

Jan Frisell, universitetslektor (jan.frisell@cfss.ki.se)

Jörgen Nordenström, professor (jorgen.nordenstrom@cfss.ki.se), båda vid enheten för kirurgi, centrum för kirurgisk vetenskap, Karolinska institutet och Centrum för metabolism och endokrinologi, Huddinge Universitetssjukhus

Screening för bukaortaaneurysm – ett kontroversiellt förslag

■ Medicinska framsteg, vad gäller förbättrad diagnostik, ökad epidemiologisk kunskap och förbättrade behandlingsmetoder, medför ökade möjligheter att upptäcka, förhindra och behandla sjukdomar med hjälp av hälsokontrollprogram (screening). Rätt tillämpad är screening en värdefull manifestation av medicinska framsteg som ligger nära medicinens verkliga kärna – att förhindra, lindra och bota sjukdom. I praktiken föreligger dock ofta problem med sjukdomar som upptäcks med hjälp av screening: Till synes friska individer omvandlas till vårdkrävande patienter, en del av de undersökta personerna oroas i onödan och de direkta sjukvårdskostnaderna ökar, åtminstone initialt. Dessutom uppstår inte sällan etiska och informationsmässiga problem.

I detta nummer av Läkartidningen diskuterar fyra kärlkirurger möjligheten att införa ett screeningprogram av abdominellt aortaaneurysm (AAA) med ultraljud, och man har kalkylerat att detta skulle minska dödligheten och samtidigt vara kostnadseffektivt. Förslaget är enligt vårt synsätt kontroversiellt och rymmer såväl etiska problem som potentiellt negativa effekter av screening. Vi vill dock påpeka att författarnas beräkningar kan vara helt korrekta, men vi tycker det kan vara av värde att belysa frågan utifrån de erfarenheter man fått från de stora svenska randomiserade studierna av screening med mammografi, eftersom problematiken med förebyggande hälsovård genom screening har många likheter oavsett vilket sjukdomstillstånd det gäller. När det gäller screening för abdominellt aortaaneurysm finns emellertid också specifika omständigheter på grund av att behandlingen innebär stor och riskfylld kirurgi som utförs på patienter där aneurysmet endast är en komponent i en generell hjärt-kärlsjukdom.

Förutsättningar för effektiv screening

WHOs kriterier för screening förespråkar att sjukdomen skall vara vanlig i den undersökta populationen, och det är fallet för både abdominellt aortaaneurysm och bröstcancer (BC). Prevalensen av AAA är ca 6–8 procent vid UL-screening av stora populationsgrupper, medan frekvensen av AAA som är >5 cm (stor rupturrisk) är kring 0,5 procent. Detta skall jämföras med antalet detekterade fall av BC som är kring 0,6 procent bland screenade kvinnor i motsvarande åldersgrupp. Sjukdomens naturlorförlopp skall vara känt, och det skall finnas en effektiv behandling av sjukdomen. Tidig kirurgisk behandling av bröstcancer förbättrar prognosen, men när det gäller AAA

Se även artikeln på sidan 1886 i detta nummer.

medför operation av små aneurysm ingen överlevnadsvinst, inte ens vid låg operativ mortalitet [1, 2].

Emellertid vet man att aneurysm på 3 cm progredierar och att den kirurgiska behandlingen skall utföras innan stor risk för ruptur föreligger, dvs vid en storlek av 5,5 cm. Risk för ruptur föreligger också vid en storlek <5,5 cm, men inciden- sen är låg (ca 1 procent per år) [1, 2]. Således är sjukdomens naturlorförlopp väl känt, men exakt hur den optimala hand- läggningen skall ske av små abdominella aortaaneurysm är inte helt klarlagt. Vid ultraljudsscreening rör det sig om en prevalensscreening av 65-åriga män och inte om upprepad in- cidensscreening som görs vid mammografiscreening. Efter prevalensscreeningen selekteras ca 6–8 procent av personer- na som har ett aneurysm >3 cm, varigenom de flesta blir »kon- trollfall«, och några kommer senare att behöva opereras. Det innebär att »friska« personer selekteras och att dessa behöver utredas eller kontrolleras, och de blir därmed »patienter«.

Deltagarfrekvens och »icke-deltagare«

Deltagarfrekvensen måste vara hög för att en screening skall vara effektiv. Deltagarfrekvenserna i de första randomiserade studierna med mammografi var hög (80–90 procent) men har i de nationella programmen tenderat att sjunka ner mot 70 procent och ibland till och med lägre. Internationella screeningprogram har ofta ännu lägre deltagarfrekvens. Om deltagarfrekvensen vid en svensk ultraljudsscreening av abdominellt aortaaneurysm skulle hamna kring 75 procent vet vi inte, men att »icke-deltagarna« har betydelse för den totala mortaliteten vet vi. Mortaliteten i den inbjudna populationen är oftast högre bland icke-deltagarna än bland övriga grupper. Utfallet av AAA-screening påverkas av om de män som inte kommer till hälsokontroller är svårare sjuka än de som kommer, eller om icke-deltagarna utgörs av relativt friska män som skulle ha nytta av att AAA upptäcktes i tid. Erfarenheten från mammografiscreening är att icke-deltagarna står för nästan hälften av mortaliteten i den inbjudna gruppen, trots att dessa endast utgör ca 20 procent av populationen. Författarna har kalkylerat med 100 döda bland de screenade för ruptu-

rerat aneurysm, vilket i verkligheten kan bli fler om det bland icke-deltagarna föreligger högre mortalitet. Det är också viktigt att komma ihåg att de som deltar i en hälsokontroll sannolikt utgör en selekterad grupp som lättare kan ändra livsföring (sluta röka, bättre kost) och som redan från början har en bättre prognos jämfört med dem som valt att inte delta.

Den metod som används vid screening skall ha hög sensitivitet och specificitet, vara enkel att utföra samt vara billig. Ultraljudsundersökning av aortaaneurysm uppfyller alla dessa krav. Andelen falskt positiva fall som selekteras för utredning kan därför förväntas bli mycket liten. I screeningprogram för bröstcancer är däremot andelen falskt positiva fall relativt sett större, eftersom 2–3 procent av kvinnorna selekteras till utredning varav ca 0,4 procent har cancer. När det gäller UL av abdominellt aortaaneurysm är andelen falskt positiva fall liten. Däremot kan man förvänta sig att upptäcka förändringar som inte har med patientens aorta att göra, som t ex förstörade lymfkörtlar, lever-, njur- och binjurförändringar. Dessa patienter kommer att behöva omhändertas liksom de patienter som har selekterats med ett aneurysm som är >3 cm och som kräver regelbundna halvårskontroller med ultraljud.

Fåskt negativa fynd förekommer vid mammografisk hälsokontroll, och dessa fall dyker upp som kliniska cancerfall i intervallet mellan två undersökningar. Sådana »intervallfall« kommer också att förekomma vid aortascreening. I den engelska MASS-studien rupturerade 8 fall mellan två ultraljudskontroller med 50 procents mortalitet som följd [3]. Risk för överdiagnostik är ett annat problem, vilket innebär ett framselektande av män som får diagnosen AAA men som inte får besvär av sjukdomen under sin livstid.

Oro och ångest

Ett problem vid all screening av allvarliga sjukdomar är att en del patienter oroas av att bli inviterade till undersökningen. Denna ångest är dock i de flesta fall av övergående natur, vilket erfarenheter från mammografiscreening har visat. Vid ultraljudsscreening av AAA kunde man i MASS-studien inte påvisa några skillnader i oro och ångest mellan de ingående grupperna [3]. Man fann dock att män som genomgick kirurgi för AAA mådde psykiskt sämre under de första 12 månaderna postoperativt än de män som enbart kontrollerades för aneurysm.

Mortalitet och endpoint

En aspekt av screening rör totalmortalitet respektive »död i den undersökta sjukdomen«. I MASS-studien fann man en relativ mortalitetssänkning i den inbjudna gruppen på 42 procent, vilket var statistiskt signifikant. I absoluta tal dog 113 män med »aneurysmrelaterad sjukdom« i kontrollgruppen och 65 män i den inbjudna gruppen. Den totala mortaliteten var 11 procent i såväl den inbjudna gruppen som i kontrollgruppen. Bakgrunden är sannolikt att aortaaneurysm inte enbart är en sjukdom lokaliserad till aorta, utan i praktiken förknippad med en generell hjärt-kärlsjukdom. I den engelska studien talas om »aneurysmrelaterad död«, vilket endast svarade för 2–3 procent av den totala dödligheten i grupperna. Hjärtinfarkt eller annan tromboembolisk sjukdom som lett till döden räknades inte som aneurysmrelaterad mortalitet. Distinktionen mellan totalmortalitet och aneurysmrelaterad död är mycket viktig vid screening och måste följas under många år.

Specifika problem vid aortaaneurysmscreening

Ett etiskt problem vid screening av AAA är att det finns en mortalitetsrisk på 4–7 procent vid elektiv kirurgisk behandling. I MASS-studien dog 17 män av 322 som genomgick elektiv aortakirurgi. Dessa män, som var relativt unga, skulle

För den enskilde individen innebär screening för abdominellt aortaaneurysm ett lotteri med för höga insatser; ett slags rysk roulette där vart 15:e till 20:e magasin innehåller skarp ammunition.

ha levt om de inte blivit inviterade till UL-screening. Dessutom är den kirurgiska behandlingen förenad med en morbiditetsrisk på 5–10 procent (t ex postoperativ hjärtinfarkt, tromboembolisk sjukdom och impotens). Vid AAA-screening upptäcker man en sjukdom som progredierar. Av de män som selekteras är det endast en mindre del (ca 1/15) som kräver omedelbar kirurgisk behandling. I de flesta fall föreligger ett abdominellt aortaaneurysm som är <5,5 cm och som med tiden kommer att öka i storlek. Dessa patienter erbjuds regelbundna UL-kontroller, men några (ca 1 procent) kommer att rupturera innan deras aneurysm nått kritisk storlek. Kunskapen om optimal handläggning av mindre aneurysm är inte fullständig, men man vet att risken är 5 procent per år för aneurysm på 5–6 cm med en exponentiell riskökning för större aneurysm [4].

Informationsproblem

Informationsproblemen vid aortaaneurysmscreening kan illustreras med följande hypotetiska samtal där en man frågar sin husläkare om det är bra med hälsokontroll av bräck på kroppspulsådern. Husläkaren svarar att han inte säkert vet; en engelsk studie har visat att dödligheten var lika stor i den inbjudna gruppen som i den icke inbjudna gruppen. Däremot är risken att dö i brustet bräck i kroppspulsådern mindre om du deltar.

- Om man hittar ett bräck och som opereras, lever jag längre då? frågar mannen.
- Det inte är helt säkert, för av dem som opererades innan bräcket brustit överlevde 19 av 20.
- Innebär detta att det finns risk att dö i förtid?
- Ja, svarar husläkaren, men den risken är bara 5–6 procent.
- Om man nu hittar ett bräck som är 3,5 cm, finns det risk för att detta brister?
- Du kommer att få kontrollera bräcket med ultraljud 2 ggr per år, och när storleken är 5,5 cm blir du opererad. Under denna tid kan bräcket brista, men risken är liten. Om vi inte alls opererar vet vi inte hur länge du lever, men om du skulle dö inom de närmaste 5 åren är det mycket större sannolikhet att orsaken är en annan än en brusten kroppspulsåder. Om du lever längre än 5–10 år till vet vi mycket lite om vad ett litet åderbräck, som du kanske har, kan betyda.
- Du är ju ändå läkare, svarar mannen, vad råder du mig till?
- Det är tyvärr du själv som måste välja, svarar husläkaren.

Tiden inte mogen

Förslaget att införa screening för abdominellt aortaaneurysm bygger på välgrundade datainsamlingar och beräkningar. Konventionella kriterier för screening synes kunna uppfyllas av förslaget (sjukdomen är relativt vanlig, naturalförloppet är

känt, hög deltagarfrekvens sannolik, diagnostiken är tillförlitlig och behandlingen är effektiv). Matematiken verkar stämma, men konceptet håller ändå inte. Den sammantagna effekten av AAA-screening är en något minskat mortalitet i aorta-relaterad sjukdom (2 procent jämfört med 3 procent i kontrollgruppen), men det sker till ett pris som innebär att några patienter kommer att avlida som annars skulle ha överlevt längre om de inte hade utsatts för kirurgi.

I MASS-studien dog 17 män i direkt anslutning till kirurgi. Dessa tämligen friska män skulle inte ha dött i förtid om de inte deltagit i screeningen. Någon eller några av dessa skulle visserligen senare dött i rupturerat aneurysm, men de flesta skulle ha dött av andra orsaker. Applikationen av epidemiologiska data får enligt vår uppfattning inte vara negativ för en aldrig så liten subgrupp (var 15–20:e patient). För den enskilde individen innebär AAA-screening ett lotteri med för höga insatser; ett slags rysk roulette där vart 15–20:e magasin innehåller skarp ammunition. Man måste göra en klar skillnad mellan naturlig död och dödsfall som inträffar till följd av sjukvårdsinsatser. Ur etisk synvinkel skulle screening kunna accepteras om den medförde en total överlevnadsvinst för gruppen, men i MASS-studien förelåg ingen sådan effekt. Mortaliteten i den screenade gruppen var den samma som för kontrollgruppen (11 procent).

Man kan dock inte utesluta att förutsättningarna i framtiden kan bli mer gynnsamma. Utvecklingen med endovaskulära ingrepp kanske i framtiden kan reducera komplikationsfrekvensen. Man bör avvakta resultaten av de randomiserade studier som pågår där endovaskulär behandling jämförs med öppen kirurgi [5]. Resultatet av en systematisk Cochrane-översikt bör också inväntas [6]. Under alla omständigheter bör ett eventuellt beslut om allmän AAA-screening föregås av en svensk randomiserad multicenterstudie.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

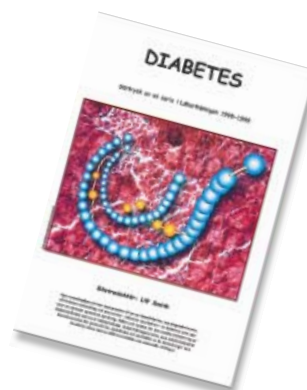
Referenser

1. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. The UK Small Aneurysm Trial Participants. *Lancet* 1998;352(9141):1649-55.
2. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW, et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346(19):1437-44.
3. Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, Kim LG, Marteau TM, Scott RA, et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9345):1531-9.
4. Wolf YG, Bernstein EF. A current perspective on the natural history of abdominal aortic aneurysms. *Cardiovasc Surg* 1994;2:16-22.
5. Greenhalgh RM, Powell JT. Screening men for aortic aneurysms. Editorial. *BMJ* 2002;325:1123-4.
6. Cosford PA, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm (protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003.

Särtryck Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 70 kronor



Diabetes

Beställer härmed.....ex
av "Diabetes"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

**Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm**

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker