



ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
σε συνεργασία με το
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*"Η σημασία της υπερηχογραφικής
διερεύνησης ως εξέταση πρώιμης διάγνωσης
(screening) του ανευρύσματος
κοιλιακής αορτής"*

ΜΠΕΚΡΗ ΘΕΟΦΑΝΗ



ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
σε συνεργασία με το
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

***"Η σημασία της υπερηχογραφικής διερεύνησης ως εξέταση
πρώιμης διάγνωσης (screening) του ανευρύσματος
κοιλιακής αορτής"***

Υπό

ΜΠΕΚΡΗ ΘΕΟΦΑΝΗ

Τεχνολόγου Ραδιολογίας - Ακτινολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του Διακρατικού Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης «Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των αγγειακών παθήσεων»

Λάρισα, 2017

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ.** Κωνσταντίνος Σπανός, Αγγειοχειρουργός, Aortic Fellow, German, Aortic Center Hamburg, University Heart Center, University Hospital Hamburg Eppendorf, Germany (επιβλέπων)
2. **Δρ.** Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ.** Νικόλαος Ρούσας, Επιμελητής Β Αγγειοχειρουργικής ΠΓΝ Λάρισας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Υπερηχογραφική Λειτουργική Απεικόνιση για την πρόληψη & διάγνωση των αγγειακών παθήσεων» του πανεπιστημίου Θεσσαλίας σε σύμπραξη με το πανεπιστήμιο της Γένοβας.

Την επίβλεψη ανέλαβε ο κ. Σπανός Κωνσταντίνος, τον οποίο ευχαριστώ θερμά για την καθοδήγηση και τη συμπαράσταση του καθ' όλη την διάρκεια της εκπόνησης της μεταπτυχιακής εργασίας.

Η αρωγή του ήταν ιδιαίτερα σημαντική για την ολοκλήρωση της.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές για τις γνώσεις και τα εφόδια που μου έδωσαν.

Με εκτίμηση,

Θεοφανή Κ. Μπεκρή

Περίληψη

Εισαγωγή: Τα ανευρύσματα κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ) αποτελούν μια αρκετά συχνή οντότητα, η οποία, ως επί το πλείστον, διάγει ασυμπτωματικά και ο ασθενής αγνοεί την ύπαρξή της μέχρι να διαγνωστεί, συνήθως, τυχαία, ή λόγω ρήξης, οπότε και οι πιθανότητες επιβίωσης είναι δραματικά λίγες. Η σιωπηλή φύση των ΑΚΑ και ο υψηλός δείκτης θνησιμότητας που σχετίζεται με αυτά οδήγησαν στη δημιουργία και εφαρμογή προγραμμάτων screening στηριζόμενα στον υπέρηχο με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των ανευρυσμάτων. Αρκετά προγράμματα screening ΑΚΑ έχουν ήδη αναπτυχθεί παγκοσμίως, ενώ υπάρχουν και πολυάριθμες δημοσιευμένες σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες από αναγνωρισμένους ιατρικούς συλλόγους και ενώσεις. Εντούτοις, δεν είναι λίγες οι διαφωνίες και οι προβληματισμοί που εξακολουθούν να υπάρχουν σχετικά με διάφορους τομείς των προγραμμάτων. Ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι η έρευνα της βιβλιογραφίας σχετικά με τις σύγχρονες αντιλήψεις της επιστημονικής κοινότητας για το υπερηχογραφικό screening ΑΚΑ και η συγκέντρωση και ανάλυση των αποτελεσμάτων των ήδη εφαρμοσμένων προγραμμάτων και των προτεινόμενων μοντέλων screening.

Αποτελέσματα: Αναλύονται οι έρευνες που αφορούν στους χαρακτήρες και τους κανόνες που διέπουν τους προσυμπτωματικούς ελέγχους διαλογής ασθενών με ΑΚΑ, τόσο τους ήδη εφαρμοσμένους, όσο και τα προτεινόμενα μοντέλα ελέγχων. Γίνεται σύγκριση και αντιπαραβολή των διαφορών που παρουσιάζουν και ανάλυση των ασαφειών και των ζητημάτων που παραμένουν ανεπίλυτα, καθώς και διερεύνηση των σχετικών προβληματισμών.

Συζήτηση: Αποδεικνύεται από πληθώρα μελετών ότι το υπερηχογραφικό screening είναι μία άκρως κατάλληλη και αποδεκτή μέθοδος μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου. Παρόλ' αυτά, υπάρχουν ακόμη τομείς που απαιτούν διερεύνηση και θέματα που χρειάζονται αντιμετώπιση και αποσαφήνιση, με σκοπό τη βελτιστοποίηση της αποδοτικότητας των προγραμμάτων στη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας λόγω ΑΚΑ και την παρακίνηση ευρύτερης εφαρμογής τους σε παγκόσμιο επίπεδο. Ίσως χρειάζεται πιο στοχευμένος υπερηχογραφικός έλεγχος πρόληψης με αναγνώριση των ομάδων υψηλού κινδύνου.

Abstract

Introduction: Abdominal aortic aneurysms (AAA) are a quite frequent disease which is mostly asymptomatic and the patient doesn't realize he has it, until it's diagnosed, usually accidentally, or because of a rupture, in which case the possibility of survival is tragically low. The silent nature of AAAs and the AAA-related high mortality rates have led to the creation and implementation of AAA screening programs with the purpose of timely diagnosis and treatment of the aneurysms. There are many screening programs already in place in countries throughout the world while, also, a multitude of relevant guidelines have been published by widely recognized medical societies and associations. However, there is still disagreement and not a small amount of speculation concerning various areas of these programs. The aim of the present study is to review the literature regarding the current views of the scientific community for ultrasonographic screening of AAAs and to gather and analyze the results from the already existing screening programs and the submitted screening models.

Results: The studies that concern the characteristics and the rules that define AAA screening programs, those already implemented as well as the relevant submitted models, are analyzed. The differences they have are compared and contrasted while the ambiguous variables and the unresolved issues are detailed and the related concerns are explored.

Discussion: An abundance of studies demonstrate that ultrasonographic screening is a highly suitable and acceptable method of mass population testing. Nevertheless, there are still areas that need to be investigated and matters that need to be addressed and clarified in order to achieve optimal effectiveness of the programs in the reduction of AAA-related morbidity and mortality and inspire worldwide implementation. More targeted ultrasonographic screening might be needed, achieved by more successful identification of the high-risk groups.

Πίνακας περιεχομένων

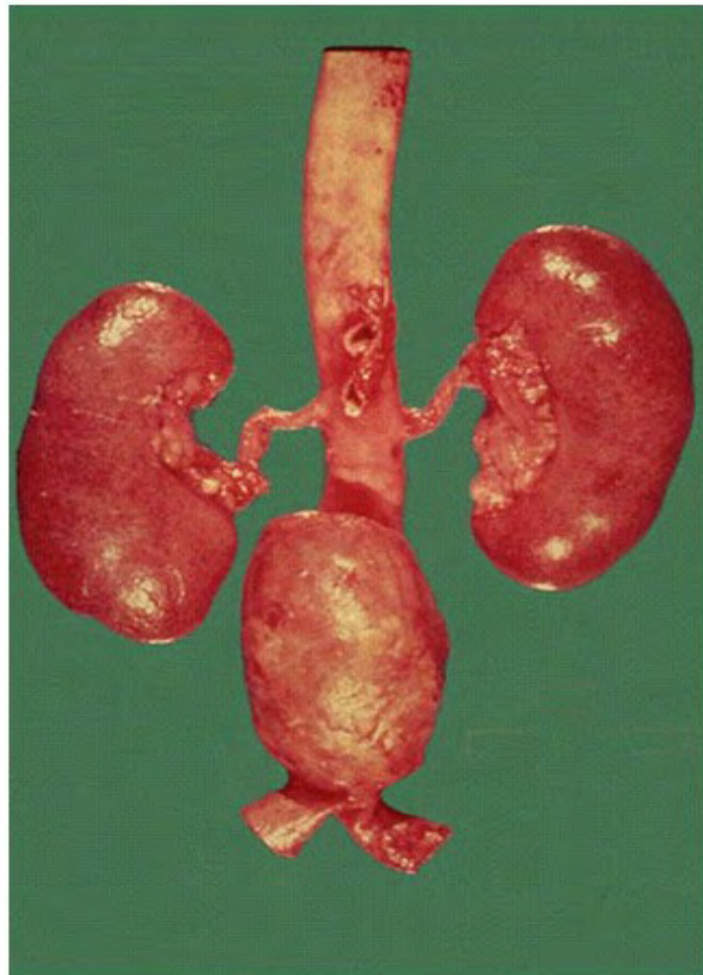
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	8
1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	8
1.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ	9
1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	10
1.4 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ.....	12
1.5 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΥ ΣΤΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ SCREENING ΚΑΙ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ.....	13
1.5.1 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ SCREENING	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	22
2.1.ΣΤΟΧΟΣ.....	22
2.2 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	24
3.1 ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ.....	24
3.1.1. Ο ΥΠΕΡΗΧΟΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΚΑ.....	26
3.1.2.ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΚΑ ΜΕ ΛΟΙΠΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ : ΑΞΟΝΙΚΗ, ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ, ΚΛΑΣΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	35
4.1 ΚΟΣΤΟΣ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΟΥ ΑΚΑ	35
4.2. ΗΘΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ.....	41
4.3. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟ SCREENING.....	43
4.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	44
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	46

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

1.1 Ιστορική αναδρομή

Τα ανευρύσματα κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ) αποτελούν μια συχνή πάθηση και είναι δυνητικά θανατηφόρα. Ως ανεύρυσμα, ορίζεται η τοπική διάταση μιας αρτηρίας, με τουλάχιστον 50% αύξηση της φυσιολογικής διαμέτρου του αγγείου, ενώ συγκεκριμένα ένα ΑΚΑ περιγράφεται ως διάμετρος του αγγείου μεγαλύτερη των 3cm[8-10]. (Εικόνα 1)[16].



Εικόνα 1. ΑΚΑ κάτω από την έκφυση των νεφρικών αρτηριών

Ιστορικά, ο Αντυλλος, Έλληνας ιατρός του 2^{ου} μ.Χ. αιώνα, ήταν ο πρώτος που περιέγραψε την ανατομία και τη θεραπευτική προσέγγιση των ανευρυσμάτων[16-17]. Η πρώτη χειρουργική αποκατάσταση ΑΚΑ έγινε στο Παρίσι το Μάρτιο του 1951 από τον Charles Dubost[18]. Ένας από τους πρώτους ασθενείς που προτάθηκε αυτή η επέμβαση ήταν ο Albert Einstein, ο οποίος αρνήθηκε, εξαιτίας του υψηλού κινδύνου της εγχείρησης, και τελικά κατέληξε το 1955 λόγω ρήξης του εν λόγω ΑΚΑ[16,19]. Ο κίνδυνος ρήξης χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα και η δημιουργία φορητού υπερηχογραφικού εξοπλισμού ώθησαν το Βρετανό Alan Scott το 1984 να διερευνήσει τα πιθανά οφέλη ενός προγράμματος screening ΑΚΑ για πρώτη φορά, και πραγματοποίησε, έτσι, μαζί με τους συναδέλφους του, 20 χρόνια αργότερα, τη μελέτη MASS (Multicentre Aneurysm Screening Study) που αποτελεί, μέχρι και σήμερα, τη μεγαλύτερη και καλύτερα διενεργηθείσα μελέτη σχετικά με το screening ΑΚΑ, με αποτελέσματα υπέρ της εφαρμογής του στο γενικό πληθυσμό[20-21].

1.2 Παθογένεση

Τα ΑΚΑ είναι αποτέλεσμα διαταραχής των μειζόνων δομικών πρωτεϊνών του αορτικού τοιχώματος, της ελαστίνης και του κολλαγόνου. Παρότι τα ανευρύσματα αντιπροσωπεύουν διάταση όλων των χιτώνων του τοιχώματος, προκαλούνται, κυρίως, κατόπιν εκφύλισης του μέσου χιτώνα. Η εκφύλιση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε διεύρυνση του αυλού του αγγείου και απώλεια της δομικής του ακεραιότητας. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η καταστροφή του μέσου χιτώνα οφείλεται, στην πρόκληση φλεγμονώδους αντίδρασης εντός του τοιχώματος, στην περιοχή του μέσου και έξω χιτώνα[26].

Η διείδυση στους χιτώνες μιας ομάδας κυττάρων χρόνιας φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένων T και B λεμφοκυττάρων, μαστοκυττάρων και μακροφάγων, είναι χαρακτηριστικό της αθηροσκλήρυνσης της κοιλιακής αορτής, πάθησης που συσχετίζεται, σε μεγάλο βαθμό με τη δημιουργία ΑΚΑ[3-5]. Οι φλεγμονώδεις παράγοντες καταστρέφουν τη μεσοκυττάρια ουσία του συνδετικού ιστού μέσω πρωτεολυτικής διάσπασης και η καλύτερα μελετημένη ομάδα πρωτεολυτικών ενζύμων, είναι οι εξαρτώμενες από ψευδάργυρο και ασβέστιο μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs)[5].

Λιγότερο από 5% των περιπτώσεων, τα ΑΚΑ μπορεί να οφείλονται σε λοίμωξη και αποτελούν μυκωτικά ανευρύσματα αιματογενούς προέλευσης.

Στις περιπτώσεις αυτές, τοπική διείσδυση των μικροβίων στον έσω και μέσο χιτώνα του τοιχώματος οδηγεί σε απόστημα και ανευρυσματική διάταση του αγγείου. Οι μικροοργανισμοί που ενοχοποιούνται ,ως αιτιολογικοί παράγοντες είναι ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος και διάφορα είδη Salmonellas[3]. Λιγότερο συνηθισμένες αιτίες ΑΚΑ είναι η κυστική νέκρωση του μέσου χιτώνα, η αρτηρίτιδα, το τραύμα, οι κληρονομικές παθήσεις του συνδετικού ιστού και η διαταραχή αναστόμωσης[26].

1.3 Επιδημιολογία

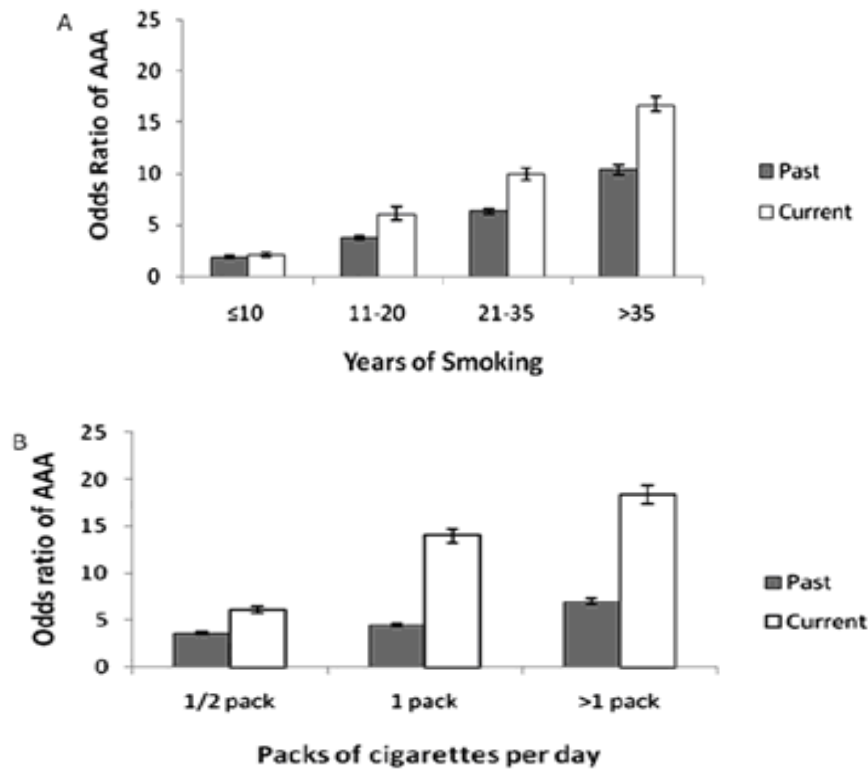
Τα ΑΚΑ εμφανίζονται συχνότερα σε μεγαλύτερης ηλικίας άνδρες της λευκής φυλής. Η επίπτωση ΑΚΑ σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών είναι 3 με 4 φορές υψηλότερη στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες και τα σχετικά ποσοστά κυμαίνονται μεταξύ 1.7-4.5% και 0.5-1.3% αντίστοιχα[140,171]. Πληθυσμιακές μελέτες έχουν αποδείξει ότι το άρρεν φύλο, η προχωρημένη ηλικία, το κάπνισμα και το οικογενειακό ιστορικό ΑΚΑ αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου ενώ και η κληρονομικότητα φαίνεται να παίζει εξίσου σημαντικό ρόλο [24-25,150-157,160-163]. (Πίνακας 1)[73]. Το κάπνισμα αποτελεί το σημαντικότερο ανεξάρτητο εξωτερικό παράγοντα κινδύνου[1], ενώ τα ΑΚΑ παρουσιάζουν ισχυρή θετική συσχέτιση με τον αριθμό των τσιγάρων και τη διάρκεια του καπνίσματος και αντίστροφη συσχέτιση με τον αριθμό των ετών μετά τη διακοπή του καπνίσματος[73,158-159]. Ο δείκτης επίπτωσης ΑΚΑ στις γυναίκες καπνίστριες είναι μεγαλύτερος συγκριτικά με τους άνδρες[159]. (Γράφημα 1)[158]. Σχετικά με τις φυλές, έχει αποδειχθεί χαμηλότερη επίπτωση ΑΚΑ στη μαύρη φυλή, ενώ τόσο η ισπανική όσο και η ασιατική φυλή παρουσιάζουν χαμηλότερη επίπτωση ΑΚΑ σε σχέση με τη λευκή φυλή[34,73,109,158-159]. Η χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια συσχετίζεται με αυξημένη συχνότητα ΑΚΑ, ενώ, αντίθετα, ο σακχαρώδης διαβήτης με μειωμένο κίνδυνο ΑΚΑ[34,73,109,158-159,165-166].

Table I. Risk factors for aneurysm development, expansion, and rupture

<i>Symptom</i>	<i>Risk factors</i>
AAA development	<ul style="list-style-type: none"> ● Tobacco use ● Hypercholesterolemia ● Hypertension ● Male gender ● Family history (male predominance)
AAA expansion	<ul style="list-style-type: none"> ● Advanced age ● Severe cardiac disease ● Previous stroke ● Tobacco use ● Cardiac or renal transplant
AAA rupture	<ul style="list-style-type: none"> ● Female gender ● ↓ FEV₁ ● Larger initial AAA diameter ● Higher mean blood pressure ● Current tobacco use (length of time smoking ≫ amount) ● Cardiac or renal transplant ● Critical wall stress – wall strength relationship

AAA, Abdominal aortic aneurysm.

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου δημιουργίας, επέκτασης και ρήξης ΑΚΑ



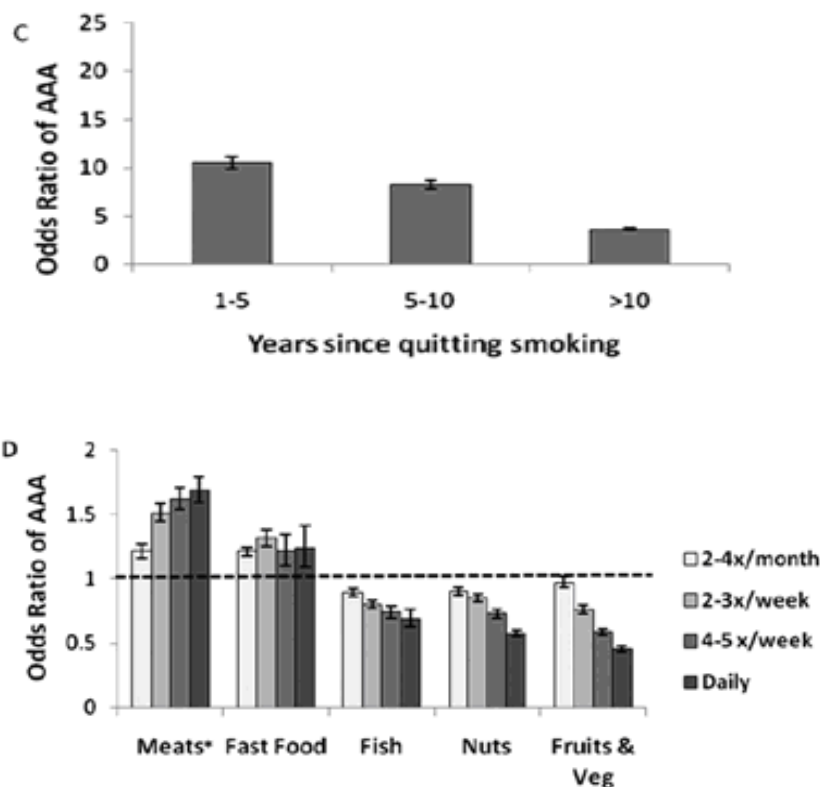


Fig 1. Age-adjusted effects of lifestyle characteristics and risk of abdominal aortic aneurysm (AAA) in the Life Line Screening cohort are shown for (A) smoking duration, (B) number of cigarettes smoked per day, (C) time elapsed since quitting, and (D) different dietary habits on the risk of AAA. Reference groups are once per month or less for food consumption and no smokers for all smoking variables. *Meats: Processed and red meats. The vertical error bars show 95% confidence intervals.

Γράφημα 1. Επίδραση του καπνίσματος στη δημιουργία ΑΚΑ ανάλογα με
 (Α) τη διάρκεια καπνίσματος,
 (Β) τον αριθμό τσιγάρων ανά ημέρα,
 (Γ) το χρόνο μετά από διακοπή του καπνίσματος και
 (Δ) Διατροφικές συνήθειες (Life Line Screening cohort)

1.4 Συμπτωματολογία

Τα περισσότερα ΑΚΑ είναι ασυμπτωματικά. Στην κλινική εξέταση τα συνήθη ευρήματα, είναι η ψηλάφηση μιας σφύζουσας μάζας στην κοιλιακή χώρα, στο επίπεδο του ομφαλού ενώ η ακρόαση μπορεί να αποκαλύψει φύσημα στην ίδια περιοχή. Τα ευρήματα αυτά συχνά απουσιάζουν σε περιπτώσεις παχυσαρκίας, κοιλιακής διάτασης και ανευρυσμάτων μικρής διαμέτρου[13]. Σπάνια, ένα ΑΚΑ μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα λόγω πίεσης παρακειμένων δομών, όπως οίδημα κάτω άκρων λόγω πίεσης της κάτω κοίλης φλέβας[14]. Ένα ΑΚΑ μπορεί να παραμένει σταθερό, χωρίς περαιτέρω διεύρυνση, μπορεί, όμως, να επιδεινωθεί και να οδηγήσει σε ρήξη. Ο πιο σημαντικός δείκτης πρόβλεψης ρήξης ενός ΑΚΑ, είναι η

διάμετρος του ανευρύσματος. Ο μέσος ρυθμός διεύρυνσης ενός ΑΚΑ είναι 2-3mm ανά έτος και ποικίλει με τους μεγαλύτερους ρυθμούς αύξησης να παρατηρούνται στους καπνιστές. Η πιθανότητα ρήξης ενός ΑΚΑ μικρότερου από 4cm είναι μικρότερη του 2% ανά έτος, αυξάνεται, όμως, δραστικά μόλις η διάμετρος φθάσει τα 5cm[11].

Η ρήξη ενός ΑΚΑ αποτελεί επείγουσα κατάσταση που απαιτεί άμεση αντιμετώπιση. Η χαρακτηριστική κλινική εικόνα περιλαμβάνει υπόταση, αιφνίδιο έντονο κοιλιακό άλγος ή άλγος ράχης και μια σφύζουσα κοιλιακή μάζα, αν και ένα η περισσότερα από τα στοιχεία αυτά μπορεί να μην υφίστανται, καθιστώντας την κλινική εικόνα ασαφή, γεγονός που οδηγεί σε λανθασμένη διάγνωση σε περίπου 60% των περιπτώσεων[15]. Πολλές φορές, όταν προσκομίζεται ο ασθενής στα επείγοντα, βρίσκεται ήδη σε shock, από την άλλη, όμως, μπορεί να εμφανίζει φυσιολογικά ζωτικά σημεία, εάν συμβαίνει οπισθοπεριτοναϊκός περιορισμός του αιματώματος[26]. Ο δείκτης θνησιμότητας λόγω ραγέντων ΑΚΑ φθάνει το 90%[12].

Χειρουργική αποκατάσταση ενός ΑΚΑ συστήνεται όταν η διάμετρος του έχει φθάσει τα 5.5cm (4.5 – 5cm στις γυναίκες) [27-28]. Η θεραπεία μπορεί να γίνει είτε μέσω ανοιχτής επέμβασης είτε μέσω ενδοαγγειακής επέμβασης με την εφαρμογή προσθετικού stent διαμέσου μίας εκ των μηριαίων αρτηριών (EVAR)[11].

1.5 Ο ρόλος του υπερήχου στα προγράμματα screening και κατευθυντήριες οδηγίες

Η έγκαιρη διάγνωση ενός ανευρύσματος κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ) είναι εξαιρετικά σημαντική, καθώς επιτρέπει την κατάλληλη χρονικά διόρθωσή του, και μάλιστα κατόπιν επιλογής, μειώνοντας, έτσι, τη σχετική νοσηρότητα και θνησιμότητα που προκύπτει από τυχόν επείγουσες παρεμβάσεις (10 φορές χαμηλότερη θνησιμότητα όταν η χειρουργική διόρθωση ΑΚΑ γίνεται κατ' επιλογή και όχι επί επείγουσας βάσης), αλλά και συνολικά [84-85,87]. Για το λόγο αυτό, έχουν αναπτυχθεί αρκετά προγράμματα screening σε όλο τον κόσμο, με στόχο την πρόωπη αναγνώριση ατόμων με ασυμπτωματικό ΑΚΑ, ενώ υπάρχουν και αρκετές χώρες που βρίσκονται σε διαδικασία εφαρμογής τέτοιων προγραμμάτων, καθώς και πληθώρα σχετικών κατευθυντήριων οδηγιών από εγκεκριμένους ιατρικούς συλλόγους και ενώσεις [44,86]. Παρόλ' αυτά, υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάμεσα στα

ήδη χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα screening, αλλά και στις προτεινόμενες κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν κατά καιρούς δημοσιευθεί, γεγονός που δημιουργεί σύγχυση στην ιατρική κοινότητα και αρκετούς προβληματισμούς, οι οποίοι πρέπει να αντιμετωπιστούν προτού υιοθετηθεί το screening ΑΚΑ σε μεγαλύτερη επικράτεια [87-88].

Υπάρχουν αρκετοί αναγνωρισμένοι ιατρικοί σύλλογοι ανά τον κόσμο που έχουν παρουσιάσει τις δικές τους συστάσεις για το screening των ΑΚΑ. Εμφανίζεται ομοφωνία στις οδηγίες όσον αφορά τον εφάπαξ υπερηχογραφικό έλεγχο των ανδρών προχωρημένης ηλικίας για ανίχνευση και αντιμετώπιση ανευρυσμάτων διαμέτρου $\geq 5.5\text{cm}$ [86,89]. Όπως προαναφέρθηκε, ο υπέρηχος, καθότι είναι ένα φθηνό, προσβάσιμο και ακριβές εργαλείο διάγνωσης ασυμπτωματικών και αδιάγνωστων ΑΚΑ, αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τα σχετικά προγράμματα screening και έχει, πλέον, αποδειχθεί ότι το υπερηχογραφικό screening είναι μία άκρως κατάλληλη και αποδεκτή μέθοδος μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου[16]. Εντούτοις, οι συστάσεις σχετικά με άλλες ηλικιακές ομάδες, τη συμπερίληψη των γυναικών στα προγράμματα screening, αλλά και τα μεσοδιαστήματα επανελέγχου για τα μικρότερα ΑΚΑ παραμένουν ασαφείς, καθώς δεν έχει επιτευχθεί ακόμη ομοφωνία[86].(Πίνακας 2)[86].

Table II. Summary of current recommendations on abdominal aortic aneurysm (AAA) screening

Population at risk	Men	Women
SAAVE Act	- 65-75 years who ever smoked - All with family history	Family history
SVS ⁸	- ≥ 55 years with a family history - All men ≥ 65 y	≥ 65 years who have smoked or have a family history
ACC/AHA ⁹	- 65-75 years who ever smoked - ≥ 60 years with family history	Do not screen
ACPM ¹⁰ CSVS ¹¹	65-75 years who ever smoked All men 65-75 years	Do not screen - No recommendation for >65 years - May be beneficial when other risk factors are present (smoking, cerebrovascular disease, family history)
ESVS ¹²	- 65 years - <65 years if at increased risk (smoke, cardiovascular disease) or family history	- Do not screen - Need more research in older female smokers
USPSTF ²	- 65 to 75 years who ever smoked. (B recommendation). - 65 to 75 years who never smoked (C recommendation) ^a	- 65 to 75 years who ever smoked (I statement) - Against routine if never smoked. (D recommendation)

ACC/AHA, American College of Cardiology and the American Heart Association; ACPM, American College of Preventive Medicine; CSVS, Canadian Society for Vascular Surgery; ESVS, European Society for Vascular Surgery; SAAVE, Screen for Abdominal Aortic Aneurysms Very Efficiently; SVS, Society for Vascular Surgery; USPSTF, U.S. Preventive Task Force.

^aGrade of recommendation. A, substantial benefit-offer service; B, moderate benefit-offer service; C, small benefit-offer service based on individual considerations; D, no benefit and/or potential harm-do not offer service; I, cannot demonstrate benefit. The evidence is conflicting or poor quality-offer only if patients understand the lack of evidence on benefit vs harm.

Πίνακας 2. Περίληψη τρεχουσών συστάσεων για το screening ΑΚΑ

Ο Σύλλογος Αγγειοχειρουργικής (Society for Vascular Surgery) συστήνει εφάπαξ υπερηχογραφικό έλεγχο για ΑΚΑ στους άνδρες ηλικίας 55 ετών και άνω με οικογενειακό ιστορικό ΑΚΑ, σε όλους τους άνδρες 65 ετών και άνω και στις γυναίκες 65 ετών και άνω με ατομικό ιστορικό καπνίσματος ή οικογενειακό ιστορικό ΑΚΑ[7]. Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Καρδιολογίας (American College of Cardiology) και η Αμερικάνικη Ένωση Καρδιολογίας (American Heart Association) συστήνουν από κοινού εφάπαξ έλεγχο για ΑΚΑ με κλινική εξέταση και υπέρηχο στους άνδρες ηλικίας 65-75 ετών με ιστορικό καπνίσματος και στους άνδρες ηλικίας 60 ετών και άνω με οικογενειακό ιστορικό ΑΚΑ, ενώ δε συστήνουν έλεγχο τόσο στους άνδρες που δεν έχουν καπνίσει όσο και στις γυναίκες[91]. Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Προληπτικής Ιατρικής (American College of Preventive Medicine) συστήνει εφάπαξ έλεγχο στους άνδρες ηλικίας 65-75 ετών με ιστορικό καπνίσματος, ενώ δε συστήνει έλεγχο ρουτίνας στις γυναίκες[92].

Ο Καναδικός Σύλλογος Αγγειοχειρουργικής (Canadian Society for Vascular Surgery) συστήνει υπερηχογραφικό screening για ΑΚΑ στους άνδρες ηλικίας 65-75 ετών που είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση και πρόθυμοι να συμμετάσχουν στο πρόγραμμα, ενώ αναφέρει ότι, σε εξατομικευμένες περιπτώσεις, κάποιες γυναίκες ηλικίας άνω των 65 ετών με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου (ιστορικό καπνίσματος, ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή οικογενειακό ιστορικό ΑΚΑ) θα μπορούσαν να θεωρηθούν κατάλληλες υποψήφιες για έλεγχο παρουσίας ΑΚΑ[93]. Επίσης συστήνει υπερηχογραφικό έλεγχο για ΑΚΑ στους άνδρες ηλικίας 65-74 ετών, στις γυναίκες ηλικίας 65 ετών με καρδιαγγειακές παθήσεις και οικογενειακό ιστορικό ΑΚΑ και στους άνδρες ηλικίας 50 ετών και άνω με οικογενειακό ιστορικό ΑΚΑ[104].

Ο Ευρωπαϊκός Σύλλογος Αγγειοχειρουργικής (European Society for Vascular Surgery) συστήνει εφάπαξ υπερηχογραφικό έλεγχο των ανδρών στην ηλικία των 65 ετών, ή σε νεότερη ηλικία όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος (όπως επί εδάφους ιστορικού καπνίσματος, άλλων καρδιαγγειακών παθήσεων ή οικογενειακού ιστορικού ΑΚΑ). Συμπληρώνει, επίσης, ότι ο έλεγχος σε γυναίκες προχωρημένης ηλικίας δε φαίνεται να μειώνει γενικά την επίπτωση της ρήξης του ανευρύσματος, αλλά κι ότι η συμπερίληψη στα προγράμματα screening των γυναικών με ιστορικό καπνίσματος πιθανώς απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση[34].

Οι επικαιροποιημένες συστάσεις της Αμερικάνικης Ομάδας Υπηρεσιών Πρόληψης (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF) του 2014 περιλαμβάνουν εφάπαξ υπερηχογραφικό έλεγχο στους άνδρες ηλικίας 65-75 ετών με ιστορικό καπνίσματος (B recommendation – μέτριο όφελος - υπέρ της προσφοράς της εξέτασης), επιλεκτικό έλεγχο στους άνδρες ηλικίας 65-75 ετών που δεν έχουν καπνίσει ποτέ (C recommendation – μικρό όφελος - υπέρ της προσφοράς της εξέτασης επιλεκτικά σε μεμονωμένες περιπτώσεις), ενώ δε συστήνεται έλεγχος ρουτίνας στις γυναίκες που δεν έχουν καπνίσει ποτέ (D recommendation – κανένα όφελος ή/και πιθανή βλάβη – εναντίον της προσφοράς της εξέτασης). Όσον αφορά στο screening των γυναικών ηλικίας 65-75 ετών με ιστορικό καπνίσματος, αναφέρεται ότι τα στοιχεία είναι ακόμη ασαφή, οπότε δεν υπάρχει κάποια σχετική οδηγία (I recommendation). Σημειώνεται ότι ως ιστορικό καπνίσματος η USPSTF ορίζει το κάπνισμα τουλάχιστον 100 τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου[61]. (Πίνακας 3)[61]

SCREENING FOR ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM CLINICAL SUMMARY OF U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE RECOMMENDATION

Population	Men aged 65 to 75 y who have ever smoked*	Men aged 65 to 75 y who have never smoked	Women aged 65 to 75 y who have ever smoked*	Women who have never smoked
Recommendation	Screen once for abdominal aortic aneurysm (AAA) by ultrasonography. Grade: B	Selectively screen for AAA. Grade: C	No recommendation. Grade: I statement	Do not screen for AAA. Grade: D

Πίνακας 3. Συστάσεις USPSTF για το screening AKA

Όσον αφορά στα μεσοδιαστήματα επανελέγχου των μικρότερων AKA, συστήνεται, γενικά, απεικονιστικός έλεγχος για παρακολούθηση ανά 6 μήνες σε ανευρύσματα διαμέτρου 4.5-5.5cm και ανά 12 μήνες στα ανευρύσματα διαμέτρου 3.5-4.4cm. Για τους κατά τα άλλα υγιείς ασθενείς, συστήνεται νέος απεικονιστικός έλεγχος στα 3 έτη από τη διάγνωση για τα ανευρύσματα διαμέτρου 3.0-3.4cm και στα 5 έτη για εκείνα διαμέτρου 2.6-2.9cm [94-95]. (Πίνακας 4)[86].

Table IV. Imaging frequency using ultrasound for known abdominal aortic aneurysms (AAAs) based on size

<i>Size, cm</i>	<i>Frequency of imaging</i>
3-3.4	Every 3 years
3.5-4.4	Every year
4.5-5.4	Every 6 months
≥5.5	Repair if fit

Adapted from Kent KC.²⁶

Πίνακας 4. Προτεινόμενη συχνότητα υπερηχογραφικού επανελέγχου σε διαγνωσμένα ΑΚΑ βάσει μεγέθους

Παρά το γεγονός ότι πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι το screening για ΑΚΑ είναι σαφώς μια ικανοποιητική στρατηγική πρόληψης θανάτων από αυτή την πάθηση (τόσο από άποψη κόστους όσο και από άποψη αποτελεσματικότητας – cost-effectiveness), είναι, προς το παρόν, λίγες οι αναπτυγμένες χώρες ανά τον κόσμο που έχουν επενδύσει στην εφαρμογή τέτοιων εθνικών προγραμμάτων screening, αν και υπάρχουν και αρκετές χώρες που βρίσκονται σε διαδικασία έναρξης αυτών [86-87,96-98]. (Πίνακας 5)[87].

Country	Start date trial	End date trial	National screening implemented	Population screened in trial	Population covered by screening programme	Total screened thus far	Age group invited	Gender
Western Australia	1996	1998	No	12 203	N/A	12 203	65–79 years	Male
Denmark (2 trials)	1994	1995	No	4843	N/A	29 843	65–74 years	Male
	2008	2010		25 000				
England (2 trials)	1997	1999	Yes started 2009	27 147	51 000 000	52 000	65th year (65–74 years in trial)	Male
	1988	1994		5394				
Finland*	N/A	N/A	No	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Norway	2011	2029	Oslo only	N/A	2000/year	1116	65 years	Male
New Zealand	2012	Ongoing	No	2000	300 000	250	High cardiovascular risk	Male and Female
Scotland	N/A	N/A	Yes started July 2012	N/A	5 200 000	Unknown	65th year	Male
Sweden	N/A	N/A	Yes started 2006	N/A	8 100 000	Attendance rate 85%	65 years (65–74 years in trial)	Male
Italy	2007	Ongoing	No	8234	N/A	8234	65 years and over	Male and Female
Wales	N/A	N/A	Due to start 2012	N/A	2 900 000	N/A	65th year	Male
Northern Ireland	N/A	N/A	Yes started July 2012	N/A	1 800 000	Unknown	65th year	Male
USA (Society for Vascular Surgery guidelines)	2007	2008	Recommends if ever smoked >100 cigarettes	2918	311 000 000	Unknown	60–85 years Male 60–85 years Female with cardiovascular risk Over 50 if family history	Male and Female

* Finland evaluated the cost-effectiveness of screening, but have not yet begun national screening.

Πίνακας 5. Σύγκριση προγραμμάτων screening ΑΚΑ και δοκιμών παγκοσμίως

Έξι χώρες βρίσκονται στη διαδικασία εφαρμογής εθνικών προγραμμάτων screening για ΑΚΑ (Σουηδία, Αγγλία, Σκωτία, Ουαλία, Βόρεια Ιρλανδία και ΗΠΑ), ενώ η Νέα Ζηλανδία ξεκίνησε πρόσφατα να προσφέρει έλεγχο για ανευρύσματα, χωρίς όμως να έχει γνωστοποιηθεί η επικράτεια την οποία εξυπηρετεί το πρόγραμμα. Επίσης, η Ιταλία βρίσκεται στη φάση των δοκιμών screening, η Φιλανδία έχει διενεργήσει μόνο μοντέλα κόστους-αποτελεσματικότητας, η Δανία και η Νορβηγία έχουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές σε εξέλιξη και η Ολλανδία ξεκίνησε πρόσφατα σχετικές δοκιμές[87]. Εκτός αυτών, στον ιστότοπο ClinicalTrials.gov καταγράφονται κι άλλες δοκιμές, όπως μία μελέτη που εξετάζει τον υπερηχογραφικό έλεγχο για ΑΚΑ στους Ισραηλινούς άνδρες που καπνίζουν, η οποία έχει ολοκληρωθεί χωρίς να έχουν ακόμη δημοσιευθεί τα αποτελέσματά της (NCT02306304) και μία τρέχουσα πληθυσμιακή μελέτη screening που εξετάζει την επίδραση του screening για ΑΚΑ στη θνησιμότητα σε ασιατικούς πληθυσμούς (NCT01205945)[99-100]. Τέλος, η Δυτική Αυστραλία ολοκλήρωσε σχετικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές screening μεταξύ 1996 και 1998, αλλά έκτοτε δε συνεχίστηκε η παρακολούθηση των συμμετεχόντων[87].

Όσον αφορά στο πρωτόκολλο που ακολουθούν τα προγράμματα αυτά, εμφανίζεται μεγάλη ποικιλία μεταξύ των χωρών στα κριτήρια συμπερίληψης σε κάθε πρόγραμμα, με την πλειοψηφία να περιλαμβάνει μόνο των έλεγχο των ανδρών στο 65ο έτος ηλικίας τους, αν και 3 προγράμματα ελέγχουν και γυναίκες (Νέα Ζηλανδία, Ιταλία, Η.Π.Α.) και 2 προγράμματα ελέγχουν μόνο ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Νέα Ζηλανδία, Η.Π.Α.). Το 65ο έτος έχει επιλεγεί ως το κατάλληλο ηλικιακό σημείο, καθώς φαίνεται ότι είναι η ηλικία που η επίπτωση ΑΚΑ είναι αρκετά υψηλή ώστε να υπάρχει όφελος από το screening και που ισορροπείται ο κίνδυνος ρήξης σε νεότερη ηλικία με το κόστος της ανάγκης επανάληψης του screening σε μεγαλύτερη ηλικία[34]. Όλα τα προγράμματα χρησιμοποιούν εφάπαξ υπερηχογραφικό έλεγχο για τον καθορισμό της διαμέτρου της αορτής και αναγνωρίζουν ως ανεύρυσμα τη διάταση με διάμετρο $\geq 30\text{mm}$, αν και η Σουηδία, η Φινλανδία και οι Η.Π.Α. συμπεριλαμβάνουν ασθενείς με διάμετρο κοιλιακής αορτής 25-29mm στο πρόγραμμα παρακολούθησης, προσφέροντάς τους επαναληπτικό υπερηχογραφικό έλεγχο στα 5 έτη. Τα προγράμματα παρακολούθησης των ασθενών με διαγνωσμένο ΑΚΑ, διαφοροποιούνται, μεταξύ των χωρών, με τη συχνότερη τακτική που ακολουθείται να είναι η τροποποίηση του μεσοδιαστήματος παρακολούθησης ανάλογα με το μέγεθος του ανευρύσματος, παρότι οι ειδικοί

συμφωνούν ότι το βέλτιστο μεσοδιάστημα επανελέγχου για τη μείωση της θνησιμότητας και τη μέγιστη αποτελεσματικότητα δεν έχει ακόμη καταστεί σαφές[87]. (Πίνακας 6)[87]

Country	What diameter is considered an aneurysm	What size is referred for consideration of surgery	Prevalence of AAA in subjects undergoing screening	Surveillance interval	Mortality from repair of screen-detected aneurysms
Western Australia	≥30 mm	≥50 mm	≥30 mm 7% ≥ 55 mm 2.5%	6–12 monthly	65–74 year men 2.5%
Denmark	≥30 mm	≥50 mm (but not considered for surgery until 55 mm)	3.3%	Annually (2–4 times annually if +55 mm)	1.5%
England	≥30 mm	≥55 mm	1.7%	30–44 mm yearly 45–54 mm 3 monthly	0.77%
Norway	≥30 mm	≥55 mm	3.4%	25–29 mm after 5 years 30–40 mm every 2 years 40–45 mm yearly >45 mm every 3–6 months	0%
New Zealand	≥30 mm	≥55 mm	Pilot 8.9% in high cardiovascular risk males >65 years	Annually	Unknown
Scotland	≥30 mm	≥55 mm	Unknown	30–44 mm yearly 45–54 mm 3 monthly	Unknown
Sweden	≥30 mm however many counties offer a 5 year follow up scan if 25–29 mm	≥55 mm	1.7% + 0.5% already known outside of programme	25–29 mm after 5 years 30–39 mm every 2 years 40–44 mm yearly 45–50 mm 6 monthly 50–55 mm 3 monthly	0%
Italy	≥30 mm	≥50 mm	6.2%	6 monthly	0.61%
Wales	≥30 mm	≥55 mm	Unknown	30–44 mm yearly 45–54 mm 3 monthly	Unknown
Northern Ireland	≥30 mm	≥55 mm	Unknown	30–44 mm yearly 45–54 mm 3 monthly	Unknown
USA	≥30 mm	≥50 mm	Unknown	26–29 mm 5 yearly 30–34 mm 3 yearly 35–44 mm 12 monthly 45–54 mm 6 monthly	Unknown

Πίνακας 6. Σύγκριση μεσοδιαστημάτων παρακολούθησης των προγραμμάτων screening ΑΚΑ παγκοσμίως.

Στις Η.Π.Α. συγκεκριμένα, από την 1η Ιανουαρίου 2007 έχει θεσπιστεί ο νόμος SAAAVE (Screen for Abdominal Aortic Aneurysms Very Efficiently), σύμφωνα με τον οποίο το σύστημα Medicare (κυβερνητικό πρόγραμμα κοινωνικής ασφάλισης) καλύπτει τον εφάπαξ υπερηχογραφικό έλεγχο των ανδρών ηλικίας 65-75 ετών με ιστορικό καπνίσματος, καθώς και των ανδρών και γυναικών με οικογενειακό ιστορικό ΑΚΑ, ως μέρος του πακέτου «Welcome to Medicare» [101].

Στην Ελλάδα, μετά από εξέταση της βιβλιογραφίας από επιτροπή ειδικών, και επί εδάφους έλλειψης οργανωμένων προγραμμάτων screening , προτάθηκε η εισαγωγή προγράμματος screening ΑΚΑ, με προσφορά εφάπαξ υπερηχογραφικού

ελέγχου σε όλους τους άνδρες στην ηλικία των 65 ετών, αν και υπήρχαν διχογνωμίες μεταξύ των συμμετεχόντων σχετικά με την ηλικία έναρξης του screening (αρκετοί υποστήριξαν ότι θα έπρεπε να τεθεί νωρίτερα, στην ηλικία των 55 ή 60 ετών) και τα μεσοδιαστήματα επανελέγχου (αναφέρθηκε η άποψη της υποβολής σε νέο έλεγχο κάθε 2 ή 3 έτη για όλους τους ασθενείς μέχρι την ηλικία των 75 ετών), ενώ υπήρχαν και ειδικοί που πρότειναν την ένταξη στο πρόγραμμα screening μόνο των καπνιστών. Ένα θέμα που τονίστηκε, επίσης, είναι το γεγονός ότι η πιθανή εφαρμογή σχετικού προγράμματος screening θα πρέπει να σχεδιαστεί με μεγάλη προσοχή και κατάλληλη ισορροπία κόστους-αποτελεσματικότητας, λόγω της οικονομικής κρίσης την οποία αντιμετωπίζει επί του παρόντος η χώρα[115].

1.5.1 Προβληματισμοί σχετικά με τα προγράμματα screening

Παρά το γεγονός ότι έχει πλέον αποδειχθεί η αξία του υπερηχογραφικού screening για ΑΚΑ από πληθώρα ερευνών και μελετών, υπάρχουν ακόμη αρκετοί τομείς που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση, αντιφάσεις που πρέπει να εξαλειφθούν και προβληματισμοί που πρέπει να αντιμετωπιστούν[96-98]. Ένας από τους προβληματισμούς που έχουν προκύψει είναι το γεγονός ότι με τη χρήση μόνο των κριτηρίων συμπερίληψης στα προγράμματα screening που υπάρχουν μέχρι στιγμής, οι μισοί ασθενείς που έχουν ΑΚΑ δε θα ήταν υποψήφιοι για να υποβληθούν σε έλεγχο στα πλαίσια των προγραμμάτων αυτών, πράγμα που σημαίνει πολύ μεγάλος αριθμός διαλαθόντων ανευρυσμάτων[88,105]. Αυτό με τη σειρά του εγείρει τη σκέψη ότι ίσως μελλοντικά προγράμματα screening θα μπορούσαν να βελτιωθούν σε αποδοτικότητα από την προσθήκη πιο στοχευμένων παραγόντων συμπερίληψης υποψηφίων. Από ανάλυση της πρόσφατης βιβλιογραφίας, επισημαίνεται η συσχέτιση αρκετών παραγόντων κινδύνου με την παρουσία ΑΚΑ, οι περισσότεροι από τους οποίους δε συμπεριλαμβάνονται στις υπάρχουσες οδηγίες για επιλογή των υποψηφίων εξεταζόμενων [99,110]. Με αυτόν τον τρόπο θα μπορούσε δυνητικά να πολλαπλασιαστεί η αποτελεσματικότητα του screening στη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας λόγω ΑΚΑ. Από την άλλη, η αξιολόγηση μεγαλύτερου εύρους, αλλά και συνδυασμού, παραγόντων κινδύνου είναι πολύ πιθανό να συνεισφέρει στην αποφυγή μη αναγκαίων υπερηχογραφημάτων και υπερδιάγνωσης μικρών ΑΚΑ[106].

Επίσης, τα μελλοντικά προγράμματα screening θα μπορούσαν να επωφεληθούν εάν συμπεριληφθούν στην αξιολόγηση γενετικοί παράγοντες, καθώς και βιολογικοί δείκτες για ακόμη πιο στοχευμένη επιλογή υποψηφίων συμμετεχόντων [73,102,110]. Παράλληλα, έχουν αναπτυχθεί μερικοί αλγόριθμοι και άλλα εργαλεία υπολογισμού του κινδύνου ανάπτυξης ΑΚΑ, τα οποία βρίσκονται υπό αξιολόγηση [61].

Ένα ακόμη θέμα είναι η συμπερίληψη των γυναικών στην ευρύτερη εφαρμογή των προγραμμάτων, αλλά και η κατάλληλη ηλικία για την εξέτασή τους, σε περίπτωση που ενταχθούν σε αυτά, όπως και το κατώτερο όριο διαμέτρου ΑΚΑ που θα αποτελεί ένδειξη για χειρουργική αποκατάσταση [89,103,108]. Επιπλέον, η βιβλιογραφία δεν έχει ακόμη αποσαφηνίσει τα κατάλληλα κριτήρια screening για τους υποπληθυσμούς στους οποίους έχει αποδειχθεί χαμηλότερη επίπτωση ΑΚΑ, όπως στη μαύρη και την ασιατική φυλή [73,109]. Πρέπει, ακόμη, να συγκεκριμενοποιηθούν οι οδηγίες για τη συχνότητα της απεικονιστικής παρακολούθησης επανελέγχου στις υποομάδες μικρότερων ΑΚΑ [73,86-87]. Επίσης, είναι σκόπιμο να εξεταστεί και ο τρόπος προσέλκυσης μεγαλύτερου ενδιαφέροντος συμμετοχής από τον πληθυσμό, ούτως ώστε να μεγιστοποιηθεί η προσέλευση και να μην αμελούνται τα ραντεβού follow-up[34]. Τέλος, πρέπει να δοθεί λύση και στο ζήτημα της ανάγκης για επανεξέταση, λόγω γήρανσης του πληθυσμού[99]. Καταλυτική βοήθεια στην επίλυση αυτών των ζητημάτων θα αποτελούσε η δημοσίευση από τα ήδη υπάρχοντα εθνικά προγράμματα screening (το Ηνωμένο Βασίλειο, οι Η.Π.Α., η Δανία και η Αυστραλία είναι οι μόνες χώρες με σχετικές δημοσιεύσεις) των σημείων επιτυχίας και ελλείψεών τους, ώστε όλη μαζί η παγκόσμια επιστημονική κοινότητα να κατορθώσει να αντιμετωπίσει τους τομείς που απαιτούν βελτίωση και να παρακινηθούν περισσότερα κράτη ανά τον κόσμο να θέσουν σε εφαρμογή εθνικά προγράμματα screening ΑΚΑ [87,31,111-114].

Κεφάλαιο 2

Μεθοδολογία

2.1.Στόχος

Σχετικά με τη διερεύνηση διαφόρων μοντέλων προγραμμάτων υπερηχογραφικού screening ΑΚΑ, πειραματικών ή ήδη εφαρμοσμένων στο γενικό πληθυσμό, η βιβλιογραφία είναι ιδιαίτερα πλούσια. Πολλές από αυτές τις μελέτες ερευνούν σε βάθος όλες τις μεταβλητές και τις προεκτάσεις της χρήσης των υπερήχων για τη συστηματική διάγνωση ΑΚΑ στο γενικό πληθυσμό, καθώς και για την επιτυχή εισαγωγή προγραμμάτων υπερηχογραφικού screening ΑΚΑ σε ένα κρατικό σύστημα υγείας.

2.2 Διερεύνηση βιβλιογραφίας

Για τη συγγραφή της μελέτης έγινε διερεύνηση στις βάσεις δεδομένων Pubmed, Medscape και Cochrane Review Database. Οι λέξεις αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν abdominal aortic aneurysm, screening, ultrasonography. Τα αποτελέσματα της διερεύνησης της βιβλιογραφίας ανέδειξαν 7.746 αποτελέσματα.

Έγινε ανάγνωση των τίτλων και των περιλήψεων των άρθρων που βρέθηκαν και αποκλείστηκαν εκείνα που δεν ήταν σχετικά με το αντικείμενο της παρούσας μελέτης. 57 άρθρα χρησιμοποιήθηκαν λόγω γενικότερων πληροφοριών. 59 άρθρα ήταν σχετικά με τη διάγνωση ΑΚΑ και, από αυτά, 35 αφορούσαν στον υπέρηχο και 18 σε πιθανές μελλοντικές μεθόδους διάγνωσης ΑΚΑ που βρίσκονται, ακόμη, υπό έρευνα. Επιπλέον, 73 άρθρα αφορούσαν στο screening ΑΚΑ και, από αυτά, 36 άρθρα εξέταζαν την ισορροπία κόστους-αποτελεσματικότητας του screening ΑΚΑ. 7 άρθρα αφορούσαν επακριβώς στο θέμα της μελέτης, δηλαδή στο υπερηχογραφικό screening ΑΚΑ. Η λεπτομερής διερεύνηση απεικονίζεται στο παρακάτω διάγραμμα:

Διάγραμμα των μελετών κατά τη διαδικασία της ανασκόπησης

Τίτλοι και περιλήψεις που βρέθηκαν και ερευνήθηκαν (n=7.746)

Μη σχετικά που αποκλείστηκαν (n=7.564)

Άρθρα σχετικά με το θέμα που χρησιμοποιήθηκαν (n=166)

- Χρήση λόγω γενικών πληροφοριών (n=57)

- Άρθρα σχετικά με τη διάγνωση ΑΚΑ (n=59)

- Άρθρα σχετικά με τη διάγνωση ΑΚΑ με υπέρηχο (n=35)

- Άρθρα σχετικά με υπό έρευνα μελλοντικές μεθόδους διάγνωσης ΑΚΑ (n=13)

- Άρθρα σχετικά με το screening ΑΚΑ (n=73)

- Άρθρα σχετικά με την ισορροπία κόστους-αποτελεσματικότητας (n=36)

{Άρθρα σχετικά με το υπερηχογραφικό screening ΑΚΑ (n=7)}

Κεφάλαιο 3

Αποτελέσματα

3.1 Διαθέσιμες μέθοδοι απεικόνισης

Ο υπέρηχος αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την διάγνωση ενός ΑΚΑ. Άλλες μέθοδοι είναι η αξονική αγγειογραφία (CTA) και η μαγνητική αγγειογραφία (MRA). Μία μέθοδος που χρησιμοποιούνταν στο παρελθόν, κυρίως για προεγχειρητικό έλεγχο, είναι η κλασική αγγειογραφία (DSA), η οποία, όμως, λόγω αρκετών μειονεκτημάτων, δε συστήνεται πλέον[34]. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε απλή ακτινογραφία κοιλίας, μπορεί τυχαία να εντοπιστούν καμπυλόγραμμαμες επασβεστώσεις στην πορεία της κοιλιακής αορτής, οι οποίες θα πρέπει να επισημανθούν, ώστε να υπάρξει κατάλληλο follow-up, καθώς κάποιες φορές συσχετίζονται με την παρουσία ασυμπτωματικού ΑΚΑ (Εικόνες 2,3)[26]. Παρόλ' αυτά, η απλή ακτινογραφία θεωρείται χαμηλής διαγνωστικής αξίας και δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό ΑΚΑ όταν υπάρχει υποψία παρουσίας του[26].

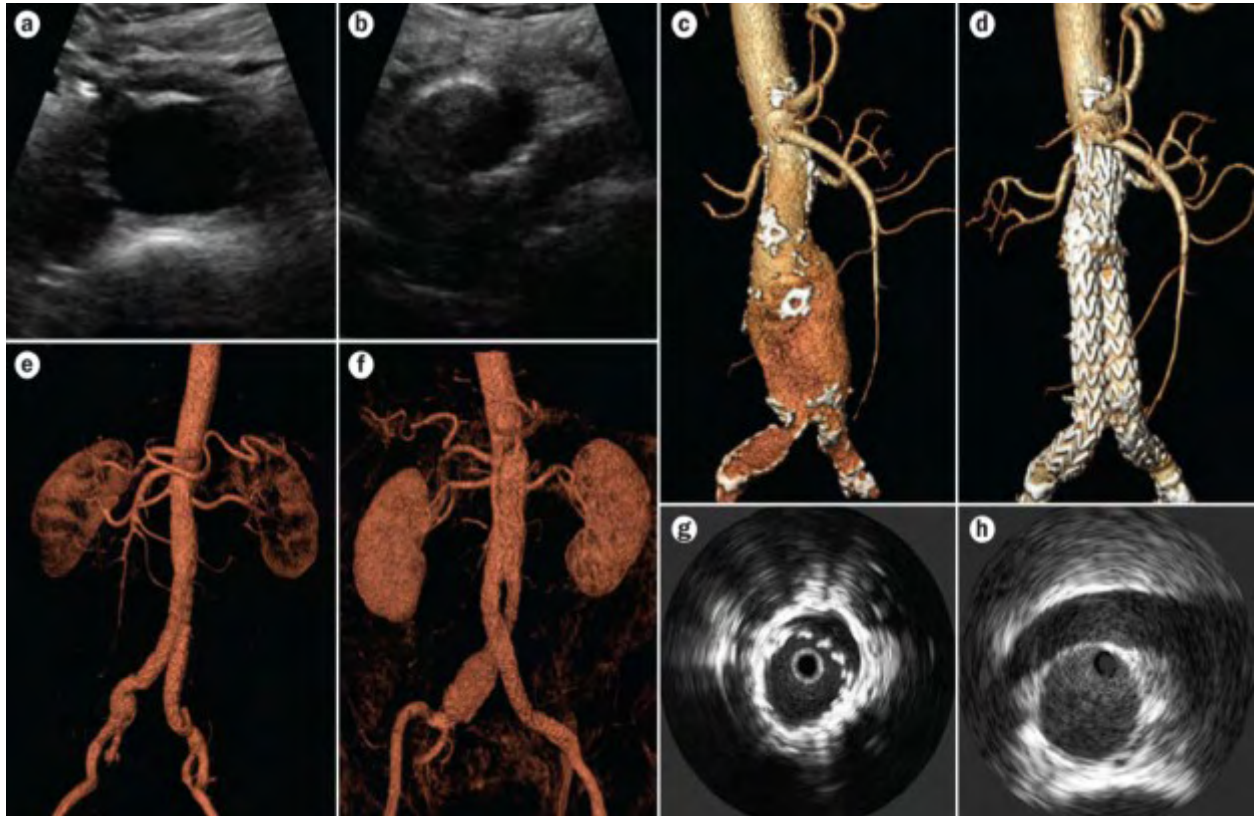


Εικόνα 2. Απεικονίζεται επασβέστωση της κοιλιακής αορτής. Το αριστερό τοίχωμα απεικονίζεται εμφανώς και φαίνεται ανευρυσματικό, όμως το δεξιό τοίχωμα επιπροβάλλεται στη σπονδυλική στήλη καθιστώντας τη διάγνωση αμφίβολη.



Εικόνα 3. Σαφή παρουσία επασβέστωσης και στα δύο τοιχώματα του ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής, γεγονός που επιτρέπει τη σίγουρη διάγνωση αυτού.

Υπάρχουν αρκετές μέθοδοι απεικόνισης των οποίων η εφαρμογή απαιτεί εξειδικευμένο εξοπλισμό. Πειραματικές μελέτες σχετικά με τον ενδαγγειακό υπέρηχο (IVUS), την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET-CT), την ταχυμετρία σωματιδίων (ultrasound particle image velocimetry) και τη χρήση υπερπαραμαγνητικών σωματιδίων στη μαγνητική τομογραφία προτείνουν νέες μεθοδολογίες για τη διερεύνηση πιθανών ΑΚΑ. Άλλες μελέτες αναφέρουν μεθόδους που επικεντρώνονται στους παράγοντες της φλεγμονής, του μεταβολισμού και στις αιμοδυναμικές παραμέτρους για να εμπλουτίσουν τα διαθέσιμα τεχνολογικά μέσα[65]. Οι βασικές μέθοδοι απεικόνισης που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση των ΑΚΑ, αλλά και κάποιες νεότερες τεχνικές, απεικονίζονται στην εικόνα 4[74-76].



Εικόνα 4. Απεικονιστικές μέθοδοι για τη διαχείριση των ασθενών με ΑΚΑ.

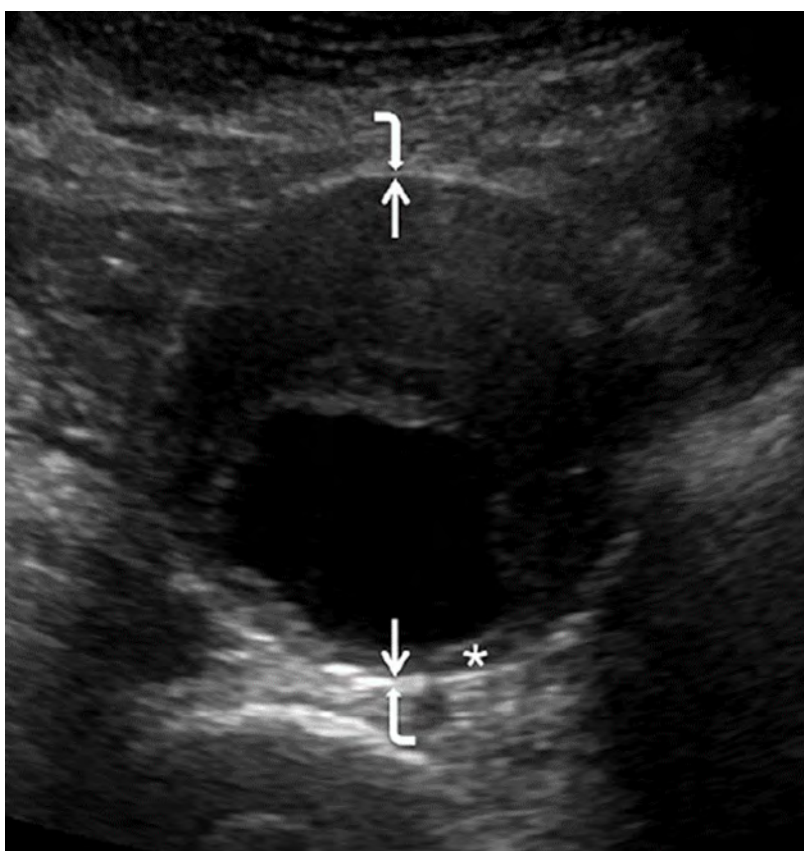
a. Υπέρηχος με εγκάρσια όψη της περιφερικής μοίρας της αορτής που παρουσιάζει την αγγειακή διάμετρο **b.** Υπέρηχος με εγκάρσια όψη του αορτικού διχασμού ,απεικονίζονται η αριστερή και η δεξιά κοινή λαγόνια αρτηρία. **c.** Προεγχειρητική και **d.** μετεγχειρητική 3D ανακατασκευή με CTA **e,f.** Μετεγχειρητικές 3D ανακατασκευές με MRA **g.** IVUS που παρουσιάζει ατελή διαστολή stent εντός ενός ΑΚΑ **h.** IVUS που παρουσιάζει τυπικές μετρήσεις της αορτής στο επίπεδο των νεφρικών αρτηριών.

3.1.1. Ο Υπέρηχος στη διάγνωση ΑΚΑ

Ο υπέρηχος αποτελεί αξιόπιστη, αποτελεσματική και φθηνή μέθοδος διάγνωσης ΑΚΑ [21,29-31]. Παρέχει μια προκαταρκτική εκτίμηση της παρουσίας, του μεγέθους και της έκτασης ενός ΑΚΑ[26]. Χρησιμοποιείται ευρέως ως μέθοδος screening, καθώς είναι φορητή, ταχεία, άμεσα διαθέσιμη, αναίμακτη ,ανεκτή από τον ασθενή, ενώ μπορεί να διενεργηθεί στα πλαίσια μιας κοινότητας και παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία (94%-100%) και ειδικότητα (98%-100%) όταν εκτελείται από εξειδικευμένο προσωπικό για τον εντοπισμό ΑΚΑ[32-34,36-42,61]. Επίσης είναι ασφαλής, καθώς είναι μη επεμβατική και χωρίς ακτινοβολία[43]. Επιπλέον, αποτελεί τη μέθοδο επιλογής για παρακολούθηση γνωστού ΑΚΑ σε ασυμπτωματικούς ασθενείς[32-33,35]. Εκτός από τους Colour Doppler Ultrasound , υπάρχει και η

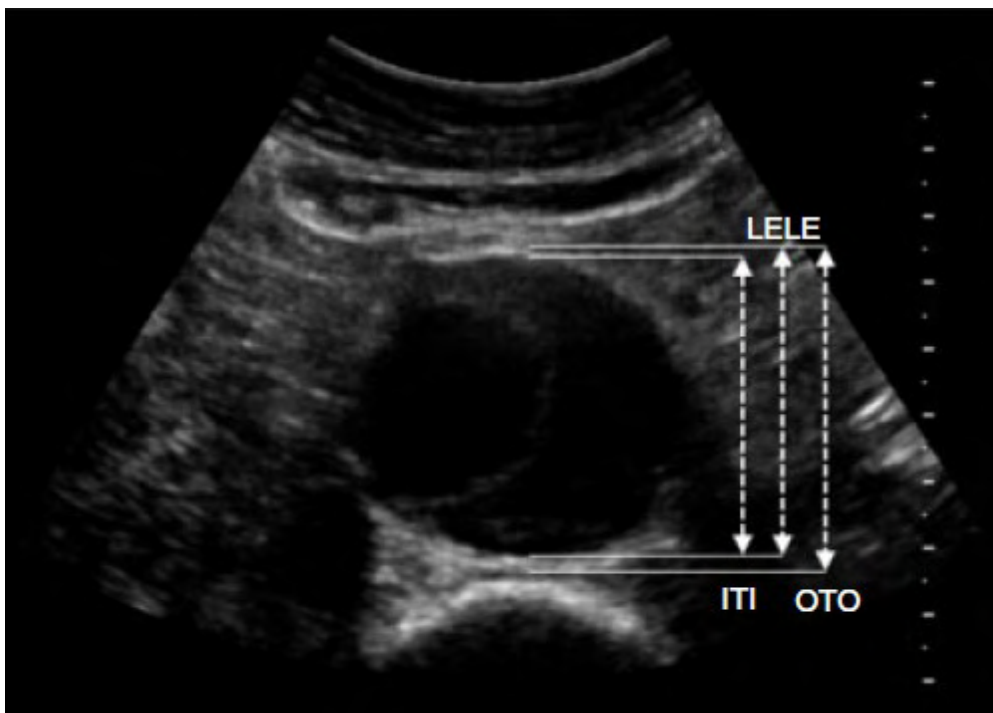
τριδιάστατη υπερηχογραφία, ενώ, έχουν διενεργηθεί μελέτες πάνω στη δυνατότητα προσθήκης σκιαγραφικού με σκοπό τον εμπλουτισμό της διαγνωστικής φαρέτρας στην προσέγγιση των ΑΚΑ. Τα σκιαγραφικά που προτάθηκαν είναι μικρές φυσαλίδες γεμάτες αέρα, οι οποίες ενίονται στην κυκλοφορία του αίματος και λειτουργούν ως ενδαγγειακοί ανακλαστήρες των υπερηχογραφικών κυμάτων. Τα σκιαγραφικά είναι ασφαλή για ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, ενώ δεν απαιτείται κάποια δοκιμή ή έλεγχος πριν χορηγηθούν[55,63].

Ως διαγνωστικό κριτήριο ΑΚΑ θεωρείται η μέγιστη αορτική διάμετρος 30mm και άνω[44]. Υπάρχουν 3 προτεινόμενες μέθοδοι μέτρησης της διαμέτρου : μεταξύ των δύο εσωτερικών τοιχωμάτων (ΙΤΙ), μεταξύ των δύο εξωτερικών τοιχωμάτων (ΟΤΟ) και μεταξύ του εξωτερικού ορίου του προσθίου τοιχώματος και του εσωτερικού ορίου του οπισθίου τοιχώματος (LELE)[44-45](Εικόνες 5,6)[46,49].



Εικόνα 5. Εγκάρσια εικόνα ενός υπερηχογραφήματος ΑΚΑ. Προσθοπίσθια μέτρηση διαμέτρου. Τα ευθεία βέλη υποδεικνύουν την εσωτερική επιφάνεια του προσθίου και του οπισθίου τοιχώματος, ενώ τα γωνιώδη βέλη υποδεικνύουν τις εξωτερικές επιφάνειες των δύο τοιχωμάτων. Με τον αστερίσκο επισημαίνεται ύπαρξη τοιχωματικού θρόμβου στο οπίσθιο τοίχωμα, και είναι σημαντικό να διακριθούν η εσωτερική επιφάνεια του οπίσθιου τοιχώματος και το έσω όριο του θρόμβου στον αυλό του αγγείου.

Όλες οι μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν σε διαφορετικές μελέτες και έρευνες. Η ΙΤΙ εφαρμόστηκε στη μελέτη MASS και, έκτοτε, χρησιμοποιείται στο σύγχρονο πρόγραμμα screening AKA του Ηνωμένου Βασιλείου, η ΟΤΟ στη Μελέτη των Μικρών Ανευρυσμάτων του Ηνωμένου Βασιλείου, ενώ η LELE εφαρμόστηκε στη μελέτη Tromso και έχει υιοθετηθεί στο εθνικό πρόγραμμα screening AKA της Σουηδίας[41,44-48]. Πρόσφατα αξιολόγησαν και σύγκριναν τις μεθόδους και κατέληξαν ότι παρουσιάζουν υψηλή μεταβλητότητα στα αποτελέσματά τους κι ότι, ανάλογα με τη μέθοδο και τα ευρήματά της, διαφέρει η θεραπευτική προσέγγιση, ενώ τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η εκτιμώμενη επίπτωση AKA ποικίλει από -22% (ΙΤΙ) έως +36% (ΟΤΟ) [44,49]. Όμως και οι τρεις μέθοδοι παρουσιάζουν καλή επαναληψιμότητα ασχέτως του μεγέθους της αορτής[50].



Εικόνα 6. Οι μέθοδοι μέτρησης της αορτικής διαμέτρου

Άλλος σημαντικός παράγοντας, είναι η μεταβλητότητα των μετρήσεων του χειριστή, τόσο σχετικά με τα ανόμοια αποτελέσματα διαφορετικών χειριστών πάνω στο ίδιο υλικό όσο και με την απόκλιση των εκτιμήσεων ενός χειριστή όταν αξιολογεί το ίδιο υλικό περισσότερες από μία φορές. Ανάλογα με την εφαρμοζόμενη τεχνική, εμφανίζονται και οι δύο τύποι μεταβλητότητας, με διακυμάνσεις 0.5cm ή και παραπάνω[41,46,49,51,53,56-58].

Η τρισδιάστατη υπερηχογραφία έχει φέρει την επανάσταση στη διάγνωση και τη διαχείριση των ΑΚΑ. Οι αρχές της τρισδιάστατης ανακατασκευής (3D reconstruction) επιτρέπουν τη μέτρηση της μέγιστης διαμέτρου κάθετα προς τη μέση γραμμή του ΑΚΑ. Η ανάκτηση 3D περιλαμβάνει μια ηλεκτρονική σάρωση που λαμβάνει ταυτόχρονα πολλαπλές εικόνες, κατά επιμήκη και κατά εγκάρσιο άξονα, με το μετατροπέα σε σταθερή θέση και τον ασθενή να κρατά την αναπνοή του[55,59]. Οι λαμβανόμενες εικόνες, επεξεργάζονται από ένα εξειδικευμένο 3D λογισμικό και μεγεθύνονται, περιστρέφονται κι αναλύονται σε στεφανιαίο, οβελιαίο και εγκάρσιο επίπεδο, όπως συμβαίνει και στην αξονική τομογραφία[59]. Από την άλλη, η τετραδιάστατη υπερηχογραφία υποδηλώνει μια μορφή απεικόνισης που παρέχει κινούμενη τρισδιάστατη εικόνα της περιοχής ενδιαφέροντος σε πραγματικό χρόνο. Το σύστημα 3D μπορεί να προστεθεί σε συμβατικές κεφαλές υπερήχων και να συνδυαστεί με τη χρήση σκιαγραφικού, ώστε να προκύπτουν εικόνες 3D υψηλής αντίθεσης[59-60].

Εντούτοις, υπάρχουν αρκετά μειονεκτήματα κατά την χρήση των υπερήχων. Τα κυριότερα είναι η εξάρτηση των αποτελεσμάτων από την ικανότητα και την εμπειρία του χειριστή και η μεταβλητότητα. Οι δύο αυτοί παράγοντες μπορούν να βελτιωθούν με συστηματική εκπαίδευση των χειριστών, είναι, όμως, γεγονός ότι η απόκλιση μερικών χιλιοστών στη μέτρηση της διαμέτρου μιας κοιλιακής αορτής μπορεί να καθορίσει την παρουσία ή μη ενός ΑΚΑ, αλλάζοντας εντελώς τη διαχείριση και την πορεία του[33,41,43,46,49,62]. Έρευνες έχουν καταλήξει ότι οι υπέρηχοι υποτιμούν συχνά την αορτική διάμετρο, σε σύγκριση με την αξονική τομογραφία, με τη μέθοδο ITI να παρουσιάζει το μεγαλύτερο βαθμό υποτίμησης (μέσες αποκλίσεις 0.1-9.4mm μεταξύ υπερήχων και αξονικής τομογραφίας) [35,50-52,58,70-72]. Ένας ακόμη περιορισμός είναι η μειωμένη ικανότητα απεικόνισης ενός ΑΚΑ σε ασθενείς παχύσαρκους, σε παρουσία εκτεταμένων επασβεστώσεων στο αορτικό τοίχωμα, σε υποδόριο εμφύσημα, σε εξεσημασμένη παρουσία αερίων στο έντερο, σε παρουσία ασκίτη και σε ευμεγέθη κοιλιοκήλη[59]. Σε 1-3% των ασθενών η αυξημένη ποσότητα λιπώδους ιστού στην κοιλιακή χώρα ή η παρουσία μεγάλης ποσότητας αερίων στο έντερο εμποδίζουν την απεικόνιση της κοιλιακής αορτής[37,69]. Η ανάλυση της εικόνας μπορεί να βελτιωθεί εάν οι ασθενείς ακολουθήσουν διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες την προηγούμενη ημέρα και δε σιτιστούν καθόλου την ημέρα της εξέτασης[64].

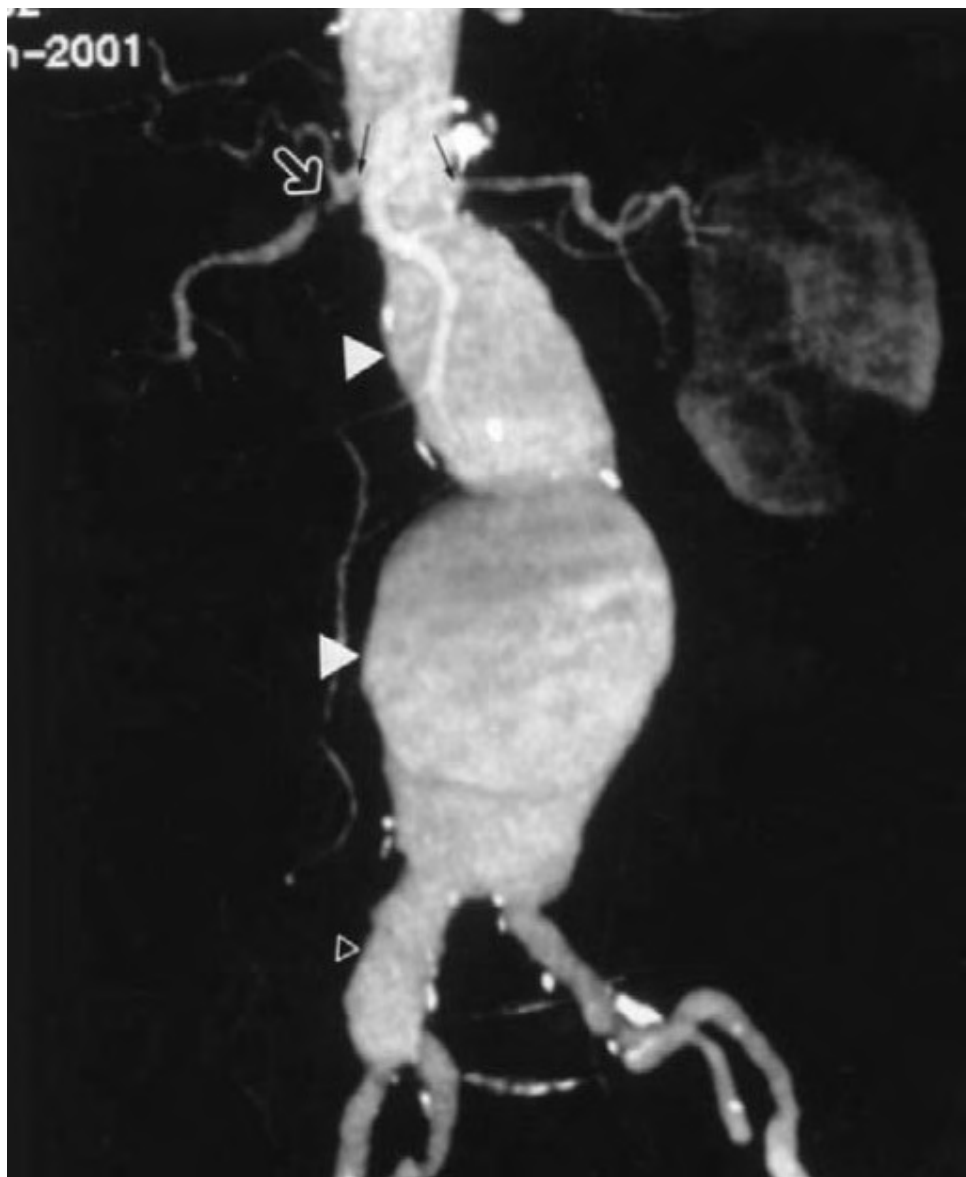
Επιπλέον οι υπέρηχοι παρουσιάζουν χαμηλότερη αντίθεση από την αξονική τομογραφία, γεγονός που επιλύεται με τη χρήση σκιαγραφικού μέσου[65-68].

3.1.2.Διαγνωστική προσέγγιση του ΑΚΑ με λοιπές εξετάσεις : **αξονική, μαγνητική, κλασική αγγειογραφία**

Η αξονική αγγειογραφία(CTA) αποτελεί εξέλιξη της αξονικής τομογραφίας, με την προσθήκη κατάλληλου σκιαγραφικού μέσου, που εγχύεται ενδοφλεβίως πριν την εξέταση. Η CTA χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη αναπαραγωγιμότητα σε σχέση με τον υπέρηχο, με πάνω από το 90% των πολλαπλών μετρήσεων της κοιλιακής αορτής στους ίδιους ασθενείς να έχουν μικρότερη των 2mm απόκλιση από τις αρχικές[35]. Επίσης, χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία (90%) και ειδικότητα (91%) στον εντοπισμό ΑΚΑ, ενώ η λήψη των εικόνων εξαιρετικής ανάλυσης είναι ταχύτερη, ιδίως σε σύγκριση με τη βραδύτερη μαγνητική αγγειογραφία και τον υπέρηχο, και πραγματοποιείται σάρωση ολόκληρης της αορτής, από το θώρακα έως την πύελο, εντός ολίγων λεπτών[43,73].

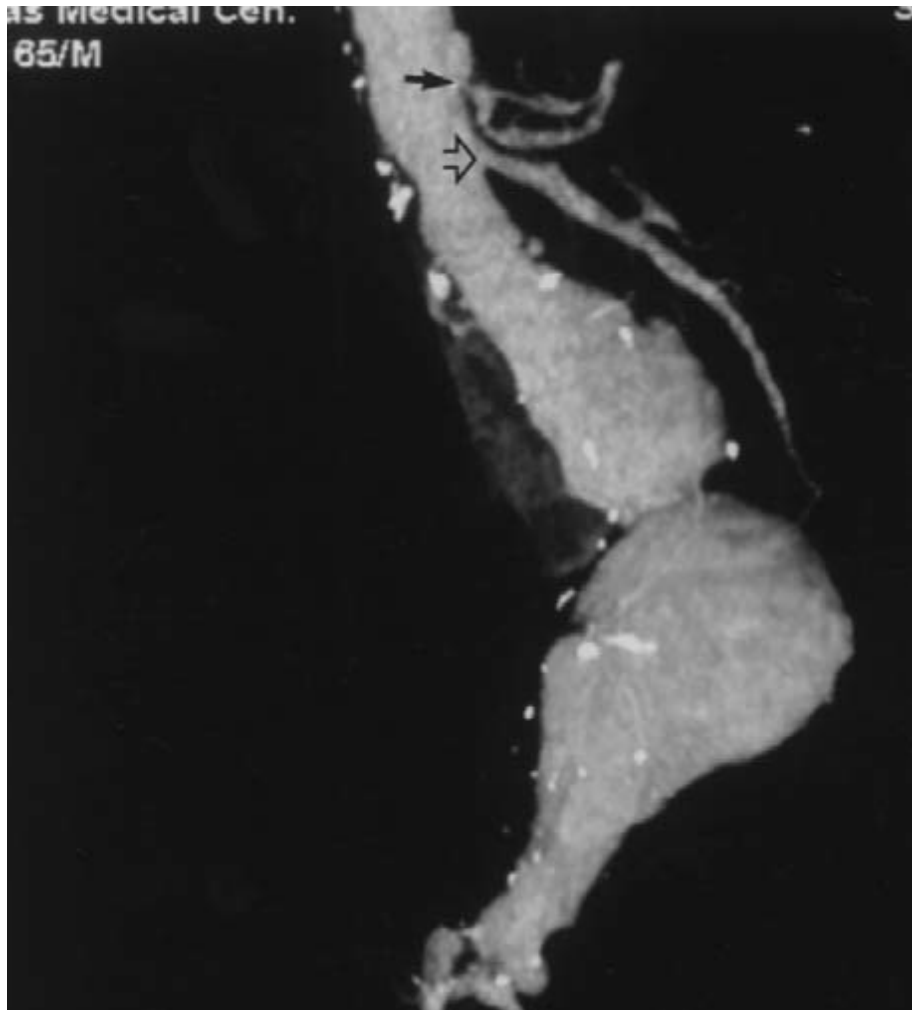
Παρόλ' αυτά, τα ανευρύσματα που μετρούνται με CTA εμφανίζουν αύξηση της διαμέτρου πάνω από 2mm σε σχέση με τις μετρήσεις των υπερήχων. Αυτό συμβαίνει γιατί η διατομή της αορτής που λαμβάνεται με τη CT απεικόνιση δε βρίσκεται στο εγκάρσιο επίπεδο και, καθώς η αορτή ακολουθεί την οσφυϊκή λόρδωση της σπονδυλικής στήλης, αλλά και λόγω της περίπλοκης δομής των ΑΚΑ, γίνεται υπερίμηση του μεγέθους του αγγείου[16,73]. Τέλος, και λόγω της μη φορητότητας του αξονικού τομογράφου, του αυξημένου κόστους και της έκθεσης των ασθενών σε ακτινοβολία και στη νεφροτοξική επίδραση των σκιαγραφικών μέσων, θεωρείται κατώτερη του υπερήχου , ο οποίος, εξακολουθεί να είναι η προτιμώμενη διαγνωστική μέθοδος, τόσο για το screening όσο και για την παρακολούθηση των ΑΚΑ[33,35,55,73,77]. Ωστόσο, η CTA αποτελεί την κύρια μέθοδο προεγχειρητικού ελέγχου, λόγω της δυνατότητας να απεικονίζει την έκταση και τη μορφολογία του ανευρύσματος, την παρουσία φλεγμονώδους ανευρύσματος, την κατάσταση των περιβαλλόντων ιστών, την πιθανή παρουσία διαταραχών των νεφρικών αρτηριών, των νεφρών ή συνυπάρχουσας αποφρακτικής πάθησης, αλλά και να παρέχει όλες τις απαραίτητες ανατομικές λεπτομέρειες για το σχεδιασμό πιθανής επεμβατικής θεραπείας [34,73,78]. Επίσης, η CTA παρέχει τρισδιάστατες πληροφορίες και

δυναμικές εικόνες, γεγονός που αποκτά μεγαλύτερη αξία μετά την εισαγωγή της ενδαγγειακής αντιμετώπισης ανευρύσματος (EVAR)[79]. (Εικόνες 7,8)[38]



Εικόνα 7. Ανακατασκευή CTA σε πρόσθια άποψη. Δίλοβο αορτικό ανεύρυσμα στο επίπεδο των νεφρών. Σοβαρή στένωση της εγγύς μοίρας της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας (μαύρο βέλος με άσπρο περίγραμμα).

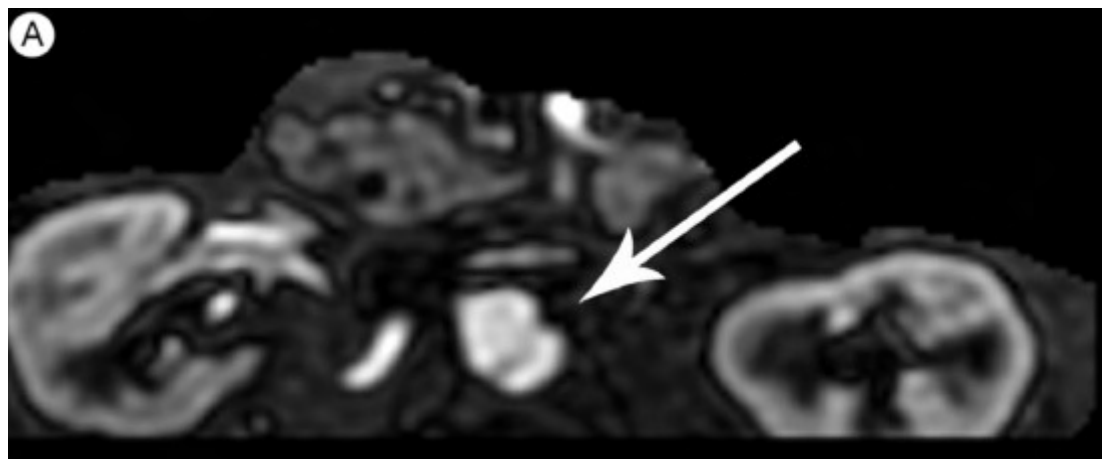
Ανευρυσματική διάταση της δεξιάς κοινής λαγονίου αρτηρίας (μαύρη κεφαλή βέλους).



Εικόνα 8. Ανακατασκευή CTA σε πλάγια άποψη που παρουσιάζει σαφώς τους δύο λοβούς του αορτικού ανευρύσματος. Η κοιλιακή αρτηρία (μαύρο βέλος) και η άνω μεσεντέρια αρτηρία (λευκό βέλος) εμφανίζονται ευκρινώς.

Μία ακόμη μέθοδος στη διάγνωση των ΑΚΑ είναι η μαγνητική αγγειογραφία (MRA) κι όπως η CTA, χρησιμοποιείται περισσότερο στον προεγχειρητικό έλεγχο[80]. Η χρήση σκιαγραφικής ουσίας στη διενέργεια MRA δεν θεωρείται απαραίτητη, αυξάνει, όμως, την ποιότητα των λαμβανόμενων εικόνων. Η παραμαγνητική ουσία που χρησιμοποιείται στην MRA αποτελεί χημικό σύμπλοκο του γαδολινίου[38]. Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της MRA είναι η απουσία ακτινοβολίας, καθώς και ιωδιούχων ενδοφλέβιων σκιαγραφικών μέσων, στοιχείο σημαντικό, αφού απαιτούνται συνήθως περισσότερες από μία ακολουθίες ώστε να επιτευχθεί πλήρης και σαφής επισκόπηση ολόκληρης της επιθυμητής περιοχής[81]. Μειονεκτήματα της MRA αποτελούν η ευπάθειά της σε τεχνικά σφάλματα (artifacts), η χαμηλότερης ποιότητας χωρική ανάλυση, η μεγάλη χρονική διάρκεια και το σχετικά υψηλό της κόστος (μεγαλύτερο κόστος της MRA σε σχέση

με τη CTA)[34,43]. Επίσης, η MRA δεν διενεργείται σε ασθενείς με εμφυτευμένα αντικείμενα και μεταλλικά clips. Σχετική αντένδειξη αποτελεί η κλειστοφοβία, ενώ απόλυτη η παρουσία καρδιακού βηματοδότη[34,81-82]. (Εικόνα 9)[43]



Εικόνα 9. MRA που παρουσιάζει τοπικό διαχωρισμό της κοιλιακής αορτής με ήπια διάταση σε (A) εγκάρσια τομή και (B) σε τριδιάστατη αναπαράσταση – το βέλος υποδεικνύει το σημείο της προβολής στον αυλού του εσωτερικού χιτώνα

Η DSA λόγω αρκετών μειονεκτημάτων δε συστήνεται πλέον στη διάγνωση των ΑΚΑ, ούτε στην προεγχειρητική εκτίμηση ρουτίνας. Το γεγονός ότι απεικονίζει τον αληθή αυλό των αγγείων, έχει ως αποτέλεσμα την πιθανή υποτίμηση του πραγματικού μεγέθους των αγγείων και των ανευρυσμάτων λόγω παρουσίας θρόμβου που περιορίζει τη διάμετρο του αυλού. Άλλα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι το ότι

είναι επεμβατική, περιλαμβάνει τη χρήση ιωδιούχου σκιαγραφικού, έχει υψηλό κόστος και παρουσιάζει αυξημένη θνησιμότητα[34,38].

Η σύγκριση των διαθέσιμων μεθόδων απεικόνισης ΑΚΑ παρουσιάζεται στον πίνακα 7[38].

<i>Imaging modality</i>	<i>Advantages</i>	<i>Disadvantages</i>
Ultrasonography	Lower cost Widely available Noninvasive	Suboptimal in obese patients Suboptimal in patients with increased bowel gas Increased interobserver variation
Aortography	Visualize renovascular disease Identifies anomalous vessels Aids placement of endovascular stent grafts	Invasive Higher cost Increased patient morbidity Underestimates aneurysm size Exposure to iodinated contrast
MRI	Noninvasive Lack of ionizing radiation	Higher cost Motion artifact Contraindications with metal clips and pacemakers Patient claustrophobia Availability of scanner and software
CT	Noninvasive Highly predictive of aneurysm size Localize proximal extent of aneurysm Identify other abdominal pathology Procedure of choice for suspected rupture	Use of ionizing radiation Higher cost compared with ultrasonography Limited information regarding arterial anatomy
Helical CT and CTA	Noninvasive Faster scanning time Use in conjunction with endovascular stent grafts	Higher cost Lack of availability of scanner and software Use of ionizing radiation

MRI = magnetic resonance imaging; CT = computed tomography; CTA = computed tomographic angiography.

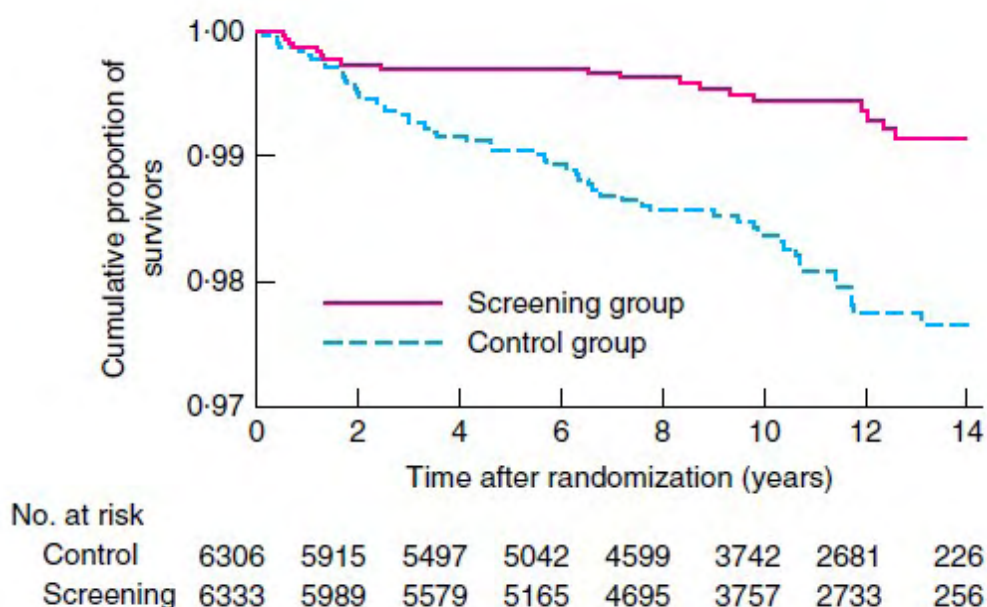
Πίνακας 7. Σύγκριση των μεθόδων απεικόνισης ΑΚΑ

Κεφάλαιο 4

Συζήτηση

4.1 Κόστος – αποτελεσματικότητα του υπερηχογραφικού ελέγχου πρόληψης του ΑΚΑ

Το υπερηχογραφικό screening για ΑΚΑ έχει ερευνηθεί σε ένα μεγάλο αριθμό τυχαιοποιημένων μελετών, οι οποίες έχουν αναδείξει σημαντικό όφελος στη θνησιμότητα που σχετίζεται με τα ΑΚΑ των ασθενών που προσκλήθηκαν για έλεγχο[21,114,124-125]. Η μεγαλύτερη από τις μελέτες αυτές, η MASS (Multi-centre Aneurysm Screening Study), τυχαιοποίησε ένα πληθυσμιακό δείγμα 67.800 ανδρών ηλικίας 65-74 ετών στο Ηνωμένο Βασίλειο και, κατόπιν 4 ετών follow-up, ανέφερε μείωση της θνησιμότητας λόγω ΑΚΑ κατά 42% [20]. Μια πρόσφατη μετά-ανάλυση 4 δοκιμών screening ΑΚΑ επιβεβαίωσε το όφελος του screening στη σχετιζόμενη με τα ΑΚΑ θνησιμότητα[126]. (Γράφημα 2)³¹.



Γράφημα 2. Καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier για θνησιμότητα σχετιζόμενη με ΑΚΑ σε ομάδες που υποβλήθηκαν σε screening και ομάδες μαρτύρων.

Για την εκτίμηση της ισορροπίας κόστους-αποτελεσματικότητας σε ένα πληθυσμιακό πρόγραμμα screening ΑΚΑ, εκτός από το κόστος των εξετάσεων,

πρέπει να ληφθούν υπόψη και όλα τα επακόλουθα έξοδα, όπως οι απαραίτητες εξετάσεις follow-up, ο απαραίτητος υπερηχογραφικός, κι όχι μόνο, εξοπλισμός, τα έξοδα πιθανών χειρουργικών επεμβάσεων, καθώς και πιθανών μετεγχειρητικών επιπλοκών. Είναι σημαντικό να τονισθεί, ότι για τη σωστή αξιολόγηση του ισοζυγίου κόστους-αποτελεσματικότητας διαφόρων προγραμμάτων, και ιδίως του screening, όπου ο όγκος των εξόδων εμφανίζεται κυρίως στην έναρξη του προγράμματος, τα περισσότερα αξιόπιστα και έγκυρα αποτελέσματα παρέχονται από τα μακροπρόθεσμα μοντέλα λήψης αποφάσεων[11,141].

Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευθεί αρκετά μοντέλα λήψης οικονομικών αποφάσεων στον τομέα της υγείας, τα οποία χρησιμοποιούν ως υπόβαθρο δεδομένα ληφθέντα από τη μελέτη MASS και άλλες τυχαίοποιημένες μελέτες, σε συνδυασμό με άλλες πηγές[135]. (Πίνακας 8)[44]. Φαίνεται, λοιπόν, ότι, παρά την ύπαρξη όλο και περισσότερων αποδείξεων της αποτελεσματικότητας του screening στην αποφυγή επειγουσών παρεμβάσεων και στη μείωση της θνησιμότητας λόγω ΑΚΑ, η μακροπρόθεσμη ισορροπία κόστους-αποτελεσματικότητας συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο διαμάχης[21,111,114,125,138-140]. Οι δύο πιο πρόσφατες μελέτες, η MASS και μία δανέζικη έρευνα μοντέλων δια βίου κόστους-αποτελεσματικότητας, διαφώνησαν στο εάν το screening ΑΚΑ είναι ικανοποιητικά αποτελεσματικό σε σχέση με το κόστος του[112,137].

Strategy	Method	Prevalence (%)	Follow-up	Screening effect		LYs gained per 10,000 invited		ARR for AAA death per 10,000 invited		ICER Euros/QALY gained	ICER Euros/LY gained
				Crude	Adjusted ^a	Crude	Adjusted ^a	Crude	Adjusted ^a		
One time, 65-year-old men											
Svensjö et al. ⁵³	Model	1.7	Lifetime (40 years)	109	64.1	142	83.5	16.4	9.6	7570	5783
			13 years	57	33.5	72	42.4	15.1	8.9	14,706	11,558
			10 years	37	21.8	46	27.1	13.4	7.9	23,265	18,552
Søgaard et al. ⁷⁵	Model	3.3	Lifetime	1144	346.7	—	—	25	7.6	685	—
Spronk et al. ⁷⁵	Model	11.5	Netherlands Lifetime	759 ^b	66.0	970	84.3	85.9	7.5	—	4340
			Norway Lifetime	449 ^b	39.0	570	49.6	91.3	7.9	—	9860
Ehlers et al. 2009 ⁷⁶	Model	4.0	Lifetime	Not given	—	Not given	—	27	6.8	61,593	—
Montreuil et al. ⁷⁷	Model	4.2	Lifetime	190	45.2	—	—	53.5	12.7	5204	—
Kim et al. ⁷⁸	Model	5.0	Lifetime (30 years)	200	40.0	250	50.0	Not given	—	4789	3741
Wanhainen et al. ⁵⁹	Model	5.5	Lifetime	—	—	200	36.4	23 ^c	4.2	12,380	9328
Henriksson et al. ⁷⁹	Model	4.9 ^d	Lifetime	200	40.8	250	51.0	Not given	—	11,092	8874
Giardina et al. ⁸⁰	Model	2.9	Lifetime	110	37.9	140	48.3	32.4 ^e	11.2	5673	4415
Lindholt et al. ²²	In study	4.0	14 years	700	175.0	800	200.0	57.1	14.3	179	157
MASS, Thompson et al. ⁸¹	In study	4.9	10 years	—	—	132	26.8	41.6	8.5	—	10,139
MASS, MASS-group ⁸²	In study	4.9	4 years	—	—	22	4.5	13.9	2.8	58,061	45,796
Median, of life-time analyses					43.0		50.0		7.8	6622	5783

Note. Model = using Markov model or Monte Carlo analysis; In study = in study CE evaluation/analysis; QALY = quality adjusted life year; LY = life-year; ARR = absolute risk reduction; ICER = incremental cost-efficiency ratio; ICERs reported before 2010 were updated to 2012 values using GDP deflator indices, and non-euro currencies were converted using mean exchange currency of 2012.

^a Adjusted: calculated effect presented per 1% in AAA prevalence.

^b QALYs gained per 10,000 estimated based on quality adjusted life-expectancy versus life years of life-expectancy in study.

^c Based on reported ARR at 10 years in model, thus a higher value would be expected at lifetime analysis.

^d Prevalence for 65yo men extrapolated to 65yo men from 65 to 75yo using random effects method, according to reported methods in publication.

^e Based on reported numbers needed to screen to prevent one AAA-related death and adjusted for attendance rate of 61.6%.

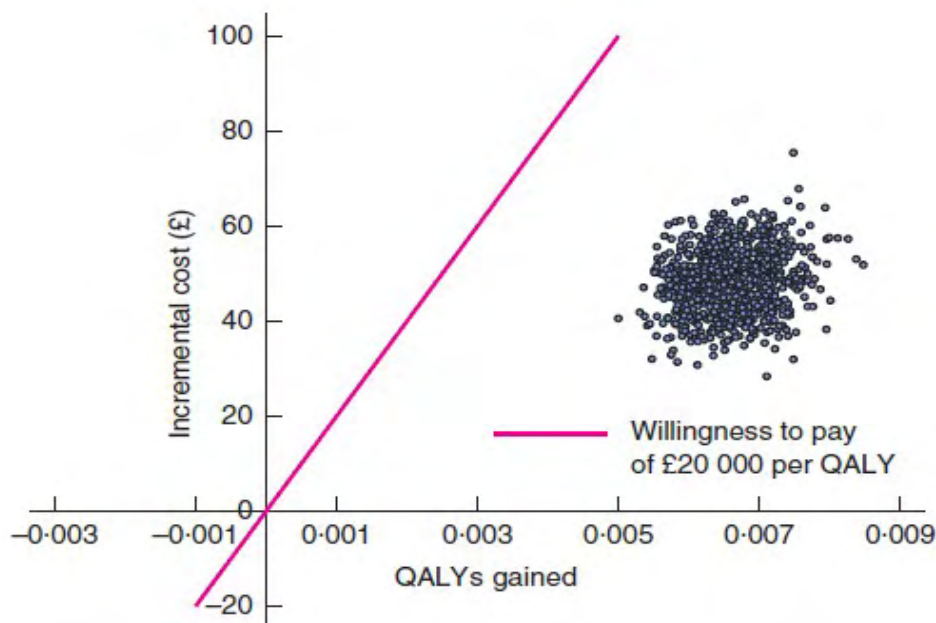
Πίνακας 8. Αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας screening ΑΚΑ στους άνδρες από το 2005 έως το 2014

Στη μελέτη MASS, το κόστος-αποτελεσματικότητα στα 4 χρόνια του follow-up (incremental cost-effectiveness ratio - ICER) εκτιμήθηκε στις 28.400 λίρες ανά ζωή-έτος που κερδήθηκε (36.000 λίρες ανά ποιοτικά τροποποιημένη ζωή-έτος που κερδήθηκε – quality-adjusted life year – QALY), που αποτελεί οριακά αποδεκτή τιμή στο Ηνωμένο Βασίλειο για παρεμβάσεις στον τομέα της υγείας[126-127]. Δεδομένα κατόπιν 7 και 10 ετών ανέδειξαν ακόμη μεγαλύτερο όφελος, με μειωμένο κόστος ανά QALY κυμαινόμενο στις 15.570 και 7.600 λίρες αντίστοιχα, ενώ η μείωση του αριθμού των θανάτων λόγω ΑΚΑ στη MASS και τις επικαιροποιήσεις της υπολογίστηκε σε 42% στα 4 χρόνια, 47% στα 7 χρόνια και 48% στα 10 χρόνια, πράγμα που αποδεικνύει ότι, παρά τις επιφυλάξεις, τα οφέλη του screening δεν μειώνονται με την πάροδο του χρόνου[21,111-112,126]. Επιπλέον, μία έρευνα που στηρίχθηκε στα δεδομένα που προέκυψαν από τη μελέτη MASS εκτίμησε ότι θα αποφευχθούν 36.000 θάνατοι λόγω ΑΚΑ μέσα στην επόμενη τριακονταετία[130]. (Πίνακας 9 και Γράφημα 3)[141].

	Control group	Invited group	Difference
Life-years†	12.719	12.727	0.0084
QALYs†	9.921	9.928	0.0067
Costs (£)	269	316	47
ICER (£)‡			
Life-years		5758 (4285, 7410)	
QALYs		7370 (5467, 9443)	

Values in parentheses are 95 per cent confidence intervals. Modelling after recalibration, incorporating Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) 10-year follow-up data, growth and rupture rates from meta-analysis of patient-level data, National Health Service abdominal aortic aneurysm screening programme (NAAASP) data on attendance, prevalence and abdominal aortic aneurysm size at initial screen and updated costs. †Life-years and costs discounted at 3.5 per cent. ‡Estimated from the mean of incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) produced by 1000 probabilistic sensitivity analysis iterations. QALY, quality-adjusted life-year.

Πίνακας 9. Μοντέλο screening ΑΚΑ: τριακονταετή αποτελέσματα κόστους-αποτελεσματικότητας σε τιμές περιόδου 2010-2011 για το σύγχρονο πρόγραμμα screening ΑΚΑ της Εθνικής Υπηρεσίας Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου (NHS)



Γράφημα 3. Πρόγραμμα screening ΑΚΑ της Εθνικής Υπηρεσίας Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου (NHS). Εκτιμήσεις κόστους-αποτελεσματικότητας (εντός 30 ετών). 1000 πιθανολογικές προσεγγίσεις ανάλυσης ευαισθησίας

Στον αντίποδα, η προαναφερθείσα δανέζικη έρευνα μοντέλων δια βίου κόστους-αποτελεσματικότητας που διενεργήθηκε από το Πανεπιστήμιο Aarhus, στην οποία μελετήθηκε το screening για ΑΚΑ ανδρών στο 65^ο έτος της ηλικίας τους, κατέληξε ότι το screening δεν είναι ικανοποιητικά αποτελεσματικό σε σχέση με το κόστος του, καθώς το ICER εκτιμήθηκε στις 43.485 λίρες ανά QALY, κόστος πολύ υψηλό σε σχέση με το όριο των 30.000 λιρών ανά QALY που έχει τεθεί στη Δανία. Έτσι, το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξε η έρευνα είναι ότι η πιθανότητα να φθάσει το screening ΑΚΑ στο επιθυμητό ισοζύγιο κόστους-αποτελεσματικότητας είναι στην καλύτερη περίπτωση 30% [137]. Είναι σημαντικό να σημειωθεί, ότι η συγκεκριμένη έρευνα ανέλυσε το κόστος-αποτελεσματικότητα του screening μόνο για τους άνδρες στο 65^ο έτος της ηλικίας τους, ενώ η MASS μελέτησε τη μεταβλητή αυτή στους άνδρες που ανήκουν στην ηλικιακή ομάδα 65-74 έτη. Επιπλέον, μεγάλη σημασία έχει το γεγονός ότι η τροποποιημένη για την ηλικία επίπτωση ΑΚΑ είναι πολύ μεγαλύτερη στο στοχευμένο πληθυσμό της MASS σε σχέση με την υπολογιζόμενη επίπτωση στη Δανία, καθώς, υψηλότερη επίπτωση συνεπάγεται αύξηση των πιθανοτήτων εντοπισμού ΑΚΑ, οπότε και του όγκου των εξόδων που αποφεύγονται

(κυρίως από επείγουσες παρεμβάσεις), οδηγώντας, έτσι, σε ένα πιο ελκυστικό ισοζύγιο κόστους-αποτελεσματικότητας[126,137,140].

Επίσης, μια σχετική έρευνα που διενεργήθηκε στη γειτονική Ιταλία κατέληξε στο πόρισμα ότι ένα πρόγραμμα screening για άνδρες ηλικίας 65-75 ετών θα ήταν μια πολύ αποτελεσματική στρατηγική σε σχέση με το κόστος της, με το υπολογιζόμενο ICER να κυμαίνεται στα 5.673 ευρώ ανά QALY και το αποδεκτό όριο κόστους-αποτελεσματικότητας στην Ιταλία να έχει τεθεί στα 50.000 ευρώ ανά QALY [97,147-148]. (Πίνακες 10 και 11)[97].

<i>Variable</i>	<i>Value</i>	<i>Source</i>
Invitation for screening per patient (including printing, mailing, advertising, call center)	€2.6/\$3.6	S.A.Ge
Screening examination	€61/\$84	S.A.Ge
First visit	€11/\$15	S.A.Ge
US test	€50/\$69	S.A.Ge
Cost of emergency AAA treatment (including EVAR and OS)	€15,602/\$21,646	S.A.Ge
Cost of AAA elective treatment (including EVAR or OS)	€11,883/\$16,486	S.A.Ge
Follow-up visit	€12.9/\$17.8	21
Follow-up after treatment (A-CT)	€175/\$242	21
Follow-up after treatment (US)	€50/\$69	21

AAA, Abdominal aortic aneurysm; A-CT, abdominal computer tomography; EVAR, endovascular aneurysm repair; OS, open surgery; S.A.Ge, Screening Abdominal Aortic Aneurysm Genova project; US, ultrasound.

Πίνακας 10. Έξοδα και κατανάλωση πόρων στο μοντέλο screening ΑΚΑ που διενεργήθηκε στο Νοσοκομείο San Martino στη Γένοβα

	<i>Screening</i>	<i>No screening</i>	<i>Difference</i>
Total costs per invited subject	€350/\$485	€290/\$402	€60/\$83
Total life years	13.115	13.101	0.014
Total QALY	10.354	10.343	0.011
ICER		€4415/\$6125/LYS €5673/\$7870/QALY	
Total costs per invited subject (not discounted)	€417/\$578	€357/\$495	€60/\$83
Total life years (not discounted)	17.023	17.005	0.018
Total QALY (not discounted)	13.314	13.300	0.014
ICER		€3270/\$4536/LYS €4238/\$5879/QALY	

ICER, Incremental cost-effectiveness ratio; *LYS*, life years saved; *QALY*, quality adjusted life years.

Πίνακας 11. Αποτελέσματα ανάλυσης μοντέλου ισοζυγίου κόστους-αποτελεσματικότητας του screening AKA σε μελέτη που διενεργήθηκε στην Ιταλία, χωρίς την εφαρμογή της έκπτωσης 3% τόσο στα έξοδα όσο και στις παροχές υγείας.

Από τη βιβλιογραφία φαίνεται ότι η οικονομική αποτελεσματικότητα του πληθυσμιακού screening AKA αυξάνεται όσο αυξάνει σε έτη η ανάλυση της προοπτικής αυτού, παρά την εκσεσημασμένη ποικιλία των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών. Επιπλέον, οι περισσότερες πρόσφατες μελέτες εξακολουθούν να μη συμπεριλαμβάνουν στην ανάλυση σημαντικούς παράγοντες, όπως την ανάπτυξη AKA σε άτομα που εμφάνιζαν φυσιολογικές μετρήσεις στον αρχικό υπερηχογραφικό έλεγχο, τη μη προσέλευση ατόμων με διαγνωσμένο AKA σε προγραμματισμένους ελέγχους follow-up, τη διαφοροποίηση στα ποσοστά μετεγχειρητικής θνησιμότητας σε αυτούς που προβαίνουν σε κατ' επιλογή χειρουργική διόρθωση κατόπιν τυχαίας ή στα πλαίσια screening ανεύρεσης AKA και τις αντενδείξεις για κατ' επιλογή χειρουργική θεραπεία, ενώ, πολλές έρευνες δεν έχουν λάβει υπόψη την τεχνική της ενδαγγειακής διόρθωσης (EVAR)[21,130]. Ένας παράγοντας, όμως, στον οποίο συμφωνούν όλες σχεδόν οι μελέτες είναι ότι, για να μεγιστοποιηθεί το όφελος ενός προγράμματος screening, πρέπει να δοθεί έμφαση στην επίτευξη μεγάλων ποσοστών

προσέλευσης των ατόμων που καλούνται για τον πρώτο, αλλά και τους επόμενους προγραμματισμένους ελέγχους follow-up, ούτως ώστε να αποφευχθούν και πιθανές καθυστερήσεις στη θεραπεία[112].

4.2. Ηθικές προεκτάσεις

Μια ακόμη διάσταση που πρέπει να αναλυθεί είναι και οι ηθικοί προβληματισμοί σχετικά με την επικράτηση της καλής ή κακής επίδρασης στην υγεία του ασθενούς, καθώς είναι γνωστό ότι το ιπποκρατικό «ωφελείν, μη βλάπτειν» είναι η βασικότερη αρχή που διέπει τη θεραπευτική από αρχαιοτάτων χρόνων.

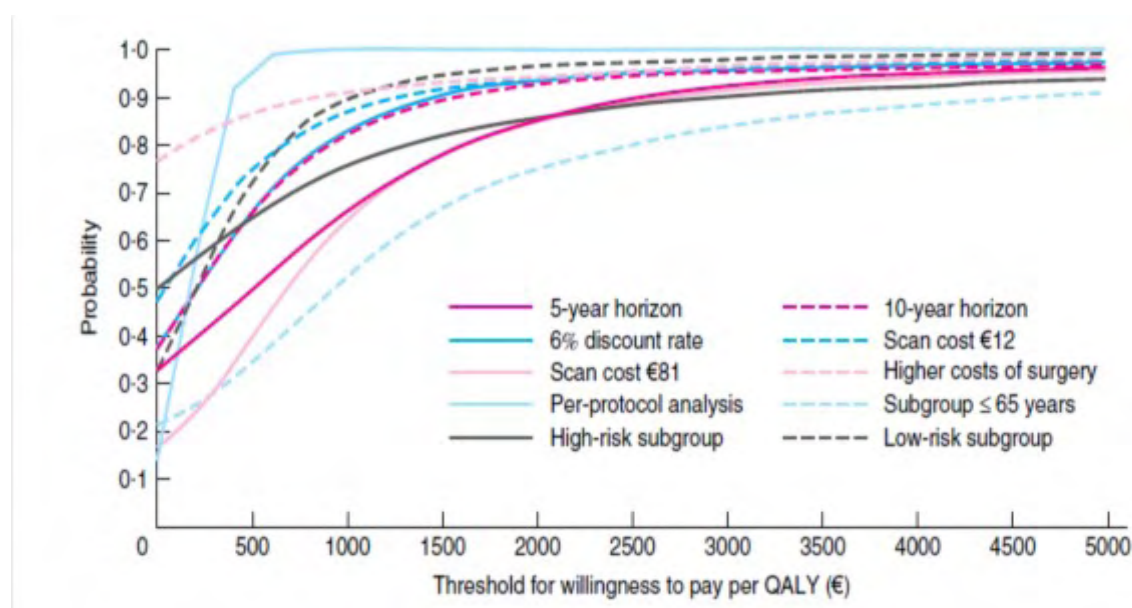
Οι βασικότερες πιθανές βλάβες που μπορούν να υποστούν οι συμμετέχοντες είναι η πρόκληση άγχους και η συνακόλουθη επίδραση στην ποιότητα ζωής, που σχετίζονται με την ανακοίνωση της πιθανώς θανατηφόρου πάθησης και, ακόμη περισσότερο, η πιθανότητα θανάτου λόγω της χειρουργικής παρέμβασης και των πιθανών μετεγχειρητικών επιπλοκών.

Αντιμετωπίζοντας, τον προβληματισμό εάν η εφαρμογή προγράμματος screening είναι δικαιολογημένη, υπάρχουν δύο πλευρές του νομίσματος. Από τη μια πλευρά, είναι λογικό να αναμένεται ότι το πρόγραμμα θα μειώσει αρκετά τη θνησιμότητα λόγω ΑΚΑ, αποτρέποντας μεγάλο αριθμό θανάτων λόγω αιφνίδιας ρήξης ΑΚΑ, ιδίως σε άνδρες ηλικίας 65 ετών και άνω, οι οποίοι μπορούν έτσι να συνεχίσουν να ζουν φυσιολογικές ζωές, προσφέροντας στις οικογένειες και το ευρύτερο κοινωνικό περιβάλλον τους.

Από την άλλη, όμως, όπως προαναφέρθηκε, υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με την πρόκληση ψυχολογικής επιβάρυνσης στους ασθενείς με ΑΚΑ, όπως και η πιθανότητα ότι κάποιοι από αυτούς που επιλέγουν την πρώιμη χειρουργική αποκατάσταση μπορεί να πεθάνουν πρόωρα, λόγω των κινδύνων των σχετικών επεμβάσεων. Η απάντηση στον προβληματισμό αυτό, είναι ότι, όταν μία πολιτική screening μεγιστοποιεί τον αντίκτυπο στο «κοινό καλό», δηλαδή την κοινωνική πρόνοια, η εφαρμογή μιας τέτοιας πολιτικής θεωρείται δικαιολογημένη, καθώς δίνεται προτεραιότητα στα ατομικά δικαιώματα κάθε ανθρώπου, ασθενούς και μη, με σεβασμό, βέβαια, πάντα στην ανθρώπινη αξιοπρέπεια και τα θεμελιώδη ανθρώπινα δικαιώματα, όπως ανακοινώθηκε από την UNESCO το 2005. Η ανακοίνωση αυτή επιβάλλει ότι, τόσο στα πλαίσια έρευνας όσο και κλινικής πρακτικής, οι

συμμετέχοντες πρέπει να γίνονται σεβαστοί ως πρόσωπα με δικαιώματα και ότι οι ενέργειες ερευνητών και κλινικών ιατρών πρέπει να γίνονται κατόπιν συναίνεσως των ατόμων, έπειτα επαρκούς ενημέρωσης τους επί της διαδικασίας του screening και της πιθανής θεραπευτικής παρέμβασης[142-143].

Συνοψίζοντας, η πλειοψηφία των αναλύσεων κόστους-αποτελεσματικότητας εκτιμούν ότι το screening ΑΚΑ παρουσιάζει ικανοποιητική αποτελεσματικότητα σε σχέση με το κόστος του, και αυτό φαίνεται να διατηρείται και σε βάθος χρόνου. (Γράφημα 4)[27]. Η παρατηρηθείσα μείωση της επίπτωσης ΑΚΑ στον πληθυσμό εξισορροπείται από τη χαμηλότερη περιεγχειρητική θνησιμότητα και την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, οδηγώντας στην επίτευξη ενός απαράλλαχτου χαμηλού κόστους ανά QALY. Επιπλέον, αν και η εφαρμογή screening ΑΚΑ στις γυναίκες συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο διχογνωμίας, τα ευνοϊκά αποτελέσματα κόστους-αποτελεσματικότητας σχετικών προγραμμάτων για τους άνδρες, και ιδίως μακροπρόθεσμα, ισχυροποιούν την πρόταση για επανεκτίμηση της συμπερίληψης των γυναικών στα προγράμματα αυτά[149].



Γράφημα 4. Καμπύλες ικανοποιητικότητας που απεικονίζουν την επίδραση ποικίλων εναλλακτικών υποθέσεων σε σύγκριση με τα ευρήματα της βασικής υπόθεσης. Οι καμπύλες αντιπροσωπεύουν την πιθανότητα του να είναι το screening ικανοποιητικά αποτελεσματικό σε σχέση με το κόστος του για υποθετικές αποδεκτές τιμές κόστους.

4.3. Μελλοντικό screening

Επί του παρόντος, ο κύριος δείκτης αξιολόγησης της εξέλιξης ενός ΑΚΑ και της ανάγκης για χειρουργική αντιμετώπιση είναι η διάμετρος του ΑΚΑ. Καθώς η μεταβλητή αυτή αδυνατεί να προβλέψει επιτυχώς τη φυσική πορεία όλων των ανευρυσμάτων, τα τελευταία έτη διενεργούνται πολλές έρευνες για την ταυτοποίηση νέων βιολογικών δεικτών και εργαστηριακών παραγόντων, αλλά και την ανεύρεση νέων απεικονιστικών μεθόδων και σχετικών λογισμικών, ώστε να επιτευχθεί εξατομικευμένη εκτίμηση της εξέλιξης και του κινδύνου ρήξης για κάθε ασθενή.

Ένας μεγάλος αριθμός βιολογικών δεικτών έχουν συσχετισθεί με την παρουσία, αλλά και την αύξηση του μεγέθους των ΑΚΑ (Πίνακες 12,13)[116]. Σε αυτούς περιλαμβάνονται παράγοντες που σχετίζονται με την αναδιαμόρφωση των θρόμβων (π.χ. τα D-Dimers), που βρίσκονται στο εξωκυττάριο περιβάλλον (π.χ. το αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου III), πρωτεολυτικά ένζυμα (π.χ. μεταλλοπρωτεΐνωση 9 – MMP-9), λιπίδια (π.χ. λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας) και ουσίες που εμπλέκονται στη φλεγμονή (π.χ. ιντερλευκίνη-6)[116-118]. Από τους διερευνηθέντες δείκτες που αναφέρονται στους πίνακες, μόνο τα D-Dimers και το σύμπλεγμα πλασμίνης-αντιπλασμίνης έχουν συσχετισθεί με την αύξηση του μεγέθους ΑΚΑ σε τουλάχιστον 2 διαφορετικές μελέτες.[116,119-121].

Biomarker	Patient Number	Imaging Modality	Measurement of AAA Growth	Measure Error of Imaging	Measure Error of Assay	Association With AAA Growth	Significant After Adjustment*	References
D-dimer	96	US and CT	Maximum of AP, transverse and lateral orthogonal diameter	NR	NR	Yes	Yes in MR (100-ng/mL increase associated with growth of 0.6 mm)	55
	299	US	Maximum of AP and transverse diameters	95% CI <3 mm	CV 2%–3%	r=0.39	Yes in MR, ROC and CART (using DD and diameter could define groups with growth 0.4–2.5 mm/y)	56
PAP	70	US	AP diameter	ICC 0.98	CV 3%	r=0.39	Yes in MR and ROC	57
	96	US and CT	Maximum of AP, transverse and lateral orthogonal diameter	NR	NR	Yes	Yes in MR OR, 1.01 (95% CI, 1.00–1.02)	55
CRP	260	CT	Internal orthogonal diameter	NR	CV 6%	Rise in CRP from baseline to 12 m highly correlated with growth (r=0.71)	Yes in MR	58
	545	US	Maximum of AP and transverse diameters	95% CI <3 mm	NR	No	No	59
	142	US	AP diameter	IOV 1.4 mm	NR	No	NA	17
MMP-9	178	NR	NR	No	CV 4%	No	NR	60
	46	CT	AP diameter	NR	NR	r=0.32	NR	61
	96	US and CT	Maximum of AP, transverse and lateral orthogonal diameter	NR	NR	No	No	55
Cystatin C	142	US	AP diameter	IOV 1.4 mm	NR	r=-0.22	Yes in MR; no in ROC	17
	96	US and CT	Maximum of AP, transverse and lateral orthogonal diameter	NR	NR	Yes positive association	No	55
PIIINP	99	US	AP diameter	IOV 1.7 mm	NR	r=0.24	Yes in MR marginal improvement in ROC	62
	139	US	NR	NR	CV 5%	r=0.15–0.55	NR	63

AAA indicates abdominal aortic aneurysm; AP, anterior-posterior; CART, classification and regression tree analysis; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; CT, computed tomography; CV, coefficient of variation; DD, D-dimer; ICC, interobserver correlation coefficient; IOV, inter-observer variation (2 SD); MMP-9, matrix metalloproteinase 9; MR, multivariate regression; NA, not applicable; NR, not reported; PAP, plasmin-antiplasmin complex; r, correlation coefficient; PIIINP, Procollagen-III-N-terminal propeptide; and ROC, receiver operator characteristic curve; and US, ultrasound.

*For initial diameter.

Πίνακας 12. Βιολογικοί δείκτες που έχουν αξιολογηθεί για συσχέτιση με αύξηση μεγέθους ΑΚΑ σε τουλάχιστον 2 μελέτες

Biomarker	Patient Number	Imaging Modality	Measurement of AAA Growth	Measure Error of Imaging	Measure Error of Assay	Association With AAA Growth	Significant After Adjustment*	References
tPA	70	US	AP diameter	NR	CV 28%	$r=0.37$	NR	64
PRX-1	80	US	NR	IOV 1.4 mm	CV 9%	$r=0.3$	Yes added to diameter significantly improve ROC curve to detect rapid AAA growth (greater than mean value)	65
TWEAK	79	US	AP diameter	NR	CV 8%	$r=-0.263$	Yes in MR	66
EP	99	US	AP diameter	IOV 1.7 mm	CV 10%	$r=0.31$	Yes in MR marginal improvement in ROC	62
P-Elastase	79	US	AP diameter	NR	NR	$r=0.30$	NR	67
OPN	198	US	Maximum of AP and transverse diameters	CR 1.2 mm; LOA -0.8 to 1.6 mm	ICCC 0.99	$r=0.24$	Yes in MR	68
OPG	146	US	Maximum of AP and transverse diameters	NR	NR	$r=0.20$	Yes in MR	69

AAA indicates abdominal aortic aneurysm; AP, anterior-posterior; CR, coefficient of repeatability; CV, coefficient of variation; EP, serum elastin peptides; ICC, interassay concordance correlation coefficient; IOV, interobserver variation (2 SD); LOA, limits of agreement; MR, multivariate regression; NR, not reported; OPG, osteoprotegerin; OPN, osteopontin; P-Elastase, P-elastase-a1-antitrypsin-complexes; PRX-1, peroxiredoxin-1; r , correlation coefficient; ROC, receiver operator characteristic curve analysis; tPA, tissue-type plasminogen activator; TWEAK, soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis; and US, ultrasound.

*For initial diameter.

Πίνακας 13. Βιολογικοί δείκτες που έχουν αξιολογηθεί για συσχέτιση με αύξηση μεγέθους ΑΚΑ σε μεμονωμένες μελέτες

θεωρείται ότι είναι η περιοχή πρόσληψης των σωματιδίων και όχι ο βαθμός πρόσληψής τους [123]. (Εικόνα 11)[123]

4.4. Συμπεράσματα

Ο υπέρηχος είναι επί του παρόντος η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση των ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ) στα πλαίσια προγραμμάτων screening. Αποτελεί μία διαγνωστική μέθοδο χαμηλού κόστους και υψηλής αποτελεσματικότητας, και, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι είναι ταχεία, φθηνή, φορητή και απόλυτα ασφαλής, ενώ, επίσης, παρουσιάζει σημαντική ευαισθησία και ειδικότητα, έχει αποδειχθεί ότι είναι μία άκρως κατάλληλη και αποδεκτή μέθοδος μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου. Ακόμη, η πλειοψηφία των αναλύσεων κόστους-αποτελεσματικότητας εκτιμούν ότι το screening ΑΚΑ παρουσιάζει ικανοποιητική αποτελεσματικότητα σε σχέση με το κόστος του, πράγμα που φαίνεται να διατηρείται και σε βάθος χρόνου. Επιπλέον, ο υπέρηχος αποτελεί και τη μέθοδο επιλογής για παρακολούθηση γνωστού ΑΚΑ σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Παρόλ' αυτά, υπάρχουν ακόμη αρκετοί τομείς που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση και ζητήματα που πρέπει να επιλυθούν, όπως οι συστάσεις σχετικά με κάποιες ηλικιακές ομάδες και υποπληθυσμούς, η συμπερίληψη των γυναικών στα

προγράμματα screening, η εισαγωγή περισσότερων και πιο στοχευμένων κριτηρίων για την επιλογή υποψηφίων, αλλά και τα μεσοδιαστήματα επανελέγχου για τα μικρότερα ΑΚΑ. Είναι, λοιπόν, απαραίτητη η διενέργεια περαιτέρω μελετών για την αντιμετώπιση των παραπάνω προβληματισμών, ούτως ώστε να μπορέσει να υιοθετηθεί το screening ΑΚΑ σε μεγαλύτερη επικράτεια και με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.

Βιβλιογραφία

- [1] **Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D, et al.** Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Ann Intern Med.* 1997 Mar 15. 126(6):441-9.
- [2] **Gomes MN, Choyke PL, Wallace RB.** Infected aortic aneurysms: a changing entity. *Ann Surg.* 1992;215:435-442 .
- [3] **MacSweeney ST, Powell JT, Greenhalgh RM.** Pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 1994; 81:935–941.
- [4] **Reed D, Reed C, Stemmermann G, Hayashi T.** Are aortic aneurysms caused by atherosclerosis? *Circulation.* 1992;85:205–211.
- [5] **Davies MJ.** Aortic aneurysm formation: lessons from human studies and experimental models. *Circulation.* 1998 Jul 21;98(3):193-5.
- [6] **Newman KM, Ogata Y, Malon AM, Irizarry E, Gandhi RH, Nagase H, Tilson MD.** Identification of matrix metalloproteinases 3 (stromelysin-1) and 9 (gelatinase B) in abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:1315–1320.
- [7] **Thompson RW, Holmes DR, Mertens RA, Liao S, Botney MD, Mecham RP, Welgus HG, Parks WC.** Production and localization of 92-kilodalton gelatinase in abdominal aortic aneurysms: an elastolytic metalloproteinase expressed by aneurysm-infiltrating macrophages. *J Clin Invest.* 1995;96:318 –326 .
- [8] **Steinberg I, Stein HL.** Arteriosclerotic abdominal aortic aneurysms. report of 200 consecutive cases diagnosed by intravenous aortography. *JAMA* 1966;195:1025.
- [9] **McGregor JC, Pollock JG, Anton HC.** The value of ultrasonography in the diagnosis of abdominal aortic aneurysm. *Scott Med J* 1975;20:133e7.
- [10] **Wanhainen A, Therasse R, Ahlstrom H, Lind L, Johansson L.** Thoracic and abdominal aortic dimension in 70-years old men and women - a population-based whole-body MRI study. *J Vasc Surg* 2008;47:504e12.
- [11] **Eckstein HH, Böckler D, Flessenkämper I, Schmitz-Rixen T, Debus S, Lang W.** Ultrasonographic screening for the detection of abdominal aortic aneurysms. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Oct;106(41):657-63.
- [12] **Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al.** Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation.* 2012;125(22):e1002]. *Circulation.* 2012;125(1):e2-e220.

- [13] **Keisler B, Carter C.** Abdominal aortic aneurysm. *Am Fam Physician.* 2015 Apr 15;91(8):538-43.
- [14] **Brandão D, Simões JC, Canedo A, et al.** Occlusion of inferior vena cava: a singular presentation of abdominal aortic aneurysm. *Case Rep Med.* 2009;2009:827954.
- [15] **Akkersdijk GJ, van Bockel JH.** Ruptured abdominal aortic aneurysm: initial misdiagnosis and the effect on treatment. *Eur J Surg.* 1998;164(1):29-34.
- [16] **Lindholt JS.** Abdominal aortic aneurysms. *Dan Med Bull.* 2010 Dec;57(12):B4219.
- [17] **Osler W.** Remarks on arteriovenous aneurysm. *Lancet.* 1915;1:949-51.
- [18] **Dubost C.** Resection of an aneurysm of the abdominal aorta: Reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft, with results after five months. *Arch Surg.* 1952;64:405-7.
- [19] **Cohen JR, Graver LM.** The ruptured abdominal aortic aneurysm of Albert Einstein. *Surg Gynecol Obstet.* 1990;170:455-58.
- [20] **Scott RA.** Ultrasound screening in the management of abdominal aortic aneurysms. *Int Angiol.* 1986;5:263-67.
- [21] **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 randomized controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1531-39.
- [22] **Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE.** Abdominal aortic aneurysm in women. *J Vasc Surg.* 2001;34:122-26.
- [23] **Scott RA, Bridgewater SG, Ashton HA.** Randomized clinical trial of screening for abdominal aortic aneurysm in women. *Br J Surg.* 2002;89:283-85.
- [24] **Simoni G, Pastorino C, Perrone R, Ardia A, Gianrossi R, Decian F et al.** Screening for abdominal aortic aneurysms and associated risk factors in a general population. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1995;10:207-10.
- [25] **Pleumeekers HJ, Hoes AW, van der DE, van UH, Hofman A, de Jong PT et al.** Aneurysms of the abdominal aorta in older adults. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1995;142:1291-99.
- [26] **Saum A Rahimi.** Abdominal Aortic Aneurysm. *Medscape.* Updated: Dec 19, 2016. <http://emedicine.medscape.com/article/1979501-overview>.
- [27] **Pfeiffer T, Sandmann W.** Infrarenal aortic aneurysms. Diagnosis and therapy. *Chirurg.* 2003 May;74(5):482-96; quiz 496-7.
- [28] **Law MR, Morris J, Wald NJ.** Screening for abdominal aortic aneurysms. *J Med Screen* 1994; 1: 110–15.

- [29] **Grimshaw GM, Docker MF.** Accurate screening for abdominal aortic aneurysm. *Clin Phys Physiol Meas* 1992;13(2):135e8.
- [30] **Scott RA, Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, Duffy SW, Ashton HA.** The long-term benefits of a single scan for abdominal aortic aneurysm (AAA) at age 65. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21(6):535e40.
- [31] **Lindholt JS, Sørensen J, Sogaard R, Henneberg EW.** Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *Br J Surg* 2010;97(6):826e34.
- [32] **Lederle FA, Walker JM, Reinke DB.** Selective screening for abdominal aortic aneurysm with physical examination and ultrasound. *Arch Int Med* 1988;148:1753e6.
- [33] **Lindholt JS, Vammen S, Juul S, Henneberg EW, Fasting H.** The validity of ultrasonographic scanning as a screening method for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17: 472e5.
- [34] **Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, van Herwaarden JA, Holt PJ, van Keulen JW, Rantner B, Schlösser FJ, Setacci F, Ricco JB;** European Society for Vascular Surgery. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Jan;41 Suppl 1:S1-S58.
- [35] **Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW, et al.** Variability in measurement of abdominal aortic aneurysms. Abdominal Aortic Aneurysm Detection and Management Veterans Administration Cooperative Study Group. *J Vasc Surg* 1995;21(6):945e52.
- [36] **Martin G Radvany.** Abdominal Aortic Aneurysm Imaging. Medscape. Updated: Jan 07, 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/416266-overview#a1>
- [37] **Quill DS, Colgan MP, Sumner DS.** Ultrasonic screening for the detection of abdominal aortic aneurysms. *Surg Clin North Am* 1989;69(4):713e20.
- [38] **Sparks AR, Johnson PL, Meyer MC.** Imaging of abdominal aortic aneurysms. *Am Fam Physician* 2002;65(8):1565e70.
- [39] **Guirguis-Blake JM, Beil TL, Senger CA, Whitlock EP.** Ultrasonography screening for abdominal aortic aneurysms: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2014;160(5):321-329.
- [40] **U.S. Preventive Services Task Force.** Screening for abdominal aortic aneurysm: recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;161(4):281-290.

- [41] **Singh K, Bonna KH, Solberg S, et al:** Intra- and interobserver variability in ultrasound measurements of abdominal aortic diameter. The Tromso Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 15(6):497-504, 1998 36.
- [42] **Tayal VS, Graf CD, Gibbs MA:** Prospective study of accuracy and outcome of emergency ultrasound for abdominal aortic aneurysm over two years. *Acad Emerg Med* 10(8):867-871, 2003.
- [43] **Jacob AD, Barkley PL, Broadbent KC, Huynh TT.** Abdominal aortic aneurysm screening. *Semin Roentgenol.* 2015 Apr;50(2):118-26.
- [44] **Svensjö S, Björck M, Wanhainen A.** Update on screening for abdominal aortic aneurysm: a topical review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 Dec;48(6):659-67.
- [45] **Long A, Rouet L, Lindholt JS, Allaire E.** Measuring the maximum diameter of native abdominal aortic aneurysms: review and critical analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:515e24.
- [46] **Hartshorne TC, McCollum CN, Earnshaw JJ, Morris J, Nasim A.** Ultrasound measurement of aortic diameter in a national screening programme. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:195e9.
- [47] **Wanhainen A, Björck M.** The Swedish experience of screening for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2011;53:1164e5.
- [48] **Powell JT, Brown LC, Forbes JF, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Ruckley CV, et al.** Final 12-year follow-up of surgery versus surveillance in the UK small aneurysm trial. *Br J Surg* 2007;94: 702e8.
- [49] **Gürtelschmid M, Björck M, Wanhainen A.** Comparison of three different ultrasound methods of measuring the diameter of the abdominal aorta. *Br J Surg* 2014;101:633e6.
- [50] **Chiu KW, Ling L, Tripathi V, Ahmed M, Shrivastava V.** Ultrasound measurement for abdominal aortic aneurysm screening: a direct comparison of the three leading methods. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 Apr;47(4):367-73.
- [51] **Ellis M, Powell JT, Greenhalgh RM.** Limitations of ultrasonography in surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 1991;78(5):614e6.
- [52] **Foo FJ, Hammond CJ, Goldstone AR, Abuhamdiah M, Rashid ST, West RM, et al.** Agreement between computed tomography and ultrasound on abdominal aortic aneurysms and implications on clinical decisions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42(5): 608e14.
- [53] **Li AE, Kamel I, Rando F, Anderson M, Kumbasar B, Lima JA, et al.** AJR using MRI to assess aortic wall thickness in the multiethnic study of atherosclerosis: distribution by race, sex, and age. *Am J Roentgenol* 2004;182(3):593e7.

- [54] **Timaran C, Rosero E, Clagett P, Lo H, Peshock R.** Noninvasive vascular imaging: ultrasound and MRI abstract 2423: abdominal aortic wall-thickness by magnetic resonance imaging and cardiovascular disease in a multi-ethnic population-based study. *Circulation* 2006;114(II):498.
- [55] **Scaife M, Giannakopoulos T, Al-Khoury GE, Chaer RA, Avgerinos ED.** Contemporary Applications of Ultrasound in Abdominal Aortic Aneurysm Management. *Front Surg.* 2016 May 27;3:29.
- [56] **Beales L, Wolsenhulme S, Evans JA, West R, Scott DJ.** Reproducibility of ultrasound measurement of the abdominal aorta. *Br J Surg* 2011; 98: 1517–1525.
- [57] **Akkersdijk GJ, Puylaert J, Coerkamp EG, de Vries AC.** Accuracy of ultrasonic measurement of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 1994; 81: 376.
- [58] **Jaakkola P, Hippelainen M, Farin P, Ryttonen H, Kainulainen S, Paranen K.** Interobserver variability in measuring the dimensions of the abdominal aorta: comparison of ultrasound and computed tomography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12: 230–237.
- [59] **Ormesher DC, Lowe C, Sedgwick N, McCollum CN, Ghosh J.** Use of three-dimensional contrast-enhanced duplex ultrasound imaging during endo-vascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* (2014) 60(6):1468–72.
- [60] **Cantisani V, Ricci P, Grazhdani H, Napoli A, Fanelli F, Catalano C, et al.** Prospective comparative analysis of colour-Doppler ultrasound, contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance in detecting endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2011) 41(2):186–92.
- [61] **LeFevre ML;** U.S. Preventive Services Task Force. Screening for abdominal aortic aneurysm: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014 Aug 19;161(4):281-90
- [62] The UK. Small aneurysm trial participants. Mortality results for randomized controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1998;352(9141):1649e55
- [63] **Liu L, Zheng H, Williams L, Zhang F, Wang R, Hertzberg J, et al.** Development of a custom-designed echo particle image velocimetry system for multi-component hemodynamic measurement: system characterization and initial experimental results. *Phys Med Biol* 2008;53:1397-412.
- [64] **LaRoy LL, Cormier PJ, Matalon TAS, Patel SK, Turner DA, Silver B.** Imaging of abdominal aortic aneurysms. *AJR Am J Roentgenol* (1989) 152(4):785–92.

- [65] **Buijs RV, Willems TP, Tio RA, Boersma HH, Tielliu IF, Slart RH, et al.** Current state of experimental imaging modalities for risk assessment of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* (2013) 57(3):851–9.
- [66] **Kok AM, Nguyen VL, Speelman L, Brands PJ, Schurink GW, van de Vosse FN, et al.** Feasibility of wall stress analysis of abdominal aortic aneurysms using three-dimensional ultrasound. *J Vasc Surg* (2015) 61(5):1175–84.
- [67] **Karatolios K, Wittek A, Ing D, Nwe TH, Bihari P, Shelke A, et al.** Method for aortic wall strain measurement with three-dimensional ultrasound speckle tracking and fitted finite element analysis. *Ann Thorac Surg* (2013) 96(5):1664–71.
- [68] **van Disseldorp EMJ, Hobelman KH, Petterson NJ, van de Vosse FN, van Sambeek MR, Lopata RG.** Influence of limited field-of-view on wall stress analysis in abdominal aortic aneurysms. *J Biomech* (2016). jbiomech.2016.01.020
- [69] **Wilmlink AB, Forshaw M, Quick CR, et al.** Accuracy of serial screening for abdominal aortic aneurysms by ultrasound. *J Med Screen* 9(3):125-127, 2002
- [70] **Sprouse LR, Meier III GH, Lesar CJ, Demasi RJ, Sood J, Parent FN, et al.** Comparison of abdominal aortic aneurysm diameter measurements obtained with ultrasound and computed tomography: is there a difference? *J Vasc Surg* 2003;38(3):466e71.
- [71] **Sprouse LR, Meier III GH, Parent FN, Demasi RJ, Glickman MH, Barber GA.** Is ultrasound more accurate than axial computed tomography for determination of maximal abdominal aortic aneurysm diameter? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28(1):28e 35
- [72] **Wanhainen A, Bergqvist D, Bjorck M.** Measuring the abdominal aorta with ultrasonography and computed tomography: difference and variability. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24(5): 428e34.
- [73] **Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, Makaroun MS, Illig KA, Sicard GA, Timaran CH, Upchurch GR Jr, Veith FJ;** Society for Vascular Surgery. The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: the Society for Vascular Surgery practice guidelines. *J Vasc Surg.* 2009 Oct;50(4 Suppl):S2-49.
- [74] **Buck DB, van Herwaarden JA, Schermerhorn ML, Moll FL.** Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol.* 2014 Feb;11(2):112-23.
- [75] **Lee JT, White RA.** Basics of intravascular ultrasound: an essential tool for the endovascular surgeon. *Semin Vasc Surg.* 2004 Jun;17(2):110-8.
- [76] **Marrocco CJ, Jaber R, White RA, Walot I, DeVirgilio C, Donayre CE, Kopchok G.** Intravascular ultrasound. *Semin Vasc Surg.* 2012 Sep;25(3):144-52.
- [77] **Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Gordon IL, Chute EP, Littooy FN, et al.** Relationship of age, gender, race, and body size to infrarenal aortic diameter. *The Aneurysm*

Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *J Vasc Surg* 1997; 26:595-601.

[78] **Balm R, Eikelboom BC, van Leeuwen MS, Noordzij J.** Spiral CT angiography of the aorta. *Eur J Vasc Surg* 1994;8(5):544e51.

[79] **Boules TN, Compton CN, Stanziale SF, et al.** Can computed tomography scan findings predict "impending" aneurysm rupture? *Vasc Endovascular Surg* 2006;40:41e7.

[80] **Petersen MJ, Cambria RP, Kaufman JA, LaMuraglia GM, Gertler JP, Brewster DC, et al.** Magnetic resonance angiography in the preoperative evaluation of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1995;21(6):891e8.

[81] **Durham JR, Hackworth CA, Tober JC, Bova JG, Bennett WF, Schmalbrock P, et al.** Magnetic resonance angiography in the preoperative evaluation of abdominal aortic aneurysms. *Am J Surg* 1993;166(2):173e7.

[82] **Horwood L, Attili A, Luba F, Ibrahim EH, Parmar H, Stojanovska J, Gadoth-Goodman S, Fette C, Oral H, Bogun F.** Magnetic resonance imaging in patients with cardiac implanted electronic devices: focus on contraindications to magnetic resonance imaging protocols. *Europace*. 2017 May 1;19(5):812-817.

[83] **Tennant WG, Hartnell GG, Baird RN, Horrocks M.** Radiologic investigation of abdominal aortic aneurysm disease: comparison of three modalities in staging and the detection of inflammatory change. *J Vasc Surg* 1993;17:703e9.

[84] **Siddloff DA, Bown MJ.** Primum Non Nocere. Does Screening For Abdominal Aortic Aneurysm Do More Harm Than Good? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015; 50: 409-10

[85] **Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D. , Miller J., Warren R., Kenny M., Sherifali D.** et al. Screening for abdominal aortic aneurysm in asymptomatic adults. *J Vasc Surg*. 2016; 64: 1855-68

[86] **Mussa FF.** Screening for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2015 Sep;62(3):774-8.

[87] **Stather P.W. , Dattani N., Bown M.J., Earnshaw J.J., Lees T.A.** International Variations in AAA Screening. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013 Mar;45(3):231-4

[88] **International AAA Screening Group, Björck M, Bown MJ, Choke E, Earnshaw J, Flørenes T, Glover M, Kay M, Laukontaus S, Lees T, Lindholt J, Powell JT, van Rij A, Svensjö S, Wanhainen A.** International update on screening for abdominal aortic aneurysms: issues and opportunities. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 Feb;49(2):113-5.

[89] **Ferket BS, Grootenboer N, Colkesen EB, Visser JJ, van Sambeek MR, Spronk S, Steyerberg EW, Hunink MG.** Systematic review of guidelines on abdominal aortic aneurysm screening. *J Vasc Surg*. 2012 May;55(5):1296-1304.

- [90] **Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, Makaroun MS, Illig KA, Sicard GA, et al.** SVS practice guidelines for the care of patients with an abdominal aortic aneurysm: executive summary. *J Vasc Surg* 2009;50: 880-96.
- [91] **Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al.** ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease : a collaborative report from the American Association for VascularSurgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113:e463-654.
- [92] **Lim LS, Haq N, Mahmood S, Hoeksema L;** ACPM Prevention Practice Committee; American College of Preventive Medicine. Atherosclerotic cardiovascular disease screening in adults: American College Of Preventive Medicine position statement on preventive practice. *Am J Prev Med* 2011;40:381.e1-10.
- [93] **Mastracci TM, Cina CS;** Canadian Society for Vascular Surgery. Screening for abdominal aortic aneurysm in Canada: review and position statement of the Canadian Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2007;45:1268-7
- [94] **Kent KC.** Clinical practice. Abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2014;371:2101-8.
- [95] **Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, et al.** Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:1425-43.
- [96] **Sogaard R, Lausten J, Lindholt JS.** Cost effectiveness of abdominal aortic aneurysm screening and rescreening in men in a modern context: evaluation of a hypothetical cohort using a decision analytical model. *BMJ* 2012;345:e4276
- [97] **Giardina S, Pane B, Spinella G, Cafueri G, Corbo M, Brasseur P, et al.** An economic evaluation of an abdominal aortic aneurysm screening program in Italy. *J Vasc Surg* 2011;54(4):938e46.
- [98] **Spronk S, van Kempen BJ, Boll AP, Jorgensen JJ, Hunink MG, Kristiansen IS.** Cost-effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysm in the Netherlands and Norway. *Br J Surg* 2011;98(11):1546e55.

- [99] **K. Spanos, N. Labropoulos, A. Giannoukas.** A shift towards a targeted strategy in abdominal aortic aneurysm screening.
- [100] **Clinical Trials registry. Information provided by (Responsible Party): Dr. Asaf Rabin, Clalit Health Services.** Ultra-sound for AAA Screening in Smoking Israeli Arab Men. First received: November 26, 2014. Last updated: February 7, 2017. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02306304. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02306304>.
- [101] **Lee ES, Pickett E, Hedayati N, Dawson DL, Pevec WC.** Implementation of an aortic screening program in clinical practice: implications for the Screen For Abdominal Aortic Aneurysms Very Efficiently (SAAAVE) Act. *J Vasc Surg* 2009;49:1107-11.
- [102] **Bradley DT, Badger SA, McFarland M, Hughes AE.** Abdominal Aortic Aneurysm Genetic Associations: Mostly False? A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016 Jan;51(1):64-75.
- [103] **Ulug P, Powell JT, Sweeting MJ, Bown MJ, Thompson SG; SWAN Collaborative Group.** Meta-analysis of the current prevalence of screen-detected abdominal aortic aneurysm in women. *Br J Surg.* 2016 Aug;103(9):1097-104.
- [104] **Abramson BL, Huckell V, Anand S, Forbes T, Gupta A, Harris K, et al.** Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference: peripheral arterial disease _ executive summary. *Can J Cardiol* 2005;21:997-1006.
- [105] **Spencer CA, Jamrozik K, Norman PE, Lawrence-Brown MM.** The potential for a selective screening strategy for abdominal aortic aneurysm. *J Med Screen* 2000;7:209-11.
- [106] **Lederle FA, Kane RL, MacDonald R, Wilt TJ.** Systematic review: repair of unruptured abdominal aortic aneurysm. *Ann Intern Med* 2007;146: 735-41
- [107] **Ballard DJ, Filardo G, Fowkes G, Powell JT.** Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;8:CD001835.
- [108] **Starr JE, Halpern V.** Abdominal aortic aneurysms in women. *J Vasc Surg.* 2013 Apr;57(4 Suppl):3S-10S.
- [109] **Salem MK, Rayt HS, Hussey G, Rafelt S, Nelson CP, Sayers RD, Naylor AR, Nasim A.** Should Asian men be included in abdominal aortic aneurysm screening programmes? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Dec;38(6):748-9.
- [110] **Iribarren C, Darbinian JA, Go AS, et al.** Traditional and novel risk factors for clinically diagnosed abdominal aortic aneurysm: the Kaiser Multiphasic Health Checkup Cohort Study. *Ann Epidemiol.* 2007; 17:669–78.
- [111] **Kim LG, Scott RA, Ashton HA, Thompson SG.** Multicentre Aneurysm Screening Group. A sustained mortality benefit from screening for abdominal aortic aneurysm. *Ann Intern Med* 2007;146(10):699e706.

- [112] **Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Scott RA.** Multicentre Aneurysm Screening Group. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10 year mortality and cost-effectiveness results from the Multicentre Aneurysm Screening Study. *BMJ* 2009;338:b2307.
- [113] **Chun KC, Teng KY, Van Spyk EN, Carson JG, Lees ES.** Five-year outcomes of an abdominal aortic aneurysm screening program at a regional Veterans Affairs healthcare system. *J Vasc Surg* 2012
- [114] **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(7477):1259-62.
- [115] **Skroumpelos A, Zavras D, Pavi E, Kyriopoulos J.** Recommending organized screening programs for adults in Greece: a Delphi consensus study. *Health Policy*. 2013 Jan;109(1):38-45.
- [116] **Wanhainen A, Mani K, Golledge J.** Surrogate Markers of Abdominal Aortic Aneurysm Progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Feb;36(2):236-44.
- [117] **Golledge J, Tsao PS, Dalman RL, Norman PE.** Circulating markers of abdominal aortic aneurysm presence and progression. *Circulation*. 2008;118:2382–2392.
- [118] **Stather PW, Sidloff DA, Dattani N, Gokani VJ, Choke E, Sayers RD, Bown MJ.** Meta-analysis and meta-regression analysis of biomarkers for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2014;101:1358–1372.
- [119] **Vega de Ceniga M, Esteban M, Barba A, Estallo L, Blanco-Colio LM, Martin-Ventura JL.** Assessment of biomarkers and predictive model for short-term prospective abdominal aortic aneurysm growth-A pilot study. *Ann Vasc Surg*. 2014;28:1642–1648.
- [120] **Golledge J, Muller R, Clancy P, McCann M, Norman PE.** Evaluation of the diagnostic and prognostic value of plasma D-dimer for abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 2011;32:354–364.
- [121] **Lindholt JS, Jorgensen B, Fasting H, Henneberg EW.** Plasma levels of plasmin-antiplasmin-complexes are predictive for small abdominal aortic aneurysms expanding to operation-recommendable sizes. *J Vasc Surg*. 2001;34:611–615.
- [122] **Choke E, Thompson MM, Dawson J, Wilson WR, Sayed S, Loftus IM, et al.** Abdominal aortic aneurysm rupture is associated with increased medial neovascularization and overexpression of proangiogenic cytokines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;4:129-49.

- [123] **Ponce Herrera C, Borrego Dorado I, Ruiz Franco-Baux J, Cabrera Moreno R.** Imagen de un aneurisma de aorta abdominal con PET ¹⁸FDG. *Rev Esp Med Nucl* 2004;23:425-6.
- [124] **Vardulaki KA, Walker NM, Couto E, et al.** Late results concerning feasibility and compliance from a randomized trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2002;89:861-4.
- [125] **Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW.** Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomized controlled trial. *BMJ* 2005;330:750-4.
- [126] **Multi-centre Aneurysm Screening Study Group.** Multicentre aneurysm screening study (MASS): cost effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on four year results from randomized controlled trial. *BMJ* 2002;325:1135-8.
- [127] **Rawlins MD, Culyer AJ.** National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *BMJ* 2004;329:224-7.
- [128] **Silverstein MD, Pitts SR, Chaikof EL, Ballard DJ.** Abdominal aortic aneurysm (AAA): cost-effectiveness of screening, surveillance of intermediate-sized AAA, and management of symptomatic AAA. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2005;18:345-67.
- [129] **Lee TY, Korn P, Heller JA, Kilaru S, Beavers FP, Bush HL, et al.** The cost-effectiveness of a “quick-screen” program for abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 2002;132:399-407.
- [130] **Kim LG, Thompson SG, Briggs AH, Buxton MJ, Campbell HE.** How cost-effective is screening for abdominal aortic aneurysms? *J Med Screen* 2007;14:42-52.
- [131] **Wanheinen A, Lundkvist J, Bergquist D, Björck M.** Cost-effectiveness of different screening strategies for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2005;41:741-51.
- [132] **Pentikäinen TJ, Sipilä T, Rissanen P, Soisason-Soininen J, Salo J.** Cost-effectiveness of targeted screening for abdominal aortic aneurysm. *Int J Technol Assess Health Care* 2000;16:22-34.
- [133] **Connelly JB, Hill GB, Millar WJ.** The detection and management of abdominal aortic aneurysm: a cost-effectiveness analysis. *Clin Invest Med* 2002;25:127-33.
- [134] **Boll APM, Severens JL, Verbeek ALM, Vliet JA.** Mass screening on abdominal aortic aneurysm in men aged 60 to 65 in the Netherlands. Impact on life expectancy and cost-effectiveness using a Markov model. *Eur J Vasc Surg* 2003;26:76-80.
- [135] **Soisalon-Soininen S, Rissanen P, Pentikäinen T, Mattila T, Salo JA.** Cost-effectiveness of screening for familial abdominal aortic aneurysms. *VASA* 2001;30:262-70.
- [136] **Kim LG, Thompson SG.** Uncertainty and validation of health economic decision models. *Health Econ* 2010; **19**: 43-55.

- [137] **Ehlers L, Overvad K, Sorensen J, Christensen S, Bech M, Kjolby M.** Analysis of cost effectiveness of screening Danish men aged 65 for abdominal aortic aneurysm. *BMJ* 2009; **338**: b2243.
- [138] **Montreuil B, Brophy J.** Screening for abdominal aortic aneurysms in men: a Canadian perspective using Monte Carlo-based estimates. *Can J Surg* 2008; **51**: 23–34.
- [139] **Jensen LP, Lindholt JS, Schroeder TV.** The Danish Health Economic Modelling Study on AAA Screening is Flawed. http://www.bmj.com/cgi/eletters/338/jun24_2/b2243 [accessed 1 February 2010].
- [140] **Chichester Aneurysm Screening Group; Viborg Aneurysm Screening Study; Western Australian Abdominal Aortic Aneurysm Program; Multicentre Aneurysm Screening Study.** A comparative study of the prevalence of abdominal aortic aneurysms in the United Kingdom, Denmark, and Australia. *J Med Screen* 2001; **8**: 46–50.
- [141] **Glover MJ, Kim LG, Sweeting MJ, Thompson SG, Buxton MJ.** Cost-effectiveness of the National Health Service Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme in England. *Br J Surg*. 2014 Jul;101(8):976-82.
- [142] **Brownsword R, Earnshaw JJ.** The ethics of screening for abdominal aortic aneurysm in men. *J Med Ethics*. 2010 Dec;36(12):827-30.
- [143] **Marshall K. Prevention.** How much harm? How much benefit? The ethics of informed consent for preventive screening programs. *Can Med Assoc J* 1996;155:377e83.
- [144] **Wanhainen A, Rosen C, Rutegard J, Bergqvist D, Bjorck M.** Low quality of life prior to screening for abdominal aortic aneurysm: a possible risk factor for negative mental effects. *Ann Vasc Surg* 2004;18:287e93.
- [145] **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;20:79e83.
- [146] Health service costs and quality of life for early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Lancet* 1998;352:1656e60.
- [147] **Scroccaro G, Steffenino G, Marini P, Trippoli S, Santarlasci B.** La valutazione dei benefici e dei costi dei dispositivi medici. Il Caso degli stent medicati. *Pharocoecon Ital Researc Artic* 2005;7:195-206.
- [148] **Ministero della Salute.** Regional outpatient procedure tariff (DDG n. 1542 del 28.12.2001).
- [149] **Wanhainen A, Lundkvist J, Bergqvist D, Bjorck M.** Cost-effectiveness of screening women for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2006;43:908–14.

- [150] **Jamrozik K, Norman P, Spencer C, Parsons R, Tuohy R, Lawrence- Brown M, Dickinson J.** Screening for abdominal aortic aneurysm: lessons from a population-based study. *MJA* 2000; 173:345-50.
- [151] **Lederle F, Johnson G, Wilson S, Chute E, Hye R, Makaroun M, et al.** and the Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. The aneurysm detection and management study screening program. Validation cohort and final results. *Arch Intern Med* 2000; 160:1425-30.
- [152] **Krohn C, Kullmann G, Kvernebo K, Rosén L, Kroese A.** Ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Surg* 1992; 158:527-30.
- [153] **Kanagasabay R, Gajraj H, Pointon L, Scott A.** Co-morbidity in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Med Screen* 1996; 3:208-10.
- [154] **Singh K, Bønaa K, Jacobsen B, Bjørk L, Solberg S.** Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study. The Tromsø study. *Am J Epidemiol* 2001; 154:236-44.
- [155] **Vardulaki K, Walker N, Day N, Duffy S, Ashton H, Scott A.** Quantifying the risk of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2000;87: 195-200.
- [156] **Alcorn H, Wolfson S, Sutton-Tyrrell K, Kuller L, O'Leary D.** Risk factors for abdominal aortic aneurysms in older adults enrolled in the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16: 963-70.
- [157] **Wanhainen A, Bergqvist D, Boman K, Nilsson TK, Rutegård J, Björck M.** Risk factors associated with abdominal aortic aneurysm: a population-based study with historical and current data. *J Vasc Surg.* 2005 Mar;41(3):390-6.
- [158] **Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, Riles TS, Manganaro A, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Greco G.** Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg.* 2010 Sep;52(3):539-48.
- [159] **Jahangir E, Lipworth L, Edwards TL, Kabagambe EK, Mumma MT, Mensah GA, Fazio S, Blot WJ, Sampson UK.** Smoking, sex, risk factors and abdominal aortic aneurysms: a prospective study of 18,782 persons aged above 65 years in the Southern Community Cohort Study. *J Epidemiol Community Health.* 2015 May;69(5):481-8.
- [160] **Kuivaniemi H, Tromp G.** Search for the aneurysm susceptibility gene(s). In: Keen R, Dobrin P, editors. *Development of aneurysms.* Georgetown [TX]: Landes Bioscience; 2000. p. 219-33.
- [161] **Majumder PP, St Jean PL, Ferrell RE, Webster MW, Steed DL.** On the inheritance of abdominal aortic aneurysm. *Am J Hum Genet* 1991;48:164-70.

- [162] **Verloes A, Sakalihan N, Koulischer L, Limet R.** Aneurysms of the abdominal aorta: familial and genetic aspects in three hundred thirteen pedigrees. *J Vasc Surg* 1995;21:646-55.
- [163] **Kuivaniemi H.** Candidate genes for abdominal aortic aneurysms. In: Liotta D, del Río M, Cooley DA, et al, editors. *Diseases of the aorta*. Buenos Aires, Argentina: Domingo Liotta Foundation Medical; 2001. p. 79-86.
- [164] **Svensjo S, Bjorck M, Wanhainen A.** Current prevalence of abdominal aortic aneurysm in 70-year-old women. *Br J Surg*. 2013; 100(3):367–372.
- [165] **Wang L, Djousse L, Song Y, Akinkuolie AO, Matsumoto C, Manson JE, Gaziano JM, Sesso HD.** Associations of Diabetes and Obesity with Risk of Abdominal Aortic Aneurysm in Men. *J Obes*. 2017;2017:3521649.
- [166] **Meijer CA, Kokje VB, van Tongeren RB, Hamming JF, van Bockel JH, Möller GM, Lindeman JH.** An association between chronic obstructive pulmonary disease and abdominal aortic aneurysmbeyond smoking: results from a case-control study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012 Aug;44(2):153-7.