

De beste conservatieve behandeling alleen of in combinatie met carotisendarteriëctomie of carotisstenting bij asymptomatische carotisstenose?

Referentie

Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, et al. Carotid endarterectomy or stenting or best medical treatment alone for moderate-to-severe asymptomatic carotid artery stenosis: 5-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2022;21:877-88.
DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00290-3

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het voordeel van carotisendarteriëctomie gecombineerd met de beste conservatieve behandeling (medicamenteuze interventies en levensstijlaanpassingen volgens de huidige aanbevelingen) of van carotisstenting gecombineerd met de beste conservatieve behandeling ten opzichte van de beste conservatieve behandeling alleen bij patiënten met asymptomatische carotisstenose?

Achtergrond

Minerva publiceerde in 2005 een duiding van een meta-analyse die het belang van carotisendarteriëctomie bevestigde bij patiënten met een symptomatische carotisstenose van minstens 50%: een gering voordeel bij een stenose van 50-69%, een belangrijk voordeel bij een stenose van $\geq 70\%$ en geen voordeel bij subocclusieve (bijna volledige) stenose (1,2). Een andere studie uit hetzelfde jaar toonde een voordeel van carotisendarteriëctomie bij asymptomatische patiënten jonger dan 75 jaar met een aan de hand van duplex-echocardiografie geschatte stenose van meer dan 70% (zonder significant verschil in voordeel volgens de graad van stenose in de range 70-99%) (3,4). Dit voordeel is trouwens pas na enige tijd zichtbaar (gemiddelde follow-up van 3,4 jaar) vanwege het operatiegerelateerde risico dat onder meer afhangt van de ervaring van de chirurg. Dezelfde studie met een analyse van 10 jaar follow-up bevestigde op langere termijn het potentiële voordeel van carotisendarteriëctomie op het vlak van ischemisch CVA bij asymptomatische patiënten jonger dan 75 jaar met een stenose $>60\%$, op voorwaarde dat het risico van CVA (dat met een conservatieve behandeling kan worden gereduceerd) groter was dan het operatiegerelateerde risico alsook dat de levensverwachting hoger was dan 10 jaar (5,6). Het voordeel van screening naar asymptomatische stenose moet echter nog bepaald worden. Een recente Duitse gerandomiseerde studie had tot doel het voordeel van endarteriëctomie of stenting te bepalen bij asymptomatische carotisstenose gecombineerd met een conservatieve behandeling volgens de huidige aanbevelingen (7).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- patiënten tussen 50-85 jaar.
- asymptomatische stenose (volgens echografische criteria) van de distale arteria carotis communis of de extracraniële arteria carotis interna van $\geq 70\%$ volgens de criteria van de European Carotid Surgery Trial (ECST), of equivalent met 50-99% volgens de criteria van de North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)
- schriftelijke geïnformeerde toestemming

- de auteurs hebben niet het geplande aantal patiënten (n=1 620) gerekruteerd als gevolg van de trage rekrutering en de beperkingen qua financiering, ondanks de opsplitsing van de lopende 3-armige studie (SPACE-2) in 2 studies met 2 armen (SPACE-2a: arm 1 versus arm 3 en SPACE-2b: arm 2 versus arm 3); in totaal rekruteerden de onderzoekers 513 patiënten in 10 jaar (2009 tot 2019): 203 (40%) in arm 1 (172 uit SPACE-2 en 31 uit SPACE-2a), 197 (38%) in arm 2 (172 uit SPACE-2 en 25 uit SPACE -2b) en 113 (22%) in arm 3 (57 uit SPACE-2, 29 uit SPACE-2a en 27 uit SPACE-2b); de mediane leeftijd van de deelnemers bedroeg 70 jaar; er waren 381 (74%) mannen.

Studieopzet

- gerandomiseerde, multicenter, open-label fase III-studie in 36 studiecentra in Oostenrijk, Duitsland en Zwitserland, met 3 armen:
 - carotisendarteriëctomie gecombineerd met de beste conservatieve behandeling (arm 1)
 - carotisstenting gecombineerd met de beste conservatieve behandeling (arm 2)
 - beste conservatieve behandeling alleen (arm 3).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - veiligheid: elk CVA of overlijden ongeacht de oorzaak binnen 30 dagen na de ingreep
 - doeltreffendheid: cumulatieve incidentie van elk CVA (ischemisch of hemorragisch) of elk overlijden ongeacht de oorzaak binnen 30 dagen, of een ipsilateraal ischemisch CVA binnen 5 jaar
- secundaire uitkomstmaten:
 - binnen 30 dagen:
 - elk CVA (ischemisch of hemorragisch)
 - overlijden door alle oorzaken; elk ischemisch CVA
 - ipsilateraal ischemisch CVA
 - ipsilateraal invaliderend CVA
 - elk invaliderend CVA of overlijden
 - elk CVA, overlijden door alle oorzaken of myocardinfarct
 - myocardinfarct 30 dagen na de ingreep voor de eerste twee armen
 - technisch falen van de ingreep
 - na 5 jaar:
 - elk ischemisch of hemorragisch CVA
 - elk ischemisch CVA
 - ipsilateraal ischemisch CVA
 - elk invaliderend CVA
 - ipsilateraal invaliderend CVA
 - overlijden door alle oorzaken
 - elk ischemisch CVA of vasculair overlijden
 - restenose (terugkerende stenose van ten minste 70% volgens de echografische criteria van de ECST [ongeveer 50% volgens de NASCET-criteria]) bij patiënten die een ingreep ondergingen.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat (doeltreffendheid): de cumulatieve incidentie van een CVA of overlijden door alle oorzaken binnen 30 dagen of van een homolateraal ischemisch CVA binnen 5 jaar (primaire uitkomstmaat) bedroeg 2,5% (95% BI van 1,0 tot 5,8%) in arm 1 (endarteriëctomie), 4,4% (95% BI van 2,2 tot 8,6%) in arm 2 (stent) en 3,1% (95% BI van 1,0 tot 9,4) in arm 3 (conservatieve behandeling); het verschil tussen de behandelingsgroepen was niet significant (p=0,62)

- secundaire uitkomstmaten: er werd geen significant verschil waargenomen, behalve voor het percentage restenose van minstens 70%: significante toename met stenting tot 10,2% (95% BI van 6,6 tot 15,8%) vergeleken met endarteriëctomie tot 3,2% (95% BI van 1,5 tot 7,1%), met een HR van 3,19 (95% BI van 1,27 tot 8,04; p=0,0138)
- veiligheid: in de armen 1 en 2 traden 5 CVA's en geen enkel sterfgeval op binnen 30 dagen na de ingreep; tijdens de vijfjarige follow-upperiode traden 3 ipsilaterale CVA's op in armen 2 en 3, geen enkele in arm 1.

Besluit van de auteurs

Carotisendarteriëctomie of carotisstenting was niet superieur aan een conservatieve behandeling alleen wat betreft het risico van een CVA of overlijden binnen 30 dagen of een ipsilateraal CVA tijdens de observatieperiode van 5 jaar. Wegens de kleine steekproefgrootte moeten we de resultaten met voorzichtigheid interpreteren.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd met overheidsmiddelen (German Federal Ministry of Education et Research and the German Research Foundation) en ook door de industrie (Boehringer Ingelheim en Boston Scientific).

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Dit is een gerandomiseerde studie met 3 armen, opgezet volgens een methodologisch goed opgebouwd protocol, met een intention-to-treatanalyse en vooraf goed gedefinieerde statistische overwegingen. Voor de doeltreffendheid had een non-inferioriteitsanalyse moeten worden uitgevoerd die beide ingrepen (stent of endarteriëctomie) evalueerde ten opzichte van de conservatieve behandeling alleen. Voor deze eerste stap hadden 1 620 patiënten gerekruteerd moeten worden om het berekende baselinerisico van 11,8 terug te brengen tot 6,4% dankzij de interventie met een significantieniveau van 5% en een power van 90%. Ondanks de hoge prevalentie van carotisstenose in Duitsland slaagden de onderzoekers er niet in het vereiste aantal patiënten te rekruteren. Door de trage rekrutering en ondanks een wijziging in de studieopzet (de 3-armige studie werd omgezet naar twee 2-armige studies, zoals hierboven beschreven), moest de studie, na het bereiken van een totale steekproefgrootte van 513 deelnemers, worden stopgezet. Omdat de analyse van de primaire uitkomstmaten geen superioriteit van de twee interventiearmen toonde, werd voor beide armen geen non-inferioriteitsanalyse uitgevoerd. De vroegtijdige beëindiging van de studie maakt het niet mogelijk om definitieve conclusies te trekken over de onderzochte vraag.

Beoordeling van de resultaten

Voor de klinische praktijk is deze studie van groot belang omdat ze betrekking heeft op een patiëntenpopulatie die een conservatieve behandeling krijgt volgens de huidige aanbevelingen. Gezien de geboekte vooruitgang op dit gebied, moeten we ons afvragen of het, rekening houdend met de risico's, nog zinvol is om bij asymptomatische carotisstenose in te grijpen. De resultaten pleiten voor een conservatieve behandeling, maar de lage rekrutering die tot de voortijdige beëindiging van de studie heeft geleid, maakt het niet mogelijk om tot een hoog niveau van bewijs te komen. Een ander klinisch relevant belang van de studie is de vergelijking tussen chirurgische endarteriëctomie en stenting door middel van interventieradiologie. Ook hier zag men geen verschil tussen beide ingrepen, hoewel er bij stenting een verhoogd risico van restenose was. Het aantal patiënten dat de behandeldoelen bereikte, verschilde niet tussen de 3 studiegroepen. Gemiddeld bleef meer dan 90% van alle patiënten gedurende de studie statines gebruiken, zonder verschil tussen de groepen. De meeste patiënten kregen gedurende de studie antihypertensiva, antiplaatjesmedicatie of

anticoagulantia. Gemiddeld bereikten slechts 97 (25%) van de 387 patiënten de doelstelling qua bloeddrukwaarden en 96 (25%) van de 389 patiënten de doelstelling qua gewichtsvermindering. Gemiddeld bereikten 201 (52%) van de 386 patiënten de doelstelling van voldoende lichaamsbeweging. Het rookstoppercentage nam gedurende de studie toe, waarbij 233 (51%) van de 453 patiënten na 1 jaar stopten met roken en 205 (63%) van de 327 na 5 jaar. Deze gegevens zijn belangrijk omdat ze betrekking hebben op het naleven van de voorgeschreven conservatieve behandeling. Voor Minerva laat deze studie toe om een optimale conservatieve behandeling voor asymptomatische carotisstenose te overwegen als alternatief voor een chirurgische ingreep. Er is echter een laag niveau van bewijs wegens de vroegtijdige beëindiging van de studie.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De aanbevelingen van de Amerikaanse en Europese wetenschappelijke verenigingen zijn gebaseerd op gerandomiseerde studies die meer dan 20 jaar geleden zijn uitgevoerd, en dus vóór de vooruitgang die sindsdien is geboekt op het vlak van de behandeling van het cardiovasculaire risico (8-10). De ‘Society for Vascular Surgery’ (8) beveelt endarteriëctomie aan bij een asymptomatische carotisstenose van 70-99%. De aanbevelingen van de ‘European Society for Vascular Surgery’ liggen in dezelfde lijn voor stenosen van 60-99% (9). We moeten opmerken dat bij gebrek aan voldoende bewijs de screening naar carotisstenose niet wordt aanbevolen (11).

Besluit van Minerva

Deze multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie bij patiënten met asymptomatische carotisstenose toont aan dat carotisendarteriëctomie gecombineerd met de beste conservatieve behandeling en carotisstenting gecombineerd met de beste conservatieve behandeling niet superieur is ten opzichte van de beste conservatieve behandeling alleen. Wegens de kleine steekproef moeten de gegevens met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

Referenties zie website