellan $0,30-0,70$ (konvergent validitet) eller låg korrelation $<0,30$ (diskriminant validitet). Den kriterierelaterade validiteten prövas genom att jämföra med ett etablerat instrument, referensmetod, dvs om det finns en förväntad korrelation ($0,30-0,70$). Ett annat viktigt kriterium vid klinisk forskning är responsivitet, dvs har instrumentet förmåga att identifiera förändringar i livskvaliteten över tid.

Svårigheter att mäta livskvalitet och kliniskt meningsfulla förändringar

Många forskare anser att det finns vissa tolkningsproblem med de existerande livskvalitetsinstrumenten, som gör det svårt att mäta och utvärdera behandlingseffekter. För det första så mäter inte instrumenten utifrån den enskilde patientens perspektiv, dvs frågorna uttrycker inte nödvändigtvis vad patienten identifierar som livskvalitet. Detta i sin tur leder till att det heller inte finns någon referensmetod. För det andra så tenderar en del instrument att antingen visa en total summa (EQ-5D) eller visa flera olika delskalor (SF-36, NHP) vilket innebär att mätresultaten blir svåra

att jämföra. Dessutom uppfyller instrumenten sällan kraven på en enhetlig skalnivå, vilket också innebär att effekten efter behandling i olika studier blir svåra att jämföra. Dessa tolkningsproblem har mer ingående beskrivits av Murphy [28] och Mehta och medarbetare [29].

Dessutom behöver en statistiskt signifikant förändring inte heller innebära en kliniskt meningsfull förändring för patienten. Därför har man i en del studier inom kärlkirurgin även beräknat effektstorlek för att komplettera styrkan i evidensen samtidigt som man använt livskvalitetsmått kopplat till de traditionella mätmetoderna. Dessa studier har visat god effektstorlek ($>0,80$) i dimensionerna fysisk rörlighet, energi och socialt umgänge hos patienter med olika grad av ischemi i benen ett år efter en cirkulatoriskt lyckad behandling [6,30]. Effektstorleken kan man få fram genom att beräkna skillnaden mellan medianvärdet före och efter behandling, dividerat med standardavvikelsen från basnivå [31]. Cohen definierar en effektstorlek på 0,20 som liten, 0,50 som moderat och $\geq 0,80$ som stor [32]. Fördelen med att beräkna effektstorlek är att den visar den kliniskt meningsfulla förändring för patienten oberoende av vilket livskvalitetsinstrument man använder.

Sammanfattning

Mätningar av patientens livskvalitet vid kärlintervention har en relativt kort historia. Detta har lett till ett ökat intresse för att utveckla mer kliniskt användbara instrument samtidigt som man insett svårigheten med att använda livskvalitet som ett slutresultat i klinisk verksamhet. Betydelsen av att använda livskvalitet som effektmått vid symtomgivande benartärsjukdom kan vara att:

- få mer patientbaserad information
- påvisa hur sjukdomen inverkar på dagligt liv och livssituation
- identifiera sjukdomens svårighetsgrad, dysfunktion och specifika symtom
- påvisa effekter, jämföra olika behandlingsinsatser och följa förändringar över tid
- kunna prediktera potentiellt ”sårbara” patienter, dvs patienter med större vårdbehov.

Sammanfattningsvis kan man säga att en lyckad behandling vid benartärsjukdom är multidimensionell. Därför kan det vara meningsfullt att använda ett eller flera sjukdomsspecifika instrument tillsammans med ett generiskt instrument och då som ett komplement till de traditionella mätmetoderna (Tabell 1.4.2 och 1.4.3). SF-36 [12], NHP [13] och SIP [14] är exempel på generiska instrument som använts i flera kliniska studier inom kärlkirurgin. SF-36 anses vara det bäst evaluerade och mest använda instrumentet till patienter med både claudicatio och kritisk ischemi. Idag finns det ett flertal sjukdomsspecifika instrument som anses ha god validitet och reliabilitet och som är sensitiva avseende effekterna av behandling över tid. Fastän det inte finns någon referensmetod anses CLAU-S [16] och VascQoL [20] vara de bäst utvärderade skalorna till patienter med claudicatio. Till patienter med kritisk ischemi finns det däremot enbart två sjukdomsspecifika instrument, VascQoL [20] och PAQ [27], men dessa instrument är relativt nya och därför inte tillräckligt prövade. Oavsett val av instrument visar en studie att de sjukdomsspecifika instrumenten är bättre på att identifiera kliniska förändringar efter intervention än de generella instrumenten [22]. Dessutom visar flera kliniska studier att korrelation mellan ankeltryck och upplevd livskvalitet är svag, vilket indikerar att en försämrad gångförmåga har större påverkan på patientens livskvalitet än en försämrad cirkulation i benen [8,11,22]. För att använda livskvalitet som ett effektmått vid handläggning av patienter med benartärsjukdom behövs mer kunskap om hur man ska tolka fyndens kliniska relevans och mer kunskap om hur patienten mår. För att få en djupare förståelse av hur det är att leva med en kronisk benartärsjukdom och hur det påverkar det dagliga livet har även kvalitativa studier gjorts [33]. Kvalitativ forskning handlar om att beskriva olika fenomen eller upplevelser som genom tolkningar kan generera teorier om och hypoteser kring fenomenet av intresse. Sammantaget visade dessa studier tydligt att kärlkirurgiska behandlingar har positiva långtidseffekter men att det samtidigt är nödvändigt för patienterna att vara väl medvetna om och utveckla strategier som kan underlätta livet med att ha en kronisk sjukdom, dvs att bli bättre men inte botad, att återta kontrollen över livet och att omvärdera vad som betyder något i livet. Studierna visade också att de instrument som existerar idag inte är avsedda för att spegla viktiga konsekvenser av sjukdomen såsom social isolering och emotionell påverkan.

Tabell 1.4.1 Komponenter som kan ingå i livskvalitetsmätningar.

| Komponenter | Definition |
|--|--|
| Generella instrument | |
| Fysisk funktion | Personlig skötsel, hushållsarbete, rörlighet, allmäntillstånd, smärta, aktivitetsnivå/välbefinnande |
| Psykisk–emotionell funktion | Stämningsläge/välbefinnande, energi, vitalitet, spänning, ångest, depression, sömn |
| Psykisk–kognitiv funktion | Uppmärksamhet, koncentration, minne, bedömningsförmåga, kommunikation |
| Social funktion | Socialt umgänge/välbefinnande inom och utom hemmet, social aktivitet, sexualitet, rollfunktion (arbete i och utanför hemmet), fritidsaktivitet |
| Hälsobedömning | Globala skattningar |
| Tillfredsställelse med livssituationen | Globala skattningar |
| Sjukdomsspecifika instrument | Sjukdomssymtom, bieffekter av behandling |

Tabell 1.4.2 Hälsorelaterad livskvalitet – vanliga generella och specifika instrument vid symtomgivande benartärsjukdom.

Förkortningar

Generella

SF-36 Short Form 36 Health Survey [12]
Svensk version [34]

NHP Nottingham Health Profile [13]
Svensk version [35]

SIP Sickness Impact Profile [14]
Svensk version [36]

EQ-5D EuroQoL [15]
Svensk version [37]

Sjukdomsspecifika

WIQ Walking Impairment Questionnaire [19]
Engelska

CLAU-S Claudication Scale [16]
Engelska

ICQ Intermittent Claudication Questionnaire [25]
Engelska

SIP_{IC} Sickness Impact Profile – Intermittent Claudication [23]
Engelska + svenska [38]

VascQoL Vascular Quality of Life Questionnaire [20]
Engelska

PAQ Peripheral Artery Questionnaire [27]
Engelska

Tabell 1.4.3 Hälsorelaterad livskvalitet – begrepp och vanliga instrument vid symtomgivande benartärsjukdom.

| Instrument | Värde | Begrepp |
|--------------------------|--------------|--|
| Generella | | |
| SF-36 | 36 (100–0)* | Fysisk hälsokomponent: Fysisk funktion, rollfunktion/ fysiska begränsningar, smärta, allmän hälsa. Psykisk hälsokomponent: Vitalitet, social funktion, rollfunktion/ känslomässiga begränsningar, psykiskt välbefinnande |
| NHP | 38 (0–100)* | Energi, smärta, emotionella reaktioner, sömn, social isolering, fysisk rörlighet. Förvärsarbete, hushållsarbete, familjeliv, socialt umgänge, sexualliv, fritid och semester |
| SIP | 136 | Fysisk dimension: Gång, rörlighet, personlig skötsel. Fristående: Hushållsarbete, sömn/vila, fritid/rekreation, arbete, födointag. Psykosocial dimension: Social interaktion, psykisk balans, koncentration, kommunikation |
| EQ-5D | 6 (1,0–0,5)* | Rörlighet, dagliga sysslor, aktivitet, smärta och besvär, oro och depression, generell hälsostatus |
| Sjukdomsspecifika | | |
| WIQ (IC) | 22 (100–0)* | Symtom/besvär, gångsträcka, gånghastighet, gång i trappor |
| CLAU-S (IC) | 47 (100–0)* | Dagligt liv, smärta, socialt liv, specifika frågor som rör komplikationer av sjukdom och behandling, psykisk balans |
| ICQ (IC) | 16 (0–100)* | Smärtans svårighetsgrad, gångsvårigheter, gångsträcka, gånghastighet, hur det påverkar arbete, socialt liv och rekreation |
| SIP _{IC} (IC) | 12 (0–12)* | Gångsvårighet, dagligt liv, social funktion, rörlighet, psykisk balans, sömn och vila |
| VascQoL (IC och CLI) | 25 (7–1)* | Smärta, aktivitet, sociala och emotionella konsekvenser |
| PAQ (IC och CLI) | 20 (100–0)* | Fysisk begränsning, symtom, allmän hälsa, social funktion, välbefinnande efter behandling |

* Bästa värde/sämsta värde.

CLI = Critical limb ischemia; IC = Intermittent claudication

Tabell 1.4.4 Psykometriska begrepp och definitioner som ett livskvalitetsinstrument bör utvärdera.

| | |
|------------------------|--|
| Reliabilitet | Är värdena stabila i förhållande till en klinisk signifikant förändring? Intern överensstämmelse mellan frågorna (Cronbachs α) Reproducerbarhet (test–retest) |
| Validitet | Mäter instrumentet vad det avser att mäta? Innehållsrelaterad (täckande, acceptabelt för patienten, relevant för kliniken) Begreppsrelaterad (konvergent och diskriminant: "multitrait, multitrait-multimethod analysis") Kriterierelaterad (samtidig eller prediktiv: "known groups, known events analysis") |
| Responsivitet | Visar värdena förväntade kliniska förbättringar eller kliniska försämringar? Känslighet för kliniska förändringar (effektstorlekar; "effect size") Tröskelvärde (betydelsefull skillnad: "minimal important difference") |
| Tolkningsbarhet | Mäter instrumentet alla aspekter av hälsa och/eller funktion som är viktiga för dessa patienter? Norm- och referensvärden (patient- och generella populationer) "Number needed to treat" |
| Genomförbarhet | Belastning för patienten (företrädesvis självskattning) Administrativa krav (intervju, kortversion) |
| Tillämpbarhet | Översättning/anpassning (begrepps- och språklig ekvivalens) Psykometrisk kvalitet (jämförbar med originalinstrument) |

Referenser

1. Lindberg E. Hälsa för alla i Sverige år 2000. Ett brett begrepp på hälsan. Stockholm: SoS-rapport 1989;8; 2000.
2. Dormandy J, Rutherford R. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19 Suppl A:1-244.
3. Labs KH, Dormandy JA, Jaeger KA, Stuerzebecher C, Hiatt WR. Trans-atlantic conference on clinical trial guidelines in PAOD (Peripheral arterial occlusive disease) clinical trial methodology. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;18:253-65.
4. Fayers P, Machin D. Quality of Life, assessment, analysis and interpretation. John Wiley & Sons Ltd: Chichester, 2001;50-84.
5. WHO. International classification of impairments, disabilities and handicaps. A manual of classification relating to the consequences of disease. World Health Organization, Geneva; 1980.
6. Chetter IC, Spark JI, Scott DJ, Kent PJ, Berridge DC, Kester RC. Prospective analysis of quality of life in patients following infrainguinal reconstruction for chronic critical ischaemia. *Br J Surg* 1998;85:951-5.
7. Chetter IC, Spark JI, Scott DJ, Kester RC. Does angioplasty improve the quality of life for claudicants? A prospective study. *Ann Vasc Surg* 1999;13:93-103.
8. Feinglass J, McCarthy WJ, Slavensky R, Manheim LM, Martin GJ. Effect of lower extremity blood pressure on physical functioning in patients who have intermittent claudication. The Chicago Claudication Outcomes Research Group. *J Vasc Surg* 1996;24:503-11; discussion 11-2.
9. Klevsgard R, Hallberg IR, Risberg B, Thomsen MB. Quality of life associated with varying degrees of chronic lower limb ischaemia: comparison with a healthy sample. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17:319-25.
10. Klevsgard R, Hallberg IR, Risberg B, Thomsen MB. The effects of successful intervention on quality of life in patients with varying degrees of lower-limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:238-45.
11. Long J, Modrall JG, Parker BJ, Swann A, Welborn MB, 3rd, Anthony T. Correlation between ankle-brachial index, symptoms, and health-related quality of life in patients with peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 2004;39:723-7.
12. Ware JE, Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
13. Hunt SM, McEwen J. The development of a subjective health indicator. *Social Health Illn* 1980;2:231-46.
14. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981;19:787-805.
15. Dolan P. Modeling valuations for Euro-Qol health states. *Med Care* 1997;35:1095-108.

16. Finger T, Kirchberger I, Dietze S, van Laak H, Comte S. Assessing the quality of life of patients with intermittent claudication; psychometric properties of the claudication Scale (CLAU-S). *Qual Life Res* 1995;4:122-7.
17. Spengel F, Brown T, Dietze S, Kirchberger I, Comte S. The Claudication Scale (CLAU-S). A new disease-specific quality of life instrument in intermittent claudication. *Disease management and Health Outcomes* 1997;2:65-70.
18. Spengel FA, Lehert P, Dietze S. A statistical consideration of CLAU-S: a disease specific questionnaire for the assessment of quality of life in patients with intermittent claudication. *VASA* 1998;27:253.
19. McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, Martin GJ, Criqui MH, Greenland P. Measurement of walking endurance and walking velocity with questionnaire: validation of the walking impairment questionnaire in men and women with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1998;28:1072-81.
20. Morgan MB, Crayford T, Murrin B, Fraser SC. Developing the Vascular Quality of Life Questionnaire: a new disease-specific quality of life measure for use in lower limb ischemia. *J Vasc Surg* 2001;33:679-87.
21. de Vries M, Ouwendijk R, Kessels AG, de Haan MW, Flobbe K, Hunink MG, et al. Comparison of generic and disease-specific questionnaires for the assessment of quality of life in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2005;41:261-8.
22. Mehta T, Venkata Subramaniam A, Chetter I, McCollum P. Assessing the validity and responsiveness of disease-specific quality of life instruments in intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:46-52.
23. Bergner M, Bobbitt RA, Kressel S, Pollard WE, Gilson BS, Morris JR. The sickness impact profile: conceptual formulation and methodology for the development of a health status measure. *Int J Health Serv* 1976;6:393-415.
24. Taft C, Karlsson J, Gelin J, Jivegard L, Sandstrom R, Arfvidsson B, et al. Treatment efficacy of intermittent claudication by invasive therapy, supervised physical exercise training compared to no treatment in unselected randomised patients II: one-year results of health-related quality of life. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;22:114-23.
25. Chong PF, Garratt AM, Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH. The intermittent claudication questionnaire: a patient-assessed condition-specific health outcome measure. *J Vasc Surg* 2002;36:764-71; discussion 863-4.
26. Cheertham DR, Burgess L, Ellis M, Williams A, Greenhalgh RM, Davies AH. Does supervised exercise offer adjuvant benefit over exercise advice alone for the treatment of intermittent claudication? A randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:17-23.
27. Spertus J, Jones P, Poler S, Rocha-Singh K. The peripheral artery questionnaire: a new disease-specific health status

- measure for patients with peripheral arterial disease. *Am Heart J* 2004;147:301-8.
28. Murphy TP. Medical outcomes studies in peripheral vascular disease. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:879-89.
29. Mehta T, Venkata Subramaniam A, Chetter I, McCollum P. Disease-specific quality of life assessment in intermittent claudication: review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:202-8.
30. Klevsgard R, Risberg BO, Thomsen MB, Hallberg IR. A 1-year follow-up quality of life study after hemodynamically successful or unsuccessful surgical revascularization of lower limb ischemia. *J Vasc Surg* 2001;33:114-22.
31. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care* 1989;27:S178-89.
32. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. Academic Press, New York, 1977;8.
33. Wann-Hansson C. *Living with Peripheral Arterial Disease. Quality of life and the patients' view of meaning*. Department of Health Sciences, Faculty of Medicine, Lund University, Sweden. Bulletin No 19 from the Unit of Caring Sciences (avhandling); 2005.
34. Sullivan M, Karlsson J, Ware JE, Jr. The Swedish SF-36 Health Survey – I. Evaluation of data quality, scaling assumptions, reliability and construct validity across general populations in Sweden. *Soc Sci Med* 1995;41:1349-58.
35. Wiklund I. The Nottingham Health Profile – a measure of health-related quality of life. *Scand J Prim Health Care Suppl* 1990;1:15-8.
36. Sullivan M, Ahlmen M, Archenholtz B, Svensson G. Measuring health in rheumatic disorders by means of a Swedish version of the sickness impact profile. Results from a population study. *Scand J Rheumatol* 1986;15:193-200.
37. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy* 1990;16:199-208.
38. Arfvidsson B, Karlsson J, Dahllof AG, Lundholm K, Sullivan M. The impact of intermittent claudication on quality of life evaluated by the Sickness Impact Profile technique. *Eur J Clin Invest* 1993;23:741-5.

1.5 Svensk praxis vid diagnostik och handläggning

För att få en uppfattning om hur patienter med benartärsjukdom handläggs i vårt land har tre praxisstudier initierats av SBU:s projektgrupp. Studien av de tre primärvårdsområdena utfördes med benäget bistånd från kollegorna Jan Hasselström, Storreretens vårdcentral, Stockholms län och Rut Öien, Lyckeby vårdcentral, Blekinge län [1].

Förekomst och omhändertagande av patienter med benartärsjukdom inom tre primärvårdsområden

Primärvården är vanligtvis den första vårdnivån dit patienter med symtom från benen söker. Det finns hittills inte beskrivet hur vanlig benartärsjukdom är i en primärvårdspopulation, hur primärvården utreder benartärsjukdom eller vilken behandling som ordineras. För att öka kunskapen om dessa tre frågor har vi genomfört en praxisstudie i tre primärvårdsområden i landet.

Studien omfattade Blekinge län, Sydvästra läkemedelskommitténs område i Stockholms län samt Skellefteå och Umeå sjukvårdsdistrikt i Västerbottens län. Med hjälp av sökning i datoriserade journalsystem för primärvården identifierades alla personer som besökt läkare och diagnostiserats enligt ICD-10 med diagnoserna I739P (perifer vaskulär sjukdom UNS) eller I77-P (sjukdom i artärer, arterioler och kapillärer UNS), under perioden 1 oktober 2003 till 30 september 2004 (Tabell 1.5.1). Diagnoskoden I739P inrymmer claudicatio intermittens medan kritisk extremitetsischemi saknar en relevant diagnoskod i ICD-10. I Tabell 1.5.1 redovisas även andelen läkarbesök där diagnos registrerats. Vid datasökningen noterades ålder, kön, rökning och förekomst av diabetes.

Journalerna på de patienter som uppfyllde diagnoskriterierna studerades med avseende på hur länge patienten haft sjukdomen, vilka anamnestiska uppgifter och kliniska fynd i status som utgjorde underlag för diagnosen, vilken behandling patienten erhållit i form av rådgivning, kirurgisk eller endovaskulär intervention eller läkemedelsförskrivning. Vidare noterades förekomst av angina pectoris, kardiovaskulär sjukdom (hjärtinfarkt eller stroke) eller död under studieåret.

Undersökningen omfattade totalt 572 patienter i ett befolkningsunderlag motsvarande cirka 500 000 individer. Som framgår av Tabell 1.5.1a utgjorde patienter med benartärsjukdom sammanlagt drygt 1 promille av samtliga läkarbesök. Skillnader mellan de tre studieområdena var marginella. Könsfördelningen var i stort sett jämn (Tabell 1.5.1b). En tredjedel (34 procent) av patienterna uppgavs vara rökare och en fjärdedel (25 procent) hade diabetes. Andelen män med diabetes (31 procent) var påtagligt högre än andelen kvinnor (19 procent) medan det var en jämn könsfördelning bland rökarna. Västerbotten hade högre andel rökare jämfört med Stockholm och Blekinge, medan Stockholm och Blekinge hade högre andel patienter med diabetes jämfört med Västerbotten. En tredjedel (32 procent) av patienterna hade angina pectoris, var tionde (11 procent) hade haft hjärtinfarkt eller slaganfall och knappt 10 procent hade avlidit under året (Tabell 1.5.2). Närmare hälften (46 procent) av patienterna var tidigare utredda för benartärsjukdom, och knappt var femte patient (19 procent) hade tidigare genomgått någon form av artärrekonstruktion i benen. Vad gäller tidigare utredning och åtgärd förelåg regionala skillnader med den största differensen mellan Stockholm och Västerbotten. I Stockholm var drygt hälften (58 procent) tidigare utredda för benartärsjukdom och en fjärdedel (24 procent) var opererade i benen medan motsvarande siffror för Västerbotten var 27 procent och 14 procent. Förekomsten av ischemiska sår var relativt jämn i landet (omkring 20 procent).

I drygt hälften (55 procent) av journalerna fanns uppgifter om gångsträcka (Tabell 1.5.2). Den vanligaste undersökningen var palpation av perifera pulsar (73 procent av fallen), följt av beräkning av ankelbrakialindex (52 procent). Blekinge utmärkte sig genom att fler patienter undersökts med perifera pulsar (86 procent) och ankelbrakialindex (70 procent) jämfört med Stockholm och Västerbotten.

Knappt två tredjedelar av patienterna hade noterats få information om gångträning och rökstopp. Denna uppgift var vanligast i Stockholm (83 procent) medan uppgiften återfanns i mindre än hälften av journalerna i Blekinge (40 procent). Förskrivningen av trombocythämmande och lipidsänkande läkemedel var jämnt fördelad i landet. Tre av fyra patienter hade fått trombocythämmare medan knappt hälften (44 procent) fått lipidsänkande medicinering. Därutöver hade drygt en tredjedel

av patienterna med benartärsjukdom smärtlindrande medicinering, men det är oklart om förskrivningen enbart föranletts av ischemiska smärtor i benen.

En hög andel (61 procent) hade remitterats under året med stora variationer mellan primärvårdsområdena med Västerbotten med den högsta remissfrekvensen (72 procent) och den lägsta i Blekinge (49 procent).

Kommentar av praxisundersökning i primärvården

Denna praxisstudie visar att patienter med diagnosen benartärsjukdom utgör en ytterst liten andel, cirka 1/1 000 individer, inom primärvården. Det innebär att en primärvårdsläkare har 3–4 patienter med benartärsjukdom i ett befolkningsunderlag på 2 000 personer och sannolikt söker inte dessa 3–4 personer sjukvården årligen såvida de inte har en annan komplicerande sjukdom. Denna ringa andel står i skarp kontrast till rapporter om att förekomsten av nedsatt cirkulation i benen uppgår till 20–29 procent i en vuxen befolkning och att cirka 5 procent har symtom [2,3,4].

Orsakerna till denna diskrepans kan vara flera. Symtomen kan vara okarakteristiska. Patienten kan tolka symtomen som ”normalt åldrande”. Patienterna nedprioriterar symtomen i förhållande till andra, mer påtagliga krämpor – de är ofta multisjuka. Läkaren sätter inte benartärsjukdom som bidiagnos om annan symtomatologi dominerar. Sammantaget är benartärsjukdom sannolikt underdiagnostiserad i svensk primärvård men även en fördubbling av förekomsten skulle inte nämnvärt förändra bilden av att benartärsjukdom är ovanlig i en primärvårdspopulation.

Såväl uppskattning av gångsträcka som palpation av perifera pulsar saknades ofta. I en minoritet av fallen hade ankelbrakialindex beräknats. Blekinge utmärkte sig positivt genom en hög andel undersökta med adekvata mätningar på vårdcentralerna. En förklaring kan vara att man under en längre tid haft en speciell sår-mottagning inom primärvården i Blekinge, vilket sannolikt höjt standarden på undersökningarna. Med en förhållandevis ringa utbildningsinsats borde mätning av ankeltryck kunna införas i primärvården.

Det förelåg en stor skillnad mellan Stockholm och Blekinge i fråga om uppgifter om information i journalerna, dvs rökstopp och gångträning. En förklaring skulle kunna vara olika traditioner om hur man dokumenterar den rådgivning man givit, men det kan också bero på en faktisk skillnad. Studien visar också på en skillnad mellan primärvårdsområden i andelen patienter med benartärsjukdom vilka genomgått kärlkirurgisk eller endovaskulär kateterburen intervention. Det är sannolikt en avspeglning av den skillnad som föreligger i behandlingstraditioner och tillgång till kärlkirurgiska specialister mellan olika kliniker i landet. Andelen patienter med ischemiska sår utgjorde en relativt stor grupp (cirka 20 procent), men omhändertagandet av dessa patienter verkar ha varit adekvat med smärtlindring och operation.

Patienterna med benartärsjukdom var klart underbehandlade med såväl trombocythämmande som än mer med lipidsänkande farmaka.

En intressant fråga är huruvida patienter med benartärsjukdom når rätt vårdnivå. I vår studie hade en hög andel av patienterna remitterats för vidare utredning och diagnostik samt för ställningstagande till eventuell intervention. Patienter med kritisk ischemi hade i hög utsträckning varit föremål för utredning och i många fall även opererats eller åtgärdats endovaskulärt.

Remissflöden till specialmottagningar samt användning av fysiologiska mätmetoder

Under en 4–5 veckors period våren 2004 registrerades samtliga inkommande remisser till kärilmottagningarna vid sjukhusen i Karlskrona, Malmö, Stockholm (Karolinska Universitetssjukhuset Solna och Huddinge, Södersjukhuset) och Uppsala [5].

Remisserna bedömdes med avseende på möjligheten att utifrån anamnes och status göra en tidsprioritering för besök på kärilmottagningen samt huruvida ytterligare kärlundersökning förutom rent klinisk hade utförts innan remissen skickades. Handläggningstider kartlades från remiss till remissbedömning samt från remiss till besök på mottagningen. Vidare registrerades vilket beslut som togs om fortsatt handläggning efter

besöket på kärlmottagningen. Den slutgiltiga diagnosen som fastställdes eller åtgärder som initierades vid mottagningsbesöket registrerades.

Frånsett längre väntetider till mottagningsbesök i Uppsala förelåg inga större skillnader mellan sjukhusen. Resultaten från alla mottagningarna redovisas därför tillsammans.

Till de sex kärlmottagningarna registrerades 188 inkommande remisser. Patienternas (95 kvinnor och 93 män) medianålder var 75 år (25–95 år). Mediantiden från datering av remissen till bedömning och prioritering vid kärlmottagningen var sju dagar (1 dag–3 månader). Mediantiden från utfärdande av remiss till patientbesök på mottagningen var 1 månad (6 dagar–8 månader). I Tabell 1.5.3 visas hur den information som framkom av remissen bedömdes av den läkare som ansvarade för remiss-hanteringen på kärlmottagningen. Knappt två tredjedelar (62 procent) av remisserna innehöll uppgifter som möjliggjorde en tidsmässig inplanering av mottagningsbesöket. Av remisserna kom 92 (49 procent) från allmänläkare, 32 (17 procent) från medicinare, 11 (6 procent) från ortopedier, 8 (4 procent) från kirurger och 45 (24 procent) från övriga.

Vid besöket på kärlmottagningen kompletterades den kliniska bedömningen med tryckmätning för bestämning av ankelbrakialindex vid 90 tillfällen (48 procent) och med en duplexundersökning vid 22 tillfällen (12 procent).

Tabell 1.5.4 visar vilken åtgärd som initierades efter bedömning vid besöket på mottagningen. Här har inte tagits hänsyn till att den fortsatta utredningen ofta sker stegvis. Listan omfattar endast nästa ur patientens synvinkel större och relevanta åtgärd. Med ledning av den kliniska bedömningen på mottagningen, ofta i kombination med ankeltrycksmätning och ibland med duplexundersökning, kunde hälften av patienterna återgå till inremitterande läkare.

Tabell 1.5.5 visar slutgiltig diagnos, som i flertalet fall kunde ställas efter mottagningsbesöket. Någon form av arteriell cirkulationsrubning bedömdes föreligga hos 142 patienter (76 procent). Sju individer hade venös insufficiens. Av 70 patienter med den slutgiltiga diagnosen claudicatio intermittens var detta frågeställningen på 66 remisser, vilket mot-

svarar en sensitivitet på 94 procent. Av 86 patienter med frågeställningen claudicatio fick 66 denna slutdiagnos, dvs ett positivt prediktivt värde på 77 procent. Hos 35 patienter (19 procent) blev den slutgiltiga diagnosen en annan än vaskulär sjukdom.

En enkät utsändes även till landets fysiologkliniker för att kartlägga omfattningen av fysiologiska undersökningar vid benartärsjukdom under 2003. Svar inkom från 24 av de 25 klinikerna (Sunderbyns sjukhus saknas men där utfördes endast få undersökningar). Resultatet framgår av Tabell 1.5.6.

Ankeltrycksmätning, duplexundersökningar och tåtrycksmätning gjordes på de flesta klinikerna, medan övriga metoder användes mer undantagsvis. Ankeltrycksmätning utfördes på alla kliniker. Detta är en undersökning som varje kliniker med kärllintresse och personal på kärllinriktade avdelningar utför själva. Den ingår normalt som del av ett kärllstatus vid benartärsjukdom. De dryga 11 000 mätningarna i tabellen är endast de som utförts på fysiologiska kliniker.

Kommentar av praxisstudie av handläggning av remisser vid specialistmottagningar

Av de 36 patienter som fick diagnosen kritisk ischemi blev 24 (67 procent) åtgärdade med endovaskulär eller öppen kärllrekonstruktion. Emellertid kan fler ha åtgärdats senare eftersom den här kartläggningen endast inkluderar handläggning i samband med besöket på kärllmottagningen, då beslut togs om diagnos, fortsatt utredning eller behandling.

Av de patienter som remitterades för misstänkta kärllbesvär eller med den frågeställningen kunde 81 procent (149 av 183) verifieras enligt den bedömning som gjordes på kärllmottagningen. Sju av dessa hade emellertid venös insufficiens, övriga 142 någon grad av arteriell insufficiens.

Majoriteten av remisserna (64 procent) innehöll adekvata anamnesuppgifter men mer sällan adekvata statusuppgifter (34 procent). Den sammanlagda bedömningen utifrån remissuppgifter gav i 62 procent av fallen underlag för tidsmässig prioritering för ett mottagningsbesök. Detta är positivt men innebär samtidigt att en tredjedel av remisserna

inte möjliggjorde en sådan tidsprioritering. Det finns alltså utrymme för förbättringar.

Det kan tyckas märkligt att ankelblodtryck mättes på endast 48 procent av patienterna vid besöket på kärlmottagningen [6]. Denna siffra överensstämmer relativt väl med resultaten från primärvården på 52 procent (Tabell 1.5.2). En förklaring kan vara att uppgift fanns på remissen eller att den kliniska undersökningen inte ingav misstanke om benartärsjukdom. I den fortsatta utredningen efter mottagningsbesöket dominerade arteriografi, vilket är förvånande med tanke på de möjligheter till diagnos som den icke-invasiva duplexundersökningen ger. Det är rimligt att anta att patienter som bedömdes med duplex före eller vid mottagningsbesöket i relativt stor utsträckning kan läggas in för en riktad arteriografi, eventuellt i kombination med endovaskulär behandling. Magnetresonansundersökning utnyttjades endast i begränsad omfattning.

Av stort intresse vore att få en uppfattning om antalet patienter med arteriell insufficiens (benartärsjukdom), vilka inte remitterats [7]. De med grava symtom handläggs förhoppningsvis via akutmottagningar, men ett visst mörkertal finns säkert. En del claudicatiopatier torde utredas och handläggas icke-invasivt av angiologiskt intresserade läkare utanför de etablerade kärlmottagningarna.

Tabell 1.5.1a och b Sammanställning över populationsdata i primärvårdsundersökningen.

| a. Populationsunderlag | | Västerbotten | Stockholm SVPO | Blekinge |
|-------------------------------------|--|---------------------|-----------------------|-----------------|
| Befolkningsstorlek | | 217 282 | 129 709 | 150 236 |
| Medelålder (SD) | | 39 (23) | 38 (19) | 42 (24) |
| Antal individer som besökt läkare | | 90 385 | 57 450 | 54 347 |
| Antal besök hos läkare i primärvård | | 168 233 | 176 816 | 116 300 |
| Andel besök med diagnos | | 76% | 92% | 91% |

| b. Patienter med diagnos-tiserad benartärsjukdom | | Män | Kvinnor | Totalt |
|---|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| Västerbotten | Antal | 75 | 105 | 180 |
| | Ålder | 77 (10) | 80 (13) | 78 (12) |
| | Diabetes | 20 (26%) | 18 (17%) | 38 (21%) |
| | Rökare | 32 (43%) | 42 (40%) | 74 (41%) |
| Blekinge | Antal | 82 | 87 | 169 |
| | Ålder | 78 (11) | 81 (14) | 78 (12) |
| | Diabetes | 28 (34%) | 20 (23%) | 48 (28%) |
| | Rökare | 21 (27%) | 20 (23%) | 41 (24%) |
| Stockholm | Antal | 115 | 108 | 223 |
| | Ålder | 75 (15) | 75 (16) | 75 (16) |
| | Diabetes | 40 (35%) | 22 (20%) | 62 (28%) |
| | Rökare | 38 (33%) | 35 (32%) | 73 (34%) |
| Totalt | Antal | 272 | 300 | 572 |
| | Ålder | 77 (13) | 79 (15) | 78 (13) |
| | Diabetes | 91 (31%) | 62 (19%) | 153 (25%) |
| | Rökare | 102 (35%) | 112 (34%) | 214 (34%) |

Data är presenterade som n (%) eller median och interkvartil range (IKR).

Tabell 1.5.2 Anamnestiska uppgifter, somatiskt status, remisser och behandling av patienter med benartärsjukdom i Sydvästra Stockholm, Västerbotten och Blekinge.

| | Västerbotten N=180 | | Sydvästra Stockholm N=223 | | Blekinge N=169 | | Totalt N=572 | |
|------------------------------|-----------------------|-----|------------------------------|-----|-------------------|-----|-----------------|-----|
| | Antal | % | Antal | % | Antal | % | Antal | % |
| Självrapporterad gångsträcka | 113 | 63 | 126 | 57 | 75 | 44 | 314 | 55 |
| Ischemiska sår | 43 | 24 | 38 | 17 | 38 | 23 | 119 | 21 |
| CVD under året | 14 | 7,7 | 40 | 18 | 15 | 8,9 | 65 | 11 |
| Angina pectoris | 62 | 34 | 70 | 31 | 53 | 31 | 185 | 32 |
| Avliden under året | 18 | 10 | 10 | 4,4 | 12 | 7,1 | 40 | 7,0 |
| Tidigare bedömd/utredd | 49 | 27 | 130 | 58 | 82 | 49 | 261 | 46 |
| Tidigare opererad i benen | 25 | 14 | 53 | 24 | 31 | 18 | 109 | 19 |
| Perifera pulsar | 132 | 73 | 140 | 63 | 145 | 86 | 417 | 73 |
| Ankelbrakialindex | 102 | 57 | 80 | 36 | 118 | 70 | 300 | 52 |
| Remiss för vidare utredning | 129 | 72 | 138 | 62 | 83 | 49 | 350 | 61 |
| Rådgivning | 91 | 51 | 186 | 83 | 67 | 40 | 344 | 60 |
| Smärtlindring | 65 | 36 | 100 | 45 | 87 | 51 | 252 | 44 |
| Trombocythämmare | 131 | 73 | 175 | 78 | 131 | 78 | 437 | 76 |
| Lipidsänkare | 75 | 42 | 106 | 48 | 69 | 41 | 250 | 44 |

CVD = Kardiovaskulär sjukdom

Tabell 1.5.3 Kärläkarnas bedömning av informationen på inkomna remisser.

| | Antal remisser (%) |
|---|---------------------------|
| Adekvat anamnes | 120 (64) |
| Adekvata statusuppgifter | 63 (34) |
| Objektiv utredning före remiss ¹ | 68 (36) |
| Tryckmätning | 42 |
| Duplexundersökning | 32 |
| Gångmattetest | 1 |
| Uppgifter som möjliggjort adekvat tidsprioritering ² | 117 (62) |
| Remissens "diagnos" och frågeställning | |
| Claudicatio intermittens | 86 (46) |
| Kritisk ischemi ³ | 44 (23) |
| Arteriell insufficiens | 35 (19) |
| Cirkulationsutredning | 14 (7) |
| Smärta, ospecificerad | 9 (5) |

¹ I några fall har såväl tryckmätning som duplex utförts.

² Detta är remissmottagande läkares samlade bedömning av de uppgifter som låg till grund när patienten fick mottagningstid.

³ Kritisk ischemi har använts som begrepp i tabellen när detta står angivet i remissen eller där det framgår att sår eller gangrän föreläggat.

Tabell 1.5.4 Åtgärder initierade efter besöket på kärlmottagningen, antal (procent).

| | |
|---|---------|
| Patient återremitteras | 94 (50) |
| Nytt besök på egen kärlmottagning | 24 (13) |
| Ytterligare utredning | |
| Duplex | 9 (5) |
| MRA | 2 (1) |
| Arteriografi | 23 (12) |
| DTA | 2 (1) |
| Inläggning på sjukhus för: | |
| Endovaskulär åtgärd | 16 (9) |
| Öppen kärlrekonstruktion | 8 (4) |
| Remiss till annan specialist ¹ | 8 (4) |
| Återbud från patienten | 2 (1) |

¹ Fem till ortoped, två till hudläkare och en till kardiolog.

DTA = Datortomografisk arteriografi; MRA = Magnetisk resonansarteriografi

Tabell 1.5.5 Slutgiltig diagnos hos de 188 patienter som remitterats till kärlemottagningen, antal (procent).

| | |
|---|---------|
| Claudicatio intermittens | 70 (37) |
| Kritisk ischemi | 36 (19) |
| Arteriell cirkulationsinsufficiens (oklar symtomatologi men huvudsakligen utan behov för fortsatt utredning) | 36 (19) |
| Venös insufficiens | 7 (4) |
| Ej kärldiagnos | 35 (19) |
| Återbud från patienten | 2 (1) |
| Remiss vidare-sänd utan kärlemottagningsbesök | 2 (1) |

Tabell 1.5.6 Kärldiagnostiska metoder utförda på fysiologiska kliniker under 2003.

| Undersökningsmetod | Antal kliniker | Antal undersökningar | |
|-------------------------------------|----------------|----------------------|--------------------------|
| | | Totalt | Variationsbredd |
| Ankeltrycksmätning | 24 | 11 647 | 65–3 000 |
| Tåtrycksmätning | 22 | 7 805 | 65–735 |
| Oscillometri | 3 | 313 | 7, 100 respektive 206 |
| Pulspletysmografi | 5 | 1 788 | 65–660 |
| Duplexundersökning | 23 | 6 644 | 3–1 294 |
| Transkutan PO ₂ -mätning | 1 | 26 | |
| Laserdopplermätning | 0 | | |
| Kapillärmikroskopi | 4 | 64 | 1–57 |

Referenser

1. Bergqvist D, Delle M, Eckerlund I, Marke LÅ, Säwe J, Holst J, et al. Från primärvård till invasiv intervention. Den kärlsjuka patientens väg genom svensk sjukvård. [From primary health care to invasive intervention. The cardiovascular patient's way through the Swedish health care system]. *Lakartidningen* 2006;103:38-40.
2. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6 880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004;172:95-105.
3. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-24.
4. Skau T, Jonsson B. Prevalence of symptomatic leg ischaemia in a Swedish community – an epidemiological study. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:432-7.
5. Rolandsson O, Hasselström J, Öien R, Säwe J. Benartärsjukdom i primärvården. Förekomst och omhändertagande. [Peripheral arterial disease in primary health care. Occurrence and care]. *Lakartidningen* 2006;103:2645-6, 2648-9.
6. Mohler ER, 3rd, Treat-Jacobson D, Reilly MP, Cunningham KE, Miani M, Criqui MH, et al. Utility and barriers to performance of the ankle-brachial index in primary care practice. *Vasc Med* 2004;9:253-60.
7. Bergqvist D, Troeng T. Kärkirurgin ökar stadigt i Sverige. [Vascular surgery is steadily increasing in Sweden]. *Lakartidningen* 1998;95:2940-3.

1.6 Samhällets kostnader

De samhällsekonomiska kostnaderna för benartärsjukdom utgörs dels av direkta kostnader för diagnostik och behandling i slutna och öppna vård, dels av indirekta kostnader som motsvarar produktionsförluster till följd av arbetsfrånvaro. Eftersom denna sjukdom vanligtvis inte drabbar människor före 65 års ålder beräknas endast de direkta kostnaderna.

Kostnader för den slutna vården

För att beräkna kostnaden per patient med benartärsjukdom i den slutna vården utnyttjades KPP-databasen, som är ett samarbetsprojekt mellan Sveriges Kommuner och Landsting och Socialstyrelsens centrum för patientklassificering [1]. KPP står för Kostnad Per Patient och är ett sammanfattande begrepp för de metoder och system som erfordras för att få fram hälso- och sjukvårdens kostnader för enskilda vårdkontakter. KPP-databasen omfattar idag 35–40 procent av alla inläggande patienter i somatisk korttidsvård. I kostnaden ingår all medicinsk service och operationer. Kostnaderna för den sjukhusanslutna öppna vården, besök inom primärvården och dagsjukvård ingår däremot inte. Uppgifter om antalet operationer för benartärsjukdom har hämtats från det nationella kärlregistret Swedvasc som omfattar cirka 90 procent av samtliga operationer [2]. Antalet vårdtillfällen för motsvarande diagnoser utan åtgärd har hämtats från Epidemiologiskt centrum på Socialstyrelsen [3].

Tabell 1.6.1 Antalet vårdtillfällen och kostnader fördelat på endovaskulär och öppen kärloperation samt kostnader för ineliggande patienter utan behandling. Kostnader i 2003 års prisnivå.

| Åtgärder vid klinikerna | Antal vårdtillfällen | | | Medelkostnad | Total- kostnad |
|----------------------------|-------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------------|
| | Swedvasc 2001 | KPP 2003 | EpC 2004 | KPP 2003 | Mkr 2003 |
| Endovaskulär | 2 864 | 382 | – | 41 128 | 118 |
| Öppen kärloperation | 3 483 | 490 | – | 87 310 | 304 |
| Utan åtgärd | – | 1 910 | 3 500 | 51 209 | 179 |
| Totalt | | | | | 601 |

EpC = Epidemiologiskt centrum; KPP = Kostnad per patient; Mkr = Miljoner kronor

Uppräknat till 2005 års prisnivå blir slutenvårdskostnaden 635 miljoner kronor [4].

Utöver patienter som intagits i slutenvård med dessa diagnoser finns ett stort antal patienter som enbart behandlats i den öppna vården.

Kostnader för öppen vård

Antalet läkarbesök pga perifer kärlsjukdom måste baseras på uppgifter från speciella studier eftersom diagnosstatistik inte är tillgänglig. I Blekinge, med 150 000 invånare i sitt upptagningsområde, gjordes år 2005 cirka 9,05 läkarbesök per 1 000 invånare med anledning av perifer kärlsjukdom vid kirurgkliniken [5]. Uppräknat till riksnivå motsvarar detta cirka 81 000 besök. Antalet läkarbesök i primärvården har beräknats med utgångspunkt från SBU:s praxisundersökning som visade att 1 promille av alla besök vid vårdcentralerna gjordes pga perifer kärlsjukdom. Uppräknat till riksnivå motsvarar detta 12 000 läkarbesök. Antalet besök vid övriga klinker har uppskattats till cirka 7 000. Kostnaderna

per läkarbesök har hämtats från Sveriges Kommuner och Landsting (före detta Landstingsförbundet) [6].

Tabell 1.6.2 Kostnader för den öppna vården för läkarbesök vid sjukhusansluten öppen vård och vid primärvården för patienter med perifer kärlsjukdom, 2005 års prisnivå.

| Öppen vård vid | Antal läkarbesök | Kostnad per besök | Kostnader i miljoner kronor |
|-----------------|------------------|-------------------|-----------------------------|
| Kirurgkliniker | 81 000 | 2 800 | 227 |
| Vårdcentraler | 12 000 | 1 260 | 15 |
| Övriga kliniker | 7 000 | 2 200 | 15 |
| Totalt | 100 000 | | 257 |

Kostnader för läkemedel

Av SBU:s praxisstudie i primärvården framgår att 76 procent av patienter med benartärsjukdom behandlas med trombocythämmare och 44 procent med lipidsänkare. Av en prevalensstudie framgår att cirka 160 000 personer i Sverige har benartärsjukdom [7].

Den årliga genomsnittliga läkemedelskostnaden för patienter som behandlas med trombocythämmare uppgår enligt Socialstyrelsens läkemedelsregister till cirka 550 kronor och motsvarande kostnad för behandling med lipidsänkare uppgår till 1 150 kronor [8]. Med ledning av dessa uppgifter kan den förväntade årliga läkemedelskostnaden beräknas till cirka 150 miljoner kronor.

De totala direkta kostnaderna

De direkta kostnaderna för perifer kärlsjukdom kan beräknas uppgå till sammanlagt cirka en miljard kronor per år (se Tabell 1.6.3).

Tabell 1.6.3 Kostnader för perifer kärlsjukdom, 2005 års prisnivå.

| | Kostnader i miljoner kronor |
|--------------------------------|--|
| Sluten vård | 635 |
| Öppen vård | 260 |
| Läkemedel | 150 |
| Summa direkta kostnader | 1 045 |

Internationell utblick

Sjukvårdskostnaderna för benartärsjukdom har tidigare beräknats i engelska studier [9,10]. Uppräknat till 2005 års prisnivå var kostnaderna per person äldre än 65 år cirka 60 procent av de ovan beräknade svenska kostnaderna. Vid denna tidpunkt var även övriga sjukvårdskostnaderna i motsvarande grad lägre i Storbritannien. En kostnadsberäkning i Frankrike visade på liknande resultat [11]. I en modellstudie jämfördes kostnaderna per patient för svår benartärsjukdom i Frankrike, Italien, Spanien, Sverige och Schweiz [12]. Kostnaderna beräknades till 52 000 kronor per patient i Sverige. Kostnaderna i Italien och Spanien var dubbelt så höga, medan övriga ungefär motsvarade kostnaderna i Sverige. En förklaring till detta kan möjligen vara att benartärsjukdomar diagnostiseras i ett tidigare skede i Sverige och Frankrike [13]. I en kanadensisk studie beräknades benartärsjukdomarnas andel av de totala kardiovaskulära sjukdomarna vara cirka 20 procent det första året och de därpå följande 10 åren 7 till 10 procent [14].

Referenser

1. Bearbetade uppgifter från KPP-databasen. KPP – Kostnad Per Patient. Sveriges Kommuner och Landsting; 2002.
2. Bearbetade uppgifter från Nationella kvalitetsregistret för kärlkirurgi. Årsrapport för verksamhetsåret 2002.
3. Utdrag ur patientstatistiken 2004. Epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen; 2006.
4. Statistisk årsbok för landsting. Stockholm, Landstingsförbundet; 2005.
5. Bearbetade uppgifter av antalet läkarbesök vid de kirurgiska klinikerna vid Blekinge läns landsting 2005.
6. Kostnad per vårdtillfälle, våddag och läkarbesök på sjukhus 2001. Stockholm, Landstingsförbundet; 2003.
7. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, Wahlberg E. Prevalence of peripheral arterial disease in Sweden. Variations between regions and gender. In press.
8. Bearbetade uppgifter från Läkemedelsregistret 2006. Epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen.
9. Drummond M. Socioeconomic impact of peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* 1997;131 Suppl: S33-4.
10. Hart WM, Guest JF. Critical limb ischaemia: the burden of illness in UK. *Br J Med Econ* 1995;8:211.
11. Montron A, Guignard E, Pelc A, Comte S. Peripheral arterial obliterative disease. Cost of illness in France. *Pharmacoeconomics* 1998;13:51-9.
12. Levy E, Gabriel S, Dinet J. The comparative medical costs of atherothrombotic disease in European countries. *Pharmacoeconomics* 2003;21:651-9.
13. Bakhai A. The burden of coronary, cerebrovascular and peripheral arterial disease. *Pharmacoeconomics* 2004;22 Suppl 4:11-8.
14. Migliaccio-Walle K, Caro JJ, Ishak KJ, O'Brien JA. Costs and medical care consequences associated with the diagnosis of peripheral arterial disease. *Pharmacoeconomics* 2005;23:733-42.

1.7 Diagnostiska metoder

De diagnostiska metoder som förutom anamnes och status används för diagnostik av benartärsjukdom kan indelas i icke-invasiva blodtrycksmätningar, metoder för morfologisk/funktionell diagnostik, metoder för bedömning av mikrocirkulationen samt gångtoleranstest.

Icke-invasiva tryckmätningar

De mest använda *tryckmätningarna* är ankel- och tåtrycksmätningar [1,2] (se Tabell 1.7.1). Framför allt har *ankeltrycksmätning* fått stor spridning pga den relativt enkla och billiga men robusta utrustning som används vid blodtrycksmätningen (blodtrycksmanschett och penn-dopplergivare). Ankeltrycksmätning utförs därför ofta även på allmänläkarmottagningar. Metoden bygger på jämförelse mellan ankel- eller tåtrycket och ett referenstryck = överarmstrycket. Vid stenosering/okklusion inom artärträdet i benet uppmätes ett lägre tryck i ankeln än i överarmen och om kvoten mellan ankeltrycket och överarmstrycket (ankelbrakialindex; ABI) är lägre än 0,9 talar detta för förekomst av artärhinder. En betydelsefull felkälla vid ankeltrycksregistrering är förekomst av mediaskleros vilket förekommer speciellt vid diabetes och njurinsufficiens. Den ökade stelheten i kärlväggen vid mediaskleros kan innebära att falskt förhöjt ankeltryck registreras, vilket kan orsaka att en okkluderande kärlsjukdom missas eller underskattas. Eftersom mediaskleros sällan förekommer i digitalartärer påverkas tåtrycket inte i lika stor utsträckning av detta tillstånd, vilket gör att tåtrycksmätning bör användas vid undersökning av diabetiker och uremiker vid misstanke på falskt höga ankeltryck.

Vid *tåtrycksmätning* krävs mer avancerad utrustning än vid ankeltrycksregistrering: en blodtrycksmanschett som är anpassad för tåns (oftast stortåns) omkrets samt en flödesgivare distalt på tån. Dessa tryckmätningar utförs som regel på klinisk fysiologiska enheter eller forskningsenheter. Flödesgivaren kan utgöras av en trådtöjningsgivare, en laserdopplergivare eller en fotopletysmograf. Vid ett tåtryck som understiger överarmstrycket med mer än 40 mm Hg föreligger sannolikt okkluderande kärlsjukdom [3].

Ankel- och tåtrycket har även stor betydelse vid prognosbedömning. Vid kritisk ischemi med vilosmärta och/eller sår uppmäts ofta mycket låga tryck perifert: <50–70 mm Hg i ankeltryck och <30–50 mm Hg i tåtryck [4]. Spontan sårhäkning vid dessa tryck är ovanligt.

Arbetsgruppen har genomfört en enkätundersökning vid de svenska kliniskfysiologiska enheterna för att få en uppfattning om vilka icke-invasiva undersökningar som användes under år 2003 och i vilken omfattning respektive metod användes. Resultatet har sammanställts i Tabell 1.5.6, under Kapitel 1.5 "Svensk praxis vid diagnostik och handläggning". Av denna tabell framgår att ankeltrycksmätning utförs vid 24 av 25 enheter som besvarat enkäten fullständigt: knappt 11 700 mätningar genomfördes under år 2003. Tåtryck mättes vid 22 av de 25 enheterna och antalet mätningar var drygt 7 800 under ett år. Enkätundersökningen visar att ytterligare en metod användes vid fem fysiologenheter, nämligen pulspletysmografi (med bedömning av volympulskurvan registrerad från en tå, vanligen stortån).

Tabell 1.7.1 Diagnostiska metoder för att fastställa, nivåmässigt kartlägga och bedöma svårighetsgrad av ischemisk arteriosklerotisk artärsjukdom i nedre extremiteterna.

| | |
|---|---|
| Icke-invasiva tryckmätningar: | <ul style="list-style-type: none">– Ankeltrycksmätning– Tåtrycksmätning |
| Morfologisk/funktionell diagnostik: | <ul style="list-style-type: none">– Konventionell arteriografi med intraarteriell kontrastmedelsinjektion– Ultraljudsundersökning med duplex teknik– Magnetisk resonansarteriografi (MRA)– Datortomografisk arteriografi (DTA) |
| Metoder för bedömning av mikrocirkulationen: | <ul style="list-style-type: none">– Transkutan PO₂-mätning (TcPO₂)– Laserdopplertechnik– Kapillärmikroskopi |
| Gångtoleranstest: | <ul style="list-style-type: none">– Gångprov |

Morfologisk/funktionell diagnostik

Med *morfologisk/funktionell diagnostik* avses här metoder som tillåter identifiering av enskilda kärlförändringars lokalisering i benets kärlträd samt förändringarnas svårighetsgrad och utbredning (se Tabell 1.7.1). Avsikten med undersökningen är oftast att få ett underlag för val av behandlingsstrategi, konservativ eller kirurgisk/endovaskulär intervention.

Konventionell arteriografi med intraarteriell kontrastmedelsinjektion är fortfarande den vanligaste metoden. Denna teknik betraktas som referensmetod. Metoden är invasiv vilket innebär att man via artärpunktion placerar en kateter proximalt om det kärlavsnitt som ska avbildas. Via katetern injiceras jodhaltigt kontrastmedel, men även CO₂ kan användas vid speciella indikationer (t ex njurinsufficiens, kontrastmedelsallergi). Femoralartären i lumsken är det vanligaste punktionsstället och vid en rutinmässig kartläggning av cirkulationen till nedre extremiteterna undersöks bukaorta från njurartärnivå ned till fotartärerna, t o m mellanfotsarkaderna. Genom att relatera stenoserade områden till närliggande icke förträngda kärlavsnitt kan stenosen graderas i procent. Vanligtvis brukar en stenos uppfattas som signifikant, dvs bidra till en symptomgivande flödesnedsättning, om diameterreduktionen överskrider 50 procent. Förekomst av kollateralkärl förbi det förträngda området samt poststenotisk dilatation är indirekta tecken på att en signifikant stenosering föreligger. Vid tveksamhet kan man mäta tryckgradienten (tryckfallet) över stenosen via den inlagda katetern, vilket ofta blir vägledande huruvida förträngningen ska behandlas eller inte. Metoden kan skärpas genom att mäta gradienten omedelbart efter lokal injektion av kärldilaterande läkemedel, t ex papaverin, för att efterlikna fysisk ansträngning i benet.

Till arteriografins nackdelar hör dess invasivitet. Allvarliga komplikationer förekommer i 1–3 procent [5,6], främst i form av blödningar i anslutning till punktionen och skador lokalt på kärlväggen som kan medföra oklusion. Även om arteriografier på en del enheter utförs polikliniskt sker majoriteten av dem med patienten inlagd på sjukhuset av nämnda skäl.

En annan nackdel är det jodhaltiga kontrastmedlets njurpåverkan. Hos njurfriska personer är detta sällan något problem, men många kärlpatienter har varierande grad av sänkt njurfunktion vilket framför allt i kombination med hög ålder och förekomst av diabetes kan leda till kontrastmedelsutlöst njurinsufficiens.

Arteriografi betraktas som nämns ovan av många som referensmetod och nackdelarna till trots ligger metoden ofta till grund för ställningstagande till behandlingsstrategin.

De tre metoder som kan betraktas som icke-invasiva/minimalinvasiva för morfologisk/funktionell diagnostik av kärlträdet är ultraljudsundersökning med duplex teknik, magnetisk resonansarteriografi (MRA) samt datortomografisk arteriografi (DTA).

Ultraljudsundersökning med duplex teknik har sedan 15–20 år tillbaka använts för morfologisk/funktionell diagnostik i nedre extremiteten [7]. Metoden är icke-invasiv och som regel helt utan obehag för patienten. Vid duplexundersökningen användes ultraljudet samtidigt för avbildning av (med så kallad B-modeteknik) och för flödes hastighetsbestämning (med dopplerteknik) i kärlet. Vid färgduplex färgkodas dopplerinformationen inom en del av den svartvita ultraljudsbilden så att flöde och flödesriktning i kärlet kan ses som färgskiftningar. Med hjälp av så kallad pulsad doppler kan flödes hastigheter mätas inom bestämda kärlavsnitt. Genom att jämföra flödes hastigheterna i intilliggande kärlavsnitt kan signifikanta stenoser (>50 procent diameterreduktion) upptäckas eftersom hastigheterna ökar i kärlavsnitt med signifikant stenosering. Vanligtvis bedöms stenosgraden genom att en kvot bildas mellan den högsta hastigheten i systole i det stenoserade området med den i det intilliggande proximalt belägna icke stenoserade området. Oftast används en kvot på 2–2,5 som gräns för signifikant stenos. Med ökande stenosgrad erhålles ökande kvot. Vid ocklusion försvinner dopplersignalen i det ockluderade kärlet och samtidigt ses med färgduplex oftast kollateral-kärl i det aktuella området.

Som framgår av Tabell 1.5.6 (under Kapitel 1.5 ”Svensk praxis vid diagnostik och handläggning”) användes duplex tekniken för undersökning av bäcken- och benartärer vid 23 av 25 fysiologenheter under år 2003.

Metoden är således väl spridd i landet även om antalet undersökningar var relativt lågt vid vissa enheter. Totalt utfördes drygt 6 600 benartärundersökningar på olika nivåer (huvudsakligen bäcken- och lårartärer) vid fysiologenheter under år 2003. Av enkätsammanställningen framgår även att oscillometri fortfarande används vid tre fysiologenheter för icke-invasiv nivådiagnostik. I övrigt har denna metod ersatts av duplex-tekniken.

Magnetisk resonanstomografi har under de senaste 15 åren utvecklats till ett ytterligare icke-invasivt alternativ till konventionell arteriografi [8]. Det finns flera sätt att visualisera flödet i blodkärlen med magnetkamera. Fram till 1997 användes metoder där flödande blod med speciell teknik kan framställas med hög signal jämfört med omgivande vävnad. Eftersom teknikerna bygger på just blodets flöde är dock metoderna känsliga för artefakter. Turbulent flöde och slingriga kärllavsnitt kan ge lokala signalbortfall och försämra den diagnostiska säkerheten. Under de senaste åren används nästan uteslutande MRA med intravenös kontrastmedelsinjektion. Genom att injicera gadoliniumkontrastmedel får blodet en hög signal som inte är relaterad till flödeshastigheten och man undviker därmed de flödesberoende artefakterna som nämnts ovan. Kärlträdet kan genom datorbearbetning framställas tredimensionellt och genom speciell bildrekonstruktion kan arteriografiliknande bilder erhållas i valfri projektion. De små kontrastmedelsvolymerna som ges vid MR-undersökning har ingen njurtoxisk effekt av klinisk betydelse.

Metallföremål såsom clips, vissa stentar samt höftleds- och knäproteser bidrar dock till artefakter i form av lokal utsläckning av bildsignalen i närliggande vävnad inklusive kärl. Andra begränsande faktorer är kontraindicerande (magnetiska) metallimplantat i kroppen, klaustrofobi hos patienten och att MR-kamerorna på många sjukvårdsenheter är hårt belastade med lång väntetid som följd.

De senaste årens tekniska utveckling inom datortomografi har bidragit till allt snabbare *DTA-undersökningar* över större områden med bibehållen hög upplösning [9]. Med samtidig bordsförflyttning och roterande

röntgenrör, så kallad spiralteknik, i kombination med multipla röntgen-detektorer kan man med tunna snitt avbilda långa avsnitt på kroppen på kort tid. Med så kallad dynamisk teknik kan den snabba datortomografin ”följa” en intravenöst given kontrastbolus från njurartärerna ned till fötterna. Artärträdet kan på så sätt avbildas medan kontrastkoncentrationen är som högst i blodet. Den tunna skiktjockleken på bilderna gör att man i efterhand kan rekonstruera kärlträdet i olika plan med tredimensionell teknik och erhålla bilder som till sin utformning påminner om konventionellt utförd arteriografi. Fördelarna med DTA är att man undviker arteriell punktion och den kan därmed utföras polikliniskt. Eftersom man använder jodkontrast kvarstår dock risken för kontrastmedelsinducerad njurpåverkan. Metoden innebär också en strålbelastning på patienten vilket hos framför allt yngre patienter bör tas i beaktande. Undersökningen utförs på några minuter men efterbearbetningen inklusive utvärderingen av bildmaterialet tar längre tid i anspråk.

Metoder för bedömning av mikrocirkulationen

Aktuella metoder är *transkutan PO₂-mätning (TcPO₂)* [10], *laserdopplertechnik* [10] samt *kapillärmikroskopi* [11].

Principen för mätning av transkutant syrgastryck, TcPO₂, är att man mäter diffusionen av syrgas genom huden till en polarografisk elektrod på hudytan. Vanligen utförs mätningen efter vasodilatation med lokal uppvärmning. Hos patienter med kritisk ischemi uppmäts oftast låga värden. Metoden används oftast med olika typer av provokationer såsom postocklusiv reaktiv hyperemi.

Laserdopplertechniken innebär att dopplerprincipen används för att skatta blodflödet genom de små hudkärlen. Det utsända laserljuset från en givare på hudytan reflekteras av blodkroppar i rörelse med en annan frekvens än det utsända och frekvenskiftet blir ett indirekt mått på hudgenomblödningen.

Vid kapillärmikroskopi studeras kapillärernas utseende in vivo med hjälp av ett mikroskop, oftast i nagelfalsen. Olika grader av kapillärförändringar kan ses vid uttalad arteriell cirkulationsinsufficiens.

De tre metoderna har lanserats som lämpliga för prognosbedömning vid uttalad arteriell ischemi i benen. Dock har metoderna inte fått någon större spridning i Sverige vilket framgår av enkätresultatet i Tabell 1.5.6 (under Kapitel 1.5 ”Svensk praxis vid diagnostik och handläggning”). Endast en enhet utförde TcPO₂-mätningar, ingen enhet gjorde laser-dopplerundersökningar och fyra enheter gjorde kapillärmikroskopiska undersökningar. Vid vissa enheter utfördes endast enstaka undersökningar. Detta visar att metoderna fortfarande huvudsakligen får betraktas som forskningsmetoder.

Gångtoleranstest

Med hjälp av *gångprov*, oftast utfört på rullande matta och med skattning av patientens symtom, kan patientens funktionsnedsättning pga benartärsjukdom bedömas [12]. Testet utförs huvudsakligen av två skäl: 1) vid osäker diagnostik (exempelvis bristande överensstämmelse mellan symtom och fysikaliska fynd samt för ankeltrycksregistrering efter arbete) och 2) för utvärdering av terapeutiska åtgärder. Ankeltrycksmätning efter arbete är sannolikt den vanligaste kliniska indikationen för funktionstest. Hyperemin efter arbete ökar tryckfallet över en eventuell stenosis och därmed ökar tryckdifferensen mellan överarm och ankel. Gångtoleranstestet är även betydelsefullt vid utvärdering av nya behandlingar, såväl kirurgiska/endovaskulära som farmakologiska. Gångprov har inte specifikt efterfrågats i enkäten till de kliniskt fysiologiska enheterna men åtta enheter har under rubriken övriga undersökningar uppgivit att de genomför denna undersökning.

Sammanfattning

Ovan beskrivna metoder för icke-invasiv/minimalinvasiv morfologisk/funktionell diagnostik av perifer artärsjukdom utgör potentiellt billigare och mindre riskfyllda alternativ till konventionell arteriografi. Vår systematiska översikt syftar till att utvärdera metodernas diagnostiska säkerhet och användbarhet i den rutinmässiga handläggningen av patienter med nedre extremitetsischemi.

Referenser

1. Gundersen J. Segmental measurements of systolic blood pressure in the extremities including the thumb and the great toe. Chapter IX. Dissertation, University of Lund, Malmö; 1972.
2. Yao JST. Pressure measurement in the extremity. In: Vascular Diagnosis. Bernstein EF (Editor). Fourth edition. Mosby, St. Louis 1993; pp 169-75.
3. Berglund B. Limb circulation in normal subjects and in subjects with chemical or mild diabetes mellitus: its relation to sex, age, body weight, glucose tolerance, insulin response and insulin sensitivity. Scand J Clin Lab Invest 1980;40:733-41.
4. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Int Angiol 2000;19(Suppl 1):185.
5. Hessel SJ, Adams DF, Abrams HL. Complications of angiography. Radiology 1981;138:273-81.
6. Waugh JR, Sacharias N. Arteriographic complications in the DSA era. Radiology 1992;182:243-6.
7. Duplex scanning in vascular disorders. Strandness Jr D. Chapter 7, Peripheral Arterial System. Raven Press, New York; 1990.
8. Loewe C. Peripheral MR angiography. Semin Ultrasound CT MR 2003;24:280-315.
9. Jakobs TF, Wintersperger BJ, Becker CR. MDCT-imaging of peripheral arterial disease. Semin Ultrasound CT MR 2004;25:145-55.
10. Fronck A. Noninvasive evaluation of the cutaneous circulation. In: Vascular Diagnosis. Bernstein EF (Editor). Fourth edition. Mosby, St. Louis 1993; pp 269-79.
11. Fagrell B, Lundberg G. A simplified evaluation of vital capillary microscopy for predicting skin viability in patients with severe arterial insufficiency. Clin Physiol 1984;4:403-11.
12. Hiatt WR, Nawaz D, Regensteiner JG, Hossack KF. The evaluation of exercise performance in patients with peripheral vascular disease. J Cardiopulm Rehabil 1988;8:525-32.

1.8 Tidigare riktlinjer, klassifikationer, rekommendationer och register

Förutom elementära redogörelser i sedvanliga lärobokstexter finns handläggning av patienter med extremitetsischemi analyserad i några mer övergripande publikationer. Dessa sammanfattas och kommenteras kort nedan.

Den kliniska klassifikationen av perifer cirkulationsrubbing, så kallade Fontaine-stadier, som föreslogs redan år 1954 används fortfarande även om det framför allt i vetenskapliga sammanhang gjorts försök till mer förfinade definitioner [1]. Publikationen kom från kirurgkliniken i Strasbourg, där t ex kärllirurgerna René Leriche och Jean Kunlin har gjort viktiga och bestående insatser. Avsikten var att finna ett klassifikationssystem för utvärdering av behandlingseffekter. Målsättningen med stadiindelningen var främst att skapa ett instrument för att värdera huruvida en behandling kunde förflytta patienterna till ett högre klassifikationsstadium.

Fontaines kliniska indelning av extremitetsischemi:

| | | |
|---------|------|---|
| Stadium | I | Asymtomatisk |
| Stadium | II | Belastningsischemi i form av claudicatio intermittens med symtomfrihet i vila |
| Stadium | III | Vilsmärtor (Decubitus Schmerzen) |
| Stadium | IV | Atrofiska sår och gangrän |
| | IV a | Begränsad kallbrand |
| | IV b | Extensiv kallbrand |

Tidiga svenska industriutgivna skrifter

I oktober år 1972 hölls ett symposium om perifer artärsjukdom, där man på Kabi samlat 20 av Sveriges ledande experter när det gällde omhändertagande av artärsjukdomar [2]. Symposieskriften ger en god sammanfattning av såväl diagnostik, konservativ som kirurgisk behandling men innehåller anmärkningsvärt nog inget avsnitt om klinisk diagnostik och klinisk bedömning, vilket är av fundamental betydelse på den här gruppen av patienter. Tio år senare hölls ett likartat symposium i Pfizers

regi där också en sammanfattande skrift utgavs [3]. Anledningen till att dessa små skrifter nämns är att de egentligen är de första sammanfattningarna för svenska läkare av det problemkomplex som den här SBU-rapporten analyserar.

Tidigare officiella svenska sammanställningar

Socialstyrelsen och Läke-medelsverket genomförde 1987 en workshop med titeln *Pharmacological treatment of arterial thromboembolism* med en helt dominerande kardiologisk inriktning men behandling för att förhindra trombotisk ocklusion efter extremitetsartärrekonstruktion fanns med som en del [4].

År 1990 publicerades SBU:s *Kärlkirurgi vid åderförkalkning i benen* [5]. Skriften är gjord som en översikt av lärobokskaraktär utan att använda sig av det arbetssätt som karakteriserar SBU idag, dvs strikta kriterier för identifikation av relevant litteratur, väldefinierade protokoll för dataextraktion och gradering av såväl studiers kvalitet som slutsatser styrka. Det kan dock vara av intresse att citera de rekommendationer som SBU:s styrelse och expertgrupp kom fram till med utgångspunkt från rapporten.

- Patienter med symtomgivande åderförkalkning i benen bör absolut sluta röka. Aktiv rökavvänjning bör erbjudas både före och efter eventuell operation. Patienter med intermittenta hälsa bör erbjudas systematisk gångträning.
- Kärlkirurgisk behandling kan undvikas i flertalet fall av intermittent hälsa, men måste tillgripas i svåra fall och för många patienter som har smärtor även vid vila. Innan amputation övervägs bör kärlkirurgisk expertis konsulteras.
- Kärlkirurgisk verksamhet bör i Sverige koncentreras till sjukhus med tillräckligt antal vältränade kärlkirurger, och där den kärlkirurgiska verksamheten inte är av sporadisk karaktär.
- För att möjliggöra kvalitetskontroll är det önskvärt med kontinuerlig registrering och resultatuppföljning på varje enhet med rapportering till centralt register. Såväl kärlkirurgiska ingrepp som ballongdilatation och amputationer bör rapporteras och registreras.

- Den teknologiska utvecklingen inom kärlområdet har varit snabb. Ny apparatur kännetecknas av höga anskaffnings- och underhållskostnader. En expertgrupp bör följa den teknologiska utvecklingen och tillse att kostnadskrävande medicinsk utrustning utvärderas adekvat.
- Nya biologiska eller syntetiska kärldgraft, liksom andra teknologier, måste genomgå vetenskaplig klinisk prövning innan de rekommenderas för allmänt bruk.
- Trots omfattande litteratur avseende kärllkirurgi vid åderförkalkning i benen är underlaget för en allsidig utvärdering bristfälligt. Behovet av kontrollerade studier är stort. Dessa bör vara prospektiva och utföras på väldefinierade patientgruppen med enhetlig resultatredovisning. Sådana studier bör genomföras både på patienter med intermittenta hälsa och på patienter med olika grader av nedsatt kärlförsörjning (kritisk ischemi) i olika åldersgrupper. Härvid är det ytterst angeläget att kostnadseffektiviteten av olika ingrepp analyseras.
- Ökade insatser bör göras för att förebygga för tidig åderförkalkning. Detta kan ske genom propaganda för:
 - rökstopp
 - bättre kost
 - ökad motion
 - behandling av högt blodtryck.

Ett år senare publicerade Socialstyrelsens vårdprogramnämnd ett underlag för vårdprogram med titeln ”Det ischemiska benet”, en skrift som togs fram av en arbetsgrupp under ledning av docent Jan Holm från Sahlgrenska sjukhuset [6]. Skriften påminner till stora delar om SBU-rapporten med läroboksinriktad text och ger egentligen inte något praktiskt inriktat vårdprogramunderlag. Den får mer uppfattas som ett lättillgängligt bakgrundsmaterial för de som arbetar vidare med upprättande av vårdprogram.

Amerikanska rekommendationer

Inte minst tack vare Robert Rutherfords entusiasm och drivkraft, (författare till en klassisk lärobok i kärllkirurgi (6:e upplaga år 2005) och nu emeritus från University of Colorado i Denver) har man i USA intres-

serat sig för standardisering och definitioner inom olika områden av kärlkirurgin och olika arbetsgrupper har successivt betat av område efter område. Dessa rapporter har utgått från The Joint Council of The Society for Vascular Surgery och the North American Chapter of the International Society for Cardiovascular Surgery. Vad avser nedre extremitetsischemi, kom de första rekommendationerna 1986 [7] och drygt 10 år senare kom en reviderad version, där man hade tagit hänsyn såväl till tillkortakommanden i den första versionen som till ny kunskap [8]. Vilket genomslag sådana här rekommendationer får på efterföljande publikationer inom området är ett problem av både intresse och vikt. Att belysa denna frågeställning skulle kräva en extensiv arbetsinsats, som faller utanför det nu aktuella SBU-uppdraget. Tabell 1.8.1 och 1.8.2 visar de klassifikationer som utarbetats av Rutherford och medarbetare avseende både akut och kronisk extremitetsischemi [8].

Tabell 1.8.1 Klinisk kategorisering av akut ischemi.

| Kategori | Beskrivning/ prognos | Kliniska fynd | | Dopplersignal | |
|----------|-------------------------------|--|---------------------------------------|----------------------|-----------|
| | | Känsel- bortfall | Muskel- svaghet | Arteriell | Venös |
| I | Viabel Ej omedelbart hotad | Inget | Ingen | Hörbar | Hörbar |
| II | Hotad a. marginellt | Minimala (tår) eller inga | Ingen | Oftast ej hörbar | Hörbar |
| | b. omedelbart | Kan räddas med omedelbar revaskularisering | Mer än tår, associerad med vilosmärta | (Vanligen) ej hörbar | Hörbar |
| III | Irreversibel ¹ | Uttalat, anestesi | Uttalad, paralyt | Ej hörbar | Ej hörbar |

¹ I tidigt skede kan det vara svårt att skilja mellan kategori II b och III.

Tabell 1.8.2 Klassificering av benartärsjukdom: Fontaines stadier och Rutherfords kategorier.

| Fontaine | | Rutherford | | |
|----------|--------------------------|------------|----------|---------------------------|
| Stadium | Klinik | Grad | Kategori | Klinik |
| I | Asymtomatisk | 0 | 0 | Asymtomatisk |
| I a | Mild claudicatio | I | 1 | Mild claudicatio |
| II b | Måttlig–svår claudicatio | I | 2 | Måttlig claudicatio |
| | | I | 3 | Svår claudicatio |
| III | Ischemisk vilosmärta | II | 4 | Ischemisk vilosmärta |
| | | III | 5 | Begränsad vävnadsförlust |
| IV | Sår och gangrän | III | 6 | Omfattande vävnadsförlust |

Som ett kompletterande dokument kan man se en publikation från 1999 om rekommendationer och metodologiska synpunkter på studieupplägg inom området perifer ocklusiv artärsjukdom [9]. Dokumentet utarbetades av en grupp på 52 forskare från Europa och USA. Arbetet stöddes av flera läkemedelsföretag med så kallade ”unrestricted educational grants” och en av medförfattarna var från Schering i Berlin, ett företag som under en period hade stort intresse av perifer kärlsjukdom och gav stöd till bakgrundsarbetet till ett europeiskt konsensusdokument om kritisk ischemi (se nedan).

American College of Cardiology (ACC) och American Heart Association (AHA) har nyligen publicerat riktlinjer för handläggning av patienter med perifer artärsjukdom (nedre extremitetsischemi, njurartärproblem, mesenterialartärproblem samt aortasjukdom inklusive aneurysm) i samarbete med American Association for Vascular surgery/ Society of Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology och Society of Interventional Radiology [10,11]. Sammanfattning och rekommendationer

dationer har publicerats i Journal of American College of Cardiology och Circulation i mars 2006. Man ger rekommendationer i tre klasser, där varje rekommendation är evidensgraderad. Sökprocessen är beskriven. Däremot är texten narrativ och hur olika publikationer bedömts är inte transparent, inte heller inklusions- och exklusionskriterier. Dokumentet är mycket extensivt men skiljer sig från SBU:s arbetssätt dels vad gäller processen, dels i att ge praktiska rekommendationer.

Europeiska konsensusdokumentet om kritisk extremitetsischemi

Denna process startade år 1988 med fyra små arbetsgrupper (The European Working Group on Critical Limb Ischaemia), som utarbetade underlaget för ett dokument som i mars 1989 diskuterades bland 120 specialister inom vaskulär biologi, angiologi, kardiologi, diabetologi, interventional radiologi och kirurgi. Deltagarna var valda utifrån sina intressen och sin kompetens och representerade 16 europeiska länder. Från Sverige deltog fyra personer (B Fagrell angiologi, H Olsen interventionell radiologi, D Bergqvist och L Norgren kärlkirurgi). Diskussionerna av arbetsmaterialet ledde fram till ett så kallat konsensusdokument, vilket publicerades på Springer Verlag tillsammans med en fyllig bakgrundsbeskrivning [12]. Konsensusdelen av boken innehåller 41 rekommendationer om handläggning av patienter med kritisk ischemi. Det finns ett par potentiella och principiella problem med dokumentet. För det första är det inte helt klart hur urvalet av deltagare gått till och vilka intressegrupper de representerar. För det andra finns ett speciellt intressfokus på prostanoidbehandling, visserligen en ganska ny behandlingsprincip vid tillfället men framtagen av Schering som också står bakom boken. För det tredje var den ena av redaktörerna anställd vid Schering. Detta innebär inte nödvändigtvis att rekommendationerna blivit annorlunda men det är ett klart observandum eftersom det rör sig om ett ”europeiskt konsensusdokument”.

Efter detta möte i mars 1989 vidtog en ny fas i arbetet och dokumentet distribuerades till och diskuterades i åtta europeiska föreningar (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, European Diabetic Group, European Society of Cardiology, European Society

for Microcirculation, European Society for Vascular Surgery, European Thrombosis Research Organization, International Union of Angiology, European Chapter of the International Society of Cardiovascular Surgery) med arbetsgrupper, och ett nytt konsensumöte hölls år 1991 med tre deltagare från var och en av ovannämnda föreningar. Därefter publicerades ett nytt konsensusdokument [13]. Antalet rekommendationer var nu 51. Efter denna publikation förekom en hel del debatt, inte minst beträffande definitionen av kritisk ischemi [14].

Transatlantiskt konsensusarbete

Kontakt hade nu tagits med amerikanska kollegor och ett samarbete startade med representanter valda från 15 nyckelföreningar med intresse för perifer kärlsjukdom och under gemensamt ordförandeskap av John Dormandy från London och ovannämnde Robert Rutherford från Denver, båda kärlkirurger. Från Sverige deltog Bengt Fagrell, Lars Norgren och David Bergqvist. Arbetet utökades till att inkludera även claudicatio intermittens och akut ischemi i benen, dvs samtliga tillstånd med nedre extremitetsischemi utom traumaorsakad. Man hade nu ambitionen att rekommendationen skulle bygga på bästa möjliga evidens (fram till mitten av år 1999) på basen av litteraturstudier. Sökstrategier, dataextraktionsprocess, kvalitets- och evidensgraderingar framgår emellertid inte. Däremot är själva arbetsprocessen väl beskriven. En anledning till att man inte använt sig av evidensnivåer och graderade rekommendationer var att studier med högt bevisvärde i stor utsträckning saknades. Dokumentet publicerades som supplement till European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, Journal of Vascular Surgery och International Angiology [15]. Etthundrasju rekommendationer ges och dessutom identifieras 47 områden där det vetenskapliga underlaget ansågs vara otillräckligt för att utfärda en rekommendation och där alltså ytterligare studier skulle behövas och antagligen i stor utsträckning fortfarande behövs. Som enda ekonomiska stöd angavs fortfarande ett utbildningsbidrag från Schering.

Processen har fortsatt och en uppdaterad och samtidigt förkortad version har utkommit 2007 (TASC II) [16]. Lars Norgren och William Hiatt är ordförande i styrgruppen, i vilken John Dormandy och Mark Nehler deltar. Till gruppen är Gerry Fowkes också knuten med viktig funktion

inom Cochrane Collaboration. Sponsorer är Aventis Pharma, Sanofi Aventis (BMS), Mitsubishi och Otsuka [16].

Svenska klassifikationer

I ICD-10 (Socialstyrelsen 1996) finns de för SBU-rapporten aktuella sjukdomarna under rubriken ”Sjukdomar i artärer, arterioler (små artärer) och kapillärer” (I70–I79). Ur synvinkeln att användas för att klassificera artärsjukdomar är ICD-10 för trubbigt och indelningen är inte logisk. Sålunda innehåller I70.2 tre alternativ: ateroskleros i extremitetsartärer, vilket är ospecificikt, aterosklerotiskt gangrän, vilket är en klinisk diagnos och slutstadiet i kritisk ischemi, och Mönckebergs mediaskleros, vilket är en patologisk–anatomisk diagnos. I73.9 innehåller också tre alternativ: ospecificerad perifer vaskulär sjukdom, inkluderar skilda inte relaterade tillstånd såsom artärspasm, vilket är ett funktionellt tillstånd i en artär med bevarad muskelfunktion och som ses som reaktion på exempelvis trauma eller farmakologisk påverkan, och claudicatio intermittens, vilket är en klinisk diagnos baserad på en specifik symtombild.

I74 innehåller olika diagnoser med emboli och trombos, alltså oftast akuta tillstånd, och där det inte sällan är svårt att skilja de båda åt men där orsakerna är helt olika. I74.0 är emboli och trombos i bukaorta, vilket innehåller det kroniska tillståndet Leriche syndrom vilket i sin tur indikerar en symtombild (triaden claudicatio intermittens, lårmuskeltrofi, sexuell dysfunktion) vid ocklusiv arterioskleros i aortabifurkationen. I74.3 (emboli och trombos i nedre extremitetsartärer), I74.4 (ospecificerad emboli och trombos i nedre extremitetsartärer eller perifer arteriell emboli) och I74.5 (emboli och trombos i a iliaca) är inte alltid möjliga att separera.

Om man har intresse att analysera extremitetsischemi även på relativt ringa detaljeringsgrad är tyvärr koderna enligt ICD-10 till föga hjälp.

År 1997 kom ett nytt klassifikationssystem för kirurgiska åtgärder, vilket hade utarbetats av den Nordiska medicinalstatistiska kommittén (NOMESKO Classification of Surgical Procedures 46:1996). Det nya systemet hade ett flertal förändringar jämfört med det gamla, vilket gör att ”översättningar” mellan de båda systemen inte är helt enkla. Kod-

systemet är alfanumeriskt där position 1 anger organsystem (P=perifera kärl och lymfsystemet), position 2 anger anatomisk–funktionell region inom organsystemet (D=operationer på infrarenala bukaorta och a iliaca samt ingrepp därifrån och perifert, E=operationer på a femoralis och dess grenar samt ingrepp därifrån till a poplitea, F=operationer på a femoralis och infrapopliteala artärer samt ingrepp på a poplitea och artärer på underben och fot), position 3 anger metod eller syfte (t ex exploration (A), ligatur (B), sutur (C), trombektomi eller embolektomi (E), trombendarterektomi (F), aneurysmoperation (G), bypass (H), plastik (N), perkutan plastik (P), endovaskulärt implantat (Q), uttagande av implantat (R), endoskopisk operation (S), injektion av läkemedel eller ockluderande material (T), reoperation (U)) och två sifferpositioner som anger tillvägagångssätt och/eller den anatomiska lokaliseringen. Detta system är mycket detaljerat men tyvärr innehåller det en blandning av metoder (t ex bypass) och diagnoser (t ex aneurysmoperation).

Register

I detta sammanhang räcker det att nämna det svenska kärlregistret Swedvasc som är det näst äldsta behandlingsregistret i Sverige (efter höftregistret, start år 1987 och rikstäckande sedan år 1994) och sannolikt det äldsta populationsbaserade kärlkirurgiska registret i världen.

I Swedvasc registreras behandlingsåtgärder. Varje åtgärd utgör en post i registret med uppgifter om riskfaktorer, indikation för åtgärd och procedurdata beträffande den aktuella interventionen. Resultatet av varje åtgärd följs upp efter 30 dagar och för de flesta åtgärder efter 1 år. Genom samkörning med befolkningsregistret finns det ingen begränsning i uppföljning av överlevnad efter ett ingrepp. Registerdata har tidigare via rapportblad eller datafiler matats in i en central databas på onkologiskt centrum i Lund. Sedan 2003 sker registrering via Internet i samarbete med Uppsala Clinical Research Center. Till och med år 2005 finns mer än 120 000 kärlkirurgiska ingrepp registrerade. Data från registret redovisas i en årsrapport. Egna data kan jämföras med riksgenomsnittet. Med kärlregistret som bas pågår arbete med så kallade kvalitetsindikatorer. Nyckeltal är framtagna som förenklade mått på kvaliteten i den kärlkirurgiska verksamhetens struktur (förutsättningar), process (hur verksamheten bedrivs) och resultat (hur det går efter

behandlingen). För varje nyckeltal finns ett normvärde som representerar den kvalitetsnivå som alla kliniker bör uppnå. Nyckeltal för behandlingsresultat baseras på de senaste 50 konsekutiva åtgärderna/sjukhus.

Kontinuerligt arbete pågår att granska registrets kvalitet. Detta sker dels mot Socialstyrelsens patientregister (PAR), där alla slutenvårdstillfällen registreras med diagnos och operationskod, dels kontrolleras graden av ettårsuppföljning efter ingrepp för nedre extremitetsischemi.

Sammanfattning

Av tidigare arbeten inom området nedre extremitetsischemi är TASC-dokumentet mycket gediget [15]. Det finns ändå tre skäl till att SBU gör en övergripande granskning av patientgruppen med benartärsjukdom och hur den handläggs.

- En analys av problemet med SBU:s metodik saknas, även internationellt, dvs ett systematiskt ställningstagande till all litteratur inom området.
- En oberoende granskning utan misstanke på kommersiella intressens inflytande är viktig.
- Publikationshastigheten inom området är snabb och en uppdatering är värdefull.

Referenser

1. Fontaine R, Kim M, Kieny R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta* 1954;21:499-533.
2. Winberg H. Perifera artärsjukdomar. Uddevalla, AB Kabi Bohuslänningens AB; 1973.
3. Norgren L, Persson G. Perifer artärsjukdom – hur hantera riskfaktorer – hur utreda – hur behandla. Pfizer, Stockholm; 1983.
4. Bergqvist D. Pharmacological treatment in prevention of thrombotic occlusion after peripheral arterial surgery. I National board of Health and Welfare. Drug information committee. Pharmacological treatment of arterial thromboembolism. 1987;3:163-77.
5. SBU. Kärllikurgi vid åderförkalkning i benen. Stockholm, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 1990. SBU-rapport nr 105.
6. Holm J. Det ischemiska benet. Underlag till vårdprogram. Malmö, Socialstyrelsen. Vårdprogramnämnden; 1991.
7. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. Prepared by the Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery/ North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1986;4:80-94.
8. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997;26: 517-38.
9. Labs KH, Dormandy JA, Jaeger KA, Stuerzebecher C, Hiatt WR. Trans-atlantic conference on clinical trial guidelines in PAOD (Peripheral arterial occlusive disease) clinical trial methodology. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;18:253-65.
10. American College of Cardiology. <http://www.acc.org>.
11. American Heart Association. <http://www.americanheart.org>.
12. Dormandy J, Stock G. Critical leg ischaemia. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag; 1990.
13. Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. *Eur J Vasc Surg* 1992;6 Suppl A:1-32.
14. Wolfe JH, Wyatt MG. Critical and subcritical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:578-82.
15. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19 Suppl A:Si-xxviii, S1-250.
16. Norgren L, Hiatt W, (eds). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33: S1-S75.

2. Metod för den systematiska litteraturgranskningen

Uppdraget

Uppdraget har varit att systematiskt granska det vetenskapliga underlaget för olika metoder som används för att diagnostisera och behandla symtomgivande benartärsjukdom. Inom ramen för projektet granskas även metodernas hälsoekonomiska och etiska aspekter. Rapporten omfattar utvärdering av metoder inom följande områden:

- Minimal/icke-invasiva metoder för diagnostik av benartärsjukdom
- Medicinska alternativ- och komplementärmedicinska behandlingsmetoder
- Kateterburen endovaskulär och öppen revaskularisering.

Rapporten undersöker inte det vetenskapliga underlaget för metoder som förebygger eller faktorer som påverkar sjukdomens uppkomst och utveckling. Vidare omfattar rapporten inte utvärdering av metoder för behandling av ischemiska sår eller omvårdnadsaspekter.

I rapporten ingår en undersökning av svensk praxis avseende diagnostik och handläggning inom primärvården och vid specialistmottagningar under perioden oktober 2003 till 30 september 2004 samt en kartläggning av antal diagnostiska undersökningar vid landets kliniska fysiologiska avdelningar (Kapitel 1.5).

Metod

Rapporten baseras på en systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentationen inom ämnesområdet. Med systematisk avses att samtliga, för frågeställningarna, relevanta vetenskapliga studier identifieras

och kvalitetsgranskas med avseende på tillförlitlighet och precision. Syftet är att uppnå en objektiv kartläggning av kunskapsläget.

Identifiering av specifika frågeställningar och ämnesspecifika inklusions- och exklusionskriterier

Initialt identifierades specifika frågeställningar inom projektets tre delområden. De specificerade frågeställningarna avgränsar patientpopulationen, typ av åtgärd eller behandling, jämförande behandling och effektmått som ska ha studerats. Vidare fastställdes de ämnesspecifika kvalitetskriterierna för inklusion som bedömdes som nödvändiga att uppfylla för att kunna besvara frågeställningen såsom studiedesign, observationstidens längd, annan samtidig behandling eller antal individer som bör ingå i studien. De olika frågeställningarna samt kvalitetskriterierna för inklusion finns redovisade inom varje kapitel.

Systematisk litteratursökning

Sökstrategier fastställdes utifrån specificerade frågeställningar och uppställda inklusions- och exklusionskriterier. Initialt gjordes sökningar i Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane register of Controlled Trials och NHS Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) för att identifiera aktuella systematiska översikter och metaanalyser. Därefter gjordes sökningar i Medline och andra databaser, om så ansågs befogat. Studier på engelska, skandinaviska språk, tyska och franska har inkluderats. I sökningarna exkluderades ”experimental”, ”animal”, ”letters”, ”editorial” och ”short communications”. Sökningarna gjordes interaktivt i mindre arbetsgrupper tillsammans med SBU:s informatiker. Sökning av litteratur inkluderar perioden 1966–juni 2005. Förutom databassökningar granskades referenslistor i relevanta arbeten. Litteraturen kompletterades efterhand med relevanta artiklar som identifierats i de beställda artiklarnas referenslistor, i dokumentation från konsensusmöten samt referenslistor i översiktsartiklar.

Läroböcker, översiktsartiklar och inte refereegranskad litteratur som myndighetsrapporter har använts i inledningskapitel och bakgrundstexter men inte inkluderats i den systematiska granskningen. En mer

detaljerad beskrivning av vilka databaser, tidsperioder samt söktermer som använts redovisas i respektive kapitel samt i bilagor på SBU:s hemsida, www.sbu.se/benartar.

Uppföljande sökning för att identifiera eventuella ny tillkomna studier under arbetets gång utfördes juni 2006. Resultatet av denna sökning redovisas separat i Kapitel 7 samt under diskussionsavsnittet i respektive kapitel.

Urval av studier

Relevans för frågeställningen

Resultatet av litteratursökningen, presenterat som abstraktlista (korta sammanfattningar av studier), granskades oberoende av två personer och de studier som bedömdes uppfylla fastställda kriterier valdes ut. De specifika frågeställningarna och predefinierade exklusions- och inklusionskriterierna redovisas i respektive kapitel.

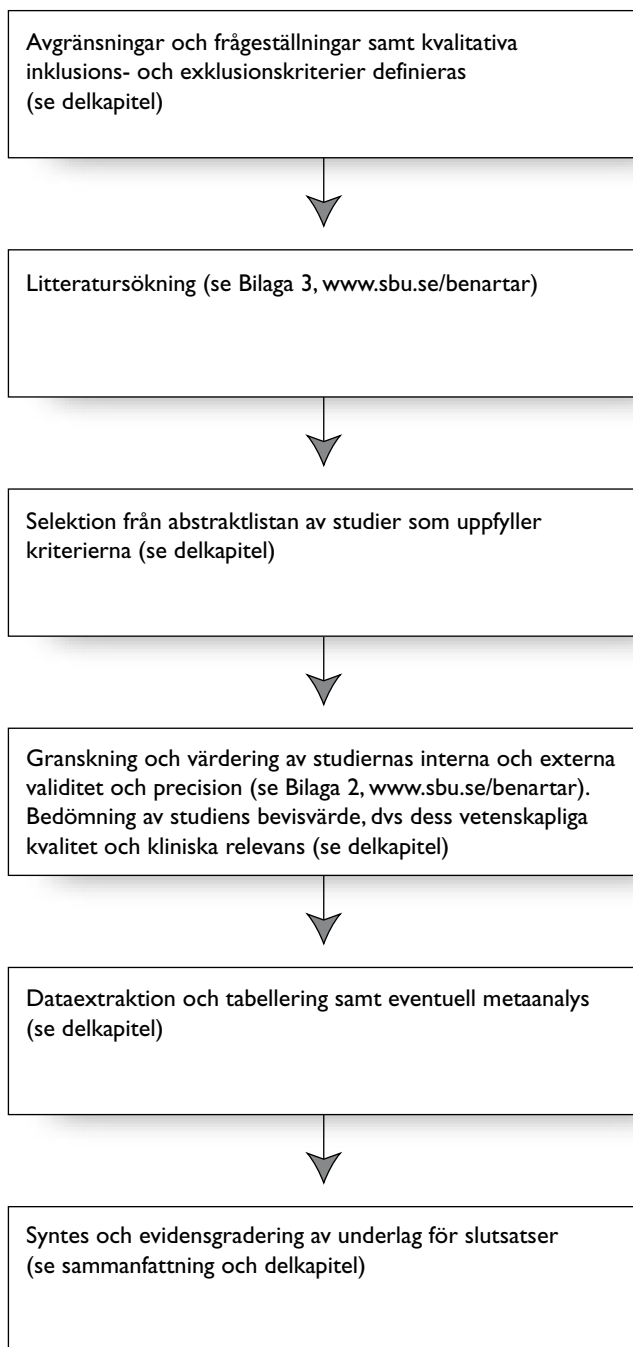
Metodologisk kvalitet

De utvalda studierna granskades i detalj i fulltextformat av två oberoende granskare. Gruppens medlemmar har inte fått granska egna publikationer.

Granskningen omfattade värderingen av studiernas ämnesrelevans och metodologiska kvalitet med avseende på utförande och analys. För att tillförsäkra objektiv bedömning av studiernas tillförlitlighet och precision utarbetades särskilda granskningsmallar (checklistor) (se Bilaga 2, www.sbu.se/benartar). Den slutgiltiga bedömningen av studiens bevisvärde baseras på studiens metodologiska kvalitet och kliniska relevans.

Redovisning

Relevanta resultatdata från studierna som efter granskning och värdering bedömdes uppfylla fastställda kvalitetskrav redovisas i tabeller liksom det vetenskapliga bevisvärdet av de individuella studierna. De studier som uppfyllt de primära inklusions- och exklusionskriterierna men som



Figur 2.1 Flödesschema över granskningsprocessen.

vid granskningen inte bedömdes uppfylla uppsatta kvalitetskriterier för inklusion redovisas i separata referenslistor.

Metodologiska aspekter

Studietyp

Kunskapssammanställningen baseras i första hand på randomiserade, kontrollerade studier, systematiska översikter med eller utan kvantitativ metod (metaanalys) samt diagnostiska studier med oberoende blindad jämförelse med en referensmetod ("gold standard") eller med en klinisk långtidsuppföljning. Endast i de fall randomiserade och kontrollerade studier inte kunnat identifieras har även kontrollerade studier utan randomisering inkluderats. De olika metodologiska överväganden när det gäller studiedesign, diskuteras separat i de individuella kapitlen.

Effektmått

Vid bedömning av effekter har störst tyngd lagts vid studier som mäter effekter som är av direkt betydelse för patienten, så kallade primära effektmått. Direkta patientrelaterade mått kan vara sjukdomsrelaterad livskvalitet, dödlighet eller symptom av sjukdomen eller dess behandling. En mer detaljerad beskrivning finns i respektive kapitel. Bedömning av generell respektive sjukdomsrelaterad livskvalitet beskrivs i särskilt kapitel. Även de specifika effektmått som används i de diagnostiska studierna diskuteras separat i kapitlet som rör diagnostik.

Bedömning av studiernas vetenskapliga kvalitet

Kvalitetskriterier och bevisvärde

Bedömningen av studiernas kvalitet och tillförlitlighet baseras på en noggrann och systematisk granskning av de inkluderade studiernas uppläggning, utförande, resultatredovisning och slutsatser. Särskild vikt har lagts vid granskningen av i vilken utsträckning studien mäter vad den är avsedd att mäta, dvs studiens externa och interna validitet samt precision. Det väsentligaste momentet i granskningen är därför värderingen av risken för systematiska fel (bias) genom brister i design och

genomförande av studien. För att minska risken för inter- och intrabedömarvariation och för att lättare kunna sammanfatta den övergripande kvaliteten på granskade studier användes granskningsmallar. Designspecifika mallar utarbetades för randomiserade kontrollerade undersökningar (RCT), observationella kohortstudier (eller kontrollerade kliniska prövningar utan randomisering), fall–kontrollstudier (eller tvärsnittsstudier), systematiska översikter samt utvärdering av diagnostiska test samt hälsoekonomiska studier. Dessa redovisas i Bilaga 2 på SBU:s hemsida, www.sbu.se/benartar.

Syftet med granskningsmallarna har varit att skapa en gemensam värdenorm för bedömning av vad som är god kvalitet, minimera riskerna för värdeglidning samt öka reproducerbarheten. Vidare tydliggörs principerna för urval av studier. Reproducerbar bedömning av kvaliteten utgör även ett stöd för bedömning av olika studieresultat och möjliggör en objektiv differentiering mellan väl utförda studier och studier med bristande kvalitet.

Vid bedömningen av en studies bevisvärde har hänsyn tagits till studiens metodologiska kvalitet och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. RCT med mycket god intern validitet anges generellt vara den studiedesign som har bäst förutsättningar för att ge höga bevisvärden vid behandlingsstudier. Extern validitet och precision har diskuterats i varje enskilt fall. Extern validitet bör i regel vara på samma nivå som den interna validiteten. För precision bör studien i regel vara ”tillräckligt stor” för att tillmätas ett högt bevisvärde för RCT, respektive medelhögt bevisvärde för kohort eller fall–kontrollstudie.

Eventuellt kan en extremt välgjord kohortstudie eller kontrollerad studie, där validiteten är så hög att kvaliteten blir jämförbar med en randomisering, i sällsynta fall tillmätas högt bevisvärde. Detta gäller under förutsättning att behandlingsallokeringen på mycket goda grunder inte kan antas vara relaterad till sannolikheten för utfall. När det gäller tolkning och bedömning av diagnostiska studier krävs särskilda överväganden som finns beskrivna i detalj i SBU:s rapport ”Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism” nr 158/II, 2002, Kapitel 3.1.

Syntes och styrkegradering av slutsats

Inom varje enskild frågeställning sammanställdes resultatdata från de studier som uppfyllt de basala kvalitetskraven. Därefter gjordes en sammanlagd bedömning av det vetenskapliga underlaget som grund för slutsatsen. Slutsatser har starkt empiriskt stöd om de baseras på många välgjorda studier med hög intern validitet med likartade resultat, avseende storlek och riktning av effekten. Evidensstyrka uttrycker således det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats, dvs hur många högkvalitativa studier som stöder slutsatsen.

Faktaruta 2.1 Definition av bevisvärde.

Bevisvärde¹ avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

- **Högt bevisvärde**
Hög extern och intern kvalitet/validitet och precision.
Alla delar eller de flesta kriterier för checklistan uppfyllda.
Även om inte samtliga kriterier bedöms som uppfyllda, bedöms det som mindre sannolikt att studiens bevisvärde påverkas.
- **Medelhögt bevisvärde**
Medelhög extern och intern validitet och precision.
Används om några av kriterierna i checklistan inte uppfyllts och/eller studien inte är adekvat beskriven.
Vid en sammanvägd bedömning är det inte troligt att studiens bevisvärde påverkas.
- **Lågt bevisvärde**
Låg extern och intern kvalitet/validitet och precision.
Om få eller inga kriterier i checklistan uppfyllts eller studien är otillfredsställande beskriven.
Vid en sammanvägd bedömning är det högst sannolikt att studiens bevisvärde påverkas.

¹ Study quality and relevance.

Faktaruta 2.2 Definition av evidensstyrka.

Evidensstyrkan uttrycker det sammanlagda vetenskapliga underlaget för en slutsats, dvs hur många högkvalitativa studier som stöder slutsatsen.

Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag

En slutsats med Evidensstyrka 1 stöds av minst två oberoende studier med högt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag

En slutsats med Evidensstyrka 2 stöds av minst en studie med högt bevisvärde och två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan dock evidensstyrkan bli lägre.

Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag

En slutsats med Evidensstyrka 3 stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget. Om det finns studier som talar emot slutsatsen kan det vetenskapliga underlaget anses som otillräckligt eller motsägande.

Otillräckligt vetenskapligt underlag

När det saknas studier som uppfyller kraven på bevisvärde, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt för att dra slutsatser.

Motsägande vetenskapligt underlag

När det finns olika studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat går isär, anges det vetenskapliga underlaget som motsägande och inga slutsatser kan dras.

Slutsatserna för varje kapitel baseras på de studier som givits ett högt eller medelhögt bevisvärde. I några avsnitt har resultatet av granskningen sammanfattats med studier av lågt bevisvärde som grund därför att studier med högre bevisvärde saknas. Det vetenskapliga underlaget (evidensstyrkan) för varje slutsats graderas som starkt, måttligt starkt, begränsat eller otillräckligt beroende på de granskade studiernas bevisvärde.

Vid heterogena resultat mellan studier som inte kan förklaras utifrån patientmaterial eller design reduceras styrkegraden åtminstone en nivå.

Specifika metodproblem inom detta område

När det gäller behandling av benartärsjukdom innehåller detta SBU-projekt två principiellt mycket olika delar, vilket har inneburit ganska avsevärda svårigheter beträffande del 2. Det innebär också att med användning av SBU:s sedvanliga kvalitetskriterier är det få studier som uppfyller krav för att gå vidare i granskningsprocessen. Vi har dock valt att inte avvika från dessa gängse regler men till priset av få kvarvarande studier för analys.

1. Behandling med olika farmaka, där metoder för utvärdering inte skiljer sig från annan farmakologisk behandling och där studier förutom att vara randomiserade ofta är dubbelblinda. Analys och värdering är principiellt enkel, vilket givetvis inte innebär att alla studier är av hög kvalitet. Vid utvärdering av farmaka, nya eller med nya indikationer, finns i Sverige Läkemedelsverket som reglerande myndighet.
2. Behandling med icke-farmakologiska metoder, t ex fysisk träning och olika former av invasiva metoder, framför allt öppen kirurgi och endovaskulär behandling. Här har inte funnits samma system av regler att följa när det gällt introduktion och behandlingsprinciper och avsaknaden av randomiserade studier är påtaglig.

Problem förknippade med randomiserade studier av invasiva behandlingsmetoder

En grundläggande förutsättning är utvecklingen av den kirurgiska behandlingsnivå vi har uppnått och som vi använder oss av idag och som är accepterad av såväl professionen som av patienter. Modern kirurgi är resultatet av en mycket lång historisk process, där en stor del av dagens kunskap har byggts upp på basen av beprövad erfarenhet och många gånger genom ”trial and error”. Som framgått i inledningskapitlet är den invasiva kärlbehandlingen en relativt ung gren på det terapeutiska trädet. Denna grundläggande behandlingsnivå kan vara svår att definiera och blir också mer diffus ju mer relativ en behandlingsindikation

är. Vad gäller benischemi kan detta exemplifieras med ytterligheten akut embolisk ischemi med irreversibel vävnadsförlust efter några timmar och där indikationen för revaskularisering är absolut till kronisk ocklusiv sjukdom med claudicatio och en hygglig gångsträcka, där indikationen för revaskularisering saknas eller är högst relativ. I förra fallet är en randomiserad studie mot konservativ behandling inte möjlig, däremot kan olika metoder att uppnå revskularisering jämföras. I senare fallet borde krävas att invasiva metoder randomiserat jämförs med bästa möjliga konservativa behandling. När man fastställt en basal och acceptabel nivå av invasiv behandling föreligger en rad svårigheter och problem med att genomföra randomiserade studier:

- Blinda studier är i princip omöjliga att genomföra – dvs med sham-operationer. Detta torde dessutom inte vara etiskt acceptabelt. Blindad resultatutvärdering blir därför viktig.
- Vid utveckling av en ny metod kan det vara svårt att avgöra när tiden är mogen för en randomiserad studie. Detta kan gälla såväl kirurgisk kompetens (så kallad ”learning curve”) som teknisk utveckling av material etc. Det är också svårt att bestämma när och vilka modifikationer som bör undergå ny prövning.
- Svårigheter att standardisera den invasiva kompetensen, vilken är personberoende och viktigare ju tekniskt svårare ett ingrepp är.
- En invasiv behandling är ofta ett komplext skeende, där olika moment har olika vikt från preoperativ bedömning till postoperativ övervakning.
- Svårigheter att standardisera ett operativt förlopp eftersom oväntade händelser kan inträffa som i en akut situation kan kräva snabba beslut och improvisationer. Under en invasiv behandling kan avvikelser inträffa som kräver speciella tekniska lösningar hos den individuella patienten, vilket i sin tur kan påverka resultatet.
- Relativt långa uppföljningstider krävs för att avgöra balansen risk/nytta. Postoperativa risker och komplikationer inklusive mortalitet kommer tidigt i förloppet (konventionellt inom 30 dagar) medan vinster vid en kronisk sjukdom måste ses långsiktigt.

- Svårigheter att få ekonomisk täckning för studier av invasiv behandling i motsats till farmakologiska studier där det oftast finns ett industriellt intresse och stöd.
- Faktorer som har med interventionisten (kirurgen eller radiologen) att göra. Vederbörande kan ha preferens för en metod och kan också vara mer kompetent att utföra den ena av två invasiva metoder. Faktorer som en känsla av förlust av oberoende och att patient–läkarrelationen kan bli lidande kan spela roll. Det kan finnas ett psykologiskt motstånd mot att randomisera patienter.
- I ett samhälle med ökande informationsutbud spelar patienternas preferens och uppfattning allt större roll.

Metod för granskning av hälsoekonomiska studier

Sökstrategi

Den tillämpade sökstrategin redovisas i Bilaga 3 på SBU:s hemsida, www.sbu.se/benartar.

Inklusionskriterier

Studierna ska omfatta både kostnader och effekter, vara relevanta för svenska förhållanden, innehålla jämförelser med bästa alternativet och helst ha ett samhällsekonomiskt perspektiv.

Granskningsmall

Kvalitetsbedömningen har gjorts med hjälp av SBU:s checklista för hälsoekonomiska studier (se Bilaga 2, www.sbu.se/benartar) och utmynnat i något av följande:

Hög kvalitet

Adekvat frågeställning, design, redovisning av alternativ, samt uppfyller minst 80 procent av övriga kriterier.

Acceptabel kvalitet

Adekvat frågeställning, design, redovisning av alternativ, samt uppfyller 50–80 procent av övriga kriterier.

Inte acceptabel kvalitet

Adekvat frågeställning, design, redovisning av alternativ, samt uppfyller mindre än 50 procent av övriga kriterier.

Bevisvärde

De hälsoekonomiska studiernas bevisvärde beror på bakomliggande medicinska/kliniska studiers bevisvärde. Om den hälsoekonomiska studien bedöms ha hög eller acceptabel kvalitet kan den i princip anses ha samma bevisvärde som motsvarande kliniska studie. Om den bedöms ha inte acceptabel kvalitet exkluderas den.

Modellanalyser, som bygger på data från tillgängliga kliniska studier respektive kostnadsredovisningssystem, har karaktären av prognostiska räkneexempel och kan inte utan vidare tilldelas ett bevisvärde på samma sätt som kliniska studier. Ett skäl till detta är att det många gånger kan vara svårt att bedöma de hälsoekonomiska modellanalysernas relevans för svenska förhållanden. Till exempel kan de kostnader (relativpriser) som använts i en studie avvika från motsvarande i Sverige eller så kan den studerade sjukvårdsorganisationen vara organiserad och finansierad på ett annat sätt än den svenska. Detta innebär emellertid inte att modellanalyser saknar intresse eller är mindre betydelsefulla som beslutsunderlag. Tvärtom kan en modellanalys som bygger på relevanta och tillförlitliga data och som bedöms vara av hög eller acceptabel kvalitet ge ett viktigt underlag för bedömningar av olika metoders kostnadseffektivitet. Kriterier för bedömning av modellanalysernas ”värde” är under utveckling men fortfarande inte fastställda. I detta projekt har dessa studier därför inte åsatts något bevisvärde. Följaktligen har de hälsoekonomiska slutsatserna heller inte graderats med avseende på evidensstyrka.

3. Systematisk litteraturgenomgång av icke-invasiva/minimal-invasiva diagnostiska metoder

Slutsatser

Ultraljudsundersökning med duplexteknik

Diagnostiskt värde vid jämförelse med konventionell arteriografi

- Inom nedre delen av bukaorta, bäckenets artärer samt artärerna i lår och knä har ultraljudsundersökning med duplexteknik en diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet ≥ 80 procent) som är jämförbar med konventionell arteriografi när det gäller att bekräfta eller utesluta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner (Evidensstyrka 2).
- För diagnostik inom underbenets och fotens artärer föreligger ett begränsat vetenskapligt stöd för att ultraljudsundersökning med duplexteknik har en diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet ≥ 80 procent) som är jämförbar med konventionell arteriografi när det gäller att bekräfta eller utesluta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner (Evidensstyrka 3).

Behandlingsstrategi

- Vid undersökning av patienter med benartärsjukdom ger ultraljudsundersökning med duplexteknik väsentligen samma säkerhet vad gäller val av behandlingsstrategi som konventionell arteriografi (≥ 80 procent överensstämmelse alternativt kappavärde $> 0,6$) (Evidensstyrka 2). Vid undersökning av begränsade kärlavsnitt är dock överensstämmelsen

mellan duplex-tekniken och konventionell arteriografi alternativt faktiskt utfört ingrepp bättre proximalt om ljumsken och sämre distalt därom.

Magnetisk resonansarteriografi (MRA)

Diagnostiskt värde vid jämförelse med konventionell arteriografi

Med kontrastmedel

- Inom nedre delen av bukaorta, bäckenets artärer samt artärerna i lår och knä har MRA med intravenöst kontrastmedel en diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet ≥ 80 procent) som är likvärdig med konventionell arteriografi när det gäller att utesluta eller bekräfta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner (Evidensstyrka 2).
- För diagnostik längre ner i kärlträdet, i underbenets/fotens artärer, föreligger begränsat vetenskapligt stöd för att MRA med intravenöst kontrastmedel, i lika hög grad (sensitivitet och specificitet ≥ 80 procent) som konventionell arteriografi kan bekräfta eller utesluta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner (Evidensstyrka 3).

Utan kontrastmedel

- Inom nedre delen av bukaorta och i bäckenets artärer har MRA utan intravenöst kontrastmedel, i jämförelse med konventionell arteriografi, lägre diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet < 80 procent) när det gäller att utesluta eller bekräfta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner (Evidensstyrka 2).
- Inom artärerna i lår, knä och underben/fot har MRA utan intravenöst kontrastmedel en diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet ≥ 80 procent) som är likvärdig med konventionell arteriografi när det gäller att utesluta eller bekräfta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner (Evidensstyrka 2).

Behandlingsstrategi

- MRA (utan eller med kontrastmedel) som underlag för val av behandlingsstrategi vid benartärsjukdom, ger väsentligen samma säkerhet som konventionell arteriografi (≥ 80 procent överensstämmelse alternativt kappavärde $> 0,6$) (Evidensstyrka 2).

Hälsoekonomiska aspekter

- MRA är ett kostnadseffektivt diagnostiskt alternativ till konventionell arteriografi vid planering av behandling av nedre extremitetsischemi.

Datortomografisk arteriografi (DTA)

Diagnostiskt värde vid jämförelse med konventionell arteriografi

- DTA har en likvärdig diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet ≥ 80 procent) jämfört med konventionell arteriografi när det gäller att utesluta eller bekräfta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner i samtliga nivåer från buk-aorta till underbens-/fotartärer (Evidensstyrka 2).

Behandlingsstrategi

- DTA som underlag för val av behandlingsstrategi vid benartärsjukdom ger väsentligen samma säkerhet som konventionell arteriografi (≥ 80 procent överensstämmelse alternativt kappavärde $> 0,6$) (Evidensstyrka 2).

Introduktion

Allmänt om diagnostiska metoder

Konventionell arteriografi är fortfarande den mest använda metoden för anatomisk kartläggning inför eventuell kirurgisk/endovaskulär intervention. Metoden har dock nackdelar, dess invasiva karaktär bidrar till att allvarliga biverkningar förekommer i 1–3 procent [1,2]. Användningen

av stora doser jodhaltigt kontrastmedel medför risk för njurpåverkan framför allt hos patienter med redan sänkt njurfunktion och personer med diabetes. De senaste decenniernas tekniska utveckling har medfört att man nu har alternativa icke-invasiva/minimalinvasiva metoder såsom ultraljudsundersökning med duplex teknik, datortomografisk arteriografi (DTA) samt magnetisk resonansarteriografi (MRA). Förutom att riskerna som nämnts ovan reduceras, kan undersökningarna utföras på relativt kort tid och polikliniskt. En förutsättning för detta är dock att den diagnostiska säkerheten är jämförbar med konventionell arteriografi i termer av sensitivitet och specificitet och därmed har potential att utgöra beslutsunderlag för vidare handläggning (konservativ eller kirurgisk/endovaskulär behandling) för patienter med nedre extremitetsischemi. Undersökningarnas minimalinvasiva karaktär erbjuder även ett enklare uppföljningsalternativ än konventionell arteriografi.

Syfte, omfattning och avgränsning

Denna rapport avser att systematiskt utvärdera tillgänglig litteratur som avhandlar den diagnostiska säkerheten, hos de alternativa metoderna, så kallade "accuracy"-studier, samt dessa metoders förmåga att utgöra grund för planläggning av behandling (på engelska "management").

Vi har endast inkluderat "accuracy"-studier som utvärderar den diagnostiska säkerheten hos den alternativa metoden, så kallade indexmetoden, mot en referensmetod. Konventionell arteriografi är den klassiska referensmetoden, eventuellt i kombination med intraarteriell tryckmätning, vilket också accepterats som referensmetod i analysen. För managementstudier där man således undersökt de alternativa metodernas förmåga att utgöra beslutsunderlag för behandling, har dessutom intraoperativa fynd såsom peroperativ arteriografi, direkt kirurgisk exploration och slutligt utfört ingrepp betraktats som referensmetoder.

Vår utvärdering omfattar även interindividuell överensstämmelse i de fall det ingår som en del i "accuracy"- eller managementstudierna. Interindividuell överensstämmelse är ett mått på spridningen av resultaten mellan olika granskare (observatörer) och betingas bl a av den enskilda granskarens rutin, granskningsteknik och den mänskliga faktorn.

Någon systematisk litteratursökning inriktad på enbart interindividuell överensstämmelse har dock inte gjorts, varför någon evidensgradering inte utförts avseende detta.

Man bör vid denna analys vara medveten om att konventionell arteriografi har sina diagnostiska begränsningar såsom subtraktionsbetingade rörelseartefakter pga kontraktion av gasfylld tarm, andning och generella patientrörelser. Vidare är den diagnostiska säkerheten beroende på tekniska faktorer såsom kontrastmedelskoncentration och mängd, kateterläge (selektivitet), användning av subtraktion samt kvalitet på röntgenutrustning. Trots dessa begränsningar betraktas konventionell arteriografi och intraarteriell tryckmätning som vedertagna referensmetoder.

Övriga metoder för diagnostik av benartärsjukdom eller bedömning av mikrocirkulationen såsom perifer tryckmätning, transkutan PO_2 -mätning, kapillärmikroskopi och laserdopplertechnik ingår inte i den systematiska utvärderingen i denna rapport. Motivet för detta är att ankel- och tåtrycksmätningar är väl utvärderade och etablerade metoder och att metoder för bedömning av mikrocirkulation används praktiskt taget enbart som forskningsmetoder, vilket konfirmeras i den enkätundersökning som har genomförts av SBU i samband med denna rapport, se Tabell 1.5.6, under Kapitlet ”Svensk praxis vid diagnostik och handläggning”.

Metod och kriterier för den systematiska litteraturgranskningen

Sökstrategi

Litteratursökningen av artiklar om diagnostik av nedre extremitetsischemi omfattar perioden januari 1976 t o m maj 2005. Sökningen gjordes i Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane register of Controlled Trials and NHS Data base of Abstract of Reviews of Effects samt i Medline/PubMed. Söktermer och sökkriterier redovisas i Bilaga 3 på SBU:s hemsida, www.sbu.se/banartar.

Urvals- och kvalitetsbedömning

Litteratursökningen resulterade i 2 136 abstrakt som primärgranskades av två personer enligt följande kriterier: relevans för ämnet (patientstudier, benartärsjukdom), patientantal (≥ 10 patienter), språk (engelska, nordiska språk, tyska, franska), adekvat referensmetod. Med dessa urvalskriterier erhöles efter konsensus mellan de två granskarna 236 ultraljudsartiklar, 192 MRA- och 64 DTA-artiklar. Artiklar som eventuellt inte fallit ut i sökningen och återfanns i referenslistor beställdes separat. De två granskarna bedömde sedan de erhållna artiklarna och potentiellt relevanta studier utvaldes och kvalitetsbedömdes efter en särskild granskningsmall (se Bilaga 2, www.sbu.se/benartar). Kvalitetskriterierna som låg till grund för granskningsmallen överensstämmer med de kriterier som publicerats av Whiting och medarbetare i utvecklingen av det så

Faktaruta 3.1 Absoluta kriterier vid bedömning av studier.

För att graderas som minst *medelhögt bevisvärde* krävdes:

- Prospektiv studie med en population på minst 40 patienter
- Accepterad referensmetod (konventionell arteriografi, intraarteriell tryckmätning). För managementstudier innebär detta, att behandlingsplan eller interventionell strategi baserad på indexmetoden ska ha utformats oberoende av referensmetoden (vanligtvis preoperativ arteriografi, intraoperativ arteriografi, kirurgiska fynd och/eller typ av slutligt utförd operation)
- Oberoende jämförelse mellan index- och referensmetod
- Redovisning av använda tröskelvärden (cut-off) med avseende på indexmetoden
- Resultatredovisning som möjliggör adekvat utvärdering av indexmetoden med minimikravet att sensitivitet och specificitet finns angivet, alternativt dataredovisning i fyrfältsform (accuracy-studier)
- Korrekt utförd indexmetod

För att en studie skulle graderas som *högt bevisvärde* krävdes förutom ovanstående kriterier:

- Konsekutiv inklusion
- Studiepopulation på minst 80 patienter.

Faktaruta 3.2 *Kvalitetskriterier vid bedömning av studier.*

- Tidsintervall mellan index- och referensmetod ≤ 3 månader
- Avsaknad av "verification bias" Detta betyder att indexundersökningens utfall inte får ha styrts om referensmetoden har genomförts eller inte ("partial verification bias"), alternativt ha styrts val av referensmetod ("differential verification bias")
- Demografisk beskrivning (framför allt avseende grad av ischemi)
- Redovisning av inklusions- och exklusionskriterier
- Metodbeskrivning
- Redovisning av bortfall
- Adekvat dataredovisning (begriplig).

kallade QUADAS-dokumentet. I detta dokument analyseras och redovisas kvalitetskriterier för granskning av diagnostiska studier [3].

Översiktsartiklar, artiklar som inte ansågs relevanta för ämnet, studier med ≤ 10 patienter, eller artiklar utan accepterad referensmetod sorterades ut. De artiklar som granskades med mallen graderades efter konsensus mellan de två bedömarna. Kriterierna för denna bedömning, vilken fastställts av SBU-gruppen, anges i Faktaruta 3.1 och 3.2.

Storleken på den studerade populationen har vägts in vid bedömning av studiens bevisvärde. Här finns inga fastslagna gränser angivna i litteraturen utan dessa nivåer, 40 respektive 80 patienter, valdes efter konsensus och beslut i projektgruppen. Prevalensen av lesionerna är avgörande för säkerheten på framräknade värden för sensitivitet och specificitet. Den påverkar även de prediktiva värdena. Eftersom prevalensen varierar mellan olika studier har ovanstående antal patienter valts för att erhålla ett tillräckligt stort antal observationer som bedömts ge en adekvat säkerhet i redovisade resultat.

De artiklar som uppfyllde de absoluta kriterierna bedömdes även avseende kvalitetskriterier som ansågs avgörande för studiens interna och

externa validitet, se Faktaruta 3.2. Denna bedömning, tillsammans med de absoluta kriterierna, låg således till grund för artikelns sammanvägda bevisvärde (lågt, medelhögt och högt).

Metodologiska överväganden vid bedömning av resultat

Resultatmättet i studier som avser att utvärdera en metods diagnostiska säkerhet, dvs förmåga att korrekt detektera stenoser och ocklusioner, kan beskrivas på flera sätt. Angivande av sensitivitet, specificitet, positivt prediktivt värde (PPV) och negativt prediktivt värde (NPV) är bäst beskrivande för metodens förmåga att detektera och utesluta lesioner, samt om metoden tenderar att under- eller övervärdera fynden. Av denna orsak har endast studier accepterats som anger åtminstone sensitivitet och specificitet eller i de fall då dessa kunnat framräknas av redovisade data. I vissa fall då PPV och NPV inte redovisats har detta räknats fram då tillgängliga data så tillåtit (för närmare beskrivning av PPV och NPV se Kapitel 9 "Ord- och förkortningslista").

Vid bedömning av "accuracy"-studiernas redovisade resultat har 80 procent satts som gräns för acceptabel nivå för den utvärderade metodens säkerhet, dvs sensitivitet och specificitet.

Avseende managementstudier redovisas i allmänhet resultaten i form av överensstämmelse mellan behandlingsplanerna baserade på index-respektive referensmetod eller mellan den utvärderade metodens föreslagna behandlingsplan och faktiskt utförd behandling. Åttio procents överensstämmelse (konkordans) har satts som acceptabel nivå för att en metod ska kunna betraktas som ett användbart alternativ till konventionell preoperativ utredning.

Vissa studier redovisar graden av överensstämmelse mellan två olika metoder med hjälp av κ -statistik. Ett κ -värde på 0,81–1,0 indikerar mycket god överensstämmelse. Intervallet 0,61–0,80 betraktas som god, medan ett κ -värde på 0,60–0,41 anger måttlig överensstämmelse [4]. Samma definitioner används för utvärdering av studier med analys av

interindividuell överensstämmelse mellan olika bedömare i ett granskningsförfarande eller olika undersökare.

Generellt gäller att då studierna redovisar separata resultat från flera olika granskare har vi angivit värdena för den granskare som anges som "1" eller "A". Specificeras varje granskare i artikeln utifrån erfarenhet, har värdena från den granskare som har högst erfarenhet citerats.

I många av de granskade artiklarna är förhållandet mellan antalet inkluderade och exkluderade patienter bristfälligt redovisat. I vissa fall anges endast antalet undersökta patienter, inte antalet patienter som av olika skäl exkluderats. Andra författare anger totala antalet patienter som handlagts under studieperioden men inte kom med i den undersökta gruppen. I varierande grad beskrivs orsakerna till detta (t ex logistiska skäl, kontraindikationer etc) och sällan definieras exklusionskriterier. Även inklusionskriterierna är ofta bristfälligt beskrivna, dessa inskränker sig då endast till en deskription av de undersökta patienterna.

Flera studier anger inte klart om inklusionen av patienter är konsekutiv eller inte. Anges inte exklusions-/inklusionskriterier eller uppgifter om konsekutivitet finns dold risk för selektion av patienter och därmed bias.

Om den demografiska beskrivningen är otillräcklig, framför allt avseende grad av ischemi kan den externa validiteten också påverkas, eftersom sjukdomsgraden kan korrelera till metodens diagnostiska säkerhet.

I flera studier beskrivs tekniska detaljer kring referensmetoden, (konventionell arteriografi, intraarteriell tryckmätning) kortfattat eller inte alls. Utfallet av en arteriografisk undersökning beror på flera faktorer såsom kontrastmedelsmängd/-koncentration, användning av selektiva kateterlägen, kontrastinjektion med vasodilatation, bildbearbetningsteknik. Avsaknad av dessa uppgifter påverkar bedömning av den interna validiteten av studien och försvårar även direkta jämförelser mellan olika studier.

Tidsintervallet mellan index- och referensmetod har i kriterierna satts till maximalt tre månader för acceptans. Denna förhållandevis långa period kan motiveras då kronisk ischemi är en långsamt progredierande sjuk-

domsprocess och morfologiska förändringar inte kan förväntas utvecklas inom detta intervall. I några studier saknas uppgift om undersökningsintervall vilket dock har accepterats om studien i övrigt bedömts ha en tillräcklig extern och intern validitet.

I flera studier saknas eller redovisas bristfälligt uppgifter om antalet kärlsegment som inte kunnat bedömas. Inte heller framgår alltid om de segment som inte kunnat visualiseras exkluderats från beräkningar. Avsaknad av denna uppgift försvårar bedömningen av studiens validitet avseende resultatdelen. Därför har detta ingått i totalbedömningen, dock inte med sådan tyngd att det utgjort ett absolutkriterium för bevisvärdet.

I den absoluta majoriteten av studierna saknas angivelser av konfidensintervall för givna värden på sensitivitet och specificitet. Inte sällan saknas tillräckligt med redovisade grunddata för en egen beräkning av dessa värden.

I de fall då erhållna positiva och negativa utfall redovisas i en fullständig tabell med indelning i flera olika stenograder (inklusive ocklusion) har vid behov värden extraherats och sensitivitet, specificitet, PPV och NPV har beräknats för en ”cut-off”-tröskel på dels 50 procent lumendiameterreduktion, dels ocklusion. Avvikelse från detta har i förekommande fall angivits i tabellerna. Dessa värden har sedan använts i bifogade tabeller för att få resultaten så jämförbara med andra studier som möjligt. Positiv och negativ likelihood-kvot (LR-positiv respektive LR-negativ) framräknades även som mått på säkerheten för ett positivt respektive negativt utfall för undersökningsmetoden. Dessa värden finns angivna i tabellerna som redovisar ”accuracy”-resultaten.

Aspekter på referensmetoder

Konventionell arteriografi betraktas som den traditionella referensmetoden när det gäller utvärdering av diagnostisk säkerhet hos nya metoder för morfologisk/funktionell diagnostik vid arterioskleros. En kompletterande metod vid gränsvärdesstenoser är att mäta tryckgradienten över ett stenotiskt område. Man måste dock vid jämförelse mellan olika studier vara medveten om att undersökningstekniken vid arteriografi

kan variera betydligt. Kvaliteten av en arteriografi avgörs av faktorer såsom användning av selektiva kateterlägen, kontrastkoncentration och kontrastmängd, användning av digital subtraktionsarteriografi (DSA) samt framkallande av perifer kärldilatation genom reaktiv (temporär ischemisk) eller farmakologisk påverkan. Eftersom en utvärderad metod vid en "accuracy"-analys inte kan överträffa referensmetoden är det av vikt att referensmetoden utförts adekvat. Tyvärr saknar många studier detaljer om det tekniska utförandet av arteriografen.

Ett exempel på att arteriografins genomförande och kvalitet är av betydelse är det faktum att såväl ultraljud/duplex, MR-arteriografi och DT-arteriografi i flera arbeten har rapporterats detektera fler öppetstående kärl, framför allt distalt på benet, än arteriografi. Fynden har i förekommande fall konfirmerats peroperativt antingen genom direkt exploration eller peroperativ arteriografi. Detta är av betydelse eftersom förekomsten av öppetstående kärl på underbenet är en förutsättning för att en distal bypass ska kunna genomföras. Detta förhållande kan inte konfirmeras i andra arbeten, skillnader som kan bero på att såväl referensmetoden och/eller indexmetoden genomförts på olika sätt i olika studier.

Vid en strikt "accuracy"-analys kommer fyndet av öppetstående kärl hos den utvärderade metoden definitionsmässigt att betraktas som falskt negativt om arteriografen (referensmetoden) inte visualiserar flöde i kärlet. En studietyp som kan värdera betydelsen av denna avvikelse är managementstudier där man jämför behandlingsplaner baserade på preoperativ arteriografi mot preoperativ icke-invasiv/minimalinvasiv metod. De peroperativa fynden (inklusive preoperativa arteriografen) samt den faktiskt utförda operationen utgör referensmetoden. En jämförelse mellan indexmetoden och preoperativ arteriografi kommer då att kunna jämföras så att endera av metoderna har möjlighet att vara överlägsen den andra. Det föreligger ett klart behov av dylika studier för att kunna utvärdera den faktiska potentialen hos ultraljudsundersökning med duplex teknik, MRA respektive DTA alternativt avsätta konventionell arteriografi.

I flera studier har man använt sig av intravenös DSA. Denna teknik innebär att kontrastmedlet injiceras centralt i vensystemet, i eller i anslutning till höger förmak och bilder exponeras då kontrastmedlet via lungkretsloppet nått ut till artärsystemet. På grund av utspädnings-effekten kommer endast större artärer centralt och proximalt på låren att kunna bedömas och nivådiagnostik mer distalt blir osäker pga den låga kontrastkoncentrationen. Studier med denna metod har exkluderats.

Intraarteriell tryckmätning förekommer i vissa studier. I de fall den tjänat som referensmetod har endast de studier accepterats där gradientmätningen skett över ett definierat kärlparti med stenos. Detta innebär att tryckmätningen ska ha utförts för en specifik stenos och inte över flera segment. Gräns för tryckgradient som indikerar signifikant stenos ska ha angivits.

Referenser

1. Hessel SJ, Adams DF, Abrams HL. Complications of angiography. *Radiology* 1981;138:273-81.
2. Waugh JR, Sacharias N. Arteriographic complications in the DSA era. *Radiology* 1992;182:243-6.
3. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3:25.
4. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London Chapman and Hall; 1995.

3.1 Ultraljudsundersökning med duplex teknik

Slutsatser

Diagnostiskt värde vid jämförelse med konventionell arteriografi

- Inom nedre delen av bukaorta, bäckenets artärer samt artärerna i lår och knä har ultraljudsundersökning med duplex teknik en diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet ≥ 80 procent) som är jämförbar med konventionell arteriografi när det gäller att bekräfta eller utesluta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner (Evidensstyrka 2).
- För diagnostik inom underbenets och fotens artärer föreligger ett begränsat vetenskapligt stöd för att ultraljudsundersökning med duplex teknik har en diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet ≥ 80 procent) som är jämförbar med konventionell arteriografi när det gäller att bekräfta eller utesluta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner (Evidensstyrka 3).

Behandlingsstrategi

- Vid undersökning av patienter med benartärsjukdom ger ultraljudsundersökning med duplex teknik väsentligen samma säkerhet vad gäller val av behandlingsstrategi som konventionell arteriografi (≥ 80 procent överensstämmelse alternativt kappavärde $> 0,6$) (Evidensstyrka 2). Vid undersökning av begränsade kärlavsnitt är dock överensstämmelsen mellan duplex tekniken och konventionell arteriografi alternativt faktiskt utfört ingrepp bättre proximalt om ljumsken och sämre distalt därom.

Introduktion

Redan i slutet av 1950-talet och början av 1960-talet rapporterade Satomura att ultraljudsdoppler kunde användas för att bedöma kärlflöde [1]. Under 1960-talet utvecklades även den så kallade B-mode-tekniken vilken innebar att kärlen kunde avbildas med ultraljudsteknik

[2]. Duplex-tekniken, som innebär att såväl B-mode-tekniken som dopplertechniken används för bedömning av kärl och kärlflöden, började användas under 1970-talet och de första rapporterna om användning av denna kombinerade ultraljudsteknik vid utvärdering av benartärsjukdom publicerades under mitten av 1980-talet (för referenser se [3]). Introduktionen av den så kallade färgdoppler- eller färgduplex-tekniken [4], och senare energiduplex-tekniken [5], innebär att ultraljudstekniken blev lättare att tillämpa även inom anatomiska regioner där artärerna var relativt djupt belägna, såsom inom bäckenregionen, där kärlen kan vara svåra att identifiera med enbart B-mode-tekniken. Dessa dopplertechniker, med färgkodning av dopplersignaler inom ett begränsat avsnitt av den svartvita B-mode-bilden, möjliggjorde även att undersökningstiderna kunde förkortas eftersom artärerna lättare kunde lokaliseras och stenosismisstänkta områden snabbare upptäckas. Speciella kontrastmedel för ultraljud har under senare år kommit till viss användning med syfte att förstärka dopplersignalen från flödesinnehållande kärl [6].

Beskrivning av de olika ultraljudsteknikerna återfinnes i Faktaruta 3.1.1.

Allmän beskrivning av ultraljudsdiagnostik med duplex-teknik

Med duplex-, färgduplex- eller energiduplex-tekniken kan artärsystemet undersökas från o m bukaorta till o m fotens artärer. Olika ultraljudsgivare används inom de olika artäravsnitten. Inom buk/bäckenregionen, med artärerna på relativt stort djup, används som regel låga ultraljudsfrekvenser (oftast 3,5 MHz) som ger en god penetration av ultraljudssignalerna men på bekostnad av bildupplösningen som blir sämre än med högre frekvenser. Inom lår och underben, där artärerna är mer ytligt belägna, kan givare med högre frekvenser användas (oftast 5–7,5 MHz).

Patienten undersöks liggande på en brits. Vid undersökning av buk-, bäcken- och lårregionen ligger patienten på rygg. Vid undersökning av knävecket (distala a femoralis superficialis samt a poplitea ned till trifurkationen) kan patienten antingen ligga på sidan eller på mage med knät lätt flekterat. Vid undersökning av underbenet är det oftast lättast att börja undersökningen distalt, med patienten liggande på rygg eller vid låga flöden sittande på britskanten med foten i undersökarens knä. Underbenets artärer undersöks sedan i proximal riktning.

Faktaruta 3.1.1 *Beskrivning av olika ultraljudstekniker som används vid undersökning av buk-, bäcken- och benartärer.*

Dopplerteknik: Genom bestämning av skillnaden i frekvens mellan reflekterat och utsänt ultraljud, vilken orsakats av blodkroppar i rörelse, kan flödes hastigheten beräknas med dopplerekvationen om vinkeln mellan flödesriktning och ultraljudsstrålens riktning är känd.

$$\text{Dopplerekvationen: } f_d = 2 \times f \times v \times \cos\alpha / c$$

f_d = Dopplerfrekvensen (eller frekvensskillnaden, dvs frekvensskillnaden mellan utsänt och av blodkroppar reflekterat ultraljud)

f = Utsänt ultraljudsfrekvens

v = Flödes hastighet

α = Vinkeln mellan flödesriktning och ultraljudsstrålens riktning

c = Ljudhastigheten i kroppsvävnad

Pulsad dopplerteknik: Beräkning av flödes hastigheten enligt ovan på ett bestämt djup och inom ett begränsat område. Korta ljudpulser utsändes och de reflekterade pulserna tas endast emot efter en bestämd tid, dvs från ett bestämt djup.

B-mode-teknik ("Brightness mode"): Bildåtergivning av kärlen baserad på reflekterat ultraljud från kärlväggarna.

Duplexteknik: Samtidigt utnyttjande av B-mode-teknik och pulsad dopplerteknik, dvs bildåtergivning av kärlet samt bestämning av flödes hastighet inom ett kärlavsnitt.

Färgdoppler-/färgduplexteknik: Duplexteknik kombinerad med färgkodning av flödes hastigheter och flödesriktning inom ett avsnitt av den tvådimensionella, svartvita B-mode-bilden. Tekniken kallas ibland triplexteknik.

Energidoppler-/energiduplexteknik: Duplextekniken kombinerad med färgkodning av de reflekterade dopplersignalernas energi inom ett avsnitt av den tvådimensionella, svartvita B-mode-bilden. Denna teknik tillåter inte bestämning av flödesriktning men identifierar med större säkerhet låga flöden.

Undersökning av hela benartärsystemet, från distala bukaorta till underbenets/fotens artärer är möjlig men tidskrävande, speciellt vid utbredd artärsjukdom (1–1,5 timmar). Ofta utförs ultraljudsundersökningen inom ett begränsat kärlavsnitt (exempelvis distala bukaorta till poplitea) för att besvara en specifik frågeställning. Undersökning av buk/bäckenregionen försvåras ofta av förekomst av tarmgaser eftersom luft minskar penetrationen av ultraljud. Mängden tarmgas kan dock minskas genom att patienten undersöks fastande.

Duplextekniken bygger på identifikation av artären med B-mode-teknik (alternativt med färgduplex- eller energiduplexteknik) och därefter flödes hastighetsbestämning inom det identifierade kärlavsnittet med hjälp av pulsad doppler. Med pulsad doppler kan frekvensskiftet (skillnaden mellan det reflekterade ultraljudets frekvens och det utsända ultraljudets frekvens) som åstadkommit av blodkroppsrörelser inom ett begränsat område mätas. Flödes hastigheten beräknas sedan i apparaten med hjälp av information om vinkeln mellan blodflödesriktningen och ultraljudsstrålens riktning. Beräkningen baseras på dopplerekvationen (se Faktaruta 3.1.1). Vinkeln mellan flödesriktning och strålriktning får inte överstiga 60 grader eftersom beräkningar utförda från dopplerskiftregistreringar med högre vinkelkorrektur är behäftade med stort metodfel. Från den registrerade spektraldopplerkurvan kan olika beräkningar göras.

Diagnostiska kriterier för stenosering/okklusion bygger på bestämningar av olika variabler hämtade från spektralkurvan. Ofta använda variabler är maximal systolisk flödes hastighet, slutdiastolisk flödes hastighet samt spektralkurvans utseende (förekomst av breddökad spektraldoppler tydande på turbulens; tri-, bi- eller monofasisk dopplerkurva). Det mest använda kriteriet på hemodynamiskt betydelsefull stenosering är den så kallade hastighetskvoten, dvs kvoten mellan den maximala systoliska flödes hastigheten i stenosen och motsvarande hastighet strax proximalt eller i vissa fall distalt om stenosen. På engelska kallas denna kvot för ”peak systolic velocity ratio”, ofta förkortat PSVR. De mest använda gränserna för signifikant stenosering (>50 procent diameterreduktion) är PSVR >2 eller 2,5. Vid okklusion föreligger inget flöde i kärlavsnittet

och därför försvinner dopplersignalen inom detta avsnitt. Oftast ses med färgduplex kollateraler i det ockluderade kärlavsnittets omgivning.

Moderna duplexutrustningar tillåter en hög morfologisk axial upplösning med B-mode-teknik, speciellt vid ytligt belägna artärer såsom karotisartärerna. I många fall kan dock även benartärer undersökas med hög upplösning, vilket ger möjlighet att bedöma exempelvis plackens ekotäthet (grad av reflektion av ultraljudet) som står i relation till grad av fibrotisering och kalkinlagringar. Vid förkalkningar ses en uttalad ekotäthet i kärlväggen.

Mediaskleros med kalkinlagringar i underbensartärerna utgör ett problem eftersom uttalad förkalkning av kärlväggen ger upphov till så kallad ekoskugga pga den nästan totala reflektionen av ultraljudet i kärlväggen. Färg/energiduplex och pulsad doppler ger då inga dopplersignaler trots att flöde föreligger i kärlet. Ofta kan dock bedömning av flödesprofilerna vid pulsad dopplerregistrering ovanför och nedanför det ekoskuggade området avgöra om ocklusion eller ekoskugga förklarar avsaknad av dopplersignal.

Fördelar och nackdelar med ultraljudstekniken

En stor fördel med ultraljudstekniken är att den saknar absoluta kontraindikationer, är helt ofarlig och kan som regel utföras utan obehag för patienten. Av dessa skäl kan upprepade undersökningar utföras utan problem.

En nackdel med metoden är att den är mycket undersökarberoende. Stor erfarenhet (med träning under minst 0,5–1 år) krävs för att undersökningar med hög kvalitet ska kunna genomföras. Ytterligare en nackdel är att tekniken är behäftad med ergonomiska problem eftersom undersökaren ofta tvingas genomföra undersökningen med obekväma ställningar och med mycket statiskt muskelarbete. Dessa problem kan dock minskas med olika avlastande hjälpmedel, undvikande av långa arbetspass samt olika tränings- och muskelavslappningsprogram.

Systematisk litteraturgenomgång

Frågeställningar

- Kan ultraljudsdiagnostik med duplex teknik ersätta konventionell arteriografi och/eller intraarteriell tryckmätning vid diagnostik av stenoser eller ocklusion vid benartärsjukdom?
- Kan ultraljudsdiagnostik med duplex teknik ersätta konventionell arteriografi som beslutsunderlag inför behandling av benartärsjukdom?

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Efter primärgranskning av abstrakt, som erhöles med hjälp av den tidigare beskrivna sökstrategin (se Bilaga 3, www.sbu.se/benartar), erhöles efter selektion enligt predefinierade inklusions- och exklusionskriterier 236 artiklar för granskning i fulltextformat, inklusive artiklar som framkommit vid genomgång av andra källor. Studierna sorterades med avseende på relevans och storlek (antal rekryterade patienter till studien). Exempel på artiklar som inte gick vidare för granskning var översiktsartiklar, studier utan accepterad referensmetod (exempelvis intravenös arteriografi) samt studier som inkluderade ≤ 10 patienter. De studier som uppfyllt kriterierna granskades sedan av de två granskarna oberoende av varandra och med hjälp av tidigare beskrivna mall (se Bilaga 2, www.sbu.se/benartar).

Antalet arbeten som bedömdes ha medelhögt eller högt bevisvärde var totalt 28 stycken (efter att fyra fall av dubbelpublikation uteslutits) av totalt 106 studier som granskats med mall. Sjutton av dessa var studier i vilka duplexresultatet jämfördes med resultatet med en accepterad referensmetod, så kallade "accuracy"-studier. Fem studier beskrev duplex-teknikens möjlighet att ge tillräckligt underlag för beslut angående behandlingsstrategi vid jämförelse med en referensmetod eller faktiskt utförd intervention, så kallade managementstudier (behandlingsstrategi). I ytterligare sex artiklar belystes båda dessa frågeställningar (kombinerade "accuracy"- och managementstudier). Kriterierna för bedömning av studiekvalitet och klinisk relevans presenteras i Faktaruta 3.1 och 3.2. Som framgår av Faktaruta 3.1 används absoluta kriterier, vilka måste vara uppfyllda för att studien skulle bedömas vara av högt respektive

medelhögt bevisvärde. Dessutom används kvalitetskriterier (se Faktaruta 3.2).

De artiklar som vid utvärderingen befunnits vara av låg vetenskaplig kvalitet enligt våra kriterier återfinns i Bilaga publicerad i nätupplagan av rapporten (se Bilaga 1, www.sbu.se/benartar).

Studier avseende diagnostisk säkerhet – ”accuracy”

Beskrivning av studierna

I Tabell 3.1.1–3.1.5 sammanfattas studiedesign och resultat av de ”accuracy”-studier som bedömdes ha medelhögt eller högt bevisvärde. Av dessa bedömdes fem arbeten vara av hög kvalitet medan 18 artiklar bedömdes vara av medelhög kvalitet. Tretton av studierna hade genomförts på universitetssjukhus alternativt både på universitets- och icke universitetssjukhus medan resterande tio på icke universitetssjukhus.

I nio av studierna var inklusions- och exklusionskriterier tillfredsställande beskrivna medan de resterande 14 studierna bristfälligt beskrev dessa kriterier. Antalet undersökta patienter varierade mellan 40 och 167 (≥ 40 undersökta patienter var ett absolutkriterium) och den demografiska beskrivningen var adekvat i 12 studier och bristfällig i 11 studier. Samtliga studier var prospektiva eftersom prospektivitet var ett absolutkriterium. Konsekutiv inklusion av patienterna uppgavs föreligga i tio studier. Färgduplex användes i en majoritet av studierna (16 stycken) och i två av dessa studier användes även energiduplex. I sju studier användes enbart duplextekniken. Samtliga studier hade konventionell arteriografi som referensmetod, i 13 fall med digital subtraktionsarteriografi (DSA) (hos alla eller hos en del patienter). Intraarteriell tryckmätning över misstänkta stenoser användes i tre studier. Maximalt tidsintervall mellan utförande av index- respektive referensmetod varierade mellan samma dag och ≤ 3 månader. I sex av studierna angavs inte det maximala tidsintervallet mellan utförande av de två metoderna.

I de granskade studierna som bedömdes ha medelhögt eller högt bevisvärde varierade det undersökta artäravsnittet. I Tabell 3.1.2–3.1.5 redovisas resultat från studierna utifrån vilka anatomiska avsnitt som har

undersökts. Vissa studier har varit inriktade på ett mindre kärlavsnitt (exempelvis enbart bäckenartärer eller enbart underbensartärer) medan andra redovisar resultat från bäckenartärerna till fotartärerna. Av denna anledning har även separata resultattabeller utarbetats för buk–bäckenregionen, lår–knäregionen samt underbens–fotregionen så att resultat från jämförbara kärlavsnitt kunnat bedömas (var god se nedan). Vidare redovisas i Tabell 3.1.2–3.1.5 antalet exkluderade artärsegment när detta uppgivits. Totala antalet artärsegment varierar beroende på hur undersökarna valt att avgränsa kärlträdet i olika avsnitt. Ett segment kan utgöra ett välvgränsat anatomiskt kärlavsnitt (exempelvis a iliaca communis) eller en del av ett kärlavsnitt (exempelvis proximala a femoralis superficialis).

I Tabell 3.1.2–3.1.5 ges även kriterierna för signifikant stenos respektive ocklusion. I de flesta studier har kvoten mellan den maximala systoliska hastigheten i stenosen och motsvarande hastighet strax före stenosen (peak systolic velocity ratio; förkortat PSVR) använts för klassifikation av stenosgrad. PSVR mellan 2 och 2,5 har i majoriteten av studierna utgjort gränsen för 50-procentig diameterreduktion som är den stenosgrad (eller högre) som anses ha hemodynamisk betydelse. När kriterium för ocklusion finns angivet är detta i samtliga fall avsaknad av dopplersignal från det undersökta kärlsegmentet.

Redovisning av resultat

Resultatredovisningen varierar påtagligt mellan de olika studierna (se Tabell 3.1.2–3.1.5). Prevalensen finns angiven eller har kunnat framräknas från givna grunddata i 15 av de 23 studierna. I vissa artiklar redovisas enbart sensitivitet och specificitet medan i andra även positivt och negativt prediktivt värde anges. I 13 av de 23 studierna har grunddata i fyrfältstabell givits eller kunnat extraheras för hela och/eller delar av det undersökta kärlområdet. Extraherade data från studierna har använts för att få så fullständig resultatredovisning som möjligt vad gäller sensitivitet, specificitet etc. Inte i någon studie redovisas konfidensintervall för sensitivitet, specificitet, positivt prediktivt värde eller negativt prediktivt värde. Sensitivitet och specificitet anges ibland för stenos och ocklusion var för sig, ibland för stenos eller ocklusion. I några studier finns även

kappvärden angivna och redovisas då i Tabell 3.1.2–3.1.5 under kommentarer. Som framgår av ovanstående är resultatredovisningen i de olika studierna mycket heterogen vilket försvårar utvärderingen. I nedanstående redovisning av resultat utgör konventionell arteriografi med eller utan DSA referensmetod om inte annat anges.

Nedan presenteras resultat uppdelat på tre nivåer:

- Buk–bäckennivå inkluderande infrarenala bukaorta, iliacakärnen samt a femoralis communis (Tabell 3.1.3A+B).
- Lår–knänivå inkluderande a femoralis superficialis, a profunda femoris och a poplitea (Tabell 3.1.4A+B).
- Underbens–fotnivå inkluderande a tibialis anterior och posterior, a fibularis samt fotartärer (Tabell 3.1.5A+B).

Redovisade resultat för *buk–bäckennivån* ger för *hemodynamiskt betydelsefull stenosering* (>50 procent diameterreduktion) en sensitivitet som varierar mellan 69 och 95 procent och en specificitet som varierar mellan 92 och 100 procent (Tabell 3.1.3). Värdena för positivt och negativt prediktivt värde varierar för stenos mellan 57 och 93 procent respektive 91 och 99 procent. ”accuracy” ligger mellan 91 och 98 procent. I tre studier redovisas även resultat med intraarteriell tryckmätning som referensmetod på bäckennivå [7–9]. Vid denna jämförelse erhålles en variationsvidd på 73 till 96 procent för sensitivitet samt 82 till 97 procent för specificitet. Positivt och negativt prediktivt värde anges endast i två av studierna [7,9]. Positivt prediktivt värde är i dessa studier 93 procent respektive 87 procent och negativt prediktivt värde 91 procent respektive 77 procent. Angivna värden är av samma storleksordning som de värden som redovisas för konventionell arteriografi med intraarteriell tryckmätning som referensmetod.

På *lår–knänivå* redovisas en sensitivitet mellan 72 och 97 procent och en specificitet mellan 94 och 99 procent för *signifikant stenos* (Tabell 3.1.4). Positivt och negativt prediktivt värde ligger mellan 66 och 95 procent respektive 94 och 99 procent. ”Accuracy” varierar mellan 91 och 98 procent.

På *underbens–fotnivå* uppvisar sensitiviteten för signifikant stenosis en stor variation mellan studierna, 25–93 procent (Tabell 3.1.5). Specificiteten ligger mellan 85 procent och 99 procent, positivt prediktivt värde mellan 29 och 93 procent och negativt prediktivt värde mellan 72 och 98 procent. ”Accuracy” ligger mellan 70 och 97 procent.

Vid diagnostik av *okklusion på buk–bäckennivån* redovisas för sensitivitet värden mellan 56 och 100 procent (Tabell 3.1.3). Specificiteten varierar mellan 97 och 100 procent. Positivt och negativt prediktivt värde ligger mellan 50 och 100 procent respektive 97 och 100 procent medan ”accuracy” varierar mellan 98 och 100 procent.

På *lår–knänivå* redovisas för okklusion en sensitivitet mellan 90 och 97 procent och en specificitet mellan 98 och 100 procent (Tabell 3.1.4). Positivt och negativt prediktivt värde ligger mellan 88 och 98 procent respektive 97 och 99 procent. ”Accuracy” varierar mellan 96 och 99 procent.

Ocklusionsdiagnostiken på underbens–fotnivå ger liksom vid stenosisdiagnostiken en stor variation mellan de sju ingående studierna på denna nivå: sensitivitet 50–100 procent, specificitet 76–100 procent, positivt prediktivt värde 67–100 procent och negativt prediktivt värde 73–100 procent. ”Accuracy” ligger mellan 78 och 100 procent (Tabell 3.1.5).

I flera studier redovisas enbart resultat med avseende på stenosis eller okklusion (Tabell 3.1.2–3.1.5). I vissa artiklar redovisas endast separata värden för sensitivitet, specificitet etc inom begränsade kärllavsnitt på de olika nivåerna istället för ett värde för hela den undersökta nivån (exempelvis buk–bäckennivån). I dessa fall har en variationsvidd angivits. I några studier har iliaca-artärerna bedömts indirekt genom analys av spektralkurvan i a femoralis communis. I dessa fall har resultat från buk–bäckennivån exkluderats.

I en studie har författarna även redovisat resultat när icke visualiserade segment angivits som falskt negativa istället för att exkluderas [10]. Sensitivitet och specificitet reducerades då påtagligt på alla nivåer men

mest uttalat på underbens–fotnivå där sensitiviteten sjönk från 81 till 32 procent.

Eftersom samtliga studier saknar uppgifter om konfidensintervall för redovisade variabler har metaanalys inte kunnat utföras på hela materialet. Konfidensintervall har uträknats från data i fyrfältstabeller där sådana funnits. Dessa studier har dock inte varit tillräckligt många på de olika nivåerna för att metaanalyser ska vara meningsfulla.

Valet av gräns för hemodynamiskt betydelsefull stenosering har i de flesta studier varit PSVR >2 eller $>2,5$. Någon säker skillnad i resultat vad gäller sensitivitet och specificitet kan inte ses mellan de två gränserna. I en studie av underbenets artärer har en kombination av morfologiska och färgduplexmässiga kriterier använts för att definiera svår artärsjukdom ("severe arterial disease"; SAD) [11]. I denna studie rapporteras en sensitivitet på 47 procent och en specificitet på 85 procent för SAD.

Tre studier redovisar en gräns för hemodynamiskt betydelsefull stenosering som PSVR i kombination med ett gränsvärde för PSV och/eller förekomst av spektralbreddökning i dopplerkurvan eller en formförändring av denna kurva [12–14]. En av dessa studier anger ett lågt värde för sensitivitet (58 procent) med ett högt värde för specificitet (97 procent) vid undersökning av buk–bäckennivå och lår–knänivå [13]. De övriga två studierna redovisar sensitivitet och specificitet >80 procent vid undersökning av buk–bäckennivå och lår–knänivå respektive lår–knänivå [12,14].

Likelihood-kvoter ("likelihood ratio"; LR) har beräknats av oss från givna eller framräknade värden för sensitivitet och specificitet som ett mått på metodens diagnostiska värde (se Tabell 3.1.2–3.1.5). På buk–bäckennivå erhålles i så gott som samtliga studier $LR+ >10$ och $LR- \leq 0,2$, dvs ett positivt test kommer i hög grad att stärka den kliniska misstanken medan ett negativt test i måttlig grad minskar den kliniska misstanken på att signifikant stenos eller ocklusion föreligger. På lår–knänivå erhålles i samtliga studier $LR+ >10$ och i majoriteten av studierna $LR- \leq 0,2$. Även på denna nivå kommer alltså ett positivt test i hög grad att stärka den kliniska misstanken medan ett negativt test i hög till måttlig grad minskar den kliniska misstanken på signifikant stenos

eller ocklusion. På underbens–fotnivå erhålles i så gott som alla studier $LR+ \geq 5$ och i majoriteten av studierna $LR- \leq 0,5$. På denna nivå kommer ett positivt test i hög till måttlig grad att stärka den kliniska misstanken medan ett negativt test i ringa grad minskar misstanken på signifikant stenosis eller ocklusion.

Endast två artiklar redovisar den interindividuella överensstämmelsen mellan undersökare med duplextekniken. I den ena redovisas en god överensstämmelse mellan två undersökare på underbensnivå ($\kappa = 0,66$) och en mycket god på fotnivå (ocklusion eller inte; $\kappa = 0,91$) [11]. Dock undersöktes bara fem patienter av de två undersökarna. I den andra studien undersöktes a iliaca communis tillsammans med poplitea hos 41 patienter [15]. Ett κ -värde på 0,70 anges i denna studie för stenosis eller ocklusion och 0,90 för enbart ocklusion, dvs god respektive mycket god överensstämmelse mellan undersökarna.

Studier avseende behandlingsstrategi

Beskrivning av studierna

Elva artiklar inom detta område bedömdes ha medelhögt eller högt bevisvärde (se Tabell 3.1.6). Fem studier var utförda på universitetssjukhus, övriga sex på icke universitetssjukhus. Antalet patienter varierade mellan 41 och 120 med adekvat demografisk beskrivning i åtta av studierna. Tillfredsställande inklusions- och exklusionskriterier gavs i sex artiklar. Konsekutiv inklusion av patienterna utfördes i sju studier. Nästan alla studier var utförda med färgduplex (i 10 av 11 studier). Referensmetod var ofta konventionell arteriografi, ibland i kombination med faktiskt utfört ingrepp (eller konservativ behandling) alternativt intraoperativa fynd plus postoperativ arteriografi. I ett fall var arteriografin kombinerad med intraarteriell tryckmätning. Tidsintervallet mellan index- och referensundersökning uppgavs inte i fyra fall, i övriga studier varierade den mellan tre dagar och maximalt tre månader.

I Tabell 3.1.7–3.1.10 beskrivs vilken typ av behandlingsstrategistudie som uppges i artiklarna. I sex studier undersöktes så gott som hela artärsystemet från bäckenartärer ner till ankel- eller fotartärer. I övriga

studier undersöktes endast ett begränsat kärlområde såsom underbens/fotartärer. Gränser för signifikant stenosis respektive ocklusion framgår av Tabell 3.1.7–3.1.10.

Redovisning av resultat

Resultaten redovisas antingen som överensstämmelse mellan metoderna uttryckt i procent och/eller som κ -värden (se Tabell 3.1.7–3.1.10). Vid jämförelse mellan duplex och konventionell arteriografi alternativt faktiskt utförd operation vad gäller planläggning av interventionen visade fem av sex studier som studerade hela kärlträdet en överensstämmelse på ≥ 80 procent eller ett κ -värde $> 0,6$ [16–20] (Tabell 3.1.7). Dock erhöles ett lågt κ -värde när det planerade ingreppet engagerade underbens/fotartärer i en av dessa studier [18]. I ytterligare en av de fem studierna rapporteras en god överensstämmelse (90 procent) mellan färgduplex och det faktiskt utförda ingreppet vad gäller val av nivå för den proximala och distala anastomosen vid planering av infrainguinala bypass-graft men samtidigt en dålig överensstämmelse (24 procent) vad gäller val av anastomosering till en av underbens/fotartärerna vid infrapopliteala graft [20]. I den sjätte studien av hela kärlträdet fann man hos 61 patienter en ökad diskrepans i distal riktning mellan duplexfynden och fynden vid konventionell arteriografi (0–14 procent) [10]. Två av de nio diskrepanserna (22 procent) bedömdes ha klinisk betydelse och därmed ha ändrat på planerat ingrepp.

Två artiklar beskriver resultat från buk–bäckenregionen. En av dessa artiklar redovisar likartat resultat för duplex och konventionell arteriografi avseende beslut att intervenera endovaskulärt eller kirurgiskt i bäckenartärerna [21]. I den andra artikeln uppges ett κ -värde på 0,62 vid jämförelse mellan duplex-tekniken och konventionell arteriografi [18]. I en studie rapporteras en överensstämmelse mellan färgduplex och intraarteriell DSA på 79 procent vid selektion av lesioner på lår–knänivå lämpade för angioplastik [22], och i en annan artikel redovisas ett κ -värde på 0,9 vid jämförelse mellan duplex och konventionell arteriografi på denna nivå [18]. I de fyra artiklar i vilka underbens–fotartärer studerades erhöles god överensstämmelse mellan duplex och konventionell arteriografi respektive intraoperativa fynd i två studier [23,24]. I de två andra studierna rapporterades dålig överensstämmelse [11,18].

I tre studier där såväl duplex som konventionell arteriografi jämförts med faktiskt utförd behandling, rapporteras likvärdiga resultat med de två diagnostiska metoderna [16,19,21]. I ett fall erhöles en bättre överensstämmelse mellan duplex och intraoperativa fynd än mellan konventionell arteriografi och intraoperativa fynd [24].

Diskussion

De sammanställda resultaten från artiklar som bedömts vara av tillräckligt god kvalitet visar på en stor heterogenitet, såväl vad gäller "accuracy"- som managementstudier. I de flesta fall rapporteras höga värden för specificitet med lägre värden för sensitivitet. Sensitiviteten för stenoser eller ocklusion är högst på buk-bäckennivå och lår-knänivå och lägst på underbens-fotnivå. På lår-knänivå erhålles högre värden för sensitivitet vid ocklusion än vid hemodynamiskt betydelsefull stenosering. Någon meningsfull uppdelning i stenoser respektive ocklusioner kan inte göras avseende underben och fot eftersom studierna som särredovisar dessa artärförändringar är få.

Det finns flera tänkbara orsaker till det heterogena resultatet. En orsak kan vara varierande kvalitet på såväl duplexundersökningen som referensundersökningen, i de flesta fall konventionell arteriografi. Referensmetodens brister har redovisats ovan. Duplextekniken är mycket undersökarberoende och undersökarnas skicklighet kan ha varierat i de olika studierna. Vidare kan varierande vinkelkorrektur ha använts. De artiklar som redovisar användning av en vinkelkorrektur >60 grader har dock klassificerats som artiklar med lågt bevisvärde. Valet av gränsvärde för hemodynamisk betydelsefull stenosering kan tänkas påverka utfallet av de olika studierna. Dock tycks de mest använda gränserna (PSVR >2,0 eller >2,5) inte i någon betydande grad ha påverkat resultaten.

Den tekniska utvecklingen av duplextekniken är ytterligare en faktor som kan ha påverkat resultatet i olika studier. Införande av färgduplex har inneburit att blodflödet i kärlen har kunnat identifieras lättare och snabbare främst vid undersökning av djupt belägna artärer såsom bäckenartärerna. En metaanalys med ROC-analys har visat att färgduplex ökar den diagnostiska säkerheten signifikant vid jämförelse med enbart duplex [25]. Vidare har teknikutvecklingen förbättrat bildupplösningen

vilket också påverkat kartläggningen av kärlträdet. Det är dock oklart i vilken utsträckning de nämnda faktorerna har bidragit till skillnaden i resultat mellan studierna eftersom någon säker trend över tid inte kan ses och de flesta studier är utförda med färgduplex. En eventuell påverkan på resultatet av intilliggande stenoser eller ocklusioner har undersökts i två studier [13,26]. Resultatet av dessa studier tyder på en sämre diagnostisk säkerhet vid stenosering distalt om en stenos/ocklusion (sekundär stenos) jämfört med motsvarande resultat vid primär stenosering. Dessa resultat stöds av en artikel med lågt bevisvärde [27] men inte av resultatet från en studie som utgör en dubbelpublikation med tillägg enbart av effekten av sekventiell stenosering [28]. I samtliga studier användes PSVR för identifikation av en hemodynamiskt betydelsefull stenos.

Skillnader mellan resultat med ultraljudstekniken och konventionell arteriografi kan även förklaras med att ultraljudstekniken är en fysiologisk metod och konventionell arteriografi en morfologisk. Duplex-tekniken registrerar flödes hastighet vilken är oberoende av stenosens morfologi. Detta är inte fallet med konventionell arteriografi. Således kan olika stenosgradering föreligga mellan de två teknikerna beroende enbart på att det stenoserande placket är excentriskt placerat i artären.

Det sammanlagda resultatet av ”accuracy”-studierna tyder på att duplex-tekniken är användbar för upptäckt av stenoser eller ocklusioner vid undersökning av buk–bäckenregionen och lår–knäregionen medan den diagnostiska säkerheten är lägre avseende underbens–fötregionen. Beräkningar av likelihood-kvoter stöder detta resultat av vår litteraturstudie. Således kommer misstanken på signifikant stenos eller ocklusion på ett betydelsefullt sätt stärkas av ett positivt respektive minskas av ett negativt test på buk–bäcken- och lår–knänivå. På underbens–fotnivå stärks respektive minskas misstanken i lägre grad. Våra slutsatser stöds av två metaanalyser utförda i mitten av 1990-talet [25,29]. Således rapporterar Koelemay och medarbetare en sensitivitet och specificitet för stenos eller ocklusion på 86 respektive 97 procent (aortoiliaca artärer) och 80 respektive 96 procent (femoropopliteala artärer) [29]. de Vries och medarbetare rapporterar en metaanalys med ROC-analys som ger en sensitivitet för aortoiliaca artärerna och de femoropopliteala artärerna på 83 procent för enbart duplex och 93 procent för färgduplex vid en specificitet på

95 procent (stenos eller ocklusion) [25]. I dessa analyser har man dock inte satt någon nedre gräns för antal inkluderade patienter i de enskilda studierna. Således har studier med ned till 12 patienter inkluderats i de Vries och medarbetares metaanalys och någon uppdelning på anatomiska nivåer har inte gjorts i denna analys. I en senare metaanalys från år 2000 redovisas en sensitivitet på 87,6 procent och en specificitet på 94,7 procent [30]. Denna analys inkluderar endast studier med färgduplex-teknik och någon uppdelning på anatomiska nivåer har inte utförts. Inte heller har någon nedre gräns för antal inkluderade patienter redovisats.

Den lägre diagnostiska säkerheten vid undersökning av underbensartärer kan förklaras av att dessa har en mindre dimension än artärer i eller ovanför knät. Vidare förekommer mediaskleros inom underbensartärerna, främst hos personer med diabetes. Detta försvårar ytterligare undersökning av dessa artärer eftersom ekoskugga ofta uppträder.

Vid undersökning av hela benet (buk–bäcken-, ben- och fotartärer) och enbart buk–bäckennivån ger duplex-tekniken väsentligen samma säkerhet vad gäller val av behandlingsstrategi som konventionell arteriografi. Resultaten från behandlingsstrategistudierna ger dock inte någon entydig bild vad gäller användning på övriga nivåer (lår–knänivå respektive underbens–fotnivå). Ibland redovisas goda resultat även när underbenets artärer har kartlagts inför ett eventuellt ingrepp. Detta kan möjligen förklaras av resultatet från ”accuracy”-studierna vilket tyder på att ocklusioner lättare identifieras med duplex-tekniken än hemodynamiskt betydelsefulla stenoser. Öppetstående eller ockluderad aktuell mottagarartär är den viktigaste informationen när en bypass planeras.

Vi har inte dragit några slutsatser från vår litteraturgenomgång vad gäller duplex-teknikens interindividuella överensstämmelse eftersom denna inte utgjort en primär frågeställning. I de två ”accuracy”-artiklar i vilka den interindividuella överensstämmelsen redovisats, rapporterar man dock en god reproducerbarhet uttryckt som överensstämmelse mellan två undersökare såväl proximalt som distalt i benets artärträd. Detta utfall stöds av två studier med lågt bevisvärde [31,32].

Sammanfattning

Ultraljudsundersökning med duplexteknik är en icke-invasiv metod som kan användas för diagnostik av artärstenoser och ocklusioner. Metoden är helt ofarlig för patienten och kan därför upprepas utan risk.

Vår litteraturgenomgång har syftat till att fastställa det vetenskapliga underlaget för användning av metoden vid diagnostik av förändringar inom benartärerna. Dessutom har vi studerat i vilken utsträckning duplextekniken kan användas för beslut angående val av terapi (behandlingsstrategistudier).

Resultatet av litteraturgenomgången visar ett måttligt vetenskapligt stöd för att tekniken kan ersätta konventionell arteriografi vid misstanke om stenoser eller ocklusioner inom buk–bäckenregionen och lår–knäregionen. Vidare föreligger ett begränsat vetenskapligt stöd för att duplextekniken kan ersätta konventionell arteriografi avseende stenoser eller ocklusioner i underbenet och foten. I de flesta analyserade studier är specificiteten högre än sensitiviteten.

Slutligen finns ett måttligt vetenskapligt stöd för att duplextekniken kan användas för val av behandlingsstrategi, främst inom buk–bäckennivån.

Eftersom det vetenskapliga stödet är begränsat för användning av duplexmetoden inom underbens–fotregionen bör ytterligare studier med stort antal patienter (multicenterstudier) genomföras för att slutgiltigt värdera teknikens plats inom diagnostiken av artärförändringar inom detta kärlområde.

Table 3.1.1 Duplex ultrasound – methodology and study design of accuracy studies.

| Author Year, reference Hospital category/ Country | Inclusion/ exclusion criteria presented | Number of examined patients | Number of excluded patients | Adequate demographic description |
|--|--|--|--|---|
| Hingorani et al 2004 [10] Non-university hospital/ USA | Yes | 61 | 0 | Yes |
| Katsamouris et al 2001 [18] University hospital/ Greece | No | 68 | 0 | Yes |
| Aly et al 1999 [16] University hospital/ United Kingdom | No | 82 | 0 | Yes |
| Koelmay et al 1998 [11] University hospital/ The Netherlands | Yes | 120 | 21/141 | Yes |
| Larch et al 1997 [23] University hospital/ Austria | Yes | 50 | 0 | Yes |
| Lai et al 1996 [33] Non-university hospital/ Australia | No | 50 | 0 | No |
| Pinto et al 1996 [34] University hospital/ Italy | Yes | 167 | 0 | Yes |

| Consecutive inclusion | Ultrasound technique | Standard of reference | Time interval between index and reference examinations | Comments |
|------------------------------|-----------------------------|---|---|-----------------|
| Yes | Colour and power duplex | Conventional arteriography (DSA) | Maximal 7 days | |
| – | Colour and power duplex | Conventional arteriography | – | |
| – | Colour duplex | Conventional arteriography (DSA) | Maximal 1 week | |
| Yes | Colour duplex | Conventional arteriography (DSA) | Maximal 2 weeks | |
| Yes | Colour duplex | Conventional arteriography (DSA) | Maximal 3 days | |
| – | Colour duplex | Conventional arteriography (DSA) | Maximal 8 weeks | |
| Yes | Colour duplex | Conventional arteriography (DSA in 68/167 patients) | Maximal 2 weeks | |

The table continues on the next page

Table 3.1.1 *continued*

| Author Year, reference Hospital category/ Country | Inclusion/ exclusion criteria presented | Number of examined patients | Number of excluded patients | Adequate demographic description |
|---|--|--|--|---|
| Sensier et al 1996 [35] Non-university hospital/ United Kingdom | No | 76 | 0 | Yes |
| Winter-Warnars et al 1996 [15] University hospital/ The Netherlands | Yes | 41 | 0 | Yes |
| AbuRahma et al 1995 [12] University hospital/ USA | No | 134 | 0 | No |
| Bergamini et al 1995 [26] University hospital/ USA | No | 44 | 0 | No |
| Currie et al 1995 [7] Non-university hospital/ United Kingdom | Yes | 92 | 0 | Yes |
| Davies et al 1995 [36] Non-university hospital/ United Kingdom | Yes | 96 | 0 | Yes |

| Consecutive inclusion | Ultrasound technique | Standard of reference | Time interval between index and reference examinations | Comments |
|------------------------------|-----------------------------|--|---|---|
| Yes | Colour duplex | Conventional arteriography (DSA) | Maximal 19 days | ROC-analysis performed to find the optimal criteria for 50% stenosis |
| – | Duplex | Conventional arteriography | – | Main object of the study: inter-observer variation |
| Yes | Colour duplex | Conventional arteriography | Maximal 1 week | One object of the study: to compare the accuracy of colour duplex with that of segmental pressure measurement |
| – | Colour duplex | Conventional arteriography (DSA) | Maximal 2 months | Main object of the study: the effect of multilevel sequential stenosis on duplex scanning |
| Yes | Colour duplex | Conventional arteriography/ ia pressure measurement | Mean 6 weeks | |
| – | Colour duplex | Conventional arteriography (DSA) | – | |

The table continues on the next page

Table 3.1.1 *continued*

| Author Year, reference Hospital category/ Country | Inclusion/ exclusion criteria presented | Number of examined patients | Number of excluded patients | Adequate demographic description |
|--|--|--|--|---|
| Allard et al 1994 [13] University hospital/ Canada | Yes | 55 | 0 | Yes |
| de Smet et al 1994 [21] University hospital/ The Netherlands | No | 87 | 0 | No |
| Karacagil et al 1994 [37] University hospital/ Sweden | No | 40 | 0 | No |
| Zeuchner et al 1994 [38] University + non-university hospitals/Sweden | Yes | 50 | 4/54 | Yes |
| Ranke et al 1992 [39] University hospital/ Germany | No | 62 | 0 | No |
| Whelan et al 1992 [14] Non-university hospital/ Canada | No | 51 | 0 | No |

| Consecutive inclusion | Ultrasound technique | Standard of reference | Time interval between index and reference examinations | Comments |
|------------------------------|-----------------------------|--|---|---|
| Yes | Duplex | Conventional arteriography | Maximal 3 months | Effect of adjacent disease on accuracy studied |
| – | Duplex | Conventional arteriography | Maximal 3 months | |
| – | Colour duplex | Conventional arteriography (in some patients DSA) | Maximal 2 months | |
| Yes | Colour duplex | Conventional arteriography | – | |
| – | Duplex | Conventional arteriography (DSA in 21/62 patients) | Maximal 2 months | Optimal cut-off value for significant stenosis evaluated by ROC-analysis. Occlusion not evaluated |
| Yes | Colour duplex | Conventional arteriography | Index and reference examinations on the same day | Iliac segments excluded due to indirect assessment (doppler waveform in common femoral artery) |

The table continues on the next page

Table 3.1.1 *continued*

| Author Year, reference Hospital category/ Country | Inclusion/ exclusion criteria presented | Number of examined patients | Number of excluded patients | Adequate demographic description |
|--|--|--|--|---|
| Legemate et al 1991 [9] Non-university hospital/ The Netherlands | No | 60 | 0 | No |
| Legemate et al 1991 [40] Non-university hospital/ The Netherlands | No | 61 | 0 | No |
| Wittens et al 1990 [41] Non-university hospital/ The Netherlands | No | 50 | 0 | No |
| Legemate et al 1989 [8] Non-university hospital/ The Netherlands | No | 40 | 0 | No |

DSA = Digital subtraction arteriography; ia = Intra-arterial; ROC = Receiver operating characteristics

| Consecutive inclusion | Ultrasound technique | Standard of reference | Time interval between index and reference examinations | Comments |
|------------------------------|-----------------------------|--|---|---|
| – | Duplex | Conventional arteriography/ia pressure measurement | Maximal 1 day | |
| – | Duplex | Conventional arteriography (DSA) | Maximal 2 weeks | |
| – | Colour duplex | Conventional arteriography | – | The accuracy of “angiodynography” also evaluated, results not given |
| – | Duplex | Conventional arteriography (DSA)/ia pressure measurement | – | |

Table 3.1.2A Duplex ultrasound – results of accuracy studies at all examined levels.

| Author Year, reference Country | Number of examined patients | Anatomic region | Number of excluded vessel segments | Cut-off stenosis grade/occlusion |
|--|--|--|---|--|
| Hingorani et al 2004 [10] USA | 61 | Midabdominal aorta – pedal arteries | 33/192 | PSVR $\geq 2 = \geq 50\%$ stenosis. PSVR $\geq 3 = \geq 70\%$ stenosis. Definition of occlu- sion not given |
| Katsamouris et al 2001 [18] Greece | 68 | Abdominal aorta – crural arteries | 66 | PSVR $\geq 2 = > 50\%$ stenosis. No Doppler signal = occlusion |
| Aly et al 1999 [16] United Kingdom | 82 | Distal aorta – ankle arteries | – | PSVR $\geq 2 = \geq 50\%$ stenosis. No Doppler signal = occlusion |
| Koелеmay et al 1998 [11] The Netherlands | 120 | Popliteal artery – pedal arteries | In popliteal artery and crural arteries 31/1 512 segments with colour duplex and 49/1 512 segments with ia DSA. In pedal arteries 21/378 segments with colour duplex and 33/378 seg- ments with ia DSA | Severe wall irregula- rities, diffuse luminal narrowing, isolated subtotal stenosis with B-mode and colour duplex = SAD. No Doppler signal = occlusion |
| Larch et al 1997 [23] Austria | 50 | Crural arteries | In 2 patients one of the surgeons con- sidered judgement not possible in one or more arteries | PSVR $> 2 = > 50\%$ stenosis. No Doppler signal = occlusion |

► Additional data in Table 3.1.2B

| Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) | Specificity (%) | CI (95%) |
|---|-----------------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|
| – | – | – | – | – | – |
| – | – | – | – | – | – |
| Significant stenosis + occlusion | – | 92 | – | 99 | – |
| SAD (popliteal + crural arteries) | 38* | 47* | 41–53* | 85* | 81–88* |
| Occlusion (popliteal + crural arteries) | 49* | 65* | 62–69* | 89* | – |
| Occlusion (pedal arteries) | – | 54–67 (range of 3 segments) | – | 76–93 (range of 3 segments) | – |
| Significant stenosis + occlusion | 72* | 78–100 | – | 21–71 | – |

The table continues on the next page

Table 3.1.2A *continued*

| Author Year, reference Country | Number of examined patients | Anatomic region | Number of excluded vessel segments | Cut-off stenosis grade/occlusion |
|---|--|---|---|--|
| Lai et al 1996 [33] Australia | 50 | Infrarenal abdominal aorta – popliteal artery | – | PSVR >2 = ≥50% stenosis. No Doppler signal = occlusion |
| Pinto et al 1996 [34] Italy | 167 | Common iliac artery – pedal arteries | 55/334 peroneal arteries | PSVR ≥2 = >50% stenosis. No Doppler signal = occlusion |
| Sensier et al 1996 [35] United Kingdom | 76 | Distal aorta – origin of tibial arteries | 192/1 850 segments | PSVR ≥2 = ≥50% stenosis. No Doppler signal = occlusion |
| Winter-Warnars et al 1996 [15] The Netherlands | 41 | Common iliac artery – popliteal artery | 26/287 segments | PSVR >2 = ≥50% stenosis. No Doppler signal = occlusion |
| AbuRahma et al 1995 [12] USA | 134 | Abdominal aorta – popliteal artery | 36/1 206 segments | PSVR >2 (or PSV >2 m/s in common iliac artery) = ≥50% stenosis. No Doppler signal = occlusion |

► Additional data in Table 3.1.2B

| Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) | Specificity (%) | CI (95%) |
|----------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| Significant stenosis | 22* | 65* | 55–74* | 97* | 94–98* |
| Occlusion | 11* | 81* | 69–90* | 95* | 92–96* |
| Significant stenosis + occlusion | 30* | 75 | – | 90 | – |
| Significant stenosis | 44* | 95 | 92–97* | 93 | 90–95* |
| Occlusion | 7* | 96 | 86–100* | 100 | 99–100* |
| Significant stenosis | 9* | 69 | 60–77* | 96 | 95–97* |
| Occlusion | 16* | 80* | 74–85* | 98* | 97–99* |
| Significant stenosis + occlusion | – | 74 | – | 93 | – |
| Significant stenosis | 21* | 82* | 76–87* | 98* | 96–99* |
| Occlusion | 14* | 92* | 86–96* | 100* | 99–100* |
| Significant stenosis + occlusion | 32* | 89 | – | 98 | – |

The table continues on the next page

Table 3.1.2A *continued*

| Author Year, reference Country | Number of examined patients | Anatomic region | Number of excluded vessel segments | Cut-off stenosis grade/occlusion |
|---|--|---|---|---|
| Bergamini et al 1995 [26] USA | 44 | Common femoral artery – tibiopero- neal trunk | – | PSVR >2 = >50% stenosis. No Doppler signal = occlusion |
| Currie et al 1995 [7] United Kingdom | 92 | Distal aorta – common femoral artery | 4/184 segments | PSVR >2.5 = >50% area reduction. No Doppler signal = occlusion PSVR >2.5 = ≥ resting pressure gradient 20 mm Hg or >15% pressure drop in common femoral artery after papaverine |
| Davies et al 1995 [36] United Kingdom | 96 | Common femoral artery – pop- liteal artery | – | PSVR >2 = >50% stenosis. No Doppler signal = occlusion |
| Allard et al 1994 [13] Canada | 55 | Distal aorta – popliteal artery | 73/715 segments | Monophasic wave- form, PSVR >2, extensive spectral broadening = ≥50% stenosis. No Doppler signal = occlusion |

► Additional data in Table 3.1.2B

| Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) | Specificity (%) | CI (95%) |
|----------------------------------|----------------|-----------------|----------|-----------------|----------|
| Significant stenosis + occlusion | 29 | 80 | – | 95 | – |
| Occlusion | 22 | 85 | – | 97 | – |
| Significant stenosis | – | 91 | – | 93 | – |
| Occlusion | – | 83 | – | 97 | – |
| Significant stenosis** | – | 96** | – | 82** | – |
| Significant stenosis | 28* | 97 | – | 98 | – |
| Occlusion | 43* | 96 | – | 98 | – |
| Significant stenosis | 11* | 58* | 45–70* | 97* | 96–98* |
| Occlusion | 6* | 95* | 84–99* | 99* | 98–100* |
| Significant stenosis + occlusion | 16* | 74 | 64–82* | 96 | 94–98* |

The table continues on the next page

Table 3.1.2A *continued*

| Author Year, reference Country | Number of examined patients | Anatomic region | Number of excluded vessel segments | Cut-off stenosis grade/occlusion |
|--|--|---|---|---|
| de Smet et al 1994 [21] The Netherlands | 87 | Infrarenal aorta – external iliac artery | – | PSVR $\geq 2.5 = \geq 50\%$ stenosis. No Doppler signal = occlusion |
| Karacagil et al 1994 [37] Sweden | 40 | Infrarenal aorta – tibioperoneal trunk | – | PSVR $> 2 = > 50\%$ stenosis. No Doppler signal = occlusion |
| Zeuchner et al 1994 [38] Sweden | 50 | Iliac arteries – calf arteries (at least to the midcalf) | 25/445 segments | PSVR $\geq 2 = > 50\%$ stenosis. No Doppler signal = occlusion |
| Ranke et al 1992 [39] Germany | 62 | Common iliac artery – super- ficial femoral artery | – | PSVR $\geq 2.4 = > 50\%$ stenosis optimal cut-off value |
| Whelan et al 1992 [14] Canada | 51 | Common femoral artery – trifurc (indirect measurements from iliac arteries not included) | 4/600 segments | PSV > 200 cm/s + monophasic wave- form below the stenosis or PSVR > 2 $= > 50\%$ stenosis. No Doppler signal = occlusion |
| Legemate et al 1991 [9] The Netherlands | 60 | Infrarenal aorta – external iliac artery | 12/120 aorto- iliac sides | PSVR $\geq 2.5 = \geq 50\%$ stenosis. No Doppler signal = occlusion. PSVR $\geq 2.5 =$ resting pressure gradient > 20 mm Hg or $\geq 15\%$ drop in common femoral/aorta index after papaverine |

► Additional data in Table 3.1.2B

| Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) | Specificity (%) | CI (95%) |
|------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| Significant stenosis | 43* | 88* | 77–95* | 92* | 84–97* |
| Occlusion | 6* | 67* | 30–92* | 100* | 97–100* |
| Significant stenosis + occlusion | 21* | 92 | – | 86 | – |
| – | – | – | – | – | – |
| Significant stenosis | – | 87 | – | 94 | – |
| Significant stenosis + occlusion | 20* | 94* | 88–98* | 97* | 95–98* |
| Occlusion | 14* | 95* | 88–99* | 98* | 97–99* |
| Significant stenosis + occlusion | 44 | 89 | 77–96* | 92 | 82–97* |
| Significant stenosis + occlusion** | 51** | 75** | – | 89** | – |

The table continues on the next page

Table 3.1.2A *continued*

| Author Year, reference Country | Number of examined patients | Anatomic region | Number of excluded vessel segments | Cut-off stenosis grade/occlusion |
|---|--|--|---|--|
| Legemate et al 1991 [40] The Netherlands | 61 | Infrarenal aorta – popliteal artery | 39/960 segments | PSVR $\geq 2.5 = \geq 50\%$ stenosis. No Doppler signal = occlusion |
| Wittens et al 1990 [41] The Netherlands | 50 | Distal aorta – common femo- ral artery | 44/500 segments | PSVR $> 2.5 = > 50\%$ stenosis |
| Legemate et al 1989 [8] The Netherlands | 40 | Infrarenal aorta – popliteal artery | 26/655 segments | PSVR $> 2.5 = \geq 50\%$ stenosis. No Doppler signal = occlusion |

* Calculated from reported data in article.

** In comparison with intra-arterial pressure measurement.

– = No information; CI = Confidence interval; DSA = Digital subtraction arteriography;
PSV = Peak systolic velocity; PSVR = Peak systolic velocity ratio; SAD = Severe arterial disease

► Additional data in Table 3.1.2B

| Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) | Specificity (%) | CI (95%) |
|----------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| Significant stenosis | 12* | 74* | 64–82* | 96* | 95–98* |
| Occlusion | 12* | 92* | 85–96* | 99* | 98–100* |
| Significant stenosis + occlusion | 23* | 84 | – | 96 | – |
| Significant stenosis | – | 95 | – | 99 | – |
| Significant stenosis | 10* | 83* | 71–91* | 98* | 97–99* |
| Occlusion | 12* | 90* | 82–96* | 100* | 99–100* |

► **Table 3.1.2B** Duplex ultrasound – results of accuracy studies at all examined levels and study quality and relevance.

| Author Year, reference Country | Cut-off level | PPV (%) | NPV (%) | Accuracy (%) |
|---|---|--------------------|--------------------|-------------------------|
| Hingorani et al 2004 [10] USA | – | – | – | – |
| Katsamouris et al 2001 [18] Greece | – | – | – | – |
| Aly et al 1999 [16] United Kingdom | Significant stenosis + occlusion | 91 | 100 | – |
| Koelemay et al 1998 [11] The Netherlands | SAD (popliteal + crural arte- ries) | 65* | 72* | 70* |
| | Occlusion (popliteal + crural arteries) | 86* | 73* | 78* |
| | Occlusion (pedal arteries) | – | – | – |
| Larch et al 1997 [23] Austria | Significant stenosis + occlusion | 75–88 | 50–100 | – |

| Positive LR* | Negative LR* | Interobserver agreement for duplex ultrasound | Study quality and relevance | Comments |
|---------------------|---------------------|--|------------------------------------|---|
| – | – | – | Medium | Only results for separate regions given |
| – | – | – | Medium | Only results for separate regions given |
| 92* | 0.08* | – | Medium | $\kappa = 0,87$ (95% CI 0.81–0.93) |
| 3.1* | 0.62* | $\kappa = 0,66$ (crural arteries) | High | Interobserver variability: Only 5 patients included |
| 5.9* | 0.39* | $\kappa = 0,91$ (pedal arteries) | | |
| 9.6* | 0.35* | | | |
| 3.4* | – | – | Medium | Results for angio-observer 1 vs colour duplex given |

The table continues on the next page

► **Table 3.1.2B** continued

| Author Year, reference Country | Cut-off level | PPV (%) | NPV (%) | Accuracy (%) |
|--|----------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| Lai et al 1996 [33] Australia | Significant stenosis | 85* | 91* | 90* |
| | Occlusion | 66* | 98* | 93* |
| | Significant stenosis + occlusion | 77 | 89 | 86 |
| Pinto et al 1996 [34] Italy | Significant stenosis | 92 | 96 | 94* |
| | Occlusion | 94 | 100 | 99* |
| Sensier et al 1996 [35] United Kingdom | Significant stenosis | 61 | 97 | 93 |
| | Occlusion | 88* | 96* | 95* |
| Winter-Warnars et al 1996 [15] The Netherlands | Significant stenosis + occlusion | – | – | – |
| AbuRahma et al 1995 [12] USA | Significant stenosis | 90* | 95* | 94* |
| | Occlusion | 97* | 99* | 98* |
| | Significant stenosis + occlusion | 95 | 95 | 95 |

| Positive LR* | Negative LR* | Interobserver agreement for duplex ultrasound | Study quality and relevance | Comments |
|---------------------|---------------------|---|------------------------------------|--|
| 21.7* | 0.36* | – | Medium | Correction of Table 3.1.2 in the results performed |
| 16.2* | 0.20* | | | |
| 7.5* | 0.28* | | | |
| 13.6* | 0.05* | – | High | |
| – | – | | | |
| 17.3* | 0.32* | – | Medium | |
| 40* | 0.20* | | | |
| 10.6* | 0.28* | Significant stenosis + occlusion: $\kappa = 0.70$ Occlusion: $\kappa = 0.90$ | Medium | Results for duplex-observer 1 vs angiography given |
| 41* | 0.18* | – | High | |
| – | – | | | |
| 44.5* | 0.11* | | | |

The table continues on the next page

► **Table 3.1.2B** continued

| Author Year, reference Country | Cut-off level | PPV (%) | NPV (%) | Accuracy (%) |
|---|--|--------------------|--------------------|-------------------------|
| Bergamini et al 1995 [26] USA | Significant stenosis + occlusion | 88 | 92 | 91 |
| | Occlusion | 88 | 96 | 94 |
| Currie et al 1995 [7] United Kingdom | Significant stenosis | 93 | 91 | – |
| | Occlusion | 86 | 97 | – |
| | Significant stenosis** | 92** | 90** | – |
| Davies et al 1995 [36] United Kingdom | Significant stenosis | 94 | 99 | 97 |
| | Occlusion | 98 | 97 | 96 |
| Allard et al 1994 [13] Canada | Significant stenosis | 72* | 95* | 93* |
| | Occlusion | 87* | 99* | 99* |
| | Significant stenosis + occlusion | 80 | 95 | 92 |

| Positive LR* | Negative LR* | Interobserver agreement for duplex ultrasound | Study quality and relevance | Comments |
|--------------|--------------|---|-----------------------------|--|
| 16* | 0.21* | – | Medium | Statistic significant higher accuracy for “first order“ than “second order“ stenosis |
| 28.3* | 0.15* | | | |
| 13* | 0.10* | – | High | |
| 27.7* | 0.18* | | | |
| 5.3** | 0.05** | | | |
| 48.5* | 0.03* | – | High | |
| 48* | 0.04* | | | |
| 19.3* | 0.43* | – | Medium | Accuracy/sensitivity/specificity with adjacent 50–100% stenosis: 89/66/94%, without adjacent 50–100% stenosis: 95/80/98% |
| 95* | 0.05* | | | |
| 18.5* | 0.27* | | | |

The table continues on the next page

► **Table 3.1.2B** continued

| Author Year, reference Country | Cut-off level | PPV (%) | NPV (%) | Accuracy (%) |
|---|------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| de Smet et al 1994 [21] The Netherlands | Significant stenosis | 90* | 91* | 91* |
| | Occlusion | 100* | 98* | 98* |
| Karacagil et al 1994 [37] Sweden | Significant stenosis + occlusion | 64 | 97 | 87 |
| Zeuchner et al 1994 [38] Sweden | – | – | – | – |
| Ranke et al 1992 [39] Germany | Significant stenosis | 94 | 88 | – |
| Whelan et al 1992 [14] Canada | Significant stenosis + occlusion | 88* | 98* | 96* |
| | Occlusion | 90* | 99* | 98* |
| Legemate et al 1991 [9] The Netherlands | Significant stenosis + occlusion | 89 | 92 | 91 |
| | Significant stenosis + occlusion** | 87** | 77** | 81** |

| Positive LR* | Negative LR* | Interobserver agreement for duplex ultrasound | Study quality and relevance | Comments |
|---------------------|---------------------|--|------------------------------------|---|
| 11* | 0.13* | – | Medium | |
| – | – | | | |
| 6.6* | 0.09* | – | Medium | |
| – | – | – | Medium | Only results for separate regions given |
| 14.5* | 0.14* | – | Medium | Separate analyses of iliac and femoral arteries not given |
| 31.3* | 0.06* | – | Medium | |
| 47.5* | 0.05* | | | |
| 11.1* | 0.12* | – | Medium | |
| 6.8** | 0.28** | | | |

The table continues on the next page

► **Table 3.1.2B** continued

| Author Year, reference Country | Cut-off level | PPV (%) | NPV (%) | Accuracy (%) |
|---|--|--------------------|--------------------|-------------------------|
| Legemate et al 1991 [40] The Netherlands | Significant stenosis | 76* | 96* | 94* |
| | Occlusion | 94* | 99* | 98* |
| | Significant stenosis + occlusion | 86 | 95 | 93 |
| Wittens et al 1990 [41] The Netherlands | Significant stenosis | 93 | 99 | 98 |
| Legemate et al 1989 [8] The Netherlands | Significant stenosis | 86* | 98* | 97* |
| | Occlusion | 98* | 99* | 99* |

* Calculated from reported data in article.

** In comparison with intra-arterial pressure measurement.

– = No information; CI = Confidence interval; LR = Likelihood ratio; NPV = Negative predictive value; PPV = Positive predictive value; SAD = Severe arterial disease

| Positive LR* | Negative LR* | Interobserver agreement for duplex ultrasound | Study quality and relevance | Comments |
|---------------------|---------------------|--|------------------------------------|---|
| 18.5* | 0.27* | – | Medium | Significant stenosis + occlusion $\kappa = 0.80$ |
| 92* | 0.08* | | | |
| 21* | 0.17* | | | |
| 95* | 0.05* | – | Medium | |
| 41.5* | 0.17* | – | Medium | |
| – | – | | | |

Table 3.1.3A Duplex ultrasound – results of accuracy studies at the distal abdominal and pelvic level.

| Author Year, reference Country | Number of examined patients | Anatomic region | Number of excluded vessel segments |
|--|--|--|---|
| Hingorani et al 2004 [10] USA | 61 | Aorto-iliac arteries | – |
| Katsamouris et al 2001 [18] Greece | 68 | Aorto-iliac arteries | 11 |
| Aly et al 1999 [16] United Kingdom | 82 | Aorto-iliac arteries | – |
| Lai et al 1996 [33] Australia | 50 | Infrarenal abdominal aorta – common femoral artery | – |
| Pinto et al 1996 [34] Italy | 167 | Common iliac artery – common femoral artery | – |
| Sensier et al 1996 [35] United Kingdom | 76 | Aorto-iliac arteries | – |
| Winter-Warnars et al 1996 [15] The Netherlands | 41 | Common iliac artery – common femoral artery | – |
| AbuRahma et al 1995 [12] USA | 134 | Abdominal aorta – common femoral artery | 21 |

► Additional data in Table 3.1.3B

| Cut-off stenosis grade/occlusion | Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) |
|---|----------------------------------|----------------|-----------------|----------|
| PSVR $\geq 2 = \geq 50\%$ stenosis PSVR $\geq 3 = \geq 70\%$ stenosis Definition of occlusion not given | Significant stenosis + occlusion | – | 100 | – |
| PSVR $\geq 2 = >50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis + occlusion | – | 86 | – |
| PSVR $\geq 2 = \geq 50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis + occlusion | – | 89 | – |
| PSVR $>2 = \geq 50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis + occlusion | – | 33–79 | – |
| PSVR $\geq 2 = >50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis | 42* | 94* | 85–99* |
| | Occlusion | 3* | 100* | 40–100* |
| PSVR $\geq 2 = \geq 50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis | – | 69 | – |
| | Occlusion | – | 56 | – |
| PSVR $>2 = \geq 50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis + occlusion | – | 50–100 | – |
| PSVR >2 (or PSV >2 m/s in common iliac artery) = $\geq 50\%$ stenosis. No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis | 21* | 85* | 78–91* |
| | Occlusion | 5* | 85* | 69–95* |

The table continues on the next page

Table 3.1.3A *continued*

| Author Year, reference Country | Number of examined patients | Anatomic region | Number of excluded vessel segments |
|---|--|---|---|
| Currie et al 1995 [7] United Kingdom | 92 | Distal aorta – common femoral artery | 4/184 segments |
| Allard et al 1994 [13] Canada | 55 | Distal aorta – common femoral artery | – |
| de Smet et al 1994 [21] The Netherlands | 87 | Infrarenal aorta – external iliac artery | – |
| Karacagil et al 1994 [37] Sweden | 40 | Iliac arteries | – |
| Zeuchner et al 1994 [38] Sweden | 50 | Iliac arteries | 23/150 segments |

► Additional data in Table 3.1.3B

| Cut-off stenosis grade/occlusion | Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) |
|--|----------------------------------|----------------|-----------------|----------|
| PSVR >2.5 = >50% area reduction. | Significant stenosis | – | 91 | – |
| No Doppler signal = occlusion | Occlusion | – | 83 | – |
| PSVR >2.5 = ≥ resting pressure gradient 20 mm Hg or >15% pressure drop in common femoral artery after papaverine | Significant stenosis** | – | 96** | – |
| Monophasic waveform, PSVR >2, extensive spectral broadening = ≥50% stenosis. No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis + occlusion | – | 36–100 | – |
| PSVR ≥2.5 = ≥50% stenosis | Significant stenosis | 43* | 88* | 77–95* |
| No Doppler signal = occlusion | Occlusion | 6* | 67* | 30–92* |
| PSVR >2 = >50% stenosis | Significant stenosis | 18* | 83 | – |
| No Doppler signal = occlusion | + occlusion | | | |
| PSVR ≥2 = >50% stenosis | Significant stenosis | 4 | 75 | – |
| No Doppler signal = occlusion | Occlusion | 1 | 100 | – |

The table continues on the next page

Table 3.1.3A *continued*

| Author Year, reference Country | Number of examined patients | Anatomic region | Number of excluded vessel segments |
|--|--|--|---|
| Legemate et al 1991 [9] The Netherlands | 60 | Infrarenal aorta – external iliac artery | 12/120 aorto- iliac sides |
| Legemate et al 1991 [40] The Netherlands | 61 | Infrarenal aorta – common femoral artery | – |
| Wittens et al 1990 [41] The Netherlands | 50 | Distal aorta – com- mon femoral artery | 44/500 segments |
| Legemate et al 1989 [8] The Netherlands | 40 | Aorto-iliac arteries | – |

* Calculated from reported data in article.

** In comparison with intra-arterial pressure measurement.

– = No information; CI = Confidence interval; PSVR = Peak systolic velocity ratio

► Additional data in Table 3.1.3B

| Cut-off stenosis grade/occlusion | Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) |
|--|------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------|
| PSVR ≥ 2.5 = $\geq 50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion. | Significant stenosis + occlusion | 44 | 89 | 77–96* |
| | Significant stenosis + occlusion** | 51** | 75** | – |
| PSVR ≥ 2.5 = resting pressure gradient > 20 mm Hg or $\geq 15\%$ drop in common femoral artery/aorta index after papaverine | | | | |
| PSVR ≥ 2.5 = $\geq 50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis + occlusion | – | 57–100 | – |
| PSVR > 2.5 = $> 50\%$ stenosis | Significant stenosis | – | 95 | – |
| PSVR > 2.5 = $\geq 50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis | – | 92 | – |
| | Occlusion | – | 100 | – |
| PSVR > 2.5 = press grad > 20 mm Hg before or after papaverine | Significant stenosis + occlusion** | – | 73** | – |

► **Table 3.1.3B** Duplex ultrasound – results of accuracy studies at the distal abdominal and pelvic level and study quality and relevance.

| Author Year, reference Country | Cut-off level | Specificity (%) | CI (95%) | PPV (%) | NPV (%) |
|---|--|----------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Hingorani et al 2004 [10] USA | Significant stenosis + occlusion | 96 | – | 67 | 100 |
| Katsamouris et al 2001 [18] Greece | Significant stenosis + occlusion | 90 | – | 88 | 90 |
| Aly et al 1999 [16] United Kingdom | Significant stenosis + occlusion | 99 | – | 92 | 99 |
| Lai et al 1996 [33] Australia | Significant stenosis + occlusion | 80–100 | – | 61–100 | 88–92 |
| Pinto et al 1996 [34] Italy | Significant stenosis | 92* | 83–97* | 90* | 96* |
| | Occlusion | 100* | 97–100* | 100* | 100* |
| Sensier et al 1996 [35] United Kingdom | Significant stenosis | 95 | – | 57 | 97 |
| | Occlusion | 100 | – | 91 | 98 |
| Winter-Warnars et al 1996 [15] The Netherlands | Significant stenosis + occlusion | 88–97 | – | – | – |
| AbuRahma et al 1995 [12] USA | Significant stenosis | 97* | 95–98* | 88* | 96* |
| | Occlusion | 100* | 99–100* | 97* | 99* |

| Accuracy (%) | Positive LR* | Negative LR* | Interobserver agreement for duplex ultrasound | Study quality and relevance | Comments |
|--------------|--------------|--------------|---|-----------------------------|------------------------------------|
| 96 | | | – | Medium | |
| 88 | 8.6* | 0.16* | – | Medium | $\kappa = 0.69$ (95% CI 0.61–0.77) |
| – | 89* | 0.11* | – | Medium | $\kappa = 0.81$ (95% CI 0.70–0.92) |
| – | – | – | – | Medium | |
| 93* | 11.8* | 0.07* | – | High | |
| 100* | | | | | |
| 93 | 13.8* | 0.33* | – | Medium | |
| 98 | – | – | | | |
| – | – | – | Significant stenosis + occlusion: $\kappa = 0.54–0.63$ | Medium | |
| 94* | 28.3* | 0.15* | – | High | |
| 99* | – | – | | | |

The table continues on the next page

► **Table 3.1.3B** continued

| Author Year, reference Country | Cut-off level | Specificity (%) | CI (95%) | PPV (%) | NPV (%) |
|---|----------------------------------|----------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Currie et al 1995 [7] United Kingdom | Significant stenosis | 93 | – | 93 | 91 |
| | Occlusion | 97 | – | 86 | 97 |
| | Significant stenosis** | 82** | – | 92** | 90** |
| Allard et al 1994 [13] Canada | Significant stenosis + occlusion | 96–98 | – | – | – |
| de Smet et al 1994 [21] The Netherlands | Significant stenosis | 92* | 84–97* | 90* | 91* |
| | Occlusion | 100* | 97–100* | 100* | 98* |
| Karacagil et al 1994 [37] Sweden | Significant stenosis + occlusion | 96 | – | 83 | 96 |
| Zeuchner et al 1994 [38] Sweden | Significant stenosis | 100 | – | 92 | 99 |
| | Occlusion | 99 | – | 50 | 100 |

| Accuracy (%) | Positive LR* | Negative LR* | Interobserver agreement for duplex ultrasound | Study quality and relevance | Comments |
|--------------|--------------|--------------|---|-----------------------------|----------|
| – | 13* | 0.10* | – | High | |
| – | 27.7* | 0.18* | | | |
| – | 5.3** | 0.05** | | | |
| 92–98 | 50* | – | – | Medium | |
| 91* | 11* | 0.13* | – | Medium | |
| 98* | – | – | | | |
| 94 | 20.8* | 0.18* | – | Medium | |
| 98 | – | – | – | Medium | |
| 99 | – | – | | | |

The table continues on the next page

► **Table 3.1.3B** continued

| Author Year, reference Country | Cut-off level | Specificity (%) | CI (95%) | PPV (%) | NPV (%) |
|--|--|----------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Legemate et al 1991 [9] The Netherlands | Significant stenosis + occlusion | 92 | 82–97* | 89 | 92 |
| | Significant stenosis + occlusion | 89** | – | 87** | 77** |
| Legemate et al 1991 [40] The Netherlands | Significant stenosis + occlusion | 94–100 | – | 67–100 | 93–100 |
| Wittens et al 1990 [41] The Netherlands | Significant stenosis | 99 | – | 93 | 99 |
| Legemate et al 1989 [8] The Netherlands | Significant stenosis | 98 | – | 90 | 98 |
| | Occlusion | 100 | – | 100 | 100 |
| | Significant stenosis + occlusion** | 97** | – | – | – |

* Calculated from reported data in article.

** In comparison with intra-arterial pressure measurement.

– = No information; CI = Confidence interval; LR = Likelihood ratio; NPV = Negative predictive value; PPV = Positive predictive value

| Accuracy (%) | Positive LR* | Negative LR* | Interobserver agreement for duplex ultrasound | Study quality and relevance | Comments |
|---------------------|---------------------|---------------------|--|------------------------------------|-----------------|
| 91 | 11.1* | 0.12* | – | Medium | |
| 81** | 6.8** | 0.28** | | | |
| 90–100 | – | – | – | Medium | |
| 98 | 95* | 0.05* | – | Medium | |
| 97 | 46* | 0.08* | – | Medium | |
| 100 | – | – | | | |
| – | 24.3** | 0.28** | | | |

Table 3.1.4A Duplex ultrasonography – results of accuracy studies at the thigh/knee level.

| Author Year, reference Country | Number of examined patients | Anatomic region | Excluded vessel segments |
|--|--|--|-------------------------------------|
| Hingorani et al 2004 [10] USA | 61 | Femoro-popliteal arteries | – |
| Katsamouris et al 2001 [18] Greece | 68 | Femoro-popliteal arteries | 1 |
| Aly et al 1999 [16] United Kingdom | 82 | Femoro-popliteal arteries | – |
| Lai et al 1996 [33] Australia | 50 | Superficial femoral artery – popliteal artery | – |
| Pinto et al 1996 [34] Italy | 167 | Superficial femoral artery – popliteal artery + deep femoral artery | – |
| Sensier et al 1996 [35] United Kingdom | 76 | Femoro-popliteal arteries | – |
| Winter-Warnars et al 1996 [15] The Netherlands | 41 | Superficial femoral artery – popliteal artery | – |
| AbuRahma et al 1995 [12] USA | 134 | Superficial femoral artery – popliteal artery | 15 |

► Additional data in Table 3.1.4B

| Cut-off stenosis grade/ occlusion | Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) |
|---|-------------------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------|
| PSVR $\geq 2 = \geq 50\%$ stenosis PSVR $\geq 3 = \geq 70\%$ stenosis Definition of occlusion not given | Significant stenosis + occlusion | – | 97 | – |
| PSVR $\geq 2 = > 50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis + occlusion | – | 99 | – |
| PSVR $\geq 2 = \geq 50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis + occlusion | – | 95 | – |
| PSVR $> 2 = \geq 50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis + occlusion | – | 68–80 | – |
| PSVR $\geq 2 = > 50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis | 42* | 95* | 90–98* |
| | Occlusion | 6* | 92* | 74–99* |
| PSVR $\geq 2 = \geq 50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis | – | 73 | – |
| | Occlusion | – | 91 | – |
| PSVR $> 2 = \geq 50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis + occlusion | – | 30–100 | – |
| PSVR $> 2 = \geq 50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis | 20* | 78* | 67–86* |
| | Occlusion | 24* | 94* | 88–97* |

The table continues on the next page

Table 3.1.4A *continued*

| Author Year, reference Country | Number of examined patients | Anatomic region | Excluded vessel segments |
|--|--|--|-------------------------------------|
| Bergamini et al 1995 [26] USA | 44 | Common femoral artery – popliteal artery | – |
| Davies et al 1995 [36] United Kingdom | 96 | Common femoral artery – popliteal artery | – |
| Allard et al 1994 [13] Canada | 55 | Superficial femoral artery – popliteal artery + deep femo- ral artery | – |
| Karacagil et al 1994 [37] Sweden | 40 | Common femoral artery – popliteal artery | – |
| Zeuchner et al 1994 [38] Sweden | 50 | Superficial femoral artery – popliteal artery | 2/197 segments |
| Whelan et al 1992 [14] Canada | 51 | Common femoral artery – popliteal artery | 0/501 segments |
| Legemate et al 1991 [40] The Netherlands | 61 | Superficial femoral artery – popliteal artery | – |
| Legemate et al 1989 [8] The Netherlands | 40 | Femoro-popliteal arteries | – |

* Calculated from reported data in article.

** In comparison with intra-arterial pressure measurement.

– = No information; CI = Confidence interval; PSV = Peak systolic velocity;
PSVR = Peak systolic velocity ratio

► Additional data in Table 3.1.4B

| Cut-off stenosis grade/ occlusion | Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) |
|--|-------------------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------|
| PSVR >2 = >50% stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis + occlusion | 30 | 84 | – |
| PSVR >2 = >50% stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis | 28* | 97 | – |
| | Occlusion | 43* | 96 | – |
| Monophasic waveform, PSVR >2, extensive spectral broadening = ≥50% stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis + occlusion | – | 37–92 | – |
| PSVR >2 = >50% stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis + occlusion | 24* | 89–100 | – |
| PSVR ≥2 = >50% stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis | 6 | 72 | – |
| | Occlusion | 27 | 94 | – |
| PSV >200 cm/s + mono- phasic waveform below the stenosis or PSVR >2 = >50% stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis + occlusion | 23* | 96* | 90–98* |
| | Occlusion | 14* | 97* | 91–100* |
| PSVR ≥2.5 = ≥50% stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis + occlusion | – | 71–100 | – |
| PSVR >2.5 = ≥50% stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis | – | 88 | – |
| | Occlusion | – | 90 | – |

► **Table 3.1.4B** Duplex ultrasonography – results of accuracy studies at the thigh/knee level and study quality and relevance.

| Author Year, reference Country | Cut-off level | Specifi- city (%) | CI (95%) | PPV (%) | NPV (%) |
|---|-------------------------------------|------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Hingorani et al 2004 [10] USA | Significant stenosis + occlusion | 94 | – | 97 | 94 |
| Katsamouris et al 2001 [18] Greece | Significant stenosis + occlusion | 94 | – | 97 | 99 |
| Aly et al 1999 [16] United Kingdom | Significant stenosis + occlusion | 99 | – | 94 | 99 |
| Lai et al 1996 [33] Australia | Significant stenosis + occlusion | 79–97 | – | 69–86 | 75–97 |
| Pinto et al 1996 [34] Italy | Significant stenosis | 94* | 90–97* | 92* | 96* |
| | Occlusion | 99* | 98–100* | 88* | 99* |
| Sensier et al 1996 [35] United Kingdom | Significant stenosis | 94 | – | 66 | 96 |
| | Occlusion | 98 | – | 93 | 97 |
| Winter-Warnars et al 1996 [15] The Netherlands | Significant stenosis + occlusion | 85–96 | – | – | – |
| AbuRahma et al 1995 [12] USA | Significant stenosis | 99* | 97–100* | 95* | 94* |
| | Occlusion | 99* | 98–100* | 97* | 98* |

| Accuracy (%) | Positive LR* | Negative LR* | Interobserver agreement for duplex ultrasound | Study quality and relevance | Comments |
|--------------|--------------|--------------|--|-----------------------------|------------------------------------|
| 96 | | | – | Medium | |
| 96 | 16.5* | 0.01* | – | Medium | $\kappa = 0.89$ (95% CI 0.85–0.93) |
| – | 95* | 0.05* | – | Medium | $\kappa = 0.92$ (95% CI 0.90–0.94) |
| – | 26.7* | 0.21* | – | Medium | |
| 94* | 15.8* | 0.05* | – | High | |
| 99* | 92* | 0.08* | | | |
| 91 | 12.2* | 0.29* | – | Medium | |
| 96 | 45.5* | 0.09* | | | |
| – | – | – | Significant stenosis + occlusion: $\kappa = 0.65$ –1.00 | Medium | |
| 95* | 78* | 0.22* | – | High | |
| 98* | 94* | 0.06* | | | |

The table continues on the next page

► **Table 3.1.4B** continued

| Author Year, reference Country | Cut-off level | Specifi- city (%) | CI (95%) | PPV (%) | NPV (%) |
|--|-------------------------------------|------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Bergamini et al 1995 [26] USA | Significant stenosis + occlusion | 95 | – | 88 | 93 |
| Davies et al 1995 [36] United Kingdom | Significant stenosis | 98 | – | 94 | 99 |
| | Occlusion | 98 | – | 98 | 97 |
| Allard et al 1994 [13] Canada | Significant stenosis + occlusion | 92–97 | – | – | – |
| Karacagil et al 1994 [37] Sweden | Significant stenosis + occlusion | 77–98 | – | 38–92 | 97–100 |
| Zeuchner et al 1994 [38] Sweden | Significant stenosis | 99 | – | 89 | 98 |
| | Occlusion | 99 | – | 96 | 98 |
| Whelan et al 1992 [14] Canada | Significant stenosis + occlusion | 97* | 94–98* | 89* | 99* |
| | Occlusion | 98* | 97–99* | 91* | 99* |
| Legemate et al 1991 [40] The Netherlands | Significant stenosis + occlusion | 93–98 | – | 60–98 | 86–100 |
| Legemate et al 1989 [8] The Netherlands | Significant stenosis | 98 | – | 94 | 97 |
| | Occlusion | 100 | – | 98 | 98 |

* Calculated from reported data in article.

– = No information; CI = Confidence interval; LR = Likelihood ratio; NPV = Negative predictive value; PPV = Positive predictive value

| Accuracy (%) | Positive LR* | Negative LR* | Interobserver agreement for duplex ultrasound | Study quality and relevance | Comments |
|---------------------|---------------------|---------------------|--|------------------------------------|-----------------|
| 92 | 16.8* | 0.17* | – | Medium | |
| 97 | 48.5* | 0.03* | – | High | |
| 96 | 48* | 0.04* | | | |
| 88–94 | 30.7* | 0.08* | – | Medium | |
| 79–99 | – | – | – | Medium | |
| 98 | 72* | 0.28* | – | Medium | |
| 97 | 94* | 0.06* | | | |
| 96* | 32* | 0.04* | – | Medium | |
| 98* | 48.5* | 0.03* | | | |
| 87–99 | – | – | – | Medium | |
| 96 | 44.0* | 0.12* | – | Medium | |
| 98 | – | – | | | |

Table 3.1.5A Duplex ultrasound – results of accuracy studies at the lower leg/pedal level.

| Author Year, reference Country | Number of examined patients | Anatomic region | Excluded vessel segments |
|--|--|--------------------------------------|--|
| Hingorani et al 2004 [10] USA | 61 | Tibial arteries | – |
| Katsamouris et al 2001 [18] Greece | 68 | Infrapopliteal arteries | 54/– |
| Aly et al 1999 [16] United Kingdom | 82 | Crural arteries | – |
| Koelemay et al 1998 [11] The Netherlands | 120 | Popliteal artery – pedal arteries | In popliteal artery and crural arteries 31/1 512 segments with colour duplex and 49/1 512 segments with ia DSA. In pedal arteries 21/378 segments with colour duplex and 33/378 segments with ia DSA |
| Larch et al 1997 [23] Austria | 50 | Crural arteries | In 2 patients one of the surgeons considered judgement not possible in one or more arteries |
| Pinto et al 1996 [34] Italy | 167 | Trifurcation – pedal arteries | 55/334 peroneal arteries |

► Additional data in Table 3.1.5B

| Cut-off stenosis grade/ occlusion | Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) |
|---|---|-----------------------|-----------------------------|-----------------|
| PSVR $\geq 2 = \geq 50\%$ stenosis PSVR $\geq 3 = \geq 70\%$ stenosis Definition of occlusion not given | Significant stenosis + occlusion | – | 81 | – |
| PSVR $\geq 2 = >50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis + occlusion | – | 80 | – |
| PSVR $\geq 2 = \geq 50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis + occlusion | – | 82 | – |
| Severe wall irregularities, diffuse luminal narrowing, isolated subtotal stenosis with B-mode and colour duplex = SAD. No Doppler signal = occlusion | SAD (popliteal + crural arteries) | 38* | 47* | 41–53* |
| | Occlusion (popliteal + crural arteries) | 49* | 65* | 62–69* |
| | Occlusion (pedal arteries) | – | 54–67 (range of 3 segments) | – |
| PSVR $> 2 = >50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis + occlusion | 72* | 78–100 | – |
| PSVR $\geq 2 = >50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis | 51* | 93* | 85–97* |
| | Occlusion | 9* | 100* | 82–100* |

The table continues on the next page

Table 3.1.5A *continued*

| Author Year, reference Country | Number of examined patients | Anatomic region | Excluded vessel segments |
|---|--|--|-------------------------------------|
| Sensier et al 1996 [35] United Kingdom | 76 | Infrapopliteal arteries | – |
| Zeuchner et al 1994 [38] Sweden | 50 | Calf arteries at least to the midcalf | 0/98 segments |

* Calculated from reported data in article.

– = No information; CI = Confidence interval; DSA = Digital subtraction arteriography;
PSVR = Peak systolic velocity ratio

► Additional data in Table 3.1.5B

| Cut-off stenosis grade/ occlusion | Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) |
|--|---|-----------------------|------------------------|-----------------|
| PSVR ≥ 2 = $\geq 50\%$ stenosis No Doppler signal = occlusion | Significant stenosis | – | 25 | – |
| | Occlusion | – | 50 | – |
| Evaluation if run-off was good (2 open arteries or posterior tibial artery open) or poor (only one open artery if it was anterior tibial artery or peroneal artery) | Evaluation of run-off (good or poor) | – | 96 | – |

► **Table 3.1.5B** Duplex ultrasound – results of accuracy studies at the lower leg/pedal level and study quality and relevance.

| Author Year, reference Country | Cut-off level | Specifi- city (%) | CI (95%) | PPV (%) | NPV (%) |
|--|--|--|---------------------|--------------------|--------------------|
| Hingorani et al 2004 [10] USA | Significant stenosis + occlusion | 100 | – | 100 | 94 |
| Katsamouris et al 2001 [18] Greece | Significant stenosis + occlusion | 91 | – | 80 | 89 |
| Aly et al 1999 [16] United Kingdom | Significant stenosis + occlusion | 99 | – | 82 | 100 |
| Koelemay et al 1998 [11] The Netherlands | SAD (popliteal + crural arteries) | 85* | 81–88* | 65* | 72* |
| | Occlusion (popliteal + crural arteries) | 89* | 87–92* | 86* | 73* |
| | Occlusion (pedal arteries) | 76–93 (range of 3 seg- ments) | – | – | – |
| Larch et al 1997 [23] Austria | Significant stenosis + occlusion | 21–71 | – | 75–88 | 50–100 |
| Pinto et al 1996 [34] Italy | Significant stenosis | 92* | 85–97* | 93* | 92* |
| | Occlusion | 100* | 98–100* | 100* | 100* |

| Accuracy (%) | Positive LR* | Negative LR* | Interobserver agreement for duplex ultrasound | Study quality and relevance | Comments |
|--------------|--------------|--------------|---|-----------------------------|---|
| 95 | – | – | – | Medium | |
| 83 | 8.9* | 0.22* | – | Medium | $\kappa = 0.59$ (95% CI 0.55–0.63) |
| – | 82* | 0.18* | – | Medium | $\kappa = 0.81$ (95% CI 0.75–0.87) |
| 70* | 3.1* | 0.62* | $\kappa = 0.66$ (crural arteries) | High | Interobserver variability: only 5 patients included |
| 78* | 5.9* | 0.39* | | | |
| – | 9.6* | 0.35* | $\kappa = 0.91$ (pedal arteries) | | |
| – | – | – | – | Medium | Results observer 1 vs colour duplex given |
| 92* | 11.6* | 0.08* | – | High | |
| 100* | – | – | | | |

The table continues on the next page

► **Table 3.1.5B** *continued*

| Author Year, reference Country | Cut-off level | Specifi- city (%) | CI (95%) | PPV (%) | NPV (%) |
|---|---|------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Sensier et al 1996 [35] United Kingdom | Significant stenosis Occlusion | 99 96 | – – | 29 67 | 98 93 |
| Zeuchner et al 1994 [38] Sweden | Evaluation of run-off (good or poor) | 92 | – | 99 | 80 |

* Calculated from reported data in article.

– = No information; CI = Confidence interval; LR = Likelihood ratio; NPV = Negative predictive value; PPV = Positive predictive value; SAD = Severe arterial disease

| Accu- racy (%) | Posi- tive LR* | Nega- tive LR* | Interobserver agreement for duplex ultra- sound | Study quality and relevance | Comments |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|--|-----------------|
| 97 | 25* | 0.76* | – | Medium | |
| 91 | 12.5* | 0.52* | | | |
| 96 | 12* | 0.04* | – | Medium | |

Table 3.1.6 Duplex ultrasound – methodology and study design of management studies.

| Author Year, reference Hospital category/ Country | Inclusion/ exclusion criteria presented | Number of examined patients | Number of excluded patients | Adequate demo- graphic description |
|--|--|--|--|---|
| Hingorani et al 2004 [10] Non-university hospital/ USA | Yes | 61 | 0 | Yes |
| Avenarius et al 2002 [17] Non-university hospital/ United Kingdom | Yes | 98 | 11 | Yes |
| Luján et al 2002 [19] Non-university hospital/ Spain | No | 57 | 0 | Yes |
| Katsamouris et al 2001 [18] University hospital/ Greece | No | 68 | 0 | Yes |
| Aly et al 1999 [16] University hospital/ United Kingdom | No | 82 | 0 | Yes |
| Wain et al 1999 [20] Non-university hospital/ USA | Yes | 41 | 0 | No |
| Koelemay et al 1998 [11] University hospital/ The Netherlands | Yes | 120 | 21 | Yes |
| Larch et al 1997 [23] University hospital/ Austria | Yes | 50 | 0 | Yes |

| Consecutive inclusion | Ultrasound technique | Standard of reference | Time interval between index and reference examinations |
|------------------------------|---|---|---|
| Yes | Colour and power duplex | Conventional arteriography (DSA) | Maximal 7 days |
| Yes | Colour duplex | Conventional arteriography (DSA) | Maximal 1 week |
| Yes | Colour duplex | Conventional arteriography (DSA), and the final operation performed, respectively | Maximal 17 days (between duplex and DSA) |
| – | Colour and power duplex | Conventional arteriography | – |
| – | Colour duplex | Conventional arteriography (DSA), and the actual treatment patient received | Maximal 1 week |
| – | Colour duplex | The actual anastomotic sites chosen by the surgeon | – |
| Yes | Colour duplex + pulse generated run-off | Conventional arteriography (DSA) | Maximal 2 weeks |
| Yes | Colour duplex | Conventional arteriography (DSA) | Maximal 3 days |

The table continues on the next page

Table 3.1.6 *continued*

| Author Year, reference Hospital category/ Country | Inclusion/ exclusion criteria pre- sented | Number of examined patients | Number of excluded patients | Adequate demo- graphic description |
|--|--|--|--|---|
| Wilson et al 1997 [24] Non-university hospital/Uni- ted Kingdom | Yes | 43 | 0 | Yes |
| Lai et al 1995 [22] Non-university hospital/Aus- tralia | No | 50 | 0 | No |
| de Smet et al 1994 [21] University hospital/ The Netherlands | No | 87 | 0 | No |

DSA = Digital subtraction arteriography

| Consecutive inclusion | Ultrasound technique | Standard of reference | Time interval between index and reference examinations |
|------------------------------|-----------------------------|---|---|
| Yes | Colour duplex | Intra-operative findings + post-operativ arteriography | – |
| Yes | Colour duplex | Conventional arteriography (DSA) | – |
| – | Duplex | Conventional arteriography + actual treatment performed | Maximal 3 months |

Table 3.1.7 Duplex ultrasound – outcome of management studies at all examined levels.

| Author Year, reference Country | Type of management study | Number of patients included in analysis | Anatomic region | Number of excluded vessel segments |
|--|---|--|---|---|
| Hingorani et al 2004 [10] USA | Comparison between treatment plans based on colour/power duplex and conventional arteriography | 61 | Midabdominal aorta – pedal arteries | 32/192 segments |
| Avenarius et al 2002 [17] United Kingdom | Comparison between treatment plans (conservative treatment, PTA or operation) based on colour duplex and conventional arteriography, respectively | 87 | Aortic bifurcation – the foot | 0 |
| Luján et al 2002 [19] Spain | Comparison between the operative plans based on duplex and conventional arteriography, respectively. The two plans were also compared to the actual operation performed | 57 | Infrarenal aorta – the foot (infrarenal aorta and iliac arteries only if indirect signs of aorto-iliac stenosis/occlusion in the common femoral artery) | – |
| Katsamouris et al 2001 [18] Greece | Comparison in terms of decision making (conservative treatment, PTA, operation or amputation) based on duplex and conventional arteriography, respectively | 68 | Abdominal aorta – crural arteries | 66/– |

| Cut-off stenosis grade/occlusion | Outcome | Study quality and relevance | Comments |
|--|--|------------------------------------|--|
| <p>PSVR $\geq 2 = \geq 50\%$ stenosis. PSVR $\geq 3 = \geq 70\%$ stenosis. Definition of occlusion not given</p> | <p>Disagreements between colour duplex and conventional arteriography were found in 9 of the 61 cases. In 2 of these 9 cases the difference in treatment plan was thought to be clinically significant</p> | <p>Medium</p> | |
| <p>PSVR $> 2 = > 50\%$ stenosis. No Doppler signal = occlusion</p> | <p>In 91 out of 101 legs (90%) colour duplex offered the same strategy as conventional arteriography (DSA). Additional relevant information with conventional arteriography most often in crural vessels</p> | <p>High</p> | |
| <p>PSVR $\geq 2 = > 50\%$ stenosis</p> | <p>Agreement between the plans based on duplex and conventional arteriography, respectively : $\kappa = 0.94$ (95% CI 0.89–0.98). Compared with the actual operation the duplex-plans were correct in 77% of the cases (95% CI 65–88%), the arteriography-plans in 79% of the cases (95% CI 68–90%)</p> | <p>Medium</p> | <p>In 6 of the included patients duplex was not considered optimal because of intraabdominal gas or calcification of the arterial wall</p> |
| <p>PSVR $\geq 2 = > 50\%$ stenosis. No Doppler signal = occlusion</p> | <p>Outcome only given for separate anatomic regions</p> | <p>Medium</p> | |

The table continues on the next page

Table 3.1.7 *continued*

| Author Year, reference Country | Type of management study | Number of patients included in analysis | Anatomic region | Number of excluded vessel segments |
|--|--|--|--|--|
| Aly et al 1999 [16] United Kingdom | Comparison between decisions based on duplex and conventional arteriography, respectively. These decisions were also compared to the actual treatments that the patients received (conservative treatment, PTA, operation, PTA + operation, sympathectomy or thrombolysis) | 82 | Distal aorta – ankle arteries | – |
| Wain et al 1999 [20] USA | Comparison between predictions of proximal and distal anastomoses of infrainguinal bypass grafts based on colour duplex and the actual anastomotic sites chosen by the surgeon | 41 | Common femoral artery – pedal arteries; in some patients also iliac arteries | 0 |
| Koelemay et al 1998 [11] The Netherlands | Comparison between patient managements (no intervention, PTA, peripheral bypass surgery or amputation) based on colour duplex + pulse generated run-off (PGR) and conventional arteriography, respectively | 120 | Popliteal artery – pedal arteries | In popliteal artery and crural arteries 31/1512 segments with colour duplex and 49/1512 segments with ia DSA. In pedal arteries 21/378 segments with colour duplex and 33/378 segments with ia DSA |

| Cut-off stenosis grade/occlusion | Outcome | Study quality and relevance | Comments |
|---|---|-----------------------------|--|
| PSVR $\geq 2 = \geq 50\%$ stenosis. No Doppler signal = occlusion | The accuracy of the duplex-based decision compared to the conventional arteriography decision was 91% ($\kappa = 0.77$, 95% CI 0.63–0.91). The accuracy of the duplex-based decision compared to the actual treatment was 84% ($\kappa = 0.62$, 95% CI 0.48–0.76). The accuracy of the conventional arteriography-based decision compared to the actual treatment was 85% ($\kappa = 0.63$, 95% CI 0.49–0.77) | Medium | The results presented here are based on the mean of five vascular surgeons' management plans |
| PSVR $\geq 2 = >50\%$ stenosis. Absence of colour flow = occlusion | Prediction of femoral popliteal or infrapopliteal graft correct in 37 of 41 patients (90%) with colour duplex. In 18 of 20 patients (90%) with femoral popliteal grafts and in 5 of 21 patients (24%) with infrapopliteal grafts colour duplex correctly predicted both anastomotic sites | Medium | |
| Severe wall irregularities, diffuse luminal narrowing, isolated subtotal stenosis with B-mode and colour duplex = severe arterial disease. No Doppler signal = occlusion | In 74/126 (59%) limbs proposed management with colour duplex + PGR was identical to conventional arteriography (including distal anastomotic site). Overall agreement between colour duplex and conventional arteriography: $\kappa = 0.51$ (95% CI 0.48–0.55) | High | |

The table continues on the next page

Table 3.1.7 *continued*

| Author Year, reference Country | Type of management study | Number of patients included in analysis | Anatomic region | Number of excluded vessel segments |
|---|--|--|---|---|
| Wilson et al 1997 [24] United Kingdom | Comparison between predictions of crural run-off artery of bypass grafts based on colour duplex and conventional arteriography, with intra-operative findings as reference | 43 | Crural and pedal arteries | 0 |
| Larch et al 1997 [23] Austria | Comparison between predictions of crural run-off artery of bypass grafts based on colour duplex and conventional arteriography, respectively | 50 | Crural arteries | In 2 patients one of the surgeons considered judgement not possible in one or more arteries |
| Lai et al 1995 [22] Australia | Comparison between selections of femoro-popliteal lesions for angioplasty based on colour duplex and conventional arteriography, respectively | 50 | Common femoral artery – popliteal artery + if non-triphasic waveform in the common femoral artery also aorto-iliac arteries | – |

| Cut-off stenosis grade/occlusion | Outcome | Study quality and relevance | Comments |
|--|---|-----------------------------|----------|
| Conventional Doppler criteria + colour flow images | The prediction based on colour duplex was correct in 100%. Conventional arteriography predicted correctly in 32 cases (72%), was indetermined in 6 cases (21%) and failed to demonstrate run-off in 3 cases (7%) | Medium | |
| PSVR >2 = >50% stenosis. No Doppler signal = occlusion | Agreement between colour duplex and conventional arteriography observer 1: $\kappa = 0.61$, to be compared with the agreement between observer 1 and 2 with conventional arteriography: $\kappa = 0.76$ (ns) | Medium | |
| PSVR $\geq 2-4 = 50-75\%$ stenosis. PSVR >4 = 76-99% stenosis. No Doppler signal = occlusion | Agreement between colour duplex and conventional arteriography (DSA) in 79% of the examined legs (sensitivity 61%; Specificity 86%; PPV 61%; NPV 86%) | Medium | |

The table continues on the next page

Table 3.1.7 *continued*

| Author Year, reference Country | Type of management study | Number of patients included in analysis | Anatomic region | Number of excluded vessel segments |
|---|--|--|--|---|
| de Smet et al 1994 [21] The Netherlands | Comparison between patient managements (no intervention, endovascular treatment or operation) based on duplex and conventional arteriography/ia pressure measurement, with actual treatment performed as reference | 87 | Infrarenal aorta – external iliac artery | – |

CI = Confidence interval; DSA = Digital subtraction arteriography; ia = Intra-arterial; NPV = Negative predictive value; PPV = Postive predicitive value; PSVR = Peak systolic velocity ratio; PTA = Percutaneous transluminal angioplasty

| Cut-off stenosis grade/occlusion | Outcome | Study quality and relevance | Comments |
|--|--|-----------------------------|----------|
| PSVR $\geq 2 = \geq 50\%$ stenosis. No Doppler signal = occlusion | No intervention performed: Duplex correct in 68/80 segments (85%), conventional arteriography correct in 70/80 segments (88%). Intervention performed: duplex correct in 56/69 segments (81%), conventional arteriography correct in 59/69 segments (86%) | Medium | |

Table 3.1.8 Duplex ultrasound – outcome of management studies at the distal abdominal and pelvic level.

| Author Year, reference Country | Type of management study | Number of patients included in analysis | Anatomic region |
|---|---|--|--|
| Katsamouris et al 2001 [18] Greece | Comparison in terms of decision making (conservative treat- ment, PTA, operation or amputation) based on duplex and conven- tional arteriography, respectively | 68 | Aorto-iliac arteries |
| de Smet et al 1994 [21] The Netherlands | Comparison between patient managements (no intervention, endovascular treatment or operation) based on duplex and conven- tional arteriography/ia pressure measurement, with actual treatment performed as reference | 87 | Infrarenal aorta – external iliac artery |

CI = Confidence interval; ia = Intra-arterial; PSVR = Peak systolic velocity ratio;
PTA = Percutaneous transluminal angioplasty

| Number of excluded vessel segments | Cut-off stenosis grade/occlusion | Outcome | Study quality and relevance |
|------------------------------------|--|--|-----------------------------|
| 11 | PSVR $\geq 2 = >50\%$ stenosis. No Doppler signal = occlusion | Agreement between duplex and conventional arteriography in terms of decision making: $\kappa = 0.62$ (95% CI 0.56–0.68) | Medium |
| – | PSVR $\geq 2 = \geq 50\%$ stenosis. No Doppler signal = occlusion | No intervention performed: Duplex correct in 68/80 segments (85%), conventional arteriography correct in 70/80 segments (88%). Intervention performed: duplex correct in 56/69 segments (81%), conventional arteriography correct in 59/69 segments (86%) | Medium |

Table 3.1.9 Duplex ultrasonography – outcome of management studies at the thigh level.

| Author Year, reference Country | Type of management study | Number of patients included in analysis | Anatomic region |
|---|--|--|---|
| Katsamouris et al 2001 [18] Greece | Comparison in terms of decision making (conservative treatment, PTA, operation or amputation) based on duplex and conventional arteriography, respectively | 68 | Femoro-popliteal arteries |
| Lai et al 1995 [22] Australia | Comparison between selections of femoro-popliteal lesions for angioplasty based on colour duplex and conventional arteriography, respectively | 50 | Common femoral artery – popliteal artery + if non-triphasic waveform in the common femoral artery also aorto-iliac arteries |

– = No information; CI = Confidence interval; DSA = Digital subtraction arteriography; NPV = Negative predictive value; PPV = Positive predictive value; PSVR = Peak systolic velocity ratio; PTA = Percutaneous transluminal angioplasty

| Number of excluded vessel segments | Cut-off stenosis grade/occlusion | Outcome | Study quality and relevance | Comments |
|------------------------------------|--|---|-----------------------------|----------|
| 1 | PSVR ≥ 2 = >50% stenosis. No Doppler signal = occlusion | Agreement between duplex and conventional arteriography in terms of decision making: $\kappa = 0.9$ (95% CI 0.88–0.94) | Medium | |
| – | PSVR $\geq 2-4$ = 50–75% stenosis. PSVR > 4 = 76–99% stenosis. No Doppler signal = occlusion | Agreement between colour duplex and conventional arteriography in 79% of the examined legs (sensitivity 61%; specificity 86%; PPV 61%; NPV 86%) | Medium | |

Table 3.1.10 Duplex ultrasound – outcome of management studies at the lower leg/pedal level.

| Author Year, reference Country | Type of management study | Number of patients included in analysis | Anatomic region |
|--|--|--|-----------------------------------|
| Katsamouris et al 2001 [18] Greece | Comparison in terms of decision making (conservative treatment, PTA, operation or amputation) based on duplex and conventional arteriography, respectively | 68 | Infrapopliteal arteries |
| Koelemay et al 1998 [11] The Netherlands | Comparison between patient managements (no intervention, PTA, peripheral bypass surgery or amputation) based on colour duplex + PGR and conventional arteriography, respectively | 120 | Popliteal artery – pedal arteries |
| Wilson et al 1997 [24] United Kingdom | Comparison between predictions of crural run-off artery of bypass grafts based on colour duplex and conventional arteriography, with intra-operative findings as reference | 43 | Crural and pedal arteries |

| Number of excluded vessel segments | Cut-off stenosis grade/occlusion | Outcome | Study quality and relevance | Comments |
|--|---|--|-----------------------------|----------|
| 54/– | PSVR $\geq 2 = >50\%$ stenosis. No Doppler signal = occlusion | Agreement between duplex and conventional arteriography in terms of decision making: $\kappa = 0.46$ (95% CI 0.42–0.50) | Medium | |
| In popliteal artery and crural arteries 31/1 512 segments with colour duplex and 49/1 512 segments with ia DSA. In pedal arteries 21/378 segments with colour duplex and 33/378 segments with ia DSA | Severe wall irregularities, diffuse luminal narrowing, isolated subtotal stenosis with B-mode and colour duplex = severe arterial disease. No Doppler signal = occlusion | In 74/126 (59%) limbs proposed management with colour duplex + PGR was identical to conventional arteriography (including distal anastomotic site). Overall agreement between colour duplex and conventional arteriography: $\kappa = 0.51$ (95% CI 0.48–0.55) | High | |
| 0 | Conventional Doppler criteria + colour flow images | The accuracy of decision based on colour duplex was 100%. Conventional arteriography predicted correctly in 32 cases (72%), was indeterminate in 6 cases (21%) and failed to demonstrate run-off in 3 cases (7%) | Medium | |

The table continues on the next page

Table 3.1.10 *continued*

| Author Year, reference Country | Type of management study | Number of patients included in analysis | Anatomic region |
|---|--|--|----------------------------|
| Larch et al 1997 [23] Austria | Comparison between predictions of crural run-off artery of bypass grafts based on colour duplex and conventional arteriography, respectively | 50 | Crural arteries |

– = No information; DSA = Digital subtraction arteriography; PGR = Pulse generated run-off;
PSVR = Peak systolic velocity ratio

| Number of excluded vessel segments | Cut-off stenosis grade/occlusion | Outcome | Study quality and relevance | Comments |
|---|---|---|-----------------------------|----------|
| In 2 patients one of the surgeons considered judgement not possible in one or more arteries | PSVR >2 = >50% stenosis. No Doppler signal = occlusion | Agreement between colour duplex and conventional arteriography observer 1: $\kappa = 0.61$, to be compared with the agreement between observer 1 and 2 with conventional arteriography: $\kappa = 0.76$ (ns) | Medium | |

Referenser

Förteckning/referenslista över exkluderade studier och studier med låga bevisvärden finns redovisade i Bilaga 1, www.sbu.se/benartar.

1. Satomura S. Study of flow patterns in peripheral arteries by ultrasonics. *J Acoust Soc Jpn* 1959;15:151-58.
2. Hartley CJ, Strandness DE, Jr. The effects of atherosclerosis on the transmission of ultrasound. *J Surg Res* 1969;9:575-82.
3. Strandness DE, Jr. Peripheral arterial system. In *Duplex scanning in vascular disorders*. Raven Press, New York. 1990; p 121-45.
4. Curry GR, White DN. Color coded ultrasonic differential velocity arterial scanner (Echoflow). *Ultrasound Med Biol* 1978;4:27-35.
5. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiology* 1994;190:853-6.
6. Correias JM, Boespflug O, Hamida K, El Rody F, Melki P, Helenon O, Moreau JF. Doppler ultrasonography of peripheral vascular disease: the potential for ultrasound contrast agents. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23 Suppl 1:S119-27.
7. Currie IC, Jones AJ, Wakeley CJ, Tennant WG, Wilson YG, Baird RN, Lamont PM. Non-invasive aortoiliac assessment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;9:24-8.
8. Legemate DA, Teeuwen C, Hoeneveld H, Ackerstaff RGA, Eikelboom BC. The potential of duplex scanning to replace aorto-iliac and femoro-popliteal angiography. *Eur J Vasc Surg* 1989;3:49-54.
9. Legemate DA, Teeuwen C, Hoeneveld H, Eikelboom BC. Value of duplex scanning compared with angiography and pressure measurement in the assessment of aortoiliac arterial lesions. *Br J Surg* 1991;78:1003-8.
10. Hingorani A, Ascher E, Markevich N, Kallakuri S, Hou A, Schutzer R, Yorkovich W. Magnetic resonance angiography versus duplex arteriography in patients undergoing lower extremity revascularization: which is the best replacement for contrast arteriography? *J Vasc Surg* 2004;39:717-22.
11. Koelemay MJ, Legemate DA, de Vos H, van Gurp JA, Reekers JA, Jacobs MJ. Can cruroperal colour duplex scanning and pulse generated run-off replace angiography in candidates for distal bypass surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;16:13-8.
12. AbuRahma AF, Khan S, Robinson PA. Selective use of segmental Doppler pressures and color duplex imaging in the localization of arterial occlusive disease of the lower extremity. *Surgery* 1995;118:496-503.
13. Allard L, Cloutier G, Durand LG, Roederer GO, Langlois YE. Limitations of ultrasonic duplex scanning for diagnosing lower limb arterial stenoses in the presence of adjacent segment disease. *J Vasc Surg* 1994;19:650-7.

14. Whelan JF, Barry MH, Moir JD. Color flow Doppler ultrasonography: comparison with peripheral arteriography for the investigation of peripheral vascular disease. *J Clin Ultrasound* 1992;20:369-74.
15. Winter-Warnars HAO, van der Graaf Y, Mali WPTM. Interobserver variation in duplex sonographic scanning in the femoropopliteal tract. *J Ultrasound Med* 1996;15:421-8.
16. Aly S, Shoab S, Bishop C. Inter-observer variation. An alternative method of assessing the role of ultrasonic imaging in clinical decision-making in lower limb arterial disease. *Int Angiol* 1999;18:220-4.
17. Avenarius JK, Breek JC, Lampmann LE, van Berge Henegouwen DP, Hamming JF. The additional value of angiography after colour-coded duplex on decision making in patients with critical limb ischaemia. A prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:393-7.
18. Katsamouris AN, Giannoukas AD, Tsetis D, Kostas T, Petinarakis I, Gourtsoyiannis N. Can ultrasound replace arteriography in the management of chronic arterial occlusive disease of the lower limb? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:155-9.
19. Luján S, Criado E, Puras E, Izquierdo LM. Duplex scanning or arteriography for preoperative planning of lower limb revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:31-6.
20. Wain RA, Berdejo GL, Delvalle WN, Lyon RT, Sanchez LA, Suggs WD, et al. Can duplex scan arterial mapping replace contrast arteriography as the test of choice before infrainguinal revascularization? *J Vasc Surg* 1999;29:100-7; discussion 107-9.
21. de Smet AA, Visser K, Kitslaar PJ. Duplex scanning for grading aortoiliac obstructive disease and guiding treatment. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:711-5.
22. Lai DT, Huber D, Glasson R, Grayndler V, Evans J, Hogg J, Etheredge S. Colour-coded duplex ultrasonography in selection of patients for transluminal angioplasty. *Australas Radiol* 1995;39:243-5.
23. Larch E, Minar E, Ahmadi R, Schnurer G, Schneider B, Stumpflen A, Ehringer H. Value of color duplex sonography for evaluation of tibioperoneal arteries in patients with femoropopliteal obstruction: a prospective comparison with anterograde intraarterial digital subtraction angiography. *J Vasc Surg* 1997;25:629-36.
24. Wilson YG, George JK, Wilkins DC, Ashley S. Duplex assessment of run-off before femorocrural reconstruction. *Br J Surg* 1997;84:1360-3.
25. de Vries SO, Hunink MG, Polak JF. Summary receiver operating characteristic curves as a technique for meta-analysis of the diagnostic performance of duplex ultrasonography in peripheral arterial disease. *Acad Radiol* 1996;3:361-9.
26. Bergamini TM, Tatum CM, Jr, Marshall C, Hall-Disselkamp B, Richardson JD. Effect of multilevel sequential stenosis on lower extremity arterial duplex scanning. *Am J Surg* 1995;169:564-6.
27. Sacks D, Robinson ML, Marinelli DL, Perlmutter GS. Peripheral arterial Doppler ultrasonography: diagnostic criteria. *J Ultrasound Med* 1992;11:95-103.
28. Aly S, Jenkins MP, Zaidi FH, Coleridge Smith PD, Bishop CC. Duplex

- scanning and effect of multisegmental arterial disease on its accuracy in lower limb arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;16:345-9.
29. Koelemay MJ, den Hartog D, Prins MH, Kromhout JG, Legemate DA, Jacobs MJ. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *Br J Surg* 1996;83:404-9.
30. Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US – a meta-analysis. *Radiology* 2000;216:67-77.
31. Eiberg JP, Madycki G, Hansen MA, Christiansen S, Grönvall Rasmussen JB, Schroeder TV. Ultrasound imaging of infrainguinal arterial disease has a high inter-observer agreement. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:293-9.
32. Leng GC, Whyman MR, Donnan PT, Ruckley CV, Gillespie I, Fowkes FG, Allan PL. Accuracy and reproducibility of duplex ultrasonography in grading femoropopliteal stenoses. *J Vasc Surg* 1993;17:510-7.
33. Lai DT, Huber D, Glasson R, Grayndler V, Evans J, Hogg J, Etheridge S. Colour duplex ultrasonography versus angiography in the diagnosis of lower-extremity arterial disease. *Cardiovasc Surg* 1996;4:384-8.
34. Pinto F, Lencioni R, Napoli V, Petrucci R, Vignali C, Armillotta N, Bartolozzi C. Peripheral ischemic occlusive arterial disease: comparison of color Doppler sonography and angiography. *J Ultrasound Med* 1996;15:697-704; quiz 05-6.
35. Sensier Y, Hartshorne T, Thrush A, Nydahl S, Bolia A, London NJM. A prospective comparison of lower limb colour-coded Duplex scanning with arteriography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:170-5.
36. Davies AH, Willcox JH, Magee TR, Currie I, Cole SE, Murphy P, et al. Colour duplex in assessing the infrainguinal arteries in patients with claudication. *Cardiovasc Surg* 1995;3:211-2.
37. Karacagil S, Lofberg AM, Almgren B, Granbo A, Jonsson ML, Lorelius LE, Bergqvist D. Duplex ultrasound scanning for diagnosis of aortoiliac and femoropopliteal arterial disease. *Vasa* 1994;23:325-9.
38. Zeuchner J, Geitung JT, Lukes P, Gothlin JH. Angiography and colour flow duplex ultrasonography in the evaluation of peripheral ischaemic occlusive arterial disease. *Acta Radiol* 1994;35:270-4.
39. Ranke C, Creutzig A, Alexander K. Duplex scanning of the peripheral arteries: correlation of the peak velocity ratio with angiographic diameter reduction. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:433-40.
40. Legemate DA, Teeuwen C, Hoeneveld H, Ackerstaff RG, Eikelboom BC. Spectral analysis criteria in duplex scanning of aortoiliac and femoropopliteal arterial disease. *Ultrasound Med Biol* 1991;17:769-76.
41. Wittens CH, van Houtte HJ, Bollen EC, Mol JM. The imaging quality of angiodynography in the ilio-femoral tract. *Eur J Vasc Surg* 1990;4:611-5.

3.2 Magnetisk resonansarteriografi (MRA)

Slutsatser

Diagnostiskt värde vid jämförelse med konventionell arteriografi

Med kontrastmedel

- Inom nedre delen av bukaorta, bäckenens artärer samt artärerna i lår och knä har MRA *med* intravenöst kontrastmedel en diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet ≥ 80 procent) som är likvärdig med konventionell arteriografi när det gäller att utesluta eller bekräfta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner (Evidensstyrka 2).
- För diagnostik längre ner i kärlträdet, i underbenets/fotens artärer, föreligger begränsat vetenskapligt stöd för att MRA *med* intravenöst kontrastmedel, i lika hög grad (sensitivitet och specificitet ≥ 80 procent) som konventionell arteriografi kan bekräfta eller utesluta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner (Evidensstyrka 3).

Utan kontrastmedel

- Inom nedre delen av bukaorta och i bäckenets artärer har MRA *utan* intravenöst kontrastmedel, i jämförelse med konventionell arteriografi, lägre diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet < 80 procent) när det gäller att utesluta eller bekräfta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner (Evidensstyrka 2).
- Inom artärerna i lår, knä och underben/fot har MRA *utan* intravenöst kontrastmedel en diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet ≥ 80 procent) som är likvärdig med konventionell arteriografi när det gäller att utesluta eller bekräfta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner (Evidensstyrka 2).

Behandlingsstrategi

- MRA (utan eller med kontrastmedel) som underlag för val av behandlingsstrategi vid benartärsjukdom, ger väsentligen samma säkerhet som konventionell arteriografi (≥ 80 procent överensstämmelse alternativt kappavärde $> 0,6$) (Evidensstyrka 2).

Introduktion

Det fysikaliska fenomenet nukleär magnetisk resonans upptäcktes av Bloch och Purcell år 1946 och belönades med Nobelpriset i fysik år 1952. År 1973 visade Lauterbur för första gången hur detta fenomen kunde omvandlas till en bild och år 1976 gjorde Mansfield den första bilden på människa. År 2002 erhöll Mansfield och Lauterbur Nobelpriset i medicin.

Allmän beskrivning av MRA-teknik

När väteatomer exponeras för ett externt magnetfält roterar de runt sin axel med en viss frekvens. Atomen kommer pga rotationen att ge upphov till ett magnetiskt moment med en vektor som antingen ställer in sig parallellt eller antiparallellt till det yttre magnetfältet. Genom att påverka (excitera) väteatomerna med en radiovåg som har samma frekvens som atomerna roterar med kommer de att öka sin energimängd. När man sedan stänger av radiovågen kommer atomerna att lämna ifrån sig den tillförda energin och återgå till sitt ursprungsläge under en viss tidsåtgång (T1- och T2-relaxationstider). Under denna återgång sänder atomerna ut sin överskottsenergi i form av radiovågor, som kan detekteras av en spole vilken omformar dessa radiovågor till elektriska signaler, vilka i sin tur omformas till skiktformade bilder i en kraftfull dator. Styrkan på signalerna kommer att variera beroende på vilken sammansättning av väteatomer den vävnad, som de kommer från, har. Yttre magnetiska gradienter används för att kunna lokalisera varifrån i vävnaden de inkommande signalerna kommer.

Två typer av MRA

Två huvudtyper av MRA (magnetisk resonansarteriografi) finns: flödesberoende MRA och kontrastmedelsförstärkt MRA. Den förra var dominerande innan Prince år 1994 publicerade det första arbetet om kontrastmedelsförstärkt MRA. På senare tid har även flödesoberoende sekvenser utan kontrastmedel börjat användas för att avbilda kärl ("True Fisp" eller "Balanced FFE" ("fast field echo"))).

Flödesberoende MRA

Två sorters flödesberoende MRA finns: inflödes- och faskontrast-MRA. Vid inflödes-MRA (TOF, "time-of-flight") utnyttjas det förhållandet att stillastående protoner som utsätts för upprepade radiovågspulser tappar signal eftersom de inte hinner återgå till ursprungsläget (relaxera eller återfå full magnetisering) mellan pulserna. Protoner i blodet som flödar in i den skiva (2D, tvådimensionell) som ska avbildas har inte tidigare exponerats för en radiovågspuls och kommer till skillnad från omgivande vävnad ge full signal. Långa undersökningstider vilket ger rörelseartefakter och flödesartefakter är de stora nackdelarna med denna teknik. Flödesartefakterna ger signalbortfall i kärllavsnitt som löper längs med det avbildade snittet och i stenotiska avsnitt pga turbulens. En stor fördel är att man genom att applicera extra radiovågspulser kan släcka ut signalerna från kärl med flödesriktning motsatt de kärl som man vill framställa. Denna möjlighet kan med fördel användas på underbenet om man endast vill framställa dess artärer och undvika störande vener. Idag används dock inflödes-MRA mest för att avbilda intrakraniella kärl.

I faskontrast-MRA (PC, "phase contrast") utnyttjas förhållandet att protoner som rör sig längs en yttre applicerad magnetisk gradient kommer att ändra frekvens. Genom att applicera två lika starka motriktade gradienter efter varandra längs ett blodkärl får man ett fasskift mellan rörliga (i blodkärl) och stillastående protoner (omgivande vävnad). Detta fasskift är proportionellt mot flödes hastigheten och kan översättas till signaldifferenser i MRA-bilden, vilka antingen kan användas till att morfologiskt framställa kärnen eller till att mäta flödes hastigheten. För att undvika artefakter måste man ställa in den högsta flödes hastighet som man tror finns i det kärl som man vill avbilda. Liksom med

inflödes-MRA är de långa undersökningstiderna, som ger rörelseartefakter och flödesartefakter pga turbulent flöde i stenoser, de största problemen. Idag används denna teknik framför allt till att mäta flödes hastigheter och bedöma flödesriktningar.

Kontrastmedelsförstärkt MRA

Genom att injicera gadoliniumkontrastmedel i blodet förkortar man protonernas T1-relaxationstid vilket gör att man trots korta avbildningstider (gradientekosekvenser med korta repetitions- och ekotider) av stora volymer (3D, tredimensionell) får hög kontrast mellan kärl och omgivande vävnad. Kontrastmedlet injiceras intravenöst i armen med en injektor på vilken injektionshastigheten ställs in och bildtagningen måste koordineras i tiden så att kontrastmedelskoncentrationen i det kärlavsnitt som ska avbildas är så hög som möjligt när bilderna tas. Denna koordination sker med en MR-genomlysningsekvens som i realtid visualiserar när kontrastmedlet når det kärl som ska avbildas.

Jämfört med de beskrivna flödesberoende MRA-teknikerna är flödesartefakterna minimerade med kontrastmedelsförstärkt MRA. På grund av den korta avbildningstiden av större kärlavsnitt är rörelseartefakterna också jämförelsevis få. Nackdelarna är att relationen i tid mellan injektionen av kontrastmedlet och bildtagningen är väldigt känslig och det är lätt att både artärer och vener avbildas samtidigt, vilket försvårar kartläggningen av artärträdet, speciellt på underbenet.

MRA av bukaorta och benen kan utföras med en eller flera kontrastmedelsinjektioner från en injektor och bildtagningen delas upp i tre stationer med automatisk bordsförflyttning. Liksom vid all MRA är det viktigt att datainsamlingen sker när kontrastmedelkoncentrationen i det kärlområde som ska avbildas är som störst. Detta säkerställs med en genomlysningsekvens som föregår avbildningssekvensen. I normalfallet görs en bildtagning på de olika stationerna i riktning underben, lårben och bäcken–buk, före kontrastmedelsinjektion, för subtraktion. Därefter injiceras kontrastmedel och bildtagningen startas när kontrastmedlet når den första stationen. Sedan avbildas de tre kärlområdena under vardera cirka 20 sekunder med cirka 4–5 sekunders bordsförflyttning mellan varje station. De flesta problemen med denna teknik hänför

sig till avbildningen av underbenet. Tidig venös kontrastmedelsfyllnad, vilket försvårar bedömningen av artärerna, är ett stort problem. Låg spatiell upplösning och signal/brusförhållande är andra problem. Olika lösningar har på senare tid presenterats. Den numera kanske mest använda är att man först injicerar cirka halva mängden kontrastmedel och undersöker endast underbenet med multipla avbildningar efter varandra i en ytspole. Den avbildning som har maximal arteriell signal väljs sedan ut retrospektivt, vilket gör att man undviker bilder med störande venös signal. Med hjälp av ytspolen och lite längre avbildningstid kan man öka både signal/brusförhållandet och den spatiella upplösningen i underbenet. Det föreligger en avvägning mellan ökad upplösning som kräver längre avbildningstid och snabb bildtagning för att undvika venös kontrastmedelsfyllnad.

Efter avbildningen av underbenet görs en ny kontrastmedelsinjektion och endast två stationer, buk-bäcken och lår, avbildas med automatisk bordsförflyttning. Vid avbildning av kärlen i dessa stationer är en hög spatiell upplösning inte lika väsentlig och därför kan avbildningen ske med hjälp av den spole som finns inne i magnetkameran (kroppsspolen).

Kontrastmedelsförstärkt MRA kontra DTA och konventionell arteriografi

Det finns två fördelar med kontrastmedelsförstärkt MRA jämfört med konventionell arteriografi och DTA (datortomografisk arteriografi). En är avsaknaden av joniserande strålning och den andra är gadoliniumkontrastmedel. Gadoliniumkontrastmedel har visat sig, i för MRA anpassade doser, ha färre överkänslighetsreaktioner än jodkontrastmedel och betydligt lägre nefrotoxicitet. Nackdelarna är lägre spatiell och temporal upplösning.

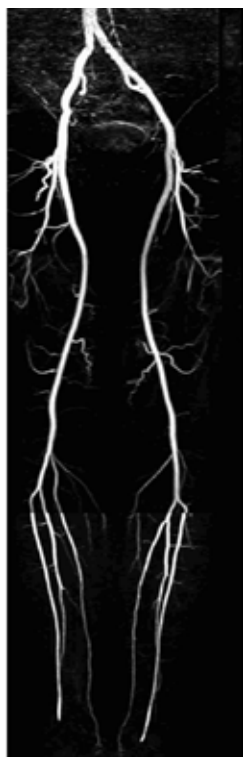
Bildframställning och bildbearbetning

För att få en översiktlig bild av kärlträdet som har karaktären av en konventionell arteriografi rekonstrueras källbilderna. Liksom vid DTA används vanligen MIP (maximum intensity projection), MPR (multipla-

nar reformation) och VRT (volume rendering technique) (se definitioner i Faktaruta 3.2.1). Utvärdering och granskning sker vid arbetsstationer där källbilder och rekonstruktioner studeras parallellt, med möjlighet att i realtid vrida och bedöma kärllavsnitten i valfritt plan och vinkel.

Bildtolkning – bedömning

Genom att relatera en stenosis till kärllvidden i närmast belägna normalvida parti värderas stenosgraden i procent. Femtio procent lumendiameterreduktion är den vanligast förekommande gränsen för vad som betraktas som signifikant men även 70–80 procent används som gräns i vissa studier. Med signifikant menas att stenosen bidrar till en flödesnedsättning som har betydelse för patientens ischemi. Då det föreligger ett signalbortfall inom ett segment betraktas kärlet som ockluderat. Om data redovisats i tabellform med olika tröskelvärden för stenosis har vi räknat ut sensitivitet och specificitet med ≥ 50 procent som gräns. Om avvikelser skett från detta anges det i respektive tabell.



I varierande grad redovisas sensitivitets- och specificitetsvärden för stenosis respektive ocklusion kombinerat eller separat. Detta anges i respektive tabell.

Aspekter på gadoliniumkontrastmedel – njurpåverkan

I klinisk praxis betraktas MR-undersökningar med gadoliniumkontrastmedel som mindre skadliga för njurarna än undersökningar med

Figur 3.2.1 MR-arteriografisk bild med intravenöst gadoliniumkontrastmedel av bukaorta, bäcken-, lår- och underbensartärer. Bilden är framställd ur 3-dimensionella sekvenser med MIP-teknik (se Faktaruta 3.2.1). Vid studier av diagnostisk säkerhet av MRA, indelas kärlträdet i kortare anatomiska segment som jämförs med konventionell arteriografi (oberoende jämförelse).

jodkontrastmedel. Gadolinium- och jodkontrastmedel har visserligen olika kontrastmedelsbärande molekyler men har i övrigt mycket lika egenskaper fysikaliskt-kemiskt och farmakokinetiskt. Den viktigaste skillnaden i njurpåverkan vid en standardundersökning torde bero på den givna dosen. I Tabell 3.2.2 framgår att de givna doserna gadoliniumkontrastmedel varierar mellan 0,1–0,3 mmol kontrastmedelsmolekyler per kg. I Kapitel 3.3, Tabell 3.3.2 som anger givna jodkontrastmedelsdoser vid DTA ligger den totala dosen på 36–56 gram jod vilket motsvarar 1,3–2,0 mmol trijoderade kontrastmedelsmolekyler per kg för en person som väger 75 kg. Motsvarande beräkning för en konventionell kateterburen arteriografi ger för en 75 kg person en dos på 3,2 mmol trijoderade kontrastmedelsmolekyler per kg om man antar att man totalt ger 90 gram jod (300 ml av en kontrastmedelslösning på 300 mg jod/ml).

Alltså ger DTA och konventionell kateterburen arteriografi 10–30 gånger högre kontrastmedelsmolekyldoser jämfört med MRA, vilket torde vara den viktigaste skillnaden i njurtoxicitet och inte det faktum att det ena är gadolinium- och det andra ett jodbaserat kontrastmedel.

Kontrastmedelsinducerad njurfunktionsnedsättning inklusive oliguri/anuri har beskrivits vid standarddoser av gadoliniumkontrastmedel hos patienter med måttlig–grav njurfunktionsnedsättning (gromulär filtration, GFR <30–40 ml/minut) [1,2]. Samma försiktighetsåtgärder som gäller för jodkontrastmedel bör alltså även iaktas för gadoliniumkontrastmedel hos denna patientkategori (www.sfmr.se) och man bör undvika högosmolära gadoliniumkontrastmedel vid grav njurfunktionsnedsättning.

Det har nyligen kommit rapporter som pekar på ett samband mellan användning av gadoliniumkontrast och utveckling av så kallad ”nefrogen systemisk fibros” (NSF). Detta är ett tillstånd som innebär utveckling av fibros såväl i huden som i inre organ. Huden blir förtjockad och skrovlig vilket kan leda till kontrakturer. Fibrosen kan även drabba hjärta, skelettmuskulatur, lever och lungor. Dödsfall har inträffat. De flesta

fall som beskrivits har skett hos patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning (GFR <30 ml/minut). I enstaka fall har en mer måttlig njurfunktionsnedsättning förelegat. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA och Läkemedelsverket har därför infört nya kontraindikationer och initierat ytterligare utredningar.

Detta förstärker vikten av försiktighet med gadoliniumtillförsel vid nedsatt njurfunktion, indikationen måste vägas mot risken med undersökningen. MR-sekvenser utan gadoliniumkontrast bör övervägas eller val av annan undersökningsmetod när njurfunktionsnedsättning är betydande (se vidare www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage_____5756.aspx).

Faktaruta 3.2.1 Bildrekonstruktionsmetoder.

3D-gd – Tredimensionell MR-sekvens (gradienteko) som avbildar kärl med gadoliniumkontrastmedel inom en viss vävnadsvolym, på kort tid. Mindre känslig för flödesbetingade artefakter.

Curved planar reformation (CPR) – Ett snittplan kan rekonstrueras utifrån en kurverad struktur såsom ett slingrigt kärl. Med datorbearbetning "rätas" kärlet ut och man kan granska hela förloppet från en projektion.

Källbilder – Tunna tvärsnittsbilder som erhålls vid bildtagningen. Dessa är ofta ett värdefullt komplement till rekonstruerade bilder.

Maximum intensity projection (MIP) – Framställning av bilder i valfritt snittplan med valfri snittjocklek där bildelementen (voxelerna) med den högsta signalintensiteten projiceras i bilden. Speciellt lämplig för återgivning av kärl pga sin förmåga att ge arteriografiliknande bilder.

Multiplanar reformation (MPR) – Framställning av bilder i ett valfritt snittplan och med valfri snittjocklek inom den undersökta volymen.

Phase contrast (PC) – Flödeskänslig MR-sekvens. Avbildar kärl med flöde men kan även användas för kvantifiering av flöde/flödeshastighet i större kärl.

Semitransparent volume rendering (STVR) – Strukturer med en viss täthet (alternering) i en tredimensionell rekonstruktion framställs som halvt genomskinligt ex förkalkade plack (vid DT) eller kontrastmedelfyllt lumen.

Surface shaded display (SSD) – Bildrekonstruktion där objektet erhåller en virtuellt skapad yta vilket skapar en tredimensionell karaktär.

Time of flight (TOF) – Flödeskänslig MR-sekvens. Kärl med flöde kan avbildas utan kontrastmedel.

Volume rendering technique (VRT) – Bilder med tredimensionell karaktär skapas ur bildvolymen genom att valfria intervall av signalintensitet väljs ut, som representerar olika organ och strukturer. Genom att olika täthetsvärden tilldelas olika färger och/eller opacitet kan anatomin framställas i färg och med valfri täthet. Bra metod att framställa kärllanatomi.

Systematisk litteraturgenomgång

Frågeställningar

- Vilken diagnostisk säkerhet har MRA jämfört med konventionell arteriografi och/eller intraarteriell tryckmätning i termer av sensitivitet och specificitet, för att påvisa lesioner inom artärerna till nedre extremiteterna hos patienter med arteriosklerotisk kärlsjukdom?
- Vilken är metodens förmåga att utgöra underlag för beslut om behandlingsstrategi eller fortsatt diagnostik?

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Efter primärgranskning av de abstrakt som identifierades vid litteratursökningen enligt fastställd sökstrategi (se Bilaga 3, www.sbu.se/benartar) återstod efter selektion enligt predefinierade inklusions- och exklusionskriterier, 192 arbeten som var inriktade på utvärdering av den diagnostiska säkerheten av MRA av bukaorta och nedre extremiteterna. Dessa artiklar granskades i fulltextformat och bedömdes av två granskare avseende relevans och kvalitetsgrad enligt uppställda kvalitetskriterier (se Kapitel 3, Faktaruta 3.1 och 3.2).

Tjugotre studier uppfyllde kvalitetskriterierna för medelhögt och högt bevisvärde. De 92 studier som bedömdes ha låg kvalitet enligt våra kriterier anges i Bilaga 1 på SBU:s hemsida, www.sbu.se/benartar.

I Tabell 3.2.1 sammanfattas de 23 artiklar som bedömdes ha medelhögt eller högt bevisvärde. Tre av artiklarna var enbart behandlingsstrategistudier, sex artiklar var en kombination av ”accuracy”- och behandlingsstrategistudier medan fyra artiklar var rena ”accuracy”-studier. Av de nio behandlingsstrategistudierna hade åtta studier medelhögt och en studie högt bevisvärde [3]. Av ”accuracy”-studierna bedömdes 19 ha medelhögt och en studie högt bevisvärde [3].

Arton av studierna var utförda på universitetssjukhus, alternativt en kombination av universitetssjukhus–icke universitetssjukhus, medan resterande fem studier utförts på icke universitetssjukhus. Två artiklar redovisade resultat från multicenterstudier.

Av Tabell 3.2.1 framgår vidare att samtliga studier var prospektiva och i de fall den demografiska beskrivningen var knapphändig så fanns en adekvat definition av inklusions- och exklusionskriterier. Elva av studierna var konsekutiva, i resterande arbeten var detta negerat eller inte angivet. I sju artiklar saknades uppgifter om tidsintervallet mellan index- och referensundersökning.

I två fall förelåg oklarheter i resultatredovisningen vilket föranledde brev till författarna med begäran om kompletterande uppgifter. I ett fall erhöles svar. I de redovisade tabellerna anges eventuella oklarheter i dataredovisningen.

Beskrivning av MRA-teknik i inkluderade studier

Tekniska parametrar är redovisade för de 23 studierna i Tabell 3.2.2. Tio av studierna är utförda med 2D-TOF-teknik alternativt PC-teknik utan tillförsel av intravenöst kontrastmedel (se teknikbeskrivning i början av detta kapitel). En studie har använt intravenöst kontrastmedel till 37 procent av patienterna för att förbättra bildåtergivningen i bäckenkärnen [4]. Dessa studier är utförda mellan åren 1992 och 1999. Intravenöst MRA-kontrastmedel började användas i kliniskt bruk mot slutet av 1990-talet [5–7]. Av tabellen framgår att 12 studier har utförts med intravenöst MRA-kontrastmedel och snabba gradientekosekvenser (3D-gd). Dessa är publicerade från år 1997 och framåt. Tillkomsten av intravenöst MRA-kontrastmedel och användningen av gradientekosekvenser har medfört att undersökningstiden har förkortats avsevärt, större kärlavsnitt kan undersökas på rimlig undersökningstid. Med modern MRA-utrustning är det idag rutin att avbilda hela kärlträdet från infrarenala bukaorta till fötterna på några minuter. Begränsningen som långa undersökningstider med 2D-TOF- eller PC-teknik medför, avspeglas i att dessa studier har undersökt begränsade kärlavsnitt antingen av proximala kärl ("inflödet") eller mer distala kärlavsnitt ("avflödet"). I samtliga studier utom en där gadoliniumkontrastmedel har använts [8], har man undersökt hela kärlträdet från abdominalaorta till underben/fot. Ytterligare fördelar med att använda intravenöst kontrastmedel är att känsligheten för artefakter minskar och man får ett höjt signal/brusförhållande. Bedömningen framför allt på underbenet kan i vissa fall störas av kontrastmedelsfyllnad av vensystemet, vilket diskuterats tidigare i detta kapitel.

I 12 studier har man använt helkroppsspole för undersökning av såväl proximala kärlavsnitt i buk/bäcken som för undersökning av benets artärer t o m underbensartärerna. I övriga studier (nio studier) där man undersökt underben och fot har man använt mindre spolar såsom huvud-/halsspole, knäspole eller för extremiteter särskilt utformade spolar för benets distala kärlavsnitt. I två av studierna finns inte rapporterat vilken typ av spole som använts. Generellt gäller att den spatiella upplösningen i bilden ökar om man använder mindre spolar perifert vilket är av betydelse nedom knäledsnivå där underbenets och fotens kärl är smala.

Det varierar mellan studierna vilka bildmaterial och rekonstruktioner man använt sig av vid utvärderingen av MRA-undersökningarna. Detta kan ha betydelse för resultatet då man utvärderar MRA. Flera studier har visat att den diagnostiska säkerheten ökar om man granskar rekonstruerade MIP-bilder (se Faktaruta 3.2.1) tillsammans med källbilderna, dvs de skiktbilder som primärt skapats vid bildframställningen i MRA-kameran och ur vilka sedan rekonstruktioner erhålls [9,10]. Även MPR-bilder (multiplanar reformation) ökar den diagnostiska säkerheten i kombination med MIP [11]. Av Tabell 3.2.2 framgår att 13 av studierna använt källbilderna i kombination med rekonstruerade bilder, oftast MIP. I övriga studier har endast MIP-rekonstruktioner angivits eller detaljer kring vilka bilder som använts vid utvärderingen inte rapporterats [12–14].

Studier avseende diagnostisk säkerhet – ”accuracy”

Beskrivning av studierna

I samtliga studier som granskats indelas de undersökta kärlavsnitten från infrarenala bukaorta till fötterna i segment. Ofta följer segmentindelningen den anatomiska gränsdragningen men inte sällan delas t ex a femoralis superficialis och/eller underbensartärerna in i flera segment såsom proximalt, mellersta och distalt segment. Varje segment bedöms avseende förekomst av signifikant stenosis eller ocklusion. Som regel har man valt att bara ta med den mest uttalade stenosen för varje segment. Vi har presenterat extraherade data ur ”accuracy”-studierna i fyra tabeller. I Tabell 3.2.3 anges ”accuracy”-värden för samtliga nivåer tillsam-

mans, oavsett vilken eller vilka nivåer som respektive studie inriktat sig på. I Tabell 3.2.4–3.2.6 är resultaten uppdelade på tre nivåer:

- Buk–bäckennivå (inkluderar infrarenala bukaorta, iliacakärl samt a femoralis communis) (Tabell 3.2.4).
- Lår–knänivå (inkluderar a femoralis superficialis, a profunda femoris och a poplitea) (Tabell 3.2.5).
- Underbens–fotnivå (inkluderar a tibialis anterior och posterior, a fibularis samt fotartärer) (Tabell 3.2.6).

Genomgående finner man en heterogenitet i sättet att redovisa resultaten. Gränsen för vad som betraktas som signifikant stenosis varierar mellan olika studier men vanligast är 50 procent reduktion av lumendiametern. Detta gränsvärde ("cut-off") har använts i 15 av studierna som är uppräknade i Tabell 3.2.3, (resultat alla nivåer). I tio av dessa studier har man inkluderat ocklusion i kategorin "positivt utfall". Detta innebär alltså att man inte differentierat signifikant stenosis och ocklusion i sin utvärdering av indexmetodens diagnostiska säkerhet. I övriga studier utom en har man angivit separata värden för sensitivitet, specificitet och prediktiva värden för signifikant stenosis respektive ocklusion. I en studie är positivt utfall endast definierat som ocklusion [12]. I tre av studierna har man valt gränsvärden mellan ≥ 70 procent och ≥ 80 procent lumenreduktion som gräns för signifikant stenosis, i vissa fall i kombination med ocklusion [15–17].

I en av studierna redovisas värden för sensitivitet, specificitet och prediktiva värden sammantaget för flera olika stenosisintervall, dvs någon enskild gräns för vad som anses som signifikant stenosis definieras inte [18] (se Tabell 3.2.3–3.2.6).

Heterogeniteten i materialet understryks ytterligare då vissa artiklar endast redovisar sensitivitet och specificitet, andra inkluderar även positiva och negativa prediktiva värden. I majoriteten av studierna anges inga konfidensintervall.

I de studier där grunddata kunnat extraheras från fyrfältstabell (sju av "accuracy"-studierna) har vid behov konfidensintervall för sensitivitet,

specificitet samt positiva och negativa prediktiva värden räknats fram. Detta har efter varje värde markerats med ”*”. Även positiva och negativa likelihood-kvoter har framräknats.

Mot bakgrund av den påtagliga heterogeniteten i studierna (förekomst av grunddata i fyrfältstabell, användning av intravenöst MRA-kontrastmedel eller inte, olika nivåer som undersökts, olika gränsvärden för signifikant stenosis, ”poolning” eller uppdelning av data för upptäckt av stenosis respektive ocklusion, variation av olika tekniska parametrar och tekniker) har vi avstått från att sammanlägga data till en metaanalys.

Redovisning av resultat

MRA utan kontrastmedel

Av de 20 ”accuracy”-studier som klassats med medelhögt/högt bevisvärde var nio utförda utan intravenöst kontrastmedel [3,12,13,16,19–23]. Dessa studier är utförda med antingen TOF-teknik (sju studier) och/eller PC-teknik (två studier) och publicerade mellan åren 1994 och 1999. I en av dessa studier har man utvärderat den diagnostiska säkerheten för 2D-TOF i kombination med PC [23]. I ytterligare en studie har man i en utvärdering av gadofosveset (ett intravaskulärt så kallat ”blood-pool”-kontrastmedel som dröjer sig kvar längre i blodbanan pga bindning till albumin) jämfört icke kontrastmedelsförstärkt MRA (2D-TOF) med olika doser av gadofosveset [8]. Ingen av dessa studier omfattar hela kärlträdet från infrarena bukarter till underbenen. I en av studierna är kärlen från iliacaarter till underbensarter inkluderade [22]. Detta belyser en av nackdelarna med icke kontrastmedelsförstärkt MRA, nämligen tidsåtgången, långa kärllängder kräver långa undersökningstider med upprepade sekvenser (för varje nivå), vilket ofta inte är praktiskt genomförbart vare sig med hänsyn till patienterna eller med tanke på den långa tid som MRA-utrustningen blir upptagen för varje patient. Dessutom ökar benägenheten för artefakter som diskuterats tidigare.

I tre av studierna är sensitiviteten angiven som upptäckt av icke signifikant stenoserade kärl (knäledsnivå till fot), dvs som är <50 procent stenoserade [3,20,23]. Detta är alltså omvänt jämfört med den gängse definitionen där sensitivitet definieras som upptäckt av stenoser ≥ 50 pro-

cent. I tabellerna är detta markerat med fotnot. I denna text har dock värdena för sensitivitet och specificitet likformigt angivits till upptäckt av signifikant lesion respektive upptäckt av frånvaro av signifikant lesion.

För majoriteten av studierna utan kontrastmedelsförstärkning som redovisas i resultattabellerna 3.2.3–3.2.6 framgår att sensitiviteten för att upptäcka stenoser och ocklusioner i allmänhet är hög. I åtta av de nio studierna ligger sensitiviteten mellan 82 och 100 procent, samtliga nivåer inkluderade (Tabell 3.2.3). I en av de nio studierna är emellertid sensitiviteten för upptäckt av signifikant stenos (≥ 50 procent) lägre, 71 procent, för infrarenala aorta t o m a femoralis communis [13]. I denna studie anges dock en hög sensitivitet för ocklusion, 100 procent.

Specificiteten för stenos/ocklusion är däremot mer divergerande. I tre studier ligger specificiteten under 80 procent [13,21,22]. Dessa studier omfattar bäckenkärl, där slingrighet är en faktor som kan bidra till en överskattning av stenoser och ocklusioner (dvs sänkt specificitet) vid MRA utan intravenöst kontrastmedelsmedel [13,21,22]. Detta belyses i en studie, där specificiteten för stenos och ocklusion inom bäckenkärnen är 58 procent medan specificiteten för artärerna på lår och underben är över 80 procent [22].

Ovanstående mönster framträder vidare i de studier där specificitet är angiven uppdelat för olika nivåer i kärlträdet. Man finner att specificiteten för signifikant stenos/ocklusion inom infrarenala aorta och bäckenkärnen är låg, 56–68 procent [13,21,22] (Tabell 3.2.4). Ett undantag är studien av Steffens och medarbetare som redovisar specificitet mellan 89–100 procent för distala bukaorta och bäckenkärl [23]. Specificiteten för upptäckt av lesioner inom artärerna på låret och underben är högre, 81–100 procent i fyra studier [3,19,22,23], medan en studie rapporterar lägre specificitet, 51 procent för underbensartärerna [20] (Tabell 3.2.5 och Tabell 3.2.6). Positiva och negativa prediktiva värden finns angivna i Tabell 3.2.3–3.2.6.

Sammantaget tyder ovan beskrivna resultat på att bäckenartärerna i en majoritet av studierna uppvisar en lägre specificitet när det gäller MRA utan kontrastmedel, jämfört med lår och underbensartärer. En bidra-

gande orsak till detta kan vara slingrigheten i bäckenartärerna, vilket inte sällan resulterar i signalbortfall och artefakter. Det raka förloppet av artärerna på benen gynnar bildåtergivningen med bättre diagnostisk säkerhet som följd [22].

MRA med kontrastmedel

Elva av de 20 ”accuracy”-studierna som bedömts vara av medelhögt eller högt bevisvärde grundade sig på studier utförda med intravenöst gadoliniumkontrastmedel. Dessa studier var utförda åren 1999–2004. I Tabell 3.2.2 anges typ av kontrastmedel som använts samt dos. Ingen av studierna bedömdes ha hög kvalitet.

Tio av de elva studierna omfattar hela kärlträdet inkluderande infrarenala bukaorta/bäckenartärer till underbens/fotartärer [15,17,18,24–30]. I en studie har man endast undersökt infrarenala bukaorta till a femoralis communis [8]. Som framgår av Tabell 3.2.2 har man använt sig av bordsförflyttning under artärfasen vid bildtagning i sju av studierna. I en studie saknas uppgift om detta [18]. I samma studie saknas uppgift om subtraktionsteknik använts vid framställning av kontrastbilder, medan samtliga övriga studier använt sig av detta.

Samtliga nivåer

För nio av de elva studierna finns data redovisat för samtliga nivåer sammantaget (Tabell 3.2.3). Såväl värden för sensitivitet som specificitet ligger högt i samtliga dessa studier, över 80 procent. I en studie av Swan och medarbetare rapporteras dock olika sensitivitetsvärden beroende på vilken infusionshastighet som använts vid tillförsel av kontrastmedlet [28]. Lägre sensitivitet, cirka 75 procent för stenosis och ocklusion, noterades vid en högre infusionshastighet av kontrastmedlet (1,5 ml/sekund) jämfört med då en lägre hastighet använts (0,5 ml/sekund). Vid den lägre hastigheten ligger motsvarande värden strax under 90 procent. Olika nivåer för sensitivitet inom samma studie rapporteras även i en multicenterstudie av Hentsch och medarbetare [24]. Då bildgranskning genomförts på samma sjukhus som MRA-undersökningen och kliniska uppgifter om patientens tillstånd varit kända för granskaren rapporterades högre sensitivitetsvärden 87 procent respektive 89 procent för stenosis och ocklusion jämfört med om samma MRA-undersökning granskats

på ett oberoende sjukhus (studiecentret) utan vetskap om kliniska data, 74 procent respektive 75 procent.

Buk–bäckennivå

Av Tabell 3.2.4 framgår att man i åtta studier har granskat infrarenala bukaorta och bäckenkäril med kontrastmedel. I ytterligare en studie anges värden med knäleden som skiljelinje, vilket innebär att de angivna värdena för infrarenala bukaorta och bäckenkäril även omfattar lårets artärer [28]. I motsats till studierna utförda utan intravenöst kontrastmedel återfinns generellt höga värden på bäckenkärilnivå. Sensitiviteten varierar mellan 82 procent och 100 procent. Dock finns lägre värden rapporterade i två av studierna. Hingorani och medarbetare har även angivit sensitivitetvärden framräknade med icke tolkningsbara segment (tekniskt betingat, rörelseartefakter etc) betraktade som falskt negativa, vilket kraftigt sänker sensitiviteten, från 100 till 33 procent [18]. I samma multicenterstudie som redovisats ovan för alla nivåer, skiljer sig sensitiviteten, framför allt för bedömning av signifikant stenosis, beroende på om bilderna utvärderats med vetskap om kliniska data och på samma sjukhus som undersökningen utförts (91–94 procent) mot om utvärdering gjorts på annat sjukhus utan vetskap om patientens kliniska tillstånd (65–88 procent) [24].

Även specificiteten är generellt hög vid bedömning av infrarenala aorta och bäckenkärilen för dessa studier både avseende stenosis och ocklusion, 81–99 procent. Av Tabell 3.2.4 framgår att majoriteten av studierna uppvisar specificitetvärden över 90 procent. Detta indicerar att MRA med intravenöst kontrastmedel erbjuder en högre diagnostisk säkerhet än 2D-TOF och PC.

Lår–knänivå

I Tabell 3.2.5 redovisas de åtta studier som undersökt lårets artärer och poplitea med kontrastmedelstillförelse. Sensitiviteten är i samtliga studier utom i en [24] hög, över 80 procent. Samma mönster föreligger här, dvs om bilderna granskats på annat sjukhus och utan kliniska uppgifter erhålls en lägre sensitivitet [24]. I denna studie redovisas låg sensitivitet avseende upptäckt av ocklusioner för artärsegmenten inom låret, ner till 33 procent (a profunda femoris). Osäkerheten i dessa värden är dock

mycket stor, konfidensintervallet (95 procent) 1–91 (!) vilket förklaras med påtagligt få (tre stycken) positiva fynd. Den stora osäkerheten i värdet gör alltså att det inte kan ligga till grund för några slutsatser. Specificiteten för ocklusion å andra sidan som baseras på mellan 90 och 100 segment är 93–100 procent och med konfidensintervall (95 procent) i storleksordningen 90–100.

Även ett av sensitivitetens värden för påvisande av stenoser är lågt, 59 procent, just inom a profunda femoris, men också här föreligger ett brett konfidensintervall (39–78) vilket visar att värdet är osäkert.

Generellt redovisas höga specificitetsvärden för lårartärregionen, i majoriteten av studierna, över 90 procent. Ett undantag är specificiteten för stenoser i en studie av Hingorani och medarbetare, 53 procent [18]. Några konfidensintervall finns inte redovisade i denna studie.

Underbensfotnivå

För underbenets artärer redovisas sensitivitet- och specificitetsvärden i åtta av kontrastmedelsstudierna (Tabell 3.2.6). I endast en studie har man inkluderat proximala fotartärer [28]. I tre av studierna redovisas sensitivitetens värden under 80 procent för underbensartärerna [18,26,28]. Klein och medarbetare anger 59 procent sensitivitet för stenoser/ocklusion med en prevalens på 38 procent [26]. I studien av Hingorani och medarbetare, där man även angivit sensitivitet- och specificitetsvärden då icke tolkningsbara bilder betraktats som falskt negativa (se ovan), blir sensitiviteten med detta förfaringsätt 29 procent mot 61 procent om motsvarande bilder exkluderas i beräkningarna. I multicenterstudien av Hentsch och medarbetare ligger sensitiviteten över 80 procent om bilderna granskats på undersökande sjukhus med klinisk information men sjunker till som lägst 58 procent om man undanhåller klinisk information och granskning sker på annat sjukhus [24]. Sensitivitetens värden enbart över 80 procent redovisas i fyra studier avseende upptäckt av stenoser/ocklusion [15,17,29,30].

I sex av studierna ligger specificiteten för stenoser/ocklusion mellan 90 och 99 procent (Tabell 3.2.6). Lägre värden redovisas av Hingorani och medarbetare som anger en specificitet på 51 procent för stenosdiagnostik på

underbensartärerna [18] och Hentsch och medarbetares multicenterstudie ligger under 80 procent specificitet för såväl stenosis som ocklusion [24].

Sammanfattningsvis föreligger i majoriteten av studierna generellt höga sensitivitets- och specificitetsvärden för diagnostik av såväl stenosis som ocklusion jämfört med konventionell arteriografi alternativt tryckmätning. I sju av de åtta studierna sjunker sensitiviteten i varierande grad på underbensnivå jämfört med mer proximalt vilket tyder på att metoden tenderar att undervärdera stenoser/ocklusioner distalt. Data finns inte redovisade så att någon generell slutsats kan dras om skillnader i MRA-diagnostisk säkerhet avseende påvisande eller uteslutande av stenosis versus ocklusion.

Utifrån sensitivitets- och specificitetsvärden framräknades positiva och negativa likelihood-kvoter som ett mått på metodens diagnostiska värde vid påvisande respektive avsaknad av positivt fynd (se Bilaga 2, www.sbu.se/benartar). För samtliga nivåer sammantaget (Tabell 3.2.3) erhöles $LR+ \geq 5$ (hög eller måttligt hög diagnos säkerhet) för antingen stenosis eller ocklusion i samtliga tio av studierna, där intravenöst kontrastmedel användes och samtliga nivåer poolats. I de nio studierna utan intravenöst kontrastmedel var $LR+ \geq 5$ i fem av studierna. $LR-$ var $\leq 0,2$ i nio av kontrastmedelsstudierna medan $LR-$ var $\leq 0,2$ i fem av studierna utan intravenöst kontrastmedel. Detta indikerar att den diagnostiska säkerheten är större (måttlig eller hög) för MRA med kontrastmedel för såväl positiva som negativa fynd.

Vid uppdelning i olika nivåer erhöles $LR+$ -värden som indikerar hög eller måttligt hög diagnostisk säkerhet för aortoiliaca-kärl (antingen stenosis eller ocklusion) i samtliga studier utom två, vilka utfördes utan intravenöst kontrastmedel. I majoriteten av studierna var $LR- \leq 0,1$ i denna region, dvs hög diagnostisk säkerhet vid negativt utfall. För lår och underben förelåg liknande mönster med hög eller måttligt hög säkerhet vid påvisande av stenosis $LR+ \geq 5$ för nästan samtliga studier. $LR-$ låg dock såväl under som över 0,2 (ungefär lika andel) vilket indikerar att säkerheten av ett negativt fynd är lägre i denna region, oavsett om kontrastmedel användes eller inte av studierna av underbensartärerna.

Studier avseende behandlingsstrategi

Beskrivning av studierna

Vid litteraturgenomgången föll åtta behandlingsstrategistudier ut med medelhögt bevisvärde och en studie med högt bevisvärde [3] (Tabell 3.2.7). Av Tabell 3.2.1 framgår att alla dessa studier utom en [18] var helt eller delvis utförda på universitetssjukhus. Uppgifter om konsekutiv inklusion saknades i fem av studierna medan samtliga hade en adekvat demografisk beskrivning av studiepopulationen. Fem av studierna ansågs ha en tillfredsställande beskrivning av inklusionskriterierna, fyra studier hade inga uppgifter om tidsintervall mellan indexundersökning och referensstandardundersökning. I tre av studierna har intravenöst kontrastmedel använts, i en studie [4] användes intravenöst kontrastmedel hos vissa patienter (37 procent) för att undvika flödesartefakter i bäckenkärnen om de var slingriga. Övriga studier genomfördes utan intravenöst kontrastmedel.

Av Tabell 3.2.7 framgår att studieupplägget i dessa artiklar var påfallande heterogent både vad gäller undersökt nivå, använd MRA-teknik och utvärdering. Man kan dock dela upp metoderna som använts i följande huvudgrupper:

1. Behandlingsplan baserad på MRA, med eller utan kliniska data, jämfördes med behandlingsplan baserad på konventionell arteriografi, med eller utan kliniska data eventuellt kombinerat med analys av interindividuell variation [17–19,27,31].
2. Behandlingsplan baserad på MRA respektive konventionell arteriografi jämfördes med den faktiskt utförda interventionen/operationen och intraoperativ arteriografi. MRA kan ingå i planeringen av den slutliga åtgärden [4,20,32].
3. Utvärdering av hur MRA ändrar en befintlig behandlingsplan som baserats på konventionell arteriografi och kliniska data [3].

Redovisning av resultat

Samtliga studier redovisade sina resultat antingen som konkordansvärden, dvs ett värde på andelen överensstämmande behandlingsstrategier, eller som κ -värden där man valt att analysera variationen mellan olika granskare för samma modalitet eller variationen mellan behandlingsplanerna för respektive modalitet.

I tre av studierna inom den första typen av studieupplägg (se ovan), där en jämförelse mellan behandlingsstrategier grundade på konventionell arteriografi mot MRA utförts, finner man relativt låga värden för konkordans [17,18,27]. I studien av Steffens och medarbetare som grundar sig på 50 patienter redovisar man en identisk överensstämmelse mellan MRA och digital subtraktionsarteriografi (DSA) avseende stenoser/okklusion i 46 procent. Detta skulle dock ha inneburit en överbehandling med PTA i endast 4 procent och missad nödvändig behandling i 2 procent vilket indikerar att MRA fungerar tillfredsställande som preoperativ modalitet. I studien av Hingorani och medarbetare ökar diskrepansen mellan DSA och MRA i distal riktning (10–42 procent skillnad) och 62 procent av skillnaderna bedömdes som kliniskt signifikanta, dvs de skulle ha lett till ett annat ingrepp än det som verkligen utfördes [18]. I denna studie bedöms MRA inte helt kunna ersätta DSA [18]. Vavrik och medarbetare fann att MRA hade räckt som preoperativ radiologisk utredning i 77 procent av 48 patienter för att få en adekvat behandlingsplan, medan övriga fall krävde komplettering med DSA eller hade lett till överbehandling med onödig arteriografi inför PTA [17].

I den fjärde studien rapporteras mer än 90-procentig överensstämmelse mellan MR-arteriografiska och konventionellt arteriografiskt baserade behandlingsplaner [19]. Nittiofyra procent av MRA-undersökningarna ansågs inte vara i behov av komplettering med DSA och i samtliga fall kunde MRA korrekt ange optimal lokalisering för bypass i de fall detta utfördes. För identifiering av stenoser lämpliga för PTA var motsvarande siffra 95 procent.

I den femte studien i den första gruppen baserad på 57 patienter analyserar man överensstämmelsen mellan MRA och DSA med κ -statistik [31]. Intervallet på κ -värdet för den interindividuella variationen för behand-

lingsplan baserad på MRA var $\kappa = 0,50-0,78$ fördelat på fyra granskare. Motsvarande interindividuella variation för behandlingsplan baserad på DSA var $0,61-0,88$. Med andra ord var behandlingsplanerna mer samstämmiga om de baserats på DSA. Vid analys av samstämmigheten mellan behandlingsplan grundad på MRA versus DSA för varje enskild granskare (dvs den intraindividella variationen) fann man att den mest erfarna granskaren hade en mycket god samstämmighet mellan behandlingsplanerna baserade på MRA respektive DSA ($\kappa = 0,90$) medan de mindre erfarna granskarna låg på $\kappa = 0,43-0,53$. Studien visar alltså att säkerheten i en behandlingsplan som baseras på MRA har potential att vara god eller mycket god, men i hög grad är beroende på erfarenheten hos granskaren.

I en av de studier där MRA och DSA jämförs med faktiskt utförd behandling (inklusive intraoperativ arteriografi) (grupp 2 ovan) är DSA och MRA ungefär likvärdiga, 79 procent respektive 75 procent konkordans ($p = 0,79$) [20]. Detta illustrerar att inte heller referensstandard konventionell arteriografi har perfekt överensstämmelse med slutligt utförd behandling (som ofta baserats på intraoperativ angio). Kombinerades preoperativ MRA eller DSA med intraoperativ arteriografi fick man en optimal operativ plan i 96 respektive 100 procent. MRA och DSA kunde alltså betraktas som likvärdiga som preoperativ modalitet.

I den andra studien med detta upplägg fann man att MRA hade högre känslighet än konventionell arteriografi för att upptäcka öppetstående underbensartärer [32]. Detta ledde till en diskrepans i MRA respektive arteriografibaserad behandlingsplan, 78 procent av behandlingsplanerna var identiska. I de övriga 22 procenten visade det operativa ingreppet inklusive intraoperativ arteriografi att den konventionella arteriografien inte korrekt hade visualiserat öppetstående underbenskärl, vilket lett till avvikelser jämfört med behandlingsplanerna grundade på MRA.

I en tredje studie i denna kategori jämfördes MRA respektive konventionellt arteriografisk behandlingsplan med faktiskt utförd behandling, där även MRA bidragit till utformningen av den slutliga åtgärden, vilken tjänar som referensstandard [4]. Här finner man att överensstämmelsen

är 85 procent för MRA och 87 procent för konventionell arteriografi jämfört med den finala åtgärden.

I den tredje kategorin av behandlingsstrategianalyser (grupp 3 ovan) återfinns en studie av Baum och medarbetare där man fann att 87 procent av behandlingsplanerna inte påverkades om man kompletterade befintlig behandlingsplan med MRA av a poplitea och underbenets artärer [3]. Av de fall där MRA föreslog ett alternativt ingrepp följdes den nya behandlingsplanen vid slutligt ingrepp i 73 procent, vilket visade att MRA hade potential att tillföra ytterligare kliniskt signifikant information till konventionell arteriografi.

Sammantaget för behandlingsstrategistudierna gör det heterogena studieupplägget att utfallen är svåra att direkt jämföra. Av betydelse för säkerheten i uttolkningen av MRA är granskarens erfarenhet. Överensstämmelsen mellan behandlingsplaner baserade på MRA och konventionell arteriografi/faktiskt utförd behandling varierar mellan 46 procent och 90 procent, men de skillnader som föreligger tycks leda till missade nödvändiga ingrepp eller överbehandling i en betydligt lägre andel. I sju av de nio studierna är överensstämmelsen med konventionell angio/faktiskt utförd behandling över 80 procent alternativt uppvisar MRA högre känslighet att detektera öppetstående underbenskärl. MRA har alltså potential att vara vägledande för ställningstagande till intervention i de flesta fallen, men preoperativ konventionell arteriografi i samband med faktiskt utfört ingrepp faller det slutliga avgörandet för åtgärd.

Studier avseende interindividuell överensstämmelse

Beskrivning av studierna

I 12 studier har man analyserat den interindividuella överensstämmelsen mellan olika granskare med kappastatistik (Tabell 3.2.8). I samtliga studier utom tre har analysen utförts mellan två granskare och i de tre övriga studierna av tre respektive fyra granskare. I nio av studierna har man använt gadoliniumkontrastmedel. I fem av studierna har man även analyserat den interindividuella överensstämmelsen för utvärdering av konventionell arteriografi/DSA. I tio av studierna har man undersökt området mellan njurartärer och underben/fot, i två studier har man

undersökt endast underben/fot [20] respektive endast bäckenartärer [21]. Förutom dessa två studier finns κ -värden uppdelade för olika nivåer i fyra av studierna [17,26,30,31].

Redovisning av resultat

Av Tabell 3.2.8 framgår att överensstämmelsen mellan olika granskare för MRA var hög eller mycket hög ($\kappa \geq 0,60$) i nio av studierna, inte uppdelat på olika nivåer. I en av dessa studier, där man skilt stenoser och ocklusioner i analysen, fann man ett lägre (men fortfarande högt) κ -värde på 0,68 för bedömning av stenoser jämfört med ocklusion ($\kappa = 0,76$) [28].

Tre av de fem studier som redovisar κ -värden för underbensnivå rapporterar lägre interindividuell överensstämmelse för distala kärlavsnitt [20,26,31]. I en av dessa studier, Huber och medarbetare, där man analyserat kärlen på underben och fot med 2D-TOF-teknik, erhöles κ -värde på 0,49 (måttlig överensstämmelse) [20], och Klein och medarbetare rapporterade $\kappa = 0,39$ för denna region med gadoliniumkontrastmedel [26]. I en studie utan gadoliniumkontrastmedel av Quinn och medarbetare med fyra granskare förelåg sämre κ -värden för underbens/fotartärer jämfört med mer proximalt framför allt hos de mindre erfarna granskarna, varierande mellan $\kappa = 0,37$ och 0,79 [31]. För de två mest erfarna granskarna varierade κ -värdet mellan 0,48 och 0,95. De lägre värdena för distala nivåer för de mer oerfarna granskarna visar betydelsen av förtrogenhet med modaliteten. Hög eller mycket hög interindividuell överensstämmelse för underbensens kärl redovisas dock i två andra studier, båda studierna med gadoliniumkontrastmedel [17,30].

I fyra av de fem studierna, där man även analyserat interindividuell överensstämmelse för konventionell arteriografi/DSA, låg nivåerna för κ -värdet något över det för MRA (se Tabell 3.2.8).

Sammanfattningsvis rapporteras höga eller mycket höga κ -värden för interindividuell överensstämmelse i majoriteten av studierna. Färre studier rapporterar värden uppdelade på olika anatomiska nivåer men i tre av fem studier rapporteras lägre κ -värden för underben och fot jämfört med mer proximala nivåer. Granskarnas erfarenhet influerar resultatet.

Diskussion

Den tekniska utvecklingen för MRA under de senaste 15 åren har avsevärt ändrat förutsättningarna att avbilda artärsystemet. Användningen av intravenöst gadoliniumkontrastmedel i kombination med ultrasnabba gradientekosekvenser som tillkom i slutet av 1990-talet, medförde att flödesartefakter minskade, förhållandet signal/brus ökade och längre kärlpartier kunde undersökas på kortare tid. Dessa förhållanden gör att utfallet vid en genomgång av litteraturen blir synnerligen heterogent. Variationer i tekniska detaljer, såsom användning av olika spolar och sekvenser, skillnader i sjukdomsgrad i den studerade populationen samt olika tekniskt utförande av referensmetoden, konventionell arteriografi och intraarteriell tryckmätning, bidrar ytterligare till svårigheter vid jämförelser av studier. Man bör ha dessa förutsättningar som bakgrund då man tolkar resultaten av en systematisk litteraturgenomgång som denna.

Sammantaget vid en genomgång av de framtagna studierna finner man att sensitivitet och specificitet i den absoluta majoriteten är över 80 procent för diagnostik av stenoser och ocklusioner. Ett undantag är dock specificiteten för bäckenkärl som är låg för icke kontrastmedelsförstärkt MRA. Detta belyser en av nackdelarna med denna teknik, slingrighet orsakar så kallad "inplane saturation", ett signalförlustfall pga ändrad flödesriktning. Turbulent flöde poststenotiskt bidrar genom signalförlustfall ("intravoxel phase dispersion") ytterligare till överskattning av stenoser och ocklusioner [33]. Rakare kärlförlopp, som på lår och underben, ger högre specificitetsvärden [22]. I en jämförande studie av Perreault och medarbetare år 2003 visas att användning av MRA-kontrastmedlet gadofosveset (ett så kallat "blood-pool agent") ger en klart förbättrad specificitet mot icke kontrastmedelsförstärkta 2D-TOF-sekvenser av bäckenkärl [8]. Detta styrks av de generellt högre specificitetsvärdena för studierna där man använt gadoliniumkontrastmedel i bäckenregionen (Se Tabell 3.2.3 och 3.2.4).

Flera studier avseende icke kontrastmedelsförstärkt MRA har däremot rapporterat en högre känslighet att påvisa öppetstående underbenskärl (med rakare förlopp jämfört med bäckenkärl) jämfört med konventionell arteriografi [3,14,31,32,34]. Huber och medarbetare däremot rappor-

terar lägre värden för upptäckt av öppetstående kärl (OBS! I artikeln angivet som sensitivitet) [20]. Här kan dock det tekniska utförandet av den konventionella arteriografien som använts som referensstandard påverka resultatet. Beskrivningen är ofta bristfällig avseende detaljer som användning av selektiva kateterlägen, kontrastmedelskoncentration, vasodilatation samt bildtagning i flera projektioner, faktorer som visats vara avgörande för hur väl distala kärl kan visualiseras [35]. Även huruvida DSA använts eller inte påverkar också arteriografins förmåga att urskilja tunna kärl med långsamt flöde. Användning av icke kontrastmedelsförstärkt MRA av nedre extremiteterna är dock idag mycket begränsad pga nackdelarna med känsligheten för artefakter och den stora tidsåtgången [36].

Intravenöst gadoliniumkontrastmedel i kombination med stegmatning eller "time resolved acquisition"-teknik, för att kunna visualisera hela kärlträdet omfattande bukaorta och nedre extremiteterna under kontrastmedlets artärfas, har bidragit till kraftigt förkortad undersökningstid, förhöjt signal/brusförhållande och mindre känslighet för artefakter. Dock kvarstår potentiella problem med signalbortfall till följd av metallimplantat/clips, rörelseartefakter, och störningar från kontrastmedel som hunnit gå över på vensidan. "accuracy"-studierna i denna genomgång redovisar ändå mestadels höga värden för såväl sensitivitet som specificitet, i de flesta studierna kring eller över 90 procent, indikerande en mycket god överensstämmelse med referensmetoden, konventionell arteriografi. Distala kärlsegment inom underben och fot utfaller dock i ett par studier med lägre sensitivitet och specificitet jämfört med aortoiliacala segment. Tre av studierna utförda med intravenöst gadoliniumkontrastmedel anger sensitivitetens värden som ligger under 80 procent för artärerna nedanför knäledsnivå [18,26,28] och i två studier är specificiteten under 80 procent samtidigt som värdena för mer proximala kärlavschnitt ligger kring eller över 90 procent [18,24] (se Tabell 3.2.4–3.2.6). Av Tabell 3.2.2 framgår att dessa studier inte utmärker sig genom någon skillnad i typ av spole som använts jämfört med övriga studier. I majoriteten av studierna har man använt kroppsspole för alla segment. Nackdelen med att använda kroppsspole för smala kärl som på underbenet är att stora voxlar bidrar till sämre spatiell upplösning [27]. I tre studier har man använt mindre spolar (högre spatiell upplösning) anpassade för distala delen av benet [15,18,28], dock utan att dessa studier avviker i

sensitivitets- och specificitetsvärde från övriga studier. Nyligen publicerade studier talar för att även kontrastmedelsförstärkt MRA kan överträffa konventionell arteriografi avseende detektion av öppetstående kärl på underben/fot (jämför icke kontrastmedelsförstärkt MRA ovan) [37,38].

Sammanfattningsvis medför underbens- och fotartärernas smala diametrar och potentiellt skymmande kontrastmedelsfyllda vener förutsättningar för försämrad diagnostisk säkerhet på denna nivå. Ökad upplösning med speciellt utformade spolar för underben och fot samt utvecklad MRA-teknik för att undvika störningar från vener kan i framtiden visa sig öka bildkvaliteten för underbensartärerna. Ett exempel på det senare är teknik med så kallad "time resolved imaging of contrast kinetics" (TRICKS) som möjliggör upprepade bildtagning över en hel volym, t ex underben och fot under kontrastmedlets artärfas för att säkerställa bästa möjliga kontrastmedelskoncentration utan kontrastmedelsbetingade störningar från venerna. Ett annat sätt är att fördröja kontrastmedlets passage över till venerna genom att anlägga venstas på låret under bildtagningen.

I tretton av studierna har man i utvärderingen av MRA använt sig av såväl källbilder som rekonstruktioner, framför allt MIP. Att den diagnostiska säkerheten ökar med detta förfarande har visats i flera studier och vid all MRA-diagnostik bör källbilder inkluderas i granskningen [9–11,39,40]. Någon tydlig koppling mellan värden för sensitivitet och specificitet och användningen av källbilder eller inte i de granskade studierna föreligger dock inte (Tabell 3.2.2, 3.2.3–3.2.6). Eftersom detta endast är en av de många faktorer som skiljer studierna åt vad gäller det tekniska utförandet, är sannolikt materialet alltför heterogent för att kunna dra några slutsatser kring betydelsen av kombinationen av MIP och källbilder i granskningsförfarandet.

Elva av de 23 studierna som granskats anger att inklusionen är konsekutiv. I övriga artiklar saknas uppgift eller negeras detta. I hälften av studierna framgår inte heller eventuellt bortfall av patienter under studiens gång och endast i undantagsfall anges hur många patienter som inte inkluderats i studien pga kontraindikationer och/eller logistiska skäl (t ex långa väntetider). Användbarheten av MRA styrs alltså inte bara av metodens diagnostiska säkerhet utan även tillgänglighet. Hingorani och

medarbetare redovisar i en konsekutiv studie inkluderande 215 patienter ett bortfall på 154 patienter pga svårigheter att få tid på MRA-kameran, kontraindikationer och patientrelaterad oförmåga att genomföra undersökningen [18]. Alltså kunde endast resultat från 61 patienter redovisas. Liknande resultat redovisas av Huber och medarbetare där endast 34 procent av samtliga patienter som åtgärdades under perioden kunde inkluderas i studien [20]. Dessa förhållanden bidrar även till en selektion av inkluderade patienter i studierna vilket kan påverka den externa validiteten.

Selektionen av patienterna påverkar utfallet av undersökningen. Avancerad arteriosklerotisk sjukdom med långsamt flöde och avsmalnade segment försvårar visualiseringen av kärlträdet. I en studie av Klein och medarbetare analyseras orsakerna till skillnader mellan MRA och konventionell arteriografi [26]. Man finner här att andelen osäkra bedömningar vid MRA av underbenskärlen är högre vid avancerad sjukdom med uttalad ischemi. Vidare medförde bl a artefakter av metallstentar i betydande utsträckning till svårigheter i tolkningen av segment i bäckenkärlen. Påverkan av stentar är i hög grad beroende av vilken metall stentet innehåller (rostfritt stål ger kraftiga störningar jämfört med nitinol), MRA-tekniken (gradientekosekvenser känsligare än ”spin-echo” sekvenser) och det stentbehandlade kärlets vidd [41,42].

Majoriteten av de studier där MRA:s förmåga att utgöra underlag för behandlingsstrategi (managementstudier) pekar på att MRA har en diagnostisk säkerhet som ligger i nivå med konventionell arteriografi (Tabell 3.2.7). Ett problem med dessa studier är dock de heterogena upplägg som föreligger. Såväl referensmetod (preoperativ arteriografi; preoperativ arteriografi, faktiskt utfört ingrepp) som grad av influens från övriga kliniska uppgifter hos granskarna varierar. Vidare varierar använd teknik (3D-gd, 2D-TOF) samt antal och erfarenhet av granskare.

Två av studierna drar slutsatsen att MRA ännu inte har potential att helt ersätta konventionell arteriografi vid beslut av behandlingsstrategi [17,18] medan de sex övriga studierna indikerar att MRA ger en tillräcklig diagnostisk säkerhet för detta [3,4,19,20,27,31]. I flera studier redovisas visserligen begränsade avvikelser i detalj, diagnostik vid bedömning av

stenoser/okklusioner, men detta tycks inte i avgörande grad påverka den slutliga behandlingsstrategin. Ett tydligt mönster är också att granskarens erfarenhet på ett påtagligt sätt påverkar överensstämmelsen mellan MRA och konventionell arteriografi.

Sammanfattning

MRA har genom de senaste årens tekniska utveckling potential att ersätta diagnostisk intraarteriell arteriografi hos en majoritet av patienterna. Användning av gadoliniumkontrastmedel har bidragit till att hela artärsystemet från bukaorta till underben/fot kan undersökas på kort tid med hög bildkvalitet. Fortfarande bidrar de smala kärlen på underben och fot till att den diagnostiska säkerheten tenderar att sjunka i distal riktning vilket ger utrymme för ytterligare teknisk utveckling av bl a anpassade spolar och dynamiska tidsupplösta 3D-sekvenser. MRA-arteriografins minimala invasivitet i kombination med god diagnostisk säkerhet gör att metoden lämpar sig väl för preoperativ kartläggning av extremitetskärlen vid nedre extremitetsischemi för utformning av behandlingsplan. Begränsningar för användbarheten av MRA är dock tillgänglighet, kvaliteten på det tekniska utförandet, granskarens erfarenhet och kontraindikationer.

Table 3.2.1 MRA – Methodology and study design of accuracy and management studies.

| Author Year, reference Category/Country | Type of study | Inclusion/exclusion criteria presented | Number of examined patients |
|---|-------------------------|---|--|
| Herborn et al 2004 [25] University hospital/Non- university hospital/Germany | Accuracy | Yes | 51 |
| Hingorani et al 2004 [18] Non-university hospital/USA | Accuracy/ Management | Yes | 61 |
| Vavrik et al 2004 [17] Non-university hospital/Austria | Accuracy/ Management | Yes | 48 |
| Hentsch et al 2003 [24] University hospital/Non- university hospital/Germany etc (multicentre study) | Accuracy | Yes | 182 |
| Klein et al 2003 [26] University hospital/ The Netherlands | Accuracy | Yes | 72 |
| Perreault et al 2003 [8] University hospital/ Non-university hospital/ Canada, USA (multicentre study) | Accuracy | Yes | 238 |
| Steffens et al 2003 [27] University hospital/Germany | Accuracy/ Management | No | 50 |

| Number of excluded patients | Adequate demographic description | Consecutive inclusion | Standard of reference | Time interval to reference examination |
|------------------------------------|---|------------------------------|--|---|
| 0 | Yes | – | Conventional arteriography (DSA) | ≤30 days |
| 154/215 | Yes | Yes | Conventional arteriography (DSA), 7 patients with conventional arteriography without DSA | ≤21 days |
| 2/50 | Yes | Yes | Conventional arteriography (DSA) | ≤24 hours |
| 21/203 | No | – | Conventional arteriography (DSA) | ≤14 days |
| 28/100 | Yes | Yes | Conventional arteriography (DSA) | ≤42 days |
| 27/265 | No | – | Conventional arteriography | ≤30 days |
| – | Yes | – | Conventional arteriography (DSA) | ≤24 hours |

The table continues on the next page

Table 3.2.1 *continued*

| Author Year, reference Category/Country | Type of study | Inclusion/exclusion criteria presented | Number of examined patients |
|--|-------------------------|---|--|
| Wyttenbach et al 2003 [30] Non-university hospital/ Switzerland | Accuracy | Yes | 56 |
| Nchimi et al 2002 [15] Non-university hospital/ Belgium | Accuracy | No | 49 |
| Swan et al 2002 [28] University hospital/USA | Accuracy | Yes | 69 |
| Steffens et al 1999 [23] University hospital/Germany | Accuracy | Yes | 50 |
| Winterer et al 1999 [29] University hospital/Germany | Accuracy | No | 76 |
| Quinn et al 1998 [31] Non-university hospital/ University hospital/USA | Management | Yes | 57 |
| Cambria et al 1997 [4] University hospital/ Non-university hospital/USA | Management | Yes | 79 |
| Huber et al 1997 [20] University hospital/ Non-university hospital/USA | Accuracy/ Management | No | 49 |

| Number of excluded patients | Adequate demographic description | Consecutive inclusion | Standard of reference | Time interval to reference examination |
|--|---|------------------------------|--|---|
| 0 | Yes | Yes | Conventional arteriography (DSA) | ≤4 weeks |
| – | Yes | Yes | Conventional arteriography (DSA) | ≤48 days |
| – | Yes | No | Conventional arteriography (DSA) | – |
| 5/55 | Yes | Yes | Conventional arteriography (DSA) | ≤24 hours |
| – | Yes | No | Conventional arteriography (DSA) | ≤7 days |
| 167 | Yes | Yes | Conventional arteriography (DSA) | ≤24 hours |
| 370/449 | Yes | – | Conventional arteriography (DSA). Ia pressure measurements in 21% of cases | – |
| 7/53 limbs (accuracy part) 0/49 limbs (management part) | Yes | – | Intra-operative arteriography + actual surgical intervention performed | – |

The table continues on the next page

Table 3.2.1 *continued*

| Author Year, reference Category/Country | Type of study | Inclusion/exclusion criteria presented | Number of examined patients |
|--|-------------------------|---|--|
| Steffens et al 1997 [16] University hospital/Germany | Accuracy | Yes | 115 |
| Hoch et al 1996 [19] University hospital/USA | Accuracy/ Management | Exclusion criteria not described | 45 |
| Snidow et al 1996 [21] University hospital/ Non-university hospital/USA | Accuracy | Yes | 50 |
| Baum et al 1995 [3] University hospital/ Non-university hospital/USA (multicentre study, 6 centra) | Accuracy/ Management | Yes | 155 |
| Currie et al 1995 [13] Non-university hospital/ United Kingdom | Accuracy | Yes | 40 |
| Snidow et al 1995 [22] University hospital/USA | Accuracy | Yes | 42 |
| Carpenter et al 1994 [12] University hospital /USA | Accuracy | No | 47 ¹ |

| Number of excluded patients | Adequate demographic description | Consecutive inclusion | Standard of reference | Time interval to reference examination |
|---|---|------------------------------|---|---|
| 43/158 | Yes | Yes | Conventional arteriography (DSA) | ≤24 hours |
| – | Yes | – | Conventional arteriography (DSA) + actual surgical intervention performed | ≤10 days |
| 44/94 | Yes | Yes | Conventional arteriography (DSA)/ia pressure measurement | – |
| 0 in accuracy part. 37/155 in management part | Yes | Yes | Intra-operative arteriography. Actual interventional/surgical procedure performed | – |
| 2/42 | Yes | Yes | Conventional arteriography/ia pressure measurement | ≤6 weeks |
| – | Yes | No | Conventional arteriography (DSA) and arteriography without DSA | <1 month |
| 4/51 | Yes | No | Intra-operative arteriography and pressure measurement | – |

The table continues on the next page

Table 3.2.1 *continued*

| Author Year, reference Category/Country | Type of study | Inclusion/exclusion criteria presented | Number of examined patients |
|---|----------------------|---|--|
| Carpenter et al 1992 [32] University hospital/USA | Management | No | 51 |

¹7 patients with aneurysmal disease.

DSA = Digital subtraction arteriography; ia = Intra-arterial; MRA = Magnetic resonance arteriography

| Number of excluded patients | Adequate demographic description | Consecutive inclusion | Standard of reference | Time interval to reference examination |
|------------------------------------|---|------------------------------|---|---|
| – | Yes | – | Direct surgical exploration, per-operative arteriography or post-bypass arteriography | – |

Table 3.2.2 MRA – Technique used in accuracy and management studies.

| Author Year, reference Category/Country | Contrast media | Field strength |
|---|--|---------------------------|
| Herborn et al 2004 [25] University hospital/ Non-university hospital/Germany | Gadobutrol (Gadovist®) 0.15 mmol/kg | 1.5T |
| Hingorani et al 2004 [18] Non-university hospital/USA | Gadolinium contrast medium ¹ | 1.5T |
| Vavrik et al 2004 [17] Non-university hospital/Austria | Gadopentetate dimeglumine (Magnevist®) 0.2–0.3 mmol/kg | 1.5T |
| Hentsch et al 2003 [24] University hospital/ Non-university hospital/Germany etc (multicentre study) | Gadobutrol (Gadovist®) 0.2–0.3 mmol/kg | 1.0T and 1.5T |
| Klein et al 2003 [26] University hospital/ Netherlands | Gadopentetate dimeglumine (Magnevist®) 40 ml | 1.5T |
| Perreault et al 2003 [8] University hospital/ Non university hospital/Canada, USA (multicentre study) | Gadofosveset (Vasovist®) 0.005-0-07 mmol/kg | 1.5T |
| Steffens et al 2003 [27] University hospital/Germany | Gadopentetate dimeglumine (Magnevist®) 40 ml | 1.5T |
| Wytenbach et al 2003 [30] Non-university hospital/ Switzerland | Gadopenatate dimeglumine (Gd-BOPTA=MultiHance® 34 ml vs Gadoterate meglumine (Gd-DOTA=Dotarem®) 34 ml | 1.5T |

| Sequences | Moving-bed infusion-tracking/ subtraction | Coil | Image reconstruction for evaluation |
|---|--|---|--|
| 3D-FLASH (TR 2.1 ms, TE 0.7 ms; flip angle 25°) | Yes/yes | Integrated spine coils + body phased array coil | MIP, MPR and source images |
| Infrarenal aorta – ankle: 3D-gd (TR 40 ms, TE 1.6 ms; flip angle 70°). (Feet: 2D-TOF flip angle 30°) | – | Body phased array coil to ankle level. Phased array coil + head coil for the feet | MIP, source images |
| 3D-gd (TR 6.16 ms, TE 2.2 ms; flip angle 25°) | Yes/yes | Body coil | MIP, source images |
| Values for each centre specified in original article | Yes/yes | Body coil (7/10 centra). Phased array coil (3/10 centra) | MIP, MPR, source images |
| 3D-spoiled gradient-recalled echo (TR 4.3 ms, TE 1.3 ms; flip angle 40°) | Yes/yes | Body coil | MIP |
| 2D-TOF (TR 15–33 ms, TE 2–4 ms; flip angle 30–60°). 3D-spoiled gradient-recalled echo (TR 7–10 ms, TE 2–3 ms) | No/yes | – | MIP, source images |
| 3D-FLASH (TR 4.4 ms, TE 1.4 ms; flip angle 40°) | Yes/no | Body coil | MIP, source images |
| 3D-spoiled gradient-recalled echo (TR 4.4 ms, TE 1.2 ms; flip angle 35°) | Yes/yes | Body coil | MIP, source images |

The table continues on the next page

Table 3.2.2 *continued*

| Author Year, reference Category/Country | Contrast media | Field strength |
|--|--|---------------------------|
| Nchimi et al 2002 [15] Non-university hospital/Belgium | Gadopentetate dimeglumine (Magnevist®), Gadoterate meglumine (Dotarem®), Gadodiamide (Omniscan®) 37 ml (mixture) | 1.5T |
| Swan et al 2002 [28] University hospital/USA | Gadodiamide (Omniscan®) 0.3 mmol/kg | 1.5T |
| Steffens et al 1999 [23] University hospital/Germany | No contrast medium | 1.5T |
| Winterer et al 1999 [29] University hospital/Germany | Gadopentetate dimeglumine (Magnevist®) <0.2 mmol/kg | 1.5T |
| Quinn et al 1998 [31] Non-university hospital/ University hospital/USA | Gadodiamide (Omniscan®) 0.2 mmol/kg | 1.5T |
| Cambria et al 1997 [4] University hospital/ Non-university hospital/USA | Intravenous gadolinium contrast medium used in 37% of patients in case of artefacts due to tortuosity and aneurysmal disease in the iliac arteries | 1.5T |

| Sequences | Moving-bed infusion-tracking/ subtraction | Coil | Image reconstruction for evaluation |
|---|--|---|--|
| 3D-spoiled gradient-recalled echo (TR 3.78–4.47 ms, TE 1.37–1.46 ms; flip angle 20–25°) | Yes/yes | Peripheral surface coil | MIP |
| 3D-gd. TRICKS (TR 7.8 ms, TE 1.7 ms; flip angle 45°) | No/yes | Body coil, torso phased-array coil, peripheral vascular phased-array coil | MIP, source images |
| 2D-PC (TR 83 ms, TE 11 ms; flip angle 11°) + 2D-TOF (TR 606 ms, TE 10 ms; flip angle 70°) | No/no | Body coil | MIP, source images |
| 3D-spoiled gradient-recalled echo (TR 6.2 ms, TE 1.9 ms; flip angle 30°) | No/yes | Body coil | MIP, source images |
| 2D-TOF (TR 33 ms, TE 6.9 ms; flip angle 60°) + 3D-gd TOF (TR 25 ms, TE 6.9 ms; flip angle 40°) + 2D TOF (TR 33 ms, TE 8 ms; flip angle 60°) | No/no | Long extremity phased array coil | MIP |
| 2D-TOF spoiled gradient-recalled echo (TR 24–29 ms, TE 6.7–7.2 ms; flip angle 40°–60°) depending on the level examined. In case of 3D-gd spoiled gradient-recalled echo: TR 24 ms, TE 6.9 ms; flip angle 40° | No/no | Body coil, head coil from the knees to the feet | MIP, source images |

The table continues on the next page

Table 3.2.2 *continued*

| Author Year, reference Category/Country | Contrast media | Field strength |
|--|-----------------------|---------------------------|
| Huber et al 1997 [20] University hospital/ Non-university hospital/USA | No contrast medium | 1.5T |
| Steffens et al 1997 [16] University hospital/Germany | No contrast medium | 1.5T |
| Hoch et al 1996 [19] University hospital/USA | No contrast medium | 1.0T and 1.5T |
| Snidow et al 1996 [21] University hospital/ Non-university hospital/USA | No contrast medium | 1.5T |
| Baum et al 1995 [3] University hospital/ Non-university hospital/USA (multicentre study, 6 centra) | No contrast medium | 1.5T |
| Currie et al 1995 [13] Non-university hospital/ United Kingdom | No contrast medium | 1.0T |

| Sequences | Moving-bed infusion- tracking/ subtraction | Coil | Image reconstruction for evaluation |
|---|---|--|---|
| 3D-TOF rephrase– dephase gradient echo pulse sequence (TR 50 ms, TE 14 ms; flip angle 15°) | No/no | Knee coil | MIP |
| 2D-phase contrast (TR 83 ms, TE 9 ms; flip angle 11°) | No/no | Body coil | Not specified, source images were used |
| 2D-TOF. For 1.0T: TR 30–45 ms, TE not reported; flip angle 40°. For 1.5T: TR 30–45 ms, TE not reported; flip angle 60° | No/no | Body coil from common femoral artery – the knee. Head coil, knee coil or body coil below the knee | MIP, not specified if source images were used |
| 2D-TOF (TR 28 ms, TE 7.4 ms; flip angle 60°) | No/no | Body coil | MIP |
| 2D-TOF (TR 33 ms for ankle, calf and knee. 45 ms for the foot. TE 7.7 ms; flip angle 60°) | No/no | Extremity coil | MIP, source images |
| 2D-TOF (no details reported) | No/no | – | – |

The table continues on the next page

Table 3.2.2 *continued*

| Author Year, reference Category/Country | Contrast media | Field strength |
|---|-----------------------|---------------------------|
| Snidow et al 1995 [22] University hospital/USA | No contrast medium | 1.5T |
| Carpenter et al 1994 [12] University hospital/USA | No contrast medium | 1.5T |
| Carpenter et al 1992 [32] University hospital/USA | No contrast medium | 1.5T |

¹ Not specified.

2D = Two dimensional; 3D-gd = Three dimensional gadolinium contrast medium sequence; FLASH = Turbo fast low angle shot; MIP = Maximum intensity projection; MPR = Multiplanar reformation; MRA = Magnetic resonance arteriography; ms = Milliseconds; PC = Phase contrast; Source images = Basic sets of images produced by the MR acquisition; T = Tesla; TE = Echo time; TOF = Time-of-flight sequence; TR = Repetition time; TRICKS = Time resolved imaging of contrast kinetics

| Sequences | Moving-bed infusion- tracking/ subtraction | Coil | Image reconstruction for evaluation |
|---|---|--------------------------|--|
| 2D-TOF (iliac-femoral vessels: TE 35 ms, TE 8 ms; flip angle 35°. Popliteal and crural vessels: TR 47 ms, TE 16 ms; flip angle 30°) | No/no | Body coil, cervical coil | MIP |
| 2D-TOF (no details reported) | No/no | Body coil | – |
| 2D-TOF (no details reported) | No/no | Extremity coil | – |

Table 3.2.3A MRA – Results of accuracy studies at all levels.

| Author Year, reference Category/Country | Number of ex- amined patients | Anatomic region | Number of excluded vessel seg- ments | Cut-off (vessel stenosis grade- occlusion) |
|--|--|--|--|--|
| Herborn et al 2004 [25] University hospital/Non- university hospital/Ger- many | 51 | Suprarenal aorta artery – crural arteries (CM) | 0/1 164 (35 seg- ments consisted of suprarenal aorta) | ≥50% + occlusion |
| Hingorani et al 2004 [18] Non-university hospital/USA | 61 | Infrarenal aorta – pedal arteries (CM) | 15/192 | Following levels were defined: <50%; 50–70%; 71–99% and occlu- sion |
| Vavrik et al 2004 [17] Non-university hospital/ Austria | 48 | Iliac arteries – crural arteries (CM) | 0/864 | ≥70% + occlusion |
| Hentsch et al 2003 [24] University hospital/ Non-university hospital/ Germany etc (multi- centre study) | 182 | Iliac arteries – crural arteries (CM) | – | ≥50% Occlusion |
| Klein et al 2003 [26] University hospital/ The Netherlands | 72 | Infrarenal aorta – crural arteries (CM) | 238/1 224 (Observer 1) | ≥50% + occlusion |

► Additional data in Table 3.2.3B

| Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) | Specificity (%) | CI (95%) |
|-----------------------------------|----------------|--------------------|----------|--------------------|----------|
| Significant stenosis + occlusion | 25* | 92* | 78–100* | 89* | 84–98* |
| Significant stenosis + occlusion | 2 | 2 | | 2 | |
| Significant stenosis + occlusion | 21* | 91* | 86–95* | 96* | 95–98* |
| Significant stenosis ⁶ | – | 93 ⁶ | – | 90 ⁶ | – |
| Significant stenosis ⁷ | | 71–76 ⁷ | | 87–93 ⁷ | |
| Occlusion ⁶ | | 91 ⁶ | – | 97 ⁶ | – |
| Occlusion ⁷ | | 75–82 ⁷ | | 94–98 ⁷ | |
| | 2 | 2 | | 2 | |

The table continues on the next page

Table 3.2.3A *continued*

| Author Year, reference Category/Country | Number of ex- amined patients | Anatomic region | Number of excluded vessel seg- ments | Cut-off (vessel stenosis grade- occlusion) |
|---|--|--|--|---|
| Perreault et al 2003 [8] University hospital/ Non-university hospital/ Canada, USA (multicentre study) | 238 | Infrarenal aorta – common femoral arteries (CM) | Number of uninterpretable images defined according to each gadofosve- set dose group in original article | ≥50% + occlusion |
| Steffens et al 2003 [27] University hospital/ Germany | 50 | Renal arteries – crural arteries (CM) | 38/950 | ≥50% Occlusion |
| Wytttenbach et al 2003 [30] Non-university hospital/ Switzerland | 56 | Infrarenal aorta – crural arteries (CM) | 10/806 (BOPTA); 31/808 (DOTA) (observer 1) | ≥50% + occlusion |
| Nchimi et al 2002 [15] Non-university hospital/ Belgium | 49 | Renal arteries – crural arteries ³ (CM) | 0/575 | ≥80% + occlusion |
| Swan et al 2002 [28] University hospital/USA | 69 | Infrarenal aorta – proximal feet (CM) | 127/1 425 ⁸ | ≥50% Occlusion |
| Steffens et al 1999 [23] University hospital/ Germany | 50 | Distal aorta – popliteal artery | 0/650 | ≥50% + occlusion |

► Additional data in Table 3.2.3B

| Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) | Specificity (%) | CI (95%) |
|------------------------------------|----------------|---|-------------------------|--|-------------------|
| Significant stenosis + occlusion | 15 | >90 ⁵ | – | >95 ⁵ | – |
| Significant stenosis | 11* | 100 | 94–100* | 99 | 98–100* |
| Occlusion | 10* | 96* | 89–99* | 99* | 98–100* |
| Significant stenosis + occlusion | | 94/ 96 ¹ | 88–97*/ 92–98* | 93*/ 93 ^{1,*} | 91–95*/ 90–95* |
| Significant stenosis + occlusion | 24 | 94 | – | 95 | – |
| Significant stenosis ⁹ | – | 74 ⁹ | ± 2.7(SD) ⁹ | 92 ⁹ , 90 ¹⁰ | – |
| Significant stenosis ¹⁰ | – | 87 ¹⁰ | ± 4.7(SD) ¹⁰ | | – |
| Occlusion ⁹ | – | 75 ⁹ | ± 3.4(SD) ⁹ | 98 ⁹ , 97 ¹⁰ | – |
| Occlusion ¹⁰ | – | 89 ¹⁰ | ± 6.0(SD) ¹⁰ | | – |
| Significant stenosis + occlusion | 11 | 96 (PC) 100 (PC+ TOF) ¹¹ | – | 92 (PC) 96 (PC+ TOF) ¹² | – |

The table continues on the next page

Table 3.2.3A *continued*

| Author Year, reference Category/Country | Number of ex- amined patients | Anatomic region | Number of excluded vessel seg- ments | Cut-off (vessel stenosis grade- occlusion) |
|--|--|--|---|---|
| Winterer et al 1999 [29] University hospital/ Germany | 76 | Infrarenal aorta – crural arteries (CM) | 1/1 781 | ≥50% Occlusion |
| Huber et al 1997 [20] University hospital/ Non-university hospital/ USA | 46 | Popliteal artery – feet | 98/742 | ≥50% + occlusion |
| Steffens et al 1997 [16] University hospital/ Germany | 115 | Infrarenal aorta – popliteal arteries | 0 | ≥75% Occlusion |
| Hoch et al 1996 [19] University hospital/USA | 45 | Common femoral arteries – pedal arteries | 0/352 | ≥50% Occlusion |
| Snidow et al 1996 [21] University hospital/ Non-university hospital/ USA | 50 | Iliac + common femoral arteries | 1/111 (100 native vessel + 11 grafts) | ≥50% + occlusion |
| Baum et al 1995 [3] University hospital/ Non-university hospital/ USA (multicentre study, 6 centra) | 155 | Popliteal arteries – pedal arteries | 0 | ≥50% Occlusion |

► Additional data in Table 3.2.3B

| Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) | Specificity (%) | CI (95%) |
|----------------------------------|----------------|------------------|----------|------------------|----------|
| Significant stenosis | 7* | 94* | 87–98* | 97* | 96–98* |
| Occlusion | 15* | 95* | 92–97* | 99* | 99–100* |
| Significant stenosis + occlusion | – | 51 ¹¹ | – | 90 ¹² | – |
| Significant stenosis | 3.8 | 94 | +/- 6 | 91 | +/- 1 |
| Occlusion | – | 100 | – | 100 | – |
| Significant stenosis | 30 | 84 | – | 93 | – |
| Occlusion | 32 | 90 | – | 98 | – |
| Significant stenosis + occlusion | – | 85 | – | 56 | – |
| Significant stenosis | 53 | 82 ¹¹ | – | 84 ¹² | – |
| Occlusion | 34 | 85 ¹¹ | – | 81 ¹² | – |

The table continues on the next page

Table 3.2.3A continued

| Author Year, reference Category/Country | Number of exa- mined patients | Anatomic region | Number of excluded vessel seg- ments | Cut-off (vessel stenosis grade- occlusion) |
|---|--|---|---|---|
| Currie et al 1995 [13] Non-university hospital/ United Kingdom | 40 | Infrarenal aorta – common femoral | 0/80 | ≥50% Occlusion |
| Snidow et al 1995 [22] University hospital/USA | 42 | Iliac arteries – crural arteries | 0 | ≥50% + occlusion |
| Carpenter et al 1994 [12] University hospital/USA | 47 ⁴ | Infrarenal aorta – superficial femo- ral artery | 2/614 | Occlusion |

* Calculated from reported data in article.

¹ Respectively values for Gd-BOPTA (gadobenate dimeglumine) and Gd-DOTA (gadoterate meglumine) evaluated vs DSA by observer 1.

² Pooled data not presented. See each table for each level.

³ Results include 100 renal artery segments.

⁴ Seven patients with aneurysmal disease.

⁵ Values only presented in graphs in original article. Values presented in this table are those at the Gadofosveset dose of 0.05 mmol/kg.

⁶ On-site: Images evaluated at the hospital where the examinations were performed (available clinical information and other diagnostic information).

⁷ Off-site: Images evaluated at the main study centre (clinical and other diagnostic information not available).

⁸ Vessel excluded (regarded as non-assessable) by reader 1 (89 segments of DSA, 38 segments of MRA).

⁹ Values for MR-contrast infusionrate of 1.5 ml/sec (n=52).

¹⁰ Values for MR-contrast infusionrate of 0.5 ml/sec (n=17).

¹¹ Sensitivity defined as identification of patent/not significantly stenosed vessels.

¹² Specificity defined as identification of significantly stenosed or occluded vessels.

– = No information; CI = Confidence interval; CM = Intravenous gadolinium contrast medium; Gd-BOPTA = Gadobenate dimeglumine; Gd-DOTA = Gadoterate meglumine; PC = Phase contrast; SD = Standard deviation; TOF = Time-of-flight

► Additional data in Table 3.2.3B

| Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) | Specificity (%) | CI (95%) |
|----------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| Significant stenosis | 61* | 71* | 54–85* | 68* | 45–85* |
| Occlusion | 29* | 100* | 85–100* | 90* | 76–96* |
| Significant stenosis + occlusion | 23* | 92* | 84–97* | 74* | 68–79* |
| Occlusion | – | 100 | – | 100 | – |

► **Table 3.2.3B** MRA – Results of accuracy studies at all levels and study quality and relevance.

| Author Year, reference Category/ Country | Cut-off level | PPV (%) | NPV (%) | Accuracy (%) |
|--|---------------------------------------|---|--------------------|-------------------------|
| Herborn et al 2004 [25] University hospital/ Non-university hospital/ Germany | Significant stenosis + occlusion | 74* | 97* | 90* |
| Hingorani et al 2004 [18] Non-university hospital/ USA | Significant stenosis + occlusion | Pooled data not presented. See each table for each level | | |
| Vavrik et al 2004 [17] Non-university hospital/ Austria | Significant stenosis + occlusion | 87* | 97* | 95* |
| Hentsch et al 2003 [24] University hospital/ Non-university hospital/ Germany etc (multicentre study) | Significant stenosis Occlusion | – | – | – |
| Klein et al 2003 [26] University hospital/ The Netherlands | | Pooled data not presented. See each table for each level | | |

| Positive LR* | Negative LR* | Study quality and relevance | Comments |
|---------------------|---------------------|------------------------------------|---|
| 8.4 | 0.09 | Medium | Not possible to calculate sensitivity and specificity for the different anatomic levels |
| – | – | Medium | |
| 22.8 | 0.09 | Medium | |
| 9.3 | 0.08 | Medium | On site evaluation was performed with clinical and diagnostic data available in contrast to off site evaluation. Each value consists of pooled data |
| 30.3 | 0.09 | | |
| – | – | Medium | |

The table continues on the next page

► **Table 3.2.3B** continued

| Author Year, reference Category/ Country | Cut-off level | PPV (%) | NPV (%) | Accuracy (%) |
|---|--|--|--|---------------------------|
| Perreault et al 2003 [8] University hospital/ Non-university hospital/ Canada, USA (multicentre study) | Significant stenosis + occlusion | – | – | 94 |
| Steffens et al 2003 [27] University hospital/ Germany | Significant stenosis Occlusion | 96 92* | 100 100* | 99 99* |
| Wytenbach et al 2003 [30] Non-university hospital/ Switzerland | Significant stenosis + occlusion | 72*/ 78 ^{1,*} | 99*/ 99 ^{1,*} | 93*/ 93 ^{1,*} |
| Nchimi et al 2002 [15] Non-university hospital/ Belgium | Significant stenosis + occlusion | 87 | 98 | 92 |
| Swan et al 2002 [28] University hospital/ USA | Significant stenosis Significant stenosis Occlusion Occlusion | 75 ⁹ 78 ¹⁰ 88 ⁹ 88 ¹⁰ | 91 ⁹ 94 ¹⁰ 95 ⁹ 98 ¹⁰ | – |
| Steffens et al 1999 [23] University hospital/ Germany | Significant stenosis | – | – | – |

| Positive LR* | Negative LR* | Study quality and relevance | Comments |
|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|--|
| 18 | 0.11 | Medium | Values for observer A. Accuracy measured for increasing doses of gadofosveset (ROC-area under the curve). Optimal dose 0.03 mmol/kg regarding efficacy and safety |
| 99 96 | 0.01 0.04 | Medium | Kappa value for correlation between MRA and DSA on all levels was 93% (95.8% concordance) for both stenoses and occlusions (aorta $\kappa=1$, iliac arteries $\kappa=0.92$, femoral arteries $\kappa=0.95$, crural arteries $\kappa=0.89$) |
| 13.4 | 0.06 | Medium | No significant differences in sensitivity, specificity, PPV and NPV between Gd-BOPTA and Gd-DOTA |
| 18.8 | 0.06 | Medium | Mean from 3 observers |
| 9.3 8.7 37.5 29.7 | 0.28 0.14 0.26 0.11 | Medium | No statistical difference between the two different injection rates (few in the 0.5 ml/second injection rate group n=17) |
| – | – | Medium | 2D-PC complemented with 2D-TOF gives higher accuracy |

The table continues on the next page

► **Table 3.2.3B** *continued*

| Author Year, reference Category/ Country | Cut-off level | PPV (%) | NPV (%) | Accuracy (%) |
|--|-------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| Winterer et al 1999 [29] University hospital/ Germany | Significant stenosis | 69* | 97* | 99* |
| | Occlusion | 96* | 99* | 99* |
| Huber et al 1997 [20] University hospital/ Non-university hospital/ USA | Significant stenosis + occlusion | – | – | 68 |
| Steffens et al 1997 [16] University hospital/ Germany | Significant stenosis | 94 | 91 | 93 |
| | Occlusion | 100 | 100 | 100 |
| Hoch et al 1996 [19] University hospital/USA | Significant stenosis | 84 | 93 | 91 |
| | Occlusion | 96 | 96 | 96 |
| Snidow et al 1996 [21] University hospital/ Non-university hospital/ USA | Significant stenosis + occlusion | – | – | – |
| Baum et al 1995 [3] University hospital/ Non-university hospital/ USA (multicentre study, 6 centra) | Significant stenosis | 80 | 85 | – |
| | Occlusion | 89 | 76 | |

| Positive LR* | Negative LR* | Study quality and relevance | Comments |
|--------------|--------------|-----------------------------|---|
| 31.3 | 0.06 | Medium | |
| 95.0 | 0.05 | | |
| 5.1 | 0.54 | Medium | Values for reviewer A. Corresponding values for pre-operative angiography (compared with intra-operative angiography): Sensitivity 69%, specificity 86%, accuracy 78% |
| 10.4 | 0.07 | Medium | |
| – | – | | |
| 12 | 0.17 | Medium | |
| 45 | 0.10 | | |
| 1.9 | 0.27 | Medium | MR accurately depicted 10/11 graft segments. One graft segment non-diagnostic |
| 5.1 | 0.21 | High | Diagnostic accuracy significantly lower for pedal segments ($p < 0.001$) for both MRA and pre-operative angiography. Pre-operative angiography accuracy values for patent vessels were: Sensitivity 83%, specificity 81%, PPV 88%, NPV 74%. Values for >50% stenosis + occlusion: Sensitivity 77% specificity 92%, PPV 89%, NPV 83%. Multivariate logistic regression performed |
| 4.5 | 0.19 | | |

The table continues on the next page

► **Table 3.2.3B** *continued*

| Author Year, reference Category/ Country | Cut-off level | PPV (%) | NPV (%) | Accuracy (%) |
|---|---------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| Currie et al 1995 [13] Non-university hospital/UK | Significant stenosis Occlusion | 78* 78* | 60* 1.0* | 70* 93* |
| Snidow et al 1995 [22] University hospital/USA | Significant stenosis + occlusion | 51* | 97* | 78* |
| Carpenter et al 1994 [12] University hospital/USA | Significant stenosis + occlusion | 1.0 | 99 | – |

* Calculated from reported data in article.

¹ Respectively values for Gd-BOPTA (gadobenate dimeglumine) and Gd-DOTA (gadoterate meglumine) evaluated vs DSA by observer 1.

² Pooled data not presented. See each table for each level.

³ Results include 100 renal artery segments.

⁴ Seven patients with aneurysmal disease.

⁵ Values only presented in graphs in original article. Values presented in this table are those at the Gadofosveset dose of 0.05 mmol/kg.

⁶ On-site: Images evaluated at the hospital where the examinations were performed (available clinical information and other diagnostic information).

⁷ Off-site: Images evaluated at the main study centre (clinical and other diagnostic information not available).

⁸ Vessel excluded (regarded as non-assessable) by reader 1 (89 segments of DSA, 38 segments of MRA).

⁹ Values for MR-contrast infusionrate of 1.5 ml/sec (n=52).

¹⁰ Values for MR-contrast infusionrate of 0.5 ml/sec (n=17).

¹¹ Sensitivity defined as identification of patent/not significantly stenosed vessels.

¹² Specificity defined as identification of significantly stenosed or occluded vessels.

– = No information; CI = Confidence interval; DSA = Digital subtraction arteriography; Gd-BOPTA = Gadobenate dimeglumine; Gd-DOTA = Gadoterate meglumine; LR = Likelihood ratio; MRA = Magnetic resonance arteriography; NPV = Negative predictive value; PC = Phase contrast; PPV = Positive predictive value; ROC = Receiver operating characteristics; TOF = Time-of-flight sequence

| Positive LR* | Negative LR* | Study quality and relevance | Comments |
|---------------------|---------------------|------------------------------------|--|
| 2.2 | 0.43 | Medium | If ia pressure measurements used as gold standard (n=32): Sensitivity 85%, specificity 80%, PPV 96%, NPV 50% |
| 3.5 | 0.11 | Medium | |
| | | Medium | |

Table 3.2.4A MRA – Results of accuracy studies at all levels.

| Author Year, reference Category/Country | Number of exam- ined patients | Anatomic region | Number of exclu- ded vessel segments | Cut-off (vessel stenosis grade- occlusion) |
|--|--|---|---|---|
| Hingorani et al 2004 [18] Non-university hospital/ USA | 61 | Infrarenal aorta – iliac arteries (CM) | 1/192 | Following levels were defined: <50%; 50–70%; 71–99% and occlusion |
| Vavrik et al 2004 [17] Non-university hospital/ Austria | 48 | Common iliac arteries – common femoral arteries (CM) | 0 | ≥70% + occlusion |
| Hentsch et al 2003 [24] University Hospital/ Non-university hospital/ Germany etc (multi- centre study) | 182 | Iliac arteries – com- mon femoral arte- ries (CM) | – | ≥50% Occlusion |
| Klein et al 2003 [26] University hospital/ The Netherlands | 72 | Aorto-iliac arteries (CM) | 33/360 (observer 1) | ≥50% + occlusion |
| Perreault et al 2003 [8] University hospital/ Non-university hospital/Canada, USA (multicentre study) | 238 | Infrarenal aorta – common femoral arteries (CM) | – | ≥50% + occlusion |
| Wytenbach et al 2003 [30] Non-university hospital/ Switzerland | 56 | Infrarenal aorta – common femoral arteries (CM) | – | ≥50% + occlusion |
| Nchimi et al 2002 [15] Non-university hospital/ Belgium | 49 | Renal arteries – popliteal arteries ⁶ (CM) | 0/332 | ≥80% + occlusion |

► Additional data in Table 3.2.4B

| Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) | Specificity (%) | CI (95%) |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| Significant stenosis + occlusion | – | 100 | – | 81 | – |
| Significant stenosis + occlusion | 7 | 95 | 74–100 | 98 | 96–99 |
| Significant stenosis | – | 91–94 ¹ | – ³ | 93–99 ¹ | – ³ |
| Significant stenosis | – | 65–88 ² | – | 84–93 ² | – |
| Occlusion | – | 88–100 ¹ | – | 99–100 ¹ | – |
| Occlusion | – | 71–100 ² | – | 94–99 ² | – |
| Significant stenosis + occlusion | 9 | 90 | – | 91 | – |
| Significant stenosis + occlusion | 15 | >90 ⁴ | – | >95 ⁴ | – |
| Significant stenosis + occlusion | 16*/16 ^{5,*} | 90*/93 ^{5,*} | 74–98*/77–99* | 94/94 ^{5,*} | 89–97*/89–97* |
| Significant stenosis + occlusion | – | 98 | – | 98 | – |

The table continues on the next page

Table 3.2.4A *continued*

| Author Year, reference Category/Country | Number of ex- amined patients | Anatomic region | Number of exclu- ded vessel segments | Cut-off (vessel stenosis grade- occlusion) |
|--|--|--|---|---|
| Swan et al 2002 [28] University hospital/USA | 69 | Infrarenal aorta – popliteal artery (CM) | – | ≥50% Occlusion |
| Steffens et al 1999 [23] University hospital/Ger- many | 50 | Distal abdominal aorta – common femoral arteries | 0 | ≥50% + occlusion |
| Winterer et al 1999 [29] University hospital/Ger- many | 76 | Infrarenal aorta- iliac arteries (CM) | 0/249 | ≥50% Occlusion |
| Snidow et al 1996 [21] University hospital/ Non-university hospital/ USA | 50 | Iliac arteries + common femoral arteries | 1/111 (100 native vessel + 11 grafts) | ≥50% + occlusion |
| Currie et al 1995 [13] Non-university hospital/ United Kingdom | 40 | Infrarenal aorta – common femoral arteries | 0/80 | ≥50% Occlusion |
| Snidow et al 1995 [22] University hospital/USA | 42 | Common iliac arteries – com- mon femoral arteries | 0 | ≥50% + occlusion |

* Calculated from reported data in article.

¹ On-site: Images evaluated at the hospital where the examinations were performed (available clinical information and other diagnostic information).

² Off-site: Images evaluated at the main study centre (clinical and other diagnostic information not available).

³ CI for each individual segment level specified in the original article.

⁴ Values only presented in graphs in original article. Values presented in this table are those at the Gadofosveset dose of 0.05 mmol/kg.

► Additional data in Table 3.2.4B

| Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) | Specificity (%) | CI (95%) |
|----------------------------------|----------------|--|----------|---|----------|
| Significant stenosis | – | 82 | – | 90 | – |
| Occlusion | | 86 | | 98 | |
| Significant stenosis + occlusion | 11 | 90–100 (PC) 100 (PC+TOF) ⁷ | – | 95–100 (PC) 89–100 (PC+TOF) ⁸ | – |
| Significant stenosis | 9* | 100* | 82–100* | 98* | 94–99* |
| Occlusion | 10* | 100* | 87–100* | 99* | 97–100* |
| Significant stenosis + occlusion | – | 85 | – | 56 | – |
| Significant stenosis | 61 | 71 | – | 68 | – |
| Occlusion | 29 | 100 | | 90 | |
| Significant stenosis + occlusion | 17* | 100* | 86–100* | 58* | 48–67* |

⁵ Respective values for Gd-BOPTA (gadobenate dimeglumine) respective Gd-DOTA (gadoterate meglumine) evaluated vs DSA by observer 1.

⁶ Data include 100 renal artery segments.

⁷ Sensitivity defined as identification of patent/not significantly stenosed vessels.

⁸ Specificity defined as identification of significantly stenosed or occluded vessels.

– = No information; CI = Confidence interval; CM = Intravenous gadolinium contrast medium; PC = Phase contrast; TOF = Time-of-flight

► **Table 3.2.4B** MRA – Results of accuracy studies at the distal abdominal and pelvic level and study quality and relevance.

| Author Year, reference Category/Country | Cut-off level | PPV (%) | NPV (%) | Accuracy (%) |
|--|--|---|--|--|
| Hingorani et al 2004 [18] Non-university hospital/ USA | Significant stenosis + occlusion | 23 | 100 | 82 |
| Vavrik et al 2004 [17] Non-university hospital/ Austria | Significant stenosis + occlusion | 78 | 100 | 98 |
| Hentsch et al 2003 [24] University hospital/ Non-university hospital/ Germany etc (multicentre study) | Significant stenosis Significant stenosis Occlusion Occlusion | 94–79 ¹ 76–59 ² 88–100 ¹ 36–92 ² | 97–99 ¹ 92–97 ² 99–100 ¹ 99–100 ² | 92–99 ¹ 85–89 ² 100–100 ¹ 93–99 ² |
| Klein et al 2003 [26] University hospital/ The Netherlands | Significant stenosis + occlusion | 51 | 99 | – |
| Perreault et al 2003 [8] University hospital/Non- university hospital/Canada, USA (multicentre study) | Significant stenosis + occlusion | – | – | 94 |
| Wyttenbach et al 2003 [30] Non-university hospital/ Switzerland | Significant stenosis + occlusion | 73*/75 ^{5,*} | 98*/99 ^{5,*} | 93*/90 ^{5,*} |
| Nchimi et al 2002 [15] Non-university hospital/ Belgium | Significant stenosis + occlusion | 95 | 99 | – |

| Positive LR* | Negative LR* | Study quality and relevance | Comments |
|---------------------|---------------------|------------------------------------|---|
| – | – | Medium | |
| 47.5* | 0.05* | Medium | |
| 94* | 0.06* | Medium | Off-site values for reader 1 (of 3) |
| 10* | 0.11* | Medium | |
| 18* | 0.11* | Medium | Values for observer A. Accuracy measured for increasing doses of gadofosveset (ROC-area under the curve). Optimal dose 0.03 mmol/kg regarding efficacy and safety |
| 15*/15.5* | 0.11*/0.07* | Medium | No significant difference between Gd-BOPTA and Gd-DOTA |
| 49* | 0.02* | Medium | Mean from 3 observers |

The table continues on the next page

► **Table 3.2.4B** continued

| Author Year, reference Category/Country | Cut-off level | PPV (%) | NPV (%) | Accuracy (%) |
|--|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Swan et al 2002 [28] University hospital/USA | Significant stenosis Occlusion | – | – | – |
| Steffens et al 1999 [23] University hospital/ Germany | Significant stenosis + occlusion | 89–100 (PC) 100 (PC+TOF) | 95–100 (PC) 88–100 (PC+TOF) | 92–100 (PC) 92–100 (PC+TOF) |
| Winterer et al 1999 [29] University hospital/ Germany | Significant stenosis Occlusion | 79 93 | 100 100 | 98 99 |
| Snidow et al 1996 [21] University hospital/Non- university hospital/USA | Significant stenosis + occlusion | – | – | – |
| Currie et al 1995 [13] Non-university hospital/United Kingdom | Significant stenosis Occlusion | 78 78 | 60 100 | 70 93 |
| Snidow et al 1995 [22] University hospital/USA | Significant stenosis + occlusion | 67* | 100* | 65* |

* Calculated from reported data in article.

¹ On-site: Images evaluated at the hospital where the examinations were performed (available clinical information and other diagnostic information).

² Off-site: Images evaluated at the main study centre (clinical and other diagnostic information not available).

³ CI for each individual segment level specified in the original article.

⁴ Values only presented in graphs in original article. Values presented in this table are those at the Gadofosveset dose of 0.05 mmol/kg.

⁵ Respective values for Gd-BOPTA (gadobenate dimeglumine) respective Gd-DOTA (gadoterate meglumine) evaluated vs DSA by observer 1.

| Positive LR* | Negative LR* | Study quality and relevance | Comments |
|--------------|--------------|-----------------------------|---|
| 8.2* | 0.20* | Medium | Sensitivity and specificity significantly (p<0.05) higher above the knee |
| 43* | 0.14* | | |
| – | – | Medium | |
| – | – | Medium | |
| 1.9* | 0.27* | Medium | |
| 2.2* | 0.43* | Medium | Intra-arterial pressure measurement as gold standard (n=32): Sensitivity 85%, specificity 80%, PPV 96%, NPV 50% |
| – | – | Medium | |

⁶ Data include 100 renal artery segments.

⁷ Sensitivity defined as identification of patent/not significantly stenosed vessels.

⁸ Specificity defined as identification of significantly stenosed or occluded vessels.

– = No information; Gd-BOPTA = Gadobenate dimeglumine; Gd-DOTA = Gadoterate meglumine; LR = Likelihood ratio; NPV = Negative predictive value; PC = Phase contrast; PPV = Positive predictive value; ROC = Receiver operating characteristics; TOF = Time-of-flight sequence

Table 3.2.5A MRA – Results of accuracy studies at the thigh level.

| Author Year, reference Category/ Country | Num- ber of exa- mined patients | Anatomic region | Number of excluded vessel segments | Cut off (vessel stenosis grade- occlusion) |
|---|--|---|---|---|
| Hingorani et al 2004 [18] Non-university hospital/USA | 61 | Superficial femoral artery – popliteal artery (CM) | 2/192 (all levels) | Following levels were defined: <50%; 50–70%; 71–99% and occlusion |
| Vavrik et al 2004 [17] Non-university hospital/Austria | 48 | Superficial femoral artery – popliteal artery (CM) | 0 | ≥70% + occlusion |
| Hentsch et al 2003 [24] University hospital/ Non-university hospital/Germany etc (multicentre study) | 182 | Superficial femoral artery – popliteal artery (CM) | – | ≥50% Occlusion |
| Klein et al 2003 [26] University hospital/ The Netherlands | 72 | Superficial femoral artery – popliteal artery (CM) | 73/432 (observer 1) | ≥50% + occlusion |
| Wytenbach et al 2003 [30] Non-university hospital/ Switzerland | 56 | Superficial femoral artery – popliteal artery (CM) | – | ≥50% + occlusion |
| Nchimi et al 2002 [15] Non-university hospital/Belgium | 49 | Renal arteries – popliteal artery ⁵ (CM) | 0/332 | ≥80% + occlusion |

► Additional data in Table 3.2.5B

| Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) | Specificity (%) | CI (95%) |
|----------------------------------|-----------------------|------------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| Significant stenosis + occlusion | – | 86 | – | 53 | – |
| Significant stenosis + occlusion | 26 | 90 | 80–95 | 96 | 93–98 |
| Significant stenosis | – | 84–98 ¹ | – ³ | 92–95 ¹ | – ³ |
| Significant stenosis | – | 59–90 ² | – | 87–92 ² | – |
| Occlusion | – | 33–99 ¹ | – | 99–100 ¹ | – |
| Occlusion | – | 50–95 ² | – | 93–96 ² | – |
| Significant stenosis + occlusion | 23 | 90 | – | 96 | – |
| Significant stenosis + occlusion | 13*/14 ^{3,*} | 92*/100 ^{4,*} | 78–98*/91–100* | 95*/94 ^{4,*} | 92–97*/90–97* |
| Significant stenosis + occlusion | – | 98 | – | 98 | – |

The table continues on the next page

Table 3.2.5A *continued*

| Author Year, reference Category/ Country | Num- ber of exa- mined patients | Anatomic region | Number of excluded vessel segments | Cut off (vessel stenosis grade- occlusion) |
|---|--|--|---|---|
| Swan et al 2002 [28] University hospi- tal/USA | 69 | Infrarenal aorta – popliteal artery (CM) | – | ≥50% Occlusion |
| Steffens et al 1999 [23] University hospi- tal/Germany | 50 | Superficial femoral artery – popliteal artery | 0 | ≥50% + occlusion |
| Winterer et al 1999 [29] University hospital/ Germany | 76 | Superficial femoral artery – popliteal artery (CM) | 0/729 | ≥50% Occlusion |
| Snidow et al 1995 [22] University hospital/USA | 42 | Superficial femoral artery – popliteal artery | 0 | ≥50% + occlusion |

* Calculated from reported data in article.

¹ On-site: Images evaluated at the hospital where the examinations were performed (available clinical information and other diagnostic information).

² Off-site: Images evaluated at the main study centre (clinical and other diagnostic information not available).

³ CI for each individual segment level specified in the original article.

⁴ Respectively values for Gd-BOPTA (gadobenate dimeglumine) respektively Gd-DOTA (gadoterate meglumine) evaluated vs DSA by observer 1.

⁵ Data include 100 renal artery segments.

⁶ Sensitivity defined as identification of patient/not significantly stenosed vessels.

⁷ Specificity defined as identification of significantly stenosed or occluded vessels.

– = No information; CI = Confidence interval; CM = Intravenous gadolinium contrast medium

► Additional data in Table 3.2.5B

| Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) | Specificity (%) | CI (95%) |
|----------------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|
| Significant stenosis | – | 82 | – | 90 | – |
| Occlusion | | 86 | | 98 | |
| Significant stenosis + occlusion | 24 | 89–96 (PC) | – | 94–98 (PC) | – |
| Significant stenosis + occlusion | | 100 (PC+TOF) ⁶ | | 95–100 (PC+TOF) ⁷ | |
| Significant stenosis | 6* | 100* | 91–100* | 99 | 98–100* |
| Occlusion | 12* | 100* | 96–100* | 100 | 99–100* |
| Significant stenosis + occlusion | 26* | 87* | 73–96* | 81* | 72–88* |

► **Table 3.2.5B** MRA – Results of accuracy studies at the thigh level and study quality and relevance.

| Author Year, reference Category/Country | Cut-off level | PPV (%) | NPV (%) |
|--|--|--|--|
| Hingorani et al 2004 [18] Non-university hospital/USA | Significant stenosis + occlusion | 82 | 60 |
| Vavrik et al 2004 [17] Non-university hospital/ Austria | Significant stenosis + occlusion | 90 | 96 |
| Hentsch et al 2003 [24] University hospital/ Non-university hospital/ Germany etc (multicentre study) | Significant stenosis Significant stenosis Occlusion Occlusion | 71–98 ¹ 48–94 ² 33–100 ¹ 8–95 ² | 95–99 ¹ 79–93 ² 98–99 ¹ 93–99 ² |
| Klein et al 2003 [26] University hospital/ The Netherlands | Significant stenosis + occlusion | 86 | 97 |
| Wyttenbach et al 2003 [30] Non-university hospital/ Switzerland | Significant stenosis + occlusion | 74*/73 ^{4,*} | 99 */100 ^{4,*} |
| Nchimi et al 2002 [15] Non-university hospital/ Belgium | Significant stenosis + occlusion | 95 | 99 |

| Accuracy (%) | Positive LR* | Negative LR* | Study quality and relevance | Comments |
|--|---------------------|---------------------|------------------------------------|--|
| 74 | 1.8* | 0.26* | Medium | |
| 94 | 22.5* | 0.10* | Medium | |
| 91–97 ¹ 83–89 ² 98–99 ¹ 93–95 ² | 19.6* | 0.02* | Medium | |
| – | 22.5* | 0.10* | Medium | |
| 95*/95 ^{4,*} | 18.4* | 0.08* | Medium | No significant difference between Gd-BOPTA and Gd-DOTA |
| – | 49* | 0.02* | Medium | Mean from 3 observers |

The table continues on the next page

► **Table 3.2.5B** continued

| Author Year, reference Category/Country | Cut-off level | PPV (%) | NPV (%) |
|--|-------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Swan et al 2002 [28] University hospital/USA | Significant stenosis | – | – |
| | Occlusion | | |
| Steffens et al 1999 [23] University hospital/Germany | Significant stenosis + occlusion | 88–96 (PC) | 94–98 (PC) |
| | Significant stenosis + occlusion | 100 (PC+TOF) | 94–100 (PC+TOF) |
| Winterer et al 1999 [29] University hospital/Germany | Significant stenosis | 87* | 100* |
| | Occlusion | 98* | 100* |
| Snidow et al 1995 [22] University hospital/USA | Significant stenosis + occlusion | 62* | 94* |

* Calculated from contingency table in article.

- ¹ On-site: Images evaluated at the hospital where the examinations were performed (available clinical information and other diagnostic information).
- ² Off-site: Images evaluated at the main study centre (clinical and other diagnostic information not available).
- ³ CI for each individual segment level specified in the original article.
- ⁴ Respectively values for Gd-BOPTA (gadobenate dimeglumine) respektively Gd-DOTA (gadoterate meglumine) evaluated vs DSA by observer 1.
- ⁵ Data include 100 renal artery segments.
- ⁶ Sensitivity defined as identification of patient/not significantly stenosed vessels.
- ⁷ Specificity defined as identification of significantly stenosed or occluded vessels.

– = No information; Gd-BOPTA = Gadobenate dimeglumine; Gd-DOTA = Gadoterate medlumine; LR = Likelihood ratio; NPV = Negative predictive value; PPV = Positive predictive value

| Accuracy (%) | Positive LR* | Negative LR* | Study quality and relevance | Comments |
|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------------------|--|
| – | 8.2* | 0.20* | Medium | Sensitivity and specificity significantly ($p < 0.05$) higher above the knee |
| | 43* | 0.14* | | |
| 91–97 (PC) | – | – | Medium | |
| 97–100 (PC+TOF) | | | | |
| 99* | – | – | Medium | |
| 100* | | | | |
| 83* | 4.6* | 0.16* | Medium | |

Table 3.2.6A MRA – Results of the accuracy studies at the lower leg/pedal level.

| Author Year, reference Category/Country | Number of exa- mined patients | Anatomic region | Number of exclu- ded vessel segments | Cut-off (vessel stenosis grade- occlusion) |
|--|--|-------------------------|---|---|
| Hingorani et al 2004 [18] Non-university hospital/ USA | 61 | Crural arteries (CM) | 12 | Following levels were defined: <50%; 50–70%; 71–99% and occlusion |
| Vavrik et al 2004 [17] Non-university hospital/ Austria | 48 | Crural arteries (CM) | 0 | ≥70% + occlusion |
| Hentsch et al 2003 [24] University hospital/ Non-university hospital/ Germany etc (multicentre study) | 182 | Crural arteries (CM) | – | ≥50% Occlusion |
| Klein et al 2003 [26] University hospital/ The Netherlands | 72 | Crural (CM) | 132/432 (observer 1) | ≥50% + occlusion |
| Wytttenbach et al 2003 [30] Non-university hospital/ Switzerland | 56 | Crural (CM) | Not reported for each level | ≥50% + occlusion |
| Nchimi et al 2002 [15] Non-university hospital/ Belgium | 49 | Crural arteries (CM) | 0/243 | ≥80% + occlusion |

► Additional data in Table 3.2.6B

| Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) | Specificity (%) | CI (95%) |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| Significant stenosis + occlusion | – | 61 | – | 51 | – |
| Significant stenosis + occlusion | 31* | 91 | 84–96 | 93 | 90–97 |
| Significant stenosis | – | 90–94 ¹ | – ³ | 73–88 ¹ | – ³ |
| Significant stenosis | | 58–88 ² | | 76–92 ² | |
| Occlusion | | 82–94 ¹ | | 92–97 ¹ | |
| Occlusion | | 58–94 ² | | 77–95 ² | |
| Significant stenosis + occlusion | 38 | 59 | – | 96 | – |
| Significant stenosis + occlusion | 19*/35 ^{4,*} | 96*/96 ^{4,*} | 88–100/ 90–99* | 91*/90 ^{4,*} | 86–94/ 85–94* |
| Significant stenosis + occlusion | – | 87 | – | 91 | – |

The table continues on the next page

Table 3.2.6A *continued*

| Author Year, reference Category/Country | Number of exa- mined patients | Anatomic region | Number of exclu- ded vessel segments | Cut-off (vessel stenosis grade- occlusion) |
|--|--|--|---|---|
| Swan et al 2002 [28] University hospital/USA | 69 | “Below the knee” crural arteries – proximal foot (CM) | Not reported for each level | ≥50% Occlusion |
| Winterer et al 1999 [29] University hospital/ Germany | 76 significant stenosis + occlusion | Crural arteries (CM) | 0/691 | >50% Occlusion |
| Huber et al 1997 [20] University Hospital/ Non University Hospital (USA) | 46 | Popliteal artery – pedal arteries | 98/742 | ≥50% + occlusion |
| Baum et al 1995 [3] University hospital/ Non-university hospital/ USA (multicentre study, 6 centra) | 155 | Popliteal artery – pedal arteries | 0 | ≥50% Occlusion |
| Snidow et al 1995 [22] University hospital/USA | 42 | Crural arteries | 0 | ≥50% + occlusion |

* Calculated from reported data in article.

¹ On-site: Images evaluated at the hospital where the examinations were performed (available clinical information and other diagnostic information).

² Off-site: Images evaluated at the main study centre (clinical and other diagnostic information not available).

³ CI for each individual segment level specified in the original article.

⁴ Respective values for Gd-BOPTA (gadobenate dimeglumine) respective Gd-DOTA (gadoterate meglumine) evaluated vs. DSA by observer 1.

⁵ Sensitivity defined as identification of patent not significantly stenosed vessels.

⁶ Specificity defined as identification of significantly stenosed or occluded vessels.

– = No information; CI = Confidence interval; CM = Intravenous gadolinium contrast medium

► Additional data in Table 3.2.6B

| Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) | Specificity (%) | CI (95%) |
|----------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| Significant stenosis | – | 69 | – | 92 | – |
| Occlusion | | 68 | | 98 | |
| Significant stenosis | 7* | 84* | 69–94* | 96* | 94–97* |
| Occlusion | 21* | 91* | 85–95* | 99* | 97–100* |
| Significant stenosis | – | 51 ⁵ | – | 90 ⁶ | – |
| Significant stenosis + occlusion | 53 | 82 ⁵ | – | 84 ⁶ | – |
| Occlusion | 34 | 85 ⁵ | | 81 ⁶ | |
| Significant stenosis + occlusion | 27* | 92* | 73–99* | 91* | 81–96* |

► **Table 3.2.6B** MRA – Results of the accuracy studies at the lower leg/pedal level and study quality and relevance.

| Author Year, reference Category/Country | Cut-off level | PPV (%) | NPV (%) | Positive LR* |
|--|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| Hingorani et al 2004 [18] Non-university hospital/USA | Significant stenosis | 30 ³ | 79 ³ | 1.2* |
| | Occlusion | 100 ⁴ | 59 ⁴ | |
| Vavrik et al 2004 [17] Non-university hospital/ Austria | Significant stenosis + occlusion | 87 | 96 | 13* |
| Hentsch et al 2003 [24] University hospital/ Non-university hospital/ Germany etc (multicentre study) | Significant stenosis | 69–87 ¹ | 90–97 ¹ | 7.8* |
| | Significant stenosis | 62–83 ² | 70–90 ² | |
| | Occlusion | 77–99 ¹ | 92–99 ¹ | 31.3* |
| | Occlusion | 61–74 ² | 83–99 ² | |
| Klein et al 2003 [26] University hospital/ The Netherlands | Significant stenosis + occlusion | 91 | 80 | 14.8* |
| Wyttenbach et al 2003 [30] Non-university hospital/ Switzerland | Significant stenosis + occlusion | 71*/84 ^{4,*} | 99*/98 ^{4,*} | 10.7/9.6* |
| Nchimi et al 2002 [15] Non-university hospital/ Belgium | Significant stenosis + occlusion | 77 | 96 | 9.7* |

| Negative LR* | Accuracy (%) | Study quality and relevance | Comments |
|---------------------|--|------------------------------------|--|
| 0.76* | 54 ³ 65 ⁴ | Medium | |
| 0.10* | 93 | Medium | |
| 0.07* | 81–88 ¹ 69–86 ² | Medium | |
| 0.06* | 89–96 ¹ 81–95 ² | | |
| 0.43* | – | Medium | |
| 0.04/0.04* | 92*/92 ^{1,*} | Medium | For both observers, specificity is significantly higher in the Gd-BOPTA group which also visualised significantly more segments below the knee |
| 0.14* | – | Medium | Mean from 3 observers |

The table continues on the next page

► **Table 3.2.6B** continued

| Author Year, reference Category/Country | Cut-off level | PPV (%) | NPV (%) | Positive LR* |
|--|-------------------------------------|----------------|----------------|-------------------------|
| Swan et al 2002 [28] University hospital/USA | Significant stenosis | – | – | 8.6* |
| | Occlusion | | | 34* |
| Winterer et al 1999 [29] University hospital/Germany | Significant stenosis | 60* | 99* | 21 |
| | Occlusion | 95* | 98* | 91 |
| Huber et al 1997 [20] University hospital/ Non-university hospital/USA | | – | – | 5.1 |
| | | | | |
| Baum et al 1995 [3] University hospital/ Non-university hospital/ USA (multicentre study, 6 centra) | Significant stenosis + occlusion | 805 | 856 | 5.1 |
| | Occlusion | 895 | 766 | 4.5 |
| Snidow et al 1995 [22] University hospital/USA | Significant stenosis + occlusion | 79* | 97* | 10.2 |
| | | | | |

* Calculated from reported data in article.

¹ On-site: Images evaluated at the hospital where the examinations were performed (available clinical information and other diagnostic information).

² Off-site: Images evaluated at the main study centre (clinical and other diagnostic information not available).

³ CI for each individual segment level specified in the original article.

⁴ Respective values for Gd-BOPTA (gadobenate dimeglumine) respective Gd-DOTA (gadoterate meglumine) evaluated vs. DSA by observer 1.

⁵ Sensitivity defined as identification of patent not significantly stenosed vessels.

⁶ Specificity defined as identification of significantly stenosed or occluded vessels.

– = No information; CA = Conventional arteriography; Gd-BOPTA = Gadobenate dimeglumine; LR = Likelihood ratio; MRA = Magnetic resonance arteriography

| Negative LR* | Accuracy (%) | Study quality and relevance | Comments |
|---------------------|---------------------|------------------------------------|---|
| 0.34* 0.33* | – | Medium | Sensitivity and specificity significantly ($p < 0.05$) lower below the knee |
| 0.17* 0.09* | 95* 97* | Medium | |
| 0.54* | 68 | Medium | Values for reviewer A. Corresponding values for pre-operative arteriography (compared with intra-operative angiography): Sensitivity: 0.69, specificity 0.86, accuracy 0.78. MRA depicted vessel on the foot poorly. Crural vessels were about equal for MRA vs arteriography |
| 0.21* 0.19* | – | High | Diagnostic accuracy significantly lower for pedal segments ($p < 0.001$) for both MRA and pre-operative angiography. MRA superior to CA in identifying patent vessels. CA superior to MRA in identifying non-stenosed vessels. Multivariate logistic regression performed |
| 0.09* | 91* | Medium | Best accuracy values in the crural arteries |

Table 3.2.7 MRA – Outcome of management studies.

| Author Year, reference Category/ Country | Type of manage- ment study | MRA technique | Number of exam- ined patients | Number of excluded patients |
|--|---|--|--|--|
| Hingorani et al 2004 [18] Non-university hospital/USA | Treatment plans based on MRA compared with conventional arteriography | 3D-gd from infrarenal aorta to crural arteries 2D-TOF below the ankle | 61 | 154/215 |
| Vavrik et al 2004 [17] Non-university hospi- tal/Austria | Treatment plans based only on imaging was compared. MRA vs DSA | 3D-gd Bolus tracking | 48 | 2/50 |
| Steffens et al 2003 [27] University hospital/ Germany | Treatment plans based on MRA and conven- tional arteriography compared | 3D-gd Bolus tracking | 50 | – |
| Quinn et al 1998, [31] Non-university hospi- tal/University hospi- tal/USA | Agreement between treatment plans based on MRA and DSA was analysed by means of kappa values between observers and between modalities | 3D-gd in distal abdominal aorta and iliac arteries. 2D-TOF in femoral artery – pedal arteries | 57 | 167/224 |

| Anatomic region examined | Outcome | Study quality and relevance | Comments |
|---|--|------------------------------------|--|
| Infrarenal aorta – pedal arteries | Disagreements between conventional arteriography and MRA regarding presence of significant stenoses or occlusion were found in iliac, femoro-popliteal and tibial segments in 10%, 26% and 42% respectively. In 62% of these it resulted in a changed procedure | Medium | Disagreement more frequent in distal vessel segments compared with proximal segments MRA could not fully replace DSA |
| Common iliac arteries – crural arteries | In 17% MRA overestimated lesions indicating unnecessary PTA. In 6.3% MRA required additional DSA for decision. In 77% conventional arteriography could have been withheld safely without any therapeutic consequences | Medium | |
| Infrarenal aorta – crural arteries | 46% of the 50 patients were identically assessed, ie identical treatment plans. In 32% of patients at least one vessel was overestimated and in 10% at least one vessel underestimated. In 12% both over and underestimations occurred. This would have resulted in that one necessary treatment would not have been carried out in a patient with a false negative MRA. In two patients false positive results would have resulted in two unnecessary PTA. Thus, MRA treatment plans agreed with arteriography in 94% | Medium | |
| Distal abdominal aorta – pedal arteries | Kappa value for interobserver agreement of treatment plans was 0.51 if based on MRA and 0.78 if based on conventional arteriography. Kappa value between treatment plans (based on conventional arteriography vs MRA) was 0.90 for the most experienced observer (0.43 for the least experienced observer) | Medium | Interobserver agreement for the 2 most experienced observers |

The table continues on the next page

Table 3.2.7 *continued*

| Author Year, reference Category/ Country | Type of manage- ment study | MRA technique | Number of exam- ined patients | Number of excluded patients |
|--|--|---|--|--|
| Cambria et al 1997 [4] University hospi- tal/Non-university hospital/USA | Independent treat- ment plans based on MRA and conventional arteriography were compared with actual treatment based on all diagnostic information available incl MRA | 2D-TOF and in 37% of patients 3D-gd of the pelvic arteries due to artifacts | 79 | 370/449 |
| Huber et al 1997 [20] University hospital/ Non-university hospital/USA | Treatment plans based on pre-operative MRA resp conventional arteriography were compared with actual surgical procedure performed based on intra-operative arte- riography | 2D-TOF | 49 | 0 |
| Hoch et al 1996 [19] University hospital/ USA | Treatment plans based on pre-operative MRA or conventional arteriography were compared with actual procedure performed | 2D-TOF | 45 | 0 |

| Anatomic region examined | Outcome | Study quality and relevance | Comments |
|--|--|------------------------------------|---|
| Common iliac arteries – pedal arteries | Agreement between actual treatment (reference standard) and MRA-treatment plan (also based on clinical data) was 85%. Agreement for treatment plan based on conventional arteriography (and clinical data) was 87%. Lack of agreement was not statistically associated with grade of ischemia, single- or multi segmental disease or type of procedure | Medium | |
| Popliteal arteries – pedal arteries | Conventional arteriography and MRA were equally effective in predicting optimal operative plans as determined from intra-operative arteriography, 79% vs 75% concordance ($p=0.79$). The combination of pre-operative MRA and intra-operative arteriography would have resulted in the optimal operative plan in 96% while pre-operative arteriography combined with intra-operative arteriography would have resulted in an optimal operative plan in 100% ($p=0.50$) | Medium | Conventional arteriography better than MRA in visualizing patent pedal vessel (<50% stenosis) |
| Common femoral arteries – pedal arteries | Agreement between treatment plans based on MRA vs conventional arteriography was 90%. MRA was regarded as sufficient (together with clinical parameters) for a treatment plan in 94% of the extremities (confidence). MRA identified focal stenoses amenable to PTA in 94.7% of the limbs that ultimately underwent PTA | Medium | Interpretation of MRA vs conventional arteriography correlated in 89.5% of totally 352 arterial segments regarding >50% stenosis + occlusion. Disagreement occurred in 13.8% of infra geniculate segments compared to 5.6% of suprageniculate vessels |

The table continues on the next page

Table 3.2.7 *continued*

| Author Year, reference Category/ Country | Type of manage- ment study | MRA technique | Number of exa- mined patients | Number of excluded patients |
|---|---|----------------------|--|--|
| Baum et al 1995 [3] University hospital/ Non-university hospital/USA (multi- centre study, 6 centra) | Impact of addition of MRA on conventional arteriography based treatment plan | 2D-TOF | 118 | 37/155 |
| Carpenter et al 1992 [32] University hospital/ USA | Treatment plans based on either conventional arteriography or MRA were compared to intra-operative fin- dings including arterio- graphy and postbypass arteriography | 2D-TOF | 51 | 0 |

– = No information; 2D-TOF = Two dimensional time-of-flight sequence; 3D-gd = Three dimensional gadolinium contrast sequence; DSA = Digital subtraction arteriography; MRA = Magnetic resonance arteriography; PTA = Percutaneous transluminal angioplasty

| Anatomic region examined | Outcome | Study quality and relevance | Comments |
|-------------------------------------|---|------------------------------------|--|
| Popliteal arteries – pedal arteries | 87% (103/118 patients) of treatment plans were identical whether based on conventional arteriography alone or conventional arteriography + MRA. In the 15 patients for whom the MRA changed the treatment plan the revised and improved plan was followed in 11 of the actual treatment procedures | High | All treatment plans made use of all available non-radiological information. MRA revealed better run-off alternatives in 11 patients compared to conventional arteriography |
| Popliteal arteries – pedal arteries | In 52% MRA and conventional arteriography were identical regarding patency identification. In 48% MRA identified patent vessels not seen by conventional arteriography. MRA did not miss any patent segments. Treatment plans were identical in 78% of the patients. In 18% MRA identified patent run-off vessels in contrast to conventional arteriography, resulting in successful bypass operation. In 4% MRA visualized better run-off alternatives | Medium | The more distal – the more patent vessels identified by MRA compare to conventional arteriography (a popliteal 13% more, in crural segments 49% more) |

Table 3.2.8 MRA – Interobserver agreement.

| Author Year, reference Category/ Country | Number of exa- mined patients | Number of obser- vers | Prevalence (>50% stenosis including occlu- sion) | Interobserver variability MRA All levels (kappa value) |
|--|--|--------------------------------------|--|---|
| Herborn et al 2004 [25] University hospital/ Non-university hospital/ Germany | 51 | 2 | 25% | 0.82 |
| Vavrik et al 2004 [17] Non-university hospital/ Austria | 48 | 2 | Aorto-iliac 7% Femoro-popliteal 26% Crural 31% | – |
| Hentsch et al 2003 [24] University hospital/ Non-university hospital/ Germany etc (multicentre study) | 182 | 3 | – | 0.79 |
| Klein et al 2003 [26] University hospital/ The Netherlands | 72 | 2 | 23% | 0.39–0.60 |
| Steffens et al 2003 [27] University hospital/ Germany | 50 | 2 | 11% | 0.96 |
| Wytenbach et al 2003 [30] Non-university hospital/ Switzerland | 56 | 2 | 16% Gd-BOPTA ¹ 21% Gd-DOTA ¹ | 0.78+/-0.03 (Gd-BOPTA) /0.82+/-0.02 (Gd-DOTA) (ns) |

| Interobserver variability MRA Infrarenal aorta-iliac level (kappa value) | Interobserver variability MRA Femoro-popliteal level (kappa value) | Interobserver variability MRA Crural-feet level (kappa value) | Interobserver variability DSA (kappa value) | Anatomic level |
|---|---|--|---|--|
| – | – | – | – | Supra-renal aorta artery – crural arteries |
| 0.98 | 0.95 | 0.96 | Aorto-iliac 0.96 Femoropopliteal 0.81 Crural 0.87 | Common iliac arteries – crural arteries |
| – | – | – | – | Iliac arteries – crural arteries |
| 0.60 | 0.57 | 0.39 | – | Infrarenal aorta – crural arteries |
| – | – | – | – | Infrarenal aorta – crural arteries |
| 0.74+/-0.05 (Gd-BOPTA) 0.81+/-0.05 (Gd-DOTA) (ns) | 0.74+/-0.05 (Gd-BOPTA) 0.81+/-0.04 (Gd-DOTA) (ns) | 0.82+/-0.04 (Gd-BOPTA) 0.79+/-0.04 Gd-DOTA (ns) | – | Infrarenal aorta – crural arteries |

The table continues on the next page

Table 3.2.8 continued

| Author Year, reference Category/ Country | Number of exa- mined patients | Number of obser- vers | Prevalence (>50% stenosis including occlu- sion) | Interobserver variability MRA All levels (kappa value) |
|--|--|--------------------------------------|--|---|
| Nchimi et al 2002 [15] Non-university hospital/ Belgium | 49 | 3 | 24% | 0.80 ² (0.78–0.82) |
| Swan et al 2002 [28] University hospital/USA | 69 | 2 | – | >50% stenosis: 0.68 Occlusion: 0.76 |
| Steffens et al 1999 [23] University hospital/Germany | 50 | 2 | 11% | 0.93 |
| Quinn et al 1998 [31] Non-university hospital/ University hospital/USA | 57 | 4 | 37% | 0.58–0.95 ² |
| Huber et al 1997 [20] University hospital/ Non-university hospital/USA | 49 | 2 | – | 0.49 |
| Snidow et al 1996 [21] University hospital/ Non-university hospital/USA | 50 | 2 | – | 0.70 |

¹ Reported for observer 1.

² Values cited for the most experienced observers. Intra observer variability correlated with experience of the observers.

³ Values cited for observer A and B.

– = No information; DSA = Subtraction arteriography; CI = Confidence interval; Gd-BOPTA = Gadobenate dimeglumine; Gd-DOTA = Gadoterate meglumine; DSA = Digital subtraction arteriography; MRA = Magnetic resonance arteriography; ns = Not significant

| Interobserver variability MRA Infrarenal aorta-iliac level (kappa value) | Interobserver variability MRA Femoro-popliteal level (kappa value) | Interobserver variability MRA Crural-feet level (kappa value) | Inter observer variability DSA (kappa value) | Anatomic level |
|---|---|--|---|--|
| – | – | – | – | Renal arteries – crural arteries |
| – | – | – | >50% stenosis: 0.74 Occlusion: 0.83 | Infrarenal aorta – proximal feet |
| – | – | – | – | Distal aorta – popliteal artery |
| 0.53–0.82 ³ | 0.66–0.82 ³ | 0.48–0.95 ³ | 0.76–1.0 ³ | Distal aorta – pedal arteries |
| – | – | 0.49 | 0.52 | Popliteal artery – pedal arteries |
| – | – | – | 0.894 | Iliac arteries + common femoral arteries |

Referenser

Förteckning/referenslista över exkluderade studier och studier med låga bevisvärden finns redovisade i Bilaga 1, www.sbu.se/benartar.

1. Ergun I, Keven K, Uruc I, Ekmekci Y, Canbakan B, Erden I, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:697-700.
2. Sam AD, 2nd, Morasch MD, Collins J, Song G, Chen R, Pereles FS. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg* 2003;38:313-8.
3. Baum RA, Rutter CM, Sunshine JH, Blebea JS, Blebea J, Carpenter JP, et al. Multicenter trial to evaluate vascular magnetic resonance angiography of the lower extremity. American College of Radiology Rapid Technology Assessment Group. *JAMA* 1995;274:875-80.
4. Cambria RP, Kaufman JA, L'Italien GJ, Gertler JP, LaMuraglia GM, Brewster DC, et al. Magnetic resonance angiography in the management of lower extremity arterial occlusive disease: a prospective study. *J Vasc Surg* 1997;25:380-9.
5. Prince MR. Gadolinium-enhanced MR aortography. *Radiology* 1994;191:155-64.
6. Prince MR, Narasimham DL, Stanley JC, Chenevert TL, Williams DM, Marx MV, et al. Breath-hold gadolinium-enhanced MR angiography of the abdominal aorta and its major branches. *Radiology* 1995;197:785-92.
7. Snidow JJ, Aisen AM, Harris VJ, Trerotola SO, Johnson MS, Sawchuk AP, et al. Iliac artery MR angiography: comparison of three-dimensional gadolinium-enhanced and two-dimensional time-of-flight techniques. *Radiology* 1995;196:371-8.
8. Perreault P, Edelman MA, Baum RA, Yucel EK, Weisskoff RM, Shamsi K, et al. MR angiography with gadofosveset trisodium for peripheral vascular disease: phase II trial. *Radiology* 2003;229:811-20.
9. Eklof H, Smedby O, Ljungman C, Karacagil S, Bergqvist D, Ahlstrom H. 2D inflow MR angiography in severe chronic leg ischemia. *Acta Radiol* 1998;39:663-8.
10. Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HC, van Engelshoven JM. Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology* 2000;217:105-14.
11. Hany TF, Schmidt M, Davis CP, Gohde SC, Debatin JF. Diagnostic impact of four postprocessing techniques in evaluating contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:907-12.
12. Carpenter JP, Owen RS, Holland GA, Baum RA, Barker CF, Perloff LJ, et al. Magnetic resonance angiography of the aorta, iliac, and femoral arteries. *Surgery* 1994;116:17-23.
13. Currie IC, Jones AJ, Wakeley CJ, Tennant WG, Wilson YG, Baird RN, et al. Non-invasive aortoiliac assessment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;9:24-8.
14. Owen RS, Carpenter JP, Baum RA, Perloff LJ, Cope C. Magnetic resonance imaging of angiographically occult runoff

- vessels in peripheral arterial occlusive disease. *N Engl J Med* 1992;326:1577-81.
15. Nchimi A, Brisbois D, Donkers E, Biquet JF, Saive C, Jadot A, et al. [MR aortofemorography versus DSA: prospective evaluation]. *JBR-BTR* 2002; 85:246-51.
 16. Steffens JC, Link J, Muller-Hulsbeck S, Freund M, Brinkmann G, Heller M. Cardiac-gated two-dimensional phase-contrast MR angiography of lower extremity occlusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:749-54.
 17. Vavrik J, Rohrmoser GM, Madani B, Ersek M, Tscholakoff D, Bucek RA. Comparison of MR angiography versus digital subtraction angiography as a basis for planning treatment of lower limb occlusive disease. *J Endovasc Ther* 2004;11:294-301.
 18. Hingorani A, Ascher E, Markevich N, Kallakuri S, Hou A, Schutzer R, et al. Magnetic resonance angiography versus duplex arteriography in patients undergoing lower extremity revascularization: which is the best replacement for contrast arteriography? *J Vasc Surg* 2004;39:717-22.
 19. Hoch JR, Tullis MJ, Kennell TW, McDermott J, Acher CW, Turnipseed WD. Use of magnetic resonance angiography for the preoperative evaluation of patients with infrainguinal arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 1996;23:792-800; discussion 801.
 20. Huber TS, Back MR, Ballinger RJ, Culp WC, Flynn TC, Kubilis PS, et al. Utility of magnetic resonance arteriography for distal lower extremity revascularization. *J Vasc Surg* 1997;26:415-23; discussion 423-4.
 21. Snidow JJ, Harris VJ, Johnson MS, Cikrit DF, Lalka SG, Sawchuk AP, et al. Iliac artery evaluation with two-dimensional time-of-flight MR angiography: update. *J Vasc Interv Radiol* 1996;7:213-20.
 22. Snidow JJ, Harris VJ, Trerotola SO, Cikrit DF, Lalka SG, Buckwalter KA, et al. Interpretations and treatment decisions based on MR angiography versus conventional arteriography in symptomatic lower extremity ischemia. *J Vasc Interv Radiol* 1995;6:595-603.
 23. Steffens JC, Link J, Schwarzenberg H, Mueller-Huelsbeck S, Brinkmann G, Heller M. Lower extremity occlusive disease: diagnostic imaging with a combination of cardiac-gated 2D phase-contrast and cardiac-gated 2D time-of-flight MRA. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:7-12.
 24. Hentsch A, Aschauer MA, Balzer JO, Brossmann J, Busch HP, Davis K, et al. Gadobutrol-enhanced moving-table magnetic resonance angiography in patients with peripheral vascular disease: a prospective, multi-centre blinded comparison with digital subtraction angiography. *Eur Radiol* 2003;13:2103-14.
 25. Herborn CU, Goyen M, Quick HH, Bosk S, Massing S, Kroeger K, et al. Whole-body 3D MR angiography of patients with peripheral arterial occlusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1427-34.
 26. Klein WM, Schlejen PM, Eikelboom BC, van der Graaf Y, Mali WP. MR angiography of the lower extremities with a moving-bed infusion-tracking technique. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003;26:1-8.
 27. Steffens JC, Schafer FK, Oberscheid B, Link J, Jahnke T, Heller M, et al. Bolus-

- chasing contrast-enhanced 3D MRA of the lower extremity. Comparison with intraarterial DSA. *Acta Radiol* 2003;44:185-92.
28. Swan JS, Carroll TJ, Kennell TW, Heisey DM, Korosec FR, Frayne R, et al. Time-resolved three-dimensional contrast-enhanced MR angiography of the peripheral vessels. *Radiology* 2002;225:43-52.
29. Winterer JT, Laubenberger J, Scheffler K, Neumann K, Bayraktarli YR, Allmann KH, et al. Contrast-enhanced subtraction MR angiography in occlusive disease of the pelvic and lower limb arteries: results of a prospective intraindividual comparative study with digital subtraction angiography in 76 patients. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:583-9.
30. Wyttenbach R, Gianella S, Alerci M, Bragheti A, Cozzi L, Gallino A. Prospective blinded evaluation of Gd-DOTA-versus Gd-BOPTA-enhanced peripheral MR angiography, as compared with digital subtraction angiography. *Radiology* 2003;227:261-9.
31. Quinn SF, Sheley RC, Semonsen KG, Leonardo VJ, Kojima K, Szumowski J. Aortic and lower-extremity arterial disease: evaluation with MR angiography versus conventional angiography. *Radiology* 1998;206:693-701.
32. Carpenter JP, Owen RS, Baum RA, Cope C, Barker CF, Berkowitz HD, et al. Magnetic resonance angiography of peripheral runoff vessels. *J Vasc Surg* 1992;16:807-13; discussion 813-5.
33. Kaufman JA, McCarter D, Geller SC, Waltman AC. Two-dimensional time-of-flight MR angiography of the lower extremities: artifacts and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:129-35.
34. Unger EC, Schilling JD, Awad AN, McIntyre KE, Yoshino MT, Pond GD, et al. MR angiography of the foot and ankle. *J Magn Reson Imaging* 1995;5:1-5.
35. Porter J, Taylor L. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1994.
36. Loewe C. Peripheral MR angiography. *Semin Ultrasound CT MR* 2003;24:280-315.
37. Dorweiler B, Neufang A, Kreitner KF, Schmiedt W, Oelert H. Magnetic resonance angiography unmasks reliable target vessels for pedal bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 2002;35:766-72.
38. Lapeyre M, Kobeiter H, Desgranges P, Rahmouni A, Becquemin JP, Luciani A. Assessment of critical limb ischemia in patients with diabetes: comparison of MR angiography and digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:1641-50.
39. Hernandez-Hoyos M, Orkisz M, Puech P, Mansard-Desbleds C, Douek P, Magnin IE. Computer-assisted analysis of three-dimensional MR angiograms. *Radiographics* 2002;22:421-36.
40. Leyendecker JR, Johnson SP, Diffin DC, Elsass K, Bifano SL. Time-of-flight MR arteriography of below-knee arteries with maximum-intensity-projection reconstruction: is interpretation of the axial source images helpful? *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1145-9.
41. Hilfiker PR, Quick HH, Debatin JF. Plain and covered stent-grafts: in vitro evaluation of characteristics at three-dimensional MR angiography. *Radiology* 1999;211:693-7.

42. Juergens KU, Tombach B, Reimer P, Vestring T, Heindel W. Three-dimensional contrast-enhanced MR angiography of endovascular covered stents in patients with peripheral arterial occlusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1299-303.

3.3 Datortomografisk arteriografi (DTA)

Slutsatser

Diagnostiskt värde vid jämförelse med konventionell arteriografi

- DTA har en likvärdig diagnostisk säkerhet (sensitivitet och specificitet ≥ 80 procent) jämfört med konventionell arteriografi när det gäller att utesluta eller bekräfta hemodynamiskt betydelsefulla stenoser (≥ 50 procent diameterreduktion) eller ocklusioner i samtliga nivåer från bukaorta till underbens-/fotartärer (Evidensstyrka 2).

Behandlingsstrategi

- DTA som underlag för val av behandlingsstrategi vid benartärsjukdom ger väsentligen samma säkerhet som konventionell arteriografi (≥ 80 procent överensstämmelse alternativt kappavärde $> 0,6$) (Evidensstyrka 2).

Introduktion

De senaste årens utveckling av datortomografiteknik (datortomografisk arteriografi) har skapat förutsättningar för en minimalinvasiv diagnostik av artärsystemet – DTA. En intravenöst given kontrastdos kan avbildas under sin förstapassage genom artärerna då dess koncentration i blodet är som högst. Just egenskapen att kontrastmedlet ges intravenöst gör att metoden kan betraktas som minimalinvasiv i motsats till konventionell arteriografi som förutsätter arteriell punktion. Det senare är förknippat med allvarliga komplikationer i 1–3 procent av fallen och i upp till cirka 7 procent förekommer lokala komplikationer i form av kärldissektion, pseudoanerysm, hematom och trombos [1,2].

Eftersom datortomografer finns tillgängliga på alla akutsjukhus och ingår i ordinarie jourverksamhet finns potential att bedriva arteriell diagnostik snabbare och praktiskt enklare än vad som brukar vara fallet med konventionell arteriografi. Andra potentiella fördelar är lägre kostnader, mindre obehag för patienten samt mindre strålexponering jämfört med konventionell arteriografi [3].

För att etablera en ny modalitet krävs dock att den diagnostiska säkerheten utvärderas. Syftet med en arteriografisk undersökning av de nedre extremiteterna är att bestämma lokalisering, etiologi och svårighetsgrad av kärlförändringar, samt att utvärdera kvaliteten på distalt belägna kärl som kan tjäna som mottagarkärl för rekonstruktioner. Dessa faktorer ligger sedan till grund för en behandlingsplan. Beslut måste fattas om kärlförträngningarna bäst lämpar sig för konservativ behandling, endovaskulär teknik eller för behandling med öppen kirurgi.

Allmän beskrivning av DTA-teknik

Med datortomografen framställs skiktformiga röntgenbilder genom att ett roterande röntgenrör utsänder ett spaltformigt strålknippe vilket får passera ett plan i kroppen. Medan röntgenröret roterar kring undersökningsplanet, registreras de strålar som passerar kroppen av detektorer på motstående sida i varje riktning. Dessa mäter strålabsoptionen, dvs hur mycket röntgenstrålarna dämpats (attenuerats) på sin väg genom vävnaderna. Genom att beräkna attenueringen för varje givet läge av röntgenröret kan skiktplanet i kroppen med datorns hjälp delas upp i små volymenheter, så kallade voxlar. Voxlarnas tjocklek representerar det undersökta skiktets tjocklek. Denna bestäms av strålnippets bredd, så kallad kollimering. Eftersom olika vävnader har olika förmåga att dämpa röntgenstrålarna kommer varje voxel beroende på sin lokalisering i skiktplanet, genom omfattande matematisk bearbetning, att erhålla ett visst attenueringsvärde som representerar en viss svärtningsgrad. Härigenom kommer voxlarna att bygga upp en matris (rutnät) av punkter, så kallade pixlar med olika gråskala. Dessa i sin tur skapar en bild av skiktet på en TV-skärm. Graden av svärta blir låg för täta vävnader, såsom ben som kommer att avbildas i vitt, medan t ex fett som absorberar färre strålar (släpper igenom mer röntgenstrålar) kommer att framstå som mörkt/svart. Kontrasten mellan organen i en röntgenbild bygger alltså på vävnadernas olika förmåga att attenuera röntgenstrålar. Graden av attenuering benämns HU, "Hounsfield units" (efter en av de två Nobelprisbelönade (1979) uppfinnarna av datortomografin, Godfrey N Hounsfield och Allan MacLeod Cormack).

Ursprungligen avbildades ett parti av kroppen skikt för skikt vilket var tidskrävande. Genom att låta undersökningsbordet kontinuerligt

förflytta sig med samtidig rotation av röntgenrör och detektorenhet erhålls en spiralformig snittföring. Denna så kallade spiralteknik ger en betydande tidsvinst för undersökningen och började komma i bruk år 1991 [4]. Begränsande är dock att vid för hög hastighet på bordsförflyttningen blir spiralen så gles att upplösningen i bilden blir lidande, små detaljer går förlorade. Detsamma gäller om man ökar snittjockleken. Förhållandet mellan bordsförflyttning och skiktjocklek benämns ”pitch” och definieras enligt International Electrotechnical Commission (IEC02): bordsförflyttning per rotationsvarv dividerat med nominell kollimeringsbredd (i datortomografens isocenter).

År 1998 introducerades datortomografer med så kallade multidetektor-system (engelska = ”multi-slice”- eller ”multidetector CT”) [5]. Genom att bygga upp flera rader av röntgendetektorer kan man avbilda flera snitt under samma rotation. År 1998 började datortomografer med fyra detektorrader användas och de senaste årens utveckling har gjort att upp till 64 detektorrader finns kommersiellt tillgängligt. Med denna teknik är datortomografens hastighet inte längre en begränsande faktor, dynamiska förlopp såsom kontrastfyllnad av artärer kan fångas med hög upplösning. Just kombinationen av spiralteknik med tunn kollimering och multipla detektorer gör att man kan avbilda t ex infrarenala buk-aorta och bäcken-benartärer på kort tid med bibehållen hög upplösning i kroppens längsriktning (z-axel) då kontrastmedel passerar under en begränsad tid.

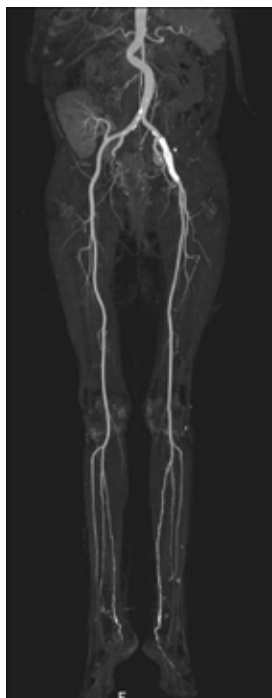
För att reducera strålningsbelastningen kan lågdosprogram användas där mAs (milliamperesekund) reduceras med bibehållen bildkvalitet [6].

Kontrastmedel

För att tillräcklig kontrast mellan artärerna och omgivande vävnad (cirka 250 HU; Hounsfield unit) ska erhållas eftersträvas en kontrastmedelskoncentration i kärnen som är tillräckligt hög under hela undersökningstiden. Eftersom cirkulationshastigheten i blodkärlen varierar mellan olika personer bör koordinationen mellan tillförsel av kontrast och bildtagning utformas individuellt. Antingen ges en liten testdos där tiden mellan injektion och maxkoncentration under första passagen i artärerna registreras av datortomografen, vilket anger fördröjningen

mellan kontrastinjektion och bildtagning. En annan teknik är att låta datortomografen kontinuerligt läsa av kontrasttäteten i ett kärlparti, t ex bukaorta, och börja bildtagningen automatiskt när kärlet fått ett visst HU-värde. Det finns även datortomografiprogram som utifrån den individuella uppladdningskurvan av en testdos anger såväl fördröjning som lämplig infusionshastighet av kontrasten. Bifasisk kontrastinfusion har visat sig kunna ge en platå-artad arteriell uppladdning vilket optimerar förhållandet mellan kontrastmedelskoncentration och tid [7].

Kontrastmedelsmängden kan i viss mån anpassas till patientens kroppsvolym. Koncentrationen av kontrastmedlet som används är ofta hög, mellan 300–400 mg I/ml och volymen är vanligtvis mellan 120–160 ml. Avslutningsvis flushas den sista kontrasten in med koksaldos. Detta innebär att man måste ta hänsyn till kontrastmedlets potentiellt nefrotoxiska effekt hos patienter med måttligt–kraftigt nedsatt glomerulär filtration (GFR <60 ml/minut). Speciellt då nedsatt njurfunktion föreligger i kombination med diabetes mellitus, dehydrering, hypotension, hjärtinsufficiens (NYHA III/V) etc, måste risk vägas mot nytta, preventiva åtgärder sättas in och man bör överväga användning av alternativa metoder (ultraljud och MRA) (www.sfmr.se; Nationella riktlinjer för jodkontrastmedel).



Risken för kontrastmedelsinducerad nefropati kan skattas genom att jämföra den tänkta kontrastmedelsdosen i gram jod med absolut GFR uttryckt i ml/min, så kallad gram joddos/GFR

Figur 3.3.1 DT-arteriografisk bild av bukaorta, bäcken-, lår-, och underbens-/fotartärer. Med multi-detektortechnik kan hela kärlavsnittet avbildas under kontrastens artärfas. Bilden är framställd med MIP-teknik från axiella källbilder (se Faktaruta 3.3.1). I vänster a iliaca externa ses ett stent. En transplanterad njure är kopplad till höger a iliaca externa. Man noterar också spridda förkalkningar i bäckenkärlen.

ratio som bör vara <1 [8]. GFR kan lätt skattas med hjälp av Cockcroft-Gaults formel som baseras på plasmakreatinin, ålder, kön och kroppsvikt [9]. Bästa skattningen av GFR får man om viktfaktorn baseras på den lägsta viktparametern av idealvikt (baseras på längd) eller aktuell vikt [10] enligt ett enkelt datorprogram (OmniVis som tillhandahålls av GE Healthcare).

Bildframställning och bildbearbetning

Med spiralteknik kan alltså ett parti av kroppen avbildas under kontrastbolusdosens första passage genom artärträdet. Snittjockleken bidrar till den spatiella upplösningen medan bordsförflyttningen bestämmer hur långt parti som kan undersökas på en viss tid. Lång undersökningstid medför att kontrasten hinner tunnas ut och så småningom kontrastfylls vensystemet, vilket skymmer artärerna. Risk för rörelseartefakter ökar med ökande undersökningstid. En undersökning av nedre extremiteternas cirkulation omfattar infrarenala bukaorta ned till fötterna, en sträcka på cirka 120 cm. Med singeldetektorutrustning blir det av ovan nämnda skäl inte möjligt att avbilda hela området. Med multidetektorteknik kan däremot kollimeringen (snittjockleken) hållas låg (0,75–2,5 mm) med samtidig bordsförflyttning som tillåter undersökning av hela artärträdet på 40–50 sekunder [3,11] vilket täcker kontrastens artärfas.

Då den rekonstruerade snittjockleken kan hållas så tunn kan man få nära nog isotropa voxlar (kubiska) vilket ger förutsättning för en tredimensionell bildbearbetning, där man kan granska kärlträdet från valfri projektion med samma höga upplösning som i det ursprungliga axialplanet. Dock kan även tredimensionella modeller skapas (så kallad "volume rendering"), men den rent diagnostiska nyttan med dessa är begränsad. En sammanfattning av olika bildrekonstruktionsmetoder finns i Faktaruta 3.3.1.

Utvärdering av bilderna sker vid en arbetsstation där man kan granska såväl de grundläggande axiala snitten (källbilderna) som rekonstruktioner interaktivt. De flera hundratals snitt som erhålls vid undersökningen bläddras igenom parallellt med granskning av 3D-rekonstruktioner i realtid med så kallad cineteknik. Källbilderna bör alltså ingå i analysen

vilket skärper diagnostiken [12,13]. Vanligast är att man rekonstruerar en bild av kärlträdet som till stora delar simulerar konventionella arteriografiska bilder med MIP-teknik, men även andra kompletterande rekonstruktionstekniker förekommer (MPR, CPR, SSD, VRT, STVR, se Faktaruta 3.3.1).

Bildtolkning – bedömning

Vid granskning av DTA värderas lesioner dels avseende etiologi och utbredning, dels avseende stenosgrad och ocklusion. Stenosgraden är avgörande för om en lesion ska uppfattas som signifikant, dvs om den bidrar till en flödesnedsättning som bidrar till patientens ischemi. Det vanligaste sättet är att antingen med ögats hjälp skatta eller med hjälp av direkt mätning relatera stenosen till närmast belägna, normalvida kärllparti. Gränsen för signifikant stenos brukar i allmänhet sättas till ≥ 50 procent (reduktion av kärldiametern) men även högre stenosgrader förekommer som tröskelvärde. I några av de granskade studierna avstår man från att ange en specifik gräns för signifikant nivå och indelar i stället lesionerna i olika intervaller, t ex 1–25 procent, 26–50 procent, 51–75 procent och så vidare. I de fall dessa resultat redovisats i tabellen har vi räknat ut värden för sensitivitet och specificitet för ≥ 50 procent som gräns. Eventuella avvikelser från detta anges i respektive tabell.

Ocklusion definieras som frånvaro av kontrastfyllnad. I flera studier redovisas sensitivitets- och specificitetsvärden för signifikant stenos och ocklusion kombinerat medan andra studier anger värden för signifikant stenos och ocklusion separat. Detta är angivet i tabellerna (se Tabell 3.3.3–3.3.6).

Faktorer såsom rikligt med kärnkalk och bristande koordination mellan bildtagning och kontrastflöde kan bidra till svårigheter i bedömningen av DTA. Låg hjärtminutolyt i kombination med snabb datortomograf (dvs moderna multidektorer-DT) kan göra att kontrastmedlet ”körs ifrån”. Möjligen kan problemen med kärnkalk lösas i framtiden med hjälp av subtraktionstekniker som bygger på så kallad ”dual-energy”.

Faktaruta 3.3.1 Bildrekonstruktionsmetoder.

Curved planar reformation (CPR) – Ett snittplan kan rekonstrueras utifrån en kurverad struktur såsom ett slingrigt kärl. Med datorbearbetning "rätas" kärlet ut och man kan granska hela förloppet från en projektion.

Kollinering – Strålknipps bredd mitt i patienten. För multidetektor-DT anger den så kallade nominella kollineringen antalet detektorkanaler x bredden som varje enskild kanal täcker i centrum på patienten. T ex $16 \times 1,5 \text{ mm} = 24 \text{ mm}$ nominell kollinering.

Källbilder – Tunna tvärsnittsbilder som erhålls vid den datortomografiska bildtagningen. Dessa är ett värdefullt komplement till rekonstruerade bilder.

Maximum intensity projection (MIP) – Framställning av bilder i valfritt snittplan med valfri snittjocklek där bildelementen (voxelerna) med de högsta täthetsvärdena projiceras i bilden. Speciellt lämplig för återgivning av kärl pga sin förmåga att ge arteriografiliknande bilder.

Multiplanar reformation (MPR) – Framställning av bilder i ett valfritt snittplan och med valfri snittjocklek inom den undersökta volymen.

Rekonstruerad snittjocklek – Den tjocklek som givits de av datorn framräknade axiala bilderna.

Semitransparent volume rendering (STVR) – Strukturer med en viss täthet (attenuering) i en 3-dimensionell kärlrekonstruktion framställs som halvt genomskinlig, t ex förkalkade plack eller kontrastfyllt lumen.

Surface shaded display (SSD) – Bildrekonstruktion där objektet erhåller en virtuellt skapad yta vilket skapar en tredimensionell karaktär.

Volume rendering technique (VRT) – Bilder med tredimensionell karaktär skapas ur bildvolymen genom att valfria intervall av Hounsfield-skalan väljs ut, som representerar de olika organen. Genom att olika täthetsvärden (attenuering) tilldelas olika färger och/eller opacitet kan anatomin framställas i färg och med valfri opacitet. Bra metod att framställa kärlanatomi.

Systematisk litteraturgenomgång

Frågeställningar

- Vilken diagnostisk säkerhet har DTA för upptäckt av aterosklerotiska lesioner i nedre extremiteternas artärer? Med diagnostisk säkerhet avses metodens sensitivitet och specificitet vid jämförelse med konventionell arteriografi och/eller intraarteriell tryckmätning.
- Vilken förmåga har DTA i jämförelse med konventionell arteriografi att utgöra underlag för beslut om behandlingsstrategi?

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Den primära databassökningen som omfattade samtliga tre modaliteter, duplex, MRA samt DTA gav ett utfall av cirka 2 100 abstrakt. Sökstrategier redovisas i detalj i Bilaga 3, www.sbu.se/benartar. Efter granskning av två oberoende bedömare och selektion enligt predefinierade inklusionskriterier identifierades 64 studier som var inriktade på utvärdering av DTA av bukaorta och artärer i de nedre extremiteterna, inklusive relevanta studier från andra källor såsom referenslistor. Artiklarna granskades i fulltextformat och bedömdes av två granskare med avseende på relevans och kvalitet i enlighet med uppställda kvalitetskriterier (se Faktaruta 3.1 i Kapitel 3) med tidigare beskriven granskningsmall som bas (se Bilaga 2, www.sbu.se/benartar).

Åtta studier föll ut med medelhögt bevisvärde, en studie bedömdes ha högt bevisvärde. De studier som i utvärderingen befunnits vara av låg kvalitet enligt våra kriterier finns redovisade i Bilaga 1 på SBU:s hemsida, www.sbu.se/benartar.

Tabell 3.3.1 sammanfattar metodologi och utformning av de nio inkluderade studierna. Sex av artiklarna var rena ”accuracy”-studier, dvs inriktade på den diagnostiska säkerheten hos DTA i termer av sensitivitet och specificitet genom jämförelse mot en referensmetod [14–19]. En artikel var av ren behandlingsstrategityp, dvs analys av DT-arteriografins förmåga att ge underlag för beslut angående interventionell handläggning eller fortsatt diagnostik jämfört med referensmetod eller faktiskt

genomförd intervention [20]. Två artiklar var en kombination av dessa två studietyper [21,22].

Tabell 3.3.1 visar vidare att sju av studierna har utförts på universitetssjukhus, en studie på en kombination av universitetssjukhus och icke-universitetssjukhus [22] och en studie på icke-universitetssjukhus [14]. Någon multicenterstudie förekom inte. I sju artiklar var den demografiska beskrivningen adekvat, men knapphändig i två, framför allt avseende grad av ischemi hos den studerade populationen och dessutom var uppgifterna bristfälliga vad gäller exklusions- och inklusionskriterier. Dessa brister ansågs dock inte så uttalade vid sammanvägningen med övriga kvalitetskriterier att kvalitetsnivån sjönk under medelhögt bevisvärde. Sex studier hade konsekutiv inklusion medan detta var negerat eller inte angivet i tre av studierna [14,16,18]. I två av artiklarna saknades uppgifter om tidsintervallet mellan index- och referensundersökning [18,20]. I samtliga studier hade DSA använts som referensmetod, i två av studierna i kombination med intraarteriell tryckmätning. Generellt var rapporteringen av antalet exkluderade patienter, dvs antalet patienter som inkluderats men inte kunde utföra undersökningen, bristande. Endast i två studier finns uppgifter om detta [15,20]. I ett fall förelåg vissa oklarheter i dataredovisningen vilket föranledde brev till författaren, dock utan att svar erhöles. I de fall svårigheter med tolkning av data förelåg har detta redovisats som fotnot i tabellerna.

Beskrivning av DTA-teknik i inkluderade studier

I Tabell 3.3.2 redovisas de tekniska parametrarna för de nio studierna. I sex av studierna, samtliga utförda efter 2003, har multidetektor-DT använts, samtliga med fyra detektorer. I en studie har den första delen av studien genomförts med singeldetektor och den andra delen av studien med multidetektor-DT [17]. I två studier har man använt sig av enbart konventionell singeldetektor-DT [18,19]. Dessa studier är från år 1994 respektive år 1996. För studierna med singeldetektor var kollimeringen 5 mm.

I fyra av studierna där multidetektorteknik använts har kollimeringen, dvs skiktjockleken på röntgenstrålknippen, varit 2,5 mm. Två av studi-

erna anger inte något värde [14,22]. I en studie har man använt sig av bredare kollimering, 5 mm [15].

I samtliga studier har man använt röntgenkontrastmedel med en volym mellan 120–170 ml i koncentrationer av 300–400 mg/ml (se Tabell 3.3.2). I åtta av de nio studierna har man angivit att bildgranskningen skett med rekonstruktioner (MIP, MPR, STVR, VRT, se teknikavsnittet i början av detta kapitel samt Faktaruta 3.3.1) i kombination med axiala källbilder, dvs de ursprungssnitt från vilka rekonstruktionerna härstammar. I en studie har man angivit att så kallad ”central lumen line reconstructions” användes förutom MIP-rekonstruktioner [20]. Med denna teknik kan man skapa konsekutiva tvärsnitt av kärlet, vinkelrätt mot kärlets längsaxel vilket ersätter axiala källbilder.

I en studie utfördes oberoende jämförelser mellan olika bildrekonstruktionstekniker [16]. STVR, MIP och MPR samt axiala ursprungsbilder jämfördes avseende sensitivitet, specificitet och prediktiva värden för olika kärllavsnitt och man fann att de högsta värdena erhöles då granskaren använde sig av MIP-rekonstruktioner i kombination med axiala källbilder. Detta stöds av studien av Rieker och medarbetare, som rapporterade genomgående bättre värden för framför allt sensitivitet då MIP-rekonstruktioner granskades i kombination med axiala källbilder, jämfört med om utvärdering endast gjordes med MIP för kärllavsnitten på lår och underben [19].

Studier avseende diagnostisk säkerhet – ”accuracy”

Beskrivning av studierna

Samtliga fem studier i vilka DTA utförts med enbart multidetektor-teknik omfattar hela kärllavsnittet mellan infrarenala bukaorta och underbensartärerna. Härmed kan såväl inflödes- som avflödesförhållanden granskas. I två studier har även artärerna på foten inkluderats i undersökningen [15,22]. De studier där singeldetektor-DT-teknik använts omfattar det undersökta området mer eller mindre begränsade kärllavsnitt [17–19]. Detta avspeglar den fördel som multidetektor-teknik erbjuder, dvs att man med bibehållen upplösning kan avbilda längre partier av kärlträdets under kontrastmedlets artärfas.

I samtliga "accuracy"-studier har kärlträdet delats in i olika segment som ofta följer de anatomiska avgränsningarna. I vissa fall väljer man att dela in kärllavsnitten i ytterligare segment såsom proximalt, mellersta och distalt segment. Segmenten och därmed lesionerna hos en och samma patient kan inte betraktas som oberoende observationer på samma sätt som då man studerar ett specifikt utfall per patient i andra sammanhang. En patient med kronisk nedre extremitetsischemi uppvisar så gott som undantagslöst multipla lesioner varför detta är ett statistiskt tillkortakommande som man accepterar i denna typ av studier. Segmenten bedöms avseende förekomst av stenoser eller ocklusioner och i samtliga studerade artiklar redovisas den mest uttalade lesionen inom kärlsegmentet.

Av de "accuracy"-studier som redovisas i Tabell 3.3.4–3.3.6 har man i fyra studier delat upp resultaten på olika nivåer av kärlträdet. I Tabell 3.3.3 redovisas samtliga studiers resultat sammanslagna för alla kärlsegment mellan infrarenala bukaorta och underben/fot.

Tabellerna 3.3.4–3.3.6 redovisar extraherade data uppdelat på följande tre nivåer i kärlträdet:

- Buk–bäckennivå (inkluderar infrarenala bukaorta, iliaca-kärl samt a femoralis communis) (Tabell 3.3.4).
- Lår–knänivå (inkluderar a femoralis superficialis, a profunda femoris och a poplitea) (Tabell 3.3.5).
- Underbens–fotnivå (inkluderar a tibialis anterior och posterior, a fibularis samt fotartärer) (Tabell 3.3.6).

I majoriteten av studierna har man valt ett gränsvärde för signifikant stenoser på ≥ 70 eller 75 procent lumenreduktion [15–19,22]. I två av artiklarna var gränsen för signifikant stenoser ≥ 50 procent [14,21]. I allmänhet har man inte specificerat om stenosgraden grundar sig på reduktion av lumendiametern eller -area i ett tvärsnitt. I två studier har man dock specificerat att stenosgraden baseras på areareduktionen av kärllumen där man betraktat ≥ 70 procent areareduktion ekvivalent med ≥ 50 procent diameterreduktion [16,17]. I allmänhet brukar dock en stenoser, om inget annat anges, graderas genom kalkyl av diameterreduktion.

I fem av de åtta artiklarna har man redovisat separata värden för sensitivitet och specificitet för stenosis respektive ocklusion (se Tabell 3.3.3–3.3.6). I de tre övriga är stenosis och ocklusion sammanslagat i kategorin ”positivt utfall” i analysen av indexmetodens diagnostiska säkerhet.

I de fall som konfidensintervallet och/eller prevalensen för signifikanta lesioner inte angivits har vi räknat ut detta om data presenterats i fyrfälts-tabell (tre studier). Positiva och negativa likelihood-kvoter har framräknats för samtliga studier och presenterats i tabellerna som mått på metodens säkerhet, närmare bestämt. Framräknade värden i tabellerna har markerats med ”*”.

På grund av heterogeniteten i studiernas resultatredovisning i termer av gräns för signifikant stenosis, sammanslagning av stenosis och ocklusion, tekniskt utförande (singel- versus multidetektorteknik) samt uppdelning på olika nivåer har vi avstått från en metaanalys.

Redovisning av resultat

Singeldetektor-DTA

Som nämnts ovan återfinns två studier där enbart singeldetektor-DTA använts och då över begränsade kärlavsnitt [18,19]. I studien av Richter och medarbetare undersöktes enbart bäckenartärerna och man erhöll en förhållandevis låg sensitivitet för stenosis, 56 procent, medan specificiteten var högre, 92 procent [18]. För ocklusion var såväl sensitivitet som specificitet över 80 procent. I den andra studien, vilken inriktat sig på lårets och underbenets artärer, erhöles värden över 80 procent både för sensitivitet och specificitet för såväl stenosis som ocklusion [19]. Värden för stenosis på underbenet är dock osäkra pga en låg prevalens, 2 procent.

I en av artiklarna har både singeldetektor- och multidetektorteknik använts, dvs man bytte DT-utrustning under studien [17]. I denna studie som omfattar infrarenala bukaorta ned till ljumsknivå (avgången för a profunda femoris) rapporteras >90 procent för såväl sensitivitet som specificitet, för upptäckt av stenoser ≥ 70 procent och ocklusion.

Multidetektor-DTA

Fem av de utvalda "accuracy"-studierna använde enbart multidetektor-DT-teknik [14,15,16,21,22]. De är publicerade mellan åren 2003 och 2005. Att denna teknik möjliggör undersökning av ett längre kärlavsnitt avspeglas i att samtliga artiklar omfattar infrarena bukaorta ned till underben/fot. En av artiklarna angav sensitivitetsvärden under 80 procent för upptäckt av stenoser samt för ocklusioner [14] medan de övriga fyra artiklarna rapporterade sensitivitetsvärden, omkring eller över 90 procent (se Tabell 3.3.3). Samtliga artiklar anger specificitetsvärden över 80 procent.

Tre av artiklarna har även redovisat sensitivitets- och specificitetsvärden uppdelat på olika nivåer av kärlträdet, vilket återfinns i Tabell 3.3.4–3.3.6 [16,21,22]. Sensitiviteten i majoriteten av dessa nivåer ligger över 90 procent, och i inget fall under 80 procent. Avseende specificiteten anges värden under 80 procent i en av studierna för upptäckt av stenoser och ocklusion på lår och underben [16]. För de två övriga studierna ligger specificitetsvärdena mellan 90 och 100 procent.

Avseende prediktiva värden finns detta tillgängligt i fyra av studierna med multidetektor-DTA. I tre av studierna rapporteras positiva prediktiva värden för stenoser eller stenoser + ocklusion under 80 procent, mellan 53 procent och 76 procent medan de negativa prediktiva värdena är >90 procent (Tabell 3.3.3) [15,16,21]. Detta mönster föreligger även för två av de tre studierna med singeldetektor-DTA [17,18], och återkommer i Tabell 3.3.4 och 3.3.6 (både multi- och singeldetektorer) vilka redovisar distala bukaorta-bäckenkärl och underbens-fotartärer separat. Även här finner man att de negativa prediktiva värdena ligger >90 procent.

Sammanlagt rapporteras alltså sensitivitets- och specificitetsvärden över 80 procent för upptäckt av stenoser och ocklusion för DTA med multidetektorteknik. På lår och underben, där artärerna är smalare, rapporteras i en studie värden under 80 procent för specificitet. Framför allt förekomst av mycket kärlkalk tycks medföra sänkt specificitet. I majoriteten av studierna återfinns lägre värden för PPV för stenoser eller stenoser + ocklusion sammanräknat på majoriteten av nivåerna. NPV ligger generellt på >80 procent.

I Tabell 3.3.3–3.3.6 har LR+ respektive LR– framräknats utifrån sensitivitet och specificitet för både singel- och multidetektorstudier som ett mått på det diagnostiska värdet av ett positivt respektive negativt fynd. Man finner att i bäckenartärnivå ligger absoluta majoriteten av dessa värden >5 respektive $<0,2$ vilket indikerar att metodens diagnostiska värde är måttligt alternativt stort för både positiva och negativa utfall. För lår- och underbensnivåer (Tabell 3.3.5 och 3.3.6) utföll LR+ >10 och LR– $<0,2$ i nästan samtliga fall med undantag för en studie [16]. I denna studie av Portugaller och medarbetare var LR+ under 5 för såväl lår- som underbensnivå. Sammantaget finner man att det diagnostiska värdet är måttligt eller stort för samtliga nivåer vid såväl positiva som negativa fynd.

Studier avseende behandlingsstrategi

Beskrivning av studierna

I denna kategori återfanns tre studier varav två utföll med medelhög kvalitet [21,22] och en studie med hög kvalitet [20] (Tabell 3.3.7). Två av studierna var en kombination av ”accuracy”- och behandlingsstrategi-typ, medan en var inriktad på behandlingsstrategi [20]. Studierna var utförda helt eller delvis på universitetssjukhus och var konsekutiva. Såväl den demografiska beskrivningen som inklusions- och exklusionskriterier var tillfredsställande beskrivna. De tre studierna var samtliga utförda med multidetektor-DT-teknik och omfattade hela kärlträdet mellan infrarenala bukaorta till underben/fot.

Studieupplägget var likartat i två av studierna, med jämförelse av behandlingsplan baserad på DTA respektive konventionell arteriografi, DSA [21,22]. I studien av Adriaensen och medarbetare graderades flera undersökares säkerhet (10-gradig skala) i beslutet om behandlingsplan och behovet av kompletterande undersökning för DTA respektive konventionell arteriografi jämfördes [20].

Redovisning av resultat

I studien av Catalano och medarbetare jämfördes behandlingsrekommendationer baserade på DTA respektive konventionell arteriografi mellan tre olika granskare [21]. Aktuella åtgärder var konservativ behandling, PTA, stent, bypass-rekonstruktion samt amputation. Vid jämförelse av behandlingsplanerna mellan de tre granskarna erhöll man mycket god överensstämmelse med ett κ -värde på 0,93.

Även Romano och medarbetare rapporterade mycket god överensstämmelse mellan DTA och DSA i en studie med likartat upplägg [22]. Baserat på två granskare erhölls 98 procent konkordans mellan behandlingsplanerna grundade på de två modaliteterna.

I den tredje studien utvärderades den subjektiva säkerheten i behandlingsbeslut grundade på DTA respektive konventionell arteriografi hos tre radiologer samt fyra kärlkirurger [20]. Man fann att säkerheten (subjektivt graderad på en 10-gradig skala) i terapibeslut grundat på granskning av DTA-bilder var signifikant lägre än för DSA. Detta avspeglades även av ett mer frekvent behov av kompletterande bilder om beslutet grundades på DTA. Nivån för säkerheten att fatta ett terapibeslut betraktades dock som acceptabelt hög för båda modaliteterna. Skillnaden i den uppskattade säkerheten mellan DTA och konventionell arteriografi minskade med tiden. I artikeln anges att studien inleddes då DTA introducerades på kliniken och att vana och inläring kunnat bidra till denna trend. Analys gjordes med multipel linjär regression avseende detta men föll inte ut signifikant.

Sammanfattningsvis kan sägas att DTA ger ett underlag för behandlingsplanering och beslut som är acceptabelt och jämförbart med konventionell arteriografi. Faktorer som förtrogenhet och vana hos granskaren har dock betydelse för metodens användbarhet.

Studier avseende interindividuell överensstämmelse

I fem av studierna har man analyserat interindividuell överensstämmelse mellan olika granskare vid utvärdering av DTA. Samtliga studier genomfördes med multidetektorteknik mellan infrarenala bukaorta till

underben/fot [14–16,21,22] (Tabell 3.3.8). I fyra studier angavs κ -värdet för samtliga nivåer sammanslaget medan man i en studie [21] har angivit κ -värden uppdelat på de olika kärlavsnitten.

Av Tabell 3.3.8 framgår att två av studierna angav mycket god överensstämmelse för DTA mellan de olika granskarna, dvs κ -värde $\geq 0,81$ för upptäckt av signifikanta stenoser och ocklusioner på samtliga nivåer. Edwards och medarbetare [14] och Romano och medarbetare [22] angav däremot ett κ -värde på 0,61 respektive 0,80 (= god överensstämmelse).

I studien av Catalano och medarbetare där κ -värden för de olika nivåerna av kärlträdet specificerats finner man att den interindividuella variationen är större vid utvärdering av stenoser och ocklusioner på underbensnivå, 0,65–0,78 (= god), jämfört med mer proximala kärlavsnitt där överensstämmelsen var mycket god i de flesta fallen ($\geq 0,8$) [21].

I samtliga ovan beskrivna studier finns även κ -värden för granskning av konventionell arteriografi. Med undantag för något högre värden (κ 0,71–0,83, jämför ovan) för underbenskärlen jämfört med DTA var den interindividuella överensstämmelsen likvärdig för DTA jämfört med konventionell arteriografi.

Sammantaget redovisas κ -värden som indikerar god eller mycket god överensstämmelse mellan olika bedömare avseende granskning för DTA. Dessa värden är i samma nivå som för referensmetoden med undantag för något lägre värden vid DTA av underbensartärerna.

Diskussion

För att få ett underlag för beslut om åtgärd vid nedre extremitetsischemi, konservativ behandling alternativt endovaskulär eller öppen kirurgi, krävs information om såväl inflödet i form av proximala kärl (infrarenala bukaorta, bäckenkärl) som avflödesförhållanden i distala kärl (underben, fot). Föreligger stenoser eller ocklusioner inom bäckenkärlen bör dessa åtgärdas innan en eventuell bypass eller endovaskulär rekanalisering etableras mellan lumske och kärl i knä–underbensregionen. Å andra sidan bidrar stenoser och ocklusioner i avförande kärl på underben inte bara

till nedsatt flöde till foten utan även att flödet i ett bypass-graft påverkas med sämre öppetstående som följd. En förutsättning för att avbilda ett så långt kärllavsnitt som mellan infrarenala bukaorta t o m underben/fot med DT-teknik är att bildtagningen kan ske under den begränsade tidsperiod som injicerad kontrast befinner sig i artärfas. Tack vare en kombination av spiralteknik och multipla detektorer blir detta möjligt med bibehållen upplösning i bilden.

För kärlträdets som helhet, rapporterar alla de utvalda studierna höga värden för specificitet, över 80 procent och i majoriteten av studier över 90 procent (Tabell 3.3.3). Detta gäller även för infrarenala bukaorta och bäckenkärl då man betraktar de studier som delat upp resultaten på fler olika nivåer (Tabell 3.3.4).

I flera studier är dock det positiva prediktiva värdet lägre för upptäckt av stenoser, tydande på att DTA tenderar att överskatta lesioner. Betraktar man samtliga nivåer så redovisar fyra studier positiva prediktiva värden under 80 procent, mellan 71 procent och 76 procent [16–18,21] (Tabell 3.3.3). Samma mönster återfinns för bäckenkärl och underbenskärl i Tabell 3.3.4 och 3.3.6. I absoluta majoriteten av studier där det negativa prediktiva värdet finns angivet, ligger det som jämförelse över 90 procent och inte i något fall under 80 procent. Tendens att överskatta stenoser är associerad med graden av förkalkning. I två studier har man relaterat graden av förkalkning i kärnen med överskattning av lesioner inom aortoiliacala kärllavsnitt (sänkt positivt prediktivt värde) och fann en signifikant relation [16,17]. Denna effekt reducerades genom att granska MIP-rekonstruktioner parallellt med axiala ursprungsbilder (se nedan).

Av de fyra artiklar som redovisar data (stenos och ocklusion sammanlagt) för artärerna på lår och underben anges en lägre specificitet (cirka 70 procent) i en studie [16] och lägre positivt prediktivt värde för underbensartärerna i två studier [16,22]. Bidragande orsaker till osäkerhet i stensogradering i distalare kärllavsnitt är att måttet på den bilduppbyggande enheten, voxeln, är stor i förhållande till kärldiametern, vilket ger en otillräcklig upplösning i bilden. Voxlarna behäftas därför med så kallad partiell volymeffekt. Detta blir speciellt uttalat då kärnen är förkalkade [19,23]. Svårigheterna med underbenets artärer understryks i studien av Catalano och medarbetare som rapporterar större spridning

mellan granskare i den interindividuella överensstämmelse på underbensnivå framför allt vid kraftigt och circumferent förkalkade kärl (se nedan) [21]. Förutom förekomst av utbredd kärlkalk bidrar också svårigheter att friprojicera kärnen från benstrukturer och kontrastfyllda skymmande vener till försvårad utvärdering på underbenen.

Användning av senare generationers datortomografer med upp till 64 detektorrader har potential att, genom den ökade upplösningen (mindre och isotopa voxlar) ge säkrare diagnostik inom regioner med smala kärl såsom underben och fot. Ny teknik för subtraktion av kalkinnehållande strukturer såsom ben och kärlkalk är under utveckling vilket ytterligare kan skärpa DTA-diagnostiken (så kallad "dual-energy").

Kraftig kärlförkalkning påverkar även sensitiviteten, vilket beskrivs i studier av Richter och medarbetare [18] samt Edwards och medarbetare [14]. De rapporterar undervärdering vid stenogradering, dvs bristande sensitivitet för bäckenkärl respektive sammanlagt för alla nivåer (se Tabell 3.3.3). De studier som redovisar värden för lår och underben separat anger dock sensitivitetvärden ≥ 80 procent (Tabell 3.3.5 och 3.3.6). Dessa skillnader kan förklaras av att de undersökta populationerna i de olika studierna skiljer sig avseende grad av kärlförkalkningar.

Vad gäller utvärdering av ocklusioner nedom knäledsnivå är förhållandet något annorlunda. I flera studier anges att DTA upptäcker öppetstående underbenskärl i högre utsträckning än referensmetoden [14,15,19,23,24]. Effekten blir paradoxalt nog en sänkt sensitivitet för DTA [14], eftersom indexmetodens utfall (dvs DTA) kommer att betecknas som falskt negativt i en "accuracy"-beräkning. Detta är mest uttalat då det föreligger ocklusion inom kärlavsnitt proximalt om underbensnivå [15]. Orsakerna kan vara att kontrastkoncentrationen vid konventionell arteriografi i underbenskärlen blir för låg för visualisering pga kombinationen av icke selektiva kateterlägen, långsamt flöde och otillräckligt utvecklade kollaterala kärl vid ocklusioner på lårnivå. Detta belyser de svårigheter som uppkommer vid brister i referensmetoden. I två studier där detta förhållande beskrivs har sensitivitet och specificitet inte angivits separat för underbenet, men författarna redovisar dock att antalet fall där DTA påvisar öppetstående underbensartärer i motsats till konventionell arteriografi är så stort att det sänker det totala sensitivitetvärdet för alla nivåer [14,15].

Förhållandet avspeglas dock inte entydigt i de artiklar som redovisar ”accuracy”-värden för underbensnivå separat, där sensitivitetens värdena i samtliga fall ligger över 80 procent (Tabell 3.3.6). Detta kan åtminstone delvis förklaras av att man där slagit samman värden för stenoser och ocklusion i tre av fyra studier. Dessutom är det oklart om de olika studiernas patientgrupperna har jämförbar sjukdomsgrad.

Sammanfattningsvis redovisas med få undantag höga värden, ≥ 80 procent, för sensitivitet och specificitet för DTA för upptäckt av stenoser och ocklusion talande för att metoden är diagnostiskt säker vid artärdiagnostik i nedre extremiteterna. Värden under 80 procent för positivt prediktivt värde i flera studier i denna granskning tyder dock på att metoden har en benägenhet att överskatta stenoser framför allt i kraftigt förkalkade kärlavsnitt. DTA kan ha en större känslighet än konventionell arteriografi för att påvisa öppetstående underbenskärl (”run-off”) distalt om ocklusioner, något som dock kräver fler och riktade studier för att verifiera.

Den stora mängden axiala källbilder medför praktiska svårigheter vid utvärdering av ett kärlparti i form av stor tidsåtgång och bedömning av lesionernas topografiska placering. Vid granskning av DTA rekonstrueras därför bilderna så att kärlen kan värderas i en tredimensionell miljö. Rekonstruktionstekniken varierar mellan olika studier. MIP, MPR, VRT och STVR är de mest använda (se Faktaruta 3.3.1). En del information går dock förlorad med detta förfarande och det är visat att den diagnostiska säkerheten i detektionen av stenoser och ocklusion ökar om man granskar rekonstruerade bilder i kombination med de axiala källbilderna [16,17,19]. I samtliga studier som inkluderats i denna sammanställning har axiala källbilder använts i granskningen. Rekonstruktionstekniken varierar dock, MIP, MPR, VRT och STVR har använts och någon koppling till utfallet av sensitivitet och specificitet ses inte i vår sammanställning. MIP dominerar som använd teknik och används i samtliga (separat eller i kombination med andra rekonstruktionstekniker) studier utom en [14]. Vid förekomst av utbredd kärlkalk blir dock metoden osäker eftersom kontrastförande lumen skymms/drunknar i den höga kalkattenueringen som diskuterats ovan [17,19]. Samma problem uppstår av närliggande kontrastfyllda vener. STVR (”semitransparent volume rendering”), en tredimensionell rekonstruktionsteknik där för-

kalkningar tilldelas attenueringsvärden som gör den halvt transparent, har dock visat sig bättre att visualisera kontrastförande lumen i vissa situationer [17]. Även med denna teknik uppkommer dock svårigheter då kärldiametern minskar, som på underbenet, pga partiell volymseffekt mellan voxlar [16]. I studien av Portugaller och medarbetare där olika rekonstruktionstekniker jämförts visade sig MIP + axiala ursprungsbilder ha den högsta diagnostiska säkerheten [16].

Den interindividuella överensstämmelsen mellan olika granskare för DTA var ”mycket god” eller ”god” dvs κ -värde över 0,80 respektive 0,60 i samtliga de fyra studier som redovisade värden sammanslaget för samtliga nivåer (Tabell 3.3.8). Inte i något fall skilde sig κ -värdena nämnvärt från de värden som redovisats för konventionell arteriografi vilket indikerar likvärdig reproducerbarhet.

I studien av Portugaller och medarbetare har den interindividuella variationen även analyserats för olika granskningsalgoritmer, STVR, och MIP utan och med samtidig granskning av axiala källbilder [16]. Den bästa samstämmigheten mellan olika granskare erhöles då MIP-bilder bedömdes parallellt med de axiala källbilderna, vilket konfirmerar värdet av ett dylikt förfarande även vid utfallet av sensitivitet och specificitet vilket diskuterats ovan. I studien av Catalano och medarbetare har man även rapporterat κ -värdet för interindividuella överensstämmelsen för olika nivåer av kärlträdet [21]. De lägre κ -värden (0,65–0,78) som redovisas för underbenskärlen demonstrerar de begränsningar som den ringa diametern i kombination med käralkalk medför för DTA (se ovan). Samstämmigheten mellan olika granskare ligger dock fortfarande på ”god” nivå. Även κ -värdet för konventionell arteriografi blir lägre på underbensnivå.

Sammanfattningsvis rapporteras goda eller mycket goda värden för den interindividuella överensstämmelsen för DTA vilket tyder på att metoden har en god reproducerbarhet som är i nivå med konventionell arteriografi. Osäkerheten ökar dock något vid bedömning av smala, förkalkade kärl.

De tre studier som utföll med medelhög respektive hög studiekvalitet i vår systematiska litteraturgenomgång avseende analys av DTA-teknik

kens potential att utgöra underlag för preoperativ behandlingsstrategi för nedre extremitetsischemi, redovisas i Tabell 3.3.7. Två av studierna rapporterar en mycket hög överensstämmelse mellan åtgärdsplaner baserade på DTA. I studien av Catalano och medarbetare redovisas ett κ -värde på 0,93, dvs en mycket god överensstämmelse (tre granskare) vid oberoende utformning av behandlingsplaner grundade på antingen DTA eller DSA [21]. Romano och medarbetare redovisar en konkordans på 98 procent mellan behandlingsplanerna (endovaskulära) framtagna av två oberoende granskare utifrån DTA respektive konventionell arteriografi [22]. Medan dessa två studier visar på en mycket god potential för DTA att ersätta konventionell arteriografi i denna process anger studien av Adriaensen och medarbetare en signifikant skillnad mellan modaliteterna [20]. I denna studie anges en lägre men acceptabel subjektiv säkerhet vid utformning av behandlingstrategi vid DTA jämfört med konventionell arteriografi, i termer av gradering på en 10-gradig skala. Även frekvensen av kompletteringsbehov (ytterligare bildunderlag) var högre för DTA. Författarna anger att DTA nyligen införts på kliniken vid studiens start vilket kan ha bidragit till lägre förtroenhet med modaliteten. Detta stöds av en trend att den diagnostiska säkerheten och förtroenheten med DTA ökade under studiens gång.

Sammantaget pekar dessa tre studier på att DTA har en potential att ersätta konventionell arteriografi som preoperativ modalitet. Fler studier krävs dock för att klargöra i vilken mån gränssnittet, dvs hur bilderna rekonstrueras och presenteras, påverkar granskarens förtroenhet med metoden.

DT-tekniken har några nackdelar jämfört med andra minimalinvasiva undersökningsmetoder. En sådan är exponeringen för röntgenstrålning. Risken att få strålning inducerad dödlig cancer för människor över 60 år brukar anges till 1 procent per Sievert. Då en ungefärlig röntgendos vid DT av buken ligger kring 10 mSv (millisievert) blir risken att dö i cancer en på 10 000 undersökta personer [25]. Med tanke på att det kan ta 15–20 år innan denna cancer blir dödlig och att 10 års överlevnaden för patienter med aterosklerotisk kärlsjukdom orsakande kritisk ischemi är endast cirka 25 procent så är problemet med strålning i hög grad begränsat i en risk-nyttaanalys [26]. Man bör dock ge akt på strålningsrelatera-

de risker hos de yngre patientgrupperna och då upprepade behandlingar (PTA, stent, trombolys etc) eller kontroller med DT blir aktuella.

Stråldosen vid DTA är dock lägre än för konventionell arteriografi. Rubin och medarbetare anger en 3,9 gånger lägre stråldos för multi-detektor-DTA jämfört med DSA [3].

En annan nackdel är det jodhaltiga kontrastmedlets effekter på njurarna. I Tabell 3.3.2 redovisas de granskade studiernas kontrastmedelsdoser. Man finner att mängden jod som ges vid DTA varierar mellan 36 och 56 gram. Detta är doser som utan ökad risk för komplikationer kan ges till patienter med ordinär njurfunktion. Mängden kontrast som redovisas för konventionell arteriografi i artiklarna är högst varierande och i flera studier inte specificerad. Grovt skattat kan dock den ovan beskrivna kontrastmedelsmängden anses som jämförbar med, eller något över, vad som ges vid en standardarteriografi, även om detta varierar beroende på tekniken. Som alltid då jodkontrast används måste hänsyn tas till patientens njurfunktion, förekomst av diabetes och eventuell uttorkning [27].

Sammanfattning

De senaste årens tekniska utveckling har möjliggjort att DTA kan användas för avbildning av långa kärlavsnitt under kort tid med bibehållen upplösning. Detta är en förutsättning för att metoden ska kunna ligga till grund för planering och beslut om behandlingsstrategi vid nedre extremitetsischemi. Även om hög diagnostisk säkerhet rapporteras för stenoser och ocklusioner i majoriteten av studier, medför utbredda kärlförkalkningar och liten kärldiameter att noggrannheten påverkas. Fler studier med hög validitet krävs för att utveckla och utvärdera metodens säkerhet vid dessa förutsättningar.

Table 3.3.1 CTA – Methodology and study design of accuracy and management studies.

| Author Year, reference Cathegory/Country | Type of study | Inclusion/ Exclusion crite- ria presented | Number of examined patients | Number of excluded patients |
|--|--------------------------|--|--|--|
| Edwards et al 2005 [14] Non-university hospital/ United Kingdom | Accuracy | No | 44 | – |
| Catalano et al 2004 [21] University hospital/Italy | Accuracy/ Management | Yes | 50 | – |
| Adriaensen et al 2004 [20] University hospital/ The Netherlands | Management | Yes | 145 | 50/195 |
| Portugaller et al 2004 [16] University hospital/Austria | Accuracy | Yes | 50 | – |
| Romano et al 2004 [22] University hospital, Non-university hospital/Italy | Accuracy/ Management | Yes | 42 | – |
| Martin et al 2003 [15] University hospital/Canada | Accuracy | Yes | 41 | 9/50 |
| Portugaller et al 2003 [17] University hospital/Austria | Accuracy | Yes | 76 | – |
| Rieker et al 1996 [19] University hospital/Germany | Accuracy | Yes | 50 | – |
| Richter et al 1994 [18] University hospital/Germany | Accuracy | No | 55 | – |

CTA = Computed tomography arteriography; DSA = Digital subtraction arteriography;
ia = Intra-arterial

| Adequate demographic description | Consecutive | Standard of reference | Time interval to reference exam |
|---|--------------------|---|--|
| Yes | – | Conventional arteriography (DSA) | ≤72 hours |
| Yes | Yes | Conventional arteriography (DSA) | ≤3 days |
| Yes | Yes | Conventional arteriography (DSA), ia pressure measurement | – |
| No | – | Conventional arteriography (DSA) | ≤7 days |
| Yes | Yes | Conventional arteriography (DSA) | ≤5 days |
| Yes | Yes | Conventional arteriography (DSA) | 5–76 days |
| Yes | Yes | Conventional arteriography (DSA). Pressure measurement | ≤7 days |
| Yes | Yes | Conventional arteriography (DSA) | ≤3 days |
| No | No | Conventional arteriography (DSA) | – |

Table 3.3.2 CTA – Technique used in accuracy and management studies.

| Author Year, reference Category/Country | Contrast medium (volume/iodine concentration) | Single detector/ multidetector |
|---|--|--|
| Edwards et al 2005 [14] Non-university hospital/ United Kingdom | 150 ml/300 mg/ml | Multidetector (4 row) |
| Catalano et al 2004 [21] University hospital/Italy | 140 ml/400 mg/ml | Multidetector (4 row) |
| Adriaensen et al 2004 [20] University hospital/ The Netherlands | 120 ml/300 mg/ml | Multidetector (4 row) |
| Portugaller et al 2004 [16] University hospital/Austria | 170 ml/300 mg/ml | Multidetector (4 row) |
| Romano et al 2004 [22] University hospital, Non- university hospital/Italy | 150 ml/300 mg/ml | Multidetector (4 row) |
| Martin et al 2003 [15] University hospital/Canada | 120 ml/320 mg/ml | Multidetector (4 row) |
| Portugaller et al 2003 [17] University hospital/Austria | 120 ml/300 mg/ml | Single detector respective multidetector (4 row) ¹ |
| Rieker et al 1996 [19] University hospital/Germany | 150 ml/300 mg/ml | Single detector |
| Richter et al 1994 [18] University hospital/Germany | 150 ml/370 mg/ml | Single detector |

¹ CT equipment changed during the study.

| Collimation (number of detector rows x effective detector width) | Table feed | Reconstruction slice thickness/increment | Type of image reconstruction for evaluation |
|---|--|---|--|
| 4 x not reported | – | 3.2 mm/2 mm | VRT, axial source images |
| 4 x 2.5 mm | 15 mm/rotation | 3 mm/– | MPR, MIP, VRT, axial source images |
| 4 x 2.5 mm | 14 mm/rotation | 3 mm/1.5 mm | MIP, central lumen line reconstructions |
| 4 x 2.5 mm | 15 mm/rotation | 3.2 mm/1.5 mm | STVR, MIP, axial source images |
| – | – | 3.2 mm/1.6 mm | MIP, SSD, MPR, axial source images |
| 4 x 5 mm | 27.5 mm/rotation | 2.5 mm/– | VRT, MIP, axial source images |
| 3 mm respective 4 x 2.5 mm ¹ | 4,5 mm/rotation respective 15 mm/rotation ¹ | 2 mm respective 1.25 mm ¹ | STVR, MIP, CPR, axial source images |
| 5 mm | 10 mm/second | 4 mm/– | MIP, axial source images |
| 5 mm | 8 mm/second | 3 mm/– | VRT, MIP, axial source images |

– = No information; CPR = Curved planar reformation; CTA = Computed tomography arteriography; MIP = Maximum intensity projection; MPR = Multiplanar reformation; SSD = Surface shaded display; STVR = Semitransparent volume rendering; VRT = Volume rendering technique

Table 3.3.3A CTA – Results of accuracy studies at all levels.

| Author Year, reference Category/Country | Number of examined patients | Anatomic region | Number of excluded vessel segments |
|--|--|---|---|
| Edwards et al 2005 [14] Non-university hospital/ United Kingdom | 44 | Infrarenal aorta – crural arteries ¹ | 82/1 124 |
| Catalano et al 2004 [21] University hospital/ Italy | 50 | Infrarenal aorta – crural vessels ¹ | 13/1 150 |
| Portugaller et al 2004 [16] University hospital/ Austria | 50 | Infrarenal aorta – crural arteries ¹ | – |
| Romano et al 2004 [22] University hospital, Non-university hospital/ Italy | 42 | Infrarenal aorta – pedal arteries ¹ | 189/3 402 |
| Martin et al 2003 [15] University hospital/ Canada | 41 | Coeliac artery – pedal arteries ¹ | 127/1 425 |
| Portugaller et al 2003 [17] University hospital/ Austria | 76 | Infrarenal aorta – femoral bifurca- tion ² | 0/380 |
| Rieker et al 1996 [19] University hospital/ Germany | 50 | Superficial femoral artery | 40/627 |
| Richter et al 1994 [18] University hospital/ Germany | 55 | Iliac arteries ³ | – |

– = No information; CI = Confidence interval

► Additional data in Table 3.3.3B

| Cut-off (vessel ste- nosis grade – occlusion) | Cut-off level | Preva- lence (%) | Sensiti- vity (%) | CI (95%) | Specifi- city (%) | CI (95%) |
|--|---|---------------------------------|----------------------------------|---------------------|----------------------------------|---------------------|
| ≥50 | Significant stenosis | 13* | 79 | – | 93 | – |
| Occlusion | Occlusion | 14* | 75 | – | 82 | – |
| ≥50 | Significant stenosis | 8* | 97* | 91–98* | 97* | 96–98* |
| Occlusion | Occlusion | 15* | 97* | 94–99* | 100* | 99–100* |
| ≥70 ⁴ + occlusion ⁵ | Significant stenosis ⁴ + occlusion ⁵ | 35* | 92 | 88–95* | 83 | 98–86* |
| ≥75 + occlusion | Significant stenosis or occlusion | – | 93 | – | 95 | – |
| ≥75 | Significant stenosis | 3.7 | 92 | 80–96 | 97 | 96–98 |
| Occlusion | Occlusion | 17 | 89 | 84–92 | 98 | 97–98 |
| ≥70 ⁴ + occlusion ² | Significant stenosis ⁴ + occlusion ² | 11* | 93 | 81–99* | 96 | 94–98* |
| ≥75 | Significant stenosis | 8* | 85* | 70–94* | 99* | 97–100* |
| Occlusion | Occlusion | 26* | 96* | 91–98* | 99* | 98–100* |
| ≥75 ⁵ | Significant stenosis ⁵ | 27* | 56* | 21–86* | 92* | 73–99* |
| Occlusion ⁵ | Occlusion ⁵ | 39* | 87* | 66–97* | 92* | 78–98* |

Table 3.3.3B CTA – Results of accuracy studies at all levels and study quality and relevance.

| Author Year, reference Category/Country | PPV (%) | NPV (%) | Accuracy (%) | Positive LR* |
|--|--------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| Edwards et al 2005 [14] Non-university hospital/ United Kingdom | – | – | – | 11.3* 4.2* |
| Catalano et al 2004 [21] University hospital/Italy | 76* 97* | 100* 99* | 97* 99* | 32.3* 97.0* |
| Portugaller et al 2004 [16] University hospital/Austria | 75* | 95* | 86* | 5.4* |
| Romano et al 2004 [22] University hospital, Non-university hospital/Italy | 90 | 97 | 94 | 18.6* |
| Martin et al 2003 [15] University hospital/Canada | 53* 99* | 98* 98* | – | 29* |
| Portugaller et al 2003 [17] University hospital/Austria | 75 | 99 | – | 23.3* |
| Rieker et al 1996 [19] University hospital/Germany | 85* 97* | 99* 99* | 97* 98* | 85* 96.0* |
| Richter et al 1994 [18] University hospital/Germany | 71* 87* | 85* 92* | 82* 90* | 7* 10.9* |

* Calculated from reported data in article.

¹ Multidetector CT.

² Single detector resp multidetector CT.

³ Single detector CT.

⁴ Specified as area reduction (in contrast to diameter reduction).

| Negative LR* | Study quality and relevance | Comments |
|---------------------|------------------------------------|---|
| 0.23* 0.30* | Medium | DSA failed to visualize 7.3% of the segments that were visible with multidetector CT (all crural arteries after proximal occlusion). Lower sensitivity compared to specificity partly explained by DSA inability to visualize run-off vessels |
| 0.03* 0.03* | Medium | |
| 0.10* | Medium | MIP + axial highest accuracy values. Tendency for overestimation specially in small (distal) vessels and heavy calcification |
| 0.07* | Medium | Accuracy lower in the calf |
| 0.43* | Medium | CT reveals more patent run-off vessels than DSA which contributes to lowered sensitivity |
| 0.07* | Medium | |
| 0.15* 0.04* | Medium | |
| 0.48* 0.14* | Medium | Values obtained from analysis of MIP + axial source images reported |

⁵ Values presented for assessment of MIP + axial source images which resulted in the highest values compared with other assessment algorithms.

– = No information; CT = Computer tomography; DSA = Digital subtraction arteriography; LR = Likelihood ratio; MIP = Maximum intensity projection; NPV = Negative predictive value; PPV = Positive predictive value

► **Table 3.3.4A** CTA – Results of accuracy studies at the distal abdominal and pelvic level.

| Author Year, reference Category/Country | Number of examined patients | Anatomic region | Number of excluded vessel segments |
|--|--|---|---|
| Catalano et al 2004 [21] University hospital/Italy | 50 | Infrarenal aorta – external iliac artery ¹ | – ⁴ |
| Portugaller et al 2004 [16] University hospital/Austria | 50 | Infrarenal aorta – common femo- ral artery ¹ | – ⁴ |
| Romano et al 2004 [22] University hospital, Non-university hospital/ Italy | 42 | Infrarenal aorta – externa iliac artery ¹ | – ⁴ |
| Portugaller et al 2003 [17] University hospital/Austria | 76 | Infrarenal aorta – femoral bifurcation ² | 0/380 |
| Richter et al 1994 [18] University hospital/ Germany | 55 | Iliac arteries ³ | – |

– = No information; CI = Confidence interval

► Additional data in Table 3.3.4B

| Cut-off (vessel stenosis grade – occlusion) | Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) | Specificity (%) | CI (95%) |
|--|--|---------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| Pooled data from different intervals: Normal, stenosis ≤50%, >50% or occlusion | Pooled data from different intervals: Normal, stenosis ≤50%, >50% or occlusion | – | 95 | – | 90 | – |
| ≥70% ⁵ + occlusion | Significant stenosis ⁵ + occlusion | 10* | 92 | 75–99* | 95 | 91–97* |
| ≥75% + occlusion | Significant stenosis >75% + occlusion | – | 95 | – | 99 | – |
| ≥70% ⁵ + occlusion | Significant stenosis ⁵ + occlusion | 11* | 93 | 81–99* | 96 | 94–98* |
| 75% ⁶ | Significant stenosis | 27* | 56* | 21–86* | 92* | 73–99* |
| Occlusion | Occlusion | 39* | 87* | 66–97* | 92* | 78–98* |

► **Table 3.3.4B** CTA – Results of accuracy studies at the distal abdominal and pelvic level and study quality and relevance.

| Author Year, reference Category/Country | PPV (%) | NPV (%) | Accuracy (%) | Positive LR* |
|--|--------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| Catalano et al 2004 [21] University hospital/Italy | – | – | 94 | 9.5* |
| Portugaller et al 2004 [16] University hospital/Austria | 67 | 99 | 94 | 18.4* |
| Romano et al 2004 [22] University hospital, Non-university hospital/Italy | 99 | 97 | 98 | 95* |
| Portugaller et al 2003 [17] University hospital/Austria | 75 | 99 | – | 23.5* |
| Richter et al 1994 [18] University hospital/Germany | 71* 87* | 85* 92* | 82* 90* | 7* 10.9* |

* Calculated from reported data in article.

¹ Multidetector CT.

² Single detector resp multidetector CT.

³ Single detector CT.

⁴ Not specified for each level.

⁵ Specified as area reduction (in contrast to diameter reduction).

⁶ Values presented for assessment of MIP + axial source images which resulted in the highest values compared with other assessment algorithms.

– = No information; CT = Computer tomography; CTA = Computed tomography arteriography; LR = Likelihood ratio; MIP = Maximum intensity projection; NPV = Negative predictive value; PPV = Positive predictive value

| Negative LR* | Study quality and relevance | Comments |
|---------------------|------------------------------------|--|
| 0.06* | Medium | |
| 0.08* | Medium | MIP + axial highest accuracy values. Tendency for overestimation specially in small (distal) vessels and heavy calcification |
| 0.05* | Medium | |
| 0.07* | Medium | |
| 0.48* 0.14* | Medium | Values obtained from analysis of MIP + axial source images reported |

Table 3.3.5A CTA – Results of accuracy studies at the thigh level.

| Author Year, reference Category/ Country | Number of exa- mined patients | Anatomic region | Number of exclu- ded vessel segments | Cut-off (vessel stenosis grade- occlusion) |
|---|--|--|---|--|
| Catalano et al 2004 [21] University hospital/Italy | 50 | Superficial and deep femoral artery ¹ | – ³ | Pooled data from different intervals: Normal, stenosis ≤50%, >50% or occlusion |
| Portugaller et al 2004 [16] University hospital/Austria | 50 | Superficial femoral artery – popliteal artery ¹ | – ³ | ≥70% ⁴ + occlusion |
| Romano et al 2004 [22] University hospital, Non-university hospital/Italy | 42 | Superficial femoral artery – popliteal artery ¹ | – ³ | ≥75% + occlusion |
| Rieker et al 1996 [19] University hospital/ Germany | 50 | Superficial femoral artery – popliteal artery ² | 0/327 | ≥75% Occlusion |

* Calculated from reported data in article.

¹ Multidetector CT.

² Single detector CT.

³ Not specified for each level.

⁴ Specified as area reduction (in contrast to diameter reduction).

– = No information; CI = Confidence interval

► Additional data in Table 3.3.5B

| Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) | Specificity (%) | CI (95%) |
|--|-----------------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| Pooled data from different intervals: Normal, stenosis ≤50%, >50% or occlusion | – | 98 | – | 96 | – |
| Significant stenosis ¹ + occlusion | 63* | 98 | 92–100* | 70 | 53–84* |
| Significant stenosis + occlusion | – | 94 | – | 97 | – |
| Significant stenosis | 13* | 85* | 69–95* | 97* | 94–99* |
| Occlusion | 19* | 98* | 91–100* | 100* | 98–100* |

► **Table 3.3.5B** CTA – Results of accuracy studies at the thigh level and study quality and relevance.

| Author Year, reference Category/Country | PPV (%) | NPV (%) | Positive LR* |
|--|----------------|----------------|-------------------------|
| Catalano et al 2004 [21] University hospital/Italy | – | – | 24.5* |
| Portugaller et al 2004 [16] University hospital/Austria | 85 | 96 | 3.3* |
| Romano et al 2004 [22] University hospital, Non-university hospital/Italy | 96 | 97 | 31.3* |
| Rieker et al 1996 [19] University hospital/Germany | 83* 98 | 98* 100* | 28.3* >10* |

* Calculated from reported data in article.

¹ Multidetector CT.

² Single detector CT.

³ Not specified for each level.

⁴ Specified as area reduction (in contrast to diameter reduction).

– = No information; LR = Likelihood ratio; MIP = Maximum intensity projection;
NPV = Negative predictive value; PPV = Positive predictive value

| Negative LR* | Accuracy (%) | Study quality and relevance | Comments |
|---------------------|---------------------|------------------------------------|--|
| 0.02* | 97 | Medium | |
| 0.03* | 88 | Medium | MIP + axial highest accuracy values. Tendency for overestimation specially in small (distal) vessels and heavy calcification |
| 0.06* | 97 | Medium | |
| 0.15* | 96* | Medium | |
| 0.02* | 99* | | |

Table 3.3.6A CTA – Results of the accuracy studies at the lower leg/pedal level.

| Author Year, reference Category/Country | Number of exami- ned patients | Anatomic region | Number of excluded vessel segments | Cut-off (vessel stenosis grade- occlusion) |
|--|--|--|---|--|
| Catalano et al 2004 [21] University hospital/ Italy | 50 | Popliteal artery – crural arteries ¹ | – ³ | Pooled data from different intervals: Normal, stenosis ≤50%, >50% or occlusion |
| Portugaller et al 2004 [16] University hospital/ Austria | 50 | Crural arteries ¹ | – ³ | ≥70% stenosis + occlusion |
| Romano et al 2004 [22] University hospital, Non-university hospital/ Italy | 42 | Crural arteries – pedal arteries ¹ | – ³ | >75% stenosis + occlusion |
| Rieker et al 1996 [19] University hospital/ Germany | 50 | Crural arteries ² | 40/300 | ≥75% stenosis Occlusion |

* Calculated from reported data in article.

¹ Multidetector CT.

² Single detector CT.

³ Not specified for each level.

⁴ Specified as area reduction.

– = No information; CI = Confidence interval

► Additional data in Table 3.3.6B

| Cut-off level | Prevalence (%) | Sensitivity (%) | CI (95%) | Specificity (%) | CI (95%) |
|--|-----------------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| Pooled data from different intervals: Normal, stenosis ≤50%, >50% or occlusion | – | 96 | – | 93 | – |
| Significant stenosis ⁴ + occlusion | 44* | 90 | 84–94* | 74 | 69–80* |
| Significant stenosis + occlusion | – | 85 | – | 92 | – |
| Significant stenosis | 2* | 80* | 28–100* | 100* | 98–100* |
| Occlusion | 33* | 94* | 87–98* | 98* | 95–100* |

► **Table 3.3.6B CTA** – Results of the accuracy studies at the lower leg/pedal level and study quality and relevance.

| Author Year, reference Category/Country | Cut-off level | PPV (%) | NPV (%) | Positive LR* |
|--|--|--------------------|--------------------|-------------------------|
| Catalano et al 2004 [21] University hospital/ Italy | Pooled data from different intervals: Normal, stenosis ≤50%, >50% or occlusion | – | – | 13.7* |
| Portugaller et al 2004 [16] University hospital/ Austria | Significant stenosis ⁴ + occlusion | 73 | 90 | 3.5* |
| Romano et al 2004 [22] University hospital, Non-university hospital/ Italy | Significant stenosis + occlusion | 74 | 96 | 10.6* |
| Rieker et al 1996 [19] University hospital/ Germany | Significant stenosis Occlusion | 100* 96* | 99* 97* | – – |

* Calculated from reported data in article.

¹ Multidetector CT.

² Single detector CT.

³ Not specified for each level.

⁴ Specified as area reduction.

– = No information; CTA = Computed tomography arteriography; LR = Likelihood ratio; MIP= Maximum intensity projection; NPV = Negative predictive value; PPV = Positive predictive value

| Negative LR* | Accuracy (%) | Study quality and relevance | Comments |
|---------------------|---------------------|------------------------------------|--|
| 0.04* | 94 | Medium | |
| 0.14* | 81 | Medium | MIP + axial highest accuracy values. Tendency for overestimation specially in small (distal) vessels and heavy calcification |
| 0.16* | 89 | Medium | |
| – | 99* | Medium | |
| – | 97* | | |

Table 3.3.7 CTA – outcome of management studies.

| Author Year, reference Category/Country | Type of management study | CTA technique | Number of examined patients | Number of excluded patients |
|--|--|----------------------|------------------------------------|---|
| Catalano et al 2004 [21] University hospital/ Italy | Treatment plans based on CTA and DSA were independently compared | Multi-detector | 50 | – |
| Adriaensen et al 2004 [20] University hospital/ The Netherlands | Confidence in treatment decision and need for additional imaging were compared in 2 groups: CTA vs DSA/ia pressure measurement | Multi-detector | 145 | 50/195. In the examined group (145) 3 outliers (>3 SD away from the mean) were excluded |
| Romano et al 2004 [22] University hospital, Non-university hospital/ Italy | Treatment plans based on CTA and DSA were independently compared | Multi-detector | 42 | – |

– = No information; CTA = Computed tomography arteriography; DSA = Digital subtraction arteriography; ia = Intra-arterial; PTA = Percutaneous transluminal angioplasty; SD = Standard deviation

| Anatomic region examined | Outcome | Study quality and relevance | Comments |
|--------------------------------------|---|------------------------------------|--|
| Infrarenal aorta – crural arteries | In 2 of 3 observers, treatment plans based on CTA differed in 1 patient compared with DSA, while total agreement was achieved by 1 observer. Interobserver agreement was $\kappa = 0.929$ | Medium | Treatment decisions: No treatment, PTA, stent, surgical reconstruction or amputation |
| Infrarenal aorta – crural arteries | Significantly less confidence was reported in CTA based treatment decision vs DSA ($p < 0.001$). CTA had 7.2 and DSA had 8.2 points on a 10-point scale. Additional diagnostic tests were significantly more frequently requested in the CTA group vs DSA group | High | A 10-point scale was used as grading of confidence in the treatment decision. 5.5 was considered as acceptable regarding diagnostic confidence |
| Infrarenal arteries – pedal arteries | No statistical difference was obtained when treatment plans based on CTA and DSA were compared (98% concordance) | Medium | |

Table 3.3.8 CTA – interobserver agreement of CT angiographic studies.

| Author Year, reference Country | Number of exa- mined patients | Number of obser- vers | Prevalence (>50% or occlusion) | Interobserver agreement CTA All levels (kappa value) |
|--|--|--------------------------------------|--|---|
| Edwards et al 2005 [14] Non-university hospital/ United Kingdom | 44 | 2 | 14% | 0.61 |
| Catalano et al 2004 [21] University hospital/ Italy | 50 | 3 | 31% | – |
| Romano et al 2004 [22] University hospital, Non-university hospital/ Italy | 42 | 2 | – | 0.80 |
| Martin et al 2003 [15] University hospital/ Canada | 41 | 3 | 17% | 0.84 |
| Portugaller et al 2004 [16] University hospital/ Austria | 50 | 2 | 35% | 0.81 ¹ |

¹ Value for MIP (= maximum intensity projection) + axial source images (STVR (= semitransparent volume rendering) $\kappa=0.69$; MIP without axial source images $\kappa=0.69$).

– = No information; CT = Computer tomography; CTA = Computed tomography arteriography; DSA = Digital subtraction arteriography

| Interobserver agreement CTA Infrarenal aorta – external iliac artery (kappa value) | Interobserver agreement CTA Femoro-popliteal (kappa value) | Inter observer agreement CTA Crural-feet (kappa value) | Inter observer agreement DSA (kappa value) | Anatomic region |
|---|---|---|---|--|
| – | – | – | 0.57 | Infrarenal aorta – crural arteries |
| 0.79–0.94 | 0.83–0.87 | 0.65–0.78 | Aorto-iliac: 0.77–0.88 Femoro-popliteal: 0.81–1.0 Crural: 0.70–0.83 | Infrarenal aorta – crural vessels |
| – | – | – | 0.82 | Infrarenal aorta – pedal arteries |
| – | – | – | 0.78 | Coeliac artery – pedal arteries |
| – | – | – | 0.83 | Infrarenal aorta – femoral bifurcation |

Referenser

Förteckning/referenslista över exkluderade studier och studier med låga bevisvärden finns redovisade i Bilaga 1, www.sbu.se/benartar.

1. Hessel SJ, Adams DF, Abrams HL. Complications of angiography. *Radiology* 1981;138:273-81.
2. Waugh JR, Sacharias N. Arteriographic complications in the DSA era. *Radiology* 1992;182:243-6.
3. Rubin GD, Schmidt AJ, Logan LJ, Sofilos MC. Multi-detector row CT angiography of lower extremity arterial inflow and runoff: initial experience. *Radiology* 2001;221:146-58.
4. Kalender WA, Vock P, Polacin A, Soucek M. [Spiral-CT: a new technique for volumetric scans. I. Basic principles and methodology]. *Rontgenpraxis* 1990;43:323-30.
5. Rubin GD, Shiau MC, Schmidt AJ, Fleischmann D, Logan L, Leung AN, et al. Computed tomographic angiography: historical perspective and new state-of-the-art using multi detector-row helical computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23 Suppl 1:S83-90.
6. Fraioli F, Catalano C, Napoli A, Francone M, Venditti F, Danti M, et al. Low-dose multidetector-row CT angiography of the infra-renal aorta and lower extremity vessels: image quality and diagnostic accuracy in comparison with standard DSA. *Eur Radiol* 2006;16:137-46.
7. Bae KT, Tran HQ, Heiken JP. Multiphasic injection method for uniform prolonged vascular enhancement at CT angiography: pharmacokinetic analysis and experimental porcine model. *Radiology* 2000;216:872-80.
8. Nyman U, Almen T, Aspelin P, Hellstrom M, Kristiansson M, Sterner G. Contrast-medium-induced nephropathy correlated to the ratio between dose in gram iodine and estimated GFR in ml/min. *Acta Radiol* 2005;46:830-42.
9. Gault MH, Longerich LL, Harnett JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron* 1992;62:249-56.
10. Nyman U, Björk J, Sterner G, Grubb A. Prediction of GFR with Cockcroft-Gault's formula based on the NORIP plasma-creatinine reference intervals and using various body weight expressions. *European Congress of Radiology, Vienna, Austria, March 3-7; 2006*.
11. Wintersperger BJ, Herzog P, Jakobs T, Reiser MF, Becker CR. Initial experience with the clinical use of a 16 detector row CT system. *Crit Rev Comput Tomogr* 2002;43:283-316.
12. Rieker O, Duber C, Neufang A, Pitton M, Schweden F, Thelen M. CT angiography versus intraarterial digital subtraction angiography for assessment of aortoiliac occlusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1133-8.
13. Rieker O, Mildnerberger P, Neufang A, von Zitzewitz H, Schweden F, Thelen M. [CT angiography in arterial occlusive

disease: comparison of 3 rendering techniques]. *Rofo* 1997;167:361-70.

14. Edwards AJ, Wells IP, Roobottom CA. Multidetector row CT angiography of the lower limb arteries: a prospective comparison of volume-rendered techniques and intra-arterial digital subtraction angiography. *Clin Radiol* 2005;60:85-95.

15. Martin ML, Tay KH, Flak B, Fry PD, Doyle DL, Taylor DC, et al. Multidetector CT angiography of the aortoiliac system and lower extremities: a prospective comparison with digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1085-91.

16. Portugaller HR, Schoellnast H, Hausegger KA, Tiesenhausen K, Amann W, Berghold A. Multislice spiral CT angiography in peripheral arterial occlusive disease: a valuable tool in detecting significant arterial lumen narrowing? *Eur Radiol* 2004;14:1681-7.

17. Portugaller HR, Schoellnast H, Tauss J, Tiesenhausen K, Hausegger KA. Semitransparent volume-rendering CT angiography for lesion display in aortoiliac arteriosclerotic disease. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:1023-30.

18. Richter CS, Biamino G, Ragg C, Felix R. CT angiography of the pelvic arteries. *Eur J Radiol* 1994;19:25-31.

19. Rieker O, Duber C, Schmiedt W, von Zitzewitz H, Schweden F, Thelen M. Prospective comparison of CT angiography of the legs with intraarterial digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:269-76.

20. Adriaensen ME, Kock MC, Stijnen T, van Sambeek MR, van Urk H, Pattynama PM, et al. Peripheral arterial disease: therapeutic confidence of CT versus digital subtraction angiography and effects on additional imaging recommendations. *Radiology* 2004;233:385-91.

21. Catalano C, Fraioli F, Laghi A, Napoli A, Bezzi M, Pediconi F, et al. Infrarenal aortic and lower-extremity arterial disease: diagnostic performance of multidetector row CT angiography. *Radiology* 2004;231:555-63.

22. Romano M, Mainenti PP, Imbriaco M, Amato B, Markabaoui K, Tamburrini O, et al. Multidetector row CT angiography of the abdominal aorta and lower extremities in patients with peripheral arterial occlusive disease: diagnostic accuracy and interobserver agreement. *Eur J Radiol* 2004;50:303-8.

23. Ota H, Takase K, Igarashi K, Chiba Y, Haga K, Saito H, et al. MDCT compared with digital subtraction angiography for assessment of lower extremity arterial occlusive disease: importance of reviewing cross-sectional images. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:201-9.

24. Ofer A, Nitecki SS, Linn S, Epelman M, Fischer D, Karram T, et al. Multidetector CT angiography of peripheral vascular disease: a prospective comparison with intraarterial digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:719-24.

25. Nyman U, Leitz W, Kristiansson M, Pählstorp PÅ. Stråldosreglering vid kroppsdatortomografi – bakgrund till dos-

regleringsprogrammet OmnimAs. Statens strålskyddsinstitut. SSI Rapport 2004; 2004:12.

26. Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years

in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med 1992;326:381-6.

27. Morcos SK, Thomsen HS. European Society of Urogenital Radiology guidelines on administering contrast media. Abdom Imaging 2003;28:187-90.

3.4 Hälsoekonomiska aspekter rörande diagnostik

Slutsats

- MR-arteriografi är ett kostnadseffektivt diagnostiskt alternativ till konventionell arteriografi vid planering av behandling av nedre extremitetsischemi.

Bakgrund

De icke-invasiva eller minimalinvasiva diagnostiska metoderna medför mindre obehag och risker för patienten än konventionell arteriografi. Dessa metoder innebär också potentiellt lägre kostnad eftersom arteriografi som regel kräver att patienten vårdas på sjukhus under ett dygn efter undersökningen även om denna varit komplikationsfri. Det är därför intressant att jämföra de icke-invasiva eller minimalinvasiva metoderna med konventionell arteriografi ur ett hälsoekonomiskt perspektiv, där kostnader relateras till diagnostisk träffsäkerhet.

Den tillämpade metodiken för sökning, granskning och bedömning av de hälsoekonomiska studierna redovisas i Kapitel 2. Den primära sökningen identifierade 235 abstrakt av hälsoekonomiska artiklar om diagnostik och/eller behandling av perifer ischemi. Genomgången av abstrakt resulterade i att 62 artiklar valdes ut för att granskas i fulltext. Av dessa rörde 16 diagnostik.

Resultat

Genomgången av de 16 studierna utmynnade i att endast fem av dessa bedömdes hålla tillräcklig kvalitet och samtidigt vara relevanta. Sammanfattningsvis kan alltså konstateras att tillgången på hälsoekonomiska utvärderingar rörande diagnostik av perifer ischemi är mycket begränsad. I det följande sammanfattas de fem inkluderade studiernas resultat.

Flertalet hälsoekonomiska analyser av acceptabel kvalitet handlar om kostnadseffektiviteten av MR-arteriografi i jämförelse med andra diagnostiska metoder. I en observationsstudie kompletterad med kost-

nadsanalys visas att MR-arteriografi i kombination med peroperativ arteriografi innebär en diagnostiskt träffsäker och i jämförelse med konventionell arteriografi kostnadseffektiv strategi för att synliggöra underbens- och fotartärerna inför planerad revaskularisering [1]. Författarna hävdar att övergång till att använda kombinationen MR-arteriografi och peroperativ arteriografi istället för konventionell arteriografi rymmer en stor besparingspotential.

I en modellanalys rörande optimal diagnostisk strategi inför behandling av patienter med claudicatio visas att skillnaderna mellan olika strategier är små med avseende på såväl kostnad som effektivitet (effectiveness) [2]. Författarna drar slutsatsen att MR-arteriografi eller duplex ultraljudsundersökning kan ersätta digital subtraktionsarteriografi (DSA) utan väsentlig förlust i effektivitet och till något lägre kostnad, i synnerhet då man överväger minimalinvasiva behandlingsalternativ.

Visser och medarbetare har i en annan modellanalys jämfört datortomografisk arteriografi (DTA) med multidetektorteknik med MR-arteriografi och visat att DTA har en potential att bli ett kostnadseffektivt alternativ när det gäller diagnostik av claudicatio, framför allt om behandlingen begränsas till angioplastik [3]. En svaghet i underlaget till denna studie är att den bygger på antaganden om ”accuracy”/management som inte är hämtade direkt från studier av DTA utan från studier rörande duplex ultraljud och digital subtraktionsarteriografi respektive MR-arteriografi.

En tredje modellanalys av Visser och medarbetare syftar till att bestämma (den samhälleliga) kostnadseffektiviteten av olika managementstrategier för patienter med claudicatio i Nederländerna [4]. Basanalysen gäller 60-åriga män med svår ensidig claudicatio av minst ett års varaktighet. Den mest effektiva strategin – mätt i kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) – var digital subtraktionsarteriografi (DSA) i kombination med angioplastik om möjligt, annars bypass-kirurgi. Denna strategi är emellertid också relativt kostnadskrävande. Merkostnaden jämfört med alternativet MR-arteriografi och angioplastik uppgick till drygt

130 000 euro per QALY. Alla andra strategier var enligt analysen mindre effektiva och/eller mer kostnadskrävande. Slutsatsen blev att för denna patientgrupp kan icke-invasiv bildåtergivande diagnostik (MR-arteriografi) ersätta DSA utan betydande effektivitetsförlust och till något lägre kostnad. Den ökade effektivitet som kan uppnås genom bypass-kirurgi ansågs inte värd den extra kostnaden.

De tre refererade modellanalyserna av Visser och medarbetare bygger i huvudsak på samma underlagsstudier vad gäller management och "accuracy". Dessa studiers bevisvärde skiljer sig åt men huvudintrycket är att resultaten har använts på ett korrekt sätt i de hälsoekonomiska analyserna. Vad gäller kostnadssidan grundar sig analyserna dels på aktuella ersättningsnivåer inom det amerikanska försäkringssystemet Medicare, dels på kostnadsuppgifter från ett universitetssjukhus i Nederländerna.

I en tidig modellanalys studerades kostnadseffektiviteten av MR-arteriografi i den preoperativa planeringen av behandling för patienter med kritisk ischemi [5]. Beräknade kostnadseffektkvoter (kostnad per QALY) varierade kraftigt, beroende på bakomliggande antaganden rörande metodens sensitivitet och specificitet. Författarna drog slutsatsen att MR-arteriografi kan vara ett kostnadseffektivt alternativ till konventionell arteriografi för denna patientkategori under förutsättning att metodens "accuracy" (träffsäkerhet) når vissa specificerade nivåer ("thresholds").

Sammanfattning

Granskningen av tillgängliga hälsoekonomiska studier tyder på att MR-arteriografi är ett kostnadseffektivt alternativ till konventionell arteriografi vid planering och behandling av nedre extremitetsischemi. Vad gäller duplex teknik och DTA är antalet studier alltför begränsat för att medge några säkra slutsatser. Rörande relevansen för svenska förhållanden se Kapitel 2.

Table 3.4.1 Economic evaluation studies – Diagnostics;
Peripheral vascular diseases.

| Author, Year, reference Country | Study question and type/design | Patient population | Method |
|---|--|---|--|
| Huber et al 1997 [1] USA | Can MRA replace CTA before revascularisation; Observational study Cost Analysis | 53 extremities (49 patients) with limb-threatening ischemia Mean: 69.4 years | MRA compared to CA before distal lower extremities revascularisation |
| Visser et al 2003 [2] The Netherlands | Optimal imaging strategy; Model study CEA | Base case: Cohort of 60-year men with CAD-history and severe IC | MRA compared to DUS and DSA |
| Visser et al 2003 [3] The Netherlands and USA | Cost-effectiveness of multi-detector row CTA vs MRA; Model study CUA | Base case: 60-year old men with severe IC | Multi-detector row CTA. Angiography compared to MRA |
| Visser et al 2003 [4] The Netherlands and USA | Cost-effectiveness of various management strategies; Model study CUA | Base case: 60-year old men with severe IC | Management strategies MRA/DUS/DSA + PTA/BS/EX Reference: No test + EX |
| Yin et al 1995 [5] USA | Cost-effectiveness of MRA in pre-operative planning; Model study CEA | Patients with severe peripheral vascular disease to be operated | MRA instead of CA |

BS = Bypass surgery; CA = Conventional arteriography; CAD = Coronary artery disease; CEA = Cost-effectiveness analysis; CTA = Computed tomography arteriography; CUA = Cost-utility analysis; DSA = Digital subtraction arteriography; DUS = Duplex ultrasound; EX = Supervised exercise program; IC = Intermittent claudication; ICER = Incremental cost-effectiveness ratio; IOA = Intraoperative arteriography; MRA = Magnetic resonance arteriography; PTA = Percutaneous transluminal angioplasty; QALY = Quality adjusted life years

| Outcome | Costs | Results | Study quality Relevance |
|---|--|--|------------------------------------|
| Operation- decision Sensitivity Specificity | MRA \$170 CTA \$1 310 IOA \$46 | MRA/IOA equivalent to CA/IOA; Large potential for savings | Acceptable quality |
| Sensitivity Complications QALY Life-time costs ICER | MRA \$574 DUS \$243 DSA \$1 183 | Small differences. MRA or DUS can replace DSA without significant loss of effectiveness and to a slightly lower cost | High quality |
| QALY Life-time costs Sensitivity | CTA \$420 (limit value), at sensitivity 90% and 20% of the patients need further diagnostics | CTA may under certain circumstances be cost- effective as compared to MRA | Acceptable quality |
| QALY Lifetime costs ICER | €6 793–€18 583 depending on strategy | DSA + PTA/BS/EX most effective but expensive; ICER = €130 000/QALY compared with MRA + PTA/EX, which had ICER = €20 138 compared with No test/EX = €20 138; All other strategies less effec- tive and/or more costly | High quality |
| QALY | MRA \$1 003 CTA \$1 395 | MRA can (if high enough sensitivity/specificity) be a cost-effective alternative to CTA. Gained QALY = 8,5 per 1 000 patients. ICER = \$25 895 | Acceptable quality |

Referenser

1. Huber TS, Back MR, Ballinger RJ, Culp WC, Flynn TC, Kubilis PS, et al. Utility of magnetic resonance arteriography for distal lower extremity revascularization. *J Vasc Surg* 1997;26:415-23; discussion 423-4.
2. Visser K, Kuntz KM, Donaldson MC, Gazelle GS, Hunink MG. Pretreatment imaging workup for patients with intermittent claudication: a cost-effectiveness analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:53-62.
3. Visser K, Kock MC, Kuntz KM, Donaldson MC, Gazelle GS, Hunink MG. Cost-effectiveness targets for multi-detector row CT angiography in the work-up of patients with intermittent claudication. *Radiology* 2003;227:647-56.
4. Visser K, de Vries SO, Kitslaar PJ, van Engelshoven JM, Hunink MG. Cost-effectiveness of diagnostic imaging work-up and treatment for patients with intermittent claudication in The Netherlands. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:213-23.
5. Yin D, Baum RA, Carpenter JP, Langlotz CP, Pentecost MJ. Cost-effectiveness of MR angiography in cases of limb-threatening peripheral vascular disease. *Radiology* 1995;194:757-64.

4. Systematisk litteraturgenomgång av läkemedel, naturläkemedel, alternativa och fysikaliska metoder vid behandling av benartärsjukdom

Slutsatser

Fysisk aktivitet vid claudicatio intermittens

- Gångträning ökar gångsträckan vid claudicatio intermittens. Det vetenskapliga underlaget innefattar till större delen handledd träning (Evidensstyrka 2).

Blodtryckssänkande läkemedel

- Underlag saknas för bedömning av effekt av alfablockerare på gångsträcka vid behandling av patienter med benartärsjukdom.
- Underlag saknas för bedömning av skillnad mellan olika läkemedelsgrupper för behandling av hypertoni avseende positiv eller negativ effekt på benartärsjukdom.

Antikoagulantia

- Underlag saknas för bedömning av effekten av antikoagulantia (ofraktionerat heparin, lågmolekylärt heparin, orala antikoagulantia) på claudicatio intermittens och sårhäkning vid diabetiska fotsår.

Prostanoider

- Intravenöst tillfört prostaglandin E1 (PGE1) ökar gångsträckan vid claudicatio intermittens (Evidensstyrka 3).
- För behandling av claudicatio intermittens med PGE1 intraarteriellt och med prostaglandin I2 och analoger intravenöst saknas underlag för bedömning.
- Biverkningar i form av framför allt huvudvärk och flush under infusionen är mycket vanliga, medan allvarliga biverkningar är sällsynta.
- Underlag saknas för bedömning av behandling med PGE1 intravenöst vid kritisk ischemi.
- Iloprost-infusioner vid kronisk kritisk ischemi under minst två veckor har effekt på enbart amputation samt den samlade effektvariabeln död och amputation (Evidensstyrka 3).

Könshormoner

- Underlag saknas för bedömning av värdet av behandling med såväl östrogenpreparat som testosteron vid perifer kärlsjukdom.

Pentoxifyllin

- Det finns ej visat någon signifikant skillnad mellan pentoxifyllin och placebo vad avser effekt på gångsträckan vid claudicatio intermittens (Evidensstyrka 2).

Chelatorer

- Underlag saknas för bedömning av effekter av behandling med chelatorer vid claudicatio intermittens.

Hyperbar syrgasbehandling

- Underlag för att bedöma effekten av hyperbar syrgasbehandling vid kroniska sår saknas.

Ryggmärgsstimulering

- Evidens saknas för att bedöma om ryggmärgsstimulering minskar risken för amputation.
- Evidens saknas för en smärtlindrande effekt av ryggmärgsstimulering eftersom studierna visar motsägelsefulla resultat.
- Inga allvarliga komplikationer har rapporterats. Kostnaden är hög.

Elektromagnetisk behandling

- Det saknas vetenskapligt underlag för bedömning av effekterna av elektromagnetisk behandling vid såväl arteriell som venös insufficiens.

Naturläkemedel och alternativmetoder

- Levokarnitin förbättrar gångsträcken hos patienter med claudicatio intermittens (Evidensstyrka 3).
- Ginkgo biloba förbättrar initial gångsträcka (Evidensstyrka 3).
- Vetenskapligt underlag saknas för bedömning av effekterna av följande substanser och naturläkemedel vid behandling av benartärsjukdom: vitlök, Padma 28, E-vitamin, Omega-3 samt B-vitamin/folsyra i syfte att sänka homocystein.
- Underlag saknas för bedömning av effekten av behandling med immunomodulerande terapi (UV-ljusbestrålning).
- Underlag saknas för bedömning av effekten av intermitterande pneumatisk kompression.

Metod och kriterier för den systematiska litteraturgranskningen

Frågeställning

Har behandling med i Sverige registrerade läkemedel eller läkemedel tillgängliga för licensförskrivning, fysisk aktivitet, naturläkemedel eller fysikaliska metoder effekt på gångsträcka, amputationsfrekvens, ischemisk smärta, sårhäkning, livskvalitet, morbiditet eller mortalitet hos patienter med arteriell benartärsjukdom?

Avgränsning

Benartärsjukdom är del i en generell aterosklerotisk process med ökad risk för kärlkomplikationer i form av kranskärlssymtom och stroke. Behandling av riskfaktorer för åderförkalkningssjukdomen är en grundläggande princip vid omhändertagandet av dessa patienter. Uppdraget för denna rapport har begränsats så att de behandlingsprinciper som gäller för samtliga patienter med kärlsjukdom, och således även benartärsjukdom, och där det finns generella svenska eller internationella riktlinjer inte ingår i den nu aktuella litteraturgenomgången. Detta innebär av naturliga skäl att hälsoekonomiska studier inom dessa områden inte heller granskats.

De behandlingsprinciper som berörs av denna begränsning är trombocythämmande läkemedel, blodsockerbehandling vid diabetes, rökstopp, lipidsänkning och blodtrycksbehandling som princip (se beskrivning i Kapitel 1.2). Vi har däremot undersökt om det finns något som talar för att någon enskild läkemedelsgrupp som används för blodtrycksbehandling har specifikt positiva eller negativa effekter på symtom till följd av benartärsjukdom. Studier som berör behandling som givits inom sex månader efter kirurgisk intervention ingår i Kapitel 5.

Sökstrategi

Sökstrategin fastställdes utifrån specificerade frågeställningar. Initalt gjordes sökningen i Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Register of Controlled Trials och NHS Database of Abstracts of Review of Effects (DARE) för att identifiera aktuella systematiska översikter och metaanalyser. Därefter gjordes vid behov kompletterande sökningar samt uppdateringar. Om den systematiska översikten var äldre än ett år gjordes en kompletterande sökning. Resultatet av litteratursökningen presenteras separat för varje behandlingsmetod. Sökstrategier och söktermer redovisas i Bilaga 3 på SBU:s hemsida, www.sbu.se/benartar.

I de fall en systematisk översikt haft en övergripande frågeställning som överensstämmer med vår har vi accepterat sökstrategin. De studier som ingått i översikten har granskats utifrån våra kvalitetskriterier. De studier som exkluderats i den publicerade systematiska översikten har inte granskats utan accepterats som exkluderade i vår systematiska genomgång. I de fall någon av gruppens medlemmar varit medförfattare till ett arbete har denne inte deltagit i kvalitetsbedömningen av det arbetet.

Kvalitetskriterier för inklusion

Urval av studier gjordes utifrån nedan angivna kvalitetskriterier:

1. Randomiserad studie.
2. Minst 3 månaders uppföljningstid.
3. Maximal eller smärtfri gångsträcka/tid ska ingå som värderingsmått.
4. Gångsträckan ska vara testad med gångmatta.
5. Gruppstorlek ska vara minst 15 individer per behandlingsgrupp.
Undantag har gjorts om studien ingått i en metaanalys.
6. Bortfallet efter randomisering ska vara mindre än 30 procent.

Studiernas metodologiska kvalitet med avseende på extern och intern validitet och precision granskades enligt fastställd granskningsmall (se Bilaga 2, www.sbu.se/benartar) av två oberoende bedömare. Resultat från studier med höga och medelhöga bevisvärden presenteras i separata tabeller för respektive metod.

4.1 Behandling med blodtryckssänkande läkemedel

Slutsatser

- Underlag saknas för bedömning av effekt av alfablockerare på gångsträcka vid behandling av patienter med benartärsjukdom.
- Underlag saknas för bedömning av skillnad mellan olika läkemedelsgrupper för behandling av hypertoni avseende positiv eller negativ effekt på benartärsjukdom.

Bakgrund

Blodtryckssänkande behandling är av stort värde vid hypertoni och förekomst av riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom och död, vilket är tidigare utförligt belyst i SBU-rapporten Måttligt förhöjt blodtryck [1]. Då benartärsjukdom är en del i en generell arterioskleros och stark riskfaktor för kardiovaskulär död, har en värdering av hypertonibehandlingsens generella värde vid detta tillstånd bedömts som överflödigt. Däremot har det funnits anledning att närmare studera om det finns vetenskapligt stöd för att välja eller undvika särskilda grupper av antihypertensiva farmaka när man ska behandla hypertoni hos patienter med benartärsjukdom. Ett argument för att inte använda betablockerande läkemedel vid samtidig förekomst av benartärsjukdom har varit betablockerarnas kärlkonstringerande effekt vilket skulle försämra de kliniska benartärsjukdomssymtomen. Ett liknande resonemang för användning av kalciumflödeshämmare vid benartärsjukdom har varit deras potentiellt kärlvidgande effekt vilket skulle kunna leda till en förbättring av kliniska benartärsjukdomssymtom.

Resultat av litteratursökningen

Efter en genomgång av abstrakten i de studier som föll inom ramen för våra sökkriterier (se den inledande metoddelen) identifierades tolv studier och tre översiktsartiklar som uppfyllde uppsatta inklusionskriterier. I en andra fas studerades dessa artiklar och översikter i sin helhet och kvalitetsvärderades av två bedömare. Efter denna bedömning kvarstod

en artikel som redovisas i Tabell 4.1.1. De exkluderade artiklarna och grunden för exklusion finns angivna nedan.

Beskrivning av studier och resultat

I en systematisk översikt har Cochrane Collaboration analyserat:

- om antihypertensiva farmaka kan påverka kardiovaskulär sjuklighet och död hos patienter med benartärsjukdom;
- om dessa farmaka påverkar symtom på claudicatio och kritisk benischemi samt eventuell påverkan på progressionen av benartärsjukdom, revaskularisering och amputationsfrekvens [2].

Man fann 66 studier av vilka endast två ansågs uppfylla deras inklusionskriterier. Studier som inte användes i den systematiska översikten redovisas i Cochrane-översikten. I studien av Overlack och medarbetare var benartärsjukdomsgruppen en subgrupp där ACE-hämmare användes [3]. Studien inkluderade 26 patienter i behandlingsgruppen och 28 patienter i kontrollgruppen, och uppföljningstiden var sex veckor. Schweizer och medarbetare studerade re-ocklusion hos en grupp patienter som genomgått PTA i benartärer [4]. Då dessa studier inte uppfyller våra uppsatta kvalitetskriterier för granskning redovisas inte resultaten i sammanställningen.

Det bör noteras att man i Cochrane-översikten valde att inte ta med Heart Outcomes Prevention Evaluation(HOPE)-studien då man i den studien inte enbart inkluderat patienter med hypertoni [5]. I HOPE-studien inkluderades riskgrupper, inklusive patienter med perifer kärlsjukdom, med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. I studien fanns 1 966 patienter med perifer kärlsjukdom i ramiprilgruppen och 2 085 patienter i placebogruppen. Då patienterna med perifer kärlsjukdom utgjorde en subgrupp har vi valt att inte ta med studien i vår granskning, men vi noterade att gruppen verkade uppnå samma resultat som i huvudstudien, dvs behandling med ramipril minskade dödligheten i hjärt-kärlsjukdom.

I studien av Dahlöf och medarbetare studerades effekten av behandling med losartan på kardiovaskulär sjukdom och död [6]. I studien ingick 276 patienter med perifer kärlsjukdom i losartangruppen och 244 patienter

ter i placebogruppen. Dessa patienter tillhör en subgrupp och det finns ingen särredovisning av resultaten för denna grupp varför studien inte har tabellerats.

I en nyligen avslutad studie av Dahlöf och medarbetare redovisades resultat avseende reduktion av kardiovaskulär sjukdom och död med behandlingskombinationen amlodipin och perindopril jämfört med atenolol och tiazid hos patienter med hypertension [7]. Vi har valt att inte tabellera denna studie då patienter med perifer kärlsjukdom utgjorde en subgrupp. Patienterna skulle uppfylla tre av elva riskprofiler varav perifer kärlsjukdom var en. Man hade också en tertiär målsättning där man ville se om kombinationen amlodipin och perindopril hade lägre insjuknande i bl a perifer kärlsjukdom jämfört med kombinationen atenolol och tiazid. I amlodipin-perindoprilgruppen fanns 586 patienter med perifer kärlsjukdom mot 613 patienter i atenolol-tiazidgruppen. Enligt artikeln hade gruppen nytta av behandling med kombinationen amlodipin och perindopril avseende insjuknande och död i hjärt-kärlsjukdom. Man angav också att färre patienter insjuknade i perifer kärlsjukdom, men det framgår inte hur diagnosen ställts.

I en metaanalys av Radack och Deck avseende användning av beta-blockerare vid benartärsjukdom inkluderades 11 studier [8]. Samtliga 11 studier hade en uppföljningstid under tre månader, hade inkluderat färre än 30 individer och 10 av de 11 var av "crossover"-design. Delstudierna i metaanalysen uppfyllde därmed inte våra uppsatta kvalitetskriterier och inkluderades därför inte i vår granskning.

I en översikt av Verhaegen och medarbetare beskrevs effekten av kalciumhämmare [9]. Översikten är av äldre datum vilket sannolikt bidragit till att genomgången av litteraturen inte är systematisk. I de ingående studierna användes de internationellt registrerade preparaten flunarizin och cinnarizin, som dock inte är registrerade i Sverige. Båda preparaten har indikationerna behandling av t ex yrsel, rörelsesjuka och liknande tillstånd pga antihistamineffekten samt som tillägg vid perifer kärlsjukdom pga sin kalciumantagonistiska effekt. Då dessa preparat skiljer sig effektmässigt från nyare kalciumantagonister har vi valt att utesluta studierna då vi inte anser att man kan dra några slutsatser om klasseffekt utifrån dessa preparat.

Branchereau och medarbetare studerade i en dubbelblind kontrollerad randomiserad studie behandling med alfa-blockad [10]. Man rapporterade en signifikant förbättring av maximal gångsträcka efter sex månader och förbättringen bedömdes vara av kliniskt värde. Biverkningarna var av lindrigare karaktär med gastrointestinala symtom, hudutslag och yrsel. Studien bedöms ha medelhögt bevisvärde. Resultat redovisas i Tabell 4.1.1.

För övriga hypertonimedel finns för närvarande inga studier av så god kvalitet att de kan ligga till grund för en bedömning av effekten av anti-hypertensiv behandling vid benartärsjukdom.

Diskussion

Vid vår granskning fann vi bara en studie som motsvarade våra uppsatta kvalitetskrav. I denna enda studie förelåg en positiv effekt med avseende på gångsträcka vid behandling med alfa-blockad med hjälp av ifenprodil.

Vid granskning av andra antihypertensiva läkemedelsklasser har vi inte funnit några studier som kunnat inkluderas för bedömning. Vår bedömning blir att det fortfarande är oklart om det finns några kliniskt relevanta skillnader med avseende på de olika läkemedelsklasserna vid samtidig förekomst av benartärsjukdom.

Tabell 4.1.1 Effect of treatment with anti-hypertensive medication on walking capacity in patients with peripheral artery occlusive disease (PAOD).

| Author Year, reference | Study design | Population Number (start/end) Female, Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period |
|-----------------------------------|-------------------------|---|--|
| Branchereau et al 1995 [10] | RCT Double blind | Subjects with stable IC, Fontaine II I: 53/46 C: 54/48 I: Female 12, Male 41 C: Female 18, Male 36 Age: mean \pm SD I: 63.9 \pm 1.1 C: 62.1 \pm 1.3 Treadmill test: Slope and speed not given | Oralifenprodil 20 mg three times daily for 6 months |

IC = Intermittent claudicatio; SD = Standard deviation

| Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period | Results Intervention group | Results Control group | Significance | Study quality and relevance |
|---|---|---|---------------------|--|
| Placebo three times daily for 6 months | Maximum walking distance: Increase 126.0 m SD: 18.5 | Maximum walking distance: Increase 46.4 m SD: 20.2 | p=0.0005 | Medium |

Referenser

Förteckning/referenslista över exkluderade studier och studier med låga bevisvärden finns redovisade i Bilaga 1, www.sbu.se/benartar.

1. SBU. Måttligt förhöjt blodtryck. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004. SBU-rapport nr 170.
2. Lip GY, Makin AJ. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD003075. DOI:10.1002/14651858.CD003075.
3. Overlack A, Adamczak M, Bachmann W, Bonner G, Bretzel RG, Derichs R, et al. ACE-inhibition with perindopril in essential hypertensive patients with concomitant diseases. The Perindopril Therapeutic Safety Collaborative Research Group. *Am J Med* 1994;97:126-34.
4. Schweizer J, Kirch W, Koch R, Hellner G, Uhlmann K. Effect of high dose verapamil on restenosis after peripheral angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1299-305.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
6. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
7. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
8. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151:1769-76.
9. Verhaegen H, Reyntjens A, Horig C, Potsch W. Responsiveness of various symptoms of vascular disorders to calcium antagonist. *Angiology* 1979;30:447-53.
10. Branchereau A, Rouffy J. [Double-blind randomized controlled trial of ifenprodil tartrate versus placebo in chronic arterial occlusive disease of the legs at stage II of the Leriche and Fontaine classification]. *J Mal Vasc* 1995;20:21-7.

4.2 Behandling med antikoagulantia

Slutsats

- Underlag saknas för bedömning av effekten av antikoagulantia (ofraktionerat heparin, lågmolekylärt heparin, orala antikoagulantia) på claudicatio intermittens och sårhäkning vid diabetiska fotsår.

Bakgrund

De aterosklerotiska förändringar som finns i artärer vid benartärsjukdom kan genom sin påverkan på endotelcellernas skyddsfaktorer och genom plackruptur med exposition av trombogent innehåll fungera som startpunkter för koagulationsprocessen. Härigenom uppkommer stenos/ocklusion av kärlen med tilltagande symtombild av kronisk eller akut försämring beroende på nivå och storlek av de angripna blodkärlen. Detta har skapat hypotesen att farmakologisk behandling med antikoagulantia skulle kunna minska progressen av benartärsjukdom.

Resultat av litteratursökningen

Vid den primära litteratursökningen identifierades en systematisk översikt från Cochrane Collaboration, som inkluderade studier fram till maj 2003 [1]. Denna översikt studerade effekten av antikoagulantia (heparin, lågmolekylärt heparin och orala antikoagulantia) på gångförmåga (smärtfri respektive maximal gångsträcka), mortalitet, kardiovaskulära händelser, ankel/arm blodtrycksindex, progress till kirurgi, överlevnadstid utan amputation, och biverkningar av antikoagulantia, hos patienter med claudicatio intermittens (Fountain II) [1]. Kompletterande sökning enligt vår sökstrategi har därefter gjorts för att identifiera eventuella nytillkomna studier fram till maj 2005. De i Cochrane-översikten ingående studierna, liksom de studier som inkluderats från vår kompletterande litteratursökning, har granskats med avseende på studiekvalitet och relevans utifrån de kriterier vi fastställt. Sökstrategi och söktermer redovisas i Bilaga 3 på SBU:s hemsida, www.sbu.se/benartar.

Beskrivning av studier och resultat

Cochrane-översikten konkluderade att man inte funnit att behandling med heparin, lågmolekylärt heparin eller orala antikoagulantia visade någon vinst vid claudicatio intermittens [1]. En ökad risk för allvarliga blödningshändelser hade observerats speciellt vid behandling med orala antikoagulantia. Man avslutade rapporten med att användning av antikoagulantia i behandlingen av claudicatio intermittens på detta stadium inte kunde rekommenderas.

Vår litteraturgenomgång omfattade granskning av de studier som inkluderats i den systematiska översikten [1] från Cochrane Collaboration [2–8]. Slutsatserna i Cochrane-översikten, avseende effekten av antikoagulantia på gångsträcka hos patienter med claudicatio intermittens, baseras på en enda studie, som jämförde effekten av ofraktionerat heparin (12 500 E/dag) och placebo, och som visade en tendens ($p = 0,05$) till längre maximal gångsträcka i gruppen som behandlades med ofraktionerat heparin [2]. Denna studie uppfyller dock inte de uppsatta kvalitetskraven för vår granskning pga stort studiebortfall (se Bilaga 1, www.sbu.se/benartar). Övriga studier ingick inte i metaanalysen då det saknades uppgifter om förändring av gångsträcka under behandlingsperioderna [3–9]. Två av dessa studier visade var för sig förbättrad gångsträcka vid behandling med lågmolekylärt heparin [3,6], men har i vår bedömning fått låga bevisvärden till följd av bristande metodbeskrivning, dataredovisning eller statistisk bearbetning (se Bilaga 1, www.sbu.se/benartar). Tre av studierna uppfyllde inte våra kriterier pga stort bortfall [7], avsaknad av gångtest [4], och för litet patientmaterial [8] (se Bilaga 1, www.sbu.se/benartar). Endast en av studierna i Cochrane-analysen fick i vår bedömning ett medelhögt bevisvärde [5] (se Tabell 4.2.2). I denna studie undersöktes bl a effekten av behandling med orala antikoagulantia (acenokumarol) på gångsträcka [5]. Ingen signifikant förbättring av gångsträckan kunde ses efter 12 månaders behandling. När man undersökte hur många patienter i respektive behandlingsgrupp där gångsträckan förbättrades eller försämrades med mer än 25 procent, beskriver författarna en signifikant förbättring i acenokumarolgruppen jämfört med placebogruppen [5]. Våra egna statistiska beräkningar motsäger dock detta resultat (se statistisk beräkning Tabell 4.2.1). Orsaken till denna diskrepans mellan författarnas och vår statistiska beräkning bedöms vara att patienter i en annan behandlingsgrupp,

som erhö11 kombinationen acenokumarol och pentoxifyllin, har inkluderats i den statistiska analysen avseende effekten av acenokumarol p1 g1ngstr1cka [5].

Tabell 4.2.1 Chi-square exact-test visade ingen s1kerst1lld skillnad ($p = 0,125$) mellan andelen patienter som efter ett 1r f1rb1ttade respektive inte f1rb1ttade basal sm1rtfri g1ngstr1cka, med eller utan antikoagulantia (acenokumarol).

| | Med acenokumarol | Utan acenokumarol |
|-------------------|------------------|-------------------|
| F1rb1ttade (n) | 26 | 20 |
| Ej f1rb1ttade (n) | 4 | 10 |

Vid v1r kompletterande litteraturgenomg1ng f1r perioden 2003 till maj 2005 fann vi inga ytterligare studier avseende effekten av antikoagulantia p1 g1ngstr1cka hos patienter med claudicatio intermittens. D1remot fann vi en studie avseende effekten av l1gmolekyl1rt heparin (dalteparin; 5 000 E dagligen) p1 kombinationen s1rl1kning och amputationsfrekvens, hos patienter med diabetes, benart1rsjukdom och kroniska fots1r [9]. Denna studie fick i v1r granskning medelh1gt bevisv1rde (Tabell 4.2.3) och visade att behandling med daglig injektion av l1gmolekyl1rt heparin (dalteparin) tills s1ret l1kte eller maximalt under 6 m1nader var 1verl1gset placeboinjektion [9].

Sammanfattning

V1r bed1mning, avseende effekten av antikoagulantia (ofraktionerat heparin, l1gmolekyl1rt heparin, orala antikoagulantia) p1 g1ngstr1cka vid claudicatio intermittens, 1r att det f1r n1rvarande saknas underlag f1r bed1mning och att ytterligare studier beh1vs. En gynnsam effekt s1gs i en studie avseende kombinationen s1rl1kning och amputationsfrekvens n1r patienter med diabetes, benart1rsjukdom och kroniska fots1r behandlades med l1gmolekyl1rt heparin (dalteparin). Ytterligare studier beh1vs f1r att bekr1fta denna effekt av l1gmolekyl1rt heparin.

Tabell 4.2.2 Effect of treatment with anticoagulants on walking capacity in patients with intermittent claudicatio disease (PAOD).

| Author Year, reference Country | Study design | Population Number (start/end) Female, Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period |
|---|-------------------------|---|--|
| Dettori et al 1989 [5] Italy | RCT Single blind | Subjects with stable IC, Fontains stadium II I: 73 C: 60 Female: 5, Male: 68 Age: <75 years Age mean \pm SD I: 58 ± 7 years C: 59 ± 8 years Treadmill test: slope 10%, speed 3 km/h (5 km/hour when able to walk more than 0.5 h) | Acenocoumarol 4 mg (INR 2–4.5) 12 months 12 months |

IC = Intermittent claudicatio; INR = International normalized ratio; ns = Not significant;
SD = Standard deviation

| Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period | Results Intervention group | Results Control group | Signifi- cance | Study quality and relevance |
|---|--|---|---------------------------|--|
| Placebo tablets No INR-tests 12 months 12 months | Pain-free walking time (seconds) Increase: 236% Geometric mean (range): 406 (115–1 800) seconds | Pain-free walking time (seconds) Increase: 149% Geometric mean (range): 349 (60–1 800) seconds | p=ns | Medium |

Tabell 4.2.3 Effect of treatment with low molecular weight heparin (dalteparin) on ulcer outcome in patients with diabetes, peripheral artery occlusive disease (PAOD) and chronic foot ulcers.

| Author Year, reference Country | Study design | Population Number (start/end) Female, Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period |
|---|-------------------------|--|---|
| Kalani et al 2003 [9] Sverige | RCT Double blind | PAOD (toe/arm blood pressure index <0.6) and diabetic foot ulcers I: 87 C: 85 Female: 25, Male: 60 Age: mean \pm SD I: 73 ± 8 years C: 72 ± 11 years | Dalteparin 5 000 U sc x 1 until ulcer healing, or maximum 6 months (n=43) |

C = Control group; I = Intervention group; sc = Subcutaneous;
RCT = Randomised controlled trial; SD = Standard deviation

| Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period | Results Intervention group | Results Control group | Significance | Study quality and relevance |
|---|---|--|--|--|
| Placebo (saline) injection sc x 1 until ulcer heal- ing, or maxi- mum 6 months (n=42) | Ulcer outcome, ie healed with intact skin (n=14), or decreased ulcer area (n=15), unchanged ulcer area (n=7), impaired ulcer area (n=5), ampu- tations (n=2) | Ulcer outcome, ie healed with intact skin (n=9), or decreased ulcer area (n=11), unchanged ulcer area (n=9), impaired ulcer area (n=5), ampu- tations (n=8) | Dalteparin better for ulcer outcome, p=0.042 | Medium |

Referenser

Förteckning/referenslista över exkluderade studier och studier med låga bevisvärden finns redovisade i Bilaga 1, www.sbu.se/benartar.

1. Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anti-coagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. Cochrane Review. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 2. Art. No.: CD001999. DOI: 10.1002/14651858.CD001999.
2. Antonicelli R, Sardina M, Scotti A, Bonizzoni E, Paciaroni E. Randomized trial of the effects of low-dose calcium-heparin in patients with peripheral arterial disease and claudication. Italian CAP Study Group. *Am J Med* 1999;107:234-9.
3. Calabro A, Piarulli F, Milan D, Rossi A, Coscetti G, Crepaldi G. Clinical assessment of low molecular weight heparin effects in peripheral vascular disease. *Angiology* 1993;44:188-95.
4. de Smit P, van Urk H. Dutch oral anticoagulant trial. *Acta Chir Austriaca* 1992;24:5-7.
5. Dettori AG, Pini M, Moratti A, Paolicelli M, Basevi P, Quintavalla R, et al. Acenocoumarol and pentoxifylline in intermittent claudication. A controlled clinical study. The APIC Study Group. *Angiology* 1989;40:237-48.
6. Mannarino E, Pasqualini L, Innocente S, Orlandi U, Scricciolo V, Lombardini R, et al. Efficacy of low-molecular-weight heparin in the management of intermittent claudication. *Angiology* 1991;42:1-7.
7. Palmieri G, Ambrosi G, Agrati AM, Ferraro G, Marcozzi S. A new low molecular weight heparin in the treatment of peripheral arterial disease. *Int Angiol* 1988;7:41-7.
8. Tesi M, Bronchi G, Carini A, Morfini M, Cinotti S, Filiberti E. Efficacy and safety of a new molecular weight heparin in the medium-term treatment of atherosclerotic arteriopathy of the lower limbs. *J Drug Dev* 1989;2:73-82.
9. Kalani M, Apelqvist J, Blomback M, Brismar K, Eliasson B, Eriksson JW, et al. Effect of dalteparin on healing of chronic foot ulcers in diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2003;26:2575-80.

4.3 Prostanoider

Slutsatser

- Intravenöst tillfört prostaglandin E1 (PGE1) ökar gångsträckan vid claudicatio intermittens (Evidensstyrka 3).
- För behandling av claudicatio intermittens med PGE1 intraarteriellt och med prostaglandin I2 och analoger intravenöst saknas underlag för bedömning.
- Biverkningar i form av framför allt huvudvärk och flush under infusionen är mycket vanliga, medan allvarliga biverkningar är sällsynta.
- Underlag saknas för bedömning av behandling med PGE1 intravenöst vid kritisk ischemi.
- Iloprost-infusioner vid kronisk kritisk ischemi under minst två veckor har effekt på enbart amputation samt den samlade effektvariabeln död och amputation (Evidensstyrka 3).

Inledning

Prostanoider som behandlingsmetod vid benartärsjukdom har använts pga att flera substanser i gruppen har en dilaterande effekt på mikrocirkulationen och hämmar trombocytaggregationen. Ytterligare effekter som kan förväntas vara gynnsamma vid ischemi är hämning av aktivering av leukocyter med minskad frisättning av toxiska radikaler, minskad monocytadhesion, antiproliferativa effekter och interaktion med upptaget av lipider i kärlväggen med minskat innehåll av kolesterol som följd och påverkan på reologiska parametrar [1,2].

De substanser som använts terapeutiskt är prostaglandin E1 (PGE1, alprostadil), prostacyklinanalogen iloprost för infusion och den perorala prostacyklinanalogen beraprostnatrium. I Sverige finns inget peroralt preparat registrerat. Vi har därför inte granskat studier rörande dessa preparat.

Prostaglandin E1 inaktiveras vid passage genom lungcirkulationen och måste därför ges intraarteriellt, eller i stor dos vid intravenös tillförsel [3].

Prostanoider vid behandling av claudicatio intermittens

Resultat av litteratursökning

Vi identifierade en Cochrane-översikt uppdaterad till oktober 2003 som behandlar effekterna vid intravenös tillförsel av prostanoider till patienter med claudicatio intermittens [4]. Granskningen omfattar de studier som identifierades i Cochrane-översikten, men har endast beaktat de resultat som redovisar jämförelse med placebo. Vi fann också en systematisk översikt rörande behandling med prostaglandin E1 som inkluderade en metaanalys [5]. Denna upptog, utöver de studier som innefattade behandling med prostaglandin E1 som inkluderats i Cochrane-översikten och som också uppfyllde våra uppsatta kvalitetskrav [6,7], ytterligare en studie som vi granskade [7]. Studien exkluderades dock pga för kort uppföljningstid. Vid vår kompletterande sökning återfanns ingen studie som uppfyllde de uppsatta kvalitetskraven för inklusion.

Beskrivning av studier och resultat

Prostaglandin E1

Intraarteriell tillförsel

I Cochrane-översikten [4] inkluderades två studier som totalt omfattade 100 patienter där man tillfört substansen intraarteriellt [8,9]. Uppföljningstiden för dessa var fem respektive fyra veckor. Ingen av dessa studier uppfyllde således uppsatta kvalitetskrav för inklusion och dessa har därför exkluderats (se Bilaga 1, www.sbu.se/benartar).

Intravenös tillförsel

I Cochrane-översikten [4] inkluderades fyra placebokontrollerade studier där man behandlat med intravenös tillförsel av PGE1. Dessa kunde inte analyseras med metaanalys pga heterogenitet. Två av de fyra studierna uppfyllde våra uppsatta kvalitetskriterier [6,7] och två exkluderades pga kort uppföljningstid [3,9].

Av de två studier som inkluderades och som redovisas i Tabell 4.3.1 finns en relativt stor studie som omfattade totalt 208 randomiserade patienter med 50 till 200 meter maximal gångsträcka initialt, fyra veckors intravenös behandling med alprostadil fem dagar per vecka följt av fyra veckors behandling två gånger per vecka [6]. Uppföljningstiden var tre månader efter avslutad behandling. Den andra studien inkluderade 42 patienter med maximal gångsträcka 50–200 meter, vilka behandlades med intravenös infusion en gång per dag under fyra veckor med en efterföljande uppföljningstid på åtta veckor [7]. Skillnaden mellan den aktivt behandlade gruppen och placebogruppen i dessa båda studier var 25 respektive 40 meter i smärtfri gångsträcka och 22 respektive 90 meter i maximal gångsträcka. Studien av Mangiatico och medarbetare visade även att den aktivt behandlade gruppen hade en signifikant förbättrad gångförmåga mätt med Walking Impairment Questionnaire (WIQ) och en signifikant förbättrad fysisk funktion och smärta (SF-36) jämfört med placebogruppen åtta veckor efter behandling.

En metaanalys baserad på dessa två studier visade att maximal och smärtfri gångsträcka ökade mer för den aktivt behandlade gruppen vid behandlingens slut [5]. Analysen vid uppföljningstidens slut är gjord som en jämförelse mellan resultatet vid behandlingstidens slut och längsta uppföljningstid 12 respektive 20 veckor. Det skedde då ingen ytterligare statistiskt påvisbar förändring mellan grupperna. Metaanalysen visar skillnad i ökning av smärtfri gångsträcka på 56 meter respektive maximal gångsträcka på 100 meter efter fyra veckors behandling. Konfidensintervallen är vida, speciellt för maximal gångsträcka (se Tabell 4.3.1).

Prostaglandin I2 och analoger intravenöst

I Cochrane-översikten [4] identifierades tre studier varav en av studierna hade en uppföljningstid på 6 veckor och två på 5 dagar [10–12], där prostaglandin I2 eller dess analoger tillfört intravenöst hade testats mot placebo. Ingen uppfyllde således våra inklusionskriterier på kravet med uppföljningstid på minst tre månader (se Bilaga 1, www.sbu.se/benartar).

Biverkningar

Resultaten från Cochrane-översikten grundar sig på samtliga studier där prostaglandiner ingått, vilket innebär 683 individer behandlade med PGI₂, 392 med PGE₁ och 863 med placebo [4]. Biverkningsfrekvensen var 23,6 procent för PGI₂, 13,7 procent för PGE₁ och 6,3 procent för placebo. Vanligaste biverkan var huvudvärk, där behandling med PGI₂ svarade för nästan alla rapporterna (132 av 133). Övriga rapporterade biverkningar var flush, lokalreaktioner på injektionsstället, illamående och diarré, hypotension (två episoder), yrsel, influensaliknande symtom och ”restless legs”. Fördelningen av rapporterade biverkningar totalt var 247 för PGI₂ och 60 för PGE₁. Inga allvarliga biverkningar rapporterades för intravenös behandling med PGE₁ i någon av studierna. Inga dödsfall rapporterades.

Diskussion

Ingen av studierna rörande behandling med PGE₁ intraarteriellt uppfyllde våra uppställda krav på uppföljningstid. Vi anser därför att underlag saknas för bedömning av denna behandling.

De två studier av intravenös behandling med PGE₁ som uppfyllde våra definierade kvalitetskrav uppvisade en förbättring av gångsträckan, som i absoluta tal dock var relativt måttlig, framför allt i den större av de två studierna [6]. Biverkningfrekvensen var relativt hög, dock med lindriga biverkningar. Ingen kostnadsanalys finns.

Ingen av studierna rörande intravenös behandling med prostacyclin-analoger uppfyllde kvalitetskraven avseende gruppstorlek och/eller behandlingstid.

Ingen peroral prostaglandin analog finns registrerad för behandling.

Prostanoider vid behandling av kritisk ischemi

Resultat av litteratursökning

Vi utförde en komplett litteratursökning inom området i enlighet med vår frågeställning och enligt den fastställda sökstrategin avseende effekterna av behandling med prostanoider vid kritisk ischemi (för detaljerad beskrivning se Bilaga 3, www.sbu.se/benartar). Två systematiska översikter med metaanalyser identifierades rörande behandling med PGE1 [13] respektive iloprost [14]. Eftersom flera av de studier som inkluderats i den av metaanalyserna som gällde amputation vid behandling med iloprost inte uppfyllde våra inklusionskriterier gjorde vi en egen metaanalys gällande denna variabel.

Beskrivning av studier och resultat

Prostaglandin E1

Vid litteratursökningen identifierades utöver en systematisk översikt med metaanalys [13] totalt åtta studier som uppfyllde uppsatta kvalitetskriterier. Av dessa har två exkluderats då de hade annan aktiv behandling i kontrollgruppen [15,16]. Två studier hade adenosintrifosfat (ATP) i kontrollgruppen [17,18]. Båda dessa bedömdes även på övriga kriterier ha lågt bevisvärde, och exkluderades därför. ICAI (Ischemia Cronica degli Arti Inferiori), italiensk multicenterstudie är en relativt stor öppen multicenterstudie där fem centra exkluderades efter randomisering pga identifierad felaktig rapportering av effektmått [19]. All annan behandling var tillåten under studien, vilket resulterade i att kontrollgruppen behandlades med signifikant flera kärlaktiva läkemedel. Detta gör att den reella effekten av PGE1 är svårbedömd. Studien bedöms därför vara av låg vetenskaplig kvalitet.

Den publicerade metaanalysen [13] omfattar tre placebokontrollerade studier [20–22]. Efter vår granskning exkluderades en studie pga kort uppföljningstid, bara en månad [20], och en pga lågt bevisvärde till följd av dåligt redovisade data som inte analyserats enligt ”intention-to-treat” [21]. Vidare kunde inte rapporten från Menzonian och medarbetare, som finns i form av ett abstrakt, identifieras trots betydande ansträng-

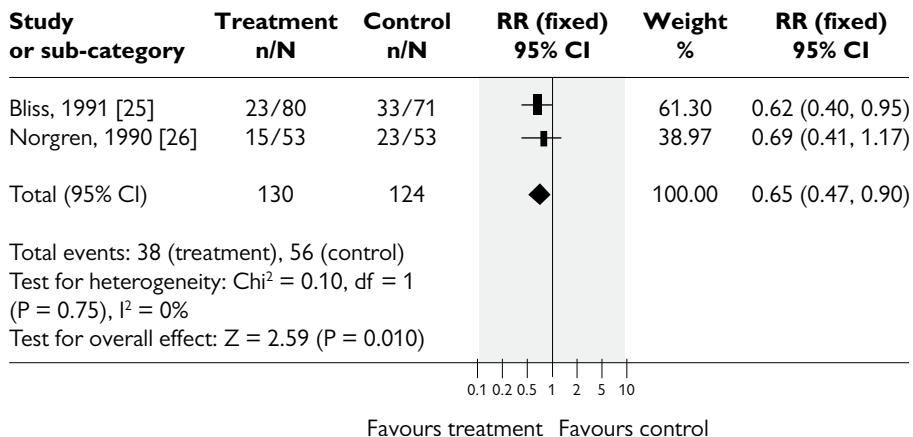
ningar av ett flertal bibliotek. Den systematiska översikten och metaanalysen uppfyllde således inte våra fastställda kvalitetskriterier och inkluderas därför inte i vår genomgång.

Prostaglandin I2 och analoger

I den systematiska översikt som gjorts av Loosemore och medarbetare [14] ingick sex studier [23–28]. Vid vår litteratursökning fann vi ytterligare fyra studier som uppfyllde våra grundläggande kvalitetskrav [29–32]. Behandlingstiden med intravenös infusion var för samtliga minst två veckor. Två studier exkluderades pga ett bortfall från uppföljning på över 30 procent [27,29]. I tre av studierna var uppföljningstiden mindre än tre månader [23,24,28]. I en studie var uppföljningstiden inte redovisad [30], en var en dubbelpublikation [31] och en hade endast inkluderat patienter med diagnosen thrombangiitis obliterans [32].

Studien publicerad av the U.K. Severe Limb Ischemia Study Group värderades endast avseende effekterna på amputation [25]. Data för sårläkning och klinisk utveckling gick inte att värdera, då behandlingen avbröts i förtid pga biverkningar, förvärrade symtom eller andra orsaker för sammanlagt 45 procent av den randomiserade gruppen. Effekten på amputation var signifikant vid sex månaders uppföljning. I studien av Norgren och medarbetare fann man ingen effekt på amputation eller sårläkning efter sex månader [26]. Bortfallet ur gruppen för effektvariabeln sårläkning var stort. Metaanalys som inkluderat dessa båda studier visade en signifikant gynnsam effekt av iloprost avseende den samlade effektvariabeln död och amputation [14]. Andelen levande utan amputation var 65,4 procent i iloprostgruppen och 45,2 procent i placebogruppen. Eftersom studien av Guilmot 1991 [27] ingick i metaanalysen av Loosemore avseende amputation, och den inte uppfyllde våra kvalitetskrav pga för stort bortfall, har vi gjort en ny metaanalys med de två studier som vi accepterat [25,26]. Denna visade signifikant effekt på amputation till fördel för iloprost (38/130) jämfört med placebo (56/124), $p = 0,01$. NNT var 6,25 och absolut riskreduktion 16 procent, se Figur 4.3.1.

Review: Iloprost
 Comparison: 01 Amputations
 Outcome: 01 Iloprost vs placebo



Figur 4.3.1 Metaanalys, amputation.

Loosemore och medarbetares metaanalys avseende sårläkning och/eller smärtupplevelse [14] grundar sig på sex studier, varav fem inte uppfyller våra grundkrav på uppföljningstidens längd (minst 3 månader) eller bortfall <30 procent. Vår slutsats är att vetenskapligt underlag saknas för bedömning av om behandlingen har effekt på sårläkning och/eller smärta under minst tre månader.

I den systematiska översikten av Loosemore och medarbetare [14] ingår en metaanalys utförd på studier med kortare behandlingstid än två veckor, dvs 72–96 timmar. Man kunde inte påvisa någon effekt av behandling med vare sig PGE1 eller prostacyklinderivat på sårläkning eller smärta vid behandlingstidens slut, eller på amputationsfrekvens. Endast två av studierna hade uppföljningstid över tre månader.

Jämförelse mellan iloprost och PGE1

Det finns en jämförande studie mellan PGE1 (20 µg per timme under 2 timmar två gånger per dygn) och iloprost vid kritisk ischemi (upp till

2 ng per timme under 6 timmar) givet under 28 dagar [16]. Etthundra-trettoåtta patienter behandlades med iloprost, 129 med PGE1. Uppföljning gjordes vid tre och sex månader. I iloprostgruppen avbröt 16,7 procent och i PGE1-gruppen 3,1 procent behandlingen före de 28 dagarna pga biverkningar. Vid behandlingens slut fanns ingen skillnad i sårstatus eller allmänt kliniskt status mellan grupperna om beräkning gjordes så att endast de som fullföljde behandlingen inkluderades ("on treatment"). Om analys enligt "intention-to-treat" användes fanns en signifikant skillnad till förmån för iloprost i sårstatus. Amputationsstatus efter sex månader var lika. Frekvensen biverkningar var hög i båda grupperna, men högst för iloprost (73,9 procent respektive 31,0 procent). Detta berodde delvis på att iloprost titrerades under de första dygnet till högsta tolerabla dos, men även efter denna period var frekvensen högre för iloprost (54,3 procent). Biverkningarna var huvudsakligen relaterade till preparatens vasodilaterande effekt eller till lokala reaktioner på infusionsstället och var av övergående natur.

Diskussion

Generell metodologisk svaghet i alla studierna med intravenös eller intraarteriell behandling med prostaglandiner vid kritisk ischemi är att sår-läkning och smärtuppskattning är variabler där subjektiva bedömningar dominerar. Kvaliten på dessa studier är därför mycket svår att bedöma. På grund av de biverkningar i form av framför allt flush som är vanliga vid behandling med prostaglandiner finns risk att även placebokontrollerade studier kan påverkas av förväntningseffekter hos behandlare och patient.

Ingen av studierna rörande behandling med PGE1 uppfyllde våra uppsatta kvalitetskrav. Det tidigare publicerade positiva resultatet från en metaanalys [13] grundas på studier med kort uppföljning eller av låg vetenskaplig kvalitet.

Två studier gällande behandling med iloprost har uppfyllt kvalitetskraven för att analysera amputation och död. Metaanalys där dessa ingår har visat effekt på amputation respektive den samlade variabeln amputation och död. NNT på 6 är jämförelsevis lågt. Kostnadsanalys saknas. Underlag saknas för bedömning av effekt av iloprost på sår-läkning och smärta.

Table 4.3.1 Treatment with PGE1 in patients with intermittent claudication.

| Author Year Reference Country | Study design | Population Number (start/end) Female, Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period |
|--|-------------------------|---|---|
| Diehm et al 1997 [6] Germany | RCT Double blind | Subjects with stable inter- mittent claudication since at least 3 months. Maximal walking distance: 50–200 m 208/203 I: 106 C: 102 Female: 53, Male: 155 Mean age: 62 years Diabetes mellitus I: 24% C: 25% Treadmill test: 3 km/h, slope 12% | PGE1 60 µg/100 ml NaCl/2 h intravenous 20 infusions/4 weeks, followed by 8 infusions/4 weeks Follow-up 12 weeks after end of infusions |
| Mangiafico et al 2000 [7] Italy | RCT Double blind | Subjects with stable inter- mittent claudication since at least 3 months. Maximal walking distance: 50–200 m 42/42 I: 21 C: 21 Female: 5, Male: 37 Mean age I: 62 years C: 65 years Diabetes mellitus 14 Program for exercise offered to all patients included Treadmill: 3 km/h, slope 5% | PGE1 60 µg intravenous once daily for 4 weeks Follow-up 8 weeks after end of treatment |

| Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period | Results Intervention group | Results Control group | Signifi- cance | Study quality and relevance | Comments |
|---|---|--|---|--|-----------------|
| Placebo/100 ml NaCl/2 h intravenous. Same schedule as for PGE1 | After 20 weeks Pain-free walking distance: 64.3 ± 1.6 m to 131.1 ± 2.1. Increase: 66.8 m (104%) | Pain-free walking distance: 66.6 ± 1.6 m to 108.8 ± 2.3 m. Increase: 42.2 m (63%) | Difference between groups: 24.6 m p<0.05 | Medium | |
| | Maximal walking distance: 98.8±1.5 to 184.3±2.0 m. Increase: 85.5 m (86%) | Maximal walking distance: 99.8±1.4 m to 163.6±2.0 m. Increase: 63.8 (64%) | Difference between groups: 21.7 m p<0.05 | | |
| Placebo 250 ml of saline intravenous | Results at 12 weeks Pain-free walking distance: 72 m to 113 m. Increase: 41 m (60%) | Pain-free walking distance: 81 m to 82 m. Increase: 1 m (1%) | Difference between groups: 40 m: p<0.0001 | Medium Quality of life | |
| | Maximal walking distance: 140 m to 229 m. Increase: 89 m (64%) | Maximal walking distance: 152 m to 151 m. Decrease: 1 m (-0.7%) | 90 m p<0.0001 | | |

The table continues on the next page

Table 4.3.1 continued

| Author Year Reference Country | Study design | Population Number (start/end) Female, Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period |
|--|---|---|---|
| Hashiguchi et al 2004 [5] Japan | Meta- analysis including [6,7] | I: 127 C: 123 | <i>Diehm et al [6]</i> PGE1 60 µg/100 ml NaCl/2 h intravenous 20 infusions/4 weeks, followed by 8 infusions/4 weeks Follow-up 12 weeks after end of infusions <i>Mangiafico et al [7]</i> PGE1 60 µg intravenous once daily for 4 weeks Follow-up 8 weeks after end of treatment |

CI = Confidence interval; PGE1 = Prostaglandin E1; RCT = Randomised controlled trial

| Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period | Results Intervention group | Results Control group | Signifi- cance | Study quality and relevance | Comments |
|--|--|--------------------------------------|---------------------------|--|-----------------|
| <p><i>Diehm et al [6]</i> Placebo/100 ml NaCl/2 h intravenous. Same schedule as for PGE1</p> <p><i>Mangiafico et al [7]</i> Placebo 250 ml of saline intravenous</p> | <p><i>Results at end of treatment (4 weeks)</i> Pain-free walking distance: +55.7 m (95% CI 21.5– 89.9)</p> <p>Maximal walking distance: +100.2 m (95% CI 15.8–184.8)</p> <p><i>Results from end of treatment to end of follow-up:</i> Pain-free walking distance: –8.56 m (95% CI –27.96– 10.83). Maximal walking distance: –16.45 (95% CI –44.12, 11.21)</p> | | | | Medium |

Table 4.3.2 Treatment with intravenous infusion of PGI₂ or placebo in patients with severe peripheral arterial disease (Fontaine III and IV).

| Author Year Reference Country | Study design | Population Number (start/end) Female Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period |
|--|-------------------------|--|--|
| Bliss et al 1991 [25] United Kingdom | RCT, Double blind | <p>Patients with severe ischemia (ulceration and/or rest pain)</p> <p>151 I: 80 C: 71</p> <p>Information available for amputation status at end of follow-up I: 76 C: 71 Ulcers only 23 Rest pain only 64 Ulcers and rest pain 64</p> <p>Female I: 35% C: 49%</p> <p>Mean age I: 73 years C: 73 years</p> <p>Diabetes: 31%</p> | <p>lloprost <2 ng/kg, min for 6 h x 28 days (ulcer patients) or 14 days (rest pain patients) Follow-up 6 months</p> |

| Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period | Results Intervention group | Results Control group | Signifi- cance | Study quality and relevance Comments |
|---|--|--------------------------------------|---------------------------|---|
| Placebo | Amputation 23/80 Ulcer healing at 6 month not possible to evaluate due to high number of patients lost to follow-up | Amputation 33/71 | <0.05 | Medium Figures given according to intention-to-treat. Lost patients counted as no amputation |

The table continues on the next page

Table 4.3.2 *continued*

| Author Year Reference Country | Study design | Population Number (start/end) Female Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period |
|---|-------------------------|--|--|
| Norgren et al 1990 [26] Multicen- ter study at Sweden, Finland, Poland | RCT Double blind | Patients with CLI with one or more ischemic ulcer unsuitable for reconstructive vascular surgery or interventional radio- logy. Fontaine IV 103/103 (amputation) I: 50 C: 53 Female: 46, Male: 57 Mean age: 70 years Range: 41–85 years Diabetes: 32% | Iloprost 0.5–2 ng/kg, min infused for 6 h x 14 days Follow-up 6 months |

C = Control group; CLI = Critical limb ischemia; I = Intervention group

| Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period | Results Intervention group | Results Control group | Signifi- cance | Study quality and relevance Comments |
|---|--|--------------------------------------|---------------------------|--|
| Placebo Same infusion schedule as for Iloprost | Major amputation 15/50 Ulcer healing at 6 month not possible to evaluate due to high number of patients lost to follow-up | Major amputation 23/53 | ns | Medium Figures given according to intention-to-treat. Drugs interfering with platelet function were not given |

Referenser

Förteckning/referenslista över exkluderade studier och studier med låga bevisvärden finns redovisade i Bilaga 1, www.sbu.se/benartar.

1. Scheffler P, Hamette D, Leipzig G, Gross J. Effects of intravenous PGE1 on blood flow and microcirculation. In: Diehm C, Sinzinger H, Rogatti W (editors). Prostaglandin E1. New aspects on pharmacology, metabolism and clinical efficacy. 5th International symposium on prostaglandins and cardiovascular systems. Berlin: Springer; 1991. p 91-100.
2. Grant S, Goa K. Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischemia and extracorporeal circulation. *Drugs* 1992;43:889-924.
3. Belch J, Bell P, Creissen D, Dormandy J, Kester R, McCollum R, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect and safety of AS-013, a prostaglandin E1 prodrug, in patients with intermittent claudication. *Circulation* 1997;95:2298-302.
4. Reiter M, Bucek RA, Stümpflen A, Minar E. Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD000986. DOI: 10.1002/14651858.CD000986.pub2.
5. Hashiguchi M, Ohno K, Saito R. Studies on the effectiveness and safety of cilostazol, beraprost sodium, prostaglandin E1 for the treatment of intermittent claudication. *Yakugaku Zasshi* 2004;124:321-32.
6. Diehm C, Balzer K, Bisler H, Bulling B, Camci M, Creutzig A, et al. Efficacy of a new prostaglandin E1 regimen in outpatients with severe intermittent claudication: results of a multicenter placebo-controlled double-blind trial. *J Vasc Surg* 1997;25:537-44.
7. Mangiafico R, Messina R, Attina T, Dell'Arte S, Giuliano L, Malatino L. Impact of a 4-week treatment with prostaglandin E1 on health-related quality of life of patients with intermittent claudication. *Angiology* 2000;51:441-9.
8. Blume J, Kieseewetter H, Ruhlmann U. Clinical and hemorheological efficacy of i.a. PGE1 infusions in intermittent claudication. *Vasa* 1987;17 Suppl:32-5.
9. Rudofsky G. Administration of PGE1 iv in patients with peripheral arterial occlusive disease. In: Heidrich H, Böhme H and Rogatti W (editors). Prostaglandin E1 – wirkungen und therapeutische wirksamkeit. Berlin: Springer Verlag; 1988. p 103-11.
10. Virgolini I, Fitscha P, Linet OI, O'Grady J, Sinzinger H. A double blind placebo controlled trial of intravenous prostacyclin (PGI2) in 108 patients with ischaemic peripheral vascular disease. *Prostaglandins* 1990;39:657-64.
11. Virgolini I, Fitscha P, O'Grady J, Barth H, Sinzinger H. Effects of taprostene, a chemically stable prostacyclin analogue, in patients with ischaemic peripheral vascular disease: a placebo controlled double-blind trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1989;38:31-5.
12. Muller-Buhl U, Diehm C, Kraiss T, Zimmermann R, Morl H, Eckstein HH.

- Clinical effects of intravenous iloprost in patients with intermittent claudication. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:127-31.
13. Creutzig A, Lehmacher W, Elze M. Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *Vasa* 2004;33:137-44.
14. Loosemore TM, Chalmers TC, Dormandy JA. A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 1994;13:133-42.
15. Trubestein G, von Bary S, Breddin HK, Diehm C, Gruss JD, Heinrich H, et al. Intravenous prostaglandin E1 versus pentoxifylline therapy in chronic arterial occlusive disease – a controlled randomised multicenter study. *Vasa* 1989;28 suppl:44-9.
16. Altstaedt HO, Berzewski B, Breddin HK, Brockhaus W, Bruhn HD, Cachovan M, et al. Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV with intravenous iloprost and PGE1: a randomized open controlled study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993;49:573-8.
17. Trubestein G, Ludwig M, Diehm C, Gruss JD, Horsch S. [Prostaglandin E1 in stage III and IV arterial occlusive diseases. results of a multicenter study]. *Dtsch Med Wochenschr* 1987;112:955-9.
18. Böhme H, Brulisauer M, Härtel U, Bollinger A. Periphere arterielle Verschlusskrankheit im stadium III und IV. *Med Welt* 1989;40:1501-3.
19. The ICAI SG. Prostanoids for chronic critical leg ischemia. A randomized, controlled, open-label trial with prostaglandin E1. The ICAI Study Group. *Ischemia Cronica degli Arti Inferiori. Ann Intern Med* 1999;130:412-21.
20. Diehm C, Hubsch-Muller C, Stammler F. Intravenöse prostaglandin E1-Therapie bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (AVK) im Stadium III – eine doppelblinde, plazebo-kontrollierte Studie. In: Heidrich H, Böhme H, Rogatti E (editors). *Prostaglandin E1-wirkungen und therapeutische Wirksamkeit*. Berlin: Springer-Verlag; 1988. p 133-43.
21. Stiegler H, Diehm C, Grom E, Martin M, Morl H, Rudofsky G, Vogelberg KH. [Placebo controlled, double-blind study of the effectiveness of i.v. prostaglandin E1 in diabetic patients with stage IV arterial occlusive disease]. *Vasa Suppl* 1992;35:164-6.
22. Manzonian JO. Major leg amputation in patients with severe peripheral arterial disease (PAD) not amenable to revascularization procedures: Results of randomized, placebo-controlled, multicenter study with alprostadil (prostaglandin E1). 17th world congress of the International Union of Angiology. Book of abstracts. London; 1995;22.
23. Brock FE, Abri O, Baitsch G, Bechara G, Beck K, Corovic D, et al. [Iloprost in the treatment of ischemic tissue lesions in diabetics. Results of a placebo-controlled multicenter study with a stable prostacyclin derivative]. *Schweiz Med Wochenschr* 1990;120:1477-82.
24. Diehm C, Abri O, Baitsch G, Bechara G, Beck K, Breddin HK, et al. [Iloprost, a stable prostacyclin derivative, in stage 4 arterial occlusive disease. A placebo-controlled multicenter study]. *Dtsch Med Wochenschr* 1989;114:783-8.

25. Bliss B, Wilkins D, Campbell W. Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous iloprost: a randomised double-blind placebo controlled study. U.K. Severe Limb Ischaemia Study Group. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:511-6.
26. Norgren L, Alwmark A, Angqvist KA, Hedberg B, Bergqvist D, Takolander R, et al. A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischaemic ulcers of the lower limb. A Scandinavian-Polish placebo controlled, randomised multicenter study. *Eur J Vasc Surg* 1990;4:463-7.
27. Guilmot J, Diot E. Treatment of lower limb ischemia due to atherosclerosis in diabetic and non-diabetic patients with Iloprost, a stable analogue of prostacyclin: results of the French multicentre trial. *Drug Investigation* 1991;3:351-9.
28. Balzer K, Bechara G, Bisler H, Clevert HD, Diehm C, Heisig G, et al. Reduction of ischaemic rest pain in advanced peripheral arterial occlusive disease. A double blind placebo controlled trial with iloprost. *Int Angiol* 1991;10:229-32.
29. The Ciprostone, Study Group. The effect of Ciprostone in patients with peripheral vascular disease (PVD) characterized by ischemic ulcers. *J Clin Pharmacol* 1991;31:81-7.
30. Muller B, Kraus T, Sturzebecker S, Witt W, Schillinger E, Baldus B. Potential therapeutic mechanisms of stable prostacyclin (PGI₂)-mimics in severe peripheral vascular disease. *Biomed Biochim Acta* 1988;47:S40-4.
31. Belcher G. Effects of Iloprost and factors affecting outcome in patients with severe inoperable lower limb ischemia. *Agents Actions Suppl* 1992;37:354-60.
32. Fiessinger JN, Schäfer M. Trial of Iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischemia of thromboangiitis obliterans. *Lancet* 1990;335:555-7.

4.4 Könshormoner

Slutsats

- Underlag saknas för bedömning av värdet av behandling med såväl östrogenpreparat som testosteron vid perifer kärlsjukdom.

Inledning

Östrogensubstitution till postmenopausala kvinnor sänker LDL-kolesterol och höjer HDL-kolesterol [1], vilket bedöms vara gynnsamt för att förhindra arteriosklerosutvecklingen. Experimentella och kliniska data ger även indikation på att östrogen har en gynnsam effekt direkt på endotelceller i kärlväggen genom att uppreglera syntesen av kvävemoxid (NO), minska bildning av kärlkontraherande substanser och stimulera kärlnybildning [2]. Randomiserade kliniska studier har emellertid visat på en motsatt effekt, med ökad risk för både hjärtinfarkt och stroke efter behandling med konjugerat östrogen i kombination med gestagen, troligen som en följd av negativa effekter på koagulationssystemet [3]. Låga nivåer av testosteron har förknippats med det metabola syndromet hos medelålders män [4], och substitution med fysiologiska doser testosteron har förskjutit delkomponenterna i syndromet i en riktning som är förenad med mindre risk för arterioskleros [5,6].

Resultat av litteratursökningen

Vid litteratursökningen återfanns en systematisk översikt från Cochrane Collaboration från år 2002. Litteraturgenomgången baseras därför på Cochrane-översikten [7] och en uppdaterande litteratursökning efter februari år 2003. Inga ytterligare artiklar hittades vid denna kompletterande sökning. Sökningen innefattade alla randomiserade studier inkluderande män och kvinnor rörande behandling med steroid-könshormoner vid kritisk ischemi, claudicatio intermittens och asymtomatisk perifer kärlsjukdom i benen. Som effektmått accepterades såväl symtom, objektivt uppmätt gångsträcka som generell hjärt-kärlsjukdom. Sökstrategier och söktermer vid litteratursökningen redovisas i Bilaga 3, www.sbu.se/benartar.

Beskrivning av studier och resultat

Cochrane-översikten fann fyra artiklar som uppfyllde uppsatta inklusions- och exklusionskriterier, varav tre inkluderades i analysen. Alla dessa gällde behandling av män med testosteron. Två av studierna behandlade patienter med claudicatio intermittens, i den tredje saknades specificering av symtomgrad. De tre studierna innefattade totalt 109 patienter. Alla studier hade olika doseringsregimer. Uppföljningen varierade mellan två och sex månader. Ingen signifikant skillnad i gångsträcka uppmättes mellan grupperna. Av dessa studier uppfyllde ingen de av oss definierade kvalitetskraven för inklusion. Exkluderade studier och orsak till exklusion redovisas i Bilaga 1, www.sbu.se. I en av studierna var studiegruppen för liten [8], och en var inte placebokontrollerad [9]. Ingen av studierna hade mätt gångsträcka med hjälp av gångmatte-test [10]. Slutsatsen i Cochrane-översikten blev att det inte finns något underlag för bedömning av värdet av testosteron vid benartärsjukdom, och att även underlaget för att bedöma den långsiktiga effekten på aterosklerosutvecklingen är otillräckligt. Inga studier som undersökt effekten av östrogener vid arteriell bensjukdom identifierades.

Diskussion

Ingen av de studier som inkluderats i Cochrane-översikten uppfyllde våra baskriterier avseende gruppstorlek och krav på objektiv utvärdering.

Referenser

Förteckning/referenslista över exkluderade studier och studier med låga bevisvärden finns redovisade i Bilaga 1, www.sbu.se/benartar.

1. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995;273:199-208.
2. Rubanyi GM, Johns A, Kauser K. Effect of estrogen on endothelial function and angiogenesis. *Vascul Pharmacol* 2002;38:89-98.
3. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
4. Björntorp P. Androgens, the metabolic syndrome, and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 1993;676:242-52.
5. Marin P, Holmang S, Jonsson L, Sjöström L, Kvist H, Holm G, et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:991-7.
6. Gambineri A, Pasquali R. Testosterone therapy in men: clinical and pharmacological perspectives. *J Endocrinol Invest* 2000;23:196-214.
7. Price JF, Leng GC. Steroid sex hormones for lower limb atherosclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.: CD000188. DOI: 10.1002/14651858.CD000188.
8. Genster H, Oram V. Arteriel insufficiens i underextremiteterne behandlet medikamentelt. *Ugeskr Laeger* 1971;127:1116-23.
9. Dohn K, Hvidt V, Nielsen J, Palm L. Testosterone therapy in obliterating arterial lesions in the lower limbs. *Angiology* 1968;19:342-50.
10. Hentzer E, Cort Madsen P. Testosterone in the treatment of arterial insufficiency of the lower limbs. *Scand J Clin Lab Invest* 1967;99:198-206.

4.5 Pentoxifyllin

Slutsats

- Det finns ej visat någon signifikant skillnad mellan pentoxifyllin och placebo vad avser effekt på gångsträckan vid claudicatio intermittens (Evidensstyrka 2).

Inledning

Pentoxifyllin är ett läkemedel som är registrerat i flera europeiska länder och i USA för behandling av claudicatio intermittens och venösa bensår. Preparatet finns tillgängligt som licenspreparat i Sverige. Det tillskrivs en positiv effekt på mikrocirkulationen genom minskad stelhet i de röda blodkropparnas cellväggar, minskad blodviskositet, nedsatt trombocyt-aggregation och en dämpad aktivering av de neutrofila granulocyterna [1–5].

Resultat av litteratursökningen

Vid litteratursökningen framkom två systematiska översikter som använt samma inklusionskriterier som vår grupp beträffande gruppstorlek och uppföljningstid [6,7]. Översikten av Bazian baserade sig på en tidigare systematisk översikt med en efterföljande egen litteratursökning [7]. Vid granskningen av de två systematiska översikterna framkom totalt tre studier som uppfyllde våra kvalitetskriterier för selektion [8–10]. En av dessa uteslöts då gångtestet inte var gjort med gångmatta [8]. Vi gjorde dessutom en egen sökning omfattande perioden efter augusti 2002. För detaljerad beskrivning av sökstrategier och söktermer se Bilaga 3, www.sbu.se/benartar. På detta sätt identifierades ytterligare fem artiklar som uppfyllde de basala kvalitetskraven [11–15]. Fyra av dessa är publicerade i samma abstraktsupplement med samma huvudförfattare. Från materialbeskrivningen bedömde vi att samma patienter ingick i två av artiklarna [13,15]. En artikel behandlade enbart patienter med diabetes mellitus [14]. Eftersom denna patientkategori inte var exkluderad ur de övriga studierna är det oklart om studierna var oberoende av varandra. I en artikel uppgavs dosen pentoxifyllin vara 1 600 mg per dag i en del av artikeln och 1 800 mg i en annan del av texten [12]. Vi har försökt

kontakta författarna för klarläggande, men vi har inte fått något svar på våra förfrågningar, varför vi anser att vi inte kan kvalitetsvärdera dessa publikationer.

Beskrivning av studier och resultat

Sammanlagt fann vi således tre studier som uppfyllde de grundläggande kraven [9–11].

En av studierna innefattade även grupper som behandlades med antikoagulantia (acenokumarol) och med en kombination av pentoxifyllin och acenokumarol [11]. Vi har endast beaktat de grupper som fick pentoxifyllin respektive placebo. Uppföljningstiden var ett år och förbättringen av smärtfri gångsträcka var lika stor i båda grupperna.

I den skandinaviska studien som inkluderade 150 patienter med claudicatio intermittens med initial smärtfri gångsträcka 50–200 meter sågs ingen skillnad i förbättring av gångsträckan i hela studiegruppen vid uppföljningstiden sex månader [9]. Vid subgruppsanalyser av individer med ankel/armindex på högst 0,8 och sjukdomsduration över ett år kunde förbättring av gångsträckan påvisas i jämförelse med placebo-gruppen. I denna studie var patienter med diabetes exkluderade.

I en stor multicenterstudie från USA inkluderades 471 randomiserade patienter med claudicatio intermittens [10]. Uppföljningstid var 24 veckor. I studien fanns också en grupp som fick behandling med cilostazol. Studien visade ingen skillnad mellan grupperna som fick pentoxifyllin respektive placebo vare sig i smärtfri eller maximal gångsträcka.

Diskussion

Vi har identifierat tre studier som samtliga funnit att pentoxifyllin inte påverkade gångsträckan vid claudicatio intermittens mer än placebo. Det är ett observandum att det i alla tre studierna rapporterades förbättrad

smärtfri gångsträcka såväl i behandlingsgruppen som i placebogrupper. I den studie där patienterna även deltog i ett träningsprogram var förbättringen betydande. En av dessa studier har hög och två medelhög vetenskaplig kvalitet. Vi har inte kunnat identifiera något underlag som stöder att pentoxifyllin förbättrar gångsträckan mer än placebo.

Table 4.5.1 The effect of pentoxifylline compared to placebo in patients with intermittent claudication.

| Author Year Reference Country | Study design | Population Number (start/end) Female Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period |
|--|-------------------------|---|--|
| Lindgarde et al 1989 [9] Scandinavia | RCT | Patients with stable intermittent claudication, initial pain-free walking distance 50–200 m 150/150 I: 76 C: 74 Female: I: 21% C: 20% Diabetes 0% Mean age: I: 65 years C: 64 years Treadmill test: 2 mph=3.2 km/h, slope 12.5% | Pentoxifylline 400 mg three times daily Follow-up 6 months |
| Dawson et al 2000 [10] USA | RCT Multicenter | Patients with intermittent claudication, stable since 3 months. 471 (232+239) randomised 438 (212+226) in intention-to-treat analyses Female: I: 22% C: 26% Mean age: 66 years Diabetes I: 28% C: 31%. Treadmill test: 2 mph=3.2 km/h, slope increase 3.5% every 3 min | Pentoxifylline 400 mg three times daily Follow-up 24 weeks |

| Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period | Results Intervention group | Results Control group | Signifi- cance | Study quality and relevance Comments |
|---|--|--|---------------------------|--|
| Placebo Follow-up 6 months | Pain-free walking distance: Increase 62 m (80%) Maximal walking distance: Increase 66 m (50%) | Pain-free walking distance: Increase 47 m (60%) Maximal walking distance: Increase 50 m (29%) | ns ns | Medium |
| Placebo Follow-up 24 weeks | Pain-free walking distance: Increase 74 m Maximal walking distance: Increase 64 m | Pain-free walking distance: Increase 57 m Maximal walking distance: Increase 65 m | ns ns | High |

The table continues on the next page

Table 4.5.1 continued

| Author Year Reference Country | Study design | Population Number (start/end) Female Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period |
|--|-------------------------|---|--|
| Dettori et al 1989 [11] Italy | RCT | <p>Patients with intermittent claudication below 75 years and ABI <0.9. No contraindications or absolute indications to treatment with oral anticoagulants</p> <p>74 I: 37 C: 37 Lost to Follow-up at 12 months I: 8 C: 7</p> <p>Female I: 4/37 C: 2/37 Mean age I: 62 years C: 59 years</p> <p>Diabetes I: 11% C: 24% Treadmill test: 3 km/h, slope 10%</p> | <p>Pentoxifylline 400 mg three times daily</p> <p>Follow-up 12 months</p> |

ABI = Anklebrachialindex; ns = Not significant; RCT = Randomised controlled trial

| Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period | Results Intervention group | Results Control group | Signifi- cance | Study quality and relevance Comments |
|---|---|--|---------------------------|---|
| Placebo Follow-up 12 months | Pain-free walking distance: Increase 212 sec (189%) | Pain-free walking dis- tance: Increase 205 sec (149%) | ns | Medium The study also inclu- ded a group treated with an oral antiooa- gulant |

Referenser

Förteckning/referenslista över exkluderade studier och studier med låga bevisvärden finns redovisade i Bilaga 1, www.sbu.se/benartar.

1. Angelkort B, Maurin N, Boateng K. Influence of pentoxifylline on erythrocyte deformability in peripheral occlusive arterial disease. *Curr Med Res Opin* 1979;6:255-8.
2. Ehrly AM. The effect of pentoxifylline on the deformability of erythrocytes and on the muscular oxygen pressure in patients with chronic arterial disease. *J Med* 1979;10:331-8.
3. Ambrus JL, Ambrus CM, Taheri SA, Gastpar H, Reddington MM, Taheri P, et al. Red cell flexibility and platelet aggregation in patients with chronic obstructive vascular disease (COAD) and study of therapeutic approaches. *Angiology* 1984;35:418-26.
4. Currie MS, Simel DL, Christenson RH, Holmes C, Crawford J, Cohen HJ, Rao KM. Anti-inflammatory effects of pentoxifylline in claudication. *Am J Med Sci* 1991;301:85-90.
5. Schroer RH. Antithrombotic potential of pentoxifylline. A hemorheologically active drug. *Angiology* 1985;36:387-98.
6. Bazian L. Peripheral arterial disease. *Clin Evid* 2003;10:141-53.
7. DeBacker T, Vander Stichele R, Warie H, et al. Oral vasoactive medication in intermittent claudication: utile or futile? *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:199-206.
8. Ernst E, Kollar L, Resch KL. Does pentoxifylline prolong the walking distance in exercised claudicants? A placebo-controlled double-blind trial. *Angiology* 1992;43:121-5.
9. Lindgarde F, Jernes R, Bjorkman H, Adielsson G, Kjellstrom T, Palmquist I, Stavenow L. Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. Scandinavian Study Group. *Circulation* 1989;80:1549-56.
10. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW, 2nd, Martin JD, Bortey EB, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000;109:523-30.
11. Dettori AG, Pini M, Moratti A, Paolicelli M, Basevi P, Quintavalla R, et al. Acenocoumarol and pentoxifylline in intermittent claudication. A controlled clinical study. The APIC Study Group. *Angiology* 1989;40:237-48.
12. De Sanctis MT, Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis A, Griffin M, Incandela L, et al. Treatment of long-distance intermittent claudication with pentoxifylline: a 12-month, randomized trial. *Angiology* 2002;53:S13-7.
13. De Sanctis M, Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis A, Griffin M, Incandela L, et al. Treatment of intermittent claudi-

cation with pentoxifylline: a 12-month, randomized trial. *Angiology* 2002;53, Suppl 1:S7-12.

14. Belcaro G, Nicolaides AN, Griffin M, De Sanctis MT, Cesarone MR, Incandela L, et al. Intermittent claudication in diabetics: treatment with exercise and pentoxifylline – a 6-month, controlled,

randomized trial. *Angiology* 2002;53 Suppl 1:S39-43.

15. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides A, Griffin M, De Sanctis MT, Incandela L, et al. Treatment of severe intermittent claudication with pentoxifylline: a 40-week, controlled, randomized trial. *Angiology* 2002;53:S1-5.

4.6 Chelatorer

Slutsats

- Underlag saknas för bedömning av effekter av behandling med chelatorer vid claudicatio intermittens.

Inledning

Behandling med chelatorer bygger på hypotesen att man genom att infundera en substans som binder kalciumjoner kan påverka innehållet av kalk i aterosklerotiska plack, och därigenom åstadkomma en minskning av storleken på dessa och åtföljande symtom på arteriell förträngning. Den substans som använts i detta syfte är ”etylendiamintetraacetat” (EDTA). I några länder har infusioner med EDTA fått en relativt utbredd användning som en alternativ medicinsk behandlingsprincip.

Resultat av litteratursökningen

Materialet baseras på en Cochrane-översikt [1] och en uppföljande litteratursökning, som dock inte identifierade några ytterligare studier för bedömning. För detaljerad beskrivning av sökstrategi och söktermer (se Bilaga 3, www.sbu.se/benartar). Sökstrategin i Cochrane-översikten innefattade både cerebrovasculära sjukdomar, koronarsjukdom och perifer arteriell insufficiens, men endast studier på patienter med perifer kärlsjukdom identifierades och inkluderades i Cochrane-översikten.

En tidigare metaanalys som var positiv i sin slutsats avseende effekterna av behandling med EDTA avfärdas i Cochrane-översikten, eftersom okontrollerade studier hade inkluderats [2]. Denna har heller inte inkluderats i vår litteraturgenomgång eftersom den inte uppfyller fastställda kvalitetskriterier.

Beskrivning av studier och resultat

Fem studier inkluderades i Cochrane-analysen [3–7]. Alla gällde enbart claudicatio intermittens. Av dessa uppfyllde tre inte SBU-gruppens krav

på uppföljningstid eller gruppstorlek [3,5,6]. I den ena av de två återstående avbröts blindningen för proverna efter tre månader och även för patienterna efter sex månader. Grupperna var dessutom inte jämförbara i utgångsvärde på gångsträcka. Denna studie bedöms därför vara av låg kvalitet, även om värderingen gjordes vid tre månaders uppföljning [4]. Den andra studien uppfyllde våra grundkrav [7]. Denna inkluderade totalt 32 personer. Behandling gavs två gånger per vecka under tio veckor. Uppföljning gjordes upp till tre månader efter avslutad infusionsbehandling. Ingen skillnad i gångsträcka, aktiviteter i det dagliga livet eller i livskvalitet kunde påvisas mellan grupperna. Inga komplikationer till behandlingen inträffade.

Diskussion

Flertalet studier som inkluderats i Cochrane-översikten har brister avseende gruppstorlek, uppföljningstid eller vetenskaplig kvalitet. Den största studien uppfyller inte kravet på dubbelblindning. Endast en studie med sammanlagt 32 personer uppfyller de kvalitetskriterier som uppställdes för vår litteraturgenomgång. I denna studie fann man ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna.

Table 4.6.1 Effect of chelation therapy (EDTA) compared to placebo in patients with peripheral arterial disease.

| Author Year Reference Country | Study design | Population Number (start/end) Female Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period |
|--|-------------------------|---|--|
| van Rij et al 1994 [7] New Zealand | RCT Double blind | Peripheral atherosclerotic disease confirmed by arterio- graphy, no indication for other invasive intervention 32/32 EDTA: 15 Placebo: 17 Exclusion; diabetes Female: I: 2/15 C: 2/17 Age: I: 68 years C: 67 years Smokers: I: 86% C: 82% Treadmill test 4 km/h slope 10% | EDTA 3 g + MgCl 0.76 g, NaHCO ₃ 0.84 g in 500 ml saline. 20 infusions, each given over 3 to 3.5 h twice a week during 10 weeks Follow-up 12 weeks after treatment |

EDTA = Ethylenediaminetetra-acetic acid; RCT = Randomised controlled trial

| Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period | Results Interven- tion group | Results Control group | Signifi- cance | Study quality and relevance |
|---|--|--|---------------------------|--|
| 500 ml saline. Same schedule as for EDTA-infusions | Pain-free walking distance: Increase 12 m | Pain-free walking distance: Increase 25 m | ns | Medium |
| | Maximal walking distance: Increase 48 m | Maximal walking distance: Increase 34 m | ns | |

Referenser

Förteckning/referenslista över exkluderade studier och studier med låga bevisvärden finns redovisade i Bilaga 1, www.sbu.se/benartar.

1. Villarruz M, Dans A, Tan F. Chelation therapy for atherosclerotic cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD002875. DOI: 10.1002/14651858.CD002785.
2. Chappell LT, Stahl J, Evans R. EDTA chelation treatment for vascular disease: a meta-analysis using unpublished data. Journal of Advancement in Medicine 1994;7:131-42.
3. Guldager B, Faergeman O, Jorgensen SJ, Nexø E, Jelnes R. Disodium-ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) has no effect on blood lipids in atherosclerotic patients. A randomized, placebo-controlled study. Dan Med Bull 1993;40:625-7.
4. Guldager B, Jelnes R, Jorgensen SJ, Nielsen JS, Klaerke A, Mogensen K, et al. EDTA treatment of intermittent claudication – a double-blind, placebo-controlled study. J Intern Med 1992;231:261-7.
5. Olszewer E, Sabbag FC, Carter JP. A pilot double-blind study of sodium-magnesium EDTA in peripheral vascular disease. J Natl Med Assoc 1990;82:173-7.
6. Sloth-Nielsen, Guldager B, Mouritzen C, Lund EB, Egeblad M, Norregaard O, et al. Angiographic findings in EDTA chelation therapy on peripheral arteriosclerosis. Am J Surg 1991;166:316.
7. van Rij AM, Solomon C, Packer SG, Hopkins WG. Chelation therapy for intermittent claudication. A double-blind, randomized, controlled trial. Circulation 1994;90:1194-9.

4.7 Fysisk aktivitet vid claudicatio intermittens

Slutsats

- Gångträning ökar gångsträckan vid claudicatio intermittens. Det vetenskapliga underlaget innefattar till större delen handledd träning (Evidensstyrka 2).

Bakgrund

Fysisk aktivitet minskar mortalitet och morbiditet i ett antal sjukdomar, såsom kardiovaskulär sjukdom [1] och typ 2-diabetes [2]. Riskfaktorer för utveckling av benartärsjukdom inkluderar bl a diabetes, rökning, hypertoni, förändrad lipidprofil och fysisk inaktivitet [3]. Flera studier tyder på att gångträning kan förbättra gångsträckan vid claudicatio intermittens, dock är dessa studier ofta små och/eller okontrollerade [4].

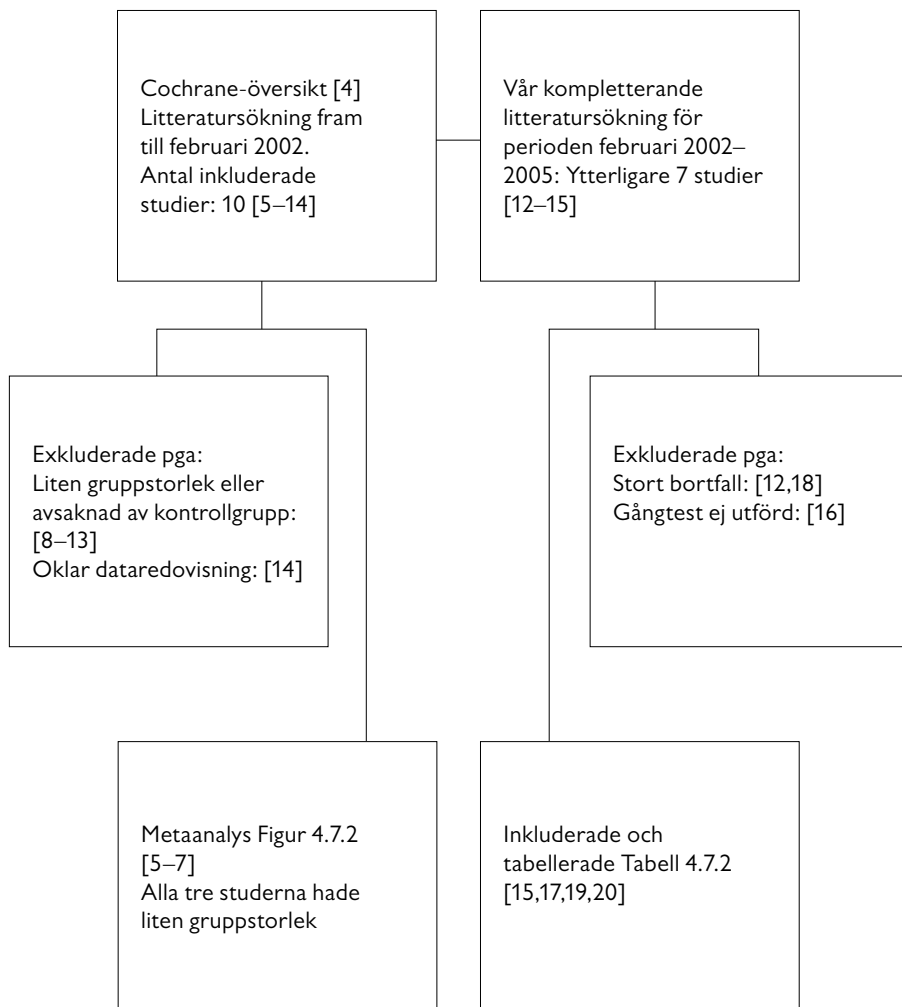
Vår frågeställning är om fysisk träning förlänger gångsträckan vid claudicatio intermittens.

Resultat av litteratursökning

En systematisk översikt från Cochrane Collaboration som inkluderade studier fram till februari 2002 identifierades [4] (Figur 4.7.1). Studierna i Cochrane-översikten har granskats i enlighet med våra uppsatta kvalitetskriterier. Kompletterande sökning har gjorts för att identifiera eventuella nytillkomna studier t o m maj 2005 (se Bilaga 3, www.sbu.se/benartar).

Beskrivning av studier och resultat

I den systematiska översikten utförd av Cochrane Collaboration var frågeställningen primärt om fysisk träning kunde lindra symtomen och öka gångsträckan hos patienter med claudicatio intermittens [4]. Sekundärt undersöktes huruvida fysisk träning kunde förhindra försämring av bakomliggande sjukdom och minska kardiovaskulära händelser.



Figur 4.7.1 Översikt över de studier som inkluderats respektive exkluderats i SBU-rapporten.

Cochrane-översikten baseras på tio randomiserade studier av vilka endast tre kunde användas för metaanalys avseende effekt av fysisk träning på gångsträcka [5–7]. Slutsatserna bygger således på två studier från USA [5,6] och en från Danmark [7]. Metaanalysen omfattar sammanlagt 53 patienter (52 män och 1 kvinna), varav 27 behandlades med fysisk träning och 26 med vanlig aktivitet eller placebotabletter under 3 till 6 månader (Figur 4.7.2). Diabetes var ett exklusionskriterium i de två studierna från USA [5,6], medan uppgift om diabetes saknades i den danska studien [7]. I studierna från USA var eller hade en majoritet av patienterna varit rökare [5, 6], medan uppgift saknas om rökning i den danska studien [7]. Huruvida patienterna erhöll råd om rökstopp framgår inte av artiklarna. Studierna visade var för sig att gångträning signifikant förlängde gångsträckan [5–7]. I en av studierna förbättrades gångsträckan även i kontrollgruppen [5]. Cochrane-översiktens metaanalys tyder på att fysisk aktivitet i form av gångträning 60 minuter, minst 3 gånger per vecka under 3–6 månader kan förlänga den maximala gångtiden med 6,5 minuter hos patienter med claudicatio intermittens (Figur 4.7.2).

En förlängning av gångtiden i träningsgruppen med 6,5 minuter motsvarade en förlängning av den basala gångtiden med 1–3 gånger. Författarnas konklusion var att patienter med bensmärta har signifikant nytta av fysisk träning, att fysisk träning bör vara en viktig del i behandlingen av claudicatio intermittens hos före detta medicinskt lämpliga patienter, och att förbättring erhålls med gångträning till nära maximal smärta tre gånger per vecka. Då kostnaderna för handledd fysisk träning kan vara avsevärda, efterlystes studier avseende vilken effekt som enbart rådgivning om fysisk träning har på gångsträckan vid claudicatio intermittens.

Vår litteraturgenomgång omfattade granskning av de tio studier som ingick i Cochrane-översikten [4]. Metaanalysen (Figur 4.7.2) avseende effekt av gångträning på gångsträcka består endast av tre studier och de enskilda studierna uppfyllde inte våra kvalitetskriterier pga för liten gruppstorlek [5–7]. Sex andra studier i Cochrane-översikten uppfyllde inte heller våra kvalitetskriterier pga för liten gruppstorlek och/eller avsaknad av kontrollgrupp [8–13]. En studie fick i vår bedömning lågt bevisvärde till följd av att bortfallet var dåligt redovisat [14] (se Bilaga 1, www.sbu.se/benartar). Vid vår kompletterande sökning framkom ytterligare sju studier [15–21], varav två exkluderades pga det stora bortfallet

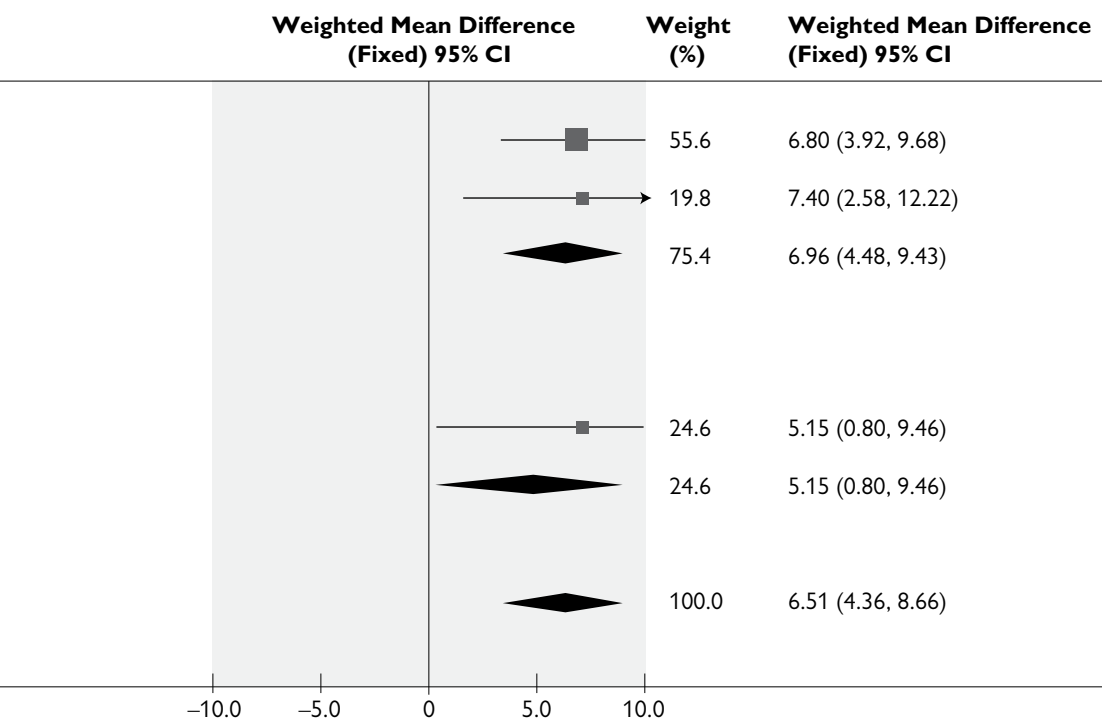
Figur 4.7.2 Effekten av fysisk träning på maximal gångsträcka hos patienter med claudicatio [4]*.

Review: Exercise for intermittent claudication
 Comparison: 01 Exercise regimen compared with placebo/usual care
 Outcome: 01 Maximal walking time (minutes)

| Study | Treatment | | Control | |
|---|-----------|--------------|---------|-------------|
| | N | Mean (SD) | N | Mean (SD) |
| 01 Usual care | | | | |
| Hiatt, 1990 [5] | 10 | 13.90 (3.50) | 9 | 7.10 (2.90) |
| Hiatt, 1994 [6] | 10 | 14.70 (7.30) | 10 | 7.30 (2.70) |
| Subtotal (95% CI) | 20 | | 19 | |
| Test for heterogeneity chi-square = 0.04, df = 1, p = 0.83, I ² = 0.0% | | | | |
| Test for overall effect z = 5.51 p<0.00001 | | | | |
| 02 Placebo | | | | |
| Larsen, 1966 [7] | 7 | 8.17 (5.52) | 7 | 3.04 (1.94) |
| Subtotal (95% CI) | 7 | | 7 | |
| Test for heterogeneity: not applicable | | | | |
| Test for overall effect z = 2.32, p = 0.02 | | | | |
| Total (95% CI) | 27 | | 26 | |
| Test for heterogeneity chi-square = 0.56, df = 2, p = 0.76, I ² = 0.0% | | | | |
| Test for overall effect z = 5.94, p<0.00001 | | | | |

* Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2. Art. No.: CD000990. DOI: 10.1002/14651858.CD000990. (Publicerad med tillstånd från John Wiley & Sons limited, Cochrane Collaboration och författarna.)

i studierna [18,21]. En större studie från Australien uppfyllde inte våra baskrav till följd av att några gångtest inte utförts, den har därför inte tabellerats [16]. Studien är trots detta av intresse då den består av en stor grupp patienter med tecken till benartärsjukdom (enligt bl a enkätundersökning och bestämning av ankel/arm-blodtrycksindex). I samband med allmän screening av 8 000 män fann man 882 patienter, med medelåldern 73 år och tecken till benartärsjukdom, vilka inkluderades i studien. Ett observandum i studien är att endast män studerades, och att nästan 30 procent av patienterna inte hade någon bensmärta i samband med promenad. Hälften av patienterna randomiserades till vanlig vård,



och hälften till ett lokalt träningsprogram omfattande råd om rökstopp, minst 30 minuters daglig promenad, och erbjudande om 45 minuters handledd gruppträning varje vecka. De som inte önskade delta i gruppträningen kunde istället få ett personligt träningsprogram för hemmabruk. Uppföljning skedde efter 2 respektive 12 månader då patienterna fick besvara enkäter om bl a maximal gångsträcka. Resultaten vid 12-månadersuppföljningen visade att signifikant fler i träningsgruppen hade förbättrat sin gångsträcka, jämfört med dem i kontrollgruppen. Resultaten antyder att ett enkelt program på lokal nivå omfattande rökstopp och fysisk träning kan förbättra gångsträckan.

Data från de fyra återstående studierna som i vår granskning erhöll medelhögt bevisvärde redovisas i Tabell 4.7.1 [15,17,19,20]. I en studie från USA undersöktes effekten av intermittent gångmatteträning på bl a gångsträcka hos 61 personer i 70-årsåldern [17]. En betydande andel av patienterna hade diabetes och tecken till kardiovaskulär sjukdom. Den aktiva gruppen erhöll handledd träning på gångmatta till nära maximal bensmärta tre gånger per vecka, medan kontrollgruppen, som bestod av 30 patienter, fortsatte som vanligt och utan några träningsråd. Endast 19 av patienterna i träningsgruppen deltog i 70 procent eller mer av träningspassen. Efter sex månader sågs signifikant längre gångsträckor i träningsgruppen jämfört med i kontrollgruppen. Gångsträckan till begynnande bensmärta ökade med 134 procent (eller 230 meter) medan den till maximal bensmärta ökade med 77 procent (eller 306 meter). Motsvarande ökning av gångsträckorna i kontrollgruppen var inte signifikanta (40 respektive 46 meter). Även gångsträckan under ett 6-minuters gångtest förlängdes signifikant i träningsgruppen, jämfört med i kontrollgruppen. Gardner och medarbetare använde även instrumentet Short-Form 36 (SF-36) för att se om en förbättrad gångträning påverkade deras fysiska och mentala hälsa [17]. Resultatet visade ingen signifikant skillnad mellan de båda grupperna eller i förändringar av livskvaliteten över tid.

Effekten av träning på gångmatta tre gånger per vecka har även undersökts i en studie från Taiwan [20]. Behandlingstiden i denna studie var kortare än i föregående studie, dvs endast 12 veckor. Kontrollgruppen erhöll vanlig vård. Uppgift om rökning och diabetesfrekvens saknas. Vid varje träningspass stimulerades patienterna i träningsgruppen att gångträna upp till 30 minuter med mild till moderat bensmärta. Träningsgruppen uppvisade efter 12 veckor en signifikant ökad gångsträcka (+45,5 meter) vid 6-minuters gångtest, jämfört med kontrollgruppen som endast hade ökat gångsträckan 3,2 meter. Även tiden till begynnande och maximal smärta hade ökat med 88 procent (+2,9 minuter) respektive 70 procent (+5,1 minuter), vilket var signifikant längre jämfört med i kontrollgruppen. Syftet med studien var även att undersöka livskvaliteten utifrån SF-36. Studien visade att livskvaliteten förbättrades signifikant i träningsgruppen avseende områden som fysisk och generell hälsa, smärta och mental hälsa jämfört med kontrollgruppen. Upplevelsen av

en förbättrad fysisk funktion och minskad smärta korrelerade även väl med den signifikant ökade gångsträckan i träningsgruppen.

Effekten av stavgång på gångsträckan vid claudicatio intermittens har undersökts i en amerikansk studie omfattande 52 patienter, varav 27 randomiserades till stavgång och 25 till en kontrollgrupp utan träning [19]. Behandlingstiden var sex månader. Uppgifter om diabetesfrekvens saknas. Träningsgruppen erhöll handledd träning i stavgång tre gånger per vecka under fyra veckor, därefter minskades successivt de handledda träningspassen. De sista fyra veckorna var tanken att träningen skulle ske på egen hand. Målsättningen var fyra 30–45 minuter långa stavgångspass per vecka. Egen träning dokumenterades. Efter sex månader hade träningsgruppen ökat gångtiden med drygt 18 minuter (181 procent eller 880 meter), jämfört med baslinjemätningen. Ingen förbättring sågs i kontrollgruppen under 6-månadersperioden. Jämfört med kontrollgruppen, var förbättringen i träningsgruppen signifikant fr o m fyra veckors träning. Följsamheten avseende handledda träningspass var god, medan mindre än hälften av patienterna genomförde träningsprogrammet på egen hand. Som orsak angavs bl a dåligt väder, att grannskapet inte befrämjade säker träning, och att det kändes obekvämt att träna med stavar inför allmänheten. Enligt författarna var en stor del av patienterna omotiverade till egen träning. Av denna anledning erbjöds möjlighet att gå tillbaka till två till tre handledda träningspass per vecka, vilket samtliga patienter accepterade.

I en engelsk undersökning studerades effekten av handledd träning, en gång per vecka, jämfört med enbart rådgivning [15]. Samtliga patienter hade rökanamnes, och 19 procent hade diabetes. Alla erhöll muntlig och skriftlig rådgivning avseende benövningar och om minst en halvtimmes promenad (till nästan maximal smärta) åtminstone tre gånger per vecka. Därefter randomiserades 29 av patienterna till 45 minuters handledd gångträning i grupp varje vecka, medan 30 av patienterna fick enbart rådgivning. Resultaten visade att träningsgruppen efter sex månader hade förbättrat den maximala gångsträckan med 129 procent (eller 170 meter), vilket var signifikant bättre jämfört med kontrollgruppen (69 procent eller 71 meter). De uppnådda effekterna på gångsträcka kvarstod vid 9 respektive 12-månadersuppföljningarna. Studien undersökte även hur handledd gångträning påverkade den fysiska funktionen (SF-36)

och symptom utifrån instrumentet CCCQ (Charing Cross Claudication Questionnaire). Resultatet visade att patienterna som fått handledd gångträning även upplevde en signifikant bättre fysisk funktion efter 12 månader jämfört med de patienter som enbart fått rådgivning. Efter nio månader hade träningsgruppen också signifikant mindre symptom (43 procent förbättring) jämfört med gruppen som fått rådgivning. En brist i studien är att spridningsmått avseende gångsträckorna saknas, och att kontrollgruppen var fem år äldre jämfört med träningsgruppen.

Sammanfattning

Fysisk aktivitet i form av gångträning förbättrar gångsträckan hos patienter med claudicatio intermittens. Flertalet studier har använt sig av handledd intermittent träning minst 30–60 minuter tre gånger per vecka. Flertalet studier innehåller enbart män. I flera studier har patienter med diabetes exkluderats, och i några studier saknas uppgift om diabetesfrekvens. I de studiegrupper där man rapporterat diabetesfrekvensen har den varierat mellan 19 och 46 procent. Uppgift om rökstopp saknas i flertalet studier. Det är osäkert hur ofta man behöver gåsträna för att gångsträckan ska förbättras. Den sistnämnda studien tyder på att även handledd träning endast en gång per vecka har effekt [15].

Table 4.7.1 Studies on the effect of exercise on the improvement on walking distance in patients with intermittent claudicatio.

| Author Year, reference Country | Study design | Population Number (start/end) Female, Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period | Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period |
|---|-------------------------|--|--|---|
| Gardner et al 2001 [17] USA | RCT | Fontaine II I: 61 C: 52 Male: 47, Female: 14 Diabetes (n): 22 Age: mean \pm SD I: 71 ± 1 years C: 70 ± 1 years Smoking: No information Progressive, graded treadmill (2 mph, 0% grade with 2% increase every 2 min) | Supervised, intermit- tent treadmill walking 3 days per week 6 months n=28 | Usual care 6 months n=24 |
| Tsai et al 2002 [20] Taiwan | RCT | Fontaine II I: 64 C: 53 Female: 20 Male: 44 Diabetes: No information Smoking: No information Age: mean \pm SD I: 76.3 ± 3.8 year C: 76.1 ± 3.7 year Progressive, graded treadmill (2 mph, 0% grade with 2% increase every 2 min) | Supervised tread-mill walking 3 times per week 3 months n=27 | Usual care 3 months n=26 |

| Results Intervention group | Results Control group | Signifi- cance | Study quality and relevance |
|--|--|---------------------------|---|
| | | | Comments |
| Pain-free walking distance (mean ± SE): 172 ± 26 to 402 ± 56 Increase: 230 m | Pain-free walking distance (mean ± SE): 163 ± 23 m to 203 ± 43 m Increase: 40 m | p=0.012 | Medium |
| Maximal walking distance 396 ± 43 to 702 ± 57 m Increase: 306 m | Maximal walking distance 379 ± 48 m to 425 ± 56 m Increase: 46 m | p<0.001 | 19/24 in the exercise group participated in more than 70% of the training |
| 6-min walk test to onset of pain: 175 ± 15 to 252 ± 22 m Increase: 77 m | 6-min walk test to onset of pain: 140 ± 17 m to 165 ± 26 m Increase: 25 m | p=0.040 | |
| 6-min walk distance 388 ± 16 to 433 ± 16 m Increase: 45 m | 6-min walk distance 406 ± 18 m to 388 ± 23 m Decrease: 18 m | p<0.001 | |
| Pain-free walking distance (mean ± SD): 3.3 ± 3.1 min to 6.2 ± 2.7 min Increase: 2.9 min | Pain-free walking distance (mean ± SD): 2.9 ± 2.6 min to 3.2 ± 3.4 min Increase: 0.3 min | p=0.01 | Medium |
| Maximal walking distance: 7.4 ± 3.9 min to 12.5 ± 3.7 min Increase: 5.1 min | Maximal walking distance: 7.2 ± 3.2 min to 7.6 ± 3.8 min Increase: 0.4 min | p<0.001 | 22/27 in the exercise group attended at least 80% of the sessions |
| 6-min walk distance (mean ± SD): 217 ± 33 m to 262 ± 37 m Increase: 46 m | 6-min walk distance (mean ± SD): 218 ± 65 m to 221 ± 69 m Increase: 3.2 m | p=0.04 | Perception of health related QoL improved from 12% to 178% in the exercise group (p<0.05) |

The table continues on the next page

Table 4.7.1 *continued*

| Author Year, reference Country | Study design | Population Number (start/end) Female, Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period | Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period |
|---|-------------------------|---|---|---|
| Langbein et al 2002 [19] USA | RCT | Intermittent claudication I: 52 C: 46 Male: 51, Female: 1 Diabetes: No information Age: mean \pm SD I: 65.5 ± 7.0 years C: 68.6 ± 8.9 years Current smokers (n): I: 10 C: 9 Constant work-rate treadmill test (sec): 1.8 mph; grade 12%; time limit of 45 min Incremental symptom-limited treadmill test (sec) | Supervised pole striding 3 times per week for 4 weeks, 2 times per week for 8 weeks, 1 time per week for 4 weeks, biweekly for 4 weeks, and unsupervised for 4 weeks. A total of four 30–45 minute pole striding exercises per week were expected 6 months n=27 | Standard medical care 6 months n=25 |

| Results Intervention group | Results Control group | Signifi- cance | Study quality and relevance | Comments |
|---|--|---------------------------|--|---|
| Constant work-rate treadmill test: Increase: 18 min 18 sec or 0.88 km | Constant work-rate treadmill test: Decrease: 7 | p<0.001 | Medium | Significant differences already at 4 weeks for both tests |
| Incremental treadmill exercise test: Mean ± SD 626 ± 246 sec to 944 ± 268 sec Increase: 318 sec or 5.3 min | Incremental treadmill exercise test: Mean ± SD 664 ± 282 sec to 620 ± 280 sec Decrease: 44 sec or 0.7 min | p<0.001 | | Less than 50% of the patients in the active group performed unsupervised training |

The table continues on the next page

Table 4.7.1 *continued*

| Author Year, reference Country | Study design | Population Number (start/end) Female, Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period | Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period |
|---|-------------------------|--|---|--|
| Cheetham et al 2004 [15] United Kingdom | RCT | Intermittent claudication I: 59 C: 55 Diabetes (n): 11 Female: 16, Male: 43 Age: mean \pm SD I: 65 years C: 70 years $p < 0.05$ Smokers (current and former): 100% Treadmill walking test: 3.5 km/h; slope 12% | Exercise advice (walking at least 3 times a week to near maximal pain, for at least 30 min), and supervised training once a week for 45 min 6 months Follow-up: 12 months n=29 | Exercise advice (walking at least 3 times a week to near maximal pain, for at least 30 min) 6 months Follow-up: 12 months n=30 |

SD = Standard deviation; RCT = Randomised controlled trial

| Results Intervention group | Results Control group | Signifi- cance | Study quality and relevance | Comments |
|--|--|---|--|---|
| Maximal walking distance (median (m)): baseline: 132 at 6 months: 302 at 12 months: 304 | Maximal walking distance (median (m)): baseline: 103 at 6 months: 174 at 12 months: 175 | $p > 0.4$ $p = 0.001$ $p = 0.001$ | Medium | Significant differences already at 3 months The controls were 5 years older No SD |

Referenser

Förteckning/referenslista över exkluderade studier och studier med låga bevisvärden finns redovisade i Bilaga 1, www.sbu.se/benartar.

1. Wannamethee SG, Shaper AG. Physical activity in the prevention of cardiovascular disease: an epidemiological perspective. *Sports Med* 2001;31:101-14.
2. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
3. Housley E, Leng GC, Donnan PT, Fowkes FG. Physical activity and risk of peripheral arterial disease in the general population: Edinburgh Artery Study. *J Epidemiol Community Health* 1993;47:475-80.
4. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 2. Art. No.: CD000990. DOI: 10.1002/14651858.CD000990.
5. Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, Wolfel EE, Brass EP. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 1990;81:602-9.
6. Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation* 1994;90:1866-74.
7. Larsen OA, Lassen NA. Effect of daily muscular exercise in patients with intermittent claudication. *Lancet* 1966;2:1093-6.
8. Ciuffetti G, Paltriccia R, Lombardini R, Lupattelli G, Pasqualini L, Mannarino E. Treating peripheral arterial occlusive disease: pentoxifylline vs exercise. *Int Angiol* 1994;13:33-9.
9. Creasy TS, McMillan PJ, Fletcher EW, Collin J, Morris PJ. Is percutaneous transluminal angioplasty better than exercise for claudication? Preliminary results from a prospective randomised trial. *Eur J Vasc Surg* 1990;4:135-40.
10. Dahllof AG, Björntorp P, Holm J, Schersten T. Metabolic activity of skeletal muscle in patients with peripheral arterial insufficiency. *Eur J Clin Invest* 1974;4:9-15.
11. Holm J, Dahllof AG, Björntorp P, Schersten T. Enzyme studies in muscles of patients with intermittent claudication. Effect of training. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1973;128:201-5.
12. Lundgren F, Dahllof AG, Schersten T, Bylund-Fellenius AC. Muscle enzyme adaptation in patients with peripheral arterial insufficiency: spontaneous adaptation, effect of different treatments and consequences on walking performance. *Clin Sci (Lond)* 1989;77:485-93.
13. Mannarino E, Pasqualini L, Innocente S, Orlandi U, Scricciolo V, Lombardini R, et al. Efficacy of low-molecular-weight heparin in the management of intermittent claudication. *Angiology* 1991;42:1-7.
14. Tisi PV, Hulse M, Chulakadabba A, Gosling P, Shearman CP. Exercise train-

- ing for intermittent claudication: does it adversely affect biochemical markers of the exercise-induced inflammatory response? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:344-50.
15. Cheetham DR, Burgess L, Ellis M, Williams A, Greenhalgh RM, Davies AH. Does supervised exercise offer adjuvant benefit over exercise advice alone for the treatment of intermittent claudication? A randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:17-23.
16. Fowler B, Jamrozik K, Norman P, Allen Y, Wilkinson E. Improving maximum walking distance in early peripheral arterial disease: randomised controlled trial. *Aust J Physiother* 2002;48:269-75.
17. Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, Bradham DD, Hochberg MC, Flinn WR, et al. Exercise rehabilitation improves functional outcomes and peripheral circulation in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:755-62.
18. Gelin J, Jivegard L, Taft C, Karlsson J, Sullivan M, Dahllof AG, et al. Treatment efficacy of intermittent claudication by surgical intervention, supervised physical exercise training compared to no treatment in unselected randomised patients I: one year results of functional and physiological improvements. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;22:107-13.
19. Langbein WE, Collins EG, Orebaugh C, Maloney C, Williams KJ, Littooy FN, et al. Increasing exercise tolerance of persons limited by claudication pain using polestriding. *J Vasc Surg* 2002;35:887-93.
20. Tsai JC, Chan P, Wang CH, Jeng C, Hsieh MH, Kao PF, et al. The effects of exercise training on walking function and perception of health status in elderly patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Intern Med* 2002;252:448-55.
21. Patterson RB, Pinto B, Marcus B, Colucci A, Braun T, Roberts M. Value of a supervised exercise program for the therapy of arterial claudication. *J Vasc Surg* 1997;25:312-8; discussion 318-9.

4.8 Hyperbar syrgasbehandling

Slutsats

- Underlag för att bedöma effekten av hyperbar syrgasbehandling vid kroniska sår saknas.

Inledning

Hyperbar syrgasbehandling har använts som tilläggsbehandling utöver etablerad annan sårbehandling. Behandling ges med patienten i en tryckkammare under tillförsel av 100 procent syrgas i andningsluften med ett tryck av 1,5–3,0 ATA (Atmosphere Absolute). Normalt ges behandlingen under 45–120 minuter, 1–2 gånger per dag, sammanlagt upp till 60 behandlingar. Hypotesen är att en högre syrgastension i blod och vävnader gynnar sårsläkning genom uppreglering av tillväxtfaktorer, fibroblastaktivering, ökad angiogenes, antibakteriell effekt och nedreglering av inflammation [1–4]. Behandlingen kan orsaka toxisk påverkan på hjärna och lungor, som dock är reversibel. Även skador orsakade av övertrycket på öron, bihålor och lungor har beskrivits. Behandlingen har huvudsakligen använts vid diabetiska fotsår.

Resultat av litteratursökning

Vi identifierade en systematisk översikt avseende hyperbar syrgas för behandling av kroniska sår, som inkluderade patienter med arteriella och venösa sår samt trycksår [5]. Sökningen, som utfördes enligt Cochranes kriterier och omfattade åren 1966–2003, identifierade 21 studier, varav 15 uteslöts enligt i förväg definierade kriterier. Av de återstående sex behandlade en venösa sår, och en redovisade endast TcPO₂. Således återstod fyra studier [6–9]. En uppföljande egen sökning gav en ytterligare referens som uppfyllde kriterierna [10]. För detaljerad beskrivning av sökstrategier och söktermer (se Bilaga 3, www.sbu.se/benartar).

Beskrivning av studier och resultat

Inklusionskriterierna varierade i alla fem studierna, som innefattade även relativt lindriga sår. Även syrgasbehandlingen varierade mellan alla studierna, både avseende tryck, behandlingstid och antal behandlingar. I en studie utgjorde arteriell insufficiens ett exklusionskriterium [8]. I en annan genomgick drygt en tredjedel kirurgisk intervention [7]. En studie uteslöts pga att randomiseringen inte var korrekt [10]. Samtliga övriga fyra studier var små, och rankades med ett undantag lågt kvalitetsmässigt. Endast en studie av dessa hade uppföljningstid över tre månader, men patientgruppen var liten [9]. I en studie saknades uppgift om uppföljningstid [6]. Endast en av studierna uppfyller kravet på minst 15 inkluderade individer i varje behandlingsgrupp [7]. Ingen av studierna uppfyllde således våra fastställda kvalitetskrav.

Diskussion

Slutsatsen från metaanalys av Roedel-Wiedmann och medarbetare [5] att hyperbar syrgasbehandling minskar risken för hög amputation vid diabetes grundas på ett material där ingen av de inkluderade studierna uppfyllde våra kvalitetskriterier. Vår bedömning är att behandlingsmetoden saknar godtagbart vetenskapligt underlag.

Referenser

Förteckning/referenslista över exkluderade studier och studier med låga bevisvärden finns redovisade i Bilaga 1, www.sbu.se/benartar.

1. Hunt TK, Pai MP. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gynecol Obstet* 1972;135:561-7.
2. Knighton DR, Silver IA, Hunt TK. Regulation of wound-healing angiogenesis-effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery* 1981;90:262-70.
3. Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, Hopf HW, Hussain Z, Hunt TK. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg* 2000;135:1293-7.
4. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med* 1996;334:1642-8.
5. Roeckl-Wiedmann I, Bennett M, Kranke P. Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. *Br J Surg* 2004;92:24-32.
6. Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1992;38:112-4, 11.
7. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996;19:1338-43.
8. Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D, et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care* 2003;26:2378-82.
9. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:513-8.
10. Kalani M, Jorneskog G, Naderi N, Lind F, Brismar K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. *J Diabetes Complications* 2002;16:153-8.

4.9 Ryggmärgsstimulering

Slutsatser

- Evidens saknas för att bedöma om ryggmärgsstimulering minskar risken för amputation.
- Evidens saknas för en smärtlindrande effekt av ryggmärgsstimulering eftersom studierna visar motsägelsefulla resultat.
- Inga allvarliga komplikationer har rapporterats. Kostnaden är hög.

Inledning

Ryggmärgsstimulering ("spinal cord stimulation", SCS) i syfte att åstadkomma smärtlindring och förbättrad cirkulation vid kritisk ischemi, när möjlighet till kirurgisk rekonstruktion saknats användes huvudsakligen under 1980-talet, för att därefter minska i användning, sannolikt till följd av att förbättrade kirurgiska och endovaskulära rekonstruktionsmetoder utvecklades. Ingreppet utförs i lokalanestesi genom att en elektrod införs i spinalkanalerna på en nivå som ger parestesier framkallade av elektrostimulering i det ischemiska området. Elektroden ansluts till en programmerbar pulsgenerator som placeras subkutant i ljumskan [1]. Det finns ett stort antal studier där man rapporterat en positiv effekt av denna behandling, både avseende smärtlindring, sårhäkning och amputationsfrekvens. Flertalet av dessa saknar dock kontrollgrupp. Det teoretiska underlaget för en effekt vid kritisk ischemi är en förbättrad mikrocirkulation med förbättrad hudgenomblödning som effekt. Studier, varav flertalet varit okontrollerade, har visat ökad kapillär genomblödning med mätning av hudtemperatur, transkutan syrgasmättnad och mätning av pulsvågens utseende med ultraljudsteknik [2].

Resultat av litteratursökningen

Vid litteratursökningen återfanns en systematisk översikt från Cochrane Collaboration från år 2004. Cochrane-översikten redovisar randomiserade, kontrollerade studier som inkluderat patienter med kritisk ischemi enligt TASC-definition [3] orsakad av ateroskleros [2]. Behandlande läkare hade bedömt att kirurgisk rekonstruktionsmöjlighet saknades.

Alla former av icke-kirurgisk behandling accepterades i både den aktivt behandlade gruppen och kontrollgruppen. På grund av behandlingens karaktär kunde placebobehandling inte ges, och ingen av studierna var blindad. Vid applicering av elektroderna placeras dessa så att parestesier uppnås inom det område där patienten upplever smärta, vilket innebär att såväl patient som operatör är medvetna om att behandling ges. Effektmått var bevarad extremitet, smärtlindring, sårhäkning, livskvalitet, komplikationer och kostnader. Vid en uppdaterande litteratursökning efter maj 2003 hittades en studie om kostnadseffektivitet som baserades på data från en av de studier som ingick i Cochrane-översikten. I denna ingick en metaanalys av samma studier som även redovisades i Cochrane-översikten, men med en annan uppföljningstid [4].

Beskrivning av studier och resultat

Av 18 identifierade artiklar inkluderade Cochrane-översikten nio, vilka totalt redovisade behandling i sex originalstudier omfattande 444 patienter. En av studierna var inte randomiserad, men inkluderades ändå i en av de metaanalyser som gjordes [5]. Denna studie uppfyllde inte våra på förhand uppställda kvalitetskriterier. En aktivt behandlad grupp utgjorde en selektion av patienter som uppfyllde krav på specifikt utgångsvärde på transcutant syrgastrick och/eller svar på testbehandling genom ökning av detta. För de patienter som inte uppfyllde dessa krav valde den behandlande läkaren mellan aktiv behandling eller ingen behandling.

Fem av de sex studierna som ingick i Cochrane-översikten uppfyllde våra kriterier och har inkluderats i vår systematiska översikt. Data från dessa studier presenteras i Tabell 4.9.1.

I en studie gavs behandling med prostaglandin E1 i båda grupperna under 21 dagar [6]. Uppföljningsdata redovisas vid 12 månader. Patienter behandlade med ryggmärgsstimulering uppnådde Fontaine-stadium II (inga vilosmärter eller sår) i 40 procent mot 10 procent i kontrollgruppen. Ingen skillnad fanns i amputationsfrekvens. Det fanns ett samband mellan sårhäkning och uppnått värde på TcPO₂ i gruppen som fick ryggmärgsstimulering.

En nederländsk multicenterstudie (ESES) inkluderade 120 patienter som följdes upp under två år [7]. Denna visade ingen skillnad i amputationsfrekvens mellan grupperna. I denna studie ingick även en livskvalitetsmätning [8]. Man använde instrumenten Nottingham Health Profile (NHP), EuroQoL och Sickness Impact Profile (SIP), Visual Analogue Scale (VAS), McGill Pain Questionnaire (MPQ) och Medication Quantification Scale (MQS) för att se hur behandlingseffekten påverkade smärta, rörlighet och livskvalitet. Resultatet efter två års uppföljning visade en signifikant minskad smärta i båda grupperna, utan signifikant skillnad mellan grupperna. Däremot fann man en signifikant minskad användning av narkotiska läkemedel i gruppen som fått SCS. Patienterna upplevde även en signifikant förbättrad livskvalitet (NHP-totalt), men ingen skillnad mellan grupperna kunde påvisas.

En svensk studie inkluderade 51 patienter som följdes upp i 18 månader [9]. Man såg en effekt på smärta registrerad med VAS-skala i gruppen som fick ryggmärgsstimulering, men inte i kontrollgruppen.

En mindre studie som inkluderade 37 patienter utgjorde en förstudie till den större ESES-studien [10,11]. I denna fann man effekt på smärtlindring av ryggmärgsstimulering jämfört med kontrollgruppen.

En studie inkluderade totalt 38 patienter med kritisk ischemi, varav 11 hade diagnosen thrombangiitis obliterans [12]. Endast patienter med aterosklerossjukdom inkluderades i metaanalysen i Cochrane-översikten. Eftersom antalet patienter med denna diagnos inte uppfyllde våra uppsatta kvalitetskriterier har vi inte beaktat denna studie separat, men accepterat den som del i metaanalysen då den uppfyllde de övriga grundkriterierna.

Sammanfattningsvis fann fyra av de fem studierna effekt på smärtlindring och/eller sammanfattande bedömning av kliniskt status, medan ingen hade signifikant effekt på amputationsfrekvens. Endast en av studierna hade powerberäkning för amputationsrisk, och denna låg på 80 procents sannolikhet att påvisa en skillnad under tre månader [7].

Huvudmetaanalysen i Cochrane-översikten av effekt på amputation inkluderade även en icke-randomiserad studie som inte uppfyller våra

uppsatta kvalitetskriterier [5], varför vi endast beaktat den metaanalys där denna studie uteslutits. Analysen där den icke randomiserade studien uteslutits visade effekt på amputationsfrekvens. Data från de studier som inkluderats och som uppfyllde våra uppsatta kvalitetskriterier ses i Tabell 4.9.1. En anmärkning är att de siffror som uppgivits i Cochrane-översikten för amputationsfrekvens från ESES-studien [7] inte överensstämmer med de siffror som finns i originalpublikationen. Detta har även påpekats av författarna [4]. NNT för metaanalysen i Cochrane-översikten blir 8,2.

I en nyligen publicerad studie av Klomp och medarbetare [4] redovisas en metaanalys som inkluderar data vid 18 månaders uppföljning. I metaanalysen ingår de ovan redovisade fem studierna som också ingick i Cochrane-översiktens metaanalys, och som uppfyllde våra uppsatta kvalitetskriterier. Denna metaanalys visar ingen skillnad i amputationsrisk mellan gruppen som fått behandling med ryggmärgsstimulering och kontrollgruppen (RR 0,80 (95% KI 0,60 till 1,06), RD -0,07 (95% KI -0,17 till +0,03)). En anmärkning till detta är att en av studierna endast hade 12 månaders uppföljningstid, varför data måste ha extrapolerats till 18 månader för denna studie [6], vilket inte framgår av redovisningen.

Metaanalys kunde inte göras för effektvariabeln smärtlindring. Signifikant skillnad mellan grupperna till fördel för ryggmärgsstimulering fanns i två av studierna som utvärderat denna effekt vid 3 respektive 12 månader [8,9], medan den större av studierna inte fann någon skillnad mellan grupperna [7]. Antal patienter som förbättrades till Fontaine-stadium II var signifikant i en av studierna [6].

Komplikationsfrekvens i form av svårigheter att anbringa elektroderna korrekt redovisades i två studier med en förekomst av 2/75 respektive 9/60, vilket sammantaget gav en risk på 8 procent (95% KI -6-22), NNH = 12. Kirurgisk reintervention pga dislokation av elektroder eller skador på kablar redovisades sammantaget med en frekvens av 12 procent (95% KI 5-20). Infektionsproblem rapporterades i sammantaget 3 procent (95% KI 0-6). Totala antalet komplikationer i hela materialet gav NNH = 6 (95% KI 3-33).

Hälsoekonomi

Klomp och medarbetare har på grundval av ett randomiserat försök omfattande 120 patienter med kritisk ischemi kommit fram till att ryggmärgsstimulering ("spinal cord stimulation", SCS) som komplement till standardbehandling ("best medical care") inte förebygger amputation för denna patientkategori, och dessutom kostar mer [4]. Författarna fann i sin jämförelse av kostnaderna för respektive behandlingsmetod att merparten av kostnaderna kunde hänföras till sjukhusvistelse och rehabilitering. Dessa kostnader var relativt lika för de båda alternativen. SCS medför emellertid höga initialkostnader i samband med implantation av stimulatorn. Sammantaget visar kostnadsanalysen att den genomsnittliga kostnaden per patient under två år efter randomiseringen (eller tills patienten avled), var 28 procent högre i SCS-gruppen än i gruppen som fick standardbehandling. En avgörande förklaring till detta resultat torde vara den relativt korta uppföljningstiden. Vid studiens slut var två tredjedelar av patienterna i båda grupperna fortfarande i livet. Möjligen skulle kostnadsskillnaden utjämnas efter ytterligare några år eftersom SCS hade en hög initialkostnad men sedan snarast kostade något mindre än standardvården.

Diskussion

En generell metodologisk svaghet är att studierna är öppna, vilket inte går att undvika med tanke på hur metoden fungerar. En blindad resultatanalys av oberoende utvärderare borde däremot vara möjlig. En måttligt stor metaanalys vid 12 månaders uppföljning talar för effekt på amputationsrisk med ett relativt lågt NNT, men med stort konfidensintervall. Mot denna studie kan anmärkas att de data som uppgivits för amputation från en av studierna inte överensstämmer med data från originalpublikationen, vilket har påtalats av författarna till denna. Detta gör att resultatet blir svårvärderat. Ytterligare en metaanalys utförd på data från 18 månader visar ingen effekt på amputationsrisk. Ingen av de fem studier som vi har identifierat, och som ingår i metaanalyserna, har ensam kunnat visa effekt på amputation, men endast en av dessa hade en storlek som gjorde en sådan slutsats möjlig.

Sammantaget talar resultaten emot att ryggmärgsstimulering minskar risken för amputation. Data är delvis motsägelsefulla, eftersom de två metaanalyserna, som båda har vissa svagheter, ger olika resultat.

Data som belyser den smärtlindrande effekten är motsägelsefulla – en studie med hög vetenskaplig kvalitet finner ingen skillnad mellan grupperna, medan två av medelhög kvalitet kunde påvisa effekt. Därutöver finns en studie som visade en signifikant förbättring från vilosmärter och sår till stadium II enligt Fontaine-klassifikationen, dvs claudicatio intermittens. Komplikationsrisken i form av tekniska problem är relativt hög, men allvarliga komplikationer har inte rapporterats. Kostnaden är hög.

Table 4.9.1 Effect of spinal cord stimulation (SCS) in patients with non-reconstructable critical limb ischemia (CLI).

| Author Year, reference Country | Study design | Population Number (start/end) Female, Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period |
|--|-------------------------|--|--|
| Claeys et al 1996 [6] Germany | RCT | Non-reconstructable CLI. Fontaine IV. Ulcers or gangrene >3 weeks. ABI <50 mm Hg 86/86 Female: 49, Male: 37 Diabetes: 13 = 15% Age: mean \pm SD I: 68 ± 12 years C: 70 ± 10 years | SCS+PGE1 80 μ g once daily, 21 days 45 patients 1 year |
| ESES study group Klomp et al 1999 [7] Spincemaille et al 2000 [8] Spincemaille et al 2000 [10] | RCT | Non-reconstructable CLI Rest pain >2 weeks or ulcers ABI <50 mm Hg 120 Female: 50, Male: 70 Age: mean \pm SD I: 73 ± 10 years C: 72 ± 11 years Diabetes 37% | SCS+best medical treatment 60 patients 2 years |

| Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period | Results Intervention group | Results Control group | Signifi- cance | Study quality and relevance Comments |
|---|---------------------------------------|---|---------------------------|--|
| PGE1 80 µg once daily, 21 days 41 patients 1 year | Achieved stage II 18/45 (40%) | Achieved stage II 4/41 (10%) | p=0.0014 | Medium |
| | Achieved stage III 13/45 | Achieved stage III 3/41 | p=0.013 | |
| | Major amputation 7/45 | Major amputation 8/41 | ns | |
| | Mortality 10/45 | Mortality 12/41 | ns | |
| Best medical treatment 60 patients 2 years | Major amputation at 1 year 27/60 | Amputation at 1 year 32/60 (data not in accor- dance with original publication) | ns | High The figures given in the meta-analysis are higher than 2 years results reported in the study |
| | Amputation at 2 years 25/60 | | | |
| | Pain relief same in both groups | Amputation at 2 years 29/60 | ns | |

The table continues on the next page

Table 4.9.1 *continued*

| Author Year, reference Country | Study design | Population Number (start/end) Female, Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period |
|--|-------------------------|--|---|
| Jivegård et al 1995 [9] Sweden | RCT | Serious chronic (>2 weeks) ischemia. Non-reconstructable CLI 51 Age: mean \pm SD I: 73 \pm 12 years C: 73 \pm 12 years Female 23/51: 45% Diabetes 10/51: 20% | SCS+oral analgetics 25 patients 18 months |
| Spincemaille et al 2000 [10] The Netherlands | RCT | Non-reconstructable CLI, rest pain, ulcer <3 cm ² 37 Female: 9, Male: 28 Age I: 72 years C: 70 years Range: 56–87 years | SCS+best medical treatment 19 patients Maximum 5 years. Median 1 690 days |
| Suy et al 1994 [12] Belgium | RCT Double blind | N: 38 Atherosclerosis n: 27 Mb Buerger n: 11 excluded from the meta-analysis in the Cochrane review Females: 8/38: 21% Age I: 66+11 years C: 65+9 years | SCS 20 patients 20 \pm 15 patients mean follow-up time SD months |

| Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period | Results Intervention group | Results Control group | Signifi- cance | Study quality and relevance Comments |
|---|--|---|--------------------------------|--|
| Oral analgetics 26 patients 18 months | Amputation at 18 months: 9/25 Pain relief at 12 months (Change in VAS score) | Amputation at 18 months: 14/26 Pain relief at 12 months (Change in VAS score) | ns I=p<0.01 C=ns | Medium |
| Best medical treatment, analgetics, vasoactive drugs 18 patients | At 2 years follow-up Amputation 7/19 (39%) At 1 year 6/19 according to Cochrane Pain intensity (VAS score) at 3 months 3.2+2.4 | At 2 years follow-up Amputation 11/18 (61%) At 1 year 9/18 according to Cochrane Pain intensity (VAS score) at 3 months 6.2+2.2 | p=0.08 p=0.0004 | Medium |
| Best medical treatment 18 patients 20 ± 15 patients mean follow-up time SD months | Major amputation 6/20 Amputation 5/16 included in the Cochrane review meta-analysis | Major amputation 9/18 Amputation 7/11 included in the Cochrane review meta-analysis | ns | Medium |

The table continues on the next page

Table 4.9.1 *continued*

| Author Year, reference Country | Study design | Population Number (start/end) Female, Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period |
|---|-------------------------------------|---|--|
| Cochrane review 2004 [2] Meta-analysis | 5 listed papers includ- ed | 321 patients | SCS 165 patients |
| Klomp et al 2006 [4] Meta-analysis | 5 listed papers includ- ed | 322 patients | 169 patients |

CI = Confidence interval; CLI = Critical limb ischemia; ns = Not significant; PGE1 = Prostaglandin E1; RCT = Randomised controlled trial; RD = Risk difference; SD = Standard deviation; VAS = Visual analogue scale

| Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period | Results Intervention group | Results Control group | Signifi- cance | Study quality and relevance Comments |
|---|---|---|---|--|
| Other forms of surgical treatment 156 patients | Amputation at 12 months follow-up 54/165 (32.7%) | Amputation at 12 months follow-up 70/156 (44.8%) | RR 0.70 (CI 95% 0.56 to 0.96) RD -0.12 (CI 95% -0.02 to -0.22) | The figures given in the graph for amputation at 12 months are not in accordance with the figures given in [7] |
| 163 patients | Amputation at 18 months follow-up 53/169 | Amputation at 18 months follow-up 65/163 | RR 0.80 (95% CI 0.60 to 1.06) RD -0.07 (95% CI -0.17 to +0.03) | |

Referenser

Förteckning/referenslista över exkluderade studier och studier med låga bevisvärden finns redovisade i Bilaga 1, www.sbu.se/benartar.

1. Cook A, Oygur A, Baggenstos P, Pacheco S, Kleriga E. Vascular disease in extremities. Electrical stimulation of spinal cord posterior roots. *NY State J Med* 1976;76:366-8.
2. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischemia. In: *The Cochrane Library*, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
3. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Int Angiol* 2000;19:1-XXIV, 1-304.
4. Klomp HM, Steyerberg EW, van Urk H, Habbema JD, Group ES. Spinal cord stimulation is not cost-effective for non-surgical management of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:500-8.
5. Amann W, Berg P, Gersbach P, Gamain J, Raphael J, Ubbink D, et al. Spinal cord stimulation in the treatment of non-reconstructable stable critical leg ischaemia: results of the European peripheral vascular disease outcomes study (SCS-EPOS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:280-6.
6. Claeys L, Horsch S. Transcutaneous oxygen pressure as predictive parameter for ulcer healing in endstage vascular patients treated with spinal cord stimulation. *Int Angiol* 1996;15:344-9.
7. Klomp HM, Spincemaille GH, Steyerberg EW, Habbema JD, van Urk H. Spinal-cord stimulation in critical limb ischaemia: a randomised trial. ESES Study Group. *Lancet* 1999;353:1040-4.
8. Spincemaille GH, Klomp HM, Steyerberg EW, Habbema JD. Pain and quality of life in patients with critical limb ischaemia: results of a randomized controlled multicentre study on the effect of spinal cord stimulation. ESES study group. *Eur J Pain* 2000;4:173-84.
9. Jivegård LE, Augustinsson LE, Holm J, Risberg B, Ortenwall P. Effects of spinal cord stimulation (SCS) in patients with inoperable severe lower limb ischaemia: a prospective randomised controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;9:421-5.
10. Spincemaille GH, Klomp HM, Steyerberg EW, Habbema JD. Spinal cord stimulation in patients with critical limb ischemia: a preliminary evaluation of a multicentre trial. *Acta Chir Austriaca* 2000;32:49-51.
11. Ubbink DT. Systematic review and meta-analysis of controlled trials assessing spinal cord stimulation for inoperable critical leg ischemia. *Br J Surg* 2005;92:120-1.
12. Suy R, Gybels J, Van Damme H, Martin D, van Maele R, Delaporte C. Spinal Cord Stimulation: An innovative method in the treatment of PVD. Darmstadt: Steinhoff; 1994.

4.10 Elektromagnetisk behandling

Slutsats

- Det saknas vetenskapligt underlag för bedömning av effekterna av elektromagnetisk behandling vid såväl arteriell som venös insufficiens.

Elektromagnetisk behandling har annonserats i svensk dagspress som en metod att förbättra dålig blodcirkulation i benen. Med anledning av detta gjordes en litteratursökning enligt SBU-kriterier för att utvärdera dokumentationen för denna behandling. Resultatet publicerades i Läkartidningen 2005 [1], och vid litteratursökningen fann man en artikel där metoden studerats vid claudicatio intermittens [2]. Denna baserades på totalt 12 patienter och uppfyllde inte kravet på minsta acceptabla gruppstorlek. Fyra studier rörde behandling av venösa bensår.

Referenser

1. Wahlberg E, Bergqvist D. Elektromagnetisk behandling vid cirkulationsrubning i nedre extremiteterna. Löftesrika annonser i dagspress saknar vetenskaplig grund. Läkartidningen 2005;102:1150-1.
2. Sundhagen JO, Staxrud LE, Rosen L, Kroese A. [Electromagnetic therapy for patients with intermittent claudication – is it effective?]. Tidsskr Nor Laegeforen 1994;114:2132-4.

4.11 Naturläkemedel och alternativmetoder

Slutsatser

- Levokarnitin förbättrar gångsträckan hos patienter med claudicatio intermittens (Evidensstyrka 3).
- Ginkgo biloba förbättrar initial gångsträcka (Evidensstyrka 3).
- Underlag saknas för bedömning av effekten av behandling med vitlök.
- Underlag saknas för bedömning av effekten av behandling med Padma 28.
- Underlag saknas för bedömning av effekten av behandling med E-vitamin.
- Underlag saknas för bedömning av effekten av behandling med Omega-3.
- Underlag saknas för bedömning av effekten av behandling med B-vitamin/folsyra i syfte att sänka homocystein.
- Underlag saknas för bedömning av effekten av behandling med immunomodulerande terapi (UV-ljusbestrålning).
- Underlag saknas för bedömning av effekten av intermittent pneumatisk kompression.

Bakgrund

Bakgrunden till att studera behandling av perifer arteriell kärlsjukdom med örter, fettsyror, karnitin och vitaminer är att det finns rapporter om effekter på den underliggande arteriosklerotiska processen.

Behandlingar baserade på örtextrakt (Ginkgo biloba), örtblandningar (Padma 28) och vitlök har en månghundraårig användning i den traditionella medicinen. Vitlök har rapporterats kunna sänka serumkolesterol och intag av mer än sju klyftor färsk vitlök uppges ha förhindrat trombocyttaggregation [1]. Padma 28 är en tibetansk blandning av 20 olika örter av vilka vissa uppges ha effekt på cytokinproduktionen [2] och

påverka förekomsten av aterosklerotiska plack [3]. Ginkgo biloba är ett extrakt från ginkgoväxter såsom kinesiskt tempelträd och japansk itcho. Extraktet från bladen innehåller diterpenlaktoner som anses ha effekt på koagulation, kärltonus och tolerans för fria radikaler [4,5].

Bland fettsyror rapporteras behandling med omättade fettsyror såsom eikosapentaensyra (EPA), dokosapentaensyra (DPA) och linolensyra (LNA), så kallade Omega-3-fettsyror. EPA och DPA är den aktiva formen av Omega-3-fettsyror och finns naturligt i t ex feta fiskarter såsom lax och makrill. Grönbladiga växter och sojabönsolja innehåller LNA som omvandlas efter intag till EPA och dokosahexaenonsyra (DHA). Fettsyror har rapporterats kunna ha positiv effekt på lipoproteinmetabolism och hemostas [6].

Prorionyl-L-karnitin, en analog till karnitin, uppges normalisera karnitinmetabolismen vilken kan vara störd vid arterioskleros. Karnitin transporterar fettsyror över mitokondriemembranet, vilket bidrar till en positiv energimetabolism i vävnaderna [7].

I behandlingsstudier med vitaminer har E-vitamin, betakaroten och B₁₂/folsyra använts. E-vitamin har rapporterats kunna påverka toleransen för ischemi vid muskelarbete genom avlägsnande av fria radikaler [8] och inhibition av trombocyttaggregation [9]. Betakaroten, som i kroppen omvandlas till A-vitamin, kan eventuellt utöva samma effekt som A-vitamin. B₁₂/folsyra har använts för att på ett enkelt, säkert och billigt sätt sänka nivåerna av homocystein. Homocystein har i epidemiologiska studier visat sig vara associerat med kardiovaskulär sjukdom, men den underliggande mekanismen till sambandet är ännu oklar.

Bland alternativmetoder finns studier där behandling med immunomodulerande terapi (IMT) ingått. Vid IMT bestrålas blod från patienten med UV-ljus samt värms upp under en kort period [10]. Detta sägs minska inflammationsprocessen vilket i sin tur reducerar den aterosklerotiska processen [11,12]. Studier har också analyserat ifall mekanisk påverkan av det ischemiska benet kan förbättra arteriovenösa tryckgradienten vilket skulle förbättra cirkulationen [13].

Resultat av litteratursökningen

Som utgångspunkt för litteratursökningen användes systematiska översikter från Cochrane Collaboration när sådan fanns publicerad. Om översikten i Cochrane var äldre än ett år utfördes en kompletterande sökning efter det datum som var sista sökdatum i Cochrane. I övrigt utfördes litteratursökningen i enlighet med sökstrategin utifrån vår preciserade frågeställning. För detaljerad beskrivning av sökstrategier och söktermer, se Bilaga 3, www.sbu.se/benartar. Referenslistor gick igenom för att identifiera studier som inte kommit med i den första sökningen, även studier presenterade vid konferenser noterades och i förekommande fall togs kontakt med forskare som publicerat studier inom området.

Vid genomgång av Cochrane-översikterna noterades att de haft andra inklusionskriterier avseende utfallsmått, metod för att mäta utfall och uppföljningstid än de vi definierat i våra kvalitetskriterier. I dessa fall har vi accepterat Cochranes sökresultat då de haft mycket vida sökkriterier. Vi har sedan använt våra kvalitetskriterier för inklusion på Cochranes sökresultat och inkluderat de studier i Cochrane-översikten som uppfyllt uppsatta kvalitetskriterier. Efter en genomgång av de abstrakt som identifierades vid litteratursökningen utvaldes studier och översiktsartiklar avseende relevans utifrån de gemensamma kvalitetskrav arbetsgruppen haft (se Kapitel 2). I en andra fas studerades 12 artiklar och 6 översikter i sin helhet och kvalitetsvärderades av två bedömare. Efter denna bedömning kvarstod fem studier. Dessutom granskades och kvalitetsvärderades två studier som även använde livskvalitet som effektmått. En av dessa studier exkluderades pga låg vetenskaplig kvalitet [10]. Exkluderade studier är listade medan bakgrunden till att inte ta med Cochrane-översikterna och en systematisk översikt redovisas mer utförligt nedan.

Beskrivning av studier och resultat

Ginkgo biloba. I en studie av Peters och medarbetare, vilken bedömdes ha medelhögt bevisvärde, noterades en signifikant ökning i både maximal och smärtfri gångsträcka i behandlingsgruppen [14]. Ett problem med studien var att det inte framgick exakt vilken styrka av *Ginkgo biloba* som användes. Liknande resultat avseende förbättring av smärtfri gångsträcka rapporterades i en studie av Bulling och von Bary [15]

vilken bedömdes vara av medelhögt bevisvärde. Det var en studie där ett fysiskt träningsprogram ingick i båda grupperna. Den lilla studiepopulationen medförde en stor spridning i materialet som bidrog till att förbättringen i maximal gångsträcka inte blev statistiskt signifikant. Behandlingen med Ginkgo biloba förefaller ha tolererats väl och inga allvarliga biverkningar rapporterades i studierna, se Tabell 4.11.1.

Karnitin. Två studier bedömdes vara av medelhögt bevisvärde [16,17] och en av högt bevisvärde [18] (se Tabell 4.11.2). Studien av Hiatt och medarbetare var välgjord och kunde påvisa en signifikant skillnad både i initial och absolut gångsträcka mellan aktiv behandling och placebo [18]. Studien av Brevetti och medarbetare var en multicenterstudie, men i redovisningen framgick att det var bara vid ett centrum som en förbättring kunde iakttas och att man inte hade stratifierat avseende behandlingscenter [17]. Den förbättring som noterades var i maximal gångsträcka, och det kan noteras att det skedde en påtaglig förbättring både i den aktivt behandlade gruppen liksom i placebogrupper. Brevetti och medarbetare har, i en studie som vi bedömt vara en dubbelpublikation och därför inte tabellerat, även använt instrumentet McMaster Health Index Questionnaire (MHIQ) för att se hur behandlingseffekten påverkade livskvaliteten [19]. När man jämförde hela patientgruppen med placebogrupper kunde man se en signifikant förbättrad livskvalitet avseende emotionell funktion. Patienter med en maximal gångsträcka <250 meter (baseline) hade en signifikant förbättring i dimensionerna fysisk funktion, emotionell funktion och MHIQ totalt jämfört med placebogrupper. Däremot kunde man inte se någon signifikant effekt av karnitin på livskvaliteten hos patienter med mild claudicatio (MWD ≥250 meter). Coto och medarbetare kunde påvisa en signifikant förbättrad initial och maximal gångsträcka [16].

Cochrane har publicerat översikter gällande användning av *vitlök*, *Omega-3-fettsyror*, *homocysteinsänkning* och *vitamin E-behandling* vid benartärsjukdom. I översikten om vitlök [20] fann Cochrane endast en liten studie och bedömde att det inte förelåg underlag för att utvärdera behandlingen med vitlök. SBU-gruppen gjorde samma bedömning varför den ingående studien inte tabellerats.

Cochrane har publicerat en systematisk översikt 2004 om behandling med Omega-3-fettsyror [21]. Översikten inkluderade fyra studier [22–25]. Vi har valt att inte tabellera studierna då alla bedömdes ha lågt bevisvärde. Leng och medarbetare hade ett bortfall som var högre än 30 procent [23], studietiden i Woodcock och medarbetare var bara sju veckor [25], Mori och medarbetare hade inte något kliniskt relevant utfall utan mätte endast förändring i blodfetter [24]. Gans och medarbetare bedömdes också ha lågt bevisvärde då man inte genomfört någon intention-to-treat analys, samt att inga p-värden angavs [22]. Ett gemensamt problem i alla studierna var att kontrollgrupperna hade fått linolensyra eller olivolja vilka inte med säkerhet kan bedömas vara överksamma substanser. Cochrane gjorde metaanalys på smärtfri gångsträcka där studierna av Gans och medarbetare, Leng och medarbetare och Woodcock och medarbetare inkluderades. De fann ingen signifikant skillnad. Vid metaanalys av maximal gångsträcka använde Cochrane Gans och medarbetare och Leng och medarbetare utan att någon signifikant skillnad påvisades. Slutsatsen i Cochrane blev att det saknas underlag för att rekommendera Omega-3-fettsyror.

Behandling av hyperhomocysteinemi har utvärderats av Cochrane Collaboration [26]. Man fann vid genomgången ingen studie som uppfyllde deras kvalitetskrav för vidare bedömning. Det pågår en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblindstudie i USA (the Homocysteine and Progression of Atherosclerosis Study – HPAS). I studien randomiseras deltagarna till behandling med 4 mg/dag folsyra mot placebo under fem år. Cochrane-översikten konkluderar att i avvaktan på denna studie kan man inte rekommendera behandling i syfte att sänka homocysteinnivåer hos personer med arterioskleros.

Cochrane har nyligen utvärderat behandling med E-vitamin [27]. I översikten redovisades fem studier som alla var av äldre datum med metodologiska svagheter. Samtliga studier var små och baslinjedata skilde ofta mellan grupperna. I endast ett fall gjordes försök att korrigera för dessa skillnader [28]. Den interna och externa validiteten var i samtliga studier undermålig varför de bedömdes ha ett lågt bevisvärde och tabelleras därmed inte. I Cochrane ingick inte Heart Outcomes Prevention Evaluation(HOPE)-studien med E-vitamin avseende prevention av

koronar hjärtsjukdom och ateroskleros [29]. I HOPE-studien utgjorde patienter med perifer vaskulär sjukdom en subgrupp med 2 109 individer i behandlingsgruppen och 2 037 individer i placebogruppen. Studien avseende perifer kärlischemi är en subgruppsanalys men särredovisade inte resultaten för gruppen med perifer kärlischemi varför studien inte togs med i vår granskning. Författarna anger i artikeln att subgrupperna inte hade avvikande resultat från huvudfyndet, dvs behandling med E-vitamin hade ingen effekt på utfallet insjuknande i kardiovaskulär sjukdom. Vi fann ytterligare en studie som inte redovisades i Cochrane-översikten [30]. Denna studie var en subgruppsanalys i en stor cancerstudie på personer med perifer kärlsjukdom och hade ett oacceptabelt högt bortfall varför den inte tabellerats här.

Vi fann en studie avseende behandling med immunomodulerande terapi [10] och tre med mekanisk påverkan [31–33]. Studien med IMT var av låg vetenskaplig kvalitet liksom två av studierna med mekanisk påverkan [31,32]. Delis och medarbetare påvisade en förbättring av både initial och maximal gångsträcka efter fem månaders behandling med intermittent pneumatisk kompression med tillägg av acetylsalisylsyra och denna förbättring kvarstod 12 månader efter behandlingstiden. Studien bedömdes ha medelhögt bevisvärde, det var en liten studie med vissa metodologiska brister (se Tabell 4.11.3).

I en systematisk översikt av Pittler och Ernst studerades effekterna av akupunktur, biofeedback, behandling med chelatorer, vitlök, Ginkgo biloba, Omega-3-fettsyror, Padma 28, E-vitamin och koldioxidapplikation [34]. Studierna gällande akupunktur, biofeedback och koldioxidapplikation inkluderades inte i vår rapport då de inte uppfyllde våra kriterier om relevant utfallsmått, storlek och uppföljningstid. Gällande övriga behandlingar identifierade översikten de tillgängliga Cochrane-översikter som finns beskrivna ovan samt artiklar som behandlas i resultaten nedan eller under sektionen exkluderade. Sammanfattningsvis konkluderar Pittler och Ernst att Ginkgo biloba är effektiv vid behandling av benartärsjukdom samt att det kan finnas positiva effekter vid behandling med Padma 28, men att det krävs fler studier för att fastställa om en sådan effekt verkligen föreligger.

Diskussion

Som framgår av sammanställningen om behandling av benartärsjukdom med naturläkemedel hade studierna stora metodologiska brister. De flesta var mycket små och i många fall uppnådde de inte de inklusionskrav med kliniskt relevanta utfallsmått och en behandlingstid mer än tre månader som arbetsgruppen krävt. Efter vår genomgång blir den samlade bedömningen att få studier uppnådde medelhögt bevisvärde och att det för vissa behandlingar förelåg endast enstaka studier med medelhögt bevisvärde varför det saknas underlag för evidensgradering avseende behandling med Padma 28, Omega-3-fettsyror, vitamin E och B₁₂/folsyra, immunomodulerande terapi och mekanisk påverkan.

De tendenser man kan iaktta är att Ginkgo biloba ökar gångsträckan i två studier varav en är medelstor och en mycket liten. Vid behandling med karnitin fann vi en studie med hög kvalitet och två studier med medelhög kvalitet. Vi noterade att vid behandling med Ginkgo biloba och karnitin var resultaten inte konsistenta vad gäller förbättring av gångsträcka. Vid båda behandlingarna var resultaten divergerande mellan studierna avseende resultaten i maximal respektive initial gångsträcka. Det kan förklaras med små studiepopulationer med stor variation i effektvariablerna. Denna inkonsistens påverkar vår sammanlagda värdering av evidensstyrkan vid behandling med karnitin och varför vi ger den en lägre evidensstyrka. Det föreligger därför behov av nya, större och väldegnade studier för att höja evidensstyrkan vid behandling med Ginkgo biloba och karnitin.

I vår litteraturgenomgång föll flera översikter av Cochrane bort pga divergerande inklusionskriterier mellan SBU-gruppen och Cochrane. Cochranes slutsatser var i de flesta fall att det saknades underlag för att rekommendera behandling med de studerade preparaten. Behandling med E-vitamin utgör ett undantag där Cochranes slutsats är att studierna talar för en användning av E-vitamin trots de stora kvalitativa bristerna i studierna. Bidragande till slutsatsen är att preparatet är billigt, har få biverkningar och kanske kan ha effekt. Man framhåller samtidigt behovet av nya, större och mer väldegnade studier för att verkligen få veta den sanna effekten av behandling med E-vitamin. SBU-gruppen kan inte ansluta sig till slutsatsen att det föreligger resultat som talar för användning av E-vitamin, men ser det som ett behandlingsalternativ värt att studera.

Table 4.11.1 Effect of treatment with *Ginkgo biloba* compared with placebo on walking capacity in patients with intermittent claudication.

| Author Year, reference | Study design | Population Number (start/end) Female Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period |
|------------------------------|------------------------|---|---|
| Peters et al 1998 [14] | RCT Double blind | Subjects with stable IC, Fontaine II with pain-free walking distance <150 m 109/109 Female: 46 Male: 63 Age: I: mean 62.8 (95% CI 60.5–65.2) years C: mean 61.2, (95% CI 58.9–63.4) years Treadmill test: slope 12%, speed 3.0 km/h | Oral Ginkgo biloba Special extract Egb 761 (Teboruh forte) three times daily 6 months 6 months |
| Bulling et al 1991 [15] | RCT Double blind | Subjects with stable IC, Fontaine IIb. Randomised: 36 In study 33 I: 17 Female: 5 Male: 12 C: 16 Female: 4 Male: 12 Diabetes patients: I: 7/17 C: 4/16 Smokers: (defined as smoking >20 cigarettes/day) I: 9/17 C: 6/16 Exclusion: Anaemia, unstable angina, poorly con- trolled hypertension, AMI <6 months, liver or kidney disease, respiratory disease, malabsorption, severe arthritis. Treadmill test: Slope 10%, speed 3.0 km/h | Oral Ginkgo biloba 160 mg once daily 24 weeks Physical training |

AMI = Acute myocardial infarction; CI = Confidence interval; IC = Intermittent claudication;
RCT = Randomised controlled trial; SD = Standard deviation

| Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period | Results Intervention group | Results Control group | Signifi- cance | Study quality and relevance Comments |
|---|---|--|---------------------------|---|
| Placebo three times daily 6 months 6 months | Maximum walking distance: Increase (mean) 61 m Pain-free walking distance: Increase (mean) 44,7 m (95% CI 24.3–66.0) | Maximum walking distance: + 25 m Pain-free walking distance: Mean +20.9 m (95% CI 13.7–28.1) | p=0.016 p=0.038 | Medium There was no information on the dispersion of maximum walking dis- tance data |
| Placebo 24 weeks Physical training | Maximum walking distance: Increase (median) 325 m Pain-free walking distance: Increase (median) 135 m | Maximum walking distance: Increase (median) 90 m Pain-free walking distance: Increase (median) 35 m | ns p<0,01 | Medium Very small study. Difficult to control out- come with SD in figures why information of the dispersion is not given in the table |

Table 4.11.2 Effect of treatment with and carnitine compared with placebo on walking capacity in patients with intermittent claudication.

| Author Year, reference | Study design | Population Number (start/end) Female Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period |
|------------------------------|------------------------|--|--|
| Coto et al 1992 [16] | RCT Double blind | Stable IC (>1 year) Fontaine II ABI <0.8 I: 150/150 C: 142/140 Female: I: 55 C: 62 Male: I: 95 C: 88 Age: mean \pm SD I: 60.3 \pm 6.5 C: 60.6 \pm 6.9 Numbers of smokers not given. Exclusion: AMI <4 months Angina, operation in leg <6 months, BP >165/95, rest pain, ulcers. Treadmill test: Slope 7%, speed 3.0 km/h | Oral levocarnitine twice daily 6 months |

Table 4.11.2 *continued*

| Author Year, reference | Study design | Population Number (start/end) Female Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period |
|---------------------------------------|-------------------------|--|--|
| Hiatt et al 2001 [18] | RCT Double blind | Stable IC Fontaine I–II Centres in Russia and USA I: 85/82 C: 76/73 Male/Female Female: I: 15 C: 9 Male: I: 67 C: 64 Age I: 62 ± 9 years C: 60 ± 10 years Exclusion: AMI <6 months Angina, lower extremity surgery <6 months, hepatic dysfunction, renal failure, BP >190/100, pain at rest, ulcers. Treadmill test: Slope: graded test with increase of 2% every 2 minutes, speed 2 miles/h | Oral levocarnitine 1 g twice daily 6 months |

| Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period | Results Intervention group | Results Control group | Signifi- cance | Study quality and relevance Comments |
|---|---|---|---------------------------|--|
| Placebo twice daily 6 months | Difference from base- line in initial claudica- tion time (distance): Increase 86 ± 82 sec Increase (mean) 77.4 ± 73.8 m | Difference from base- line in initial claudica- tion time (distance): Increase (mean) 53 ± 64 sec (Increase (mean) 47.7 ± 57.6 m) | p<0.01 | High |
| | Difference from baseline in absolute claudication time (distance): Increase (mean) 162 ± 222 sec Increase (mean) 145 ± 198 m | Difference from baseline in absolute claudication time (distance): Increase (mean) 75 ± 191 sec (Increase (mean) 67 ± 170 m) | p<0.001 | |

The table continues on the next page

Table 4.11.2 *continued*

| Author Year, reference | Study design | Population Number (start/end) Female Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period |
|---------------------------------------|-------------------------|---|--|
| Brevetti et al 1995 [17] | RCT Double blind | Stabile IC, Fontaine II. Multicenter study I: 118/99 C: 127/115 Female: I: 8 C: 13 Male: I: 110 C: 114 Age: mean ± SD I: 61.8 ± 0.7 years C: 58.9 ± 0.7 years Exclusion: Other drugs than oral antidiabetic agents and diuretics. Other exercise limiting disease, angioplasty <6 months, severe venous insufficiency, and peri- pheral neuropathy. Treadmill test: Slope 7%, speed 4.0 km/h | Oral 1 levocarnitine g/d (T 500 mg, once daily) increasing to 2 g daily and 3 g daily at 2-months interval if not improving ≥30% in treadmill performance from baseline 6 months |

ABI = Anklebrachialindex; AMI = Acute myocardial infarction; BP = Blood pressure;
IC = Intermittent claudicatio; SD = Standard deviation

| Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period | Results Intervention group | Results Control group | Signifi- cance | Study quality and relevance Comments |
|---|--|---|---------------------------|---|
| Placebo 6 months | Initial claudication distance: +97 m Maximum walking distance: +139.5 m | Initial claudication distance: Increase 66.5 m Maximum walking distance: Increase 90.3 m | ns p=0.03 | Medium Multicentre study, not stratified per centre |

Table 4.11.3 Effect of treatment with intermittent pneumatic compression. Compared with no treatment in patients with intermittent claudication.

| Author Year, reference | Study design | Population Number (start/end) Female Male Age | Intervention (I) (dose) Treatment period Follow-up period |
|------------------------------|-----------------|---|---|
| Delis et al 2005 [33] | RCT Open | <p>Stable IC absolute claudication distance >35 m less than 350 m. Superficial femoral artery occlusion and aorto-iliac vessels free from stenoses confirmed by angiography or duplex</p> <p>I: 20 C: 21</p> <p>Male/female</p> <p>Female: I: 5 C: 6</p> <p>Male: I: 15 C: 15</p> <p>Age (mean and range) I: 66 (59–82) years C: 67.4 (57–80) years</p> <p>Exclusion: Coronary artery disease, chronic pulmonary disease, Congestive heart disease, symptoms of angina, Recent (<12 months) surgery lower limb. Long (>5 years) history of diabetes. Concurrent vasoactive medication. Leg edema, infection, ulceration. Examiners blinded on treatment and prior performance. Treadmill test: Slope 10%, speed 3.8 km/h</p> | <p>Intermittent pneumatic compression (IPC) of foot and calf (>2.5 h/day) + 75 mg/day salicylic acid</p> <p>Treatment period IPC: 5 months Follow-up 12 months Total time in study 17 months</p> |

IC = Intermittent claudication; IPC = Intermittent pneumatic compression;
IQR = Interquartile range

| Control (C) (dose) Treatment period Follow-up period | Results Intervention group | Results Control group | Significance | Study quality and relevance Comments |
|---|--|--|---------------------|--|
| 75 mg/day salicylic acid Total time in study 17 months | Initial claudication distance. Median basal values (IQR): 77.5 (47.5–112.5) m Median final values (IQR): 269 (147–493) m | Initial claudication distance. Median basal values (IQR): 95.0 (70–135) m Median final values (IQR): ~100 (95–140) m | p<0.001 | Medium Very small study, blinded to the examiners. No report of dropouts why uncertainty if intention-to-treat analysis was performed. Median final values (IQR) in control group extrapolated from figures |
| | Absolute claudication distance. Median basal values (IQR): 137.5 (100–235) m Median final values (IQR): 425 (250–610) m | Absolute claudication distance. Median basal values (IQR): 175 (125–231) m Median final values (IQR): ~170 (130–280) m | p<0.001 | |

Referenser

Förteckning/referenslista över exkluderade studier och studier med låga bevisvärden finns redovisade i Bilaga 1, www.sbu.se/benartar.

1. Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Garlic, onions and cardiovascular risk factors. A review of the evidence from human experiments with emphasis on commercially available preparations. *Br J Clin Pharmacol* 1989;28:535-44.
2. Barak V, Kalickman I, Halperin T, Birkenfeld S, Ginsburg I. PADMA-28, a Tibetan herbal preparation is an inhibitor of inflammatory cytokine production. *Eur Cytokine Netw* 2004;15:203-9.
3. Gieldanowski J, Dutkiewicz T, Samochowic L, Wojcicki J. Padma 28 modifies immunological functions in experimental atherosclerosis in rabbits. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1992;40:291-5.
4. Krammer F. [On the therapy of peripheral circulatory disorders with the new angioactivator Tebonin of plant origin]. *Med Welt* 1966;28:1524-8.
5. Bauer U. Cardiovascular Effects of Ginko biloba Extract (EGb 761). Paris: Elsevier; 1994.
6. Abeywardena MY, Head RJ. Longchain n-3 polyunsaturated fatty acids and blood vessel function. *Cardiovasc Res* 2001;52:361-71.
7. Davis EJ, Spydevold O, Bremer J. Pyruvate carboxylase and propionyl-CoA carboxylase as anaplerotic enzymes in skeletal muscle mitochondria. *Eur J Biochem* 1980;110:255-62.
8. Ferrari R, Visioli O, Guarnieri C, Caldarera M. Vitamin E and the heart: possible role as antioxidant. *Acta Vitaminol Enzymol* 1983;5:11-22.
9. Steiner M, Mower R. Mechanism of action of vitamin E on platelet function. *Ann N Y Acad Sci* 1982;393:289-99.
10. McGrath C, Robb R, Lucas AJ, Stewart AH, Underwood CL, Horridge JK, et al. A randomised, double blind, placebo-controlled study to determine the efficacy of immune modulation therapy in the treatment of patients suffering from peripheral arterial occlusive disease with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:381-7.
11. Shivji GM, Suzuki H, Mandel AS, Bolton AE, Sauder DN. The effect of VAS972 on allergic contact hypersensitivity. *J Cutan Med Surg* 2000;4:132-7.
12. Babaei S, Stewart DJ, Picard P, Monge JC. Effects of VasoCare therapy on the initiation and progression of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2002;162:45-53.
13. Landis E, Gibbon J. The effect of alternate suction and pressure on blood flow to the lower extremities. *Ann Intern Med* 1934;8:282-95.
14. Peters H, Kieser M, Holscher U. Demonstration of the efficacy of ginkgo biloba special extract EGb 761 on intermittent claudication – a placebo-controlled, double-blind multicenter trial. *Vasa* 1998;27:106-10.
15. Bulling B, von Bary S. Behandlung der chronischen peripheren arteriellen

- Verschlusskrankheit mit physikalischem Training und Ginkgo-biloba-Extrakt 761. *Med Welt* 1991;42:702-8.
16. Coto V, D'Alessandro L, Grattarola G, Imparato L, Lingetti M, Mancini M, et al. Evaluation of the therapeutic efficacy and tolerability of levocarnitine propionyl in the treatment of chronic obstructive arteriopathies of the lower extremities: a multicentre controlled study vs placebo. *Drugs Exp Clin Res* 1992;18:29-36.
17. Brevetti G, Perna S, Sabba C, Martone VD, Condorelli M. Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication: double-blind, placebo-controlled, dose titration, multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1411-6.
18. Hiatt WR, Regensteiner JG, Creager MA, Hirsch AT, Cooke JP, Olin JW, et al. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med* 2001;110:616-22.
19. Brevetti G, Perna S, Sabba C, Martone VD, Di Iorio A, Barletta G. Effect of propionyl-L-carnitine on quality of life in intermittent claudication. *Am J Cardiol* 1997;79:777-80.
20. Jepson RG, Kleijnen J, Leng GC. Garlic for peripheral arterial occlusive disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1997, Issue 2. Art. No.: CD000095. DOI: 10.1002/14651858.CD000095.
21. Sommerfield T, Hiatt WR. Omega-3 fatty acids for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD003833. DOI: 10.1002/14651858.CD003833.pub2.
22. Gans RO, Bilo HJ, Weersink EG, Rauwerda JA, Fonk T, Popp-Snijders C, Donker AJ. Fish oil supplementation in patients with stable claudication. *Am J Surg* 1990;160:490-5.
23. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Jepson RG, Lowe GD, Skinner ER, Mowat BF. Randomized controlled trial of gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid in peripheral arterial disease. *Clin Nutr* 1998;17:265-71.
24. Mori TA, Vandongen R, Mahanian F, Douglas A. Plasma lipid levels and platelet and neutrophil function in patients with vascular disease following fish oil and olive oil supplementation. *Metabolism* 1992;41:1059-67.
25. Woodcock BE, Smith E, Lambert WH, Jones WM, Galloway JH, Greaves M, Preston FE. Beneficial effect of fish oil on blood viscosity in peripheral vascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:592-4.
26. Hansrani M, Stansby G. Homocysteine lowering interventions for peripheral arterial disease and bypass grafts. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD003285. DOI: 10.1002/14651858.CD003285.
27. Kleijnen J, Mackerras D. Vitamin E for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 1. Art. No.: CD000987. DOI: 10.1002/14651858.CD000987.
28. Hamilton M, Wilson GM, Armitage P, Boyd JT. The treatment of intermittent claudication with vitamin E. *Lancet* 1953;1:367-70.
29. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients.

- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:154-60.
30. Tornwall ME, Virtamo J, Haukka JK, Aro A, Albanes D, Huttunen JK. The effect of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on symptoms and progression of intermittent claudication in a controlled trial. *Atherosclerosis* 1999;147:193-7.
31. Himmelstrup H, Himmelstrup B, Mehlsen J, Bonde J, Trap-Jensen J. [The effect of natural medicine and vacuum therapy (Vacusac) in patients with stable intermittent claudication]. *Ugeskr Laeger* 1987;149:845-8.
32. Armstrong DG, Nguyen HC. Improvement in healing with aggressive edema reduction after debridement of foot infection in persons with diabetes. *Arch Surg* 2000;135:1405-9.
33. Delis KT, Nicolaides AN. Effect of intermittent pneumatic compression of foot and calf on walking distance, hemodynamics, and quality of life in patients with arterial claudication: a prospective randomized controlled study with 1-year follow-up. *Ann Surg* 2005;241:431-41.
34. Pittler MH, Ernst E. Complementary therapies for peripheral arterial disease: systematic review. *Atherosclerosis* 2005;181:1-7.

5. Systematisk litteraturgenomgång av revaskulariserande metoder vid symtomgivande benartärsjukdom

Slutsatser

- Revaskularisering vid claudicatio kan i de flesta fall undvikas. I de fall där invasiva åtgärder jämförts med enbart gångträning ger den förra metoden större förbättring av gångsträckan (Evidensstyrka 3).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om öppen revaskularisering minskar risken för amputation hos patienter med kronisk kritisk ischemi.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma behandlingseffekterna av endovaskulär revaskularisering vid claudicatio och kronisk kritisk ischemi.
- Förutsatt att båda metoderna bedöms som tekniskt möjliga att genomföra finns det inte visat någon signifikant skillnad mellan öppen och endovaskulär revaskularisering avseende symtomlindring vid benartärsjukdom (Evidensstyrka 3).
- Aktiv behandling av akut benischemi ger en amputationsfri överlevnad efter ett år i mellan 65 och 80 procent. Det finns inga avgörande skillnader i resultat mellan öppen och endovaskulär revaskularisering (trombolys) vad gäller amputationsfri överlevnad (Evidensstyrka 2).
- Amputation ses i 3–12 procent efter 30 dagar och i 10–30 procent efter ett år. Efter behandling för akut benischemi avlider 4–11 procent av patienterna inom 30 dagar, 6–42 procent inom ett år (Evidensstyrka 2).

- Patienter med lindrigare ischemi, antingen i form av kortare duration, en till två veckor, eller med kliniskt lindrigare ischemigrad, har högre grad av amputationsfri överlevnad (Evidensstyrka 3).
- Ingen avgörande skillnad i behandlingsresultat kan ses mellan trombos, embolier eller graftockklusioner som är tre olika orsaker till akut ischemi (Evidensstyrka 3).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om olika tekniker för endovaskulär behandling (trombolys) ger likartat resultat.
- Endovaskulär behandling (trombolys, lokalt arteriellt) ger upphov till högre frekvens av lokala blödningar än öppen revaskularisering vid akut förträngning (benischemi) (Evidensstyrka 3).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om ökad kärlkirurgisk aktivitet kan leda till ett minskat antal amputationer på befolkningsnivå.
- Trombocytblockad ökar andelen öppetstående bypass-rekonstruktioner nedanför ljumsknivå (Evidensstyrka 3).
- Behandling med vitamin K-antagonist förefaller inte vara bättre än trombocytblockad avseende öppetstående rekonstruktion (Evidensstyrka 3).
- Blödningskomplikationer förekommer i högre frekvens vid behandling med vitamin K-antagonist än vid trombocytblockad (Evidensstyrka 2).
- Såväl öppen som endovaskulär revaskularisering förbättrar livskvaliteten hos patienter med benartärsjukdom – såväl vid claudicatio intermittens som vid kronisk kritisk ischemi (Evidensstyrka 3).
- Perkutan transluminal angioplastik (PTA) med selektivt stentimplantat är en i jämförelse med studerade alternativ kostnadseffektiv behandlingsstrategi för patienter med claudicatio.

Metod och kriterier för den systematiska litteraturgranskningen

Frågeställningar

Inför urvalet av studier identifierades kliniskt relevanta frågor att besvara. För interventionsbehandling av kronisk benartärsjukdom var frågorna dessa:

1. Ökar öppen eller endovaskulär revaskularisering gångsträcka eller livskvalitet vid claudicatio?
2. Minskar öppen eller endovaskulär revaskularisering risken för amputation vid kritisk ischemi?
3. Minskar öppen eller endovaskulär revaskularisering risken för amputation vid akut ischemi?
4. Kan adjuvant behandling förbättra resultatet vid revaskularisering av benartärsjukdom?
5. Kan revaskularisering vid benartärsjukdom minska incidensen av amputationer i befolkningen?

Fråga 3–5 belyses i separata avsnitt (se nedan).

Kvalitetskriterier för inklusion

De primära avgränsningarna som användes för identifiering av relevanta artiklar var:

- Minst 50 patienter i den totala studiekohorten
- Minst 6 månaders uppföljningstid för fråga 1 och 2, samt en månad för fråga 3
- Maximal eller smärtfri gångsträcka som mått för patienter med claudicatio intermittens
- Vilovärk/sårläkning/amputation som mått för patienter med kronisk kritisk ischemi.

Sökstrategier

Sökstrategin fastställdes utifrån specificerade frågeställningar och uppställda inklusions- och exklusionskriterier. För ytterligare information rörande databaser se Kapitel 2 ”Metod för den systematiska litteraturgenomgången”. Sökstrategier och söktermer redovisas i detalj i Bilaga 3, www.sbu.se/benartar.

5.1 Öppen revaskularisering

Slutsatser

- Revaskularisering vid claudicatio kan i de flesta fall undvikas. I de fall där invasiva åtgärder jämförts med enbart gångträning ger den förra metoden större förbättring av gångsträckan (Evidensstyrka 3).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om öppen revaskularisering minskar risken för amputation hos patienter med kronisk kritisk ischemi.

Studier som belyser öppen revaskularisering vid claudicatio

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Vid den första litteratursökningen som utfördes år 2003 identifierades 1 507 artiklar som rörde öppen revaskularisering av benartärsjukdom. Med tanke på det stora antalet identifierade artiklar selekterades relevanta i flera steg. Efter abstrakt och titelsällning bedömdes 434 av de 1 507 vara relevanta enligt uppställda kvalitetskriterier för inklusion. Samtliga beställdes och granskades i sin helhet. Artiklar som trots abstraktgranskning inte visade sig vara relevanta, de med en total patientkohort bestående av färre än 50 patienter eller en uppföljningstid kortare än sex månader selekterades därefter bort. Resterande, 159 artiklar, granskades med stöd av granskningsmallar (se Bilaga 2, www.sbu.se/benartar). Två av studierna som berörde behandling av claudicatio hade medelhögt bevisvärde medan resterande var observationella studier. Dessa diskuteras nedan.

Vid sökningen år 2005 identifierades 180 nya artiklar. Fyrtio av dessa granskades i sin helhet och sex nya observationella studier identifierades.

Beskrivning av studier och resultat

Endast två artiklar svarade på vår frågeställning och bedömdes ha ett medelhögt bevisvärde [1,2]. Dessa två studier redovisas i Tabell 5.1.1. Båda kom från Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg, var randomiserade

och rörde gångträning jämfört med intervention vid claudicatio. I Gelin och medarbetares studie förekom både öppen och endovaskulär behandlingsmetod [1]. Det har förstås ingen betydelse ur ett patientperspektiv men försvårade utvärderingen utifrån våra frågor. I denna studie var också gångträningens ”compliance” med protokollet lågt, och i och med att kohorten till en stor del bestod av patienter med uttalade besvär, dog och amputerades en avsevärd andel. Behandlingseffekten efter ett år var blygsam och patienterna som genomgick intervention kunde endast gå 70 meter längre än före ingreppet. I Lundgren och medarbetares något mindre studie, randomiserades patienterna till två ”kirurgi-armor”, varav en innefattade kirurgi med gångträning efter operationen [2]. Den senare gruppen krävde en längre ”run-in”-period efter randomisering. Liksom Gelin och medarbetare fann Lundgren och medarbetare bättre effekt på gångförmåga av intervention jämfört med enbart gångträning. Behandlingseffekten av kirurgi var i denna studie avsevärd. Båda interventionsgrupperna förbättrade sin gångsträcka med över 300 meter, och gruppen som både opererades och tränade med nästan 500 meter. Sammantaget antyder dessa studier att öppen revascularisering är en effektiv behandlingsmetod vid claudicatio. Den är dessutom mer effektiv än gångträning. Priset är de komplikationer som är associerade till ingreppet. I Lundgren och medarbetares studie bestod de av nio (av 50) patienter som behövde reopereras. Indikationen för dessa reoperationer var i tre fall hematoma i operationssnittet och i sex fall graftockklusion. Utöver det drabbades två patienter av hjärtinfarkt och en av lungemboli postoperativt. I kontrollgruppen drabbades två patienter (av 25) av grav hjärtsvikt. I Gelin och medarbetares studie finns ingen detaljerad beskrivning av komplikationerna.

Samtliga resterande artiklar rörde observationella studier. Nästan alla studier hade en förhållandevis dålig validitet och därmed ett lågt bevisvärde. Med en positiv tolkning kunde 34 artiklar anses ha ett medelhögt bevisvärde. Tre av dessa rör hälsoekonomi och diskuteras nedan. Ingen av de resterande 31 observationella studierna hade en primär frågeställning som stämde med våra frågeställningar.

Möjligen kan dock sådana studier, i brist på randomiserade och kontrollerade undersökningar användas till att ge uppfattning om de resultat olika typ-ingrepp kan tänkas uppnå. Vanligast är observationella studier som jämför olika kirurgiska tekniker, grafttyper eller med och utan adjuvant behandling. Undantagsvis identifierade vi några sådana jämförelser som genomförts med hänsyn tagen till de riskfaktorer som kan tänkas påverka resultatet av ingreppet, och med tillräckligt stora patientgrupper för att kontrollera om dessa faktorer påverkar det primära effektmåttet.

En Cochrane-analys från år 2000 (uppdaterad 2003), som enbart värderar olika grafttyper för femoropopliteala rekonstruktioner och därmed inte direkt är relevanta för våra frågeställningar, identifierades också [3]. Denna rapport inkluderar både patienter med claudicatio och kritisk ischemi men diskuteras enbart här. Rapportens slutsats var att tillräckligt bevis för vilken grafttyp som är bäst vid femoropopliteala rekonstruktioner saknas. Endast en RCT identifierades av tillräckligt god kvalitet (Kumar och medarbetare) men det är oklart om denna studie är publicerad. Resultaten antyder dock att ven är ett bättre val än syntetiskt material. Vidare finns visst vetenskapligt stöd för att syntetiska graft med en diameter <7 mm inte bör användas [4], samt att bypass-operationer med syntetiskt graft och den distala anastomosen nedom knäet bör kompletteras med ven-kuff [5].

Diskussion

Som nämnts uppstod flera bekymmer vid analysen av de identifierade artiklarna. De gäller både för claudicatio och kritisk ischemi. Dels har vi funnit få randomiserade och kontrollerade studier, dels har nästan inga av de observationella studierna ett patientperspektiv. Oftast utgår studierna från en typ av operation som sedan används som enda inklusionskriterium i materialet, t ex femoropopliteal bypass. Studierna blandar indikationer, demografi, riskfaktorer, olika graft-typer och ibland även plats för den distala anastomosen i sin kohort, och endast i undantagsfall finns faktorerna redovisade. Även de som kan tänkas påverka resultatet av ingreppet saknas förvånansvärt ofta. När de redovisas utförs sällan analyser som undersöker om de har påverkat resultatet av behandlingen. Oftast kommer den undersökta patientkohorten dessutom från ett enda sjukhus och är hopsamlad under en lång tidsperiod i efterhand.

Det är anmärkningsvärt att så få prospektiva kontrollerade studier har genomförts under den förhållandevis långa tidsperiod vi har utfört kärlkirurgiska rekonstruktioner för benartärsjukdom. En möjlig förklaring är att den öppna tekniken har införts successivt och blivit en etablerad praxis, vilket i sinom tid omöjliggör randomisering. För claudicatio borde det dock finnas en patientgrupp med invalidiserande besvär där de flesta behandlande läkare tvekar mellan behandlingsalternativen att genomföra en intervention eller att avstå. Sådana patienter borde kunna randomiseras och en sådan studie borde ha hög prioritet.

Ytterligare ett problem med de identifierade studierna är avsaknanden av effektmått med ett patientperspektiv. Även om livskvalitet som primärt effektmått förekommer (se nedan) är sådana studier sällsynta, och de allra flesta artiklar använder ”öppetstående” trots att effektmåttet förbättrad gångsträcka har visat sig vara klart relaterat till livskvalitet och borde kunna användas även i sjukhusbaserade observationella studier. Ett önskemål är därför att den kliniska uppföljningen och resultatkontrollen av kärlkirurgiska behandlingar för claudicatio omfattar gångsträcka.

Sammanfattning

De två studier som identifierats och hade ett medelhögt bevisvärde ger ett visst stöd för öppen revaskularisering, dock till priset av komplikationer. Några RCT samt flera observationella studier värderar olika kirurgiska tekniker och olika grafttyper, har en acceptabel extern och intern validitet.

Randomiserade studier som jämför öppen revaskulariserande behandling med bästa möjliga medicinska behandling borde genomföras så snart som möjligt.

Studier som belyser öppen revaskularisering vid kritisk ischemi

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Sökning och urvalsprocess har beskrivits under ”Resultat av litteratursökningen”. Av de identifierade 34 studierna från sökningen år 2003 och sex från sökningen år 2005 var tre studier inriktade enbart mot kritisk ischemi (eller ”limb salvage”). Ingen studie identifierades som direkt svarade på vår fråga om öppen revaskularisering minskar risken för amputation vid kritisk ischemi.

Beskrivning av studier och resultat

Liksom för claudicatio bestod huvuddelen av de identifierade rapporterna av observationella studier som hade som frågeställning att i första hand utvärdera kirurgiska tekniker. Reed och medarbetare utvärderade effekten av aortas diameter på resultaten av aortobifemoral bypass där några patienter i kohorten hade kritisk ischemi [6]. Andra studier som baseras enbart på patientkohorter av patienter med kritisk ischemi är Wöfle och medarbetares rapport som utvärderade om riskfaktorn diabetes påverkar resultatet vid femoropopliteal och distala bypass [7], Perdue och medarbetare studerade om rekonstruktionsnivån påverkar resultatet [8] och Favre och medarbetare om hur resultaten vid användandet av ett sammansatt graft står sig gentemot vengraft vid ”sequential” bypass [9]. Några publicerade studier från olika tidsepoker hade en patientkohort bestående av kritisk ischemi som var rätt väl beskriven, redogjorde enbart för resultaten av olika typer av ingrepp och har ingen tydlig annan frågeställning än att redovisa ”egna resultat” [10–12]. Enstaka prospektiva RCT utvärderar tekniska aspekter på kirurgisk bypass-teknik. Exempelvis fann Laurila och medarbetare i en öppen randomiserad studie att tillägg av en arteriovenös fistel till den distala anastomosen inte förbättrar resultaten nämnvärt vid bypass-kirurgi med syntetgraft [13]. I en annan RCT såg Malmstedt och medarbetare ingen skillnad mellan olika valvulotomer vid bypass in situ [14].

Samtliga identifierade observationella studier av acceptabel kvalitet använde de primära effektmåtten öppetstående rekonstruktion eller

”limb salvage”. Sammantaget anger dessa studier att ”limb salvage” (life table) efter 2 och 5 år minst kan uppnå 80 respektive 70 procent för öppna infrainguinala rekonstruktioner utförda i patientgrupper med kritisk ischemi, men mindre än 50 procent av patienterna i studie-kohorterna lever efter 5 år. Det finns också exempel på observationella studier som utvärderar effekten av olika riskfaktorer. Exempelvis antyder att nästan 50 procent av patienter med diabetes är amputerade två år efter en infrainguinal bypass för kritisk ischemi [15]. Andra rapporter anger sämre resultat när den distala anastomosen är placerad på underbensartär [8]. En rapport använde ett annat kompletterande primärt effektmått och fann att endast 14 procent av 112 patienter som genomgått en infrainguinal rekonstruktion uppnådde ett ”idealt resultat” [10]. Detta var definierat som full gångförmåga samt avsaknad av komplikation. Samtidigt var ”limb salvage” 84 procent under uppföljningstiden som var fem år.

Diskussion

Samtliga problem som diskuterades ovan under claudicatio gäller även för kritisk ischemi, och här gäller dessutom att studier som visar effekten av öppen revaskularisering helt saknas. Indirekt stöd för att öppen revaskularisering har effekt finns dock. Amputationsfrekvensen efter öppen revaskularisering på 15–20 procent ett år efter ingreppet [10–12] är avsevärt lägre än för placebogrupper i läkemedelsprövningar. I dessa ligger amputationsfrekvensen runt 40–50 procent [16,17], men populationerna av patienter med kritisk ischemi består ofta av en grupp där öppen eller endovaskulär revaskularisering inte kan genomföras. Det är därför svårt att hävda att populationerna, och därmed resultaten är helt jämförbara. Data som dessa, samt att patienterna ofta lider av svår smärta gör dock att det är osannolikt att RCT kommer att genomföras om inte den medicinska och analgetiska behandlingen förbättras.

I studierna som rör patienter med kritisk ischemi användes, till skillnad mot claudicatiopopulationen, oftare ett ur patientperspektiv rimligare primärt effektmått, amputation. Dock saknas ofta andra relevanta mått såsom livskvalitet, smärtskattning, analgetikaförbrukning och sårläkning. Detta borde kunna förbättras i framtida rapporter.

Liksom för claudicatio är den externa validiteten i de flesta rapporter dålig. Ett speciellt problem för denna grupp är att definitionen av kritisk ischemi är vag och subjektiv. Den stora andelen patienter med diabetes i gruppen gör att de vanliga objektiva metoderna vi har att klassificera patienter med kritisk ischemi, ankeltryck och ABI, inte blir tillförlitliga och med populationen kritisk ischemi mer heterogen. Bättre mått på irreversibel ischemi vore därför ett önskvärt forskningsfokus.

Sammanfattning

Såväl behandlingseffekten som möjligheten att med öppen revaskularisering reducera risken för amputation vid kronisk kritisk ischemi jämfört med bästa medicinska behandling är oklar då vetenskapligt stöd för detta saknas – dvs otillräckligt vetenskapligt underlag.

För att möjliggöra kontrollerade utvärderingar i framtiden behöver sannolikt den medicinska, samt även den smärtstillande, behandlingen förbättras. I framtida observationella studier bör fler patientrelevanta effektmått användas och definitionen av kritisk ischemi förbättras och förtydligas.

Table 5.1.1 The efficacy of open surgical treatment on the claudication symptoms.

| Author Year Reference | Study design Study period | Population Number Female Male Age | Classifi- cation of ischemia | Inter- vention | Revascularisa- tion details |
|----------------------------------|---|---|---|---|---|
| Lundgren et al 1989 [2] | RCT open Recruitment period not stated | I1: 25 I2: 25 C: 25 Female: 21% (of all) Age: 64 years (± 0.9) | IC walking distance <600 m ABI mean: I1: 0.55 I2: 0.59 C: 0.59 | I1: Open procedure above knee I2: The same as in I1 + exercise C: Best medical + exercise Stratified for sex, age & diabetes | Suprainguinal bypass, TEA 54% of all. Infrainguinal bypass above knee remaining. Bilateral proce- dure: 48% Run-off not given Graft material: Synthetic or vein |
| Gelin et al 2001 [1] | RCT open 1994–1997 | I: 87 Female: 36% Mean age: 66 years C1: 88 Female: 34% Mean age: 67 years C2: 89 Female: 33% Age: 67 years | IC ABI <0.6 | I: Open revascula- risation or PTA C1: Exercise C2: Nothing Stratified for 21 vari- ables | Suprainguinal bypass, TEA or PTA 44% of all. Infrainguinal bypass above knee, below knee and to calf, PTA for remaining PTA 28% of all Run-off not given Graft material: Synthetic or vein |

ABI = Ankelbrachialindex; ACD = Absolute claudication distance; C = Control;
I = Intervention; IC = Intermittent claudication; PTA = Percutaneous transluminal angioplasty;
TEA = Thrombo-endarterectomy

| Primary and secondary outcome measures | Drop out rate (%) and lost to follow-up (%) | Follow-up | Outcome and results | Significance | Study quality and relevance | Comments |
|---|--|--------------------|---|---|------------------------------------|--|
| <p>Primary and secondary outcome not separated</p> <p>Walking performance</p> <p>Calf blood flow (plethysmography)</p> | <p>Drop out: 3%</p> <p>Lost to follow-up: 12%</p> <p>Crossover to group I: 3</p> <p>Crossover to group C: 1</p> <p>Poor compliance in group I2</p> | Median 12.6 months | <p>Initial claudication distance improved more in intervention groups</p> <p>Change: I1: 320 m I2: 489 m C: 120 m</p> <p>Blood flow improved in intervention groups</p> | <p>p<0.001 between groups</p> <p>p<0.001 between groups I</p> | Medium | <p>Large proportion lost to follow-up</p> <p>High complication rate in intervention groups</p> |
| <p>Primary and secondary outcome not separated</p> <p>ABI</p> <p>Walking performance</p> <p>Calf blood flow (plethysmography)</p> | <p>Lost to follow-up: 15%</p> <p>Crossover from group C1 to group I: 9</p> <p>Non-compliance to protocol in group C1: 21</p> <p>Crossover from group I to group C: 1</p> | 1 year | <p>ACD improved more in intervention group</p> <p>Change: I: 70 m C1: -11 m C2: -11 m</p> <p>Blood flow improved in intervention group</p> | <p>p<0.002 between groups</p> <p>p<0.001 between groups</p> | Medium | <p>Poor protocol compliance in group C1. A lot of crossovers to intervention</p> |

Referenser

1. Gelin J, Jivegard L, Taft C, Karlsson J, Sullivan M, Dahllöf AG, et al. Treatment efficacy of intermittent claudication by surgical intervention, supervised physical exercise training compared to no treatment in unselected randomised patients I: one year results of functional and physiological improvements. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;22:107-13.
2. Lundgren F, Dahllöf AG, Lundholm K, Schersten T, Volkmann R. Intermittent claudication – surgical reconstruction or physical training? A prospective randomized trial of treatment efficiency. *Ann Surg* 1989;209:346-55.
3. Mamode N, Scott RN. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 2. Art. No.: CD001487. DOI: 10.1002/14651858.CD001487.
4. Abbott WM, Green RM, Matsumoto T, Wheeler JR, Miller N, Veith FJ, et al. Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass grafting: results of a multicenter randomized prospective trial. Above-Knee Femoropopliteal Study Group. *J Vasc Surg* 1997;25:19-28.
5. Stonebridge PA, Prescott RJ, Ruckley CV. Randomized trial comparing infrainguinal polytetrafluoroethylene bypass grafting with and without vein interposition cuff at the distal anastomosis. The Joint Vascular Research Group. *J Vasc Surg* 1997;26:543-50.
6. Reed AB, Conte MS, Donaldson MC, Mannick JA, Whittemore AD, Belkin M. The impact of patient age and aortic size on the results of aortobifemoral bypass grafting. *J Vasc Surg* 2003;37:1219-25.
7. Wölfle KD, Bruijnen H, Loeprecht H, Rumenapf G, Schweiger H, Grabitz K, et al. Graft patency and clinical outcome of femorodistal arterial reconstruction in diabetic and non-diabetic patients: results of a multicentre comparative analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:229-34.
8. Perdue GD, Smith RB, 3rd, Veazey CR, Ansley JD. Revascularization for severe limb ischemia. *Arch Surg* 1980;115:168-71.
9. Favre JP, Gournier JP, Marcy M, Ceupens S, Barral X. Sequential by-passes for limb salvage. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1994;35:101-8.
10. Nicoloff AD, Taylor LM, Jr, McLafferty RB, Moneta GL, Porter JM. Patient recovery after infrainguinal bypass grafting for limb salvage. *J Vasc Surg* 1998;27:256-63; discussion 64-6.
11. Crawford ES, Bomberger RA, Glaeser DH, Saleh SA, Russell WL. Aortoiliac occlusive disease: factors influencing survival and function following reconstructive operation over a twenty-five-year period. *Surgery* 1981;90:1055-67.
12. Kouchoukos NT, Levy JF, Balfour JF, Butcher HR, Jr. Operative therapy for femoral-popliteal arterial occlusive disease. A comparison of therapeutic methods. *Circulation* 1967;35:1174-82.
13. Laurila K, Lepantalo M, Teittinen K, Kantonen I, Forssell C, Vilkkö P, et al. Does an adjuvant AV-fistula improve the

- patency of a femorocrural PTFE bypass with distal vein cuff in critical leg ischaemia? – a prospective randomised multicentre trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:180-5.
14. Malmstedt J, Takolander R, Wahlberg E. A randomized prospective study of valvulotome efficacy in in situ reconstructions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:52-6.
15. Panayiotopoulos YP, Tyrrell MR, Owen SE, Reidy JF, Taylor PR. Outcome and cost analysis after femorocrural and femoropedal grafting for critical limb ischaemia. *Br J Surg* 1997;84:207-12.
16. Klomp HM, Steyerberg EW. Systematic review and meta-analysis of controlled trials assessing spinal cord stimulation for inoperable critical leg ischaemia (*Br J Surg* 2004;91:948-55). *Br J Surg* 2005;92:120; author reply 20-1.
17. Prostanoids for chronic critical leg ischemia. A randomized, controlled, open-label trial with prostaglandin E1. The ICAI Study Group. *Ischemia Cronica degli Arti Inferiori*. *Ann Intern Med* 1999;130:412-21.

5.2 Endovaskulär revaskularisering

Slutsats

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma behandlingseffekterna av endovaskulär revaskularisering vid claudicatio och kronisk kritisk ischemi.

Bakgrund

Precis som vid öppen revaskularisering är målsättningen med endovaskulär intervention att åstadkomma revaskularisering till det ischemiska området. Utan effektiv antikoagulation är ingen revaskularisering kliniskt genomförbar, vare sig öppen eller endovaskulär.

Flera principiella skillnader föreligger mellan hur öppen och endovaskulär teknik uppnår målet – återställd blodcirkulation. Karakteristiskt för den endovaskulära revaskulariseringen är:

1. Blodflödet återställs via en åtgärd inne – endo – i kärlet, kärlet öppnas med punktionsteknik och följaktligen får patienten inte något operationsår.
2. Själva ingreppet som görs med hjälp av ledare, katetrar, ballonger eller öppna/täckta stentar som förs in i kärlet utförs inte på platsen för den ateromatösa förändringen i en annan del av kärlet.
3. Operatören har ingen direkt visuell uppsikt över operationsområdet utan allting sker i röntgengenomlysning och via upprepade kontrastinjektioner. Operatören har visuell kontroll via en monitor.

Idag utförs avancerad diagnostik med t ex ultraljud, DTA eller MRA före ingreppet, vilket gör att ingreppet kan påbörjas direkt. All endovaskulär revaskularisering går till på principiellt samma sätt oberoende av den anatomiska lokalen för lesionen.

Revaskulariseringen påbörjas med punktion med Seldinger-teknik av ett lämpligt kärl, vanligen ljumskpulsådern på endera sidan. Beroende på om den förväntade symtomgivande lesionen är belägen ovanför eller

nedanför ljumskvecket punkteras kärlet motströms (retrograd) eller medströms (antegrad) i förhållande till blodflödet. Av och till kan det dock vara önskvärt att även punktera på kontralaterala sidan då man rent tekniskt kan nå lesionen bättre därifrån. Vidare kan en motsatta (kontralateral) punktion nyttjas för ytterligare diagnostik, för att snara en ledare och dra ut den på andra sidan för att öka stabiliteten eller för att patienten har lesioner på både sidorna som kan behöva åtgärdas.

För att kunna utföra en perkutan transluminal angioplastik (PTA) krävs det att man har passerat lesionen med sin ledare. Beroende på var lesionen är belägen, och hur den är beskaffad, väljs en ledare med olika fysikaliska egenskaper (diameter, ledarens inneboende styvhet, spetsens styvhet och vinkling, hydrofil ytbeläggning etc). Vanligtvis behövs en kateter, även den med varierande fysikaliska egenskaper, för att ytterligare kunna styra ledaren och passera lesionen och komma till ett friskt kärlsegment (jämför den öppna revaskulariseringens landningsställe). För att vid behov ytterligare öka stabiliteten i systemet, och för att inte i onödan traumatisera kärlväggen vid punktionen, kan man sätta in en ytterhylsa (introducer), som även den kan ha olika fysikaliska egenskaper. Det är förhållandevis ovanligt att man kan passera lesionen med bara en ledare och kateter. Ledaren och katetern är ett koaxialt system och katetern byts över ledaren medan en ledare byts i en kateter. Naturligtvis måste man vara noggrann och lätt på handen så att man inte accidentellt förlorar sitt ledareläge i samband med byte av kateter. Dels tar det då onödigt lång tid, dels kan det vara svårt och behäftat med ökad komplikationsrisk att tvingas till en rekateterisering.

När lesionen passerats dilateras den med en ballong, som sitter monterad på änden av katetern. Idag görs detta i princip uteslutande med en icke eftergivlig ballong, vilket minskar risken för att kärlet dilateras för mycket. Denna typ av ballonger är även starkare så att man verkligen förmår spräcka och trycka undan lesionen.

Lesionen kan passera inne i kärlets äkta lumen, intraluminalt, eller under det innersta vägglagret, subintimalt. Vid längre ocklusioner är det ofta inte möjligt, eller eftersträvanvärt, att passera intraluminalt.

En stent kan användas för att hålla ut det spräckta placket i kärlväggen och förhindra att det fjädrar tillbaka och ånyo skapar en förträngning. Alternativt används stenten för att trycka ut och hålla kvar en dissektionsmembran till kärlväggen. En stent kan vara självexpanderande eller ballongexpanderad. Båda typerna har sina distinkta fördelar och användningsområden. Vid lednära revaskulariseringar används för närvarande huvudsakligen öppen teknik.

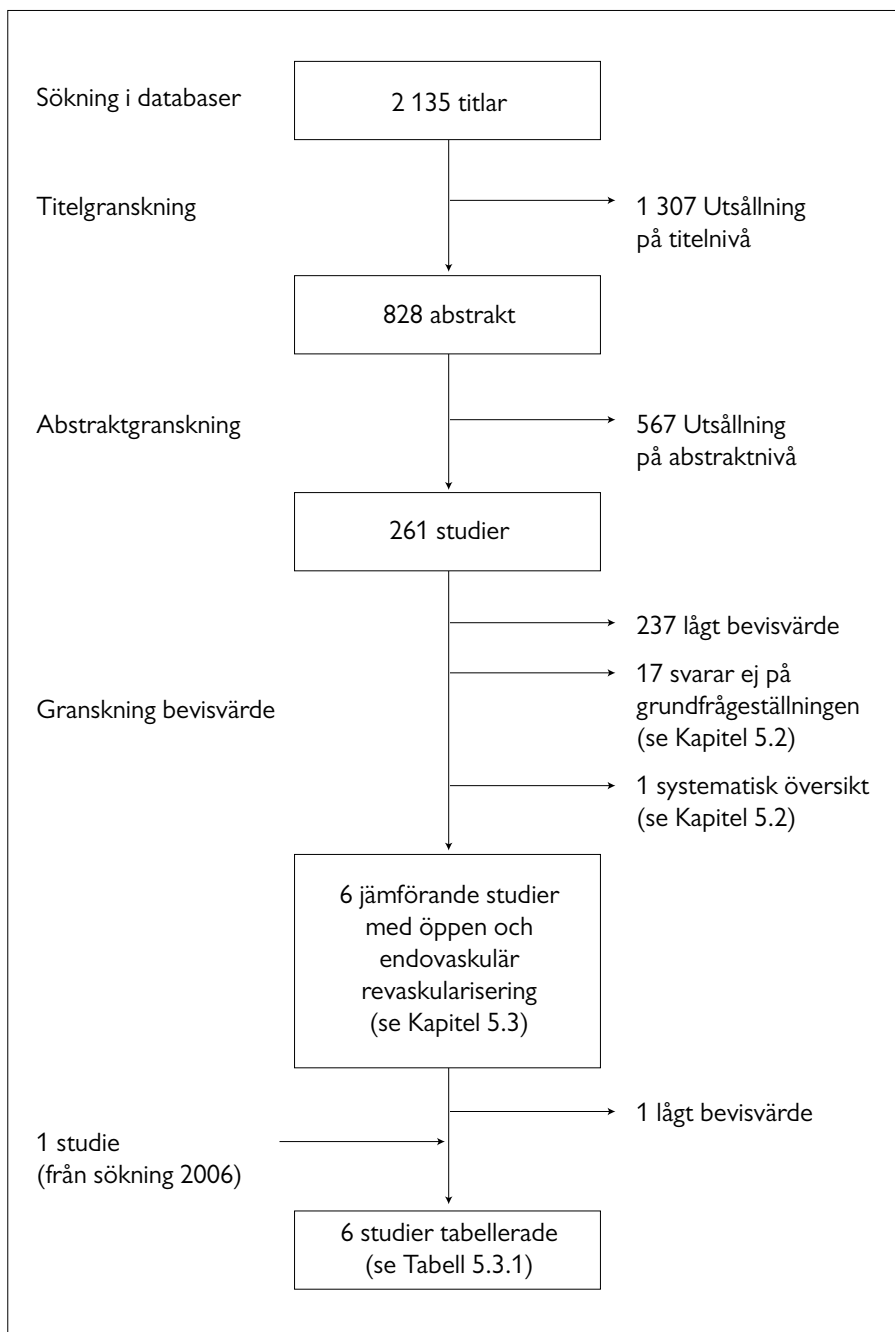
En slutkontroll bör göras efter avslutad endovaskulär procedur. Flödesdynamiken och eventuell rest-stenos studeras vid den avslutande arteriografien. Vidare kan man mäta en eventuell tryckgradient över den behandlade lesionen. Tryckmätning används speciellt vid behandling av suprainguinala lesioner.

Återförslutningsinstrument för punktionshållet i kärlet har de senare åren tillkommit. De finns i många olika utföranden, men gemensamt för dem alla är att de möjliggör en perkutan förslutning av stora punktionshål och minimerar därmed risken för post-punktionshematom, pseudoaneurysm och infektioner samt medverkar till att patienten snabbare kan vårdas polikliniskt.

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningar gjordes dels i december 2003, dels en avslutande i maj 2005 enligt definerad sökstrategi (se Bilaga 3, www.sbu.se/benartar).

Av sökningens 2 135 träffar gjordes selektion stegvis enligt Figur 5.2.1 med sex kvarvarande jämförande studier av hög eller medelhög kvalitet.



Figur 5.2.1 Resultat av litteratursökning.

Beskrivning av studier och resultat

En majoritet av dessa exkluderade 237 studier (för fullständig referenslista var god se Bilaga 1, www.sbu.se/benartar) var retrospektiva observationella studier utförda vid ett centrum. Enligt vedertagna riktlinjer för utarbetande av systematiska översikter har denna design vetenskapliga tillkortakommanden. Dessvärre var studiernas validitet (både intern och extern) vanligen undermålig, till yttermera visso besvarades inte grundfrågorna. Endast sex studier var jämförande studier. Den dominerande studiedesignen vid dessa jämförelser var mellan en historisk kohort och den aktuella behandlingsregimen. Ett annat bekymmer var att kohorterna var alltför små och/eller att uppföljningstiderna var alltför korta för invändningsfri bedömning. Gruppernas matchning var ofta tveksam och redovisning av resultaten var otillräcklig eller ofullständig. De primära effektmåten hade sällan ett patientperspektiv utan olika former av surrogateffektmått användes såsom öppetstående rekonstruktion, ankelbrakialindex etc och inte gångsträcka för patienterna med claudicatio intermittens eller vilovärk/sår läkning/amputation för patienterna med kronisk kritisk ischemi. Dessvärre fördunklades bilden vanligen ytterligare av att patienter med både claudicatio och kritisk ischemi ingick i studien men redovisades tillsammans eller att grupperna var olika stora.

Rent operationstekniska arbeten var vanliga bland de exkluderade 237 studierna. Exempel på tekniska aspekter som avhandlades var: stentars eventuella plats i behandlingen, om man skulle passera lesionen intraluminalt eller subintimalt eller hur lesionens längd eller stenosis kontra ocklusion påverkade resultatet etc. Rent prekliniska studier och studier som var huvudsakligen av biokemisk natur exkluderades. Studier om livskvalitet och hälsoekonomi ingick i denna grupp och redovisas på annan plats i denna rapport.

Av de återstående 24 publikationerna var sex studier jämförande undersökningar mellan öppen och endovaskulär behandlingsstrategi. Dessa redovisas separat i Kapitel 5.3.

Bland de resterande 18 studierna var det ingen som behandlade vår frågeställning. Dessa har därför inte tabellerats. Samtliga, en systematisk översikt från år 2004 angående endovaskulär stentning vid claudicatio

intermittens och 17 primärstudier, var dock väl genomförda med hög till medelhög studiekvalitet med avseende på intern validitet. Dessa behandlade däremot andra väsentliga aspekter vid endovaskulär intervention. Vi har därför valt att kortfattat redovisa resultat från dessa studier.

Studier som belyser olika aspekter vid endovaskulär intervention

Observationella studier; femorodistala lesioner

1. I en prospektiv konsekutiv observationell studie på 74 patienter med claudicatio och kronisk kritisk ischemi med femoropopliteala lesioner visade Golledge och medarbetare att hälften av patienterna var symptomatiskt förbättrade efter ett år och att postoperativt ankelbrakialindex gav en bra uppfattning om långtidsresultat [1].
2. Clark och medarbetare påvisade att avflödet under knäet hade störst prediktivt värde för långtidsöppetstående, drygt fyra av fem behandlade kärl var öppetstående [2]. Diabetes var en oberoende riskfaktor i en prospektiv observationell registerstudie på ett blandat patientklientel (n = 205) med ett års uppföljningstid.
3. I en prospektiv observationell studie på 60 patienter med kronisk kritisk ischemi med infrapopliteala lesioner visade Söder och medarbetare att den kumulativa benöverlevnaden ("limb salvage") var 80 procent efter 18 månader och att njurinsufficiens var en oberoende riskfaktor för ocklusion [3].

PTA med eller utan stent; suprainguinalt

4. En grupp claudicatiopatienter (n = 279) med iliacala lesioner randomiserades till antingen primär stentning (ballongexpanderade) eller endast stentning efter suboptimal dilatation. Tetteroo och medarbetare visade att det inte förelåg någon skillnad i de kliniska resultaten mellan grupperna efter två år [4].
5. Den observerade frånvaron av skillnad [4] kvarstod även efter fem år och det fanns inte några skillnader avseende annan kardiovaskulär morbiditet, mortalitet eller behov av reintervention [4,5].

6. Två olika självexpanderande stentar utvärderades randomiserat av Ponc och medarbetare efter suboptimal dilatation på patienter med claudicatio (n = 203) [6]. De kliniska resultaten var helt likvärdiga och överstämde väl med Tetters och medarbetares resultat [4].

PTA med eller utan stent; infrainguinalt

7. Vroegindeweyj och medarbetare kunde visa att det inte förelåg någon klinisk skillnad i resultaten efter ett år mellan behandling med enbart dilatation i förhållande till primär stentning hos en grupp patienter med claudicatio (n = 51) med femoropopliteala förändringar [7].
8. I en liknande studie med både patienter med claudicatio och patienter med kronisk kritisk ischemi (n = 141), såg Cejna och medarbetare att de kliniska resultaten efter ett år inte var bättre för de primärt stentade än för de som endast genomgick dilatation [8].
9. Grimm och medarbetare visade att det även efter en lång uppföljningstid på tre år inte var någon skillnad mellan primär stentning och dilatation hos patienter (n = 53) med claudicatio [9].

Studierna 7–9 var jämförande och randomiserade; man använde ballongexpanderande stentar mot femoropopliteala lesioner. I samtliga fall förelåg bättre peroperativt arteriografiskt flöde i de stentbehandlade grupperna än i de som genomgick endast dilatation.

10. I den systematiska översikten från Cochrane Library angående stentning vid femoropopliteal vid claudicatio intermittens konkluderas att: ”ett litet antal relevanta studier identifierades [7,9] och att den lilla gruppstorleken samt metodologiska svagheter leder till att översikten ger en mycket begränsad klinisk vägledning” [10].

PTA med stentgraft; femoropoplitealt

11. I en observationell prospektiv icke jämförande studie visade Jahnke och medarbetare att en självexpanderande täckt stentgraft gav en god klinisk förbättring hos claudicatiopatienter (n = 52) efter ett år [11].

Risikfaktorer för restenos

12. Yasuhara och medarbetare påvisade retrospektivt på konsekutivt insamlade data från patienter med claudicatio (n = 138) behandlade för lokaliserad iliakal stenosis att yngre ålder, dåligt run-off och diabetes korrelerade positivt med klinisk restenosering [12].

Brakyterapi och restenos

13. Zehnder och medarbetare visade att endoluminal brakyterapi som behandling vid lokaliserad femoropopliteal post-dilationsrestenos (n = 100) är arteriografiskt bättre efter ett år än endast förnyad dilatation [13]. Gränssignifikans förelåg för kliniska effektmått.
14. Gallino och medarbetare visade att klinisk och arteriografisk restenos kunde förhindras mer effektivt med endovaskulär brakyterapi än med en antioxidant (probucol) eller placebo efter ett halvt år efter dilatation hos patienter med claudicatio intermittens (n = 335) med de novo femoropopliteal stenosis/okklusion [14].
15. Zabakis och medarbetare visade i en studie på patienter med kronisk ischemi (n = 60) med femoropopliteala de novo-lesioner att extern brakyterapi kunde minska behovet av reintervention jämfört med ingen brakyterapi [15].
16. Fritz och medarbetare visade att det ett år efter extern brakyterapi inte förelåg någon säkerställd frånvaro av restenos efter angioplastik av de novo-lesioner supra- eller infrainguinalt hos patienter med kronisk ischemi (n = 95) [16].

Studierna 13–16 var prospektiva och randomiserade, studierna 14 och 16 var dubbelblinda och placebokontrollerade.

Scoringsystem inför operativ (öppen eller endovaskulär) behandling av kronisk benischemi

17. En beslutsalgoritm för öppen eller endovaskulär behandling av kronisk benischemi har publicerats [17] och validerats prospektivt [18]. Dessa arbeten diskuteras i Kapitel 5.3.

Diskussion

Eftersom resultatet och analysen av den redovisade sökstrategin inte kunde identifiera några arbeten som både svarade på de grundläggande frågorna eller var av minst medelhög kvalitet kan evidensgraden aldrig bli god.

I föreliggande översikt har de studiekvalitetskrav använts vilka är gängse i SBU:s sammanställningar, vanligen farmakologiska studier. Detta har inneburit endast få kvarvarande studier för detaljerad granskning. Vi har ansett det väsentligt att bibehålla kraven men måste samtidigt vara medvetna om att många patienter blir hjälpta av denna typ av intervention. Ett väsentligt framtida problem både för patienter med kronisk ischemi och för det internationella medicinska samfundet är hur vi ska tillvarata den stora kollektiva befintliga kunskapen och beprövade erfarenheten av interventionell behandling som de facto föreligger. Enligt vår systematiska översikt är det uppenbart att den applicerade vetenskapliga metodiken inte är tillfyllest för utvärdering av interventionell behandling. Om vi inte kan lösa denna metodologiska problematik är risken uppenbar att vi ”kastar ut barnet med badvattnet”.

Ett par problem är av vikt att skyndsamt utreda. Deskriptiva naturalförloppsstudier bör genomföras där patienterna har behandlats med adekvat riskfaktorreduktion och moderna farmaka. Det är sannolikt inte möjligt att få ett etiskt godkännande för en ren studie av naturalförloppet av helt obehandlade patienter med kronisk ischemi, men om de erhåller god farmakologisk behandling i kombination med riskfaktorreduktion borde denna typ av deskriptiva naturalförloppsstudier vara etiskt invändningsfria.

Kunskaper från dylika studier skulle därefter kunna användas vid uppläggning av studier mellan olika endovaskulära interventionsprinciper och -metoder. Dessa studier bör vara prospektiva och konsekutiva och med väl jämförbara grupper avseende sjukdomens utbredning, komorbiditet, riskfaktorer, uppföljningstid. Studiestorlek måste tillåta adekvat statistisk bearbetning. Dubbelblinda studier är så gott som omöjligt att genomföra men resultatsanalysen bör ske blindat.

Sammanfattning

Behandlingseffekten av endovaskulär intervention vid kronisk benischemi, både vad gäller claudicatio och kronisk kritisk ischemi, är vetenskapligt oklar då det inte föreligger några invändningsfria studier mellan endovaskulär intervention och gångträning, adekvat riskfaktorreduktion eller väl underbyggd medicinsk behandling.

Det är tveksamt om systematiska översikter, inom dess befintliga ramar och former, är det optimala vetenskapliga redskapet för att utvärdera interventionell revaskularisering.

Ovan skisserade strategier skulle kunna vara en väg till ökad förståelse för sjukdomen och utvärdering av det endovaskulära behandlingsalternativet.

Referenser

1. Golledge J, Ferguson K, Ellis M, Sabharwal T, Davies AH, Greenhalgh RM, et al. Outcome of femoropopliteal angioplasty. *Ann Surg* 1999;229:146-53.
2. Clark TW, Groffsky JL, Soulen MC. Predictors of long-term patency after femoropopliteal angioplasty: results from the STAR registry. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:923-33.
3. Söder HK, Manninen HI, Jaakkola P, Matsi PJ, Rasanen HT, Kaukanen E, et al. Prospective trial of infrapopliteal artery balloon angioplasty for critical limb ischemia: angiographic and clinical results. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:1021-31.
4. Tetteroo E, van der Graaf Y, Bosch JL, van Engelen AD, Hunink MG, Eikelboom BC, et al. Randomised comparison of primary stent placement versus primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac-artery occlusive disease. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. *Lancet* 1998;351:1153-9.
5. Klein WM, van der Graaf Y, Seegers J, Moll FL, Mali WP. Long-term cardiovascular morbidity, mortality, and re-intervention after endovascular treatment in patients with iliac artery disease: The Dutch Iliac Stent Trial Study. *Radiology* 2004;232:491-8.
6. Ponc D, Jaff MR, Swischuk J, Feiring A, Laird J, Mehra M, et al. The Nitinol SMART stent vs Wallstent for suboptimal iliac artery angioplasty: CRISP-US trial results. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:911-8.
7. Vroegindewij D, Vos LD, Tielbeek AV, Buth J, vd Bosch HC. Balloon angioplasty combined with primary stenting versus balloon angioplasty alone in femoropopliteal obstructions: A comparative randomized study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997;20:420-5.
8. Cejna M, Thurnher S, Illiasch H, Horvath W, Waldenberger P, Hornik K, et al. PTA versus Palmaz stent placement in femoropopliteal artery obstructions: a multicenter prospective randomized study. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:23-31.
9. Grimm J, Muller-Hulsbeck S, Jahnke T, Hilbert C, Brossmann J, Heller M. Randomized study to compare PTA alone versus PTA with Palmaz stent placement for femoropopliteal lesions. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:935-42.
10. Bachoo P, Thorpe P. Endovascular stents for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003228. DOI: 10.1002/14651858.CD003228.
11. Jahnke T, Andresen R, Muller-Hulsbeck S, Schafer FK, Voshage G, Heller M, et al. Hemobahn stent-grafts for treatment of femoropopliteal arterial obstructions: midterm results of a prospective trial. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:41-51.
12. Yasuhara H, Shigematsu H, Muto T. Risk factors for restenosis after balloon angioplasty in focal iliac stenosis. *Surgery* 1998;123:658-65.
13. Zehnder T, von Briel C, Baumgartner I, Triller J, Greiner R, Mahler F, et al. Endovascular brachytherapy after percutaneous transluminal angioplasty of recurrent femoropopliteal obstructions. *J Endovasc Ther* 2003;10:304-11.

14. Gallino A, Do DD, Alerci M, Baumgartner I, Cozzi L, Segatto JM, et al. Effects of probucol versus aspirin and versus brachytherapy on restenosis after femoropopliteal angioplasty: the PAB randomized multicenter trial. *J Endovasc Ther* 2004;11:595-604.
15. Zabakis P, Kardamakis DM, Siablis D, Kalogeropoulou C, Karnabatidis D, Malatara G, et al. External beam radiation therapy reduces the rate of re-stenosis in patients treated with femoral stenting: results of a randomised study. *Radiother Oncol* 2005;74:11-6.
16. Fritz P, Stein U, Hasslacher C, Zierhut D, Wannemacher M, Pritsch M. External beam radiotherapy fails to prevent restenosis after iliac or femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty: results of a prospective randomized double-blind study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:815-21.
17. Taylor SM, Kalbaugh CA, Gray BH, Mackrell PJ, Langan EM, 3rd, Cull DL, et al. The LEGS score: a proposed grading system to direct treatment of chronic lower extremity ischemia. *Ann Surg* 2003;237:812-8; discussion 818-9.
18. Kalbaugh CA, Taylor SM, Cull DL, Blackhurst DW, Gray BH, Langan EM, 3rd, et al. Invasive treatment of chronic limb ischemia according to the Lower Extremity Grading System (LEGS) score: a 6-month report. *J Vasc Surg* 2004;39:1268-76.

5.3 Jämförelse mellan öppen och endovaskulär revaskularisering

Slutsats

- Förutsatt att båda metoderna bedöms som tekniskt möjliga att genomföra, finns det inte visat någon signifikant skillnad mellan öppen och endovaskulär revaskularisering avseende symtomlindring av benartärsjukdom (Evidensstyrka 3).

Bakgrund

Förespråkare för öppen revaskularisering hävdar att det kliniska resultatet är bättre, man erhåller en längre varaktighet för rekonstruktionen, rekonstruktionen är öppetstående längre, och därmed minskar/försvinner patientens ischemirelaterade bekymmer. Det kan hävdas att detta resultat nås till en kostnad av högre morbiditet och mortalitet samt är mer resurskrävande. Vidare är det *de facto* så att hela patientkategorin inte kan dra fördel av öppen metodik. Vid exempelvis frånvaro av användbar autolog ven av god kvalitet hos patienter med femoropopliteala lesioner tvingas man använda konstgjort material med sämre långtidsprognos. Förespråkare för den endovaskulära metodiken hävdar att fördelarna med en lägre procedurrelaterad morbiditet och mortalitet och en kortare sjukhusvistelse/konvalescens nås utan att rekonstruktionens kvalitet försämras. Det hävdas vidare att man inte undanröjer möjligheterna med eventuell framtida öppen revaskularisering genom att inleda ischemibehandlingen endovaskulärt.

Till följd av den symtomgivande lesionens natur, frånvaro/närvaro av autologt bypass-material och patientens allmäntillstånd och övriga sjukdomar är inte alltid de två behandlingsstrategierna helt jämförbara. Dock föreligger det ett behov att, så långt möjligt, jämföra dessa alternativa terapiformer.

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Litteratursökningen identifierade 2 135 titlar (Figur 5.2.1, Kapitel 5.2). Sökstrategin finns redovisad i Bilaga 3, www.sbu.se/benartar. Sex jämförande studier uppfyllde uppsatta kvalitetskriterier. En av artiklarna [1] exkluderades då den var en preliminär redovisning av data som finalt redovisades i en senare artikel [2].

En jämförande studie publicerades efter SBU:s deadline [3]. SBU:s arbetsgrupp beslöt att denna studie skulle ingå i föreliggande utvärdering, då den ansågs vara av god kvalitet (god extern och intern validitet samt hög precision enligt granskningsmall) och studerade en relevant och viktig frågeställning på ett stringent sätt.

De sex studierna som ligger till grund för den föreliggande utvärderingen tabellerades (Tabell 5.3.1).

Det sammanlagda antalet patienter i de utvärderade studierna var 28 771 och medianantalet deltagande patienter var 358 (range: 56–27 372). Fyra artiklar var prospektiva randomiserade studier om totalt 873 patienter (median: 182, range: 56–452). Övriga studier var retrospektiva icke randomiserade. Data från studierna insamlades under perioden 1983–2004, två tredjedelar av arbetena kom från Europa, resterande från Nordamerika.

Beskrivning av studier och resultat

Prospektiva randomiserade studier

- Holm och medarbetare visade att det inte förelåg någon skillnad efter ett år mellan öppen och endovaskulär behandling eller komplikationsfrekvens hos en kohort som till mer än hälften bestod av patienter med kronisk kritisk ischemi [4].
- Wolf och medarbetare påvisade ingen skillnad mellan behandlingsregimerna efter fyra års uppföljning i en kohort som till omkring tre fjärdedelar bestod av patienter med claudicatio [2].
- van der Zaag och medarbetare visade att öppen bypass-kirurgi var överlägset endovaskulär revaskularisering efter knappt två års uppfölj-

ning hos patienter med claudicatio med ocklusion/lokaliserad stenosis av a femoralis superficialis [5].

- BASIL-studien visade att båda behandlingsstrategierna gav likvärdiga resultat efter ett år hos patienter som led av kronisk kritisk ischemi [3].

Retrospektiva icke randomiserade studier

- Nasr och medarbetare visade att den relativa frekvensen av endovaskulär behandling för patienter med kronisk kritisk ischemi ökar över öppen behandling utan att resultaten förändrades [6].
- Al-Omran och medarbetare påvisade i en stor populationsbaserad databasanalys att resultaten mellan öppen och endovaskulär behandling av patienter med perifer ischemi utan närmare specifikation var likvärdiga [7].

Diskussion

För att en studie ska kunna klassificeras att ha ett högt bevisvärde ska den enligt vår granskningsmall vara ”en randomiserad studie med blind design, vara tillräckligt stor studie med lämplig studiedesign och vara väl genomförd och analyserad”. Ingen av de fyra randomiserade studierna genomfördes blint. Det är, av lätt insedda skäl, i praktiken en omöjlighet att genomföra studier med öppen respektive endovaskulär och revaskularisering med blind design. Vidare kan det vara tveksamt ur ett etiskt perspektiv att designa blindade revaskulariseringsstudier, vilket skulle innebära sham-operationer.

Således uppnådde ingen av de fyra randomiserade studierna högt bevisvärde, även om den nyligen publicerade BASIL-studien, ur ett öppet/endovaskulärt revaskulariseringsperspektiv, var av utmärkt kvalitet [3]. Ett sätt att öka det sammanlagda värdet av dessa studier vore att göra en metaanalys, vilket bedöms vara tveksamt då både den externa och den interna validiteten samt precisionen är alltför variabel. Evidensgraderingen vilar därför på en inte helt solid grund.

Ytterligare en väsentlig orsak till att evidensgraderingen inte kan bli den starkaste är att de fyra randomiserade studiernas resultat inte är homo-

gena. Slutsatserna i Holm-, Wolf- och BASIL-studierna avviker från van der Zaags slutsatser. Möjliga förklaringar är heterogent patientmaterial (andelen claudicatiopatienter vs patienter med kronisk kritisk ischemi), vilka variabler man stratifierade för, vilka primära och sekundära effektmått som utvärderades, olika tidsperiod och därmed olika utvecklade endovaskulär teknik, singel- vs multicenterstudier, könsskillnader, ålder, samsjuklighet, olika antal mottagande kärl på underbenet, olika endovaskulära tekniker såsom eventuellt användande av stent, intraluminal respektive subintimal dilatation etc.

I van der Zaag och medarbetares studie tillämpade man strikta och mycket väldefinierade inklusions- och exklusionskriterier; man utvärderade exklusivt patienter med claudicatio till följd av lokaliserad stenos/ ocklusion av a femoralis superficialis, medan lesionens natur inte var lika väldefinierad i Holm och medarbetares studie och 40 procent av hela kohorten led av claudicatio. I Wolf och medarbetares arbete led kohorten till nästan tre fjärdedelar av claudicatio (varav knappt hälften hade suprainguinala lesioner). Endast män studerades. I de övriga studierna varierade könsfördelningen mellan 59 och 66 procent manliga patienter. I BASIL-studien utvärderades endast patienter med kronisk kritisk ischemi. Samtliga studier är multicenterstudier. Det skiljer 14 år i publiceringsdatum mellan de fyra studierna. Under dessa 14 år har det skett en teknisk utveckling framför allt på den endovaskulära sidan. Denna utveckling avspeglas tydligt i Nasrs retrospektiva singelcenterstudie där man noterar en signifikant ökning av endovaskulära revaskulariseringar mellan åren 1994–1999 och en korresponderande nedgång i antalet öppna revaskulariseringar [6]. Denna förskjutning av behandlingsstrategi beror inte på att det totala antalet revaskulariseringar har ändrats.

Kan man besvara följande frågor utifrån de ovan jämförande studierna;

- Kan alla patienter med extremitetsischemi behandlas likvärdigt med båda behandlingsmodaliteterna?
- Finns det någon subgrupp som lämpar sig bättre eller sämre för endera behandlingsformen?
- Föreligger det några prediktiva faktorer som talar för/emot den ena eller den andra revaskulariseringstekniken?

- Ska man inleda revaskulariseringen öppet eller endovaskulärt?
- Är reinterventioner vanligare med någondera behandlingsstrategin?
- Föreligger det någon risk för att någondera behandlingsstrategi är behäftad med större risk för morbiditet/mortalitet beroende på om det utförs öppet eller endovaskulärt?
- Skulle en beslutsalgoritm kunna vägleda klinikern till vilken behandlingsmodalitet han/hon skulle rekommendera sin patient?
- Medför valet av behandlingsstrategi någon förändring i livskvalitet hos patienten?
- Vilka hälsoekonomiska aspekter kan läggas på valet av terapiform?

De två sistnämnda frågorna behandlas på annan plats i denna rapport.

Ett sätt att besvara frågan hurvida samtliga patienter kan behandlas lika väl med båda behandlingsstrategierna är att se på inklusionsfrekvenserna i de randomiserade studierna och jämföra dessa med den totala patientkohorten i respektive studie, då inklusionskriterierna i samtliga fall var att patienterna skulle kunna behandlas lika väl öppet som endovaskulärt. I Holm och medarbetares studie kunde endast 5 procent inkluderas av den totala kohorten, i BASIL-studien fann man att 29 procent kunde behandlas med båda revaskulariseringsteknikerna, och i Wolfs och van der Zaags studie gavs inga exakta siffror. Dock bör det vara helt invändningsfritt att argumentera att långt ifrån alla patienter med revaskulariseringskrävande ischemi kan behandlas likvärdigt med båda teknikerna.

Det är vanskligt att besvara frågan hurvida det finns någon subgrupp patienter som är mer lämpad för den ena eller den andra behandlingsmetoden. Subgruppsanalyser per se kan ifrågasättas strikt vetenskapligt. I Wolf och medarbetares studie kunde ingen sådan subgrupp identifieras när man gjorde stratifiering för kronisk kritisk ischemi/claudicatio och supra/infrainguinla lesioner. I van der Zaag och medarbetares studie var inklusions- respektive exklusionskriterierna påtagligt strikta och man studerade endast claudicatiopatienter med lesioner i a femoralis superficialis. I denna studie sågs att öppen revaskularisering var överlägsen endovaskulär revaskularisering trots att man inte uppnådde det planerade antalet

inkluderade patienter. I Holm och medarbetares studie och i BASIL-studien förelåg ingen stratifiering av denna typ.

För att kunna uttala sig om det föreligger några prediktiva faktorer som talar för/emot den ena eller den andra revaskulariseringstekniken bör man sannolikt först ta ställning till vilka prediktiva faktorer som kan identifieras för hela gruppen patienter som genomgår revaskularisering. I den stora populationsdatabasstudien identifierades manligt kön, ökande ålder, förekomst av diabetes och hjärtsjukdom som prediktiva faktorer för död efter revaskularisering. Samma studier visade att hjärtsjukdom var prediktiv för amputation. Vidare förelåg en minskad risk för amputation vid hypertoni. En del metodologiska tveksamheter kan hänföras till denna studie som att man inte kan särskilja mellan ipsilateral och kontralateral amputation i förhållande till vilken sida som revaskulariseringen är gjord, att patienter under 45 år var exkluderade, att endovaskulär renal revaskularisering inte fullständigt kunde särskiljas från extremitetsrevaskularisering. I denna studie noterades en signifikant förlängd överlevnad hos patienter som genomgått endovaskulär revaskularisering, men databasen gav ingen möjlighet att korrigera för vilken diagnos (claudicatio/kronisk kritisk ischemi) som patienten blev behandlad. I BASIL-studien noterades ålder, njurfunktion, diabetes och sjukdomens allvarlighetsgrad som oberoende prediktiva faktorer för hela kohorten med kronisk kritisk extremitetsischemi. I Holm och medarbetares studie påverkade inte diabetes överlevnad eller risk för amputation. Vidare kunde man inte särskilja mellan öppen och endovaskulär behandlingsstrategi. Således är det okontroversiellt och föga förvånande att det går sämst för de äldre patienterna med multipla lesioner och påtaglig komorbiditet, oberoende av vilken revaskulariseringsmetodik som används.

Angående om man ska inleda revaskulariseringen öppet eller endovaskulärt visade data från BASIL-studien entydigt att man inte kunde särskilja en behandlingsstrategi framför den andra (för de som var tillgängliga för båda) avseende amputationsfri överlevnad. Dock visade man, vid en post hoc-analys, att risken för reintervention var större efter initial endovaskulär revaskularisering än vad den var efter initial öppen revaskularisering. Risken för amputation och död var signifikant lägre för öppet opererade efter två år.

En fråga är om det föreligger någon risk för att någondera av öppet eller endovaskulär behandlingsstrategi är behäftad med större risk för morbiditet/mortalitet. BASIL-studien visade att den initiala morbiditeten, men inte mortaliteten, var signifikant högre för de öppet opererade jämfört med de endovaskulärt opererade [3]. I samtliga studier sågs en kortare sjukhusvistelse efter endovaskulär revaskularisering än efter öppen revaskularisering. Detta skulle kunna tas som intäkt för att denna modalitet, åtminstone i det kortare perspektivet, leder till en lägre morbiditet omedelbart postoperativt.

Ingen av de jämförande studierna ger något systematiskt underlag för en beslutsalgoritm avseende vilken behandlingsstrategi som ska väljas. En beslutsalgoritm för öppen eller endovaskulär behandling av kronisk benischemi har utarbetats av Taylor och medarbetare [8]. Denna bygger på en sammanvägning av symtom, arteriografiskt fynd, funktionellt patientstatus, komorbiditet och tekniska faktorer. Algoritmen har därefter validerats prospektivt av samma författare med 227 patienter med kronisk benischemi med sex månaders uppföljningstid varvid en väl acceptabel överensstämmelse förelåg [9]. Nyttan av denna algoritm måste först utvärderas i en jämförande oberoende studie innan dess kliniska användbarhet kan bedömas.

Öppen och endovaskulär revaskularisering bör ses som komplementära behandlingsformer, inte kompetitiva. Varje patient som är i behov av revaskularisering, efter genomförd riskfaktorreduktion och farmakologisk optimering, ska utvärderas utifrån individuella förutsättningar och därefter ska den behandling väljas som är bäst lämpad för att på ett adekvat och varaktigt sätt undanröja symtomen och som ger lägst morbiditet/mortalitet. I brist på bättre studieunderlag krävs det från professionens sida ett prestigelöst och nära samarbete mellan företrädare för öppen och endovaskulär kompetens.

Sammanfattning

Olika effektmått används både i de randomiserade studierna och kohortstudierna. Studierna hade olika antal patienter med kronisk kritisk ischemi och claudicatio intermittens och eftersom dessa är olika kliniska

entiteter försvåras en generell konklusion. Av tekniska skäl är inte alltid metoderna alternativa.

En studie visar fördel för öppen revaskularisering, övriga visar likvärdiga resultat för öppen och endovaskulär behandling. Öppen revaskularisering är behäftad med en ökad morbiditet i den tidiga postoperativa fasen jämfört med endovaskulär revaskularisering.

Table 5.3.1 Effect of treatment with PTA or open revascularisation in PAD.

| Author Year Reference | Study design Study period | Population Number Female Male Age | Classifi- cation of ischemia | Intervention | Interventional details |
|-----------------------------|--------------------------------------|---|------------------------------------|--|--|
| Wolf et al 1993 [2] | RCT Multicenter 1983–1987 | I: 126 C: 129 Female: None | IC: 73% CLI: 27% | I: PTA C: Open bypass Stratified according to severity of symptoms and anatomic level of the disease | Run-off: Suprainguinal 62%, infrainguinal 38% Graft material: Synthetic 75% of above knee procedures |
| Adam et al 2005 [3] | RCT open Multicenter 1999–2004 | I: 224 Female: 43% C: 228 Female: 38% Age: <70 years I: 30% C: 35% 70–90 years I: 46% C: 39% >80 years I: 24% C: 26% | CLI: 100% | I: Angioplasty first. PTA C: Surgery first. Open bypass | I: Subintimal PTA 50%, intraluminal 36%, mixed 14%. Site: Superficial femoral artery 80% C: Graft material: Vena saphena magna 75%, distal anastomosis above knee 33%, below knee 33%, calf 33% |

| Primary and secondary outcome measurements | Drop out rate (%) and lost to follow-up (%) | Follow-up | Outcome and results | Significance | Study quality and relevance Comments |
|--|--|---|---|---|---|
| Primary and secondary not separated Mortality within 30 days. Major amputation. Primary patency. Technical success. 30 days failures Limb salvage QoL | Drop out: 4% Lost to follow-up: 8% | Median: 4 years | No significant differences in mortality or amputation rates in the I and C groups | | Medium Data from Wilson et al [1] |
| Primary outcome: Amputation free survival Secondary outcome: 30-day mortality and total mortality, reintervention and hospital costs | Drop out: 1.5% Lost to follow-up: 2% | 5.5 years 1 year: 99% 2 year: 74% 3 year: 48% 4 year: 22% 5 year: 8% | Primary: No differences in amputation free survival Secondary: No differences in mortality, reintervention or QoL. Hospital costs were less for intervention group | Unadjusted hazard ratio: 1.07 (95% CI 0.72–1.6) | High |

The table continues on the next page

Table 5.3.1 *continued*

| Author Year Reference | Study design Study period | Population Number Female Male Age | Classifi- cation of ischemia | Intervention | Interventional details |
|--------------------------------------|--|--|---|--------------------------|---|
| Holm et al 1991 [4] | Open prospective randomised 1983–1989 | I: 53 C: 49 Female: 38% of all | IC: 40% CLI: 60% Patients with occlusion of <6 cm long stenosis only | I: PTA C: Open bypass | I: No stents. Little data given C: Graft materi- al. Suprainguinal majority synthe- tic, infrainguinal majority vena saphena magna, distal anastomosis not given |
| van der Zaag et al 2004 [5] | Open prospective randomised 1995–1998 | I: 31 Female: 42% C: 26 Female: 34% | IC Superfici- al femoral artery stenosis or occlu- sion 5 to 15 cm long | I: PTA C: Open bypass | I: Run-off: single calf artery 36%, two calf artery 36%, three calf artery 29%. Stent used if needed C: Run-off: single calf artery 32%, two calf artery 36%, three calf artery 28%, graft material vein 79% |

| Primary and secondary outcome measurements | Drop out rate (%) and lost to follow-up (%) | Follow-up | Outcome and results | Significance | Study quality and relevance | Comments |
|---|--|-------------------|--|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Unclear primary outcome: Patency Secondary outcome: Reintervention, amputation | Not given | 1 year | Primary outcome: I: 60% C: 62% Reintervention: I: 19% C: 8% Amputation: I: 6% C: 16% | Not given | Low | |
| Primary outcome: Reocclusion Secondary outcome: Clinical improvement, patency, mortality | Drop out: 5% Lost to follow-up: 5% | Median: 23 months | Primary: I: 40% C: 29% Clinical improvement, patency better in C. Mortality no differences | ARR open surgery 31% (6–56) | Medium | Early termination poor enrollment |

The table continues on the next page

Table 5.3.1 *continued*

| Author Year Reference | Study design Study period | Population Number Female Male Age | Classifi- cation of ischemia | Intervention | Interventional details |
|--------------------------------------|---|---|---|--|--|
| Nasr et al 2002 [6] | Observational, single center, registry data, 1994–1999. Retrospective | Mixed group Gr 1: 185 Female: 47% Gr 2: 180 Female: 50% Gr 3: 161 Female: 53% | IC only | Open revascularisation and PTA three time periods Gr 1: 1994–1995 Gr 2: 1996–1997 Gr 3: 1998–1999 | Not given |
| Al-Omran et al 2003 [7] | Observational, registry data, multi-center 1991–1998 | Mixed group I: 11 548 Female: 40% C: 15 824 Female: 38% | Not specified | I: PTA C: Open revascularisation | I: Not given C: Revascularisation aortoiliac 26%, infrainguinal 74% |

ARR = Absolute riskreduction; C = Control; CLI = Critical limb ischemia; I = Intervention; IC = Intermittent claudication; PTA = Percutaneous transluminal angioplasty; QOL = Quality of life

| Primary and secondary outcome measurements | Drop out rate (%) and lost to follow-up (%) | Follow-up | Outcome and results | Significance | Study quality and relevance | Comments |
|---|--|--|--|---------------------|------------------------------------|---------------------|
| Primary outcome: Number of procedures open and PTA, mortality, limb salvage | | | Increased proportion PTA. No differences in amputation, survival or hospital stay | | Low | Time trend analyses |
| Primary outcome: Cumulative survival rate and amputation free survival | Not given | I: 3.1 years (± 2) C: 3.1 years ($\pm 2,4$) | Primary: Cumulative survival: I: 69% C: 61.5% Amputation free survival: I: 83.4% C: 92.2% | | Medium | |

Referenser

1. Wilson SE, Wolf GL, Cross AP. Percutaneous transluminal angioplasty versus operation for peripheral arteriosclerosis. Report of a prospective randomized trial in a selected group of patients. *J Vasc Surg* 1989;9:1-9.
2. Wolf GL, Wilson SE, Cross AP, Deupree RH, Stason WB. Surgery or balloon angioplasty for peripheral vascular disease: a randomized clinical trial. Principal investigators and their Associates of Veterans Administration Cooperative Study Number 199. *J Vasc Interv Radiol* 1993;4:639-48.
3. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1925-34.
4. Holm J, Arfvidsson B, Jivegard L, Lundgren F, Lundholm K, Schersten T, et al. Chronic lower limb ischaemia. A prospective randomised controlled study comparing the 1-year results of vascular surgery and percutaneous transluminal angioplasty (PTA). *Eur J Vasc Surg* 1991;5:517-22.
5. van der Zaag ES, Legemate DA, Prins MH, Reekers JA, Jacobs MJ. Angioplasty or bypass for superficial femoral artery disease? A randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28:132-7.
6. Nasr MK, McCarthy RJ, Hardman J, Chalmers A, Horrocks M. The increasing role of percutaneous transluminal angioplasty in the primary management of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:398-403.
7. Al-Omran M, Tu JV, Johnston KW, Mamdani MM, Kucey DS. Outcome of revascularization procedures for peripheral arterial occlusive disease in Ontario between 1991 and 1998: a population-based study. *J Vasc Surg* 2003;38:279-88.
8. Taylor SM, Kalbaugh CA, Gray BH, Mackrell PJ, Langan EM, 3rd, Cull DL, et al. The LEGS score: a proposed grading system to direct treatment of chronic lower extremity ischemia. *Ann Surg* 2003;237:812-8; discussion 18-9.
9. Kalbaugh CA, Taylor SM, Cull DL, Blackhurst DW, Gray BH, Langan EM, 3rd, et al. Invasive treatment of chronic limb ischemia according to the Lower Extremity Grading System (LEGS) score: a 6-month report. *J Vasc Surg* 2004;39:1268-76.

5.4 Sambandet mellan revaskularisering och amputation vid akut benartärsjukdom

Slutsatser

- Aktiv behandling av akut benischemi ger en amputationsfri överlevnad efter ett år i mellan 65 och 80 procent. Det finns inga avgörande skillnader i resultat mellan öppen och endovaskulär revaskularisering (trombolys) vad gäller amputationsfri överlevnad (Evidensstyrka 2).
- Amputation ses i 3–12 procent efter 30 dagar och i 10–30 procent efter ett år. Efter behandling för akut benischemi avlider 4–11 procent av patienterna inom 30 dagar, 6–42 procent inom ett år (Evidensstyrka 2).
- Patienter med lindrigare ischemi, antingen i form av kortare duration, en till två veckor, eller med kliniskt lindrigare ischemigrad, har högre grad av amputationsfri överlevnad (Evidensstyrka 3).
- Ingen avgörande skillnad i behandlingsresultat kan ses mellan trombos, embolier eller graftokklusioner som är tre olika orsaker till akut ischemi (Evidensstyrka 3).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om olika tekniker för endovaskulär behandling (trombolys) ger likartat resultat.
- Endovaskulär behandling (trombolys, lokalt arteriellt) ger upphov till högre blödningsfrekvens av lokala blödningar än öppen revaskularisering vid akut förträngning (benischemi) (Evidensstyrka 3).

Bakgrund

Behandling av akuta artärhinder med öppen revaskularisering har skett sedan början av 1900-talet och med trombolys sedan mitten av 1970-talet. Först på 1990-talet kom ett par större randomiserade studier som jämförde trombolys med öppen revaskularisering.

Akut artärhinder förekommer av tre olika slag, yttre skador oräknade. En blodpropp, som vanligen bildats på insidan av hjärtat vid rytmrubbning, kan lossna och föras med blodströmmen tills dess den fastnar och täpper till en perifert belägen pulsåder. En arteriosklerotiskt förträngd pulsåder kan täppas till genom att en lokal blodpropp bildas på ett

särskilt trångt och ojämnt ställe med dåligt blodflöde. För det tredje kan blodpropp bildas i en inopererad pulsåder (kroppsegen vengraft eller en syntetisk graft av polyester (dacron) eller PTFE (expanderad polytetrafluoretylen).

Data från det svenska kärlregistret Swedvasc visar att det idag behandlas något knappt tusental patienter årligen i landet för akut ocklusion av benets pulsådor [1]. Dessa patienter har en medianålder på 78 år, hälften är kvinnor och andelen med hjärtsjukdom och andra kärlsjukdomar är hög. Ungefär 60 procent opereras öppet, resten trombolyseras (= propplösning med läkemedel via kateter inlagd direkt i pulsådern). Av de som opereras lever 62 procent förbättrade efter en månad, 8,3 procent är amputerade och 15,5 procent är döda. Motsvarande siffror för de trombolyserade är 72 procent, 5,6 procent och 6,1 procent. Sannolikheten att man är i livet ett år efter behandlingen är 70,4 procent efter öppen operation, 78,2 efter trombolys.

Systematisk litteraturgenomgång

Frågeställningar

- Akut benischemi innebär i princip ett amputationshot varför den grundläggande frågan är: Minskar öppen/endovaskulär revaskularisering risken för amputation vid akut ischemi?

Några följdfrågor kan också ställas:

- Vilken är risken för allvarlig komplikation, amputation eller död vid behandling?
- Finns undergrupper med särskilt bra/dåliga resultat?
- Skiljer sig på något sätt behandlingsresultaten vid de tre kliniskt urskiljbara grupperna embolier, trombos i nativ arteriosklerotisk artär och trombos i inopererad kärlgraft?
- Skiljer sig resultaten åt för olika tekniker av endovaskulär behandling: Lågdos, högdos trombolys, pulssprayteknik, trombosaspiration?

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Vår sökstrategi gav i oktober 2004 totalt 147 studier. Vid preliminär granskning av abstrakt återstod 70 publicerade studier som bedömdes vara relevanta. Av dessa uppfyllde 26 våra uppsatta kvalitetskriterier för inklusion, dvs de var originalstudier med minst 50 patienter och med minst 30 dagars uppföljning. En av dessa utgick då endast 18 akuta patienter visade sig ingå i studien. En kompletterande sökning med samma kriterier maj 2005 gav inga ytterligare studier.

Vi identifierade också två Cochrane-översikter, en om öppen revaskularisering vs trombolys vid akut benischemi, Berridge och medarbetare [2], och en om olika infusionstekniker vid perifer artärtrombolys, Kessel och medarbetare [3]. Vid genomgång av Cochrane-översikterna noterades att de haft andra inklusionskriterier avseende antal inkluderade patienter och uppföljningstid än de vi definierat i våra kvalitetskriterier. Vi har accepterat Cochrane-översiktens sökkriterier men valt att granska studierna utifrån våra egna kvalitetskriterier.

Fyra referenser från de två Cochrane-analyserna hade inte fångats upp i vår första sökning. Vi gjorde därför i december 2005 en förnyad sökning som resulterade i 73 studier. Sex av dessa utgjordes av originalstudier, som vi tidigare inte fått fram, med minst 50 patienter som följts minst 30 dagar.

Dessa 35 selekterade studier fördelade sig på olika studietyper enligt följande:

| | |
|---|----|
| RCT öppen revaskularisering vs trombolys | 5 |
| RCT lågdos/högdos trombolys | 3 |
| RCT trombolys +/- abciximab | 1 |
| Risikfaktoranalys i föregående RCT | 1 |
| Populationsbaserad studie, tidstrend behandling | 2 |
| Nationell audit trombolys, 11 sjukhus, 10 år | 1 |
| Studie från enstaka sjukhus, trombolys, uppföljning m m | 15 |
| Studie från enstaka sjukhus, öppen revaskularisering vs trombolys | 3 |
| Studie från enstaka sjukhus, öppen revaskularisering med eller utan trombolys | 1 |
| Studie från enstaka sjukhus, öppen revaskularisering, uppföljning m m | 3 |

Kvalitetsutfall

Dessa 35 originalstudier granskades i nästa steg med avseende på extern och intern validitet och precision i enlighet med fastställd granskningsmall (se Bilaga 2, hemsida www.sbu.se/benartar). Av de 25 i första sökningen bedömdes en artikel ha högt och sex ha medelhögt bevisvärde. En av de fyra artiklarna från Cochrane-översikten hade medelhögt bevisvärde, övriga lågt. Av de sex studierna från den andra sökningen bedömdes endast en ha högt bevisvärde, de övriga lågt. Sammanlagt nio studier med högt eller medelhögt bevisvärde, minst 50 patienter och minst 30 dagars uppföljning tabellerades således (Figur 5.4.1). De utgör underlaget för denna granskning.

Utöver de två Cochrane-översikterna fanns tre artiklar av översiktsskikt, varav endast en bedömdes ha högt bevisvärde, och tre som behandlade kostnaderna för behandling av akut ischemi.

Beskrivning av studier och resultat

Öppen revaskularisering

Öppen revaskularisering vid akut benischemi innebär en enkel embolektomi med ballongkateter i lokalbedövning om orsaken är en embolus. Påvisas en trombotisk ocklusion kan det också bli aktuellt med en mer omfattande rekonstruktion, vanligen i form av en bypass till ett öppetstående artäravsnitt mer distalt i benet.

Två observationella studier med lågt bevisvärde visar att amputation-frekvensen efter öppen operation för akut ischemi kan överstiga 20 procent [4,5]. I båda dessa studier har patienter med armischemi inkluderats, i ej angiven andel respektive 24 procent [4,5].

Bland de som opererades med öppen revaskularisering i de fem artiklar som utgick från de tre olika randomiserade studierna rapporterades en amputationsfri överlevnad efter ett år som varierar från 52 procent till 85 procent (Tabell 5.4.1). Det lägsta värdet ses i den studie som endast inkluderade patienter med benischemi som varat högst sju dygn, det högsta i den studie som inkluderade patienter med ischemi upp till sex

månader. Den studie som inkluderade patienter med ischemi upp till 14 dagar uppvisade ett mellanliggande värde på 65–71 procent.

Uppföljningstiden varierar i de olika studierna; efter öppen operation varierar resultaten mellan 0 och 1,7 procent som har amputerats inom en månad, 12,9 procent efter sex månader och mellan 0 och 30 procent efter ett år. Motsvarande siffror för postoperativ död varierar mellan 0 och 5,2 procent efter en månad, 11,4 procent efter sex månader och mellan 0 och 42 procent efter ett år. Skillnaderna mellan de olika studierna beror rimligen på olika inklusionskriterier; patienter med kort ischemi-tid har sämre långtidsresultat.

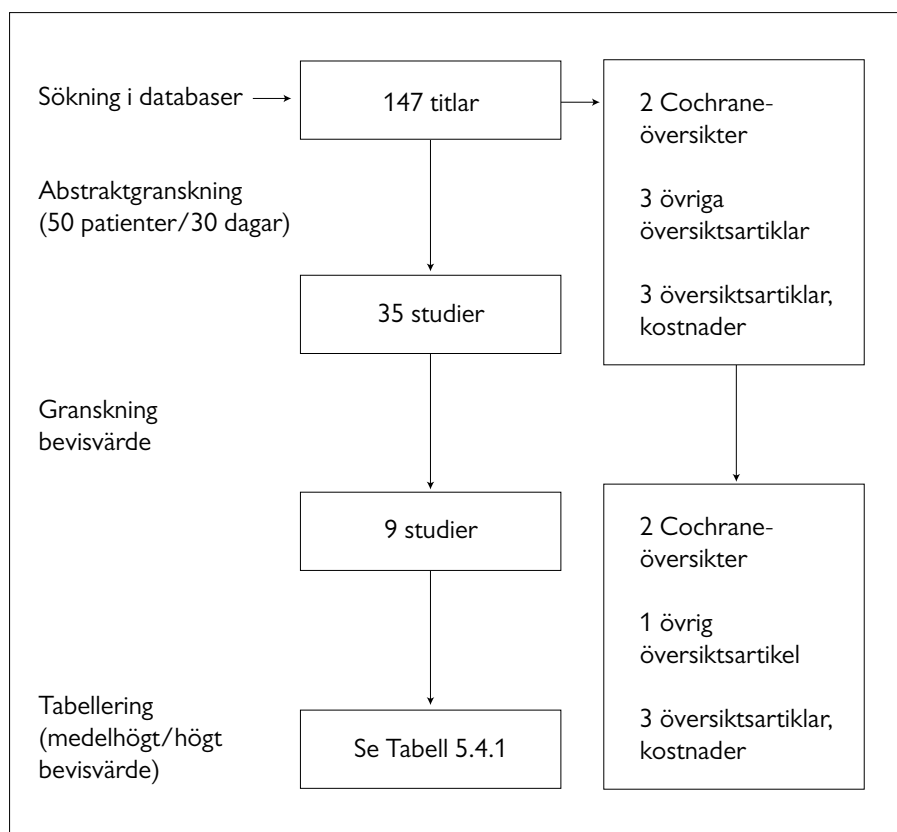
Endovaskulär behandling

Alternativet till öppen revaskularisering är endovaskulär behandling. Den genomförs som en arteriografi varvid propplösande läkemedel injiceras lokalt. Underliggande förträngningar som ofta påvisas när trombosen lösts upp kan vidgas med en ballongkateter så att blodflödet till benet säkerställs. Observationsstudier under 1980–1990-talen angav amputationsfrekvenser i nivå med öppen revaskularisering men möjligen en lägre mortalitet.

Två av de utvalda studierna behandlade enbart trombolys, en RCT som jämförde lågdos med högdos rt-PA [6], och en observationsstudie [7]. Den randomiserade studien undersökte patienter med ischemi som förelagt högst 30 dagar, högdosgruppen hade en amputationfrekvens inom en månad på 12,4, lågdosgruppen på 4,1 procent. Skillnaden var inte signifikant. Det var inte heller mortalitetsfrekvenserna på 8,2 respektive 11,4 procent.

De patienter som randomiserats till endovaskulär intervention i de granskade randomiserade studierna uppvisade en amputationsfri överlevnad efter ett år som varierade mellan 65 och 82,9 procent. Även här uppvisade studier med kortare ischemitid som inklusionskriterium en lägre siffra. Mellan 10 och 18 procent hade amputerats efter ett år, mortaliteten inom samma period var mellan 6 och 16 procent. Studierna bedömdes alla ha medelhögt bevisvärde utom TOPAS fas II-studien som gavs högt bevisvärde.

En Cochrane-översikt av Kessel och Berridge undersökte om olika infusionsstekniker vid perifer artärtrombolys skiljde sig åt i behandlingsresultat [3]. Man fann sex RCT varav fyra hade fler än 50 patienter. Endast en av dessa bedömdes ha högt bevisvärde i vår granskning [8]. Konklusionen i Cochrane-översikten var att intraarteriell trombolys var bättre än intravenös och att kateterspetsen bör placeras inne i trombosen. Detta överensstämmer med dagens svenska praxis. Ingen skillnad kunde påvisas mellan högdos- och lågdostrombolys vad gällde frekvens öppetstående kärl eller amputation inom 30 dagar. Mortaliteten varierade från 0–16 procent oberoende av infusionsteknik. (I den enda artikeln vi bedömde ha medelhögt bevisvärde var mortaliteten i de två grupperna 8 respektive 9 procent). Cochrane-översikten noterade också att endast noggrant



Figur 5.4.1 Urval av studier av akut benischemi för granskning.

genomförda, stora multicenterstudier kan förväntas påvisa eventuella resultatsskillnader mellan olika trombolytregimer.

Jämförelse mellan öppen och endovaskulär teknik

Sju av de nio studier som selekterats jämförde öppen och endovaskulär behandling av akut benischemi. Rochester-studien, Ouriel och medarbetare [18], fann att överlevnaden ett år efter behandling var bättre efter trombolyt pga mer frekventa hjärt-lungkomplikationer i anslutning till öppen revaskularisering. Man fann ingen skillnad i amputationsfrekvens och endast en måttligt ökad kostnad för trombolytalternativet.

Den större upplagda STILE-studien har genererat tre publikationer åren 1994–1996 [10–12]. Den första artikeln redovisade sex månaders uppföljning av nästan 400 patienter av de ett tusen man planerat inkludera [10]. Studien avbröts i förtid då man vid interimanalys fann signifikant fler ”composite clinical outcome”, dvs död + amputation + kvarstående ischemi, vid trombolyt. Dessa händelser inträffade i 61,7 procent av trombolytfallen mot 36,1 procent efter öppen revaskularisering. Skillnaden berodde dock på kvarstående ischemi. Det fanns ingen skillnad i amputation eller död. I en subgruppsanalys fann man att patienter som hade ischemi med en duration kortare än 14 dagar hade en bättre amputationsfri överlevnad och kortare vårdtid efter trombolyt. Hos patienter med mer kronisk ischemi var dock öppen revaskularisering både mer effektiv och säkrare. Konklusionen blev att trombolyt var bäst vid ischemi <14 dagar men öppen revaskularisering skulle väljas om ischemin förelegat mer än 14 dagar.

I två separata artiklar redovisas STILE-studiens ettårsresultat, en för ockluderade bypass-grafter, en för ocklusion av nativ artär. Ockluderade grafter med ischemi i högst 14 dagar hade lägre amputationsfrekvens efter trombolyt men det fanns inte någon skillnad jämfört med öppen revaskularisering om ischemin varat längre. Öppen revaskularisering vid ockluderad nativ artär hade lägre amputationsfrekvens än trombolyt, särskilt vid femoropopliteal ocklusion, diabetes eller grav ischemi. Ettårsöverlevnaden var densamma i båda grupperna.

TOPAS-studierna undersökte patienter med benischemi som varat högst 14 dagar [8,17,18]. I fas 1-studien undersöktes tre olika doser av rUK (recombinant urokinase) mot öppen revaskularisering och man fann att mellandosen på 4 000 IU/minut var säker och effektiv. Jämfört med öppen revaskularisering fann man ingen skillnad, varken vad gällde amputation eller överlevnad efter ett år. I en fas 2-studie randomiserades 544 patienter till trombolys alternativt öppen revaskularisering. Efter ett år var amputationsfri överlevnad 65 procent i trombolysgruppen, jämfört med 69,9 procent i den grupp som opererades öppet. Större blödningar var dock vanligare i trombolysgruppen, 12,5 mot 5,5 procent ($p = 0,005$). I trombolysgruppen förekom också fyra intrakraniella blödningar varav en ledde till döden.

En tredje artikel från gruppen kring TOPAS-studien presenterade olika riskfaktors betydelse för behandlingsresultaten. Amputationsfri överlevnad var bättre för ”vita” och yngre patienter och sämre för de som hade sjukdom i centrala nervsystemet, tumörsjukdom, hjärtsvikt eller undervikt. Hudförändringar och vilovärk var också dåliga tecken. Dessa faktorer var lika prediktiva vare sig patienten behandlades med öppen revaskularisering eller trombolys. Ocklusionslängd var dock av betydelse. Hinder på över 30 cm hade bättre resultat efter trombolys medan öppen revaskularisering var bättre vid hinder under 30 cm längd.

En systematisk granskning, inklusive metaanalys, identifierade också de ovan beskrivna studierna [13]. Den konkluderade att det inte fanns vetenskapligt underlag för att rutinmässigt rekommendera trombolys vid akut benischemi. Dock noterades att subgruppsanalyser talade för att trombolys kunde vara att föredra vid akut ocklusion av inopererade grafter och när ischemin varat kortare tid än 14 dagar.

En Cochrane-analys av öppen revaskularisering jämfört med trombolys vid akut benischemi [2], identifierade fem RCT, de fyra ovan nämnda samt en svensk med endast 20 patienter. Man fann ingen skillnad mellan öppen revaskularisering och trombolys vad gällde amputation eller överlevnad efter ett år. Möjligen hade trombolys en ökad risk för fortsatt benischemi och för blödningskomplikationer, inklusive stroke.

Särskilda problem

Emboli kontra trombos

De olika orsakerna till akut benischemi (trombos i nativ artär, emboli, graftockklusion) spelar en undanskymd roll i de granskade studierna. Kliniskt kan det vara omöjligt att skilja trombos från emboli. Rochesterstudien inkluderade 15 procent embolier och fann ingen resultatskillnad efter 30 dagar men en bättre överlevnad efter ett år för de patienter som trombolyserats för emboli. TOPAS-studierna inkluderade också 15 procent patienter med emboli men redovisar ingen resultatskillnad. STILE studerade explicit icke-emboliska ocklusioner. Braithwaite och medarbetare inkluderade 22,5 procent embolier [6], Swischuk och medarbetares lilla studie 16 procent [7]. Inte heller de fann någon skillnad i behandlingsresultat mellan emboli och trombos. Detta är inte i överensstämmelse med den gängse kliniska uppfattningen att emboli i en relativt frisk artär borde kunna behandlas med bättre resultat än trombos i ett höggradigt arteriosklerotiskt kärl.

Ischemisk skada – tid och ischemigrad

Den ischemiska skadan är en effekt av ischemigrad och duration. Både ischemigrad och ischemins varaktighet borde därför ha betydelse för behandlingsresultaten, ju allvarligare ischemi desto sämre resultat. De granskade studierna har dessvärre olika selektionskriterier vilket försvårar jämförelse. Rochesterstudien inkluderade patienter med symptom högst sju dagar, TOPAS-studierna 14 dagar, Braithwaite upp till 30 dagar och STILE ända upp till sex månader. Eftersom de studerar eventuella skillnader mellan olika behandlingar – öppen revaskularisering mot trombolys eller olika trombolysregimer mot varandra – noteras ischemigrad och symptomduration framför allt för att fastställa de olika gruppernas jämförbarhet.

STILE-studien finner dock i en *post hoc*-analys att ischemitiden, dikotomiserad kring 14 dagar är av betydelse. Patienter med symptom kortare tid än 14 dagar hade bättre resultat av trombolys medan öppen revaskularisering var bättre för de med symptom längre tid än 14 dagar.

I den separata riskfaktoranalysen i TOPAS-studien ingick symptomduration och ischemigrad uttryckt som ischemiska hudförändringar

och vilovärk. Amputationsfri överlevnad efter ett år var inte relaterat till symtomduration – möjligen pga att ischemitiden i genomsnitt låg på fyra dygn och inte översteg sju, dvs patienterna utgjordes av en tämligen homogen grupp. Klinisk ischemigrad var dock höggradigt prediktiv för utfallet. Ischemiska hudförändringar innebar 58,3 procent gott resultat efter ett år, normal eller enbart blek hud var förenligt med 72,8 procent gott utfall. Vilovärk innebar 62,9 procent amputationsfri ettårsöverlevnad, avsaknad av vilovärk 80,1 procent.

Armischemi

Flera studier i det primära urvalet inkluderar en varierande proportion, upp till 25 procent, av patienter med armischemi. Eftersom akut, icke-traumatisk, armischemi framför allt utgörs av embolisering med mycket ringa risk för amputation och/eller död blir sådana studier vilseledande vad gäller benischemi.

Övrigt

Flera frågor har medvetet inte undersökts i denna granskning. En är om kontrollerad reperfusion i anslutning till revaskularisering kan förbättra behandlingsresultaten. Det finns för närvarande endast experimentella studier och okontrollerade undersökningar av denna teknik. Andra tekniker som inte granskats pga för få studier är trombosaspiration och behandling med mekanisk rotationskateter.

Livskvalitet vid akut benischemi

De flesta studier av livskvalitet vid benischemi tycks gälla kroniska besvär, framför allt claudicatio men även kritisk ischemi har studerats. Inga studier av livskvalitet vid akut ischemi har kunnat identifieras. Ett tillstånd av akut svår extremitetssmärta med hot om amputation och förtida död måste dock anses representera en försämring av den enskilde patientens livskvalitet. En framgångsrik behandling innebär också en betydande förhöjning av densamma.

Hälsoekonomiska studier av akut benischemi

Ouriel och medarbetares ekonomiska beräkningar på basen av Rochester-studien konkluderade att trombolys och kirurgi kostade ungefär lika mycket, 22 171 amerikanska dollar i sjukhuskostnader för trombolys mot 19 775 för kirurgi [9]. Braithwaite och medarbetares arbete kom till samma slutsats. De värderade den totala kostnaden för att försöka rädda ett ben till 3 230 brittiska pund för trombolys mot 3 429 för öppen revaskularisering [14].

Patel och medarbetare grundade en Markov-analys på TOPAS-studiens ettårsresultat [15]. Livstidskostnaden i den modellen blev 76 000 amerikanska dollar för trombolys och 57 000 för öppen revaskularisering. Den höga kostnaden för trombolys orsakades av hög kostnad för läkemedel, kostnader för kompletterande behandling efter lyckad trombolys och av kostnader på längre sikt för de patienter som amputerades efter misslyckad trombolys.

Sammanfattning – primär frågeställning

Den primära frågeställningen, om öppen eller endovaskulär revaskularisering (trombolys) minskar risken för amputation vid akut ischemi, kan inte i strikt mening besvaras eftersom ingen studie har någon obehandlad kontrollgrupp. Möjligen bör frågeställningen också preciseras till om behandling kan öka amputationsfri överlevnad vid akut ischemi. Det utfallsmåttet torde vara av större intresse för en patient med akut ischemi eftersom risken att avlida i anslutning till akut benischemi är minst lika hög som amputationsrisken.

Under antagandet att akut ischemi obehandlad i hög frekvens för med sig amputation och/eller död kan man dock hävda att det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag (Evidensstyrka 2) för att aktiv behandling av akut benischemi kan vara förenlig med en amputationsfri överlevnad efter ett år mellan 65 och 80 procent [9,11].

Sammanfattning – sekundära frågeställningar

1. Riskerna för allvarliga komplikationer är påtagliga i anslutning till behandling för akut benischemi. Amputation är ingen egentlig komplikation utan snarare resultatet av icke framgångsrik behandling av extremiteten. Inom 30 dagar har 3–12 procent amputerats och efter ett år 10–30 procent. Hjärtkomplikationer uppträder inte sällan hos dessa åldriga och kärlsjuka patienter. Inom 30 dagar avlider 4–11 procent, inom ett år 6–42 procent [8,10,12,13].
2. Post hoc-analysen i STILE-studien visar att durationen av ischemin har prognostisk betydelse. Patienter med ischemi under 14 dagar hade där bättre resultat med trombolys medan öppen revaskularisering var bättre för ischemi som varat längre. Kliniskt mer höggradig ischemi var i TOPAS-studien förenat med lägre amputationsfri ettårsöverlevnad.

Den ökade mortalitetsrisken vid öppen revaskularisering som påvisades i den tidiga Rochester-studien, och också ses för embolier i Swed-vasc, verifieras inte i de större randomiserade studierna. Det är alltså inte säkerställt att trombolys är förenat med lägre mortalitet än öppen revaskularisering vid akut benischemi.
3. Kliniskt kan man särskilja emboli, trombos och graftockklusion som tre olika orsaker till akut benischemi. Några större resultatskillnader mellan dessa tre grupper har inte säkerställts.
4. De olika metoderna för endovaskulär behandling av akut benischemi skiljer sig inte åt i resultat. Givet att trombolysmedlet ges intraarteriellt i trombosen har man inte kunnat visa några avgörande skillnader i utfallsmåtten beroende på dos, behandlingsintensitet eller preparat.

Table 5.4.1 The comparison of the effect of thrombolysis versus surgery in patients with acute peripheral arterial ischemia in lower extremities.

| Author Year Reference Country | Study design and time period | Population Number start/end Male Female Age | Classification of ischaemia | Interven- tion | Interventional details |
|--|--|---|--|--|--|
| Ouriel et al 1994 [16] USA | RCT, single centre August 1989 April 1992 | 114 Male: 54 Mean age: 69 years Female: 60 Mean age: 71 years | Limb-threate- ning ischaemia <7 days, 9% upper extremity | Urokinase thrombo- lysis vs operative intervention | Upper extremity: 10 patients Aortailiac alone: 9 patients Femoropopliteal alone: 46 patients Aortailiac + femoropopliteal: 2 patients Femoropopliteal + tibial: 45 patients All segments: 2 patients |
| The STILE trial 1994 [10] 31 centers in USA and Canada | RCT multi- centre Time period not given | 393 Male: 268 Female: 124 Mean age: 65.2 years | Non-embolic arterial or graft occlusion, <6 months native artery 268, bypass graft 124 | Urokinase, rt-PA or surgery | Not given |

| Primary and secondary outcome measures | Drop out and lost to follow-up | Follow-up | Outcome and results | Adverse events | Study quality and relevance |
|---|--|---|---|---|--|
| Comments | | | | | |
| <p>Primary: Limb salvage and survival</p> <p>Secondary: Complications, length of initial hospital study, cost, need for later care</p> | <p>Drop out: 1 (pre-treatment death)</p> <p>Lost to follow-up: 0</p> | <p>Thrombolysis mean 20.5 months.</p> <p>Surgery mean 17.6 months</p> | <p>Primary outcome: 12 months eventfree survival, 75% (95% CI 64.3–86.6) after thrombolysis, 52% (95% CI 39.6–65.6) after surgery</p> <p>Secondary outcome: Cardiopulmonary complications: Thrombolysis 16% (95% CI 6.3–25.3), surgery 49% (95% CI 36.1–62.1)</p> | <p>Fatal cerebral haemorrhage in 1 patient after thrombolysis</p> | <p>Medium</p> <p>12 months limb salvage: 82% in both groups.</p> <p>12 months survival: 84% after thrombolysis, 58% after surgery</p> |
| <p>Primary: CCO</p> <p>Secondary: Clinical outcome, need for surgery, amputation-free survival, early patency rate differences UK/rt-PA</p> | <p>Drop out: 36 patients withdrawn</p> <p>Lost to follow-up: 1</p> | <p>30 days, 6 months</p> | <p>Primary outcome: CCO at 30 days: Surgery 36.1% (95% CI 28.3–44), thrombolysis 61.7% (95% CI 55.6–67.8)</p> <p>Secondary outcome: 6 months amputation-free survival: 82.9% after thrombolysis, 82.3% after surgery</p> | <p>Thrombolysis: 28% technical failure</p> | <p>Medium</p> <p>Study stopped at interim analysis because of surgery having significant less of CCO (mainly ongoing ischaemia), 36.1% vs 61.7%</p> <p>177 patients were eligible but not randomised</p> |

The table continues on the next page

Table 5.4.1 *continued*

| Author Year Reference Country | Study design and time period | Population Number start/end Male Female Age | Classification of ischaemia | Interven- tion | Interventional details |
|---|---|--|---|--|--|
| Comerota et al 1996 [11] 31 centers in USA and Canada | RCT multi- centre Time period not given | 124 Male: 84 Female: 40 Mean age: 66.5 years | Occluded bypass grafts, 46 autogenous, 78 prosthetic | Urokinase, rt-PA or surgery | Not given |
| Ouriel et al 1996 [17] USA | RCT multi- centre February 1993 August 1993—at 79 centers | 213 Male: 151 Female: 62 Mean age: rUK groups 66.2 ± 1.9 years 62.2 ± 1.8 years 62.5 ± 1.8 years Surgery 66.5 ± 1.8 years | Acute lower limb ischaemia <14 days | 3 different doses of rUK (2 000, 4 000 and 6 000 IU/ min) (155 patients) Surgery (58 patients) | “Infringuinal occlusions were more common than suprainguinal” |

| Primary and secondary outcome measures | Drop out and lost to follow-up | Follow-up | Outcome and results | Adverse events | Study quality and relevance | Comments |
|---|---------------------------------------|------------------|--|---|------------------------------------|--|
| <p>Primary: CCO</p> <p>Secondary: Clinical outcome, need for surgery, amputation-free survival, early patency rate differences UK/rt-PA</p> | Not given | 30 days, 1 year | <p>Primary outcome: CCO at 30 days: Surgery: 74%, thrombolysis: 77%</p> <p>Thrombolysis/surgery: 1 year amputation: 18/30% ns Mortality: 6/0% ns</p> | Thrombolysis: 39% technical failure | Medium | Part of the STILE trial |
| <p>Primary: Amputation-free survival</p> | 13 patients withdrawn | 1 year | <p>Primary outcome: 12 months amputation-free survival:</p> <p>rUK 4 000 IU/min: $74.6 \pm 6.1\%$ Surgery: $64.5 \pm 6.3\%$ ns</p> <p>Survival rates thrombolysis: $86.1 \pm 4.9\%$ Surgery: $84.3 \pm 4.8\%$ ns</p> | Intracranial haemorrhage in 3 of the patients who received thrombolysis | Medium | TOPAS trial phase I in-hospital: Thrombolysis/surgery Amputation: 9.6/1.7% Mortality: 3.8/5.2% |

The table continues on the next page

Table 5.4.1 *continued*

| Author Year Reference Country | Study design and time period | Population Number start/end Male Female Age | Classification of ischaemia | Interven- tion | Interventional details |
|---|--|---|--|---|---|
| Weaver et al 1996 [12] 31 centers in USA and Canada | RCT multi- center 31 centers Time period not given | 237 Male: 160 (68%) Female: 77 (32%) Mean age: 66 years | Lower extremi- ty native artery occlusion <6 months | rt-PA: 84 patients. UK: 66 patients Surgery: 87 patients | Iliac-common femoral artery occlusion: 69 patients Femoral or super- ficial femoral- popliteal: 168 patients |
| Braithwaite et al 1997 [6] United Kingdom | RCT mul- ticenter in 3 hospitals Time period not given | 100 Male: 63 Mean age: 70 years Female: 32 Mean age: 73 years | Acute leg ischaemia <30 days, 54 auto- genous and 39 prosthetic grafts | High-dose rt-PA vs low- dose rt-PA | Suprainguinal: 3 patients Infrainguinal: 90 patients |

| Primary and secondary outcome measures | Drop out and lost to follow-up | Follow-up | Outcome and results | Adverse events | Study quality and relevance | Comments |
|---|--|---------------------------|---|--|------------------------------------|---|
| <p>Primary: CCO</p> <p>Secondary: Clinical outcome, need for surgery, amputation-free survival, early patency rate differences UK/rt-PA</p> | <p>Drop out: Not given</p> <p>Lost to follow-up: Not given</p> | 30 days, 6 months, 1 year | <p>Primary outcome: CCO at 1 year: Surgery 49.4%, thrombolysis 71.3%</p> <p>1 years amputation-free survival: thrombolysis 82%, surgery 85.1%</p> <p>Secondary outcome: 30-day amputation: Thrombolysis 2.7%, surgery 0% ns</p> <p>Mortality: Thrombolysis 4%, surgery 8% ns</p> <p>1 year amputation: Thrombolysis 10%, surgery 0%</p> | Thrombolysis 22%, Technical failure | Medium | <p>STILE trial, native arteries.</p> <p>No differences in 1 year survival. Surgery preferred in femoral-popliteal occlusion, diabetics or critical ischaemia</p> <p>183 patients were eligible but not randomised</p> |
| <p>Primary: Limb salvage</p> <p>Secondary: Duration of infusion</p> | 7 patients withdrawn | 30 days | <p>Primary outcome: 30-day limb salvage High-dose: 79.6% Low-dose: 84% (p=0.58)</p> <p>Secondary outcome: Mean duration: High-dose 4.0 hours (range 0.25–46) Low-dose 20 hours (range 2–46)</p> | <p>30 days amputation 12.2–4.1% ns</p> <p>30 days mortality 8.2–11.4% ns</p> <p>3 patients in each group had major haemorrhage, 1 stroke</p> | Medium | <p>Underpowered to show clinical difference between groups.</p> <p>Significant shorter duration of infusion for high-dose – mean 4 hours vs mean 20 hours for low-dose (p<0.0001)</p> |

The table continues on the next page

Table 5.4.1 *continued*

| Author Year Reference Country | Study design and time period | Population Number start/end Male Female Age | Classification of ischaemia | Interven- tion | Interventional details |
|--|---|---|--|--|---|
| Ouriel et al 1998 [18] USA | RCT multi- center 113 North American and Euro- pean sites September 1993 Decem- ber 1994 | 544 Male: 362 Mean age: 64.9 years Female: 192 Mean age: 64.5 years | Acute lower extremity arte- rial occlusion <14 days | Catheter- directed intraarteriel- rUK 4 000 IU/min vs surgery (thrombec- tomy or bypass) | Suprainguinal 25%, infrainguinal 75% |
| Ouriel et al 1998 [8] 113 centers in USA | RCT multi- center 113 North American and Euro- pean sites September 1993 December 1994 | 544 Male: 362 Mean age: 64.9 years Female: 192 Mean age: 64.5 years | Acute lower extremity arte- rial occlusion <14 days | rUK 4 000 IU/min vs surgery | Suprainguinal 25%, infrainguinal 75% |

| Primary and secondary outcome measures | Drop out and lost to follow-up | Follow-up | Outcome and results | Adverse events | Study quality and relevance |
|--|--|------------------|---|---|---|
| | | | | | Comments |
| Primary: Effects predictive of amputation-free survival | Drop out: Not given Lost to follow-up: Not given | 1 year | Primary outcome: 2 demographic factors – white, younger age 4 comorbidities – CNS-disease, malignancy, heart failure, low weight 2 severity of disease – skin status, rest pain | Not reported | High Riskfactor analysis of TOPAS II trial data |
| Primary: Amputation-free survival at 6 months Secondary: 1: 6 months surgery-free survival (rUK group) 2: Amputation-free survival at 1 year 3: Degree of clot lysis 4: Increase in ABI 5. Adverse effect rates | Drop out: Lost to follow-up: 33/544 not given randomised treatment | 6 months, 1 year | Primary outcome: 6 months amputation-free survival: rUK: 71.8% Surgery: 74.8% ns Secondary outcome: 1: 59.7% 2: 15/13.1% ns 3: 79.7% 4: ns 5: Major haemorrhage 12.5/5.5% (p=0.005), amputation 12.2–12.9%, mortality (6 months) 16.0–12.3% | Intracranial haemorrhage in 4 patients (1.6%) in the urokinase group. There were no episodes of intracranial haemorrhage in the surgery group | High TOPAS trial phase II Thrombolysis 12/256 technical failure |

The table continues on the next page

Table 5.4.1 *continued*

| Author Year Reference Country | Study design and time period | Population Number start/end Male Female Age | Classification of ischaemia | Interven- tion | Interventional details |
|--|--|--|--|-------------------------------|--|
| Swischuk et al 2001 [7] USA | Retrospec- tive single center January 1999 to Novem- ber 1999 | 70 Male: 35 Female: 35 Mean age: 66.4 years | Native artery (32) and bypass graft (42) occlu- sion <31 days in 97% | Catheter- directed rtPA | Aorto-iliac 18%, infrainguinal 62%, multilevel 20% |

ABI = Anklebrachialindex; CCO = Composite clinical outcome; CI = Confidence interval; CNS = Central nervous system; ns = Not significant; RCT = Randomised controlled trial; rt-PA = Recombinant tissue plasminogen activator; rUK = Recombinant urokinase; tPA = Tissue plasminogen activator; UK = Urokinase

| Primary and secondary outcome measures | Drop out and lost to follow-up | Follow-up | Outcome and results | Adverse events | Study quality and relevance Comments |
|---|---------------------------------------|------------------|--|--|---|
| <p>Primary: 30 days amputation-free survival</p> <p>Secondary: Complication rates</p> | Drop out: Lost to follow-up | 30 days | <p>Primary outcome: 30 days amputation-free survival: 93%</p> <p>Secondary outcome: Bleeding complications 47% (22 at puncture site, 7 remote, no cerebral), amputation 6% (4 patients), 1 death</p> | Major bleeding complications occurred in 33 (47%) patients | Medium |

Referenser

Förteckning/referenslista över exkluderade studier och studier med låga bevisvärden finns redovisade i Bilaga 1, www.sbu.se/benartar.

1. Barros Ds, Chant (Eds.) Emergency Vascular and Endovascular Surgical Practice. Hodder Arnold. London. 2005;116-9.
2. Berridge DC, Kessel D. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD002784. DOI: 10.1002/14651858.CD002784.
3. Kessel DO, Berridge DC. Infusion techniques for peripheral arterial thrombolysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD000985. DOI: 10.1002/14651858.CD000985.pub2.
4. Ljungman C, Holmberg L, Bergqvist D, Bergstrom R, Adami HO. Amputation risk and survival after embolectomy for acute arterial ischaemia. Time trends in a defined Swedish population. Eur J Vasc Endovasc Surg 1996;11:176-82.
5. Pemberton M, Varty K, Nydahl S, Bell PR. The surgical management of acute limb ischaemia due to native vessel occlusion. Eur J Vasc Endovasc Surg 1999;17:72-6.
6. Braithwaite BD, Buckenham TM, Galland RB, Heather BP, Earnshaw JJ. Prospective randomized trial of high-dose bolus versus low-dose tissue plasminogen activator infusion in the management of acute limb ischaemia. Thrombolysis Study Group. Br J Surg 1997;84:646-50.
7. Swischuk JL, Fox PF, Young K, Hussain S, Smouse B, Castaneda F, Brady TM. Transcatheter intraarterial infusion of rt-PA for acute lower limb ischemia: results and complications. J Vasc Interv Radiol 2001;12:423-30.
8. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. N Engl J Med 1998;338:1105-11.
9. Ouriel K, Kolassa M, DeWeese JA, Green RM. Economic implications of thrombolysis or operation as the initial treatment modality in acute peripheral arterial occlusion. Surgery 1995;118:810-4.
10. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. Ann Surg 1994;220:251-66; discussion 66-8.
11. Comerota AJ, Weaver FA, Hosking JD, Froehlich J, Folander H, Sussman B, Rosenfield K. Results of a prospective, randomized trial of surgery versus thrombolysis for occluded lower extremity bypass grafts. Am J Surg 1996;172:105-12.
12. Weaver FA, Comerota AJ, Youngblood M, Froehlich J, Hosking JD, Papanicolaou G. Surgical revascularization versus thrombolysis for nonembolic lower extremity native artery occlusions: results of a prospective randomized trial. The STILE Investigators. Surgery versus Thrombolysis for Ischemia of the Lower Extremity. J Vasc Surg 1996;24:513-21; discussion 21-3.

13. Palfreyman SJ, Booth A, Michaels JA. A systematic review of intra-arterial thrombolytic therapy for lower-limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:143-57.
14. Braithwaite BD, Jones L, Heather BP, Birch PA, Earnshaw JJ. Management cost of acute limb ischaemia. *Br J Surg* 1996;83:1390-3.
15. Patel ST, Haser PB, Bush HL, Jr, Kent KC. Is thrombolysis of lower extremity acute arterial occlusion cost-effective? *J Surg Res* 1999;83:106-12.
16. Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA, Green RM, Francis CW, Azodo MV, et al. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 1994;19:1021-30.
17. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. Thrombolysis or peripheral arterial surgery: phase I results. TOPAS Investigators. *J Vasc Surg* 1996;23:64-73; discussion 74-5.
18. Ouriel K, Veith FJ. Acute lower limb ischemia: determinants of outcome. *Surgery* 1998;124:336-41; discussion 41-2.

5.5 Sambandet mellan revaskularisering och amputation vid kronisk benartärsjukdom

Slutsats

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om ökad kärlkirurgisk aktivitet kan leda till ett minskat antal amputationer på befolkningsnivå.

Bakgrund

Syftet med kärlkirurgisk rekonstruktion av benets artärer hos patienter med kronisk kritisk ischemi är i första hand att undvika en hotande amputation. Ett ökat antal kärlingrepp – öppen och endovaskulär revaskularisering – borde då kunna resultera i ett minskat antal amputationer i befolkningen. Denna fråga har varit föremål för en rad studier under de senaste 15–20 åren utan att något konklusivt svar har kunnat ges.

Det finns inga randomiserade studier som undersökt frågan om kärlkirurgi leder till minskat antal amputationer på befolkningsnivå. Det tillgängliga kunskapsunderlaget utgörs av observationsstudier av varierande kvalitet. Förenklat kan man säga att man i USA har studerat problemet i administrativa databaser med stora befolkningsunderlag medan man i Europa vanligen utgått från kliniska, sjukhusbaserade eller geografiskt begränsade register.

En ofta citerad studie av Tunis och medarbetare från 1991 bidrog till att frågan kom upp på den vetenskapliga dagordningen [1]. Data från administrativa register i staten Maryland visade ökade antal angioplastiker och kärlkirurgiska ingrepp under perioden 1979–1989 utan att antalet amputationer minskade. Dataunderlaget medgav dock inte att ingrepp för kritisk ischemi särskiljdes och avsaknad av patientidentitet gjorde att man inte kunde ta hänsyn till eventuella multipla ingrepp hos samma patient. Studien har kritiserats för detta och annat av bl a Becker och medarbetare 1993 [2].

Systematisk litteraturgenomgång

Frågeställning

- Förhindrar kärlkirurgi amputationer?

Frågeställningen är emellertid mer komplicerad eftersom kärlingrepp i benets artärer kan göras av flera andra skäl än kritisk ischemi: claudicatio (som sällan innebär amputationshot), akut ischemi på emboli- eller trombosbasis, för popliteaneurysm och pga trauma. Amputation i sin tur kan också göras på patienter där kärlrekonstruktion inte är ett alternativ – ischemi hos icke-gångare, infektion, tumörsjukdom, trauma.

Särskilda metodproblem

I en ideal situation borde man alltså studera två väldefinierade, identiska populationer med patienter som har kritisk ischemi (som är tillgänglig för kärlingrepp) där den ena har tillgång till öppen och endovaskulär revaskularisering medan den andra inte har det. Antalet amputationer pga kärlsjukdom i de två grupperna skulle sedan kunna jämföras och en eventuell skillnad påvisas.

Den externa validiteten kräver alltså att man åtminstone kan ange att den undersökta populationen har kritisk ischemi. Helst borde den också vara undersökt av kärlkirurg för att avgöra eventuell rekonstruktionsmöjlighet.

Epidemiologiska studier utgår dessvärre ofta från kärlkirurgiska operationskoder/diagnoser, där ischemigrad inte kan utläsas. Öppen rekonstruktion nedom ljumske/distalt kan dock vara en markör för kritisk ischemi, medan angioplastik, särskilt suprainguinalt, kan vara en markör för claudicatio. Detta kan gälla i åtminstone 80–85 procent av fallen. Det hela kompliceras ytterligare av att många studier tar med angioplastik som infördes omkring 1980. Tekniken nyttjades initialt framför allt vid claudicatio, dvs borde inte ha någon större påverkan på incidensen av amputationer. Under senare år har dock endovaskulära tekniker använts också vid kritisk ischemi.

Amputationer identifierade i en databas är inte enbart de som är potentiellt påverkbara med kärlkirurgi; de görs även på patienter där kärlkirurgi inte är något alternativ (alltför avancerad arterioskleros/komplicerande sjukdom) eller där indikationen är t ex trauma, infektion eller tumör. Amputationsregister saknar vanligen sidosangivelse, varför man då inte kan fastställa om det är det kärlopererade benet som amputerats eller det andra. Kan man inte identifiera amputationsnivå saknas möjlighet att fastställa en eventuell positiv utveckling mot mer distala amputationer.

Få studier har tillgång till personnummer eller motsvarande, och man kan då inte ta hänsyn till att många kärlsjuka blir föremål för flera ingrepp, ibland först med angioplastik, sedan med öppen revaskularisering och ibland också med ”den sista kärlkirurgiska operationen” – amputation. I registerstudier där endast antalet ingrepp undersöks kan därför svårvärderade systematiska fel uppkomma.

Den interna validiteten kräver att undersökta kohorter är jämförbara, antingen man studerar olika geografiska områden eller om man undersöker incidenserna i samma område över tid. Förekomst av riskfaktorer för kärlsjukdom t ex diabetes, annan kärlsjukdom, rökning, läkemedelsbehandling bör därför redovisas. Sådant förändras också över tid vilket komplicerar jämförelser. Eftersom förloppet vid perifer kärlsjukdom kan sträcka sig över lång tid kan också kärlkirurgisk praxis under en period resultera i en motsvarande amputationsincidens under en senare period med en helt annan kärlkirurgisk praxis; denna tidsfaktor är svårvärderad.

Under senaste decenniet har också en betydligt bättre konservativ behandling av sår och gangrän (diabetesfotsår) reducerat incidensen av amputationer. Färre amputationer kan alltså bero på annat än framgångsrik kärlkirurgi.

Precision/power. Små studier från enstaka sjukhus och med kanske enbart något hundratal patienter kan förstås ge slumpartade resultat. Deras externa validitet kan också ifrågasättas. Vilken är för övrigt den minsta skillnad i amputationsincidens som är kliniskt intressant?

Resultat av litteratursökning

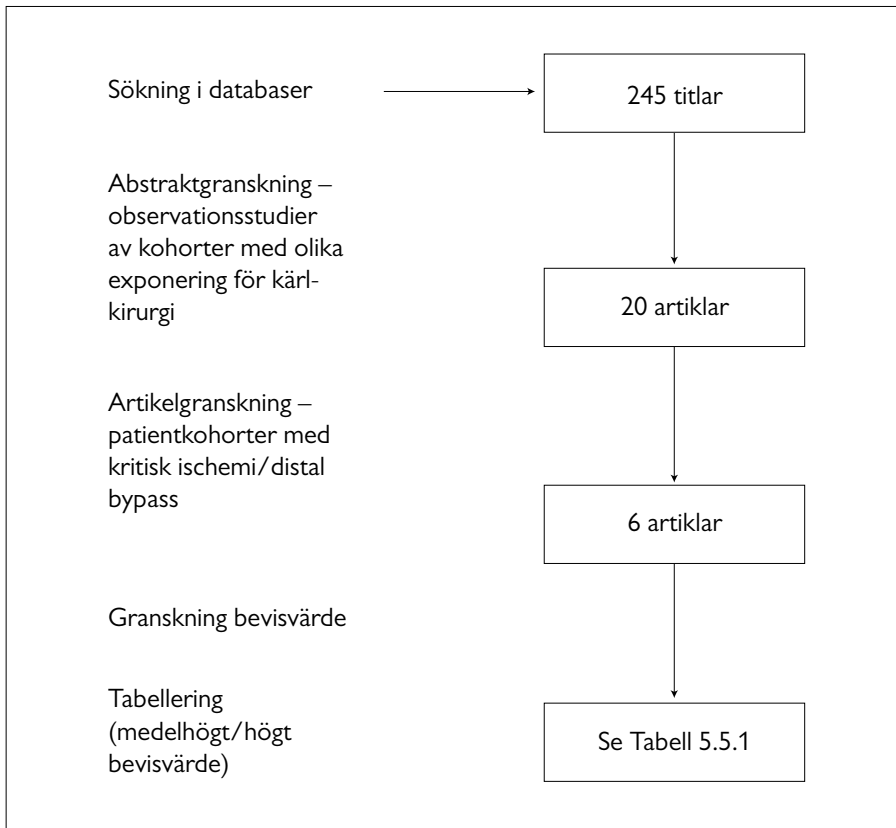
Vi genomförde en sökning i Medline efter populationsstudier som redovisade både kärlingrepp och amputationer. Den resulterade i 245 artiklar, varav 226 vid den primära sökningen i februari 2004, 15 vid en kompletterande sökning i maj 2005 samt ytterligare 4 studier som identifierades i referenslistor. (Ytterligare en kompletterande sökning enligt samma kriterier i juli 2006 gav 25 artiklar, ingen svarade dock mot nedanstående kriterier). I nästa steg valdes 20 artiklar av dessa (däribland Tunis och medarbetares), där abstrakt talade för att arbetet utgjordes av en observationsstudie av definierade kohorter med olika exponeringsgrad för kärlkirurgi. Endast sex av dessa artiklar särskilde dock patienter med kritisk ischemi/distal bypass och redovisade egna data (Figur 5.5.1).

Kvalitetsgranskningen av dessa sex studier gav lågt bevisvärde för fem, medelhögt för en.

Beskrivning av studier och resultat

Den enda artikeln med medelhögt bevisvärde jämförde två fyraårsperioder i en väldefinierad befolkning om 125 000 invånare [3]. Utförda kärloperationer och amputationer identifierades i fyra olika register, både lokala och nationella, varför antalet ingrepp torde ligga mycket nära det verkliga. Under den första perioden utfördes 114 primära amputationer och 155 kärlingrepp för ischemi med amputationshot, under den andra 79 primära amputationer och 210 kärlingrepp. Skillnaderna var statistiskt signifikanta. Man fann ingen skillnad i total överlevnad. I jämförelsen kontrollerades för kön, ålder och diabetes men inte för hjärt-, njur- eller cerebrovaskulär sjukdom, eller tidigare kärlkirurgi. Ökad kärlkirurgisk aktivitet ökade proportionen, räddade extremiteter och minskade andelen amputerade (Tabell 5.5.1).

De övriga fem artiklarna visade motstridiga resultat [4–8]. Tre fann att kärlkirurgi inte samvarierade med färre amputationer, en fann ett samband och en fann ett samband för patienter äldre än 80 år.



Figur 5.5.1 Urval av studier av kärlkirurgi och amputationer i befolkningen för granskning.

Sammanfattning

De sex selekterade arbetena kom till olika slutsatser i frågan om kärlkirurgi förebygger amputationer. Av fem studier med lågt bevisvärde svarade tre nej på frågan om kärlkirurgi förhindrar amputationer och två svarade ja. En studie fann att amputationer minskade hos patienter över 80 år. Den enda artikeln med medelhögt bevisvärde fann att ett ökat antal kärlkirurgiska ingrepp för kritisk benischemi samvarierade med ett minskat antal amputationer i en väldefinierad befolkning. Detta utgör dock ett otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra frågan, därtill krävs flera studier med bättre bevisvärde.

Table 5.5.1 *Effects of vascular surgery on amputation rates and mortality.*

| Author Year Reference Country | Study design and time period | Population Number Male Female Age | Classification of ischaemia | Intervention | Inter- ventional details |
|--|---|--|--|--|---|
| Karlström et al 1997 [3] Sweden | Cohort study 1985–1988 1989–1992 | 367 amputees, 1 080 vascular procedures; Population of 125 000. Gender not given | Limb-threatening ischaemia in 323 and 483 respectively in patients at risk (any vascular procedures or primary amputation) | Lower limb amputation, vascular reconstruction | Not specified |

CI = Confidence interval

| Primary and secondary outcome measures | Drop out and lost to follow-up | Follow-up | Outcome procedures | Adverse events | Study quality and relevance Comments |
|---|---------------------------------------|------------------|--|-----------------------|--|
| <p>Primary: Rates of vascular procedures and amputations</p> <p>Secondary: Survival</p> | Insignificant numbers | 4 years | <p>Primary: Vascular procedures for limb-threatening ischemia 155 vs 210 155/269=57.6% (95% CI 51.7–63.5) vs 210/289=72.7% (95% CI 67.5–77.8). Primary amputations 114 vs 79 114/269=42.4% (95% CI 36.5–48.3) vs 79/289=27.3% (95% CI 22.2–32.5). Both differences statistical significant</p> | Not studied | <p>Medium</p> <p>Controlled for age, sex and diabetes, not for cardiac, cerebrovascular or renal disease, nor for previous vascular procedures</p> |

Referenser

Förteckning/referenslista över exkluderade studier och studier med låga bevisvärden finns redovisade i Bilaga 1, www.sbu.se/benartar.

1. Tunis SR, Bass EB, Steinberg EP. The use of angioplasty, bypass surgery, and amputation in the management of peripheral vascular disease. *N Engl J Med* 1991;325:556-62.
2. Becker GJ, Ferguson JG, Bakal CW, Kinnison ML, McLean GK, Pentecost MJ, et al. Angioplasty, bypass surgery, and amputation for lower extremity peripheral arterial disease in Maryland: a closer look. *Radiology* 1993;186:635-8.
3. Karlström L, Bergqvist D. Effects of vascular surgery on amputation rates and mortality. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:273-83.
4. Variations of rates of vascular surgical procedures for chronic critical limb ischaemia and lower limb amputation rates in western Swedish counties. The Westcoast Vascular Surgeons (WVS) Study Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:310-4.
5. Eskelinen E, Luther M, Eskelinen A, Lepantalo M. Infrapopliteal bypass reduces amputation incidence in elderly patients: a population-based study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:65-8.
6. Hallett JW jr, Byrne J, Gayari MM, Ilstrup DM, Jacobsen SJ, Gray DT. Impact of arterial surgery and balloon angioplasty on amputation: a population-based study of 1155 procedures between 1973 and 1992. *J Vasc Surg* 1997;26:353.
7. Holdsworth RJ, Paterson HM. Trends in provision of distal arterial reconstruction in Scotland 1989-1999. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:123-9.
8. Luther M, Kantonen I, Lepantalo M, Salenius J. Arterial intervention and reduction in amputation for chronic critical leg ischaemia. *Br J Surg* 2000;87:454-8.

5.6 Adjuvant farmakabehandling i anslutning till revaskularisering

Slutsatser

- Trombocytblockad ökar andelen öppetstående bypassrekonstruktioner nedanför lumsknivå (Evidensstyrka 3).
- Behandling med vitamin K-antagonist förefaller inte vara bättre än trombocytblockad avseende öppetstående rekonstruktion (Evidensstyrka 3).
- Blödningskomplikationer förekommer i högre frekvens vid behandling med vitamin K-antagonist än vid trombocytblockad (Evidensstyrka 2).

Bakgrund

Rationalen bakom att kontrollera hemostasmekanismen vid kärlkirurgi är att dels åderförkalkningssjukdomen *per se* leder till en ökad trombosbenägenhet, dels att patienter som blir föremål för intervention, oavsett om det sker öppet eller endovaskulärt, har en benägenhet att trombotisera sin intervention då prohemostatiska faktorer exponeras vid interventionen. Genom att farmakologiskt modulera hemostasen kan det postuleras att revaskulariseringen hålls öppen på ett fördelaktigt sätt och under en längre tid, vilket skulle leda till minskande symtom hos patienten med extremitetsischemi. Detta måste vägas mot de potentiella blödningskomplikationer, vilket alltid är den inneboende risken i samband med att farmakologiskt minska hemostasen.

Det har på goda grunder föreslagits att den sjukliga ombildning av intiman, så kallad neointima, intimal hyperplasi, pseudointima eller restenos, som kan ses efter både öppen och endovaskulär intervention bl a är förknippad med hemostasen och därför skulle kunna modifieras/reduceras vid modulering av hemostasen.

Principiellt kan farmakologisk modulering av hemostasen uppnås via två mekanismer; dels den som primärt påverkar blodplättarna – trombocytblockad; dels den som påverkar hemostasens koagulationsproteiner – antikoagulation. Dessa två principiellt olika mekanismer kan understundom och i varierande grad påverka varandra.

Resultat av litteratursökningen

Vid den primära litteratursökningen återfanns tre systematiska översikter från Cochrane Collaboration publicerade mellan åren 2003 och 2005 vilka berör de aktuella frågeställningarna;

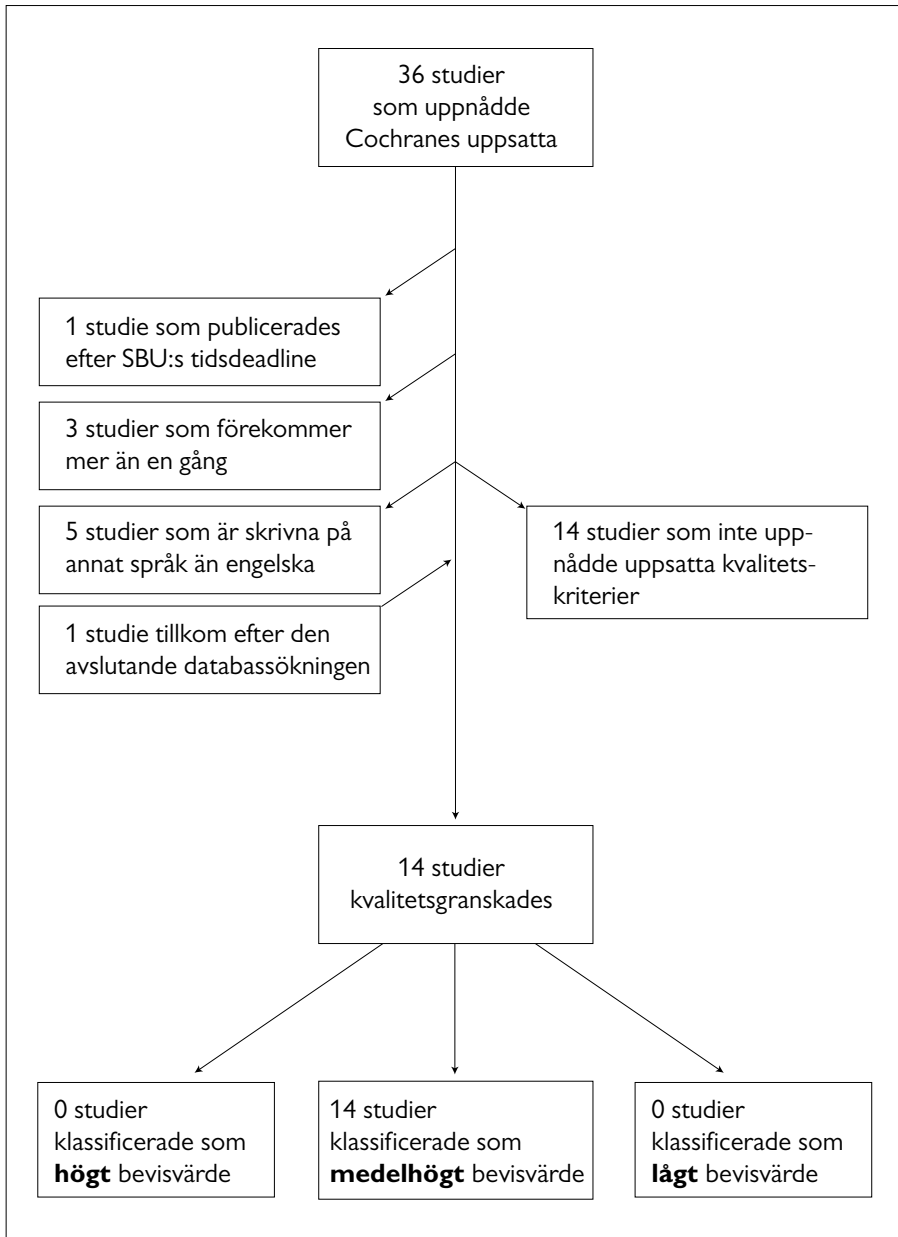
1. Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery [1].
2. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery [2].
3. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment [3].

Cochrane-översikternas sökstrategier accepterades. Uppdaterad litteratursökning för att identifiera eventuella nytillkomna studier utfördes enligt samma sökstrategi.

De identifierade studierna, som utgjorde utvärderingsgrunden för Cochrane-översikterna, granskades i enlighet med våra uppsatta kvalitetskriterier: $n > 50$ patienter, uppföljningstid > 6 månader. Vidare bedömdes extern och intern validitet samt studiens precision med stöd av granskningsmallar (se Bilaga 2, www.sbu.se/benartar). De identifierade studierna klassificerades därefter i högt, medelhögt och lågt bevisvärde.

Beskrivning av studier och resultat

Figur 5.6.1 visar flödesschemat för granskningen. Fjorton artiklar uppfyllde uppsatta kvalitetskriterier för inklusion. Studiernas kvalitet och kliniska relevans klassificerades därefter i högt, medelhögt och lågt bevisvärde. Någon studie med högt bevisvärde identifierades inte, inte



Figur 5.6.1 Flödesschema för granskningen av studier som inkluderats i tidigare publicerade Cochrane-översikter.

heller några med lågt bevisvärde. Studierna med medelhögt bevisvärde är tabellerade (Tabell 5.6.1).

Det totala antalet patienter i dessa 14 studier var drygt 5 900, medianantalet patienter per studie var 426 (range: 53–2 690). De sex studierna som utfördes dubbelblint omfattade totalt 1 553 patienter, medianantalet var 258 (range: 53–549). Övriga studier var öppna randomiserade kontrollerade studier. Data till studierna insamlades under perioden 1979–1999, insamlingsperioden i hälften av studierna var före år 1987 (i tre av studierna angavs inte insamlingsperioden). Åttiofem procent av studierna kom från Europa, den resterande delen från Nordamerika.

Kort sammanfattning av resultaten i de enskilda studierna:

Om trombocytblockad vid öppen och endovaskulär intervention

1. Becquemins och medarbetare visade att tiklopidin signifikant förbättrade resultaten vid bypass-kirurgi med ven utan större komplikationsrisk jämfört med placebo i en patientpopulation där majoriteten hade kronisk kritisk ischemi [4].
2. McCollum och medarbetare påvisade att kombinationen ASA med dipyramidol jämfört med placebo inte förbättrade öppetstående vid bypass-kirurgi med ven i en patientpopulation vars majoritet led av kronisk kritisk ischemi. Blödningsbiverkningarna var inte högre i gruppen som behandlades aktivt [5].
3. Donaldson och medarbetare visade att kombinationen ASA med dipyramidol signifikant förbättrade resultaten efter bypass-kirurgi med syntetgraft jämfört med placebo hos patienter med invalidiserande claudicatio [6].
4. Goldman och medarbetare konkluderade att kombinationen ASA med dipyramidol jämfört med placebo signifikant reducerade trombosfrekvensen i syntetgraft hos patienter med till största delen kronisk kritisk ischemi [7].
5. Ranke och medarbetare visade att lågdos ASA var likvärdigt med högdos ASA i en studie angående restenos efter endovaskulär revascularisering hos framför allt patienter med claudicatio [8]. Den högre

dosen ASA medförde signifikant fler patienter med gastrointestinala symtom.

6. Minar och medarbetare [9] visade i en studie med samma patientkategori, effektmått och behandlingsstrategi som Ranke och medarbetare [8] mycket likartade resultat.

Studierna 1–5 är genomförda med randomiserad dubbelblind design.

Om antikoagulation vid öppen intervention

7. Arfvidsson och medarbetare visade att behandling med vitamin K-antagonist inte förbättrade resultaten vid infrainguinal kirurgi jämfört med ingen behandling hos en kohort med huvudsakligen kronisk kritisk ischemi. En väsentlig andel fick dock sjukhuskrävande blödning som komplikation [10].
8. Kretschmer och medarbetare visade att behandling med vitamin K-antagonist signifikant förbättrade resultatet jämfört med ingen behandling vid bypass-kirurgi med ven hos en grupp patienter som till hälften bestod av claudicatiopatier, utan att en väsentlig andel fick allvarliga blödningar [11].
9. Jivegård och medarbetare kunde visa att patienter med kronisk kritisk ischemi inte hade någon fördel att bli behandlade med LMWH ("low molecular weight heparin") (3 månader) jämfört med placebo vid öppen kirurgi och att komplikationsprofilen var likvärdig [12].

Om jämförelse mellan trombocytblockad och antikoagulation vid öppen och endovaskulär intervention

10. The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group visade i en stor studie att behandling med vitamin K-antagonist i jämförelse med lågdos ASA inte förbättrade resultaten vid infrainguinal bypass-kirurgi hos en patientkohort där hälften led av kronisk kritisk ischemi. En ökad risk för blödning förelåg hos patienter med vitamin K-antagonistbehandlingen som skyddade mot ischemiska händelser. ASA gav färre blödningsepisoder [13].
11. Edmondson och medarbetare kom fram till att LMWH signifikant förbättrade resultaten jämfört med kombinationen ASA och dipyramidol vid infrainguinal bypass-kirurgi med varierande bypass-

material hos en patientkohort bestående till mer än hälften av patienter med claudicatio. Inga större blödningskomplikationer sågs i någondera behandlingsgrupp [14].

12. Sarac och medarbetare påvisade att vitamin K-antagonist i kombination med ASA-behandling signifikant förbättrade resultaten jämfört med endast ASA hos en patientpopulation som till största delen bestod av kroniskt kritiska ischemiker med dåliga förutsättningar för revaskularisering och med varierande venkvalitet. Någon postoperativ blödningskomplikationsskillnad förelåg inte [15].
13. Johnson och medarbetare studerade en patientkategori med ospecificerad andel claudicatiopatienter/kroniska ischemiker som behandlades med vitamin K-antagonist i kombination med ASA jämfört med endast ASA. Andelen öppetstående rekonstruktioner förbättrades inte på ven-bypasser men på syntet-bypasser av mindre kaliber förelåg skillnad. Kombinationsbehandlingen gav en signifikant ökad risk för blödning [16].
14. Schweizer och medarbetare visade att efter endovaskulär intervention med uttalad kärlväggsskada ingen skillnad förelåg avseende restenos mellan behandling med ofraktionerat heparin och lågmolekylärt heparin (båda grupperna erhöll samtidig ASA behandling) i en patientpopulation vars majoritet led av claudicatio. Inte heller någon skillnad i komplikationsfrekvens förelåg mellan grupperna [17].

Studierna 6–8 och 10–14 genomfördes med öppen randomiserad design och studie nummer 9 var av randomiserad dubbelblind design.

Diskussion

Ingen av de granskade studierna har högt bevisvärde och en väsentlig orsak är en genomgående otillräcklig extern och intern validitet samt ofta en tveksam precision.

Trots att det totala antalet patienter i hela materialet av granskade studier är förhållandevis stort (drygt 5 900) och att 1 553 patienter ingår i studier med dubbelblind randomiseringsdesign är det inte möjligt att

göra en konklusiv metaanalys, då både den externa och den interna validiteten samt precisionen är alltför variabel.

Ett annat väsentligt principiellt bekymmer är att det primära effektmåttet ofta är en surrogatvariabel, nämligen graftöverlevnad ("patency") och inte det korresponderande verkliga effektmåttet räddade ben ("limb salvage"). Vidare föreligger det en sammanblandning mellan olika varianter av effektmåttet graftöverlevnad. I vissa fall redovisas primärt öppetstående, i andra fall redovisas primärt assisterat öppetstående, alternativt sekundärt öppetstående, kumulativt öppetstående eller öppetstående vid uppföljningstidens slut, oberoende av åtgärder. I de endovaskulära studierna är objektivt verifierade surrogatvariabeln restenos effektmåttet för patienter med huvudsakligen claudicatio och inte det verkliga effektmåttet objektivt verifierad gångsträcka. Denna sammanblandning av surrogat- och verkliga effektmått samt heterogenitet i redovisningen av effektmåtten gör att tolkningen försvåras och vilar på lös grund.

Vidare skiljer man sällan patienter med de två kliniskt helt skilda patientpopulationerna med claudicatio intermittens och med kronisk kritisk ischemi. I många fall har man dragit slutsatser utifrån subanalyser från dessa respektive grupper, vilket är vetenskapligt tveksamt. Det finns bara en studie, den holländska BOA-studien, som har ett så stort antal ingående patienter (n = 2 650) i studien att en subgruppsanalys eventuellt skulle kunna godtas, dock föreligger (enligt nedan) andra metodologiska tveksamheter i denna studie [13].

Diskussionen om claudicatio *versus* kronisk kritisk ischemi gäller även för vilket typ av graftmaterial (autolog ven *versus* syntetgraft) som använts, skillnader i antalet öppetstående kärl (run-off) på underbenet vid femorodistal revaskularisering etc.

Ett bekymmer är också att de olika studiernas konklusioner skiljer sig åt vad gäller trombocytblockad som adjuvant terapi. Tre studier [4,6,7] samt subanalysen av data från BOA-studien [13] talade för medan en studie [5] talade mot att trombocytblockad var av godo. Vidare är de olika studierna inte helt jämförbara. Dels har man använt olika former och kombinationer av trombocytblockad, dels har man olika former av

bypass-material, dels har andelen patienter med claudicatio och kronisk kritisk ischemi varit olika. Sammantaget kan det dock inte anses fel att dessa patienter erhåller trombocytblockad som adjuvant terapi.

Frågan om dosstorlek av trombocythämmare undersöktes i två studier efter endovaskulär revaskularisering [8,9]. Båda dessa studier visar att en lägre dos (50–100 mg dagligen) ASA var tillfyllest. En högre dos (900–1 000 mg dagligen) var behäftad med påtagligt fler biverkningar och gav inte ett förbättrat resultat. I en metaanalys av blödningskomplikationer vid trombocytblockad vid olika tillstånd (ingår således inte i vår systematiska genomgång) fann man att ASA (<325 mg dagligen) hade lägsta blödningsfrekvensen jämfört med högre doser av ASA, klopidogrel och abcximab som gav en signifikant högre risk för blödning [18].

Även vad gäller antikoagulation (vitamin K-antagonister) vid revaskularisering föreligger olika resultat. Sålunda talade Arfvidsson och medarbetares studie emot förbättrade resultat medan Kretschmer och medarbetares talade för förbättrade resultat. Dessa studier är inte helt jämförbara då Arfvidsson studerade en kohort med huvudsakligen kronisk kritisk ischemi som öppet revaskulariserades på ett flertal olika sätt, medan Kretschmers patientmaterial till största delen bestod av claudicatiopatienter, som genomgick bypass-kirurgi med ven.

Även blödningskomplikationsfrekvensen var olika i studierna. Arfvidsson och medarbetare noterade att mer än var tionde patient fick en blödning som krävde sjukhusvård, vilket inte var fallet i Kretschmer och medarbetares studie. I BOA-studiens subgruppsanalys påvisades en positiv effekt på graftoklusion (primärt effektmått) på patienter som erhöll antivitamin K-behandling jämfört med ASA-behandling. Dock bör det poängteras att man inte noterade en parallell nedgång av amputationsfrekvensen (sekundärt effektmått), samt att endast hälften av patienterna som behandlades med vitamin K-antagonist nådde sitt terapeutiska målvärde för antikoagulationen. Två studier har utvärderat en mer aggressiv adjuvant farmakologisk behandling med kombinationen vitamin K-antagonist och ASA [15,16]. I den ena påvisades ett bättre resultat [15], vilket inte den andra kunde konfirmera [16].

Verkningsmekanismen för antikoagulation med hepariner är helt skild från den för vitamin K-antagonister och är behäftad med färre blödningskomplikationer. Endast en studie har jämfört resultaten för LMWH mot endast trombocytblockad [14]. Man påvisade ett signifikant bättre resultat först efter nio månader, men inte efter tre månader, som var behandlingstiden längd. Denna tidsaspekt är svårförklarad ur ett biologiskt perspektiv. Någon ökning av frekvensen allvarliga blödningsar sågs inte. Ofraktionerat heparin har jämförts med LMWH (båda kohorterna erhöll samtidig ASA-behandling), och man fann ingen skillnad i frekvensen restenos, eller komplikationer, efter endovaskulär revaskularisering [17].

Sammanfattning

Det föreligger inte något otvetydigt vetenskapligt underlag för att adjuvant farmakologisk modulering av hemostasen förbättrar resultaten vid revaskularisering för extremitetsischemi, möjligen med undantag för trombocytblockad vid bypass-kirurgi med syntetgraft. Viss evidens föreligger för att trombocytblockad ökar andelen öppetstående bypass rekonstruktioner nedanför ljumsknivå.

Vad gäller adjuvant antikoagulation efter intervention är resultaten alltför olika för att någon entydig konklusion ska kunna dragas, dock förefaller antikoagulation inte överlägset trombocytblockad.

Table 5.6.1 The effect of adjuvant anticoagulation therapy after open surgical and endovascular treatment for peripheral arterial disease (C = revascularisation only, I = revascularisation + adjuvant therapy).

| Author Year Reference | Study design Study period | Population Number Female Male Age | Classifi- cation of ischemia | Interven- tion | Revascularisa- tion details |
|------------------------------------|--|--|--|---|--|
| Becquemini et al 1997 [4] | Double blind RCT Multi- center 1989–1992 | I: 122 Mean age: 67.1 ± 0.8 years Female: 21% C: 121 Mean age: 67.7 ± 0.8 years Female: 34% | I: IC 27%, CLI 73% C: IC 22%, CLI 78% | I: Ticlopedine 250 mg twice daily C: Placebo twice daily for 2 years | All bypass, vein grafts Run-off similar in I & C Distal anastomot site: I: Below knee 54%, calf 46% C: Below knee 68%, calf 32% |
| McCollum et al 1991 [5] | Double blind RCT Multi- center 1984–1989 | I: 286 Mean age: 66.8 years Female: 24% C: 263 Mean age: 66.6 years Female: 34% | IC 40%, CLI 60% in total population. No differen- ce between group | I: Aspirin 300 mg + dipyridamole 150 mg twice daily C: Placebo twice daily continued indefinitely | All bypass, vein grafts Run-off similar in I & C Site distal anas- tomot not given. More above- knee bypass in placebo group |

| Primary and secondary outcome measures | Drop out & Lost to follow-up | Follow-up | Outcome and results | Adverse events | Study quality and relevance | Comments |
|--|---|------------------|--|--|------------------------------------|-------------------------------|
| <p>Primary outcome: Primary patency (presence of patent graft without any additional intervention)</p> <p>Secondary outcome: Secondary patency, mortality, cardiovascular events</p> | <p>Drop out: I: 26% C: 23%</p> <p>Lost to follow-up: 5%</p> | 2 years | <p>Primary outcome better for I</p> <p>Secondary: Secondary patency better and amputation rate lower for I. Patients alive with patent graft: I: 66.4% C: 51.2% (95% CI for differences between the two groups 2.9 to 27.4%)</p> | <p>More gastro-intestinal problems in group I</p> <p>Bleeding similar</p> | Medium | Limited data about compliance |
| <p>Primary outcome: Patency, primary and secondary</p> <p>Secondary outcome: Myocardial infarction and stroke</p> | <p>Drop out: 26% in both groups</p> <p>Lost to follow-up not stated</p> | Median 34 months | <p>Primary: No differences</p> <p>Secondary: More myocardial infarctions or stroke in C group (53 vs 35 events)</p> | <p>Bleeding complications (I: 6 vs C: 4%) and gastro-intestinal problems (I: 18 vs C: 15%) were similar in I and C</p> | Medium | |

The table continues on the next page

Table 5.6.1 *continued*

| Author Year Reference | Study design Study period | Population Number Female Male Age | Classifi- cation of ischemia | Interven- tion | Revascularisa- tion details |
|--------------------------------------|---|--|---|---|---|
| Donaldson 1985 [6] | Double blind RCT 1979–1981 | I: 33 Female: 18% C: 32 Female: 22% | All severe IC | I: Aspirin 330 mg + dipyridamole 75 mg 3 times daily C: Placebo 3 times daily for 12 months | All bypass, all Dacron grafts Distal anastomot site: I: Above knee 69%, below knee 31% C: Above knee 71%, below knee 29%. Run-off similar in I and C |
| Goldman et al 1984 [7] | Double blind RCT Study period not given | I: 22 Female: 27% C: 31 Female: 13% | I: IC 14%, CLI 86% C: IC 26%, CLI 76% | I: Aspirin 300 mg + dipyridamole 75 mg 3 times daily C: Placebo 3 times daily for 12 months | All bypass grafts: PTFE 70%, dacron 30% Distal anastomot site: I: Above knee 46%, below knee 54% C: Above knee 61%, below knee 39% Run-off not given |
| Ranke et al 1994 [8] | Double blind RCT 1986–1991 | I: 175 61 ± 12 years Female: 25% C: 184 62 ± 12 years Female: 28% | I: IC 85%, CLI 15% C: IC 92%, CLI 8% Stratified according to type and site of lesion | I: Aspirin 900 mg once daily C: Aspirin 50 mg once daily for 12 months Both groups a loading dose of 1 g | All angioplasty, no stents No data on run-off |

| Primary and secondary outcome measures | Drop out & Lost to follow-up | Follow-up | Outcome and results | Adverse events | Study quality and relevance | Comments |
|---|---|-----------------------------------|---|---|------------------------------------|-----------------|
| Primary and secondary outcome not specified Patency Walking distance ABI Adverse drug reactions | Drop out: 18% Lost to follow-up: 0% | 12 months | Less grafts occluded in intervention group. No differences in ABI and walking distance | Gastro-intestinal problems: 3 patients in group I. Myocardial infarction: 3 patients in group I | Medium | |
| Primary outcome: Patency | Drop out: 0% Lost to follow-up: 0% | 12 months | Better patency in intervention group | Gastro-intestinal problems: I: 9% C: 3% | Medium | |
| Primary outcome: Restenosis rate | Drop out: I: 45% C: 38% | 12 months (presented as medium 9) | Primary outcome: No difference with respect to restenosis rate. (Subgroup analysis better results in men) | 9 (5%) patients in group 1 had serious gastro-intestinal side effects compared to 2 patients in group C | Medium | |

The table continues on the next page

Table 5.6.1 *continued*

| Author Year Reference | Study design Study period | Population Number Female Male Age | Classifi- cation of ischemia | Interven- tion | Revascularisa- tion details |
|--------------------------------------|--|--|--|---|---|
| Minar et al 1995 [9] | Open RCT 1987–1989 | I: 107 Female: 43% C: 109 Female: 45% | I: IC 87%, CLI 13% C: IC 90%, CLI 10% | I: Aspirin 1 000 mg once daily C: Aspirin 100 mg once daily for 24 months | All angioplasty, no stents |
| Arfvidsson et al 1990 [10] | Open RCT 1981–1986 | I: 61 71 ± 1 years Female: 39% C: 55 73 ± 1 years Female: 35% | Total group: IC 21%, CLI 79% | I: Dicumarol (coumarin derivative, to receive simplastin level between 10–20%) C: No anti- coagulation | Open revascular, bypass: Above knee 34%, below knee 66% I: Vein graft 44%, synthetic 23%, TEA 33% C: Vein graft 40%, synthetic 34%, TEA 26% |
| Kretschmer et al 1992 [11] | Open RCT 1979–1988 | I: 66 62.5 ± 8.3 years Female: 21% C: 64 62.3 ± 8.9 years Female: 22% | I: IC 48%, CLI 52% C: IC 47%, CLI 53% | I: Phenpro- coumon Goal: 15–25% (quick test) 10–20% (hepato- quick) 5–12% (thrombo- test) C: Nothing | Open bypass, vein grafts I: Above knee 42%, below knee 58%. Run-off; 3 vessels 80%, 2 vessels 17%, 1 vessel 3% C: Above knee 44%, below knee 56%. Run-off; 3 vessels 77%, 2 vessels 19%, 1 vessel 5% |

| Primary and secondary outcome measures | Drop out & Lost to follow-up | Follow-up | Outcome and results | Adverse events | Study quality and relevance | Comments |
|---|--|-----------------------------------|--|--|------------------------------------|-----------------|
| Primary and secondary outcome not separated. Mortality Amputation Restenosis | Drop out: I: 28% C: 10% Lost to follow-up: 4% | 24 months | No difference. By intention-to-treat analysis, the cumulative patency rates at 24 months: I: 62.5% C: 62.6% | Discontinuation due to gastrointestinal side effects: I: 20 (19%) C: 4 (4%) | Medium | |
| Primary outcome: Patency Secondary outcome: Mortality, limb salvage | Drop out: I: 10% C: 4% Lost to follow-up: 0% | 12 months | Primary and secondary outcomes: The differences between the groups were not statistically significant. 1 year overall patency: I: 75 ± 6% C: 74 ± 6% | Bleeding complications requiring hospitalization occurred in 8 patients in I group (13%) | Medium | |
| Primary outcome: Primary patency, limb salvage Secondary outcome: Mortality | Lost to follow-up: 0% | I: 120 months C: 93 months | The medium duration of primary patency and limb salvage were significantly longer for treated patients than that for controls | Gastrointestinal bleeding 4.5% (1 lethal) | Medium | |

The table continues on the next page

Table 5.6.1 *continued*

| Author Year Reference | Study design Study period | Population Number Female Male Age | Classifi- cation of ischemia | Interven- tion | Revascularisa- tion details |
|--|--|--|--|--|---|
| Jivegård et al 2005 [12] | Double blind RCT multi- center Study period not given | I: 141 Age (SD): 73 (9) years Female: 45% C: 140 Age (SD): 74 (9) years Female: 45% | All IC | I: Dalteparin SC 5 000 units once daily for 3 months C: Placebo SC All patients were given 75 mg of ASA orally once daily | Not given in detail |
| The Dutch Bypass Oral Anticoa- gulants or Aspirin Study 2000 [13] | Double open RCT multi- center 1995–1998 | I: 1 326 Mean age (SD): 69 (10) Female: 35% C: 1 324 Mean age (SD): 69 (10) Female: 37% | I: IC 50%, CLI 50% C: IC 52%, CLI 48% | I: Oral anticoagulant (phenprocou- mumon or aceno- coumarol) INR range 3–4.5 C: Aspirin 80 mg once daily | Open bypass I: Above knee 45%, below knee 36%, calf 20%, vein grafts 59% C: Above knee 48%, below knee 32%, calf 20%, vein grafts 58% |

| Primary and secondary outcome measures | Drop out & Lost to follow-up | Follow-up | Outcome and results | Adverse events | Study quality and relevance | Comments |
|---|---|--------------------------|---|--|------------------------------------|-----------------|
| <p>Primary outcome: Primary patency</p> <p>Secondary outcome: Pain perception/ ulcer healing Cardiovascular events</p> | <p>Drop out: 1% Lost to follow-up: 5%</p> | <p>3 & 12 months</p> | <p>No in primary and secondary outcome. Primary patency rate at 3 months: I: 83% C: 80% ns At 1 year: I: 59% C: 59%</p> | <p>Adverse events were common in both groups, but there were no differences between the two groups</p> | <p>Medium</p> | |
| <p>Primary outcome: Graft occlusion rate</p> <p>Secondary outcome: Composite outcome of vascular death, myocardial infarction, stroke or amputation</p> | <p>Drop out: Not given Lost to follow-up: I: 1.2% C: 0.9%</p> | <p>21 months</p> | <p>Primary outcome: No difference (subgroup: vein graft: I better than C. non-venous graf: C better than I)</p> <p>Secondary outcome: Less cardiovascular events in I group</p> | <p>More major bleedings: I: 4.7% C: 5%</p> | <p>Medium</p> | |

The table continues on the next page

Table 5.6.1 *continued*

| Author Year Reference | Study design Study period | Population Number Female Male Age | Classifi- cation of ischemia | Interven- tion | Revascularisa- tion details |
|--------------------------------------|--|--|--|---|---|
| Edmondson et al 1994 [14] | Open RCT Study period not given | I: 94 Mean age (SD): 66.8 (9.2) years Female: 35% C: 106 Mean age (SD): 68.4 (9.6) years Female: 30% Patients were stratified accord- ing to indica- tion for surgery | I: IC 56%, CLI 44% C: IC 51%, CLI 49% | I: Dalteparin SC 2 500 units once daily for 3 months C: Aspirin 300 mg once daily + dipyri- damole 100 mg 3 times daily for 3 months | Open bypass I: Above knee 68%, below knee 28%, calf 4%, vein grafts 29%. Run-off; 3 vessels 51%, 2 vessels 25%, 1 vessel 20% C: Above knee 70%, below knee 27%, calf 3%, vein grafts 25%. Run-off; 3 vessels 49%, 2 vessels 29%, 1 vessel 20% |
| Sarac et al 1998 [15] | Open RCT 1993–1995 | I: 32 Mean age: 69.4 years Female: 19% C: 24 Mean age: 66.2 years Female: 25% | Total group IC 7%, CLI 93% | I: Warfarin INR range 2–3 + aspirin 325 mg once daily C: Aspirin 325 mg once daily | Open bypass, in situ vein grafts In total group: below knee 9%, calf 91% |

| Primary and secondary outcome measures | Drop out & Lost to follow-up | Follow-up | Outcome and results | Adverse events | Study quality and relevance | Comments |
|--|---|---|--|---|------------------------------------|-----------------|
| Primary outcome: Patency Secondary outcome: Mortality | Drop out: 7% Lost to follow-up: I: 3% C: 2% | Average follow-up: I: 10.7 months C: 10.3 months | Primary outcome: Better for I group. Graft patency survival at 6 months: I: 87% C: 72%. At 12 months: I: 72% C: 64%. Secondary outcome: No difference | Injection hematomas I group: 5.3% | Medium | |
| Primary outcome: Patency Secondary outcome: Mortality | Drop out: 12% Lost to follow-up: Not given | 36 months | Primary outcome: Better for I group. Secondary: No difference | No difference (major bleeding I: 13.5%, C: 11%) | Medium | |

The table continues on the next page

Table 5.6.1 *continued*

| Author Year Reference | Study design Study period | Population Number Female Male Age | Classifi- cation of ischemia | Interven- tion | Revascularisa- tion details |
|--------------------------------------|---|--|--|---|--|
| Johnson et al 2002 [16] | Open RCT multi- center 1991–1995 | I: N=418 Prosthetic bypass: 187 (age 63.4 ± 8.7 years) Vein bypass: 231 (age 65.6 ± 7.6 years) C: N=413 Prosthetic bypass: 186 (age 62.7 ± 8.0 years) Vein bypass: 227 (age 64.8 ± 7.9 years) >99% men | Not given in detail | I: Warfarin INR range 1.4–2.8 + aspirin 325 mg once daily C: Aspirin 325 mg once daily | Open bypass, vein grafts 55% |
| Schweizer et al 2001 [17] | Open RCT September 1996– January 1999 | I: 86 66 ± 12.3 Female: 50% C: 86 67 ± 11.8 Female: 43% | I: IC 73%, CLI 26% C: IC 71%, CLI 29% | I: Heparin SC for 7 days + aspirin 200 mg for 6 months once daily C: Nadro- parin SC for 7 days + aspi- rin 200 mg for 6 months once daily | Angioplasty in iliac or femoral arteries. No stents |

ABI = Anklebrachialindex; CI = Confidence interval; CNS = Central nervous system;
CLI = Critical limb ischemia; IC = Intermittent claudicatio; INR = International normalized
ratio; PTFE = Polytetrafluoroethylene; RCT = Randomised controlled trial; SC = Sub-
cutaneous; SD = Standard deviation; TEA = Thrombo-endarterectomy

| Primary and secondary outcome measures | Drop out & Lost to follow-up | Follow-up | Outcome and results | Adverse events | Study quality and relevance | Comments |
|---|--|------------------|--|--|------------------------------------|-----------------|
| <p>Primary outcome: Patency</p> <p>Secondary outcome: Mortality, amputation</p> | <p>Drop out: Not given</p> <p>Lost to follow-up: 3.4%</p> | Median | <p>Primary outcome: No difference (subgroup: 6 mm synthetic grafts better in I group)</p> <p>Secondary: Less mortality in C group: I: 31.8% C: 23.0% (RR 1.4; 95% CI 1.09 to 1.84)</p> | <p>Several lethal bleedings</p> <p>I: 6 patients</p> <p>C: 1 patient</p> | Medium | |
| <p>Primary outcome: Reduction of stenosis severity</p> <p>Secondary outcome: Fontaine's classification, ABI</p> | <p>Drop out: Not given</p> <p>Lost to follow-up: Not given</p> | 6 months | <p>Primary and secondary outcome: No difference (subgroup analysis less stenosis in C group)</p> | <p>Hematomas in total group 18%</p> | Medium | |

Referenser

1. Dörffler-Mally J, Büller H, Koopman M, Prins M. Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000536. DOI: 10.1002/14651858.CD000536.
2. Dörffler-Mally J, Büller H, Koopman M, Prins M. Antithrombotic agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD000535. DOI: 10.1002/14651858.CD000535.
3. Dörffler-Mally J, Büller H, Koopman M, Prins M. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD002071. DOI: 10.1002/14651858.CD002071.pub2.
4. Becquemain JP. Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. *Etude de la Ticlopidine apres Pontage Femoro-Poplite and the Association Universitaire de Recherche en Chirurgie. N Engl J Med* 1997;337:1726-31.
5. McCollum C, Alexander C, Kenchington G, Franks PJ, Greenhalgh R. Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypasses: a multicenter trial. *J Vasc Surg* 1991;13:150-61; discussion 61-2.
6. Donaldson D, Salter M, Kester R, Rajah S, Hall T, Sreeharan N, et al. The influence of platelet inhibition on the patency of femoro-popliteal Dacron bypass grafts. *Vascular Surgery* 1985;19:224-30.
7. Goldman M, McCollum C. A prospective randomized study to examine the effect of aspirin plus dipyridamole on the patency of prosthetic femoro-popliteal grafts. *Vascular Surgery* 1984;18:217-21.
8. Ranke C, Creutzig A, Luska G, Wagner HH, Galanski M, Bode-Boger S, et al. Controlled trial of high- versus low-dose aspirin treatment after percutaneous transluminal angioplasty in patients with peripheral vascular disease. *Clin Investig* 1994;72:673-80.
9. Minar E, Ahmadi A, Koppensteiner R, Maca T, Stumpflen A, Ugurluoglu A, Ehringer H. Comparison of effects of high-dose and low-dose aspirin on restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation* 1995;91:2167-73.
10. Arfvidsson B, Lundgren F, Drott C, Schersten T, Lundholm K. Influence of coumarin treatment on patency and limb salvage after peripheral arterial reconstructive surgery. *Am J Surg* 1990;159:556-60.
11. Kretschmer G, Herbst F, Prager M, Sautner T, Wenzl E, Berlakovich GA, et al. A decade of oral anticoagulant treatment to maintain autologous vein grafts for femoropopliteal atherosclerosis. *Arch Surg* 1992;127:1112-5.
12. Jivegård L, Drott C, Gelin J, Groth O, Hensater M, Jensen N, et al. Effects of three months of low molecular weight heparin (dalteparin) treatment after bypass

- surgery for lower limb ischemia – a randomised placebo-controlled double blind multicentre trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:190-8.
13. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000;355:346-51.
14. Edmondson RA, Cohen AT, Das SK, Wagner MB, Kakkar VV. Low-molecular weight heparin versus aspirin and dipyridamole after femoropopliteal bypass grafting. *Lancet* 1994;344:914-8.
15. Sarac TP, Huber TS, Back MR, Ozaki CK, Carlton LM, Flynn TC, Seeger JM. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. *J Vasc Surg* 1998;28:446-57.
16. Johnson WC, Williford WO. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2002;35:413-21.
17. Schweizer J, Muller A, Forkmann L, Hellner G, Kirch W. Potential use of a low-molecular-weight heparin to prevent restenosis in patients with extensive wall damage following peripheral angioplasty. *Angiology* 2001; 52:659-69.
18. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol* 2004;75:40-7.

5.7 Livskvalitet efter revaskularisering

Slutsats

- Såväl öppen som endovaskulär revaskularisering förbättrar livskvaliteten hos patienter med benartärsjukdom – såväl vid claudicatio intermittens som vid kronisk kritisk ischemi (Evidensstyrka 3).

Inledning

Tidigare forskning har visat att livskvaliteten hos patienter med symtomgivande benartärsjukdom är signifikant sämre jämfört med friska individer [1]. Smärta, nedsatt rörlighet samt känslomässig påverkan är faktorer som har störst betydelse för en sänkt livskvalitet hos dessa patienter. Sjukdomsgrad är också en faktor som har betydelse för den upplevda livskvaliteten, dvs ju svårare sjukdomsgrad desto mera nedsatt livskvalitet. Med svårare sjukdomsgrad följer också mer smärta, mer sömnproblem och mer nedsatt rörlighet.

Frågeställning

- Får patienter med claudicatio eller kronisk ischemi en förbättrad livskvalitet efter öppen eller endovaskulär revaskularisering?

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Sökning i Medline och Cinahl år 2004 identifierades initialt 22 artiklar. Efter primär granskning identifierades 16 studier som rörde livskvalitet vid öppen eller endovaskulär revaskularisering. Av dessa uppfyllde nio studier uppsatta kvalitetskriterier för inklusion, dvs de var originalstudier med minst 50 patienter och med minst 30 dagars uppföljning och man använde validerade livskvalitetsinstrument. Två studier bedömdes ha högt bevisvärde och sju hade medelhögt bevisvärde. Sju av artiklarna exkluderades, fem pga små patientgrupper [2–6] och två pga stort bortfall [7,8].

Beskrivning av studier och resultat

Chetter och medarbetare [9,10] samt Klevsgård och medarbetare [11,12] visade i sina studier att en cirkulatoriskt lyckad behandling leder till en omedelbar och relativt bestående förbättring av livskvaliteten ett år efter behandling. Livskvaliteten utvärderades med Nottingham Health Profile (NHP) och Outcome Short Form 36 (SF-36). Resultaten visade en signifikant förbättrad livskvalitet särskilt när det gäller smärta, sömn, rörlighet och möjligheter att upprätthålla hobbyer och fritidsintressen. Den största nyttan av en cirkulatoriskt lyckad behandling har patienter med claudicatio, medan patienter med kritisk ischemi däremot visade förbättringar inom områden som smärta, sömn och rörlighet. Trots en cirkulatoriskt misslyckad behandling så hade patienterna en förbättrad livskvalitet i aspekter som smärta, emotionella reaktioner och sömn [12]. Författarnas konklusion var att en cirkulatoriskt lyckad behandling leder till en förbättrad livskvalitet och att mätning av livskvalitet borde vara en faktor av betydelse vid prioritering till behandling.

Tetteroo och medarbetare jämförde i en randomiserad studie livskvaliteten (SF-36) hos patienter med claudicatio som genomgått PTA med primär eller selektiv stent [13]. Resultatet visade att livskvaliteten förbättrades signifikant efter behandling men studien visade ingen signifikant skillnad mellan de båda patientgrupperna två år efter behandling. Fysisk rörlighet och smärta var de dimensioner som förbättrades mest. Även Bosch och medarbetare visade i tre olika studier där man utgått från samma patientunderlag att livskvaliteten förbättrades i båda grupperna efter behandling [14–16]. Studiens syfte var dessutom att undersöka vilket livskvalitetsinstrument som var mest lämpligt till dessa patienter, men studien kunde inte påvisa någon skillnad. Författarnas konklusion var att en selektiv stent är ett bra behandlingsval vid claudicatio intermittens.

I en annan randomiserad studie beskriver Wolf och medarbetare hur livskvaliteten påverkas efter PTA eller bypass, två år efter behandling [17]. Livskvaliteten utvärderades med Sickness Impact Profile (SIP). Studien visade att livskvaliteten förbättrades en månad efter intervention, men det var ingen signifikant skillnad mellan patientgrupperna.

Författarnas konklusion var att båda interventionerna ger en förbättrad cirkulation och livskvalitet.

Taft och medarbetare visade i en randomiserade studie att livskvaliteten (SIP) var signifikant sämre hos patienter med claudicatio jämfört med friska kontroller före behandling [18]. Ett år efter PTA eller konservativ behandling förbättras livskvaliteten jämfört med kontrollgruppen eller de som behandlats konservativt. Författarnas slutsats var att en invasiv behandling är mer effektivt än fysisk träning.

Feinglass och medarbetare visade att patienter med claudicatio som behandlats med antingen bypass eller PTA hade en signifikant minskad smärta och förbättrad fysisk rörlighet jämfört med de patienter som behandlats konservativt [19]. I denna studie användes endast ett fåtal frågor i SF-36 som rörde fysisk rörlighet och smärta samt mätning av gångsträckan (WIQ).

Sammanfattning

Resultaten i studierna i vår granskning visade samstämmigt att öppen eller endovaskulär revaskularisering leder till en förbättrad livskvalitet vid claudicatio intermittens. Två av studierna inkluderade patienter med kritisk ischemi och kom fram till samma slutsats när det gällde dessa patienter [11,12]. Samtliga studier hade ett högt eller medelhögt bevisvärde och pekar i samma riktning – att behandlingen påverkar livskvaliteten i positiv riktning. Eftersom de övriga artiklarna har fokus på olika behandlingar så finns det ingen homogenitet i materialet, vilket gör att styrkan i detta vetenskapliga underlag inte kan ligga till grund för någon slutsats avseende vilken behandling som ger bäst livskvalitet. Ytterligare studier krävs för att få ett bättre underlag. Sammantaget visar denna granskning att livskvaliteten för dessa patienter påtagligt förbättras efter behandling och därför borde man i större utsträckning använda livskvalitet som ett effektmått vid handläggning och uppföljning (Swedvasc) av dessa patienter, och kanske också som en indikator för åtgärd.

Table 5.7.1 *Quality of life after treatment with PTA or open revascularisation.*

| Author Year Reference | Study design | Population Classification Female Male Age | Intervention Follow-up | Control | Effect measure |
|--------------------------------------|-------------------------|---|--|--|---|
| Tetteroo et al 1998 [13] | RCT | IC 143/136 Male: 102 Age: 59/60 years | Selective stent Before, 3, 12 and 24 months | Primary angio- plasty | SF-36 |
| Bosch et al 1999 [16] | RCT | IC 254 Male: 72% Age: 59 years | Selective stent Before, 1, 3, 12 and 24 months | Primary angio- plasty | SF-36 HUI EQ-5D |
| Bosch et al 2000 [15] | RCT | IC 254 Male: 72% Age: 59 years | Selective stent Before, 1, 3 and 12 months | Primary angio- plasty | EQ-5D HUI 3 SF-36 |
| Bosch et al 2002 [14] | RCT | IC 87/71 Male: 72% Age: 58 years | Selective stent Before, 1, 3 and 12 months | Primary angio- plasty | SF-36 HUI 2 HUI 3 |
| Wolf et al 1993 [17] | RCT | PAD 263/255 Gr I: 126 Gr II: 129 Male: 100% Age: 62/61 years | Bypass 1 month and 2, 4 years | PTA | SIP |
| Taft et al 2001 [18] | RCT | IC 228/171 53/61/57 Male: 66% Age: 67 years | Invasive therapy Before and 1 year | Supervised training vs non-treatment | SIP HAD MACL GHRI-CH LS QIQ-C30 Symptoms scale |

| Outcome and results | Significance | Study quality and relevance |
|--|---|--|
| All dimensions improved significantly after treatment | p<0.05 ns between groups | High |
| All dimensions improved significantly after treatment | p<0.05 ns between measures | Medium |
| Both HUI 3 and EQ-5D showed effect of treatment | p<0.01 ns between groups | Same study group as in Bosch et al 1999 [16] |
| All dimensions improved significantly after treatment | p<0.05 The gain in utilities was lowest when using SF-36 | Same study group as in Bosch et al 1999 [16] |
| Both treatment groups had sustained increases in quality of life | p<0.0001 ns between groups | High |
| Invasive therapy is more effective than supervised training | p<0.05 | Medium |

The table continues on the next page

Table 5.7.1 *continue*

| Author Year Reference | Study design | Population Classification Female Male Age | Intervention Follow-up | Control | Effect measure |
|--------------------------------------|--|---|---|--|--|
| Feinglass et al 2000 [19] | Pro- spec- tive study | IC 526 Gr: 60/44/145/ 277 years | Bypass vs PTA 19 months | Matched medical management vs medical management | SF-36, pain and physical function WIQ |
| Chetter et al 1998 [9] | Pro- spec- tive study | IC 117 Male: 78 Age: 67 years | PTA Before, 1, 3, 6 and 12 months | Age matched group | SF-36 EQ MWD Effect size |
| Chetter et al 1999 [10] | Pro- spec- tive study | IC 108 (grade 1: 4, grade 2: 82, grade 3: 22) Male: 74 Age: 67 years | Unilateral PTA of short-seg- ment stent Before, 1, 3 and 6 months | | SF-36 EQ VAS |
| Klevsgård et al 2000 [11] | Pro- spec- tive obser- vation study | IC and CLI 67/45 Control: 102 Male: 62 Age: 68/72/ 61 years | PTA, Bypass Before and 6 months | Healthy controls | NHP |

| Outcome and results | Significance | Study quality and relevance |
|---|---------------------|------------------------------------|
| Bypass and PTA maintained highly significant improvements in pain and physical function and walking distance | p<0.001 | Medium |
| Unilateral claudication undergoing PTA to a solitary iliac lesion had the best QoL benefit after 12 months | p<0.01 | Medium |
| Improvements in physical function, role physical, pain, vitality, social function and mental health at 6 months | p<0.01 p<0.05 | Medium |
| Improvements in all dimensions for IC and in pain, sleep and mobility for CLI at 6 months | p<0.01 p<0.01 | Medium |

The table continues on the next page

Table 5.7.1 *continue*

| Author Year Reference | Study design | Population Classification Female Male Age | Intervention Follow-up | Control | Effect measure |
|--------------------------------------|--|--|--|---------------------|---------------------------|
| Klevsgård et al 2001 [12] | Pro- spec- tive obser- vation study | IC and CLI Successful inter- vention: 97 IC: 55 Unsuccessful intervention: 49 IC: 29 Control: 102 | PTA, Bypass Successful or unsuccessful intervention Before, 6 and 12 months | Healthy controls | NHP Effect size |

CLI = Critical limb ischemia; GHRI-CH = General health rating index, Current health; HAD = Hospital anxiety and depression scale; HUI = Health utilities index; IC = Intermittent claudication; LS = Life satisfaction scale; MACL = Mood adjective check list; NHP = Nottingham health profile; PAD = Peripheral arterial occlusive disease; RCT = Randomised controlled trial; SIP = Sickness health profile; VAS = Visual analogue scale; QoL = Quality of life; QIQ-C30 = Global indices, extracted from EORTC QLQ-C30; WIQ = Walking Impairment Questionnaire

| Outcome and results | Significance | Study quality and relevance |
|---|--------------|-----------------------------|
| Successfull intervention for IC improvements in all dimension and for CLI in pain, sleep, mobility at 12 months. | p<0.001 | Medium |
| Unsuccessfull intervention for IC and CLI in pain at 12 months | p<0.001 | |
| | p<0.001 | |

Referenser

1. Klevs Gard R, Hallberg IR, Risberg B, Thomsen MB. Quality of life associated with varying degrees of chronic lower limb ischaemia: comparison with a healthy sample. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17:319-25.
2. Albers M, Fratezi AC, De Luccia N. Assessment of quality of life of patients with severe ischemia as a result of infringuinal arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 1992;16:54-9.
3. Currie IC, Wilson YG, Baird RN, Lamont PM. Treatment of intermittent claudication: the impact on quality of life. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;10:356-61.
4. Johnson BF, Singh S, Evans L, Drury R, Datta D, Beard JD. A prospective study of the effect of limb-threatening ischaemia and its surgical treatment on the quality of life. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:306-14.
5. Pell JP, Lee AJ. Impact of angioplasty and arterial reconstructive surgery on the quality of life of claudicants. The Scottish Vascular Audit Group. *Scott Med J* 1997;42:47-8.
6. Shechter M, Auslander G, Weinmann EE, Bass A. Quality of life and social support following distal arterial bypass in elderly patients. *Isr Med Assoc J* 2003;5:322-5.
7. Whyman MR, Fowkes FG, Kerracher EM, Gillespie IN, Lee AJ, Housley E, Ruckley CV. Randomised controlled trial of percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:167-72.
8. Whyman MR, Fowkes FG, Kerracher EM, Gillespie IN, Lee AJ, Housley E, Ruckley CV. Is intermittent claudication improved by percutaneous transluminal angioplasty? A randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 1997;26:551-7.
9. Chetter IC, Spark JI, Kent PJ, Berridge DC, Scott DJ, Kester RC. Percutaneous transluminal angioplasty for intermittent claudication: evidence on which to base the medicine. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;16:477-84.
10. Chetter IC, Spark JI, Scott DJ, Kester RC. Does angioplasty improve the quality of life for claudicants? A prospective study. *Ann Vasc Surg* 1999;13:93-103.
11. Klevs Gard R, Hallberg IR, Risberg B, Thomsen MB. The effects of successful intervention on quality of life in patients with varying degrees of lower-limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:238-45.
12. Klevs Gard R, Risberg BO, Thomsen MB, Hallberg IR. A 1-year follow-up quality of life study after hemodynamically successful or unsuccessful surgical revascularization of lower limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2001;33:114-22.
13. Tetteroo E, van der Graaf Y, Bosch JL, van Engelen AD, Hunink MG, Eikelboom BC, Mali WP. Randomised comparison of primary stent placement versus primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac-artery occlusive disease. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. *Lancet* 1998;351:1153-9.
14. Bosch JL, Halpern EF, Gazelle GS. Comparison of preference-based utili-

ties of the Short-Form 36 Health Survey and Health Utilities Index before and after treatment of patients with intermittent claudication. *Med Decis Making* 2002;22:403-9.

15. Bosch JL, Hunink MG. Comparison of the Health Utilities Index Mark 3 (HUI3) and the EuroQol EQ-5D in patients treated for intermittent claudication. *Qual Life Res* 2000;9:591-601.

16. Bosch JL, van der Graaf Y, Hunink MG. Health-related quality of life after angioplasty and stent placement in patients with iliac artery occlusive disease: results of a randomized controlled clinical trial. The Dutch Iliac Stent Trial Study Group. *Circulation* 1999;99:3155-60.

17. Wolf GL, Wilson SE, Cross AP, Deupree RH, Stason WB. Surgery or balloon angioplasty for peripheral vascu-

lar disease: a randomized clinical trial. Principal investigators and their Associates of Veterans Administration Cooperative Study Number 199. *J Vasc Interv Radiol* 1993;4:639-48.

18. Taft C, Karlsson J, Gelin J, Jivegard L, Sandstrom R, Arfvidsson B, et al. Treatment efficacy of intermittent claudication by invasive therapy, supervised physical exercise training compared to no treatment in unselected randomised patients II: one-year results of health-related quality of life. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;22:114-23.

19. Feinglass J, McCarthy WJ, Slavensky R, Manheim LM, Martin GJ. Functional status and walking ability after lower extremity bypass grafting or angioplasty for intermittent claudication: results from a prospective outcomes study. *J Vasc Surg* 2000;31:93-103.

5.8 Hälsoekonomiska aspekter rörande interventionsmetoder

Slutsats

- Perkutan transluminal angioplastik (PTA) med selektivt stentimplantat är en i jämförelse med studerade alternativ kostnads-effektiv behandlingsstrategi för patienter med claudicatio.

Bakgrund

Den tillämpade metodiken för sökning, granskning och bedömning av de hälsoekonomiska studierna redovisas i Kapitel 2. Den primära sökningen identifierade 235 abstrakt av hälsoekonomiska artiklar om diagnostik och/eller behandling av perifer ischemi. Genomgången av abstrakt resulterade i att 62 artiklar valdes ut för att granskas i fulltext. Av dessa rörde 20 interventionsmetoder.

Resultat

Genomgången av de 20 studierna utmynnade i att endast åtta bedömdes hålla tillräcklig kvalitet och samtidigt vara relevanta. Sammanfattningsvis kan alltså konstateras att tillgången på hälsoekonomiska utvärderingar rörande interventionsmetoder vid kronisk benartärsjukdom är mycket begränsad. I det följande sammanfattas de åtta inkluderade studiernas resultat.

I en modellanalys studerades den relativa nyttan och kostnadseffektiviteten av alternativa sätt att behandla patienter med claudicatio orsakad av stenosis i a iliaca [1]. Sex behandlingsstrategier studerades, bestående av initial intervention i form av primärt stentimplantat, perkutan transluminal angioplastik (PTA) eller PTA med sekundärt stentimplantat, samt vid behov sekundär intervention bestående av PTA med selektivt stentimplantat, upprepad PTA eller konservativ behandling utan ny revaskularisering. Data om potentiell riskreduktion, komplikationsfrekvenser, öppetstående kärl, livskvalitet och kostnader hämtades från en tidigare holländsk RCT och en metaanalys av kohortstudier. Analysen visade att PTA med selektivt stentimplantat var likvärdigt med primärt

stentimplantat vad gäller komplikationsfrekvens, öppetstående kärl och livskvalitet, och billigare än det senare behandlingsalternativet. Jämfört med enbart PTA gav alternativet PTA med selektivt stentimplantat bättre resultat beträffande öppetstående kärl och kvalitetsjusterad förväntad livslängd, och detta till en relativt liten merkostnad. Den så kallade inkrementella kostnadseffektivitetskvoten var mindre än 20 000 amerikanska dollar per QALY¹. Författarnas slutsats blev att PTA med selektivt stentimplantat är en kostnadseffektiv behandlingsstrategi för denna patientkategori.

I en senare artikel upprepades analysen ovan på amerikanska förhållanden, med den skillnaden att alternativet med primärt stentimplantat exkluderats [2]. Resultaten överensstämde med det från den tidigare studien, dvs behandlingsstrategin med PTA och selektivt stentimplantat visade sig bättre än enbart PTA. Den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten beräknades till 7 624–8 519 amerikanska dollar per QALY och slutsatsen blev att PTA med selektivt stentimplantat är en kostnadseffektiv behandlingsstrategi jämfört med enbart PTA för behandling av patienter med claudicatio i USA.

Fem behandlingsstrategier bestående av fysisk aktivitet (träningsprogram), PTA (med stentimplantat vid behov) och/eller bypass-kirurgi för tidigare obehandlad claudicatio jämfördes i en modellanalys [3]. Effektmåtten som användes var kvalitetsjusterade levnadsdagar, förväntade livstidskostnader och inkrementella kostnadseffektivitetskvoter. Jämfört med träningsprogram medförde revaskularisering (PTA eller bypass) 33–61 vunna kvalitetsjusterade levnadsdagar bland patienter utan tidigare hjärt-kärlsjukdom. De inkrementella kostnadseffektivitetskvoterna (ICER) jämfört med fysisk aktivitet var 38 000 amerikanska dollar per QALY för PTA och 311 000 amerikanska dollar per QALY med tillägg av bypass-kirurgi. Författarnas slutsats blev att den förväntade extra nyttan av bypass-kirurgi vid claudicatio är liten i relation till merkostnaden.

¹ QALY (quality adjusted life years, kvalitetsjusterade levnadsår) är ett vanligt förekommande effektmått i hälsoekonomiska utvärderingar. Det är ett sätt att väga samman förväntat antal vunna levnadsår till följd av en viss behandling med förväntad livskvalitet under dessa år (1 = full hälsa, 0 = död).

PTA, då sådan är möjlig, är effektivare än enbart fysisk aktivitet och merkostnaden i relation till den bättre effekten (ICER) ansågs rimlig.

Hunink och medarbetare utvärderade med hjälp av en modellanalys den relativa nyttan och kostnadseffektiviteten av revaskularisering med PTA respektive bypass-kirurgi vid femoropopliteal sjukdom [4]. Fem års öppetstående, kvalitetsjusterad förväntad livslängd, livstidskostnader och ICER var de huvudsakliga resultatmåten. Resultatet av analysen tyder på att PTA är den bästa initiala behandlingen för patienter med invaliderande claudicatio och femoropopliteal stenosis eller ocklusion, samt för dem som har kronisk kritisk ischemi och stenosis. Bypass-kirurgi bör enligt författarna väljas som initial behandling för patienter med kronisk kritisk ischemi och femoropopliteal ocklusion.

I en finländsk femårsuppföljning av de socioekonomiska konsekvenserna av kirurgisk behandling vid kronisk kritisk benischemi studerades 177 konsekutiva patienter som genomgick rekonstruktiv artärkirurgi eller amputation [5]. De resultatmått som användes var extra procedurer, behandlingsresurser och kostnader. För de patienter som genomgick rekonstruktiv behandling krävdes många nya interventioner pga graftproblem, nya symtom, etc. Genomsnittskostnaden för en rekonstruktion var 240 000 finska mark per patient och 70 000 finska mark per överlevnadsår, inklusive kostnader för senare amputationer. Motsvarande kostnader då patienten klarade sig utan amputation var 175 000 finska mark per patient och 47 000 finska mark per överlevnadsår. Högst var kostnaderna för de patienter som senare måste genomgå amputation, 313 000 finska mark per patient och 150 000 finska mark per överlevnadsår. För icke institutionsboende patienter ledde amputation till behandling på institution under mer än 20 procent av den återstående levnadstiden. För institutionsboende patienter medförde primär amputation endast kort sjukhusvistelse och därmed små extra kostnader. Slutsatsen blev att för potentiellt rörliga, självständigt boende patienter är behandlingsalternativen kostnadsmässigt likvärdiga. Amputation medförde emellertid högre kostnader per överlevnadsår. För institutionaliserade, orörliga patienter med kritisk benischemi är amputation ofta det enda möjliga alternativet, och det billigaste.

I en modellanalys analyserades kostnadseffektiviteten av orala antikoagulantia med aspirin för patienter som genomgått infrainguinal bypassoperation [6]. Kliniska resultat och uppgifter om komplikationsfri överlevnad insamlades från 2 650 patienter vid 77 centra som deltog i den holländska BOA-studien. Cirka hälften av patienterna hade kritisk ischemi. Sextio procent fick vengrafter och 20 procent fick femorokrurala grafter. En Markov-modell användes för att beräkna livskvalitet och kostnader för varje patient. Analysen visade inte på någon skillnad i sjukvårdskostnader, komplikationsfri överlevnad och kvalitetsjusterade levnadsår mellan de patienter som behandlats med aspirin och de som behandlats med vitamin K-antagonister. Merkostnaden för att följa upp patienterna som behandlades med antikoagulantia var begränsade och spelade ingen roll för valet av behandling.

Ouriel och medarbetare jämförde i en kostnadsanalys kopplad till en RCT de ekonomiska konsekvenserna av trombolys respektive kirurgisk intervention som initial behandling av patienter med akut ischemi som varat mindre än sju dagar [7]. Man fann ingen skillnad i genomsnittskostnad per patient mellan de två behandlingsalternativen. Andelen räddade ben var densamma, medan bättre resultat mätt i överlevnad uppnåddes för patienter som behandlats med trombolys. Slutsatsen blev att denna metod kan vara lämplig som första behandling för de patienter som kommer under behandling inom någon timme efter en akut inträffad perifer arteriell ocklusion.

Patel och medarbetare analyserade huruvida trombolysbehandling av akut arteriell ocklusion i nedre extremiteter är kostnadseffektiv i jämförelse med kirurgisk behandling [8]. Detta gjordes med hjälp av kliniska resultatdata från den så kallade TOPAS-studien (mortalitet: Trombolys = 20%, Kirurgi = 17%, amputation: Trombolys = 15%, Kirurgi = 13%, antal erforderliga extra interventioner: Trombolys = 544, Kirurgi = 439). Kostnadsdata hämtades från kostnadsredovisningssystemet vid New York Presbyterian Hospital. En Markov-modell användes för att beräkna kostnadseffektiviteten. Analysen visade att kirurgisk intervention för denna typ av sjukdom förlängde livet och var mindre kostnadskrävande i jämförelse med trombolys. Slutsatsen blev att initial kirurgisk behandling är kostnadseffektiv i jämförelse med trombolys.

Sammanfattning

Granskningen av tillgängliga hälsoekonomiska studier tyder på att perkutan transluminal angioplastik (PTA) med selektivt stentimplantat är en kostnadseffektiv behandlingsstrategi för patienter med claudicatio. Det vetenskapliga underlaget medger inga ytterligare slutsatser om de olika metodernas kostnadseffektivitet.

Table 5.8.1 Economic evaluation studies – intervention; peripheral vascular diseases.

| Author Year, reference Country | Study question and type/design | Patient population | Method |
|---|--|---|---|
| Bosch et al 1998 [1] The Netherlands | Cost-effectiveness of various interventions Model (Markov) CEA | Hypothetic cohort with IC due to iliac arterial disease | Six alternative treatment strategies Initially: – Primary ST – PTA – PTA + selective ST Secondary: – PTA + selective ST – Repeated PTA – Conservative treatment |
| Bosch et al 2000 [2] USA | Cost-effectiveness of various interventions Model (Markov) CEA | Hypothetic cohort with IC due to iliac arterial disease | Five alternative treatment strategies Initially: – PTA – PTA + select ST Secondary: – Repeated PTA – PTA + selected ST – Conservative treatment |
| De Vries et al 2002 [3] The Netherlands, USA | Cost-effectiveness of various interventions Model (Markov) CEA | Untreated IC 722 (USA) + 329 + 547 (NL) | Five treatment strategies: – EX – EX + PTA – EX + PTA/BP – PTA/EX – PTA/BP/EX |
| Hunink et al 1995 [4] The Netherlands | Cost-effectiveness of BP and PTA/BP Model (Markov) CEA | Hypothetic cohort of cronic femoropopliteal disease | PTA Bypass (BP) Combination PTA/BP |

| Outcome | Costs | Results | Study quality | Comments |
|---|--|---|----------------------|-----------------|
| Complications Patency QoL | Direct procedure costs, including patient-costs Primary ST: \$3 990 PTA: \$2 343 PTA + ST: \$3 033 | PTA + selected ST cost-effective treatment strategy ICER <\$20 000/QALY (PTA + ST vs PTA) | High | |
| Complications Patency QoL | Direct costs (including follow-up) PTA: \$2 106 (\$12 458) PTA + ST: \$2 926 (\$13 158) | PTA + selected ST cost-effective treatment strategy ICER=\$7 624–8 519 (PTA + ST vs PTA) | High | |
| Quality adjusted life days Expected lifetime cost ICER | Direct, including patient costs Life time costs | PTA more effective than EX alone ICER=\$38 000/QALY (PTA/EX vs EX) ICER=\$311 000/QALY (EX + PTA/BP vs PTA/ EX) | High | |
| 5 years patency Quality adjusted life expectancy Life time costs ICER | PTA: \$2 443–11 809 BP: \$9 331–33 367 | PTA preferred initial intervention in IC and femoral stenosis/occlusi- on, and in chronic CI and stenosis. BP preferred in chronic CI and femoral occlusion | High | |

The table continues on the next page

Table 5.8.1 *continued*

| Author Year, reference Country | Study question and type/design | Patient population | Method |
|---|--|--|---|
| Luther 1997 [5] Finland | 5 years follow-up of socio-economic consequences | 117 consecutive patients with chronic CI | Reconstructive arterial surgery Amputation |
| Oostenbrink et al 2001 [6] The Netherlands | Cost-effectiveness of oral AC vs aspirin RCT (BOA) CEA/Model (Markov) | 2 650 patients (77 centra) 50% with CI | Oral AC Aspirin (60% vein graft, 20% femoral bypass graft) |
| Ouriel et al 1995 [7] USA | Cost analysis of thrombo- lysis vs surgery RCT/CEA | 114 patients with acute ischemia <7 days | Urokinase (57) Surgery (57) |
| Patel et al 1999 [8] USA | Cost-effectiveness of thrombolysis vs surgery Model (Markov) based on RCT (TOPAS); CEA | Hypothetic cohort of patients with acute arterial occlusion in lower extremi- ties | Surgery Thrombolysis |

AC = Anticoagulants; Asp = Aspirin; BP = Bypass; BS = Bypass surgery; CI = Critical ischemia; CEA = Cost-effectiveness analysis; CUA = Cost-utility analysis; EX = Supervised exercise program; IC = Intermittent claudication; ICER = Incremental cost-effectiveness ratio;

| Outcome | Costs | Results | Study quality | Comments |
|--|---|--|-----------------------|-----------------|
| Extra procedures Visit/examination | Amputation: Patiens (institution) = 59 300 FIM Patiens (not institution) = 313 300 FIM Reconstruction: Successful = 174 800 FIM + Amputation = 401 500 FIM | Cost/year of survival higher after amputation. For patients in institutes amputation is often the only possible – and cheapest alternative | Acceptable quality | Cost analysis |
| QALYs Event-free years | Costs (21 mån): OAC \$6 875 Asp \$7 072 | No important difference in effects or costs Event-free survival: OAC: 1.10 years Asp: 1.09 years OALYs: OAC: 1.06 Asp: 1.05 | High | |
| Mortality Saved legs | Treatment (total) Urokinase: \$22 171 (\$40 823) Surgery: \$19 775 (\$41 930) | No differences in costs, but thrombolysis better with respect to mortality. Cost/LYS=\$3 980 resp \$7 489. Thrombolysis may be adequate initially for early treated patients | Acceptable quality | |
| QALYs Mortality Amputation frequency Extra intervent | Direct costs Life time costs Surgery: \$57 429 Thrombolysis: \$76 326 | Initial surgery treatment cost-effective as compa- red to thrombolysis Life expectancy: Surgery: 5.04 years Thrombolysis: 4.75 years | Acceptable quality | |

LYS = Life of years saved; PTA = Percutaneous transluminal angioplasty; QALY = Quality adjusted life years; QoL = Quality of Life; OAC = Oral anticoagulantia treatment; RCT = Randomised controlled trial; ST = Stent

Referenser

1. Bosch JL, Tetteroo E, Mali WP, Hunink MG. Iliac arterial occlusive disease: cost-effectiveness analysis of stent placement versus percutaneous transluminal angioplasty. Dutch Iliac Stent Trial Study Group. *Radiology* 1998;208:641-8.
2. Bosch JL, Haaring C, Meyerovitz MF, Cullen KA, Hunink MG. Cost-effectiveness of percutaneous treatment of iliac artery occlusive disease in the United States. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:517-21.
3. de Vries SO, Visser K, de Vries JA, Wong JB, Donaldson MC, Hunink MG. Intermittent claudication: cost-effectiveness of revascularization versus exercise therapy. *Radiology* 2002;222:25-36.
4. Hunink MG, Wong JB, Donaldson MC, Meyerovitz MF, de Vries J, Harrington DP. Revascularization for femoropopliteal disease. A decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 1995;274:165-71.
5. Luther M. Surgical treatment for chronic critical leg ischaemia: a 5 year follow-up of socioeconomic outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:452-9.
6. Oostenbrink JB, Tangelder MJ, Busschbach JJ, van Hout BA, Buskens E, Algra A, et al. Cost-effectiveness of oral anticoagulants versus aspirin in patients after infrainguinal bypass grafting surgery. *J Vasc Surg* 2001;34:254-62.
7. Ouriel K, Kolassa M, DeWeese JA, Green RM. Economic implications of thrombolysis or operation as the initial treatment modality in acute peripheral arterial occlusion. *Surgery* 1995;118:810-4.
8. Patel ST, Haser PB, Bush HL, Jr, Kent KC. Is thrombolysis of lower extremity acute arterial occlusion cost-effective? *J Surg Res* 1999;83:106-12.

5.9 Avslutande diskussion

Endast en mycket liten andel av de nästan 3 800 artiklar som våra sökningar fick fram kunde utgöra underlag för slutsatser angående revaskulerande åtgärder. De inledningsvis ställda fem frågorna kan därför endast delvis besvaras. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller, som bäst, måttligt starkt.

Trots det begränsade vetenskapliga underlaget kommer naturligtvis även fortsättningsvis flera tusen patienter med de olika formerna av benartärsjukdom varje år att komma i åtnjutande av aktiv öppen eller endovaskulär revaskularisering. Många av dem kommer att få lindring av sina besvär, förbättrad funktion eller bli helt besvärsfria. Några kommer att ha kvarstående eller förvärrade besvär. För några få kommer amputation bli nödvändig, några kommer att drabbas av komplikationer, kanske t o m avlida i förtid.

För framtida utvärdering av behandling, för kvalitetsutveckling och för observationella studier kan dock några enkla, standardiserade åtgärder och rutiner vara av stort värde. För det första bör vi konsekvent använda oss av *patientrelaterade resultatmått* utöver de medicinskt biologiska vi är vana att bokföra. Det är en självklarhet att en patient med benartärsjukdom undersöks med pulspalpation, ankelindex (ankeltryck mätt med doppler dividerat med armtrycket) och eventuellt duplexultraljud för att kartlägga om olika artäravsnitt är öppetstående.

Därutöver bör gångfunktionen för patienten med claudicatio värderas med registrering av gångsträcka pre- och postoperativt – det är ju den smärtbegränsade gångförmågan som är indikation för behandlingen. Patienten med kritisk ischemi plågas av värk och hotas av amputation – behandlingseffekten måste då värderas både med uppgift om benet kan behållas ("limb salvage") och om värken mätt med VAS minskas. I analogi med artikelgranskningen ovan är en uppföljningstid på sex månader ett minimikrav.

Vid akut ischemi är det kliniska problemet tvåfaldigt. Dels hotas patienten på samma sätt som patienten med kronisk kritisk ischemi av

amputation och plågas av smärta – resultatmåttén bör då vara desamma. Som ovan är en uppföljningstid på en månad rimlig. Dels är akut ischëmi i många fall ett uttryck för den annalkande döden, dvs benischëmin är inte en sjukdom i sig utan en yttring av organfunktionernas gradvisa avstannande. I sådana fall kan smärtstillning vara den medicinskt och humanitært riktiga behandlingen. Mortaliteten vid akut bensichëmi är i flera studier kanske 20 procent inom 30 dagar, dvs man opererar en del patienter man borde avstått ifrån. Proportionen avlidna inom 30 dagar blir då ett grovt mått på att man valt rätt patienter för aktiv behandling – är den hög har man behandlat för många i onödan.

Bortom de medicinskt biologiska och mer strikt kroppsliga resultatmåttén finns *begreppet livskvalitet*, det sammanvägda måttet av fysisk och psykisk funktion, välbefinnande och tillfredsställelse som är det yttersta målet för all sjukdomsbehandling. Valida och genomarbetade måttskalor har utarbetats och som forskningsinstrument lärt oss en hel del om hur patienter egentligen mår efter olika behandlingar. I sjukvårdens vardag är dessa enkätstudiemetoder dock ofta alltför arbetskrävande varför vi inom överskådlig tid får nöja oss med de enklare, konkreta biologiska och kliniska mätmetoderna. Man har dock vid några sjukhus i landet börjat pröva det kortfattade EuroQoL-formuläret i den kliniska vardagen.

Hälsoekonomiska studier undersöker resursåtgång, alternativa kostnader för att nå olika hälsomål, dvs kostnadseffektivitet för olika behandlingsmetoder i konkreta mätningar och i modellstudier. Antalet studier av god kvalitet vad gäller benartärsjukdom är begränsat, inte så många frågeställningar har belysts och resultaten kan ibland vara motstridiga. Fler studier är dock påkallade nu när allt mer kostsamma nya behandlingstekniker konkurrerar med de etablerade. Under vilka förhållanden är de endovaskulära metoderna att föredra framför den etablerade öppna kirurgin?

Avslutningsvis vill vi ange några kliniska frågeställningar kring de olika formerna av benartärsjukdom som vi anser vara angelägna att ytterligare studera.

Selektionen till aktiv behandling av akut ischemi bör förbättras. En ansats med hänsynstagande till olika grader av sviktande cirkulation är påkallad. Rutherfords kriterier bör i första hand prövas [1]. Vilka kriterier kan tänkas identifiera de patienter som har en rimlig chans att ha rimlig nytta av aktiv behandling? Hur skiljer vi dessa fyra från den femte som bör ges palliativt omhändertagande?

Randomiserade studier i multicenterform skulle också kunna organiseras inom landet för att besvara följande två frågor:

1. Vilken behandling är bäst vid claudicatio (definierad med viss gångsträcka, kanske också kärlanatom) – intervention (kirurgisk/endovaskulär) eller konservativ behandling (träning och ”bästa” medicinska behandling)?
2. Vilken behandling är bäst vid kritisk ischemi (preciserad vad gäller kritisk ischemi med och utan substansförlust) – intervention eller ”bästa” medicinska behandling (specifika farmaka kan vara aktuella)?

Svaren på dessa två frågor skulle kunna öka precisionen i nyttjandet av våra kostsamma och potentiellt riskfyllda metoder för behandling av benartärsjukdom.

Referenser

1. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J Vasc Surg* 1997;26: 517-38.

6. Etiska aspekter

Avsikten med detta kapitel är inte att ge en allmän bakgrund av medicinsk etik, inte heller att ge en läroboksmässig genomgång av medicinetiska principer. För en sådan genomgång och diskussion hänvisas till SBU:s allmänna riktlinjer samt till läroböcker i ämnet (t ex [1–3]).

Det torde vara en truism att konstatera att etiska frågeställningar är viktiga i handläggandet av patienter med benartärsjukdom – däri skiljer de sig inte från alla andra patienter som kommer i kontakt med sjukvård. Sökning i PubMed på olika kombinationer av benartärsjukdom och etik ger enstaka träffar (2–3) på artiklar som mestadels är utan relevans för våra frågeställningar i motsats till koronarsjukdom, stroke eller amputation och etik som ger mellan 40 och 200 träffar vardera. Detta förhållande visar klart på behov av forskning inom området. Patienterna med benartärsjukdom har flera gemensamma karakteristika som är viktiga att beakta ur ett medicinskt etiskt perspektiv vid val av behandlingsmetod. Det finns några övergripande faktorer som gör en etisk fokusering viktig för denna patientgrupp. Dessa faktorer är otillräckligt belysta i befintliga studier, och här finns således utmaningar för forskare med medicinetisk inriktning. Vissa av dessa karakteristika gör det viktigt att ta ställning till vilka och hur avancerade resurser patienter med en mycket begränsad återstående livslängd ska erbjudas.

1. *Ålder.* Den absoluta merparten av patienterna är betydligt över pensionsåldern. Detta tillsammans med en hög komorbiditet av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom till följd av generell åderförkalkning gör att de tillhör en svag grupp i samhället med förhållandevis begränsad förmåga att göra sig hörd och att utöva påtryckning på politiska och andra nivåer med ansvar för och makt över resurserna inom sjukvård och forskning. Dessa patienters intressen måste tillgodoses. Det är också viktigt att vara medveten om skillnaden mellan kronologisk och biologisk ålder, och där den senare kan ha avgörande betydelse för vilka terapeutiska insatser som kan vara rimliga med hänsyn till de risker och komplikationer som insat-

sen medför. Patienter med åderförkalkningssjukdom, som ju är orsaken till den helt avgörande andelen benartärsjukdomar, har oftast en biologisk ålder som överstiger den kronologiska.

2. *Prognos.* De flesta patienter med benartärsjukdom har en avsevärt kortare förväntad överlevnad jämfört med en jämnårig kontrollbefolkning, delvis pga ovan nämnda komorbiditet. Detta har diskuterats ovan och innebär att vissa grupper med t ex kritisk ischemi har en prognos avseende överlevnad som är långt sämre än vid vissa former av maligna sjukdomar. Prognosen gäller inte endast patientens kvarvarande livslängd utan också extremitetens(-ernas) överlevnad, där inte minst patienter med akut ischemi och kronisk kritisk ischemi är hotade till såväl liv som lem.
3. *Livsstil och levandsvanor.* En avgörande och påverkbar riskfaktor för uppkomst och progress av benartärsjukdom är rökning. Det är viktigt att väga in detta faktum när man bedömer nyttan av insatt behandling, inte minst om den är invasiv. Resultatet efter insatt behandling är i de flesta studier sämre om patienterna fortsätter röka. Informationen måste ske distinkt men samtidigt med hänsynstagande till patientens integritet och autonomi. Helt klart är att hälsoskadande levnadsvanor inte får medföra en lägre prioritering, dvs en negativ sårbehandling och i strid med rättvisepprinciper [4].
4. *Rekonstruktivt synsätt.* Den primära målsättningen med så gott som all kärlkirurgi är att rekonstruera blodflödet till ett hotat organ för att återställa morfologi och funktion. Ett misslyckande innebär ofta en stympning med irreversibelt handikapp. Vid benartärsjukdom kan det således bli aktuellt med amputation. En avvägning måste alltid göras eftersom en rekonstruktion kan leda till allvarliga komplikationer med avsevärt lidande för både patient och anhöriga, eventuellt med amputation som följd. En rekonstruktion utesluter inte heller att det senare kan komma att bli aktuellt med amputation ändå. En amputation med snabb protesanpassning och rehabilitering kan betraktas som en rekonstruktiv åtgärd med ett funktionellt gott resultat.
5. *Ny teknologi och metodik.* Inom kärlinterventionsområdet sker en snabb utveckling av nya teknologier med nya eller modifierade kärl-

protestyper. Detta gäller inte minst de nya endovaskulära behandlingsmöjligheter med rekanaliseringsmetoder och olika stentar. Den industriella utvecklingen är snabb och blir allt mer avancerad. Industrin är starkt drivande när det gäller att introducera och applicera nya landvinningar. Professionen kan ofta ha svårt att värja sig mot dessa nyheter trots många gånger bristande dokumentation, vilket innebär ett klart etiskt dilemma. En så snabb introduktion som möjligt ligger i det kommersiella intresset, vilket kan förorsaka en konflikt gentemot sjukvårdens krav på ett gott vetenskapligt beslutsunderlag. Läkaren ska vara patientens ombud men samtidigt se till samhällets intressen och kanske också till forskningens behov. Likartat resonemang kan föras när det gäller nya farmakologiska principer även om det kliniska införandet av sådana kräver mer rigorös och standardiserad dokumentation på basen av väl definierade och biostatistiskt korrekt storleksberäknande studier. Den snabba tekniska utvecklingen med tillkomst av nya material och metoder kan leda till konsekvenser för bedömning av indikation för åtgärder i fall som tidigare kanske inte varit aktuella för rekonstruktiva ingrepp.

6. *Evidensbas.* Mot bakgrund av att benartärsjukdom drabbar många i befolkningen är avsaknaden av högkvalitativa studier högst påtaglig, något som klart framgår av denna SBU-rapport. Detta medför etiska problem på olika nivåer.
 - a. Patienterna får otillräcklig och ofullständig information om nytta och risker med olika metoder för diagnostik och handläggning, vilket äventyrar patienternas autonomi.
 - b. Personal måste handlägga sjukdomstillstånd, ofta av akut eller halv-akut karaktär, på basen av låg vetenskaplig evidensnivå.
 - c. Forskaren planerar utifrån resultat av tidigare studier som genomförts på sådant sätt att underlaget för rimliga slutsatser saknas eller är undermåligt. Detta är ett problem för såväl forskningsetiska kommittéer som för de vetenskapliga tidskrifter som för publikation accepterar dylika studier.

Ett gemensamt problem när det gäller icke farmakologiska behandlingsmetoder är att definiera den minsta acceptabla basala behandlingsnivå

som vi har att utgå från och som med dagens kunskap svårligen kan ifrågasättas. Även om det vetenskapliga studieunderlaget är bristfälligt torde den beprövade erfarenheten idag tala för att de flesta patienter med såväl så kallad kritiskt ischemi som akut ischemi i första hand ska erbjudas rekonstruktiv intervention och inte primär amputation. Alla åtgärder i vården av sjuka patienter är inte vetenskapligt utvärderade och det är inte möjligt att kräva strikt vetenskaplig evidens för varje åtgärd på varje patient [5]. Den gamla termen läkekonst äger ännu relevans. ”Nya” rekonstruktiva metoder borde däremot inte införas utan att först ha testats i korrekt genomförda kliniska prövningar. I motsats till studier inom läkemedelsområdet föreligger ofta stora metodologiska brister. Studierna är ofta underdimensionerade, kontrollgrupper saknas, resultatutvärdering och generaliseringsgrad har brister. Det är djupt oetiskt att inte genomföra korrekt upplagda studier för att besvara en frågeställning eftersom resurser (både materiella och i form av patienter) då utnyttas utan att tillföra ny kunskap som kan ligga till grund för en bättre vård. Samtidigt är det viktigt att ta ställning till när under utvecklingsfasen av en ny teknik, en klinisk jämförelse mot etablerad praxis bör genomföras. Den är förstås inte rimlig i en tidig utvecklingsfas när den nya tekniken fortfarande undergår väsentliga förändringar. Enligt grundläggande forskningsetiska principer menar vi att nya tekniker bör införas stegvis i olika välkontrollerade studiefaser (analogt till nya farmaka) med oberoende granskningskommittéer avseende resultat, säkerhet, bieffekter etc. Ett införande av dessa krav och tillskapande av motsvarande regelverk är viktiga. Inom Svensk förening för kärlkirurgi har funnits en så kallad grafterferensgrupp som granskat dokumentationen av nya kärlgrafter innan dessa börjat marknadsföras i Sverige [6,7]. Det torde nu vara hög tid och etiskt väl motiverat att nya interventionella teknologier införas och övervakas på samma välkontrollerade sätt som nya läkemedel.

Vad som diskuterats ovan får förstås inte hindra att dagens basala terapeutiska nivå vad gäller icke farmakologiska interventioner kan och måste ifrågasättas när ny paradigmförändrande kunskap etableras. Om ett dylikt ödmjukt synsätt har bl a 2005 års Nobelpris i medicin påmint oss, dvs hur magsår genom upptäckten av *Helicobacter pylori* förändrades från att vara en huvudsakligen kirurgiskt behandlingskrävande sjukdom till att bli en sjukdom botad med antibiotika.

Specifika etiska frågeställningar vid benartärsjukdom

I samtliga ställningstaganden bör en avvägning göras mellan:

- a. välvilja – godhet
- b. rättvisa
- c. att inte förorsaka skada
- d. patientens integritet
- e. resursförbrukning med hänsyn till förväntat resultat.

När det gäller benartärsjukdom torde patienter med akut ischemi och kronisk kritisk ischemi tillhöra prioriteringsgrupp I och patienter med claudicatio prioriteringsgrupp III [4].

Akut ischemi

- Ger vi patienter ett falskt hopp/föröder samhällets resurser i försök att rekonstruera kärl, där ändå en hög andel ockluderar och leder till sekundär amputation och där primär amputation i så fall skulle vara bättre?
- Finns det tillfällen där patienternas situation i övrigt (t ex demens, rullstolsbundenhet, immobilisering i sängläge etc) gör att amputation är att föredra trots att ischemigraden inte är direkt hotande?
- Hur sker informationen till dessa ofta mycket gamla patienter med allvarliga komorbida tillstånd att den intervention som planerats räknas till de mer riskfyllda med avseende på ökad risk för postinterventionell dödlighet?

Kronisk ischemi – claudicatio

- Hur ska man ställa sig inför en intervention mot en avseende benet godartad sjukdom där det föreligger en viss om än låg risk för försämring av ingreppet i sig samt en liten risk för postinterventionell mortalitet?
- Ska man utsätta patienter för en intervention i en grupp där kanske upp mot 20 procent inte blir förbättrade?

- Hur ska man ställa sig till intervention av patienter som inte slutar röka, där man vet
 - att ett rökstopp hos en stor andel skulle påverka naturalförloppet så att intervention över huvud taget inte skulle behövas?
 - att fortsatt rökning leder till sämre långtidsresultat efter en intervention?
- När i ett claudicatioförlopp ska invasiv intervention bli aktuell, dvs vilka livsstilsförändrande åtgärder ska krävas och vilka effekter av dessa ska avvaktas?
- Vem beslutar om indikationen för intervention och vägning av risk mot vinst – läkaren eller den välinformerade patienten?
- Hur stor del av samhällets (och sjukvårdens) begränsade resurser ska avsättas till livskvalitetsförbättrande ingrepp?
- Hur ska patientinformationen ske i en klinisk situation, där vi vet att prognosen avseende benet är förhållandevis god (något patienterna vill veta) men att det finns en betydande överdödlighet i ischemisk hjärtsjukdom på sikt (något som patienterna är omedvetna om eller kanske inte vill veta)?
- Kan en tidig proximal rekonstruktion hos patienter med diabetes på sikt förebygga ischemiska symtom i distala kärlen?
- Ska man ha andra krav på indikationer och kontraindikationer vid användning av mindre invasiva åtgärder?

Kronisk ischemi – kritisk

- Drivs behandling i syfte att undvika amputation så långt att det innebär att patienterna utsätts för onödigt lidande och ökande risk för allvarliga systemkomplikationer, t ex sepsis?
- Ger vi patienter ett falskt hopp/föröder samhällets resurser i försök att rekonstruera kärl, där ändå en hög andel ockluderar och leder till sekundär amputation, och där primär amputation i så fall skulle vara bättre?

- Är det rimligt att utsätta högriskpatienter för ett kärlkirurgiskt rekonstruktivt ingrepp för att förhindra amputation i fall med avsevärd risk för död?
- Hur ska man ställa sig om en patient med uttalad ischemi och svåra smärtor:
 - vägrar rekonstruktion trots goda tekniska förutsättningar?
 - vägrar amputation trots att rekonstruktionsmöjligheter saknas?
- Vilken hänsyn ska tas till potentiella ekologiska effekter vid långdragen antibiotikabehandling för att minska risken för amputation hos patienter med infekterat sår/gangrän?
- Hur ska man ställa sig i multifarmakasituationer där motsatta effekter kan tänkas föreligga avseende liv och lem?

Etiken bakom tekniken

Med denna rubrik lånad från SBU – Vetenskap & Praxis 3–4/2005 vill vi uppmärksamma den norske moralfilosofiske forskaren Björn Hofmanns aktivitet att integrera moraliska/etiska frågeställningar inom medicinsk utvärdering (se t ex [8]). Han har bl a upprättat en ”checklista” med 33 moraliskt relevanta frågor som bör ställas vid utvärdering och implementering av olika strategier och metoder inom hälso- och sjukvårdsområdet. Denna etiska granskning är de facto en viktig del av den uppgift som ingår i medicinsk utvärdering såsom det definierats av exempelvis Jonsson och medarbetare [9]: ”Appraising social and ethical implications of the diffusion and use of health technologies as well as their organizational implications”. Vi har valt att nedan exemplifiera några av Hofmanns frågor med problem som har med benartärsjukdom att göra och vill samtidigt poängtera att detta endast är exempel men också ett närmast jungfruligt område för medicinietisk forskning.

Exempel på moraliska aspekter (enligt Hofmann)

Sannolikheter

Benartärsjukdom, särskilt när det gäller akut ischemi och kronisk kritisk ischemi, är allvarlig både avseende liv och lem, men rekonstruktiva behandlingsmetoder är behäftade både med allvarliga komplikationer i viss utsträckning och med en inte försumbar mortalitet. Dessa risker varierar med patienternas komorbiditet, t ex närvaro av ischemisk hjärtsjukdom eller inte minst hos personer med diabetes förekomsten av njurfunktionspåverkan. Hur värderas dessa risker mot chansen att förbättra hälsa och livskvalitet?

Nya krav

Kan användning av nya metoder leda till nya krav och kan de i så fall uppfyllas? Kan t ex MR-arteriografisk teknik, som snabbt utvecklas och förbättras, ge en förbättrad upplysning om rekonstruktiva möjligheter och samtidigt en prognostisk vägledning eller kan metoden med bättre kartläggning av distala kärl ge en falsk förhoppning att rekonstruera, vilket ändå misslyckas pga otillräcklig kvalitet på dagens protesmaterial (inklusive kroppsegna vener).

Samhällsstatus

Påverkas exempelvis patienternas ställning och anseende i samhället? En amputation är ett stympande ingrepp och därför att anses som ett misslyckande. Att undvika amputation måste vara en viktig målsättning men frågan är till vilket pris i form av resursförbrukning, risken med rekonstruktionen och lidande för de patienter där amputation ändå blir följd. Hur påverkas det rekonstruktiva risktagandet av samhällets syn på den amputerade?

Livsåskådning

Finns religiösa, politiska eller kulturella övertygelser som kan påverka behandlingen? Kan amputation över huvud taget accepteras av vissa grupper och ska man i så fall vara beredd att ta större risker med en rekonstruktion hos patienter från sådana grupper?

Ansvars- och resursfördelning

Påverkar metoden individens eller sjukvårdens ansvar och framför allt ändras indikationer för behandling? Nya och enkla och till synes billiga behandlingsmetoder kan öka risken för överbehandling eller indikationsglidning. Detta gäller sannolikt endovaskulära metoder där en tendens funnits att vidga indikationer för behandling av claudicatio intermittens.

Särintressen

Har forskare, beslutsfattare, innovatörer och tillverkare egna intressen i att en metod används? Denna fråga gäller sannolikt majoriteten av innovationer, nämligen att det finns ett intresse i att innovationen kommer till användning. Inom benischemiområdet är detta påtagligt när det gäller grafter och inte minst olika mer eller mindre väl motiverade modifikationer av grafter (framför allt olika ytbehandlingsmetoder med det vällovliga syftet att reducera trombogenicitet och därmed öka öppetstående) och när det gäller olika endovaskulära metoder och material. Gränsen mellan patientintresse, forskningsintresse och kommersiellt intresse kan vara svårdefinierad och har kanske t o m gjorts diffus, men det är en etiskt viktig princip att den upprätthålles.

Referenser

1. Blomqvist C. Medicinsk etik. Natur och Kultur. Stockholm; 1971.
2. Fagerberg H, Bischofberger E, Jacobsson L, Lindmark G. Medicinsk etik och människosyn. Liber. Stockholm; 1997.
3. Nilstun T, Lundqvist A, Löfmark R. Etik och ansvar i sjukvården – från sinnelag till situation. Studentlitteratur, Lund; 2006.
4. Prioriteringsutredningen. Vårdens svåra val. Rapport SOU 1993 (Slutbetänkande SOU). 1995;5.
5. Levi R, Aspelin P, Hagenfeldt K, Rehnqvist N. [Evidence provides a safer basis in health care – neither more nor less]. Läkartidningen 2006;103:7-8.
6. Bergqvist D, Stenberg B, Swedenborg J. How to deal with new vascular grafts – Editorial comments. Eur J Surg 1994; 160.
7. Swedenborg J, Bergqvist D, Stenberg B. [Vascular surgeons make comparison with the USA. Low level of Swedish control over implants]. Läkartidningen 1995;92:2813-4.
8. Hofmann B. Toward a procedure for integrating moral issues in health technology assessment. Int J Technol Assess Health Care 2005;21:312-8.
9. Jonsson E, Banta HD, Henshall C, Sampietro-Colom L. Summary report of the ECHTA/ECAHI project. European Collaboration for Health Technology Assessment/Assessment of Health Interventions. Int J Technol Assess Health Care 2002;18:218-37.

7. Studier publicerade efter ursprunglig litteraturgranskning

Systematisk litteraturgranskning är en tidskrävande process. Med såväl praktiska som vetenskapliga motiveringar finns det skäl att sätta upp en tidsgräns för publikation av artiklar som ska ingå i granskningen. Mellan denna tidpunkt och inlämnande av den färdiga rapporten till tryckning går emellertid en viss tid som omfattar färdigställande av manus, genomgång av extern granskning och ytterligare bearbetning med hänsyn till inkommen kritik, synpunkter från SBU:s råd och styrelse och godkännande av den senare. Ett principiellt problem är om och hur vetenskapliga studier ska hanteras, vilka publiceras under denna period. Ett enkelt men föga dynamiskt och kanske t o m tveksamt sätt är att hålla uppsatt tidsgräns även om hela arbetsprocessen tar en viss tid. Risken är förstås att väsentlig information inte uppmärksammas vilket skulle kunna påverka rapportens slutsatser. För att i någon mån korrigera för detta i föreliggande projekt gjordes den 30 juni 2006 en uppdaterad sökning enligt tidigare definierade sökkriterier för samtliga områden. Femhundrafyrtioåtta abstrakt identifierades och utifrån dessa beställdes i enlighet med definierade kriterier 97 artiklar, vilka granskades (Tabell 7.1). Vad vi kommit fram till i den tidigare genomgången och våra slutsatser har inte påverkats av dessa nya studier. Några större studier eller sådana med mer principiellt intresse har vi valt att ta upp i diskussionsavsnitten i respektive kapitel. I dessa fall framgår det klart i dessa kapitel vilka studier det rör sig om och med referens till detta avsnitt.

Tabell 7.1 Studier som publicerats efter den systematiska litteratursökningen.

| Ämne, antal studier | Referensnummer |
|--|-----------------------|
| Diagnostik (21 studier) | [1–21] |
| Brakyterapi efter intervention femoropoplitealt (5 RCT) | [22–26] |
| Livskvalitet (8 studier) | [27–34] |
| Invasiv intervention (8 RCT varav 1 stor RCT, bypass vs PTA Basil 452 patienter) | [35–42] |
| Metodologiöversikter (2 översiktsartiklar) | [43,44] |
| Duplexuppföljning (1 studie omfattande 594 patienter) | [45] |
| Rökning och öppetstående (2 studier varav 1 metaanalys) | [46,47] |
| Ej godkända preparat (2 RCT edifoligid, lipoecraprost) | [48,49] |
| Blödningsskomplikationer (1 studie ASA Waran vs ASA omfattande 831 patienter) | [50] |
| Medicinska behandlingsmetoder (1 översiktsartikel) | [51] |
| BOA-studien (subgruppsanalys amputation per graft material) | [52] |
| Träning (9 studier varav 1 Cochrane-översikt) | [53–61] |
| Risikfaktorer, mekanismer etc (12 studier) | [62–73] |
| Register trombolys (1 studie från Storbritannien) | [74] |
| Fotsår (2 studier) | [75,76] |
| Stamceller vid kritisk ischemi (1 studie) | [77] |

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.1 fortsättning

| Ämne, antal studier | Referensnummer |
|--|-----------------------|
| Ozon (2 studier) | [78,79] |
| Elektroanalgesi (1 studie) | [80] |
| Diverse farmaka (12 studier varav 5 metanalyser) | [81–92] |
| 1 β -blockad vid claudicatio Oral antikoagulation (1 studie) Prostaglandin vid claudicatio (1 studie) Antikoagulation, trombocythämning efter endovaskulär intervention (1 studie) Omega-3-fettsyror vid claudicatio (1 studie) | [93–97] |

ASA = Acetylsalicylsyra; BOA = Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (holländsk multicenterstudie); PTA = Perkutan transluminal angioplastik; RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

Referenser

1. Catalano C, Fraioli F, Laghi A, Napoli A, Bezzi M, Pediconi F, et al. Infrarenal aortic and lower-extremity arterial disease: diagnostic performance of multi-detector row CT angiography. *Radiology* 2004;231:555-63.
2. Fraioli F, Catalano C, Napoli A, Francone M, Venditti F, Danti M, et al. Low-dose multidetector-row CT angiography of the infra-renal aorta and lower extremity vessels: image quality and diagnostic accuracy in comparison with standard DSA. *Eur Radiol* 2006;16:137-46.
3. Gjonnaess E, Morken B, Sandbaek G, Strandén E, Slagsvold CE, Jorgensen JJ, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography, colour duplex and digital subtraction angiography of the lower limb arteries from the aorta to the tibio-peroneal trunk in patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:53-8.
4. Gouny P, Verhaeghe A, Nonent M, Gueret G, Badra A. Multi-detector row computed tomography angiography: an alternative imaging method for surgical strategy in lower extremity arterial occlusive disease. *Acta Chir Belg* 2005;105:592-601.
5. Goyen M, Edelman M, Perreault P, O'Riordan E, Bertoni H, Taylor J, et al. MR angiography of aortoiliac occlusive disease: a phase III study of the safety and effectiveness of the blood-pool contrast agent MS-325. *Radiology* 2005;236:825-33.
6. Herborn CU, Goyen M, Quick HH, Bosk S, Massing S, Kroeger K, et al. Whole-body 3D MR angiography of patients with peripheral arterial occlusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1427-34.
7. Hingorani A, Ascher E, Markevich N, Kallakuri S, Hou A, Schutzer R, et al. Magnetic resonance angiography versus duplex arteriography in patients undergoing lower extremity revascularization: which is the best replacement for contrast arteriography? *J Vasc Surg* 2004;39:717-22.
8. Janka R, Wenkel E, Fellner C, Lang W, Bautz W, Uder M. Magnetic resonance angiography of the peripheral vessels in patients with peripheral arterial occlusive disease: when is an additional conventional angiography required? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:220-9.
9. Kock MC, Adriaensen ME, Pattynama PM, van Sambeek MR, van Urk H, Stijnen T, et al. DSA versus multi-detector row CT angiography in peripheral arterial disease: randomized controlled trial. *Radiology* 2005;237:727-37.
10. Leiner T, Kessels AG, Nelemans PJ, Vasbinder GB, de Haan MW, Kitslaar PE, et al. Peripheral arterial disease: comparison of color duplex US and contrast-enhanced MR angiography for diagnosis. *Radiology* 2005;235:699-708.
11. Ota H, Takase K, Igarashi K, Chiba Y, Haga K, Saito H, et al. MDCT compared with digital subtraction angiography for assessment of lower extremity arterial occlusive disease: importance of reviewing cross-sectional images. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:201-9.
12. Ouwendijk R, de Vries M, Pattynama PM, van Sambeek MR, de Haan MW, Stijnen T, et al. Imaging peripheral arterial

disease: a randomized controlled trial comparing contrast-enhanced MR angiography and multi-detector row CT angiography. *Radiology* 2005;236:1094-103.

13. Ouwendijk R, Kock MC, Visser K, Pattynama PM, de Haan MW, Hunink MG. Interobserver agreement for the interpretation of contrast-enhanced 3D MR angiography and MDCT angiography in peripheral arterial disease. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:1261-7.

14. Rapp JH, Wolff SD, Quinn SF, Soto JA, Meranze SG, Muluk S, et al. Aortoiliac occlusive disease in patients with known or suspected peripheral vascular disease: safety and efficacy of gadofosveset-enhanced MR angiography – center comparative phase III study. *Radiology* 2005;236:71-8.

15. Schaefer PJ, Boudghene FP, Brambs HJ, Bret-Zurita M, Caniego JL, Coulden RA, et al. Abdominal and iliac arterial stenoses: comparative double-blinded randomized study of diagnostic accuracy of 3D MR angiography with gadodiamide or gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 2006;238:827-40.

16. Schmitt R, Coblenz G, Cherevatyy O, Brunner H, Frohner S, Wedell E, et al. Comprehensive MR angiography of the lower limbs: a hybrid dual-bolus approach including the pedal arteries. *Eur Radiol* 2005;15:2513-24.

17. Sidhu PS, Allan PL, Cattin F, Cosgrove DO, Davies AH, Do DD, et al. Diagnostic efficacy of SonoVue, a second generation contrast agent, in the assessment of extracranial carotid or peripheral arteries using colour and spectral Doppler ultrasound: a multicentre study. *Br J Radiol* 2006;79:44-51.

18. Spronk S, den Hoed PT, de Jonge LC, van Dijk LC, Pattynama PM. Value of the duplex waveform at the common femoral artery for diagnosing obstructive aortoiliac disease. *J Vasc Surg* 2005;42:236-42; discussion 242.

19. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Anton MA, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? *J Hum Hypertens* 2005;19:401-6.

20. Takahashi O, Shimbo T, Rahman M, Musa R, Kurokawa W, Yoshinaka T, et al. Validation of the auscultatory method for diagnosing peripheral arterial disease. *Fam Pract* 2006;23:10-4.

21. von Kalle T, Gerlach A, Hatopp A, Klinger S, Prodehl P, Arlart IP. [Contrast-enhanced MR angiography (CEMRA) in peripheral arterial occlusive disease (PAOD): conventional moving table technique versus hybrid technique]. *Rofo* 2004;176:62-9.

22. Diehm N, Silvestro A, Do DD, Greiner R, Triller J, Mahler F, et al. Endovascular brachytherapy after femoropopliteal balloon angioplasty fails to show robust clinical benefit over time. *J Endovasc Ther* 2005;12:723-30.

23. Pokrajac B, Potter R, Wolfram RM, Budinsky AC, Kirisits C, Lileg B, et al. Endovascular brachytherapy prevents restenosis after femoropopliteal angioplasty: results of the Vienna-3 randomised multicenter study. *Radiother Oncol* 2005;74:3-9.

24. Therasse E, Donath D, Lesperance J, Tardif JC, Guertin MC, Oliva VL, et al. External beam radiation to prevent resteno-

- sis after superficial femoral artery balloon angioplasty. *Circulation* 2005;111:3310-5.
25. van Tongeren RB, van Sambeek MR, van Overhagen H, Coen VL, Schmitz PI, Gescher FM, et al. Endovascular brachytherapy for the prevention of restenosis after femoropopliteal angioplasty. Results of the VARA Trial. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2005;46:437-43.
26. Wolfram RM, Budinsky AC, Pokrajac B, Potter R, Minar E. Vascular brachytherapy with 192Ir after femoropopliteal stent implantation in high-risk patients: twelve-month follow-up results from the Vienna-5 trial. *Radiology* 2005;236:343-51.
27. de Vries M, Ouwendijk R, Kessels AG, de Haan MW, Flobbe K, Hunink MG, et al. Comparison of generic and disease-specific questionnaires for the assessment of quality of life in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2005;41:261-8.
28. Kugler CF, Rudofsky G. Do age and comorbidity affect quality of life or PTA-induced quality-of-life improvements in patients with symptomatic PAD? *J Endovasc Ther* 2005;12:387-93.
29. Long J, Modrall JG, Parker BJ, Swann A, Welborn MB, 3rd, Anthony T. Correlation between ankle-brachial index, symptoms, and health-related quality of life in patients with peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 2004;39:723-7.
30. Mehta T, Venkata Subramaniam A, Chetter I, McCollum P. Assessing the validity and responsiveness of disease-specific quality of life instruments in intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:46-52.
31. Murphy TP, Soares GM, Kim HM, Ahn SH, Haas RA. Quality of life and exercise performance after aortoiliac stent placement for claudication. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:947-53; quiz 954.
32. Spronk S, Bosch JL, Veen HF, den Hoed PT, Hunink MG. Intermittent claudication: functional capacity and quality of life after exercise training or percutaneous transluminal angioplasty – systematic review. *Radiology* 2005;235:833-42.
33. Wann-Hansson C, Hallberg IR, Klevsgard R, Andersson E. Patients' experiences of living with peripheral arterial disease awaiting intervention: a qualitative study. *Int J Nurs Stud* 2005;42:851-62.
34. Wann-Hansson C, Hallberg IR, Risberg B, Lundell A, Klevsgard R. Health-related quality of life after revascularization for peripheral arterial occlusive disease: long-term follow-up. *J Adv Nurs* 2005;51:227-35.
35. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1925-34.
36. Galaria, II, Davies MG. Percutaneous transluminal revascularization for iliac occlusive disease: long-term outcomes in TransAtlantic Inter-Society Consensus A and B lesions. *Ann Vasc Surg* 2005;19:352-60.
37. Grenacher L, Saam T, Geier A, Muller-Hulsbeck S, Cejna M, Kauffmann GW, et al. [PTA versus Palmaz stent placement in femoropopliteal artery stenoses: results of a multicenter prospective randomized study (REFSA)]. *Rofo* 2004;176:1302-10.

38. Klein WM, van der Graaf Y, Seegers J, Spithoven JH, Buskens E, van Baal JG, et al. Dutch iliac stent trial: long-term results in patients randomized for primary or selective stent placement. *Radiology* 2006;238:734-44.
39. Lipsitz EC, Veith FJ, Ohki T. The value of subintimal angioplasty in the management of critical lower extremity ischemia: failure is not always associated with a rethreatened limb. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2004;45:231-7.
40. Rand T, Basile A, Cejna M, Fleischmann D, Funovics M, Gschwendtner M, et al. PTA versus carbofilm-coated stents in infrapopliteal arteries: pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:29-38.
41. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med* 2006;354:1879-88.
42. Wiesinger B, Beregi JP, Oliva VL, Dietrich T, Tepe G, Bosiers M, et al. PTFE-covered self-expanding nitinol stents for the treatment of severe iliac and femoral artery stenoses and occlusions: final results from a prospective study. *J Endovasc Ther* 2005;12:240-6.
43. Hiatt WR, Cox L, Greenwalt M, Griffin A, Schechter C. Quality of the assessment of primary and secondary endpoints in claudication and critical leg ischemia trials. *Vasc Med* 2005;10:207-13.
44. Rajan DK, Patel NH, Valji K, Cardella JF, Bakal C, Brown D, et al. Quality improvement guidelines for percutaneous management of acute limb ischemia. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:585-95.
45. Davies AH, Hawdon AJ, Sydes MR, Thompson SG. Is duplex surveillance of value after leg vein bypass grafting? Principal results of the Vein Graft Surveillance Randomised Trial (VGST). *Circulation* 2005;112:1985-91.
46. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Haumer M, Sabeti S, Ahmadi R, et al. Effect of smoking on restenosis during the 1st year after lower-limb endovascular interventions. *Radiology* 2004;231:831-8.
47. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Peters RJ, Buller HR, Prins MH. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2005;42:67-74.
48. Brass EP, Anthony R, Dormandy J, Hiatt WR, Jiao J, Nakanishi A, et al. Parenteral therapy with lipo-ecraprost, a lipid-based formulation of a PGE1 analog, does not alter six-month outcomes in patients with critical leg ischemia. *J Vasc Surg* 2006;43:752-9.
49. Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, Moneta GL, Seely L, Lorenz TJ, et al. Results of PREVENT III: a multicenter, randomized trial of edifoligide for the prevention of vein graft failure in lower extremity bypass surgery. *J Vasc Surg* 2006;43:742-751; discussion 751.
50. Johnson WC, Williford WO, Corson JD, Padberg FT, Jr. Hemorrhagic complications during long-term postoperative warfarin administration in patients undergoing lower extremity arterial bypass surgery. *Vascular* 2004;12:362-8.
51. Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW. Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2006;295:547-53.

52. Smeets L, Ho GH, Tangelder MJ, Algra A, Lawson JA, Eikelboom BC, et al. Outcome after occlusion of infrainguinal bypasses in the Dutch BOA Study: comparison of amputation rate in venous and prosthetic grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:604-9.
53. Ashworth NL, Chad KE, Harrison EL, Reeder BA, Marshall SC. Home versus center based physical activity programs in older adults. *Cochrane Database of systematic reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD004017. DOI:10.1002/14651858.CD004017.pub2.
54. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD005263. DOI: 10.1002/14651858.CD005263.pub2.
55. Collins EG, Langbein WE, Orebaugh C, Bammert C, Hanson K, Reda D, et al. Cardiovascular training effect associated with polestriding exercise in patients with peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Nurs* 2005;20:177-85.
56. Gardner AW, Montgomery PS, Flinn WR, Katzel LI. The effect of exercise intensity on the response to exercise rehabilitation in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2005;42:702-9.
57. Kakkos SK, Geroulakos G, Nicolaides AN. Improvement of the walking ability in intermittent claudication due to superficial femoral artery occlusion with supervised exercise and pneumatic foot and calf compression: a randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:164-75.
58. Ng PW, Hollingsworth SJ, Luery H, Kumana TJ, Chaloner EJ. Intermittent claudication: exercise-increased walking distance is not related to improved cardio-pulmonary fitness. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:391-4.
59. Sandri M, Adams V, Gielen S, Linke A, Lenk K, Krankel N, et al. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. *Circulation* 2005;111:3391-9.
60. Slordahl SA, Wang E, Hoff J, Kemi OJ, Amundsen BH, Helgerud J. Effective training for patients with intermittent claudication. *Scand Cardiovasc J* 2005;39:244-9.
61. Zwierska I, Walker RD, Choksy SA, Male JS, Pockley AG, Saxton JM. Upper- vs lower-limb aerobic exercise rehabilitation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2005;42:1122-30.
62. Aquarius AE, De Vries J, Henegouwen DP, Hamming JF. Clinical indicators and psychosocial aspects in peripheral arterial disease. *Arch Surg* 2006;141:161-6; discussion 166.
63. Aquarius AE, Denollet J, Hamming JF, De Vries J. Role of disease status and type D personality in outcomes in patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2005;96:996-1001.
64. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in

- outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180-9.
65. Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, Moneta GL, Namini H, Seely L. Risk factors, medical therapies and perioperative events in limb salvage surgery: observations from the PREVENT III multicenter trial. *J Vasc Surg* 2005;42:456-64; discussion 464-5.
66. Diehm N, Shang A, Silvestro A, Do DD, Dick F, Schmidli J, et al. Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2 659 patients undergoing angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:59-63.
67. Hobbs SD, Marshall T, Fegan C, Adam DJ, Bradbury AW. The constitutive procoagulant and hypofibrinolytic state in patients with intermittent claudication due to infrainguinal disease significantly improves with percutaneous transluminal balloon angioplasty. *J Vasc Surg* 2006;43:40-6.
68. Hsia J, Criqui MH, Rodabough RJ, Langer RD, Resnick HE, Phillips LS, et al. Estrogen plus progestin and the risk of peripheral arterial disease: the Women's Health Initiative. *Circulation* 2004;109:620-6.
69. Hultgren R, Olofsson P, Wahlberg E. Gender differences in patients treated for critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:295-300.
70. Musicant SE, Taylor LM, Jr, Peters D, Schuff RA, Urankar R, Landry GJ, et al. Prospective evaluation of the relationship between C-reactive protein, D-dimer and progression of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006;43:772-80; discussion 780.
71. Shamma NW, Dippel EJ, Lemke JH, Robken J, Kirchner HL, Takes V, et al. Eptifibatid in peripheral vascular interventions: results of the Integrilin Reduces Inflammation in Peripheral Vascular Interventions (INFLAME) trial. *J Invasive Cardiol* 2006;18:6-12.
72. Silvestro A, Schiano V, Bucur R, Brevetti G, Scopacasa F, Chiariello M. Effect of propionylcarnitine on changes in endothelial function and plasma levels of adhesion molecules induced by acute exercise in patients with intermittent claudication. *Angiology* 2006;57:145-54.
73. Suzuki Y, Horio T, Hayashi T, Nonogi H, Kitamura K, Eto T, et al. Plasma adrenomedullin concentration is increased in patients with peripheral arterial occlusive disease associated with vascular inflammation. *Regul Pept* 2004;118:99-104.
74. Earnshaw JJ, Whitman B, Foy C. National Audit of Thrombolysis for Acute Leg Ischemia (NATALI): clinical factors associated with early outcome. *J Vasc Surg* 2004;39:1018-25.
75. Garcia MC, Lund KT. The beneficial effect of motorised ankle dorsiflexion on the healing of diabetic foot ulcers. *J Wound Care* 2004;13:316-7.
76. Niezgodna JA, Van Gils CC, Frykberg RG, Hodde JP. Randomized clinical trial comparing OASIS Wound Matrix to Regranex Gel for diabetic ulcers. *Adv Skin Wound Care* 2005;18:258-66.
77. Nizankowski R, Petriczek T, Skotnicki A, Szczeklik A. The treatment of advanced chronic lower limb ischaemia with marrow

- stem cell autotransplantation. *Kardiol Pol* 2005;63:351-60; discussion 361.
78. Di Paolo N, Bocci V, Salvo DP, Palasciano G, Biagioli M, Meini S, et al. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO): a controlled trial in patients with peripheral artery disease. *Int J Artif Organs* 2005;28:1039-50.
79. Martinez-Sanchez G, Al-Dalain SM, Menendez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol* 2005;523:151-61.
80. Simpson KH, Ward J. A randomized, double-blind, crossover study of the use of transcutaneous spinal electroanalgesia in patients with pain from chronic critical limb ischemia. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:511-6.
81. Ahimastos AA, Lawler A, Reid CM, Blombery PA, Kingwell BA. Brief communication: ramipril markedly improves walking ability in patients with peripheral arterial disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:660-4.
82. Carrero JJ, Lopez-Huertas E, Salmeron LM, Baro L, Ros E. Daily supplementation with (n-3) PUFAs, oleic acid, folic acid, and vitamins B-6 and E increases pain-free walking distance and improves risk factors in men with peripheral vascular disease. *J Nutr* 2005;135:1393-9.
83. Dorffler-Melly J, Mahler F, Do DD, Triller J, Baumgartner I. Adjunctive abciximab improves patency and functional outcome in endovascular treatment of femoropopliteal occlusions: initial experience. *Radiology* 2005;237:1103-9.
84. Galenko-Yaroshevskii PA, Alukhyanan OA, Kurganskii OV, Fedchenko YY. Energostim in therapy of chronic ischemia of the lower limbs. *Bull Exp Biol Med* 2004;138:144-7.
85. Gaussem P, Reny JL, Thalamas C, Chatelain N, Kroumova M, Jude B, et al. The specific thromboxane receptor antagonist S18886: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies. *J Thromb Haemost* 2005;3:1437-45.
86. Grodzinska L, Starzyk D, Bieron K, Goszcz A, Korbut R. Simvastatin effects in normo- and hypercholesterolaemic patients with peripheral arterial occlusive disease: a pilot study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;96:413-9.
87. Melzer J, Brignoli R, Saller R. [Efficacy and safety of Padma 28 in peripheral arterial occlusive disease]. *Forsch Komplementarmed* 2006;13 Suppl 1:23-7.
88. Morris J, Acheson M, Reeves M, Myles PS. Effect of clonidine pre-medication on propofol requirements during lower extremity vascular surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2005;95:183-8.
89. Tepe G, Hopfenzitz C, Dietz K, Wiskirchen J, Heller S, Ouriel K, et al. Peripheral arteries: treatment with antibodies of platelet receptors and reteplase for thrombolysis – APART trial. *Radiology* 2006;239:892-900.
90. Yamada K, Suzuki E, Nakaki T, Watanabe S, Kanba S. Aconiti tuber increases plasma nitrite and nitrate levels in humans. *J Ethnopharmacol* 2005;96:165-9.
91. Vinciguerra G, Belcaro G, Cesarone MR, Rohdewald P, Stuard S, Ricci A, et

- al. Cramps and muscular pain: prevention with pycnogenol in normal subjects, venous patients, athletes, claudicants and in diabetic microangiopathy. *Angiology* 2006;57:331-9.
92. Shamma NW, Allie D, Hall P, Young J, Laird J, Safian R, et al. Predictors of in-hospital and 30-day complications of peripheral vascular interventions using bivalirudin as the primary anticoagulant: results from the APPROVE Registry. *J Invasive Cardiol* 2005;17:356-9.
93. The effects of oral anticoagulants in patients with peripheral arterial disease: rationale, design, and baseline characteristics of the Warfarin and Antiplatelet Vascular Evaluation (WAVE) trial, including a meta-analysis of trials. *Am Heart J* 2006;151:1-9.
94. Amendt K. PGE1 and other prostaglandins in the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis. *Angiology* 2005;56:409-15.
95. Dörffler-Melly J, Koopman MM, Prins MH, Büller HR. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD002071. DOI: 10.1002/14651858.CD002071.pub2.
96. Miyajima R, Sano K, Yoshida H. Beta-adrenergic blocking agents and intermittent claudication: systematic review. *Yakugaku Zasshi* 2004;124:825-31.
97. Sommerfield T, Hiatt WR. Sommerfield T, Hiatt WR. Omega-3 fatty acids for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD003833. DOI: 10.1002/14651858.CD003833.pub2.

8. Kunskapsluckor och behov av framtida forskning

Om man utgår från resultaten från den genomgång som SBU gjorde 1990 [1] och som godkändes av SBU:s styrelse kan följande kommenterar vara av intresse och relevanta 15 år senare.

- Kravet på rökstopp kvarstår. För gångträning vid claudicatio intermittens finns stöd (Evidensstyrka 2).
- Vid claudicatio bör revaskularisering oftast undvikas men vid kritisk ischemi med amputationshot erbjudas. Dock finns det fortfarande otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om en ökande kärlkirurgisk aktivitet minskar antalet amputationer i befolkningen.
- Kärlkirurgisk verksamhet bör koncentreras men argument härför måste vara andra än baserade på vetenskaplig evidens.
- Resultat bör rapporteras till centralt register. Öppen och endovaskulär revaskularisering rapporteras till Swedvasc medan amputationer fortfarande inte registreras här.
- Fortfarande föreligger brister vad gäller utvärdering av ny teknologi. Detta har diskuterats mer i detalj i metodkapitlet och systematiskt arbete med detta problem bör ges hög prioritet (det gäller generellt för all ny teknologi inom behandlingsområdet).
- Nya grafter liksom andra teknologier måste genomgå vetenskaplig klinisk prövning. Se också ovanstående punkt.
- Det vetenskapliga litteraturunderlaget för allsidig utvärdering är fortfarande bristfärdigt. Detta avspeglas i den extensiva litteratur som framkom i våra sökningar med kvarstående få studier som uppfyller SBU:s krav på hög och medelhög kvalitet. Kostnadseffektivitetsstudier är fortsatt få.

- Insatser för att förebygga tidig åderförkalkning faller utanför den aktuella rapporten, men rekommendationer finns när det gäller rökstopp och behandling av högt blodtryck [2,3], medan rekommendationer avseende bättre kost och ökad motion är mindre distinkta. Vad gäller motion finns i denna rapport visst vetenskapligt stöd för att handledd gångträning, framför allt i grupp, ökar gångsträckan vid claudicatio (Evidensstyrka 2).

Sammanfattningsvis är det nedslående att 15 års forskning i så förhållandevis ringa grad har lämnat efter sig studier av hög kvalitet för att ge bättre vetenskapligt stöd för omhändertagande av patienter med benartärsjukdom.

Referenser

1. SBU. Kärkirurgi vid åderförkalkning i benen. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 1990. SBU-rapport nr 105.
2. SBU. Måttligt förhöjt blodtryck. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004. SBU-rapport nr 170/1+2.
3. SBU. Metoder för rökavvänjning. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 1998. SBU-rapport nr 138.

9. Ord- och förkortningslista

| | |
|----------------------|--|
| 3D-gd | Tredimensionell gadoliniumförstärkt sekvens |
| 4-S | Scandinavian Simvastatin Survival Study |
| a | Arteria |
| ABI | Ankelbrakialindex (kvot mellan ankel- och armbloodtryck) |
| ACC | American College of Cardiology |
| Accuracy | Exakthet, riktighet hos en klinisk mätmetod: låg accuracy innebär hög systematisk avvikelse (dvs avvikelse i viss riktning) från sanna värden |
| ACE | Angiotensin converting enzyme |
| AHA | American Heart Association |
| Angiografi | Kontraströntgenundersökning av blodkärl |
| ARR | Absolut riskreduktion. Se ARÖ |
| ARÖ | Absolut riskökning. Skillnad i utfall av ett effektmått mellan interventions- och kontrollgrupp. Används när interventionsgruppen drabbas oftare än kontrollgruppen. Anges i procent |
| Arteriografi | Kontraströntgenundersökning av artärer (specialfall av arteriografi) |
| ASA | Acetylsalicylsyra (acetyl salicylic acid) |
| ATP | Adenosintrifosfat |
| BASIL | Bypass versus Angiography in Severe Ischemia of the Leg (brittisk multicenterstudie) |
| B-mode-teknik | Bildåtergivning baserad på reflekterat ultraljud från kärl-väggarna, gråskalebild ("Brigthess mode") |
| BOA | Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (holländsk multicenterstudie) |
| CA | Conventional arteriography |
| CABG | Coronary artery bypass graft (kranskärlsrekonstruktion) |

| | |
|---------------------------------|--|
| CAPRIE | Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events |
| CCCQ | Charing Cross Claudication Questionnaire |
| CDSR | Cochrane Database of Systematic Review |
| CI (KI) | Confidence interval (konfidensintervall) |
| CI | Claudicatio intermittens |
| Claudicatio intermittens | Fönstertittarsjuka (intermittent hälsa, kärlkramp i benen) |
| CLAU-S | Claudication scale |
| CLI | Critical limb ischemia (se kritisk ischemi) |
| Compliance | Följsamhet |
| CPR | Curved planar reformation (begrepp inom CT-tekniken) |
| CT | Computed tomography |
| CTA | Computed tomography arteriography (CT-arteriografi) |
| DB | Dubbelblind |
| DCCT | The Diabetes Control of Complications Trial |
| DARE | Database of Abstracts of Review of Effects |
| DHA | Dokosahexaensäyra |
| DPA | Dokosapentaensäyra |
| DSA | Digital subtraction arteriography (digital subtraktionsarteriografi) |
| DT | Datortomografi |
| DTA | Datortomografisk arteriografi |
| EDTA | Etylendiamintetra-acetat |
| € | Euro |
| EPA | Eikosapentaensäyra |
| ESES | Epidural Spinal Cord Electric Stimulation |
| EuroQoL | European Quality of Life |
| FFE | Fast field echo |
| FIM | Finska mark |

| | |
|------------------------------|--|
| Fontaine | Stadieindelning för benartärsjukdom |
| Gd | Gadolinium |
| GFR | Glomerulär filtration |
| HbA1c | Glykosylerat hemoglobin |
| HDL | High density lipoproteins |
| HOPE | Heart Outcomes Prevention Evaluation |
| HPAS | Homocysteine and Progression of Atherosclerosis Study |
| hsCRP | Högsensitivt C-reaktivt protein |
| HTA | Health Technology Assessment |
| HU | Hounsfield unit, enhet för svärtningsgrad vid DT-undersökning |
| Ia | Intraarteriell |
| ICAI | Ischemia Cronica degli Arti Inferiori (italiensk multicenterstudie) |
| ICAM | Intercellulär adhesionsmolekyl |
| ICD | International Classification of Diseases |
| ICER | Incremental cost-effective ratio |
| ICQ | The Intermittent Claudication Questionnaire |
| IEC | International Electrotechnical Commission |
| IMT | Immunomodulerande terapi |
| INR | International Normalized Ratio |
| Ischemi | Syrgasbrist i vävnad |
| ISH | International Society of Hypertension |
| Kappa (κ) | Statistiskt mått på överensstämmelse mellan två undersökare eller överensstämmelse när samma undersökare upprepar undersökningen på samma patient eller prov |
| KI | Konfidensintervall (CI) |
| Kritisk ischemi (CLI) | Ischemiska symtom redan i vila, eventuellt i kombination med sår eller kallbrand (critical limb ischaemia) |
| Kv | Kilovolt |

| | |
|-------------------------|---|
| LDL | Low density lipoproteins |
| Likelihood-kvot | Likelihood ratio, LR, numeriskt uttryck för värdet av en viss diagnosmetod. Vid positivt utfall (resultatet talar för sjukdom) av LR (+) = sensitiviteten dividerad med (1 minus specificiteten). Ju mer LR (+) överstiger 1 desto större sannolikhet för att testutfallet verkligen indikerar sjukdom. Vid negativt utfall är LR (-) = (1 minus sensitiviteten) dividerat med specificiteten. Ju mer LR (-) – värdet understiger 1 desto större sannolikhet för att testutfallet utesluter sjukdom. Diagnosmetoder med LR-värden nära 1 har föga värde |
| LNA | Linolensyra |
| LMWH | Low molecular weight heparin, lågmolekylärt heparin |
| LR- | Se likelihood-kvot |
| LR+ | Se likelihood-kvot |
| Managementstudie | Pragmatisk studie eller handläggningsprövning. Patienter som frikännts från sjukdom (med en diagnostisk metod) följs kliniskt avseende eventuell uppkomst av symtom från den frikända sjukdomen |
| Markov | Ekonomisk modellstudie som analyserar om en händelse är relaterad till en annan i en sekvens av händelser – dvs sannolikheten av framtida förändringar i en persons eller populations hälsostatus |
| mAs | Milliamperesekund |
| MHIQ | McMaster Health Index Questionnaire |
| MHz | Megahertz (frekvensmått) |
| MIP | Maximum intensity projection (begrepp inom MR-tekniken) |
| MOT | Medical Outcomes Trust |
| MPQ | McGill Pain Questionnaire |
| MPR | Multiplanar reformation (begrepp inom CT-tekniken) |
| MQS | Medication Quantification Scale |
| MR | Magnetisk resonanstomografi |
| MRA | Magnetisk resonansarteriografi |

| | |
|-----------------------|---|
| MWD | Maximal walking distance |
| NHP | Nottingham Health Profile |
| NHS | National Health Services |
| NNH | Number Needed to Harm. Antal personer som behöver behandlas för att, under en viss given tid, en av dem sannolikt tar skada av behandlingen |
| NNT | Number Needed to Treat. Antal personer som behöver behandlas för att, under en viss given tid, en av dem sannolikt ska ha nytta av behandlingens gynnsamma effekt |
| NO | Kvävemonoxid |
| NOMESKO | Nordiska medicinalstatistiska kommittén |
| NPV | Negativt prediktivt värde. Sannolikheten för att ett negativt testresultat stämmer. Andel sant negativa av samtliga negativa resultat |
| Oddsquot | Odds ratio, OR, kvoten mellan två odds. Oddsquoten ger en uppfattning om hur starkt sambandet är mellan exponering och sjukdom |
| OR | Odds ratio, oddsquot |
| PAK | Perifer arteriell kärlsjukdom |
| PAOD (PAD) | Peripheral arterial occlusive disease |
| PAQ | The Peripheral Artery Questionnaire |
| PAR | Patientadministrativt register |
| PC | Phase contrast, faskontrast (begrepp inom MR-tekniken) |
| PG | Prostaglandin |
| PGE1 | Prostaglandin E1 |
| PGI2 | Prostaglandin I2 |
| PO₂ | Syrgastrick |
| PPV | Positivt prediktivt värde. Sannolikheten för att ett positivt testresultat stämmer. Andel sant positiva av samtliga positiva resultat |
| PSV | Peak systolic velocity |
| PSVR | Peak systolic velocity ratio |

| | |
|----------------------|--|
| PTA | Perkutan transluminal angioplastik |
| PTFE | Polytetrafluoroetylen (graftmaterial) |
| QALY | Quality adjusted life-year (kvalitetsjusterade levnadsår) |
| QoL | Quality of life, livskvalitet |
| RCT | Randomised controlled trial, randomiserad kontrollerad undersökning |
| Remodellering | Morfologisk förändring (av ett blodkärl av en sjuklig process eller av behandling) |
| ROC | Receiver operating characteristics, metod för att åskådliggöra sambandet mellan sensitivitet och specifitet för en diagnostisk metod |
| RR | Relativ risk |
| RRR | Relativ riskreduktion |
| RRÖ | Relativ riskökning |
| SAD | Severe arterial disease |
| SCS | Spinal cord stimulation (ryggmärgsstimulering) |
| Sensitivitet | Egenskap hos en diagnosmetod: andelen av sjuka som metoden identifierar korrekt (genom att utfalla positivt, dvs ge ett onormalt resultat) |
| SF-36 | Medical Outcomes Study Short-Form 36 |
| SIP | Sickness Impact Profile |
| Specificitet | Egenskap hos en diagnosmetod: andelen av friska individer som metoden identifierar korrekt (genom att utfalla negativt, dvs ge ett normalt resultat) |
| SSD | Surface shaded display (begrepp inom MR-tekniken) |
| Stent | Metallnät för vidgning av stenosis |
| STILE | Surgery versus Thrombolysis for Ischemia of Lower Extremity |
| STVR | Semitransparent volume rendering |
| SWEDVASC | Swedish Vascular Registry |
| T | Tesla |

| | |
|-------------------------|---|
| TASC | TransAtlantic Inter-Society Consensus working group |
| TcPO₂ | Transkutant syrgaströck |
| TE | Echo time |
| TEA | Trombendartärektomi |
| TIA | Transient Ischemisk Attack |
| TOF | Time-of-flight (begrepp inom MR-tekniken, inflödes-MRA) |
| TOPAS | Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery |
| tPA | Tissue plasminogen activator (vävnadspasminogenaktivator) |
| TR | Repetition time |
| TRICKS | Time resolved imaging of contrast kinetics. Alternative technique to moving bed infusion tracking, based on time resolved acquisition |
| UK | Urokinas |
| UKPDS | United Kingdom Prospective Diabetes Study |
| VAS | Visual Analogue Scale |
| VascQoL | Vascular Quality of life Questionnaire |
| WHO | World Health Organization |
| WIQ | Walking Impairment Questionnaire |
| VR | Volume rendering |
| VRT | Volume redering technique (begrepp inom MR-tekniken) |

10. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv

Medlemmarna i gruppen representerar olika infallsvinklar på kunskapsområdet och gruppen har bestått av följande personer:

Projektgrupp

David Bergqvist (ordförande)

Professor, Överläkare, Kirurgkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Martin Delle

Med dr, Överläkare, Bilddiagnostiskt Centrum, Södersjukhuset, Stockholm

Ingemar Eckerlund

Fil dr, Hälsoekonom, SBU, Stockholm

Jan Holst

Med dr, Överläkare, Kliniken för kärlsjukdomar, Universitetssjukhuset, Malmö/Lund

Tomas Jogestrand

Professor, Överläkare, Fysiologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Gun Jörneskog

Docent, Överläkare, Enheten för Endokrinologi och diabetologi, Medicinkliniken, Danderyds sjukhus AB, Stockholm

Rosemarie Klevsgård

Dr med vet/Universitetslektor, Chefsjuksköterska, Sjukhusledningen, Universitetssjukhuset, Lund

Lars-Åke Marké

Hälsoekonom, SBU, Stockholm

Ingrid Mattiasson

Professor, Chefläkare, Sjukhusledningen, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Olov Rolandsson

Docent, Distriktsläkare, Allmänmedicin, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Anneth Syversson

Projektassistent, SBU, Stockholm

Juliette Säwe, (projektledare)

Docent, SBU, Stockholm

Thomas Troëng

Docent, Överläkare, Kirurgkliniken, Blekingesjukhuset, Karlskrona

Eric Wahlberg

Docent, Universitetslektor, Kärlkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna.

Från den 1 september 2006 anställd vid Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz som Global Project Section Leader, Therapeutic Area Cardiovascular.

(Tjänstledig från Karolinska Institutet).

Externa granskare

Bengt Fagrell

Professor emeritus, Täby

Jerzy Leppert

Professor, Centrum för klinisk forskning, Centrallasarettet, Västerås

Christina Lindholm

Professor, Institutionen för hälsovetenskaper, Högskolan, Kristianstad

Lars Norgren

Professor, Kirurgkliniken, Klinikadministrationen, Universitetssjukhuset Örebro

Ulf Nyman

Docent, Överläkare, Röntgenavdelningen, Lasarettet Trelleborg

Stefan Rosfors

Docent, Överläkare, Fysiologiska kliniken, Södersjukhuset, Stockholm

Niklas Zethraeus

Docent, Hälsoekonom, Handelshögskolan, Stockholm

Bindningar och jäv

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklARATIONER avseende potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part som kan ha intresse i de frågor gruppen studerar. Gruppens ordförande och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle kunna försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget och ger vid behov förslag till åtgärder. Inom projektgruppen har följande medlemmar deklarerat någon form av arvoderade samband med läkemedelsindustrin eller liknande.

Projektgrupp

David Bergqvist

Konsultuppdrag, föreläsningar: AstraZeneca, Sanofi-Aventis, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Leo, Gore.

Säkerhetskommitté: Boehringer Ingelheim, Astellas, GlaxoSmithKline.

Resultatkommitté: Sanofi Aventis.

Övrigt: SBU:s vetenskapliga råd, vetenskapligt råd i Socialstyrelsen, medicinsk sakkunnig i patientskadenämnden.

Martin Delle

Proctor/instruktör: Cook Sweden AB, EV-3 Nordic AB, Gothia Medical AB, Medtronic, WL Gore & Associates Scandinavia AB.

Konsultuppdrag/föreläsning: Cook Sweden AB, Siemens AB, Philips AB, WL Gore & Associates Scandinavia AB.

Jan Holst

Forskningsprojekt: Gore, Novo Nordisk, Baxter, Johnson & Johnson, MTG-Medical.

Proctor/instruktör: Medtronic, WL Gore & Associates Scandinavia AB,
Cook Sweden AB.

Tomas Jogestränd

Forskningsprojekt: Schering-Plough AB, Organon AB.
Utvärdering av ny ultraljudsteknologi från Aloka CO, LTD (Japan)
(Clinical Cooperation Agreement), för användning inom halskärls-
området.

Gun Jörneskog

Forskningsprojekt: Pfizer AB, Novartis, Merck Sharp & Dohme,
AstraZeneca, Boehringer Ingelheim AB.
Kliniska prövningar: Novartis, Merck Sharp & Dohme, Pfizer
och GlaxoSmithKline.

Rosemarie Klevsgård

Inga uppgivna.

Ingrid Mattiasson

Inga uppgivna.

Olov Rolandsson

Inga uppgivna.

Thomas Troeng

Medverkan i studie av medicintekniskt projekt "Laredo"
med kärllirurgisk användning.

Eric Wahlberg

Forskningsprojekt: Schering AG, Sanofi Aventis AB, Pfizer Inc USA.
Konsultuppdrag: Sanofi Aventis AB, Schering-Plough AB.
Vetenskaplig rådgivare: Lymphangiogenetics 2004, Sanofi Aventis AB.
Från den 1 september 2006 anställd vid Novartis Pharma AG, Basel,
Schweiz som Global Project Section Leader, Therapeutic Area
Cardiovascular.

(Tjänstledig från Karolinska Institutet)

Externa granskare

Bengt Fagrell

Konsultuppdrag: B Fagrell AB för SANGART Inc, San Diego CA,
Journal of Internal Medicine, Stockholm.

Jerzy Leppert

Medlem i vetenskapliga rådet, Linkmed.

Christina Lindholm

Inga uppgivna.

Lars Norgren

Konsultuppdrag, föreläsningar: Sanofi-Aventis, BMS, Mitsubishi
Pharma, AstraZeneca (avslutat), Schering AG (avslutat), Boehringer-
Ingelheim (avslutat).

Ordförande respektive medlem styrgrupper för läkemedelsprövningar:
Mitsubishi Pharma, Sanofi-Aventis (två).

Medlem ”endpoint committee”: Takeda.

Tidigare forskningsanslag: Schering AG

Övrigt: Ordförande och huvudredaktör för TASC II.

Ulf Nyman

Inga uppgivna.

Stefan Rosfors

Inga uppgivna.

Niklas Zethraeus

Konsultuppdrag: Stockholm Health Economics.

Rapporter publicerade av SBU

Gula rapporter

- Benartärsjukdom – diagnostik och behandling (2007), nr 187
- Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression (Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 186.
Publicerad endast i elektronisk version på www.sbu.se
- Dyspepsi och reflux (2007), nr 185
- Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrördefekter (2007), nr 183
- Metoder för att främja fysisk aktivitet (2007), nr 181
- Metoder för tidig fosterdiagnostik (2006), nr 182
- Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (Uppdatering av rapport från 2000) (2006), nr 180
- Metoder för behandling av långvarig smärta (2006), nr 177/1+2
- Bettavvikelser och tandreglering i ett hälsoperspektiv (2005), nr 176
- Riskbedömningar inom psykiatri – kan våld i samhället förutsägas? (2005), nr 175
- Behandling av ångestsyndrom (2005), nr 171/1+2
- Förebyggande åtgärder mot fetma (2004), nr 173
- Måttligt förhöjt blodtryck (2004), två volymer, nr 170/1+2
- Kronisk parodontit – prevention, diagnostik och behandling (2004), nr 169
- Behandling av depressionssjukdomar (2004), tre volymer, nr 166/1+2+3
- Sjukskrivning – orsaker, konsekvenser och praxis (2003), nr 167
- Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling (2003), två volymer, nr 165/1+2
- Hörapparat för vuxna – nytta och kostnader (2003), nr 164
- Strålbehandling vid cancer (2003), två volymer, nr 162/1+2
- Att förebygga karies (2002), nr 161
- Fetma – problem och åtgärder (2002), nr 160
- Behandling med östrogen (2002), nr 159
- Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism (2002), tre volymer, nr 158/1+2+3
- Behandling av alkohol- och narkotikaproblem (2001), två volymer, nr 156/1+2
- Cytostatikabehandling vid cancer/Chemotherapy for cancer (2001), två volymer, nr 155/1+2
- Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (2000), nr 153
- Behandling av astma och KOL (2000), nr 151
- Ont i magen – metoder för diagnos och behandling av dyspepsi (2000), nr 150
- Ont i ryggen, ont i nacken (2000), två volymer, nr 145/1+2
- Behandling av urininkontinens (2000), nr 143
- Avancerad hemsjukvård och hemrehabilitering (1999), nr 146
- Prognostiska metoder vid akut kranskärlssjukdom (1999), nr 142

Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet (1998), nr 139
Metoder för rökavvänjning (1998), nr 138
Reumatiska sjukdomar, Volym 1, Analys av området (1998), nr 136/1
Reumatiska sjukdomar, Volym 2, Litteraturgranskning (1998), nr 136/2
Att förebygga sjukdom – med antioxidanter, Volym 1 (1997), nr 135/1
Antioxidanter, Cancersjukdomar (1997), två volymer, nr 135/2:1+2:2
Att förebygga sjukdom i hjärta och kärl (1997), nr 134
Behandling med neuroleptika (1997), två volymer, nr 133/1+2
Behandling med östrogen (1996), nr 131
Strålbehandling vid cancer, Volym 1 (1996), nr 129/1
Strålbehandling vid cancer, Volym 2, Litteraturgranskning (1996), 129/2
Mätning av bentäthet (1995), nr 127
Massundersökning för prostatacancer (1995), nr 126
Trafikolycksfall (1994), nr 122
Måttligt förhöjt blodtryck (1994), nr 121
Gendiagnostik med PCR (1993), nr 118
Retinopati vid diabetes – värdet av tidig upptäckt (1993), nr 117
Slaganfall (1992), nr 116
Magnetisk resonanstomografi (1992), nr 114
Epilepsikirurgi (1991), nr 110
Benmärgstransplantation (1991), nr 109
Ont i ryggen – orsaker, diagnostik och behandling (1991), nr 108
Gastroskopi – vid utredning av ont i magen (1990), nr 104
Ont i ryggen – ett samhällsproblem (1989), nr 107
Störvågsbehandling av njursten och gallsten (1989), nr 106
Kärlkirurgi vid åderförkalkning i benen (1989), nr 105
Preoperativa rutiner (1989), nr 101

Vita rapporter

Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178
Volym och kvalitet (2005), nr 179
ADHD hos flickor (2005), nr 174
Evidensbaserad äldrevård (2003), nr 163
Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157
Placebo (2000), Ges ut av Liber, nr 154
Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152
Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149
Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148
Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147
Patient–läkarrelationen (1999), Ges ut av Natur och Kultur, nr 144
Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2
Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr 102

Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr 101
Smärtor i bröstet: Operation, ballongvidgning, medicinsk behandling (1998), nr 140
Sveriges ekonomi och sjukvårdens II, Konferensrapport (1998), nr 137
Längre liv och bättre hälsa – en rapport om prevention (1997), nr 132
Sveriges ekonomi och sjukvårdens I, Konferensrapport (1995), nr 128
Den medicinska utvecklingen i Sverige 1960–1992 (1995), nr 124
Behov av utvärdering inom sjuksköterskans arbetsområde (1994), nr 123
Behov av utvärdering i psykiatri (1992), nr 112

SBU Alert-rapporter (2003–2007)

Datorbaserad kognitiv beteendeterapi vid ångestsyndrom eller depression, nr 2007-03
Perkutan vertebroplastik vid svår ryggsmärta pga kotkompression, nr 2007-02
Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk hjärtsvikt, nr 2007-01
Nya immunmodulerande läkemedel vid måttlig till svår psoriasis, nr 2006-07
Implanterbar defibrillator, nr 2006-06
Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt, nr 2006-05
ST-analys i kombination med CTG (STAN) för fosterövervakning under förlossning, nr 2006-04
Individanpassad vård av underburna barn – NIDCAP, nr 2006-03
Sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp, nr 2006-02
Bilaterala cochleaimplantat (CI) hos barn, nr 2006-01
Dialektisk beteendeterapi (DBT) vid borderline personlighetsstörning, nr 2005-07
Nedkyllning av hårbotten för att förhindra håravfall i samband med cytostatika-behandling, nr 2005-06
Regelbundet byte av perifer venkateter (PVK) för att förebygga tromboflebit, nr 2005-05
Manuellt lymfdränage som tilläggsbehandling vid armlymfödem efter bröstcancer, nr 2005-04
Aromatshämmande läkemedel vid bröstcancer, nr 2005-03
Kateterburen ablationsbehandling vid förmaksflimmer, nr 2005-02
Datortomografi av tjocktarmen (CT-kolografi) (2004), ALERT 067
Fondaparinux (Arixtra®) – blodproppsförebyggande läkemedel efter ortopediska operationer (2004), ALERT 066
Läkemedelsavgivande stentar i hjärtats kransartärer (2004), ALERT 065
Allmän hörselscreening av nyfödda (2004), ALERT 064
Gastric pacing (magsäcksstimulering) vid behandling av fetma (2004), ALERT 063
QF-PCR för bestämning av kromosomavvikelser hos foster (2004), ALERT 059
Tidig belastning av tandimplantat (2004), ALERT 056
”Dialys” vid akut leversvikt (2004), ALERT 024
Screening för bukaortaaneurysm (2003), ALERT 062
Drotrecogin alfa (Xigris®) vid svår sepsis (2003), ALERT 060
Transplantation av odlad hud (Apligraf®) vid venösa bensår (2003), ALERT 058
Imatinib (Glivec®) vid kronisk myeloisk leukemi (KML) (2003), ALERT 057

Cox-2-hämmande läkemedel (coxiber) (2003), ALERT 055
Tumörvaccinering (2003), ALERT 054
Lungcancerscreening med datortomografi (2003), ALERT 053
Tillväxthormon vid idiopatisk kortvuxenhet hos barn (2003), ALERT 045
Celltransplantation vid Parkinsons sjukdom (2003), ALERT 041
Infliximab (Remicade®) vid behandling av Crohns sjukdom (2003), ALERT 032
Akupunktur efter stroke (2003), ALERT 021
TUNA – värmebehandling med nål vid prostataförstoring (2003), ALERT 017
Genterapi (2003), ALERT 015
Tittålskirurgi vid koloncancer (2003), ALERT 004
Trombolys med plasminogenaktivator (rtPA) vid stroke (2003), ALERT 001

Tidigare rapporter finns i pdf-format på www.sbu.se/alert

Rapporter på engelska

Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (2007), no 184E
Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E
Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2
Sickness absence – Causes, Consequences, and Physicians' Sickness Certification practice, Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), no 167/suppl
Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2
Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E
Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E
Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E
Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, no 155/2
CABG/PTCA or Medical Therapy in Anginal Pain (1998), no 141E
Bone Density Measurement, Journal of Internal Medicine, Volume 241
Suppl 739 (1997), 127/suppl
Critical Issues in Radiotherapy (1996), no 130E
Radiotherapy for Cancer, Volume 1, Acta Oncologica, Suppl 6 (1996), 129/1/suppl
Radiotherapy for Cancer, Volume 2, Acta Oncologica, Suppl 7 (1996), 129/2/suppl
Mass Screening for Prostate Cancer, International Journal of Cancer, Suppl 9 (1996), 126/suppl
Hysterectomy – Ratings of Appropriateness... (1995), no 125E
Moderately Elevated Blood Pressure, Journal of Internal Medicine, Volume 238
Suppl 737 (1995), 121/suppl
CABG and PTCA. A Literature Review and Ratings... (1994), no 120E
Literature Searching and Evidence Interpretation (1993), no 119E
Stroke (1992), no 116E
The Role of PTCA (1992), no 115E
The Problem of Back Pain – Conference Report (1989), no 107E
Preoperative Routines (1989), no 101E