

Nedsat gevinst og højere omkostninger ved ukritisk endovaskulær behandling af abdominalt aortaaneurisme

Jes S. Lindholt¹, Rikke Sjøgaard² & Jesper Laustsen³

STATUSARTIKEL

1) Eliteforskningscenteret CIMA, Hjerter-, Lunge- og Karkirurgisk Afdeling T, Odense Universitetshospital
2) Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet
3) Hjerter-, Lunge- og Karkirurgisk Afdeling T, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V02140100

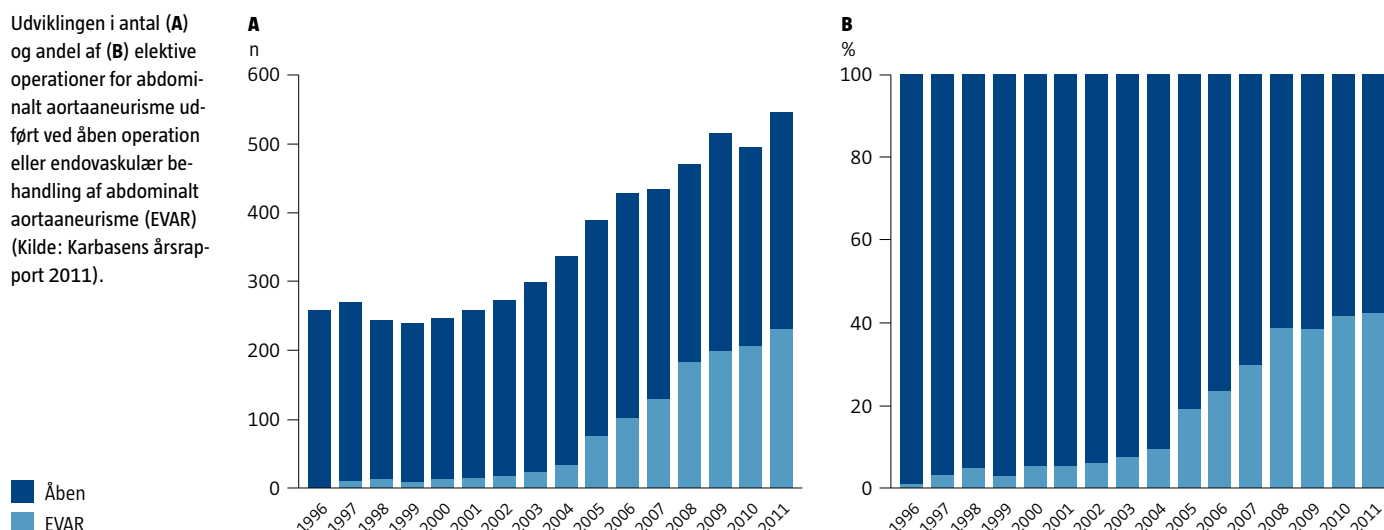
Åben kirurgisk behandling af abdominale aortaaneurismer (AAA) med resektion af aneurismet og interposition af en kunstig rør- eller bukseprotese blev introduceret i 1950'erne, men med relativt stor operativ risiko. Et alternativ er derfor blevet udviklet i form af endovaskulær behandling af AAA (EVAR), som er et indgreb på aneurismer i den abdominale del af aorta. Et wirevejledt kateter føres via pulsåren i låret op til udposningen, hvor en endoprotease, der bedst kan beskrives som en meget stor, foret stent anbringes i aorta. Selvom det var den ukrainske kirurg *Nikolay Volodos*, der foretog de første EVAR-behandlinger tilbage i 1985 [1], var det først, da den argentinske interventionsradiolog *Juan C. Parodi* rapporterede om EVAR med en hjemmelavet endoprotease i et engelsksproget tidsskrift i 1990, at man i den vestlige verden blev opmærksom på muligheden. Herefter udviklede man i industrien hurtigt kommercielle produkter.

I 1995 blev de første EVAR-behandlinger i Danmark foretaget på henholdsvis Odense Universitetshospital og Viborg Sygehus [2]. Man erfarede dog

hurtigt, at der kunne opstå komplikationer i forbindelse med indgrebet i form af utætheder ved forankringsstederne, samlingen af endoprotasen samt tilbageblødning fra lumbalarterier og a. mesenterica inferior. Disse utætheder genetablerer blodgennemstrømningen i aneurismet og dermed rupturrisikoen. Især utætheder ved tilhæftningerne oven for og neden for aneurismet (*endoleak* type Ia + Ib) er associeret med en stor rupturrisiko, og den første generation af EVAR-proteser var glatte på ydersiden og løsnede sig ved den fortsatte aneurismatiske degeneration af aorta med udvidelse af forankringsstederne til følge. Den efterfølgende generation af endoprotaser blev derfor udstyret med udvendige kroge og modhager. Ligesom enkelte modeller fæstnes over for nyrearteriernes afgang, hvor aorta sjældent udsættes for tilsvarende degeneration som i den infrarenale del [3]. Disse problemer medførte, at man kun på Odense Universitetshospital tilbød behandlingen frem til 1999. Den teknologiske udvikling reducerede utvivlsomt problemerne med utætheder, men forhindrede dem ikke, og den internationale konsensus

FIGUR 1

Udviklingen i antal (A) og andel af (B) elektive operationer for abdominalt aortaaneurisme udført ved åben operation eller endovaskulær behandling af abdominalt aortaaneurisme (EVAR) (Kilde: Karbasens årsrapport 2011).



blev, at abdominal EVAR var et behandlingsalternativ til ældre patienter, til patienter med betydende komorbiditet og eventuelt ved kontraindikation for åben operation [4]. Denne konsensus medførte, at man på Rigshospitalet og senere Aarhus Universitetshospital indførte behandlingen, og internationalt blev der gennemført randomiserede undersøgelser, hvor man sammenlignede EVAR med åben operation.

Det sparsomme antal procedurer medførte, at behandlingen efter specialeplanen for karkirurgi i 2010 var at betragte som højtspecialiseret. Udviklingen er gået som i udlandet, idet en stigende andel af AAA-behandlingerne i dag udføres ved EVAR (Figur 1). Således tegner EVAR sig i dag for 56% af alle planlagte behandlinger i Danmark – mod 5% i 2001 og 19% i 2005 (Tabel 1). Nogle henvises fra ikkeuniversitetshospitaler pga. relative og absolutte kontraindikationer for åben operation og andre fra universitetshospitalernes egne optageområder, hvor 70% af patienterne behandles elektivt med EVAR mod 41% i optageområder uden primær EVAR-funktion (Tabel 1) [5, 6]. I udlandet, hvor denne udvikling startede længe før, den gjorde i Danmark, behandles op mod 90% i dag med EVAR. Af erfaringer fra Sverige ses en lignende tendens, men også at der er meget stor forskel på andelen af elektive patienter, der behandles med EVAR, idet andelen varierer mellem 0% og 98% [7]. Spørgsmålet er imidlertid, om det p.t. er en anbefalelsesværdig udvikling, at så mange tilbydes EVAR.

DE RANDOMISEREDE STUDIER

I de prospektive, randomiserede, klinisk kontrollerede forsøg (RCT) DREAM, EVAR 1, OVER og ACE sammenlignede man elektiv EVAR med åben behandling af AAA i tilfælde, der var egnet til begge behandlinger [8-11]. Her påviste man signifikant forkortede indlæggelsestider og tre gange lavere primærmortalitet med brug af EVAR versus åben kirurgi (1,7% mod 4,7%), men denne gevinst forsvandt af ukendte årsager efter 2-4 års opfølgning. Imidlertid persisterede risikoen for *endoleak*, hvilket kalder på livslang kontrol og behov for op mod tre gange øget reintervention i forhold til åben kirurgi. Disse reinterventioner er oftest lavrisikable endovaskulære procedurer, der dog øger behandlingsudgifterne. Hertil kommer, at man med EVAR på trods af disse reinterventioner ikke fuldstændigt er i stand til at forebygge ruptur pga. *endoleak*. Efter otte år beskrev man i EVAR 1-studiet stort set samme overordnede overlevelse ved de to behandlingsmodaliteter (*hazard ratio* (HR): 1,03 (95% konfidens-interval (KI): 0,86-1,23), $p = 0,72$). Dette var ligeledes med afsæt i en tidlig EVAR-fordel, som var udlignet efter otte år, delvist pga. sene AAA-



TABEL 1

Planlagte operationer for abdominale aortaaneurismer (AAA) i Danmark 2010-2013^a klassificeret ud fra optageområde og behandlingsform (Kilde: Karbasens udtræk, ultimo januar 2014).

Bosiddende i optageområde for	Planlagte AAA-operationer, 2010-2013		Total, n
	Åben, n	Endovaskulær, n (%)	
Odense Universitetshospital ^b	46	39 (46)	85
Regionshospitalet Viborg	47	26 (36)	73
Rigshospitalet ^b	74	189 (72)	263
Sygehus Lillebælt	93	66 (42)	159
Sygehus Syd, Region Sjælland	67	73 (52)	140
Aalborg Universitetshospital	52	18 (26)	70
Aarhus Universitetshospital, Skejby ^b	49	142 (74)	191
Total	428	553 (56)	981
EVAR-center	169	370 (69)	539
Ikke-EVAR-center	259	183 (41)	442
Total	428	553 (56)	981

EVAR = endovaskulær behandling af abdominalt aortaaneurisme.

a) Ekskl. 100 operationer uden oplysning om bopælskommune. b) EVAR-center.

bristninger (HR: 0,92 (95% KI: 0,57-1,49), $p = 0,73$).

Der blev siden udviklet en ny generation af endoprotoser, som, man håbede, kunne forbedre resultaterne, men der rapporteredes igen om, at den umiddelbare gevinst i dødelighed blev tabt inden for de første fire år [5]. Der anes således en vis forbedring, men omvendt er langtidsoverlevelsen blandt patienter med AAA generelt forbedret, hvilket efterlader EVAR-behandlede i længere risikotid for *endoleaks* og ruptur end ikke-EVAR-behandlede [12].

I forhold til livskvalitet er der en fordel af EVAR i de første tre måneder. Denne gevinst er dog væk efter et år, og for nylig kunne forskerne bag DREAM-undersøgelsen ved femårsopfølgning rapportere om lavere livskvalitet ved EVAR end ved åben behandling på længere sigt [13].

EVAR 2-studiet er det eneste RCT, hvor man har sammenlignet EVAR med ikkekirurgisk behandling (bedste medicinske behandling) hos patienter, der havde AAA og kontraindikation for åben kirurgi [8]. Den postoperative 30-dagesmortalitet var 7,3%, hvilket indikerer, at der er tale om sande højrisikopatienter. De initiale to års resultater viste ingen gevinst ved EVAR, men resultaternes pålidelighed er udfordret af en del dødsfald, som fandt sted i EVAR-armen i løbet af den forholdsvis lange ventetid til behandling, og af at en væsentlig del af de patienter, som blev randomiseret til ikkekirurgisk behandling, alligevel fik kirurgi. Det skyldes angiveligt, at patienterne senere blev operable, men iøjnefaldende lave rupturrisikoestimer på 12% årligt indikerer, at man har været i stand til at selektere tilfælde med høj rupturrisiko til be-

handling. Efter fire års opfølgning fandt man en signifikant fordel i form af en halvering af AAA-relateret mortalitet (HR: 0,53 (95% KI: 0,32-0,89), $p = 0,02$), men uden signifikant nedsat samlet dødelighed.

Studiet var omvendt heller ikke dimensioneret til at belyse samlet dødelighed, og dødeligheden blev fundet meget høj efter otte år. På grund af de mange overkrydsninger i forhold til den oprindelige randomisering blev der foretaget per protokol-analyser, som viste en forstærket gevinst ved EVAR med en 60% nedsat AAA-relateret dødelighed (HR: 0,41 (95% KI: 0,24-0,69; $p = 0,001$).

Spørgsmålet er derfor, om den beskedne gevinst i overlevelse og livskvalitet, der opnås umiddelbart efter implantationen, er omkostningseffektivt.

OMKOSTNINGSEFFektivITET

Med afsæt i de store RCT'er [8-11] såvel som de kliniske databaser, hvor man efterhånden har monitoreret procedurerne i op mod ti år, er der gennemført adskillige økonomiske evalueringer af EVAR [8, 12, 14]. Evidensen synes at være stærkest i gruppen af patienter, der er kandidater til begge procedurer, mens den synes at være svagere for de patienter, hvor EVAR er det eneste kirurgiske alternativ. For begge scenarier gælder det, at de væsentligste økonomiske konsekvenser er de ekstra omkostninger ved EVAR-proceduren (implantatomkostninger, som ikke fuldt ud opvejes af færre sengedage), det øgede behov for mangeårig opfølgning med henblik på at dæmme op for komplikationer og naturligvis behandlingseffekten i form af eventuelle levetidsgevinster. I de gennemførte studier justerer man også generelt levetiden med livskvalitet – den gængse praksis, der ligger bag de kvalitetsjusterede leveår – men det synes ikke at være et springende punkt, fordi der ikke er de store forskelle mellem behandlingsalternativerne, ud over en kortvarig og marginal effekt omkring behandlingstidspunktet til fordel for EVAR.

Vedrørende EVAR versus åben kirurgisk behandling er der rapporteret om mindst syv økonomiske evalueringer, som samstemmende viser, at EVAR fra et hospitalsperspektiv er forbundet med højere omkostninger end åben kirurgi [12]. Spørgsmålet er derfor, om de højere omkostninger modsvarer af levetidsgevinster. Her er de tidligste evalueringer naturligvis forbundet med størst usikkerhed, idet RCT'erne endnu ikke havde lang opfølgningstid. I det nyeste studium, som indgår i en britisk medicinsk teknologivurdering, hvor man har ekstrapoleret de otte års opfølgning fra EVAR 1 til et livstidsperspektiv, konkluderede man, at EVAR var dårligere end åben behandling, dvs., at EVAR var både dyrere (med en gennemsnitlig pris på 3.521 GBP) og medførte for-

ringet levetidsgevinst (med gennemsnitlig $-0,042$ kvalitetsjusteret leveår) [8]. Om end der naturligvis er metodiske usikkerheder forbundet med f.eks. overgang til nyere generationer af implantater, erfaringsniveau med proceduren på de enkelte centre og levetidsforskellen på et tidsperspektiv ud over de otte år, skal der forholdsvis stærke modsatrettede observationer til at ændre billedet af, at EVAR ikke synes at være en omkostningseffektiv behandling hos patienter, der også er kandidater til åben kirurgi.

Der findes mindst to studier af EVAR versus ingen kirurgisk behandling [8, 14]. Det tidligste var et modelbaseret studium, som alene var baseret på observationelle data, og hvor man konkluderede, at ekstra kvalitetsjusterede leveår med EVAR kunne opnås med en omkostning på < 10.000 GBP [14]. Disse resultater står imidlertid i stærk kontrast til det seneste studium, der er baseret på EVAR 2-forsøget med de otte års opfølgningstid [8]. Her fandt man, at EVAR medførte en moderat levetidsgevinst (gennemsnitlig 0,037 kvalitetsjusterede leveår) for en gennemsnitlig ekstraomkostning på 10.596 GBP. Det fører til en omkostningseffektivitetsratio på 296.900 GBP, hvilket efter i hvert fald britiske forhold betragtes som ikke omkostningseffektivt.

ORGANISERING AF FREMTIDENS BEHANDLING AF ABDOMINALE AORTAANEURISMER

Den nyeste litteratur med højeste evidensniveau tyder således på, at rutinemæssig EVAR medfører både højere omkostninger og ringere udbytte, end der kunne opnås ved en mere nuanceret selektion til henholdsvis åben kirurgisk behandling eller ingen kirurgisk behandling.

Før EVAR blev introduceret, fandtes omkring 15% af patienterne med relevante AAA at have kontraindikation for åben operation [15]. Ændres andelen, som tilbydes EVAR, af patienterne med elektive AAA i fremtiden fra 40% til f.eks. 20%, vil behandlin-



FAKTABOKS

Infrarenale aortaaneurismer kan behandles kirurgisk ved såvel åben som endovaskulær kirurgi.

Den endovaskulære behandlingsform er højt specialiseret og foregår kun på tre universitetshospitaler.

Andelen af patienter, der får den endovaskulære behandling, er vokset markant i de senere år.

Den nyeste litteratur med højeste evidensniveau viser, at ukritisk anvendelse er både dyrere og dårligere end selektiv anvendelse.

En mere selekteret brug af endovaskulær behandling af infrarenale aortaaneurismer synes at være tilrådelig.



TABEL 2

Antal operationer for abdominalt aortaaneurisme på de danske karkirurgiske afdelinger i Danmark 2012 (Kilde: Karbasens årsrapport 2012).

	Alle	Rigs- hospitalet	Slagelse Sygehus	Odense Universitets Hospital	Kolding Sygehus	Aarhus Universitets- hospital, Skejby	Regions- hospitalet Viborg	Aalborg Sygehus
Åben	535	143	35	104	76	57	44	76
Rumperet	156	42	0	42	22	16	13	21
Akut	87	44	2	14	11	5	4	7
Elektivt	289	56	33	47	43	35	27	48
EVAR	215	84	0	63	0	61	0	0
Alle	750	227	35	167	76	118	44	76

EVAR = endovaskulær behandling af abdominalt aortaaneurisme.

gen muligvis være omkostningseffektiv, men formodentlig også kræve forsat centralisering af behandlingstilbuddet. Man har i gentagne internationale studier rapporteret om en forholdsvis stærk association mellem behandlingsvolumen og 30-dagesmortalitet, såvel hvad angår åben kirurgi som EVAR. Det beskrives, at man på højvolumenafdelinger udfører procedurerne med op mod 80% lavere postoperativ mortalitetsrisiko end på andre afdelinger, ligesom langtidsoverlevelsen også beskrives at være forøget. Niveauet for minimumskrav til volumen er vanskeligt præcist at afgøre, men den eksisterende litteratur tyder på et niveau på > 25 behandlede tilfælde årligt for åben kirurgi og muligvis lidt lavere for EVAR [16-21].

I Tabel 2 ses operationsantal på danske hospitalet, hvor man udfører elektiv AAA-behandling. Der er i dag ingen afdelinger, hvor man behandler færre end det foreslåede minimum, men skulle man på samtlige afdelinger udføre både EVAR og åbne behandlinger, ville i hvert fald tre ud af syv ikke kunne efterkomme det beskrevne minimumsantal.

KONKLUSION

På trods af at EVAR kun udføres på tre universitetshospitaler, er andelen af asymptomatiske AAA, der behandles endovaskulært, steget markant i de senere år. Den nyeste litteratur med højeste evidensniveau tyder imidlertid på, at ukritisk, rutinemæssig endovaskulær behandling medfører højere omkostninger og i nogle tilfælde også ringere udbytte, end der kunne opnås ved en mere nuanceret selektion til henholdsvis åben kirurgisk behandling, endovaskulær behandling og ikkekirurgisk behandling. En mere restriktiv brug af EVAR til infrarenale AAA med relative eller absolutte kontraindikationer for åben kirurgi synes derfor at være anbefalelsesværdig.

SUMMARY

Jes S. Lindholt, Rikke Søgaard & Jesper Laustsen:

Lower benefit and higher total costs because of unrestricted use of endovascular repair procedures for treatment of abdominal aortic aneurysms

Ugeskr Læger 2014;176:V02140100

A rapid increase in endovascular aortic repair (EVAR) procedures for treatment of asymptomatic abdominal aortic aneurysms has occurred in Denmark. However, the newest level 1A evidence suggests that unrestricted use of EVAR in patients suitable for open repair lead to lower benefit and higher total costs as compared with open surgery. Amongst cases with relative and absolute contraindications for open surgery, use of EVAR is likely to lead to more benefit, however at a relatively high cost per quality-adjusted life year (QALY). This calls for a more restrictive use.

KORRESPONDANCE: Jes S. Lindholt, Hjerte-, Lunge- og Karkirurgisk Afdeling T, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.

E-mail: jes.sanddal.lindholt@rsyd.dk

ANTAGET: 3. april 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 28. juli 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Volodos' NL, Shekhanin VE, Karpovich IP et al. A self-fixing synthetic blood vessel endoprosthesis. *Vestn Khir Im I I Grek* 1986;137:123-5.
- Lindholt JS, Sandermann J, Bruun-Petersen J et al. Fatal late multiple emboli after endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm. *Int Angiol* 1998;17:241-3.
- D'Elia P, Tyrrell M, Azaoui R et al. Zenith abdominal aortic aneurysm endovascular graft: a literature review. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50:165-70.
- Hua HT, Cambria RP, Chuang SK et al. Early outcomes of endovascular versus open abdominal aortic aneurysm repair in the National Surgical Quality Improvement Program-Private Sector (NSQIP-PS). *J Vasc Surg* 2005;41:382-9.
- de la Motte L, Jensen LP, Vogt K et al. Outcomes after elective aortic aneurysm repair: a nationwide Danish cohort study 2007-2010. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:57-64.
- Lønn L. Endovaskulær behandling af aorta aneurismer – et paradigmeskifte. *Ugeskr Læger* 2008;170:926-8.
- www.ucr.uu.se/swedvasc/index.php/arsrapporter (15. aug 2013).
- Brown LC, Powell JT, Thompson SG et al. The UK EndoVascular Aneurysm Repair (EVAR) trials: randomised trials of EVAR versus standard therapy. *Health Technol Assess* 2012;16:1-218.
- Beccuquemin JP, Pillet JC, Lescalie F et al, ACE trialists. A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low- to moderate-risk patients. *J Vasc Surg* 2011;53:1167-73.
- Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC et al, OVER Veterans Affairs Cooperative Study Group. Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2012;367:1988-97.
- De Bruin JL, Baas AF, Buth J et al, DREAM Study Group. Long-term outcome of

- open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010;362:1881-9.
12. Chambers D, Epstein D, Walker S et al. Endovascular stents for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2009;13:1-189, 215-318.
 13. www.cxvascular.com/vn-latest-news/vascular-news---latest-news/quality-of-life-after-open-repair-wins-in-the-long-term-sub-analysis-of-DREAM-shows (15. aug 2013).
 14. Michaels JA, Drury D, Thomas SM. Cost-effectiveness of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2005;92:960-7.
 15. <http://static.sdu.dk/mediafiles/8/8/1/%7B881211BA-88F5-46BB-8F07-D5BAE2811DF9%7DAorticAbdom%20Aneurysms%20TechReport.pdf> (15. aug 2013).
 16. Amato L, Colais P, Davoli M et al. Volume and health outcomes: evidence from systematic reviews and from evaluation of Italian hospital data. *Epidemiol Prev* 2013;37(suppl 2):1-100.
 17. Pieper D, Mathes T, Neugebauer E et al. State of evidence on the relationship between high-volume hospitals and outcomes in surgery: a systematic review of systematic reviews. *J Am Coll Surg* 2013;216:1015-25.
 18. Holt PJ, Karthikesalingam A, Hofman D et al. Provider volume and long-term outcome after elective abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2012;99:666-72.
 19. Landon BE, O'Malley AJ, Giles K et al. Volume-outcome relationships and abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation* 2010;122:1290-7.
 20. Marlow NE, Barraclough B, Collier NA et al. Effect of hospital and surgeon volume on patient outcomes following treatment of abdominal aortic aneurysms: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:572-9.
 21. Holt PJ, Poloniecki JD, Khalid U et al. Effect of endovascular aneurysm repair on the volume-outcome relationship in aneurysm repair. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:624-32.