

SCREENING FÖR BUKAORTA- ANEURYSM PÅ STADIG GRUND

Evidensen för screening för bukaortaaneurysm av män >65 år är god. Antalet dödsfall i rupturerat aneurysm minskar signifikant, kostnadseffektivt och bestående. Detta visar långtidsresultat från bland annat flera randomiserade studier.

ANDERS WANHAINEN, docent,
överläkare, kärlikirurgiska sek-
tionen, verksamhetsområde

kirurgi, Akademiska sjukhuset,
Uppsala
andwan@algonet.se

Ett aneurysm (från grekiskans aneurysma, »utvidgning») innebär en minst 50-procentig lokaliserad vidgning av en artär. Ett aneurysm i aortan är ofta lokaliserat i buken, sk bukaortaaneurysm, och anses vanligen föreligga om aortadiameter är ≥ 3 cm [1, 2]. Aneurysm ansågs tidigare vara en aterosklerotisk manifestation. Epidemiologiska och histologiska skillnader gör emellertid att man i dag betraktar aneurysmsjukdomen som en egen sjukdomsentitet. Ett flertal patofysiologiska mekanismer, såsom genetiska, immunologiska och aterosklerotiska, tycks i olika grad samverka. Utmärkande för aneurysm är en degeneration av viktiga bindvävsproteiner (elastin och kollagen) i kärlväggens media [3, 4].

Den första populationsbaserade screeningstudien, »Oxford screening programme«, påbörjades 1988 [5]. Sedan dess har ett antal storskaliga populations- och ultraljudsbaserade screeningstudier genomförts i Europa, USA och Australien, vilket gett oss en god bild av sjukdomens epidemiologi i dessa länder [6-14].

Prevalens

Förekomsten av bukaortaaneurysm är åldersrelaterad och de ses sällan före 60 års ålder. Bukaortaaneurysm är 4-6 gånger vanligare hos män än hos kvinnor. Prevalens hos män >65 år är 4-9 procent. De flesta screeningupptäckta bukaortaaneurysm är små, 70 procent är <40 mm [5-14]. I ADAM-studien, som med över 200 000 undersökta är den största screeningstudien någonsin, hade 0,5 procent av 50-79-åriga män ett bukaortaaneurysm ≥ 50 mm, vilket utgjorde ca 10 procent av alla funna bukaortaaneurysm [8].

Riskfaktorer

Vid sidan av manligt kön och ålder är rökning den viktigaste riskfaktorn. Drygt 80 procent av patienterna med bukaorta-

»I Sverige beräknas årligen 700-1000 personer avlida till följd av rupturerat bukaortaaneurysm...«

aneurysm har rökarnamnes. Den relativa risken för aneurysm-associerade händelser bland rökare är 3-6 jämfört med icke-rökare, och ett dos-responsliknande samband har beskrivits.

De flesta patienter med bukaortaaneurysm har aterosklerotiska manifestationer. Bukaortaaneurysm har många gemensamma riskfaktorer med ateroskleros, såsom ålder, manligt kön och rökning, och ateroskleros tycks i sig också vara en oberoende riskfaktor för aneurysm. Diabetiker tycks dock i något mindre omfattning utveckla bukaortaaneurysm än icke-diabetiker. Förstegradsläktingar till patienter med bukaortaaneurysm och patienter med andra perifera aneurysm (tex popliteaaneurysm) har en betydande risk att utveckla bukaortaaneurysm [5-17].

Naturalförlopp

Ett bukaortaaneurysm expanderar långsamt för att så småningom brista (rupturera). Expansionen är exponentiell, ca 10 procent per år, men stora individuella variationer föreligger. Förutom initial aneurysmstorlek (diameter) är ålder, rökning och hypertoni associerade med snabbare expansion [18-21].

Endast ca 20-30 procent av alla bukaortaaneurysm rupturerar, dvs de flesta patienterna dör av andra orsaker, främst kardiovaskulära. Risken för ruptur är proportionell till aneurysmstorleken. En tumregel är att bukaortaaneurysm <50 mm sällan rupturerar. Den årliga rupturrisken är ca 10 procent för aneurysm som mäter 60 mm, 25 procent om 70-80 mm och 50 procent om 90-100 mm. Rupturrisken är högre vid hypertoni, rökning och positiv familjeanamnes samt för kvinnor [21-24].

Rupturincidens

Incidensen rupturerade bukaortaaneurysm har i Sverige beräknats till 8-18 per år och 100 000 invånare och 56-117 per år och 100 000 män mellan 70 och 79 år [25, 26]. Vid ruptur avlider en majoritet utanför sjukhus, och endast cirka en tredjedel behandlas kirurgiskt. I Sverige görs årligen ca 300 akuta operationer för rupturerat bukaortaaneurysm, vilka har en hög mortalitet. Totaldödligheten vid ruptur är därför mycket hög, 80-90 procent [22]. I Sverige beräknas årligen 700-1000 personer avlida till följd av rupturerat bukaortaaneurysm, motsvarande 1,5 procent av den totala mortaliteten hos män och 0,5 procent hos kvinnor. Viss osäkerhet råder dock, eftersom obduktionsfrekvensen i dag är mycket låg.

Behandling

För att förhindra ruptur rekommenderas förebyggande (elek-

■ sammanfattat

Bukaortaaneurysm är en potentiellt livshotande sjukdom.

Rupturerat bukaortaaneurysm har en mycket hög dödlighet och är en relativt vanlig dödsorsak bland äldre män. **Förutsatt att sjukdomen upptäcks i tid (före ruptur)** finns

en bra förebyggande behandling att tillgå.

Randomiserade studier och observationsstudier har visat att screening av män >65 års ålder reducerar antalet dödsfall i rupturerat bukaortaaneurysm.

tiv) operation, där bråcket ersätts med en konstgjord åder. Patientens ålder liksom övrig sjuklighet avgör operationsrisken liksom långtidsöverlevnaden. Dessa faktorer får vägas mot rupturrisken, som främst avgörs av aneurysmstorleken. Randomiserade studier har funnit att operativ behandling ofta är indicerad vid en diameter över 55 mm [21, 27].

I Sverige görs årligen ca 800 elektiva operationer för bukaortaaneurysm. Dessutom görs ca 100 akuta operationer för symtomgivande icke-rupturerade bukaortaaneurysm. En majoritet av elektiva operationer för bukaortaaneurysm görs i dag med minimalinvasiv, s.k. endovaskulär, operationsteknik, ofta i lokalbedövning.

Resultaten efter operation har successivt förbättrats under de senaste 20 åren. Vid elektiv kirurgi är den postoperativa mortaliteten i dag ca 2 procent och efter akut kirurgi för ruptur ca 35 procent [28]. Hjärt- och njursjukdom är, liksom kvinnligt kön, associerade med sämre överlevnad. Vid ruptur är graden av chock vid ankomst till sjukhus den viktigaste prediktorn för död. De som överlevt ingreppet har dock en god prognos, ca 90 procent relativ 5-årsöverlevnad jämfört med normalbefolkningens [29].

Screening

Vi har således i dag en god bild av sjukdomens epidemiologi. Rupturerat bukaortaaneurysm har en mycket hög dödlighet och är en relativt vanlig dödsorsak bland äldre män. Om sjukdomen upptäcks i tid (före ruptur) finns en mycket bra förebyggande behandling att tillgå.

Eftersom bukaortaaneurysm sällan ger symtom före ruptur upptäcks det dock endast hos ett fåtal, ofta av en slump i samband med undersökning av buken vid misstanke om en annan sjukdom, t.ex. gallsten. För att i större omfattning kunna erbjuda förebyggande behandling har därför screening av riskgrupper föreslagits.

Eftersom sjukdomen främst drabbar äldre män, anses dessa utgöra en lämplig målgrupp. Screening av äldre män har utvärderats i ett flertal randomiserade studier, prospektiva populationsbaserade screeningstudier samt datorsimulerade modellstudier.

Chichester-studien. Den brittiska Chichester-studien är den första randomiserade studien av screening för bukaortaaneurysm. Totalt randomiserades 6040 65–80-åriga män (median 72 år). Uppslutningen var 74 procent, och 7,7 procent av de undersökta hade ett bukaortaaneurysm. Hälften av dessa patienter uppfyllde något av operationskriterierna (diameter >60 mm, expansion >10 mm per år eller symtom), men av dessa blev endast 50 procent opererade, och 37 procent avled av annan orsak med intakta bukaortaaneurysm. Man hade inga perioperativa (30 dagar) dödsfall efter elektiv kirurgi, men 35 procent efter akut operation.

Den relativa riskreduktionen för bukaortaaneurysmrelaterad mortalitet bland de som randomiserades till ultraljuds-screening var 42 procent vid 5-årsuppföljning [30], 21 procent vid 10-årsuppföljning [31] och 11 procent vid 15-årsuppföljning [32]. En majoritet av patienter i screeninggruppen som ändå drabbades av ruptur utgjordes av sådana som inte hör-

sammatt kallelsen, avböjt fortsatt uppföljning eller kirurgi av sitt bukaortaaneurysm eller ansetts ha kontraindikationer för kirurgisk behandling.

Viborg-studien. I Viborg, Danmark, randomiserades 12 639 64–73-åriga män (medel 68 år). Uppslutningen var 77 procent (>80 procent bland 65–67-åriga män), och 4,0 procent av de undersökta hade ett bukaortaaneurysm. Av dem med screeningupptäckt bukaortaaneurysm blev totalt 44 procent opererade efter 14 års uppföljning (med 50 mm som gräns för operation). Sjukhusmortaliteten efter elektiv kirurgi var 6 procent jämfört med 66 procent efter operation för ruptur.

Den relativa riskreduktionen för bukaortaaneurysmrelaterad mortalitet bland dem som randomiserades till ultraljuds-screening var 72 procent vid 5-årsuppföljning [9], 73 procent vid 10-årsuppföljning [33] och 66 procent vid 14-årsuppföljning [34]. Antalet elektiva operationer fördubblades, medan antalet akuta operationer halverades. Viborg-studiens sjukhusperspektiv gör dock resultaten svårtolkade.

Multicentre aneurysm screening study (MASS). MASS-studien är den största randomiserade screeningstudien. I denna välgjorda brittiska studie randomiserades närmare 70 000 män i åldrarna 65–74 år. Uppslutningen var 80 procent, och bukaortaaneurysm hittades hos 4,9 procent av deltagarna. Operationskriterier var diameter >55 mm, expansion >10 mm per år eller symtom.

Efter 4 års uppföljning var den aneurysmrelaterade dödligheten 42 procent lägre (relativ riskreduktion) i screeninggruppen än i kontrollgruppen (absolut risk 0,19 procent vs 0,33 procent) [10], efter 7 års uppföljning 47 procent lägre [35] och efter 10 års uppföljning 48 procent lägre (absolut risk 0,46 procent vs 0,87 procent) [36]. Antalet elektiva operationer fördubblades, medan antalet akuta operationer halverades.

Western Australia-studien. I denna australiska studie randomiserades 41 000 65–83-åriga män (medel 73 år). Uppslut-



Foto: Du Cane Medical Imaging/SPL/IBL

Risken för att ett bukaortaaneurysm rupturerar är proportionell till aneurysmets storlek; en tumregel är att aneurysm <50 mm sällan rupturerar.

»För att förhindra ruptur rekommenderas förebyggande (elektiv) operation, där bråcket ersätts med en konstgjord åder.«

»Omfattande livskvalitetsundersökningar har inte kunnat påvisa några bestående negativa effekter av screening...«

ningen var 70 procent, och 7,2 procent av de undersökta hade ett bukaortaaneurysm (4,8 procent hos 65–69-åriga män). Den perioperativa (30 dagar) dödligheten var 4 procent efter elektiv kirurgi och 24 procent efter akut operation för ruptur.

Antalet elektiva operationer fördubblades i screeninggruppen. Ingen signifikant minskning av bukaortaaneurysmrelaterad mortalitet sågs bland dem som randomiserades till ultraljudsscreening efter 5 års uppföljning. I en subgruppsanalys av 65–74-åriga män sågs dock en signifikant riskreduktion, vilken tolkades som att åldern hos målgruppen är av betydelse för effektiviteten och att den bör vara < 75 år.

Vidare inträffade många bukaortaaneurysmrelaterade dödsfall mellan randomisering och screening (randomiseringen gjordes vid starten av studien, som sedan genomfördes under en 32-månadersperiod), vilket är en studieteknisk blunder. Man noterade också en relativt hög bakgrundsaktivitet avseende diagnostik och kirurgi samt en påfallande låg dödlighet efter operation för ruptur, vilket reducerar effektiviteten av screening [37].

Övriga studier. I Gloucestershire, England, screenas sedan 1990 65-åriga män. Uppslutningen i den rapporterade studien var 84 procent, och antalet rupturerade bukaortaaneurysm minskade med 66 procent över en 5-årsperiod [38].

I Huntingdon, England, har man sedan 1991 successivt screenat alla män > 50 år. Det trappstegsliknande inkluderingsförandet, »stepped wedge design«, gör att man i praktiken får en screeninggrupp och en matchad kontrollgrupp. Incidensen rupturerade bukaortaaneurysm minskade med 64 procent (från 7,1 till 2,6 per 10 000 personår) [39].

Ett flertal metaanalyser av de fyra randomiserade studierna har publicerats. MASS-studiens storlek gör dock att den kraftigt dominerar dessa analyser, med följd att resultaten i princip är desamma som MASS-studiens resultat.

Det som möjligen kan vara av värde med dessa analyser är att ingen av studierna var och en för sig hade styrka för att påvisa en effekt på totalmortaliteten, vilket dock det sammanlagda materialet med nöd och näppe lyckades påvisa [40–43]. Långtidsanalyser av totalmortalitet är dock ganska ointressanta, eftersom vi alla så småningom ska dö. Mer intressant skulle en formell överlevnadsanalys (enligt Kaplan–Meier) vara, med ett sammanslaget material. Men detta har ännu inte gått att genomföra.

Omfattande livskvalitetsundersökningar har inte kunnat påvisa några bestående negativa effekter av screening [44–46].

Kostnadseffektiviteten. Kostnaden per vunnet levnadsår var i Viborg-studien 157 euro efter 14 år [34]. I MASS-studien var motsvarande siffra 7 600 pund efter 10 år och beräknas för en 65-årig man bli 2 300 pund över en livstid [36]. I Huntingdon-studien beräknades ett vunnet levnadsår kosta 1 100 dollar efter 7 år [39].

Två modellstudier har analyserat kostnadseffektiviteten i ett svenskt perspektiv. I en studie från Uppsalagrupperna analyserades kostnadseffektiviteten av olika screeningstrategier i en Markov-modell. Screening av 65-åriga män gav en kostnad per vunnet levnadsår på 10 500 dollar [23]. En liknande analys av Linköpingsgruppen fann en kostnad per vunnet levnadsår på 60 000 kronor [47]. Båda dessa studier baseras på ett livstidsperspektiv.

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) var i Viborg-studien 17 934 euro. Motsvarande kostnad var i Uppsalamodellen 13 900 dollar [23] och i Linköpingsmodellen 70 000 kronor [47].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Sakalihan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm [review]. *Lancet*. 2005;365:1577–89.
- Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, et al. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. *Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators*. *Arch Intern Med*. 2000;160:1425–30.
- McCarthy RJ, Shaw E, Whyman MR, Earnshaw JJ, Poskitt KR, Heather BP. Recommendations for screening intervals for small aortic aneurysms. *Br J Surg*. 2003;90:821–6.
- Wilmink TB, Quick CR, Hubbard CS, Day NE. The influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 1999;30:203–8.
- 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;352:1649–55.
- Wanhainen A, Lundkvist J, Bergqvist D, Björck M. Cost-effectiveness of different screening strategies for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2005;41(5):741–51.
- Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW, et al. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Group. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2002;346(19):1437–44.
- Wanhainen A, Bylund N, Björck M. Outcome after abdominal aortic aneurysm repair in Sweden 1994–2005. *Br J Surg*. 2008;95:564–70.
- Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Improved long-term survival after abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation*. 2009;120(3):201–11.
- Ashton HA, Gao L, Kim LG, Druce PS, Thompson SG, Scott RAP. Fifteen-year follow-up of a randomized clinical trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*. 2007;94:696–701.
- Lindholt JS, Sørensen J, Søgaard R, Henneberg EW. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysm from a randomized controlled trial. *Br J Surg*. 2010;97:826–34.
- Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Scott RA. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10 year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. *BMJ*. 2009;338:b2307.
- Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM, Le MT, Spencer CA, Tuohy RJ, et al. Population based randomized controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *BMJ*. 2004;329:1259–62.
- Heather BP, Poskitt KR, Earnshaw JJ, Whyman M, Shaw E. Population screening reduces mortality rate from aortic aneurysm in men. *Br J Surg*. 2000;87:750–3.
- Wilmink ABM, Quick CR, Hubbard CS, Day NE. Effectiveness and cost of screening for abdominal aortic aneurysm: Results of a population screening program. *J Vasc Surg*. 2003;38:72–7.
- SBU. Screening för bukaortaaneurysm. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2008. SBU Alert-rapport nr 2008-04. <http://www.sbu.se/alert>
- Lindholt JS, Norman P. Screening for abdominal aortic aneurysm reduces overall mortality in men. A meta-analysis of the mid- and long-term effects of screening for abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;36:167–71.
- Multicentre Aneurysm Screening Study Group: Multicentre aneurysm screening study (MASS): cost effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on four year results from randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325(7373):1135.
- Lindholt JS, Vammen S, Fasting H, Henneberg EW. Psychological consequences of screening for abdominal aortic aneurysm and conservative treatment of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;20(1):79–83.
- Henriksson M, Lundgren F. Decision-analytical model with lifetime estimation of costs and health outcomes for one-time screening for abdominal aortic aneurysm in 65-year-old men. *Br J Surg*. 2005;92(8):976–83.