

Endovaskulär behandling är förstahandsval vid aortaaneurysm

Det finns inga hållpunkter för att patienterna skulle tjäna på ett större och farligare transabdominellt ingrepp i stället för perkutan kateterbehandling. Färiska svenska studier talar också för att signifikanta prisskillnader knappast föreligger mellan de båda metoderna, skriver kärllkirurger i Malmö om en medicinsk kommentar i LT.

I dagarna uppmärksammas att Kärllcentrum Malmö-Lund vid Universitetssjukhuset MAS nu har behandlat tusen patienter med endovaskulär teknik för aortaaneurysm, s k EVAR (endovascular aneurysm repair). Ett hundra patienter har behandlats akut för aortaruptur.

Den endovaskulära tekniken erbjuder skonsammare behandling än öppen transabdominell kirurgi och kan med fördel utföras perkutant [1] och till och med i lokalbedövning. Randomiserade prospektiva multicenterstudier stödjer att endovaskulär kirurgi minskar risken för aneurysmrelaterad död jämfört med öppen kirurgi [2-4]. Risken att avlida vid ingreppet är bara en tredjedel vid EVAR jämfört med vid öppen kirurgi, och den aneurysmrelate-

MARTIN MALINA
verksamhetschef, docent, överläkare
malinaMD@gmail.com

JAN HOLST
med dr, överläkare
KRASSI IVANCEV
professor, överläkare
BENGT LINDBLAD
universitetslektor, överläkare
TIM RESCH
docent, specialistläkare
BJÖRN SONESSON
docent, överläkare; samtliga
vid Kärllcentrum Malmö-Lund,
Universitetssjukhuset MAS,
Malmö

rade mortaliteten är fortfarande lägre i EVAR-gruppen efter fyra år även om totala mortaliteten inte skiljer sig åt.

Detta är viktig information för patienterna i den aktuella åldersgruppen (70–80 år). Endovaskulär behandling är dessutom omfattande dokumenterad i litteraturen både vid komplexa och akuta ingrepp i såväl torakala som abdominala aortan [5-10].

Det är därför anmärkningsvärt att Läkartidningen nu (liksom tidigare [11]) presenterar en ensidigt negativ och brett uppslagen medicinsk kommentar mot den endovaskulära tekniken [12]. Detta samtidigt som den nya tekniken utvecklas starkt vid alltför svenska centra med stadigt ökande andel patienter [13]. Enligt vårt förmenande är den nu (in-)aktuella kommentaren partisk, dåligt underbyggd och vilseledande. Den tilläts dessutom att stå oemotsagd.

Skälet till den nämnda medicinska kommentaren [12] är oklart eftersom inga nya rön refereras som skulle motivera författarens ståndpunkt.

Tvårsäkert fastslås på Läkartidningens omslag att öppen kirurgi »är att föredra» och i artikelrubriken att den »är bättre» än endovaskulär teknik. Läkartidningens nyhetsbrev till läkarkåren den 27 november understryker dessut-



Omslaget och den medicinska kommentaren i LT 48/2007.

om att öppen kirurgi »är bäst» vid behandling av aortaaneurysm trots att ingen av de refererade studierna stödjer detta!

Den enda relativt nya publikation som nämns [14] är en metaanalys av tidigare publicerat material. Även här framkommer dock att endovaskulär behandling av aortaaneurysm ger lägre perioperativ dödlighet och samma överlevnad som öppen kirurgi på medellång sikt.

Det finns således inga hållpunkter för att patienterna skulle tjäna på ett större och farligare transabdominellt ingrepp i stället för perkutan kateterbehandling! Det är korrekt att jämförande långtidsstudier saknas, men i t ex Malmö sträcker sig den endovaskulära erfarenheten över 14 år. Detta bör, som redan nämnts, ses mot bakgrund av att medellådan hos denna patientgrupp är ca 75 år.

Författaren försöker slutligen motivera sin ståndpunkt med ekonomiska argument. Den påstådda fördyringen vid endovaskulära ingrepp grundar sig dock huvudsakligen på onödigt långa vårdtider och inaktuella uppföljningsruti-

ner i de refererade studierna. Färiska svenska studier talar för att signifikanta prisskillnader knappast föreligger mellan endovaskulär och öppen aortakirurgi [15]. Resultaten är så goda att uppföljningen nu kan minimeras till årliga kontroller, sannolikt endast med ultraljud.

Sammanfattningsvis förefaller den endovaskulära tekniken utgöra ett bättre alternativ än öppen kirurgi för flertalet patienter med aortaaneurysm. Läkartidningen, som är en tongivande medicinsk publikation i Sverige, bör publicera väl underbyggda medicinska kommentarer. När en bestämd ståndpunkt anförts i en tvistefråga bör kommentaren inte tillåtas stå oemotsagd, och åsikterna bör ges snarlikt utrymme i debatten.

■ **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:** Inga uppgivna.

REFERENSER

- Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG; EVAR trial participants. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality re-

sults: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:843-8.

3. Prinszen M, Verhoeven EL, Buth J, Cuypers PW, van Sambeek MR, Balm R, et al; Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management (DREAM) Trial Group. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2004;351:1607-18.
4. Sonesson B, Malina M, Dias S, Resch T, Ivancev K. Paradigmskifte ifrån öppen till endovaskulär aneurysmkirurgi? Sammanfattning av de första randomiserade studierna på endovaskulär behandling av abdominala aortaaneurysm. *Svensk Kirurgi* 2006;(4).
5. Greenberg RK, O'Neill S, Walker E, Haddad F, Lyden SP, Svensson LG; et al. Endovascular repair of thoracic aortic lesions with the Zenith TX1 and TX2 thoracic grafts: intermediate-term results. *J Vasc Surg*. 2005;41:589-96.
6. Resch TA, Delle M, Falkenberg M, Ivancev K, Konrad P, Larzon T, et al. Remodeling of the thoracic aorta after stent grafting of type B dissection: a Swedish multicenter study. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2006;47:503-8.
7. Dias NV, Ivancev K, Malina M, Resch T, Lindblad B, Sonesson B. Does the wide application of endovascular AAA repair affect the results of open surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;26:188-94.
8. Resch T, Malina M, Lindblad B, Dias NV, Sonesson B, Ivancev K. Endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms: logistics and short-term results. *J Endovasc Ther*. 2003;10:440-6.
10. O'Neill S, Greenberg RK, Haddad F, Resch T, Sereika J, Katz E. A prospective analysis of fenestrated endovascular grafting: intermediate-term outcomes. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32:115-23. Epub 2006 Mar.
12. Lundgren F. Evidensbaserad elektiv behandling av bukaortaaneurysm: Öppen teknik bättre än endovaskulär. *Läkartidningen*. 2007;104:3625-6.
15. Mani K, Lundkvist J, Wanhainen A. Tolkning av kärnkirurgiska kostnadsdata - inte alltid så lätt! Programbok. Kirurgveckan Stockholm 2007. <http://www.kirurgveckan.se>

LÄS MER Fullständig referenslista finns på <http://ltarkiv.lakartidningen.se>

Fredrik Lundgren har erbjudits genmäle i ett kommande nummer av Läkartidningen.

red

Vilseledande om behandling av bukaortaaneurysm

Endovaskulär teknik bör erbjudas som ett minimalinvasivt alternativ till öppen kirurgi för alla patienter med bukaortaaneurysm och en lämplig kärlanatomi.

Fredrik Lundgrens påstående i Läkartidningen 48/2007 (sidorna 3625-6) angående behandling av bukaortaaneurysm, »Evidensbaserad elektiv behandling av bukaortaaneurysm. Öppen teknik bättre än endovaskulär« stöds inte av vare sig randomiserade studier eller registerdata. Resultaten av randomiserade studier har redan diskuterats ingående i Läkartidningen [1, 2], och någon avvikande, ny information har inte tillkommit sedan dess.

Det nya med Lundgrens medicinska kommentar är hans

MARTIN DELLE med dr, överläkare, röntgenkliniken/BDC martin.delle@sodersjukhuset.se
MÄRTEN FALKENBERG med dr, överläkare, kirurgkliniken
NIKLAS NYMAN överläkare, röntgenkliniken/BDC
JOHAN FORMGREN överläkare, röntgenkliniken/BDC
PETER KONRAD docent, överläkare, kirurgkliniken; samtliga vid Södersjukhuset, Stockholm
HANS LINDGREN överläkare, röntgenkliniken
JAN BLOND överläkare, röntgenkliniken
PETER QVARFORDT docent, överläkare, kirurgkliniken
HÅKAN PÄRSSON docent, överläkare, kirurgkliniken; samtliga vid Helsingborgs lasarett
LARS LÖNN professor, överläkare, Radiologisk og Karkirurgisk Klinik, Rigshospitalet, Köpenhamn, Danmark
THOMAS LARZON överläkare, kirurgkliniken, Universitetssjukhuset i Örebro

jämförelser mellan utvalda patientgrupper i vårt svenska kärlregister (Swedvasc) [3] med patientgrupper från de randomiserade studierna (EVAR 1-trial och DREAM) [4, 5], ett förfarande som knappast har någonting med evidensbaserad medicin att göra, som rubriken till hans kommentar låter påskina.

Dels är det olika populationer i olika länder (England/Holland vs Sverige) som jämförs, dels har registreringen gjorts på olika sätt. I de randomiserade studierna inkluderades patienterna prospektivt, dvs före behandlingen, enligt strikta kriterier. Alla bortfall redovisas, dvs studierna är konsekutiva. I Swedvasc, å andra sidan, registreras patienterna först efter ingreppet av operatören själv, dvs retrospektivt, och utan redovisning av bortfall. Detta betyder att misslyckade fall eller fall med dödlig utgång har en tendens att inte bli registrerade, ett problem som har diskuterats omfattande inom professionen.

Dessa omständigheter är klassiska källor till bias, vilket bidrar till att registerstudier graderas lågt vad gäller sitt vetenskapliga värde i termer av evidensbaserad medicin. Att, som Lundgren gör, dra slutsatser som i artikeln rubriceras som evidensbaserad medicin är därför rent felaktigt och vilseledande.

Endovaskulär behandling av bukaortaaneurysm (EVAR) är ett minimalinvasivt alternativ till öppen kirurgi. Det finns evidens från randomiserade

studier (vilka även Lundgren refererar till) att tidig mortalitet (30 dagar) är signifikant lägre för EVAR [2]. Vårdtiderna är kortare och livskvaliteten är bättre under de första månaderna efter behandlingen. Efter ett år finns inga statistiska skillnader avseende total mortalitet eller livskvalitet. Kostnaderna är högre för EVAR än för öppen operation. Detta är de evidens som finns i frågan, vilket gör budskapet i Lundgrens kommentar högst anmärkningsvärt.

Lundgren skriver att långtidsresultaten inte är kända och anger detta som ett argument för att avstå från EVAR. Detta är en förvånande inställning. I stället borde en sådan avsaknad av data stimulera till ytterligare studier.

EVAR har funnits i drygt ett decennium i Sverige. Dagens teknik och material är väsentligt bättre än de var när metoden introducerades, och tekniken fortsätter att utvecklas. Det är nu snart fem år sedan inklusionen i EVAR 1-studien stoppades. Aortastentgraft har successivt utvecklats till ett fullgott minimalinvasivt alternativ för många patienter med minst lika bra resultat som vid öppen operation. Få argumenterar i dag mot EVAR som förstahandsalternativ vid »hostile abdomen« (tidigare opererade eller strålade mot buken) eller vid inflammatoriska bukaortaaneurysm.

Sedan de refererade randomiserade studierna genomfördes har inte bara stentgrafttekniken utvecklats utan även kunskapen kring uppföljning och synen på komplikationer. Numera har attityden till den vanligaste »komplikationen« typ 2-läckage (omvänt flöde in i aneurysmsäcken från angränsande kärl) ändrats vä-

sentligt. I EVAR 1-studien rubriceras detta tillstånd som den vanligaste komplikationen/reinterventionen. I dag betraktas typ 2-läckage inte som en komplikation; endast i de fall då aneurysmsäcken tillväxer (i ca 2 procent av fallen) leder det till reintervention [6]. Detta har även lett till att kontrollerna med datortomografi glesats ut. Båda dessa omständigheter bidrar till att kostnadsskillnaderna mellan EVAR och öppen operation har potential att jämnas ut.

Vi anser att EVAR bör erbjudas som ett minimalinvasivt alternativ till öppen kirurgi för alla patienter med bukaortaaneurysm som har en lämplig kärlanatom. Noggrann information om för- respektive nackdelar med båda ingreppen ska ges och beslut fattas mot bakgrund av ålder, anatomiska förutsättningar, komorbiditet och patientens egna önskemål.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Takolander R, Konrad P. Endovaskulär teknik vid aortaaneurysm. Resultat av två randomiserade studier. Läkartidningen. 2006;103:910-1.
2. Malina M, Blohmé L, Falkenberg M, Ivancev K, Larzon T, Resch T, et al. Endovaskulär behandling är visst bättre än öppen kirurgi för många patienter med bukaortaaneurysm. Läkartidningen. 2006;103:1632-3.
3. Swedvasc. Nationella kvalitetsregistret för kärlkirurgi. Årsrapport 2006. <http://www.swedvasc.se>
4. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR 1 trial): randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;365:2179-86.
5. Blankensteijn JD, de Jong SE, Prinszen M, van der Ham AC, Buth J, van Sterkenburg SM, et al; Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management (DREAM) Trial Group. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2005;352:2398-405.
6. Silverberg D, Baril DT, Ellozy SH, Carroccio A, Greyrose SE, Lookstein RA, et al. An 8-year experience with type II endoleaks: natural history suggests selective intervention is a safe approach. *J Vasc Surg*. 2006;44:453-9.

Substitution och glukokortikoidbehandling

■ Artikeln »Sekundär kortisolsvikt – ett underdiagnostiserat tillstånd« av Calissendorff och Blomqvist (LT 41/2007, sidorna 2965-8) tar upp ett mycket angeläget kliniskt problem som ofta glöms bort i den kliniska vardagen. Vi vill dock framhålla några punkter beträffande substitution och behandling med glukokortikoider som lätt kan missas.

Författarna påpekar att det inte är klart hur diagnosen sekundär kortisolsvikt ska ställas. Vi instämmer i deras påstående att ett S-kortisol taget på morgonen, där pågående kortisolbehandling är utsatt i adekvat tid (minst 12 timmar) före provtagning, kan vara vägledande för fortsatt testning. Dock anges i sammanfattningen att ett morgonvärde för S-kortisol vid akut sjukdom bör vara minst 400 nmol/l. Detta gäller för individer i stressfritt tillstånd. Som påpekas i texten bör man vid svår sjukdom förvänta sig betydligt högre kortisolnivåer.

Ett S-kortisol hos en svårt sjuk patient på 400 nmol/l talar således för binjurebarksinsufficiens och bör föranleda glukokortikoidbehandling med utredning i lugnt skede. Akut allvarlig sjukdom är ofta också förenad med en relativ eller absolut hypoproteinemi. Vid dessa sjukdomstillstånd och samtidig misstanke om binjurebarkssvikt bör man således överväga analys av fritt kortisol, vilket kan göras i saliv [1]. Ett annat tillstånd med förändrade proteinnivåer (inklusive nivåerna av kortikosteroidbindande globulin, CBG) är graviditet. Kortisolnivåer inom »normalt« referensintervall under graviditet utesluter således inte kortisolsvikt [2].

Varken metapirontest eller insulintoleranstest bör användas vid primär binjurebarksinsufficiens. Metapirontestet

är, som författarna påpekar, omständligt, kräver analys av S-11-deoxikortisol och särskilt tredagarstestet är potentiellt farligt vid primär binjurebarksinsufficiens. Däremot kan insulintoleranstestet användas vid sekundär binjurebarksinsufficiens beroende på hypotalamisk-hypofysär sjukdom; man får här också information om tillväxthormonrespons vid misstanke om multipel hormonsvikt vid t ex hypofystumör.

Det anges att Synacthentest kan utföras även med pågående kortisolmedicinering. Detta är mindre lämpligt på grund av interferens med analysresultaten. Vid osäkerhet om diagnosen vid primär binjurebarksinsufficiens kan dock patienten temporärt behandlas med t ex betametason, som inte interfererar med serumkortisolanalyser. Enligt författarna bör glukokortikoider vara utsatta 12 timmar innan Synacthentest görs. Detta bör nyanseras med avseende på vilken glukokortikoid som patienten behandlats med. Prednisolon har till exempel en biologisk halveringstid på 36–72 timmar och bör vara utsatt minst ett dygn före testning. Notabelt är att svaret på Synacthen kan vara nedsatt i flera dygn efter behandling med högdos prednisolon [3]. Eventuell nivådiagnostik beträffande kortisolsvikt bör göras med andra test än Synacthen; i första hand genom analys av P-ACTH.

Som påpekas har den endogena kortisolproduktionen uppskattats till ca 10 mg/dag. En rimlig substitutionsdos vid primär binjurebarkssvikt är för de flesta patienter troligen 15–20 mg/dygn, uppdelat på 2–3 doser. I Tabell II anges »Addison dos« (dvs primär binjurebarkssvikt) för hydrokortison till 20 + 10 mg. Detta är i dag betraktat som en hög genomsnittlig dos med en ökad risk för kortisolbiverk-

ningar [4]. Vid sekundär binjurebarkssvikt föreligger ofta en partiell kvarvarande kortisolproduktion varför denna patientgrupp teoretiskt borde kräva lägre kortisoldos. Hittills finns dock ingen evidens för detta, och lägre doser än 15 mg dagligen rekommenderas inte. Mer långverkande kortisonpreparat inte bör användas som substitutionsbehandling då risken för överbehandling är klart större än med hydrokortison. Ett undantag är behandling vid annan samtidig grundsjukdom (oftast med Prednisolon, som har relativt kort halveringstid) som mer eller mindre kontinuerligt kräver glukokortikoidbehandling.

Slutligen vill vi poängtera viktiga att samtliga patienter med kortisolsvikt erhåller noggrann information om tillståndet (helst också skriftlig sådan). Som led i detta kan med fördel ett »kortisolkort«, med kortfattad instruktion om hur kortisoldosen ska förändras vid akut sjukdom, delas ut. Här ska framgå på såväl engelska som svenska att patienten har en kortisolbrist och rekommendationer ges om behandling vid akut sjukdom. Vid vårt sjukhus har vi också tagit för vana att använda rubriken »Varning« i vår (data)journal och där notera att patienten har en kortisolbrist som kräver ständig kortisolsubstitution.

Cecilia Mattsson
docent, specialitäläkare
cecilia.mattsson@medicin.umu.se

Tommy Olsson
professor, överläkare;
båda vid medicinska kliniken/
endokrinsektionen, Norrlands
Universitetssjukhus, Umeå

REFERENSER

LÄS MER Fullständig referenslista finns på <http://ltarkiv.lakartidningen.se>