VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Medicinsk behandling af små abdominale aortaaneurismer

Klinisk assistent Annette Langager Høgh,
overlæge Jes Sandermann & overlæge Jes S. Lindholt

Regionshospitalet Viborg, Karkirurgisk Afdeling, Forskningsektionen

Abdominalt aortaaneurisme (AAA) har en prævalens på 2-8% hos mænd over 60 år; stigende med alderen. Kendte risikofaktorer er hankøn, rygning, høj alder og familiær disposition (ingen kausative gener er blevet identificeret). Rupturrisikoen for små AAA (< 5 cm i diameter) er 0-0,5% pr. år [1, 2], men øges voldsomt med stigende diameter. Et 6 cm og et 8 cm stort AAA har en femårsrupturrisiko på hhv. 40% og 80% [3-5]. I randomiserede undersøgelser har man ikke kunnet påvise nogen synderlig gevinst ved at tilbyde operation af AAA, der målte 4-5,4 cm i diameter, derfor tilbydes operation oftest ved en AAA-diameter, der er > 5,5 cm [6, 7].

Antallet af diagnosticerede, asymptomatiske, små AAA forventes at stige markant i fremtiden; dels pga. flere tilfældige fund pga. øget anvendelse af abdominal ultralydskanning (UL) og computertomografi (CT), og dels fordi screening for AAA hos mænd over 65 år har vist sig at være omkostningseffektiv [8].

The National Screening Committee i England anbefaler derfor nu screening af +65-årige mænd, og et landsdækkende program forventes implementeret i Storbritannien, ligesom US Task Force til den amerikanske regering har anbefalet screening for AAA.

I Danmark afventes en medicinsk teknologivurderingsrapport på området før opstart af screening i den midtjyske region og evt. landsdækkende screening.

Derfor er der stor interesse i at kunne bremse AAA's videre progression for derigennem at hindre omkostningstunge og potentielt letale operationer. Et særligt behov for medicinsk forebyggelse af AAA-progression findes hos patienter, hvor der er relativ eller absolut kontraindikation for operation pga. anatomiske forhold og/eller medicinske konkurrerende lidelser – især efter at man i det randomiserede EVAR2-studie ikke har kunnet påvise nogen gevinst ved den minimalt invasive endovaskulære behandling [9].

EU synes at have erkendt denne sandsynlige udvikling og ønsker store netværksansøgninger, der fokuserer på AAA-relateret forskning i forbindelse med uddeling af forskningsmidler i 2007-2010.

Nyere studier tyder på, at moderne kardiovaskulær forebyggelse også har et moment af hæmning af AAA-vækst.

Betablokkere

Propranolol påkaldte sig først opmærksomhed pga. dets og andre betablokkeres fibrogenetiske egenskaber [10]. Betablokkere er traditionelt førstevalg ved hypertensionsbehandling og efter myokardieinfarkt, og i flere mindre historiske kohorteundersøgelser har man kunnet påvise nedsat vækshastighed af AAA hos patienter, der er i behandling med betablokkere. Resultaterne er blevet bekræftet i dyreeksperimentelle studier [10-13]. Fundene førte til randomiserede undersøgelser i Danmark, England og Canada, men med skuffende resultater primært forårsaget af en dårlig komplians pga. en høj bivirkningsprofil (negativ påvirkning af lungefunktion, ankelblodtryk og livskvalitet) [14]. For nylig fandt *Hackam et al* i et stort populationsbaseret case-kontrol-studie ingen association mellem brugen af betablokkere og hospitalisering på grund af rumperet AAA [15].

Makrolider

Antistoffer mod *Chlamydia pneumoniae* fandtes at være associeret med vækshastigheden af små AAA. Ved immunhistologiske og polymerasekædereaktionsbaserede undersøgelser har man tillige påvist *C. pneumoniae* i AAA-væggen [16]. Det foranledigede tre små randomiserede dobbeltblindede interventionsstudier. I studierne brugte man forskellige præparater og interventionsperioder, hvorfor direkte sammenligning og metaanalyse er vanskelig. Hovedtrækkene var en signifikant kortvarig nedsat ekspansionsrate hos de makrolidbehandlede patienter [16-18]. En forklaring på dette kunne være, at inaktiv *C. pneumoniae*, lokaliseret i cirkulerende monocytter, er resistente over for antibiotisk behandling og er i stand til at reinficere endotel kort efter terapiophør [19]. En anden forklaring kunne være en kendt uspecifik antiinflammatorisk effekt af makrolider. Resultaterne bør ses i sammenhæng med skuffende resultater fra langt større randomiserede studier vedrørende kardiovaskulære begivenheder.

Statiner

Omkring årtusindeskiftet blev statiner kendt som lipidsænkende stoffer, der effektivt nedsatte risikoen for kardiovaskulære hændelser hos patienter med arteriosklerose – bl.a. gennem en antiinflammatorisk effekt på karvæggen. AAA er karakteriseret ved udbredt inflammation, og statinbehandling er associeret med nedsat vægkoncentrationen af matrixmetalloproteiner (MMPs), som er associeret med AAA-progression [20, 21]. På den anden side medfører statinbehandling også et fald af lipoprotein (a), som ellers hæmmer aktiveringen af plasminogen, der igen spiller en central rolle i aktiveringen af

Medicin behandling af abdominale aortaaneurismer (AAA)

Hyppigheden af påviste små AAA forventes at stige

Patienter med AAA har markant øget kardiovaskulær overdødelighed, hvorfor generel kardiovaskulær forebyggelse bør anbefales

Rygestop, angiotensinkonverterende enzym-hæmmere, statin og lavdosisacetylsalicylsyrebehandling kan muligvis nedsætte små AAA's vækst og derved forebygge senere operationsbehov

de proteaser, der er indgår i AAA-matrix-degeneration. Nedsættelse af lipoprotein (a) kan derfor teoretisk forøge AAA's ekspansionsrate [22]. I en historisk kohorteundersøgelse over 3,2 år med 150 statinbehandlede patienter, der havde ikke-operationskrævende AAA, påviste man i gennemsnit signifikant nedsat AAA-væksthastighed af infrarenale AAA på ca. 40%, uafhængigt af andre faktorer med kendt indflydelse på AAA-væksten bl.a. AAA-diameter [23].

Angiotensinkonverterende enzym-hæmmere

I Hope-studiet [24] påviste man, at behandling med angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere reducerer forekomsten af kardiovaskulære begivenheder hos højrisikopatienter uafhængigt af eventuelle blodtryksændringer. Effekten er ikke helt kendt, men peger imod en kombineret gunstig ændring i den perifere cirkulation, den kardiale funktion, muskelmetabolismen og det endoteliale niveau [24-27].

Kollagen spiller en væsentlig strukturel og bærende rolle for arterievæggen, mens matrixproteiner som f.eks. elastin og fibrillin-1 er med til at skabe elasticitet. ACE-hæmmere synes at kunne påvirke forholdet mellem elastin og kollagen positivt, således at karstivheden nedsættes [25]. Dyremodeller tyder på, at ACE-hæmmere påvirker MMP-aktivitet via transkriptional inhibition på mRNA-niveau, således at MMPs' negative indflydelse på remodelleringen af karvæggen mindskes [28]. I dyreeksperimentelle studier har man underbygget disse teorier ved at påvise, at ACE-hæmmere (losartan) helt kan forbygge udviklingen af AAA [29, 30].

I et stort canadisk populationsbaseret case-kontrol-studie, der inkluderede 15.326 indlagte patienter over 65 år med intakt eller rumperet AAA, har man påvist, at patienter, der indtog ACE-hæmmere, havde en signifikant mindre risiko for AAA-ruptur (OR: 0,82, 95% konfidensinteral: 0,74; 0,90) end dem, der ikke fik ACE-hæmmere [15]. Desværre viste det sig, at personer, der afbrød ACE-hæmmer-behandlingen, tilsyneladende fik deres rupturrisiko forøget. Denne *rebound effect* ved behandlingsophør er ligeledes kendt fra patienter med kronisk hjertesvigt og hypertension [31-33]. Randomiserede undersøgelser med analyser baseret på *intention to treat*-princippet synes at være den eneste måde at undgå alvorlige bias på i forbindelse med effektdokumentationen.

Nonsteroide antiinflammatoriske stoffer

I dyremodeller har man omkring årtusindskiftet fundet en relation mellem graden af inflammation i adventita og AAA's diameter [34-36]. Teorien bag studierne var bl.a. at cyclooxygenase (COX)-2 gen-ekspressionen opreguleres under AAA's udvikling pga. øget syntese af inflammatoriske mediatorer og derved påvirker kollagenmetabolismen negativt. Efterfølgende dyreeksperimentelle studier viste, at nonsteroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID) kunne reducere AAA's væksthastighed, hovedsageligt pga. hæmning af COX-2. I en historisk kohorteundersøgelse fandt *Walton et al* en signifikant hurtigere AAA-vækstrate hos 15 patienter, der havde små AAA og blev behandlet med NSAID, end hos 63 kontrolpersoner [36]. Der forligger endnu ikke prospektive undersøgelser på området.

COX-2 er påvist i aortavæggen under udviklingen af AAA, dette gælder ikke for COX-1. COX-1 har derimod en indvirkning på trombocytfunktionen. Den murale trombus i AAA aktiverer og frigør proteaser under trombefornyelse med den trombocytaggregationinducerede fibrindannelse og neutrofil akkumulering. Disse proteaser menes at kunne bidrage til degenerationen af den ekstracellulære matrix og dermed progression af AAA. Hypotesen understøttes af, at rotter, der havde fået induceret eksperimentelt AAA, og som fik trombocythæmmere (abciximab), havde mindre risiko for ekspansion af AAA og mindre størrelse af thrombus, end kontrolgruppen havde [37]. Eksperimentet er blevet gentaget med acetylsalicylsyre, hvilket gav samme resultat. Der foregår i øjeblikket ingen studier med mennesker, men på Regionshospitalet Viborg undersøges det i kohorteregi, om der kan drages en parallel til AAA hos mennesker.

Calciumantagonister

I dyreeksperimentelle studier har man påvist, at calciumantagonister (klasse II) aktiverer og accelererer MMP-induceret elastinnedbrydning i karvæggen [38]. Disse fund understøttes af fundene i en engelske case-kontrol-undersøgelse, hvori man fandt, at brugen af calciumantagonister mere end fordoblede risikoen for AAA efter relevant konfounderadjustering. Man fandt dog ingen signifikant effekt på væksthastigheden af små AAA [39].

Generel kardiovaskulær forebyggelse hos patienter med små abdominale aortaaneurismer

I en dansk, randomiseret screeningsundersøgelse har man påvist, at stort set alle mænd med et screeningsdiagnosticeret AAA har grænsehypertension eller manifest hypertension, at to tredjedele af dem ryger, og at de patienter, som aldrig har været hospitaliseret pga. kardiovaskulære manifestationer, har

en absolut kardiovaskulær betinget overdødelighed på 16% på blot fem år [40]. Sidstnævnte forhold gør, at alle AAA-patienter bør sættes i en generel kardiovaskulær forebyggelse, hvilket tilmed potentielt kunne forebygge AAA-progression jævnfør ovenstående.

Rygning medfører øget rupturrisiko og er associeret med øget væksthastighed af AAA, hvorved rygestop potentielt kan hæmme AAA's progression.

Statin- og acetylsalicylsyrebehandling er ligeledes centrale komponenter i forebyggelsen og synes jævnfør ovenstående begge at være potentielle ekspansionshæmmere. Traditionelt førstegangsvalg til behandling af hypertension har været diuretika eller betablokkere. Det bør overvejes, om ACE-hæmmere skal være førstevalg hos patienter, der har hypertension og AAA uden umiddelbar operativ behandlingsindikation, samt ved relative og absolutte kontraindikationer for operation, og om calciumantagonister ikke bør undgås, når der foreligger alternativer. Der foreligger dog ikke level 1-evidens for disse foreslåede medicinske behandlinger. Den høje kardiovaskulære overdødelighed gør dog randomiserede studier af statin- og acetylsalicylsyrebehandling etisk diskutabel. Sådanne studier synes dog at være relevante og realistiske vedrørende ACE-hæmmer-behandling.

Korrespondance: *Annette Langagder Høgh*, Karkirurgisk Afdeling, Regionshospitalet Viborg, DK-8800 Viborg. E-mail: a_l_hogh@yahoo.dk

Antaget 2. maj 2007
Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk

Litteratur

8. Lindholt JS, Juul S, Fasting H et al. Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised controlled trial. BMJ 2005;7494:750.
14. Propranolol for small abdominal aortic aneurysms: results of a randomized trial. J Vasc Surg 2002;1:72-9.
15. Hackam DG, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and aortic rupture: a population-based case-control study. Lancet 2006;659-65.
18. Baxter BT, Pearce WH, Waltke EA et al. Prolonged administration of doxycycline in patients with small asymptomatic abdominal aortic aneurysms: report of a prospective (Phase II) multicenter study. J Vasc Surg 2002;1:1-12.
23. Schouten O, van Laanen JHH, Boersma E et al. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006;32:21-6.
24. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;3:145-53.
36. Walton LJ, Franklin IJ, Bayston T et al. Inhibition of prostaglandin E2 synthesis in abdominal aortic aneurysms: implications for smooth muscle cell viability, inflammatory processes, and the expansion of abdominal aortic aneurysms. Circulation 1999;1:48-54.
37. Touat Z, Ollivier V, Dai J et al. Renewal of mural thrombus releases plasma markers and is involved in aortic abdominal aneurysm evolution. Am J Pathol 2006;3:1022-30.
39. Wilmink AB, Vardulaki KA, Hubbard CS et al. Are antihypertensive drugs associated with abdominal aortic aneurysms? J Vasc Surg 2002;4:751-7.
40. Lindholt JS, Henneberg EW, Fasting H et al. Hospital based screening of 65-73 year old men for abdominal aortic aneurysms in the county of Viborg, Denmark. J Med Screen 1996;1:43-6.

Behandling af den hypoterme patient

Overlæge Benedict Kjærgaard,
reservelæge Søren Finnemann Rudolph,
reservelæge Alexander Lucas &
overlæge Hans Ole Holdgaard

Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Afsnit Syd, Kardiovaskulært Forskningscenter, Flyvevåbnets Redningstjeneste, Odense Universitetshospital, Thoraxkirurgisk Afdeling, og Region Nordjylland, Anæstesien, 3. afdeling.

Resume

Behandlingen af den hypoterme patient afhænger mere af den kliniske tilstand end af kernetemperaturen. Bevidstløse patienter udredes for konkurrerende årsager, og de kan ofte opvarmes med varmt vand i pleura. Ved klinisk hjertestop foretages der hjerte-lunge-redning, og medmindre patienten er død, foretages der opvarmning med ekstrakorporal cirkulation. Dødsdiagnosen kan være vanskelig at stille hos den hypoterme patient. Man kan få hjælp til opvarmning på et lokalsygehus af et udrykningshold.

At hypotermi kan være skadeligt, kender vi fra den lille pige med svovlstikkerne af *H.C. Andersen* fra 1848. Hun forsøgte selv at behandle tilstanden med ekstern varme, men det endte med bevidsthedssløring, bevidstløshed og en lykkelig død. Mon ikke tilfælde, der ligner, stadig ses her i landet? Behandlingen af de patienter, der findes i live, har været ret empirisk, selv om der dog har været gjort tiltag til at sætte system i det [1-3]. Der har gennem tiderne været beskrevet en del kasuistiske meddelelser om dybt hypoterme personer, som er blevet reddet ved hjælp af hjerte-lunge-maskine (HLM), men efter en lidt større 20-års-opgørelse fra alperne i 1997 blev verden igen opmærksom på, at det kan nytte at behandle selv dybt hypoterme personer [4]. Selv om det var en meget ufuldstændig historisk opgørelse, viste den dog, at 15 ud af 32 patienter var blevet reddet efter dyb hypotermi. Man kan vove den påstand, at de fleste patienter i samme situation og årstal i andre lande, inkl. Danmark, ville have været døde. Senere kom en opsigtsvækkende beretning fra Norge, hvor en patient succesfuldt blev genoplivet trods en legemstemperatur på 13,7 °C [5].