

Aortaaneurysm rutinbehandlas endovaskulärt trots bristfällig evidens

**Svag grund för att endovaskulär teknik
är bättre än öppen**



FREDRIK LUNDGREN, med dr,
överläkare, thorax-kärlklini-
ken, Universitetssjukhuset i

Linköping
fredrik.lundgren@lio.se

Tre prospektiva randomiserade studier har jämfört endovaskulär och öppen aortarekonstruktion (EVAR vs OAR – endovascular aortic repair vs open aortic repair) för patienter som behandlats elektivt för abdominellt aortaaneurysm och som var lämpade för bägge teknikerna [1-3]. För EVAR1 [1, 4, 5] och DREAM [2, 6, 7] finns nu publikationer med medianuppföljning 6,0 respektive 6,4 år och för OVER [3] 1,8 år. En hälsoekonomisk utvärdering finns för EVAR1 baserad på 4-årsresultat [8] och för DREAM baserad på 1-årsresultat [9]. Medelåldern i EVAR1, DREAM respektive OVER var 74,1, 70,1 respektive 70,0 år. EVAR1 fordrade aneurysm $\geq 5,5$ cm i diameter, medan DREAM och OVER accepterade aneurysm $\geq 5,0$ cm.

Dödligheten efter 1 månad var lägre för endovaskulär aortarekonstruktion i alla tre studierna (EVAR1: 11/614 [1,8 procent] vs 26/602 [4,3 procent] $P=0,016$; DREAM: 2/171 [1,2 procent] vs 8/174 [4,3 procent] $P=0,11$; OVER: 2/444 [0,5 procent] vs 13/437 [3,0 procent] $P=0,008$).

En ganska entydig bild kan man tycka, men det visar sig att mortaliteten vid öppen elektiv kirurgi för bukaortaaneurysm är betydligt lägre i Sverige än i EVAR1 och DREAM (under åren 1997–2006 3,1 procent, enligt det svenska kärlregistret Swedvasc). Hälften av de svenska kliniker som utför öppen elektiv kirurgi för bukaortaaneurysm har resultat i paritet med resultatet för den endovaskulära armen i EVAR1 och DREAM, och endast två kliniker har statistiskt säkert sämre resultat än EVAR1 [10]. Det är därför inte givet att 1-månadsresultaten från dessa randomiserade studier är tillämpliga på svenska förhållanden.

Uppföljningstid på 10–15 år vore mest adekvat

Den initiala skillnaden i överlevnad mellan endovaskulär och öppen aortarekonstruktion i de randomiserade studierna försvinner efter ytterligare uppföljning (OVER har endast en publikation men avser att följa patienterna under 10 år). Vid en mediantid av 6 år kvarstår inte någon skillnad vare sig när det gäller aneurysmrelaterad dödlighet eller ge-

»Vi borde verkligen ha bättre kliniskt och hälsoekonomiskt underlag innan vi spenderar de extra 25 miljoner kronor per år ... som detta kostar.«

nerell dödlighet [4-7]. För EVAR1 tycks detta bero på 25 fall av aneurysmruptur i den endovaskulära gruppen (ingen sådan ruptur förekom bland de öppet opererade patienterna) [11]. För DREAM tycks en allmänt kvarstående högre dödlighet i den endovaskulära armen eliminera den initiala skillnaden [7].

Bägge studierna konstaterar att endovaskulär aortarekonstruktion är förknippad med fler komplikationer och reoperationer.

Det bör betonas att 6-årsuppföljning i sammanhanget är otillräcklig för att bedöma långtidseffekten. Medianöverlevnaden efter öppen elektiv aortarekonstruktion är cirka 8 år, och en uppföljning på 10–15 år vore mera adekvat. Det gäller ju att värdera hela sjukdomsförloppet för ett livshotande tillstånd efter invasiv förebyggande behandling [12-14].

Sannolikt fordras dessutom hälsoekonomiska modellstudier med livstidshorisont. Det är nog orimligt att begära så lång uppföljning i randomiserade studier, utan här är vi kanske hänvisade till den svenska specialiteten registerstudier.

Endovaskulär teknik kostar mer än öppen

Bägge de hälsoekonomiska studierna är ganska entydiga. I EVAR1-studien gav elektiv endovaskulär teknik färre kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och kostade mer än öppen teknik. I en känslighetsanalys gällande 82-åriga patienter med det kontrafaktiska antagandet »ingen skillnad mellan metoderna vad avser sen kardiovaskulär dödlighet« (se om aneurysmrupturer ovan och nedan) fås en sannolikhet för kostnadseffektivitet på 0,67 med en betalningsvilja på 0,5 miljoner kronor per QALY [8].

Motsvarande studie för DREAM utmynnar i konklusionen: »...routine use of endovascular repair... does not result in a QALY gain... provides only a marginal overall survival benefit, and is associated with a substantial, if not prohibitive, increase in costs« [9]. Man ska betänka att dessa bedömningar baseras på fynden under första året respektive de 4 första åren och inte beaktar senare uppkomna problem eller lidanden. Förhoppningsvis kommer ytterligare hälsoekonomiska studier, som tar hänsyn till all tillgänglig information från de randomiserade studierna.

Oro för att den endovaskulära tekniken inte håller på sikt

Publiceringen av de senaste uppföljningarna av EVAR1 och DREAM har genererat två ledarkommentarer [11, 15]. Bägge bekymrar sig för hållbarheten på sikt för den endovaskulära tekniken när det gäller att förhindra ruptur och reoperation. I EVAR1 föreligger en nästan 5-faldigt ökad risk för ruptur trots behandling för att förhindra detta i den endovasku-

■ sammanfattat

I Sverige behandlas hälften av patienterna med bukaortaaneurysm med endovaskulär teknik.
Randomiserade studier ger varken kliniskt eller hälso-

ekonomiskt stöd för denna policy.
Svenska resultat med öppen kirurgisk teknik hävdar sig väl i internationell konkurrens.

lära armen efter 4 år [6]. Sådana rupturer förekom inte hos de öppet opererade patienterna. I DREAM ses en tydlig ökning av reinterventioner 4 år efter endovaskulärt ingrepp utan motsvarande ökning i armen med öppen operation [8].

Lite drygt en tredjedel av patienter med aneurysm av storleken 5,5–6,9 cm i diameter beräknas rupturera inom 4 år [16]. De knappa två tredjedelar som inte skulle ha hunnit rupturera efter 4 år borde då ha som mest nytta av ett fungerande graft, samtidigt som det tycks vara vid denna tidpunkt som rupturer och reinterventioner börjar öka i den endovaskulära armen i EVAR1 och DREAM.

Fler komplikationer efter endovaskulärt ingrepp

Hur det fortsatta förloppet för dessa patienter ser ut går inte att veta säkert. Förutsätter man att den situation som råder efter 4 år består, drabbas 40 procent av de endovaskulärt behandlade patienterna av reintervention och 71 procent av en komplikation under 15 år – jämfört med 16 respektive 24 procent för de patienter som genomgått öppen aortarekonstruktion (händelser per 100 patientår under olika tidsperioder omvandlade med hjälp av Kaplan–Meier-teknik) [5].

Utöver de ovan nämnda randomiserade studierna har patienter som bedömdes vara för sköra för öppen aortarekonstruktion i EVAR2 [17] randomiserats mellan konservativ icke-operativ behandling och endovaskulär aortarekonstruktion. Dödligheten 1 månad efter endovaskulär behandling var betydligt högre än i de tidigare nämnda studierna. Endovaskulär aortarekonstruktion förhindrade aneurysmruptur men förbättrade inte den totala överlevnaden jämfört med konservativ behandling.

Studiegruppen United Kingdom EVAR Trial Investigators har försökt att hitta prediktorer för komplikationer och reinterventioner för patienter som behandlats med endovaskulär teknik i EVAR1- och EVAR2-studierna [5, 17]. Med hjälp av en sofistikerad Cox proportional hazards-analys identifierade man två faktorer som hade statistiskt säker betydelse i detta avseende: hög ålder och stort aneurysm [18].

Således borde man selektera yngre patienter med mindre aneurysm för att kunna minska de komplikationer som är specifika för den endovaskulära tekniken. Problemet är dock att just denna kategori av patienter har alldeles ut-

märkta resultat med den konventionella öppna kirurgiska tekniken.

Extrakostnad på 25 miljoner

Utveckling av den endovaskulära tekniken har pågått sedan 1992 – 18 år. Tre randomiserade studier som jämför endovaskulär och öppen teknik har påvisat en lägre 1-månadsmortalitet för den endovaskulära tekniken. Det är dock osäkert om dessa fynd har klinisk giltighet i Sverige. I övrigt har man inte kunnat påvisa någon bättre överlevnad på längre sikt för den endovaskulära jämfört med den öppna tekniken. Den endovaskulära tekniken är dessutom förenad med mer komplikationer och reinterventioner. Efter 4 år tycks reinterventioner och rupturer dessutom öka hos de patienter som behandlats endovaskulärt. Inga tillgängliga data talar för att reinterventioner och rupturer kommer att minska.

Unga patienter med små aneurysm är en subgrupp som borde ha lite mindre risk att få de för endovaskulär teknik specifika komplikationerna. Tyvärr är detta också den grupp där öppen kirurgi har excellenta resultat och där hållbara långtidsresultat är allra viktigast. Endovaskulär aortarekonstruktion kostar 40 000–50 000 kr mer per patient [9]. Enligt de hälsoekonomiska studierna är den endovaskulära tekniken sämre när det gäller att generera QALY och/eller mycket dyrare.

Mot bakgrund av dessa fakta är det anmärkningsvärt att vi i ett solidariskt skattefinansierat hälso- och sjukvårdssystem rutinmässigt gör mer än hälften av de elektiva ingreppen för bukaortaneurysm med endovaskulär teknik (Swedvascs årsrapport 2010). Vi borde verkligen ha bättre kliniskt och hälsoekonomiskt underlag innan vi spenderar de extra 25 miljoner kronor per år (500×50 000 kronor) som detta kostar. Detta är än mer tragiskt, eftersom de svenska resultaten som uppnås med öppen kirurgisk teknik står sig mycket väl i internationell konkurrens [10].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

1. EVAR Trial Participants. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364: 843-8.
2. Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, Cuypers PW, van Sambeek MR, Balm R, et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2004;351:1607-18.
3. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Padberg FT, Matsumura JS, Kohler TR, et al. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial. *JAMA*. 2009;302:1535-42.
4. EVAR Trial Participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR1): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365:2179-86.
5. United Kingdom EVAR Trial Investigators, Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D, Sculpher MJ. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010;362:1863-71.
6. Blankensteijn JD, de Jong SE, Prinssen M, van der Ham AC, Buth J, van Sterkenburg SM, et al. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2005;352:2398-405.
7. De Bruin JG, Baas AF, Buth J, Prinssen M, Verhoeven ELG, Cuypers PW, et al. Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010;362:1881-9.
8. Prinssen M, Buskens E, de Jong SJ, Buth J, Mackaay AJ, Sambeek MR, et al. Cost-effectiveness of conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: Results of a randomized trial. *J Vasc Surg*. 2007;46:883-90.
9. Epstein DM, Sculpher MJ, Manca A, Michaels J, Thompson SG, Brown LC, et al. Modelling the long-term cost-effectiveness of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2008;95(2):183-90.
10. <http://www.lio.se/pages/6500/EAAA.pdf>
11. Powell JT, Brown LC. The long-term results of the UK EVAR trials: the sting in the tail. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40(1):44-6.
12. Lundgren F. Evidensbaserad elektiv behandling av bukaortaneurysm: Öppen teknik bättre än endovaskulär. *Lakartidningen*. 2007; 104:3625-6.
13. Lundgren F. Behandling av bukaortaneurysm: Evidensbaserad behandling måste grundas på allmänt tillgänglig information. *Lakartidningen*. 2008;105:231-2.
14. McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, Flum DR, Glasziou P, Marshall JC, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet*. 2009;374(9695):1105-12.
15. Kent KC. Endovascular aneurysm repair – is it durable? *N Engl J Med*. 2010;362(20):1930-1.
16. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Ballard DJ, Jordan WD, Blebea J, et al. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *JAMA*. 2002;287(22):2968-72.
17. United Kingdom EVAR Trial Investigators, Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D. Endovascular repair of aortic aneurysm in patients physically ineligible for open repair. *N Engl J Med*. 2010;362(20): 1872-80.
18. Brown LC, Greenhalgh RM, Powell JT, Thompson SG; EVAR Trial Participants. Use of baseline factors to predict complications and reinterventions after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2010;97(8): 1207-17.