



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)

«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η χρήση της μετα-ανάλυσης δεδομένων μεμονωμένων ασθενών και του περιορισμένου μέσου χρόνου επιβίωσης για την ανίχνευση διαφορών στην επιβίωση των ασθενών με ρήξη ανευρύσματος κοιλιακής αορτής που χειρουργήθηκαν με ανοιχτή και ενδαγγειακή τεχνική

The use of individual patient data meta-analysis and restricted mean survival time to compare survival differences for patients with ruptured abdominal aortic aneurysms who were treated with open or endovascular technique

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ν. ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΣ

ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

Τριμελής επιτροπή:

Δαρδιάτης Ευθύμιος (επιβλέπων)

Ζιντζαράς Ηλίας

Στεφανίδης Ιωάννης

Λάρισα, 2021

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την τριμελή επιτροπή των Καθηγητών, κο Δαρδιώτη Ευθύμιο (επιβλέπων), κο Ζιντζαρά Ηλία και κο Στεφανίδη Ιωάννη για την πολύτιμη καθοδήγηση. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Αναπ. Καθηγητή αγγειοχειρουργικής κο Μουλακάκη Κωνσταντίνο και τον καρδιοχειρουργό κο Φίλιππο Ρόρρη για τη βοήθεια στην προετοιμασία της εργασίας.

Αφιέρωσεις

Στου γιούς μου, Νικόλα και Σεραφείμ,

Στη Λουκία

Περιεχόμενα

| | |
|---|----|
| Περιεχόμενα | 2 |
| Περίληψη στα Ελληνικά..... | 3 |
| Περίληψη στα Αγγλικά (abstract) | 5 |
| Εισαγωγή | 7 |
| Γενικά για το ανεύρυσμα | 7 |
| Μέθοδοι αντιμετώπισης του ανευρύσματος κοιλιακής αορτής..... | 7 |
| Θνησιμότητα μετά από αποκατάσταση της κοιλιακής αορτής για ανεύρυσμα..... | 8 |
| Σκοπός της παρούσας μελέτης..... | 10 |
| Μέθοδοι | 10 |
| Συλλογή δεδομένων, μεθοδολογία αναζήτησης, κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού | 10 |
| Στατιστική ανάλυση: εξαγωγή δεδομένων, έλεγχος εγκυρότητας, υπολογισμός συνάρτησης επιβίωσης, Nelson-Aalen αθροιστικής συνάρτησης κινδύνου (cumulative hazard function) και kernel-ομαλοποιημένης καμπύλης στιγμιαίου κινδύνου (kernel-smoothed hazard function curve)..... | 13 |
| Έλεγχος της προϋπόθεσης των αναλογικών κινδύνων μεταξύ μεταξύ EVAR και OSR | 14 |
| Περιορισμένος μέσος χρόνος επιβίωσης (Restricted mean survival time; RMST)..... | 14 |
| Αποτελέσματα | 15 |
| Βασικά χαρακτηριστικά των πρωτογενών μελετών | 15 |
| Χαρακτηριστικά των δεδομένων από τις τυχαιοποιημένες μελέτες..... | 18 |
| Συναρτήσεις επιβίωσης KM για EVAR και OSR | 18 |
| Έλεγχος της προϋπόθεσης των αναλογικών κινδύνων | 18 |
| Υπολογισμός των εκτιμητών κινδύνου (<i>hazard estimates</i>) θνησιμότητας..... | 23 |
| Αποτελέσματα της ανάλυσης με RMST | 24 |
| Ανάλυση ευαισθησίας (<i>sensitivity analysis</i>) με τη συμμετοχή μόνο των τυχαιοποιημένων μελετών | 27 |
| Συζήτηση | 29 |
| Περιορισμοί της μελέτης | 34 |
| Συμπεράσματα..... | 34 |
| Βιβλιογραφικές αναφορές | 35 |

Περίληψη στα Ελληνικά

Εισαγωγή: Η ενδαγγειακή αποκατάσταση της αορτής (EVAR) μπορεί να προσφέρει καλύτερη πρώιμη επιβίωση σε σύγκριση με την ανοιχτή χειρουργική αποκατάσταση (OSR) σε ασθενείς με ρήξη ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής (rAAA)

Στόχοι: Μετα-ανάλυση δεδομένων μεμονωμένων ασθενών (IPD) ως προς τη μακροπρόθεσμη θνησιμότητα μετά από επέμβαση για rAAA.

Μέθοδοι: Αναλύθηκαν όλες οι πρωτογενείς μελέτες που συνέκριναν τη θνησιμότητα μεταξύ των δύο θεραπειών και υπολογίστηκαν οι περιορισμένοι μέσοι χρόνοι επιβίωσης (RMSTs).

Αποτελέσματα: Συμμετείχαν συνολικά 21 μελέτες, με 12187 ασθενείς (4952 EVAR και 7235 OSR). Πραγματοποιήθηκε επίσης ξεχωριστή ανάλυση IPD που χρησιμοποίησε τα δεδομένα μόνο των τριών τυχαιοποιημένων μελετών (IMPROVE, ECAR και AJAX). Μεταξύ όλων των μελετών, η διάμεση επιβίωση ήταν 4,20 (95% όρια αξιοπιστίας; CI: 3,70 - 4,58) έτη για το EVAR και 1,91 (95% CI: 1,57 - 2,39) έτη για το OSR. Παρ' όλο που το EVAR παρουσίαζε μεγαλύτερο στιγμιαίο κίνδυνο σε σχέση με το OSR μεταξύ του 4ου και 7ου έτους μετά την επέμβαση, η διαφορά των RMST ήταν 0,54 (95% CI: 0,35 - 0,73; $p < 0,001$) έτη υπέρ του EVAR στο τέλος της 10ετούς παρακολούθησης. Η μετα-ανάλυση IPD των τυχαιοποιημένων μελετών δεν έδειξε σημαντικές διαφορές.

Συμπέρασμα: Προκύπτει 10ετής όφελος επιβίωσης 6,5 μηνών μετά από EVAR σε σύγκριση με OSR. Η υιοθέτηση μιας στρατηγικής «EVAR πρώτα» με κατάλληλη επιλογή και προσεκτική εξέταση των ασθενών περίπου 6 χρόνια μετά την αρχική παρέμβαση μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα του EVAR σε ασθενείς με ρήξη.

Λέξεις-κλειδιά: ενδαγγειακή αποκατάσταση της αορτής, ανοιχτή χειρουργική αποκατάσταση, ρήξη ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής, μετα-ανάλυση δεδομένων μεμονωμένων ασθενών, θνησιμότητα, περιορισμένος μέσος χρόνος επιβίωσης, τυχαιοποιημένη μελέτη, όφελος επιβίωσης, δεδομένα χρόνου-μέχρι-την έκβαση, αθροιστική συνάρτηση κινδύνου, καμπύλη στιγμιαίου κινδύνου

Περίληψη στα Αγγλικά (abstract)

Introduction: Endovascular aortic repair (EVAR) may offer an early survival advantage compared to open surgical repair (OSR) in patients with ruptured abdominal aortic aneurysms (rAAA).

Aim: A time-to-event individual patient data (IPD) meta-analysis on long-term rAAA data.

Methods: All studies comparing mortality between the two treatments were included. Restricted mean survival times (RMSTs) as a measure of life expectancy were calculated.

Results: A total of 21 studies, including 12187 patients (4952 EVAR and 7235 OSR) were analysed. A secondary IPD analysis included only the three randomized controlled trials (RCTs) (IMPROVE, ECAR and AJAX). Among all studies, median survival was 4.20 (95%CI: 3.70 – 4.58) years for EVAR and 1.91 (95%CI: 1.57 – 2.39) years for OSR. Although EVAR presented with increased hazard risk from 4 to 7 years, which peaked at 6 years, RMST difference was 0.54 (95%CI:0.35 – 0.73; $p < 0.001$) years gained with EVAR at the end of the 10-year follow-up. IPD meta-analysis of RCTs did not demonstrate significant differences.

Conclusion: A 10-year survival benefit of 6.5 months in life expectancy after EVAR compared to OSR patients was found among all studies. Adoption of an “EVAR first” strategy with appropriate patient selection and careful consideration approximately 6 years post-intervention may yield more favourable outcomes.

Key words: endovascular aortic repair, open surgical repair, ruptured abdominal aortic aneurysm, individual patient data meta-analysis, mortality, restricted mean survival time, randomized controlled trial, survival benefit, time-to-event data, cumulative hazard function, kernel-smoothed hazard function curve

Εισαγωγή

Γενικά για το ανεύρυσμα

Το ανεύρυσμα (aneurysm) είναι ιατρικός όρος που προέρχεται απευθείας από την αρχαία ελληνική λέξη «άνεύρυσμα» και σημαίνει διάταση, διαστολή ή διεύρυνση μιας αρτηρίας, που συνήθως αποκτά ατρακτοειδές ή σακοειδές σχήμα. Συγκεκριμένα για την κοιλιακή αορτή, που αποτελεί και πεδίο ενδιαφέροντος της παρούσας εργασίας, διάμετρος μεγαλύτερη από 3 εκατοστά ορίζεται ως ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής (*abdominal aortic aneurysm*; AAA). Ο επιπολασμός (*prevalence*) της νόσου είναι αμελητέος πριν από την ηλικία των 55-60 ετών, ενώ στη συνέχεια αυξάνεται σταθερά με την ηλικία. Το 2010, ο παγκόσμιος επιπολασμός σε ηλικίες 75-79 χρονών ήταν 2275 ανά 100.000 πληθυσμού και ήταν υψηλότερος στην Αυστραλασία, τη Βόρεια Αμερική και τη Δυτική Ευρώπη και χαμηλότερος στη Λατινική Αμερική και την Κεντρική Ασία. Ο σημερινός επιπολασμός σε άνδρες ηλικίας 65 ετών είναι 1,3 - 1,7% έως και 3,3%, αναλόγως της χώρας καταγραφής και των χαρακτηριστικών του πληθυσμού. Η φυσική πορεία της νόσου περιλαμβάνει προοδευτική αύξηση του μεγέθους της αορτής και κατά συνέπεια αύξηση του ανευρύσματος, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη (*rupture*), με πολύ συχνά καταστροφικές ή και θανατηφόρες συνέπειες (1).

Μέθοδοι αντιμετώπισης του ανευρύσματος κοιλιακής αορτής

Η ανίχνευση διαμέτρου κοιλιακής αορτής >5,5 εκατοστά στους άνδρες και 5 εκατοστά στις γυναίκες αποτελεί ένδειξη χειρουργική παρέμβασης. Οι μέθοδοι αντιμετώπισης περιλαμβάνουν την κλασσική ανοιχτή χειρουργική αποκατάσταση (*open surgical repair*; OSR), στην οποία υπό γενική αναισθησία γίνεται διάνοιξη της κοιλίας και ακολουθεί αορτικός αποκλεισμός και αντικατάσταση της ανευρυσματικής αορτής με συνθετικό

μόσχευμα και την ενδαγγειακή αποκατάσταση της αορτής (*endovascular aortic repair*; EVAR), στην οποία τοποθετείται εντός του ανευρυσματικού σάκου ενδομόσχευμα (*endograft*) με προσπέλαση από τις μηριαίες αρτηρίες, χωρίς την ανάγκη για χειρουργική διάνοιξη της κοιλίας. Η τελευταία τεχνική δε, έχει κερδίσει πολύ σημαντικό έδαφος και τείνει να κυριαρχήσει σε πολλές περιπτώσεις αποκατάστασης της ανευρυσματικής νόσου της κοιλιακής αορτής.

Θνησιμότητα μετά από αποκατάσταση της κοιλιακής αορτής για ανεύρυσμα

Η εκλεκτική (*elective*) ενδαγγειακή αποκατάσταση για ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής έχει συσχετιστεί με βελτιωμένη θνησιμότητα 30 ημερών (*30 day mortality*), σε σύγκριση με την ανοιχτή χειρουργική επιδιόρθωση. Αντίθετα, μελέτες που αξιολογούν τα μεσοπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ευεργετική επίδραση της ενδαγγειακής προσέγγισης στην επιβίωση χάθηκε με την πάροδο του χρόνου και αυτό αποδόθηκε κυρίως στα υψηλότερα ποσοστά επανεπέμβασης (2).

Ομοίως, το EVAR προσέφερε ένα πλεονέκτημα πρώιμης επιβίωσης σε ασθενείς με ρήξη του κοιλιακού ανευρύσματος (3). Ωστόσο, οι τρεις διαθέσιμες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (*randomized controlled trials*; RCT) απέτυχαν να αποδείξουν ένα μακροπρόθεσμο πλεονέκτημα επιβίωσης του EVAR έναντι του OSR στην αντιμετώπιση του ραγέντος ανευρύσματος (4-6). Επιπλέον, πολλές μη τυχαιοποιημένες μελέτες διαφορετικών σχεδιασμών και σκοπών έχουν παράσχει αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με τη μακροπρόθεσμη επιβίωση των ενδαγγειακών και ανοιχτών επιδιορθώσεων της αορτής μεταξύ των ασθενών που έχουν υποστεί ρήξη. Λαμβάνοντας υπόψη τα αντικρουόμενα αυτά αποτελέσματα, πολλές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις προσπάθησαν να

ξεκαθαρίσουν αυτή την ασυνέπεια υπολογίζοντας τον συνολικό σημειακό εκτιμητή (*pooled effect estimate*; pooled ES) από τους επιμέρους σημειακούς εκτιμητές των δημοσιευμένων μελετών. Διαπίστωσαν ότι το EVAR συσχετίστηκε με υψηλότερη μακροπρόθεσμη θνησιμότητα που σχετίζεται με όλα τα αίτια (*all-cause mortality*) (2), καθώς και υψηλότερη θνησιμότητα που σχετίζεται το ανεύρυσμα (*aneurysm-related mortality*) (7), πιθανότητα για επανεπέμβαση και δευτερογενείς ρήξεις της αορτής σε σύγκριση με το OSR (2, 8). Ωστόσο, η χρήση αυτών των μετα-αναλύσεων συγκεντρωτικών δεδομένων (*aggregate data meta-analyses*; ADMA) εμφανίζει περιορισμούς που κυρίως αφορούν στις δυσκολίες σύννοψης των δεδομένων που προέρχονται από διαφορετικές μεθοδολογίες μεταξύ των επιλέξιμων πρωτογενών μελετών, όπως ο συνδυασμός μελετών που χρησιμοποιούν δυαδικά δεδομένα (*binary data*) με μελέτες που χρησιμοποιούν δεδομένα αρίθμησης (*count data*) ή δεδομένα χρόνου-μέχρι-την έκβαση (*time-to-event data*). Επιπρόσθετα, οι υπολογιζόμενοι σημειακοί εκτιμητές από την κάθε μεμονωμένη μελέτη που περιλαμβάνεται στις μετα-αναλύσεις τύπου ADMA μπορεί να ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό, ανάλογα με το ποιο «χρονικό σημείο» χρησιμοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης και συνεπώς η μετα-ανάλυση δεδομένων από μελέτες με διαφορετικά μεμονωμένα χρονικά σημεία μπορεί να είναι τελικώς παραπλανητική. Αυτά τα ζητήματα μπορούν να αντιμετωπιστούν σωστά με μετα-ανάλυση δεδομένων μεμονωμένων ασθενών (*individual patient data*; IPD), στην οποία συλλέγονται και αναλύονται τα πρωτογενή δεδομένα για κάθε ασθενή από όλες τις πρωτογενείς μελέτες που συμμετέχουν στη μετα-ανάλυση. Η IPD θεωρείται επί του παρόντος το “χρυσό πρότυπο” (*gold standard*) στη συστηματική ανασκόπηση γιατί μπορεί και αξιοποιεί όλα τα δεδομένα που έχουν οι πρωτογενείς μελέτες, αφού η ανάλυση γίνεται σε επίπεδο ασθενή και όχι σε επίπεδο μελέτης, όπως συμβαίνει με τις μετα-αναλύσεις τύπου ADMD (9).

Σκοπός της παρούσας μελέτης

Ο στόχος της παρούσας πτυχιακής εργασίας ήταν να εκτιμήσει διαφορές στη μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε EVAR και OSR για ρήξη κοιλιακού ανeurύσματος, πραγματοποιώντας μετα-ανάλυση IPD, μεταξύ όλων των διαθέσιμων δημοσιευμένων μελετών και να διερευνήσει τυχόν διαφορές που θα προκύψουν στο αποτέλεσμα όταν αναλυθούν ξεχωριστά μόνο οι τυχαιοποιημένες μελέτες.

Μέθοδοι

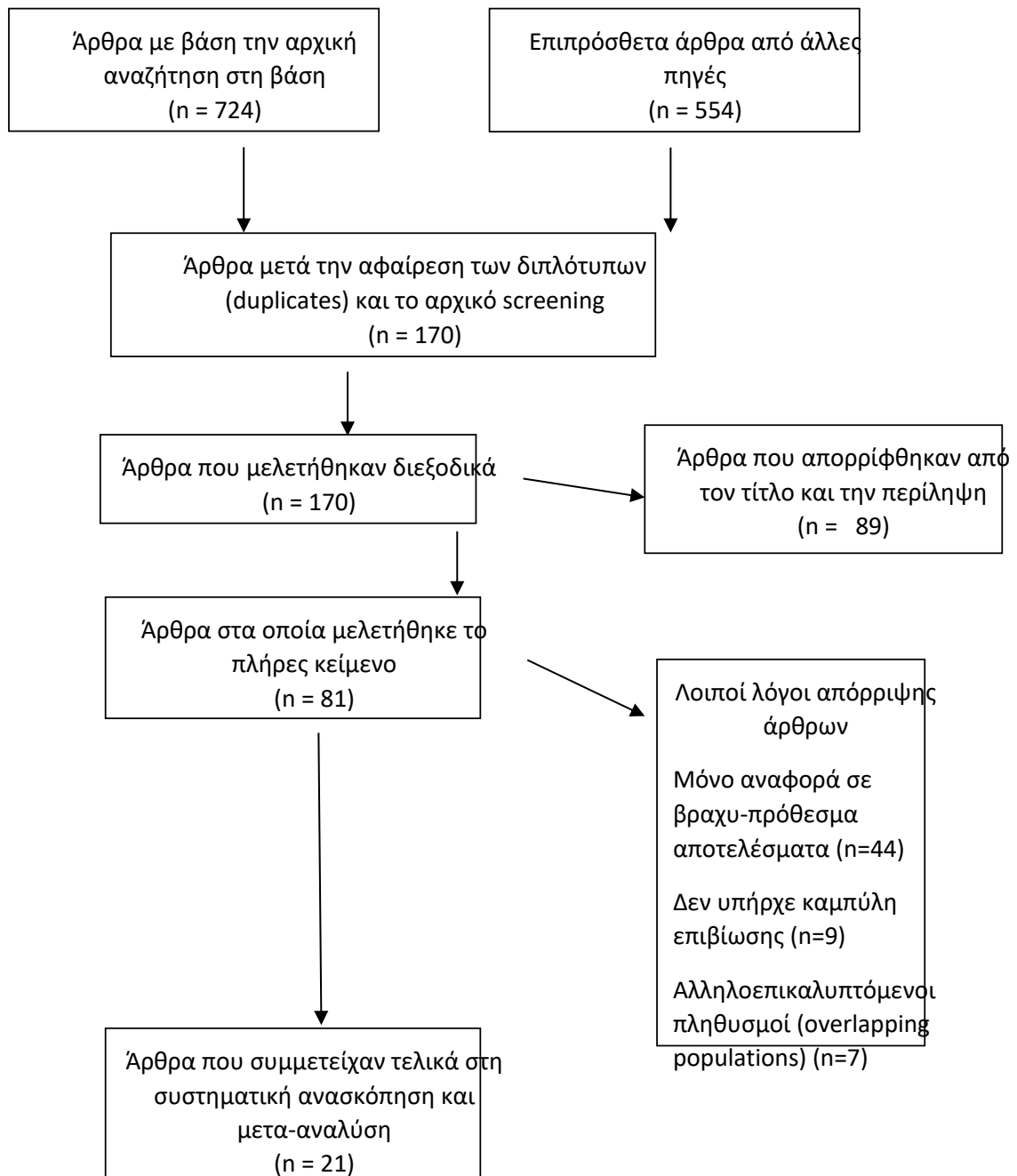
Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τύπου IPD σε όλες τις πρωτότυπες δημοσιευμένες μελέτες που συγκρίνουν το EVAR έναντι του OSR για ρήξη κοιλιακού ανeurύσματος. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (*primary outcome*) ήταν η μακροχρόνια συνολική επιβίωση μετά τη θεραπεία με EVAR και OSR.

Συλλογή δεδομένων, μεθοδολογία αναζήτησης, κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση διεξήχθη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για Συστηματικές Ανασκοπήσεις και Μετα-αναλύσεις Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA; <http://www.prisma-statement.org>). Οι βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων «Google Scholar», «Embase», «Medline», «Scopus» και του «κεντρικού μητρώου ελεγχόμενων δοκιμών Cochrane» (Cochrane Central Register of Controlled Trials; CENTRAL) ερευνήθηκαν συστηματικά για άρθρα ενδιαφέροντος. Μια μη αυτόματη αναζήτηση για επιπλέον σχετικές μελέτες πραγματοποιήθηκε στη λίστα αναφοράς των επιλέξιμων άρθρων. Η ηλεκτρονική στρατηγική αναζήτησης με λέξεις κλειδιά (*key words*) για τη βάση δεδομένων Medline περιλάμβανε τον αλγόριθμο με όρους MeSH (Medical Subject Headings): "*((aortic aneurysm, abdominal[MeSH Terms]) AND (aneurysm,*

*ruptured aortic[MeSH Terms])) AND (endovascular procedure[MeSH Terms])". Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε με στόχο να συγκεντρωθούν όλα τα δημοσιευμένα επιστημονικά άρθρα σχετικά με μελέτες σε ανθρώπους, χωρίς περιορισμό στο φύλο ή τη γλώσσα συγγραφής, μέχρι τον Μάρτιο του 2021. Για την αμερόληπτη αναζήτηση και εύρεση των τελικών εργασιών που θα συμπεριληφθούν στην εργασία, δύο συγγραφείς (ΚΑ και ΦΡ) πραγματοποίησαν ανεξάρτητα την εξαγωγή και ανάλυση των δεδομένων. Σε περίπτωση διαφωνίας, η τελική απόφαση λήφθηκε μετά από συζήτηση και συναίνεση. Στο **Σχήμα 1** απεικονίζεται η μεθοδολογία αναζήτησης. Μελέτες που δεν περιλάμβαναν ασθενείς με ρήξη κοιλιακού ανευρύσματος και μελέτες που περιλάμβαναν αποτελέσματα σχετικά με ρήξη ανευρύσματος σε σημείο της αορτής διαφορετικό από την κοιλιακή αορτή αποκλείστηκαν. Επιπλέον, μελέτες που δεν παρείχαν καμπύλη επιβίωσης (survival curve) Kaplan-Meier (KM) αποκλείστηκαν επίσης από τη μετα-ανάλυση.*

Εικόνα 1: Το διάγραμμα ροής (flow chart) βασισμένο στις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA



Στατιστική ανάλυση: εξαγωγή δεδομένων, έλεγχος εγκυρότητας, υπολογισμός συνάρτησης επιβίωσης, Nelson-Aalen αθροιστικής συνάρτησης κινδύνου (cumulative hazard function) και kernel-ομαλοποιημένης καμπύλης στιγμιαίου κινδύνου (kernel-smoothed hazard function curve)

Τα μεμονωμένα δεδομένα από κάθε ασθενή της κάθε πρωτογενούς μελέτης (IPD) ελήφθησαν από τις δημοσιευμένες καμπύλες επιβίωσης με τη χρήση του λογισμικού WebPlotDigitizer v4.4 for MacOS (<https://automeris.io/WebPlotDigitizer>). Από τα δεδομένα αυτά, στη συνέχεια, έγινε ανακατασκευή των καμπυλών επιβίωσης KM και σύγκριση με τις δημοσιευμένες καμπύλες (10).

Εκτιμήθηκε η ακρίβεια και αναπαραγωγικότητα των ανακατασκευασμένων καμπυλών KM υπολογίζοντας τη διαφορά μεταξύ των εκτιμώμενων (*estimated*) και των αρχικών (*original*) πιθανοτήτων επιβίωσης (*survival probabilities*). Αυτό πραγματοποιήθηκε: α) χρησιμοποιώντας τη ρίζα μέσου τετραγωνικού σφάλματος (*root mean square error*, RMSE) ως εκτιμητή της απόδοσης του μοντέλου πρόβλεψης και β) συγκρίνοντας τους λόγους κινδύνου (*Hazards Ratios*; HRs) μεταξύ ανακατασκευασμένων και αρχικών καμπυλών επιβίωσης KM.

Αφού πιστοποιήθηκε η ακρίβεια των δεδομένων μεμονωμένων ασθενών IPD, υπολογίστηκε η συνάρτηση επιβίωσης (*survival function*) χρησιμοποιώντας τα μεμονωμένα δεδομένα IPD των ασθενών από όλες τις επιλέξιμες μελέτες ξεχωριστά για τους ασθενείς που χειρουργήθηκαν ενδαγγειακά και ανοιχτά. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την εκτίμηση της συνάρτησης επιβίωσης παρουσία λογοκριμένων τιμών (*censored values*), που είναι γνωστή ως μέθοδος «product-limit (P-L)

Karlan-Meier» (11). Από τη συνάρτηση επιβίωσης για EVAR και OSR, υπολογίσθηκαν οι μέσοι χρόνοι επιβίωσης (*mean survival time*; MST) με τα αντίστοιχα 95% όρια αξιοπιστίας (95% Confidence Intervals; 95% CIs). Απεικονίσθηκαν επίσης οι γραφικές παραστάσεις των KM, με ξεχωριστές καμπύλες επιβίωσης για EVAR και OSR. Επιπρόσθετα, δημιουργήθηκε και απεικονίσθηκε γραφικά η αθροιστική συνάρτηση κινδύνου (*cumulative hazard function*) Nelson-Aalen και η kernel-ομαλοποιημένη καμπύλη συνάρτησης στιγμιαίου κινδύνου (*kernel-smoothed hazard function curve*). Προκειμένου να συγκριθούν οι πιθανότητες επιβίωσης μεταξύ EVAR και OSR, χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό τεστ log-rank σε περίπτωση αναλογικών κινδύνων (*proportional hazards*) και το ευέλικτο σταθμισμένο log-rank test (*versatile weighted log-rank test*) σε περίπτωση μη αναλογικών κινδύνων (*non-proportional hazards*) (12).

Έλεγχος της προϋπόθεσης των αναλογικών κινδύνων μεταξύ EVAR και OSR

Ελέγχθηκαν παραβιάσεις της προϋπόθεσης των αναλογικών κινδύνων (*proportional hazards assumption*) μεταξύ EVAR και OSR ανιχνεύοντας α) αν τέμνονται οι καμπύλες επιβίωσης KM για το EVAR και το OSR, β) αν υπάρχουν μη παράλληλες καμπύλες σε διάγραμμα επιβίωσης τύπου «log-log plot», γ) αν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των παρατηρούμενων καμπύλων επιβίωσης KM (*KM observed survival curves*) με τις προβλεπόμενες καμπύλες Cox (*Cox predicted survival curves*) και δ) ελέγχοντας τα υπόλοιπα Schoenfeld (*Schoenfeld residuals*) (13).

Περιορισμένος μέσος χρόνος επιβίωσης (Restricted mean survival time; RMST)

Χρησιμοποιήθηκε το RMST ως μέτρο της διαφοράς στην επιβίωση μεταξύ EVAR και OSR. Το RMST ορίστηκε ως ο μέσος χρόνος επιβίωσης έως έναν προκαθορισμένο χρόνο (t) και

υπολογίστηκε ως το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη επιβίωσης για κάθε θεραπεία, EVAR και OSR. Το RMST προτιμήθηκε έναντι της χρήσης του κινδύνου HR για να εξομαλυνθεί τυχόν παραβίαση της προϋπόθεσης των αναλογικών κινδύνων και να ληφθεί υπόψη τόσο ο βασικός κίνδυνος (*baseline hazard*), όσο και η σχετική επίδραση του παράγοντα της θεραπείας (*relative treatment effect*). Στη συνέχεια υπολογίστηκε η διαφορά RMST μεταξύ EVAR και OSR ($rmstD = rmstEVAR - rmstOSR$), η οποία αντιστοιχούσε στον αριθμό των ετών ζωής που «κερδήθηκαν» με το EVAR, σε σύγκριση με το OSR (14). Υπολογίστηκαν οι διαφορές $rmstD$ σε διαφορετικά χρόνο/έτη (t), από $t1 = 1$ έτος έως $t10 = 10$ έτη. Πραγματοποιήθηκαν δύο αναλύσεις ευαισθησίας (*sensitivity analyses*). Στην πρώτη συμπεριλήφθηκαν όλες οι τελικά επιλέξιμες πρωτογενείς μελέτες και στη δεύτερη συμμετείχαν μόνο οι τυχαιοποιημένες μελέτες. Σε όλες τις στατιστικές αναλύσεις, οι τιμές p values είναι δύο κατευθύνσεων, με την τιμή $p < 0,05$ να θεωρείται σημαντική. Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση των στατιστικών λογισμικών Stata έκδοση 17.0 και R Studio έκδοση 1.4.1103.

Αποτελέσματα

Βασικά χαρακτηριστικά των πρωτογενών μελετών

Η αρχική αναζήτηση ανέκτησε συνολικά 1278 μελέτες. Μετά την εφαρμογή των προκαθορισμένων κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού, ένας μεγάλος αριθμός μελετών απορρίφθηκε, ενώ έξι μελέτες επίσης αποκλείστηκαν λόγω αλληλεπικαλυπτόμενων πληθυσμών ασθενών (*overlapping populations*) (15-20). Είκοσι μία (21) μελέτες κρίθηκαν τελικά επιλέξιμες για συμμετάσχουν στη μετα-ανάλυση (4-6, 21-38). Από αυτές, δεκατρείς (13) μελέτες παρείχαν παρακολούθηση μεσοπρόθεσμης επιβίωσης σε αντίθεση με οκτώ (8)

μελέτες στις οποίες ήταν διαθέσιμη ανάλυση μακροχρόνιας επιβίωσης. Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τα βασικά χαρακτηριστικά των πρωτογενών μελετών που συμμετείχαν.

Συνολικά 12187 ασθενείς (4952 EVAR και 7235 OSR) συμπεριλήφθηκαν στην πρωταρχική ανάλυση επιβίωσης IPD στην οποία συμμετείχαν 20 πρωτογενείς μελέτες (4, 5, 21-38).

Μεταξύ αυτών, οι μελέτη IMPROVE (5) και η μελέτη των Desgranges et al. (*Endovasculaire ou Chirurgie dans les Anévrismes aorto-iliaques Rompus*) (4) ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Η μελέτη των van Beek et al. (38) περιλάμβανε όλα τα δεδομένα από τη μελέτη Amsterdam Acute Aneurysm (AJAX) από τους Reimerink et al (6), καθώς και δεδομένα από μη τυχαιοποιημένους ασθενείς. Η τυχαιοποιημένη μελέτη Nottingham, UK (39) αποκλείστηκε, καθώς δεν παρείχε καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier. Οι υπόλοιπες μελέτες ήταν αναδρομικές (21-24, 27-38), ενώ δύο ήταν αναλύσεις μητρώου (*registry analyses*) (25, 26). Τα δεδομένα παρακολούθησης για τη μελέτη IMPROVE εξήχθησαν από την τελευταία διαθέσιμη δημοσίευση των ερευνητών της μελέτης, η οποία παρείχε μακροχρόνιες αναλύσεις επιβίωσης. Επιπλέον, στην τελική ανάλυση, χρησιμοποιήθηκε μόνο η υποομάδα των τυχαιοποιημένων ασθενών με επιβεβαιωμένη ρήξη της κοιλιακής αορτής αντί για όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς (5).

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των πρωτογενών μελετών που συμμετείχαν στη μετα-ανάλυση

| Μελέτη | Έτος δημοσίευσης | Σχεδιασμός | | Χρονική περίοδος | Αριθμός ασθενών | | |
|-------------------------|------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------|-----------------|-------------|-------------|
| | | | | | Σύνολο | EVAR | OSR |
| Acosta et.al | 2007 | Αναδρομική | Μονοκεντρική | 2000-2004 | 162 | 56 | 106 |
| Behrendt et.al | 2019 | Αναδρομική | Μονοκεντρική | 2009-2018 | 124 | 46 | 78 |
| Canning et.al | 2018 | Αναδρομική | Μονοκεντρική | 2002-2016 | 88 | 42 | 46 |
| Choi et.al | 2018 | Αναδρομική | Μονοκεντρική | 2007-2012 | 401 | 226 | 175 |
| Desgranges et.al (ECAR) | 2015 | RCT | Πολυκεντρική | 2008-2013 | 107 | 56 | 51 |
| D'Oria et.al | 2020 | Αναδρομική - ανάλυση μητρώου | Vascular Quality Initiative | 2004-2018 | 4242 | 2389 | 1853 |
| Egorova et.al | 2008 | Αναδρομική - ανάλυση μητρώου | Medicare | 1995-2004 | 2088 | 1044 | 1044 |
| Eilenberg et.al | 2020 | Αναδρομική | Μονοκεντρική | 2000-2015 | 136 | 38 | 98 |
| Guo et.al | 2016 | Αναδρομική | Μονοκεντρική | 2003-2014 | 59 | 36 | 23 |
| Mehta et.al | 2013 | Αναδρομική | Μονοκεντρική | 2002-2011 | 283 | 120 | 163 |
| Nedeau et.al | 2012 | Αναδρομική | Μονοκεντρική | 2000-2010 | 74 | 19 | 55 |
| Noorani et.al | 2012 | Αναδρομική | Μονοκεντρική | 2006-2010 | 102 | 52 | 50 |
| IMPROVE | 2017 | RCT | Πολυκεντρική | 2009-2013 | 502 | 259 | 243 |
| Reimerink et.al (AJAX) | 2013 | RCT | Πολυκεντρική | 2004-2011 | 116 | 57 | 59 |
| Salata et.al | 2020 | Αναδρομική | Μονοκεντρική | 2003-2016 | 2692 | 261 | 2431 |
| Saqib et.al | 2012 | Αναδρομική | Μονοκεντρική | 2001-2010 | 148 | 37 | 111 |
| Sarac et.al | 2010 | Αναδρομική | Μονοκεντρική | 1990-2008 | 160 | 32 | 128 |
| Ullery et.al | 2015 | Αναδρομική | Μονοκεντρική | 2007-2014 | 42 | 28 | 14 |
| van Beek et.al | 2015 | Αναδρομική | Πολυκεντρική | 2004-2011 | 467 | 73 | 394 |
| von Meijenfeldt et.al | 2014 | Αναδρομική | Μονοκεντρική | 2000-2013 | 221 | 83 | 138 |
| Wallace et.al | 2013 | Αναδρομική | Μονοκεντρική | 2007-2012 | 100 | 61 | 39 |
| ΣΥΝΟΛΟ | | | | | 12314 | 5015 | 7299 |

Συντομογραφίες: EVAR (endovascular aortic repair): ενδαγγειακή αποκατάσταση αορτής, OSR (open surgical repair): ανοιχτή χειρουργική αποκατάσταση, RCT (randomized control trial): τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη

Χαρακτηριστικά των δεδομένων από τις τυχαιοποιημένες μελέτες

Μια επιπρόσθετη, δευτερογενής ανάλυση επιβίωσης IPD πραγματοποιήθηκε με τη συμμετοχή 725 ασθενών (372 EVAR και 353 OSR) από τις μελέτες RCTs, και πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιώντας τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών της IMPROVE (5), της μελέτης ECAR (4) και της μελέτης AJAX. Ειδικά για τη μελέτη AJAX, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τη μελέτη των Reimerink et al. (6), επειδή η μελέτη των van Beek et al. (38), περιλάμβανε επίσης και μη τυχαιοποιημένους ασθενείς και επιπλέον δεν παρείχε ξεχωριστά δεδομένα μόνο για τους τυχαιοποιημένους ασθενείς

Συναρτήσεις επιβίωσης KM για EVAR και OSR

Η διάμεση επιβίωση ήταν 4,20 (95% CI: 3,70 - 4,58) έτη για το EVAR και 1,91 (95% CI: 1,57 - 2,39) έτη για το OSR. Ο **Πίνακας 2** παρουσιάζει την υπολογιζόμενη επιβίωση, με τα τυπικά σφάλματα (*Standard Errors*; SE) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95%CI) για EVAR και OSR. Το ποσοστό επιβίωσης μετά από EVAR ήταν 61,2% (95% CI: 59,8 - 62,6) στο 1ο έτος, 46,4% (95% CI: 44,6 - 48,2) μετά από 5 χρόνια, 33,8% (95% CI: 31,4 - 36,3) μετά από 7 χρόνια και 29,8 %, (95% CI: 26,5 - 33,1) μετά από 10 χρόνια. Η αντίστοιχη επιβίωση μετά το OSR ήταν 53,4% (95% CI: 52,3 - 54,6) στο 1ο έτος, 40,3% (95% CI: 39,1 - 41,6) μετά από 5 χρόνια, 34,0% (95% CI: 32,6 - 35,3) μετά από 7 χρόνια και 26,6%, (95% CI: 25,1 - 28,1) μετά από 10 χρόνια. Η καμπύλη της συνάρτησης επιβίωσης KM για τους δύο τύπους θεραπείας, (EVAR και OSR) παρουσιάζεται στο **Σχήμα 2**.

Έλεγχος της προϋπόθεσης των αναλογικών κινδύνων

Ο έλεγχος της προϋπόθεσης των αναλογικών κινδύνων από το διάγραμμα επιβίωσης τύπου Log-log (**Σχήμα 3**), τη σύγκριση των αναμενόμενων και παρατηρούμενων KM καμπυλών

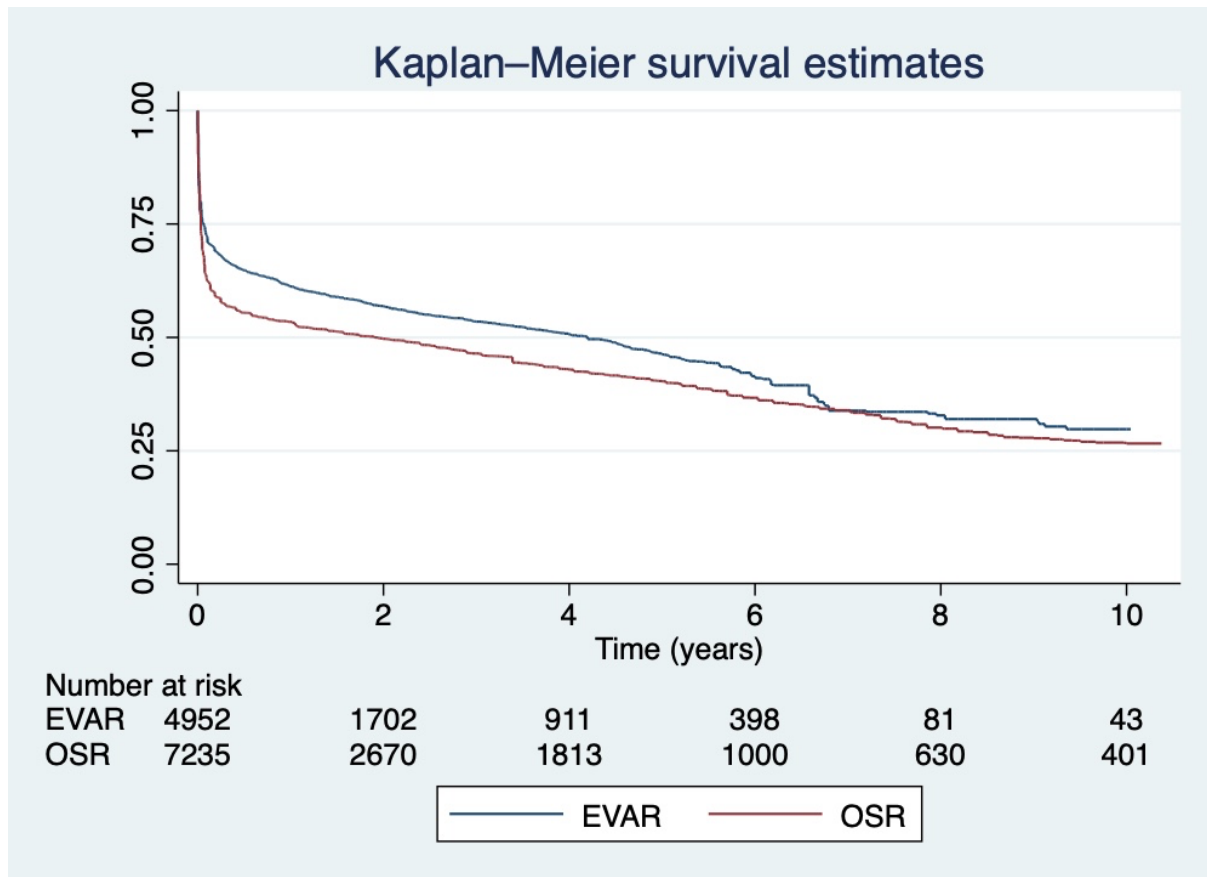
επιβίωσης (**Σχήμα 4**) και τον έλεγχο των υπολοίπων Schoenfeld (Global test $\chi^2 = 21,74$, $p < 0,001$) αποκάλυψε ότι παραβιάστηκε η προϋπόθεση των αναλογικών κινδύνων. Το ευέλικτο σταθμισμένο log-rank test (versatile weighted log-rank test) ήταν στατιστικά σημαντικό ($\chi^2 = 62,5$, $p < 0,001$), υποδεικνύοντας τη στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση μεταξύ EVAR και OSR.

Πίνακας 2. Επιβίωση (σταθερό σφάλμα και 95% όρια αξιοπιστίας) ανά έτος για τους δύο τύπους θεραπείας

| Χρόνος μετά την επέμβαση (έτη) | EVAR | | | | OSR | | | |
|---|----------|--------|---------|---------|----------|--------|---------|---------|
| | Επιβίωση | SE | 95% LCI | 95% UCI | Επιβίωση | SE | 95% LCI | 95% UCI |
| 1 | 0.612 | 0.0071 | 0.598 | 0.626 | 0.534 | 0.006 | 0.523 | 0.546 |
| 2 | 0.569 | 0.0075 | 0.554 | 0.583 | 0.497 | 0.0061 | 0.485 | 0.509 |
| 3 | 0.535 | 0.0079 | 0.519 | 0.550 | 0.465 | 0.0062 | 0.453 | 0.477 |
| 4 | 0.507 | 0.0083 | 0.491 | 0.523 | 0.429 | 0.0063 | 0.417 | 0.442 |
| 5 | 0.464 | 0.0091 | 0.446 | 0.482 | 0.403 | 0.0065 | 0.391 | 0.416 |
| 6 | 0.415 | 0.0104 | 0.394 | 0.435 | 0.367 | 0.0068 | 0.354 | 0.380 |
| 7 | 0.338 | 0.0123 | 0.314 | 0.363 | 0.340 | 0.007 | 0.326 | 0.353 |
| 8 | 0.328 | 0.0134 | 0.302 | 0.354 | 0.301 | 0.0074 | 0.287 | 0.316 |
| 9 | 0.320 | 0.0142 | 0.292 | 0.348 | 0.279 | 0.0076 | 0.264 | 0.294 |
| 10 | 0.298 | 0.0171 | 0.265 | 0.331 | 0.266 | 0.0077 | 0.251 | 0.281 |

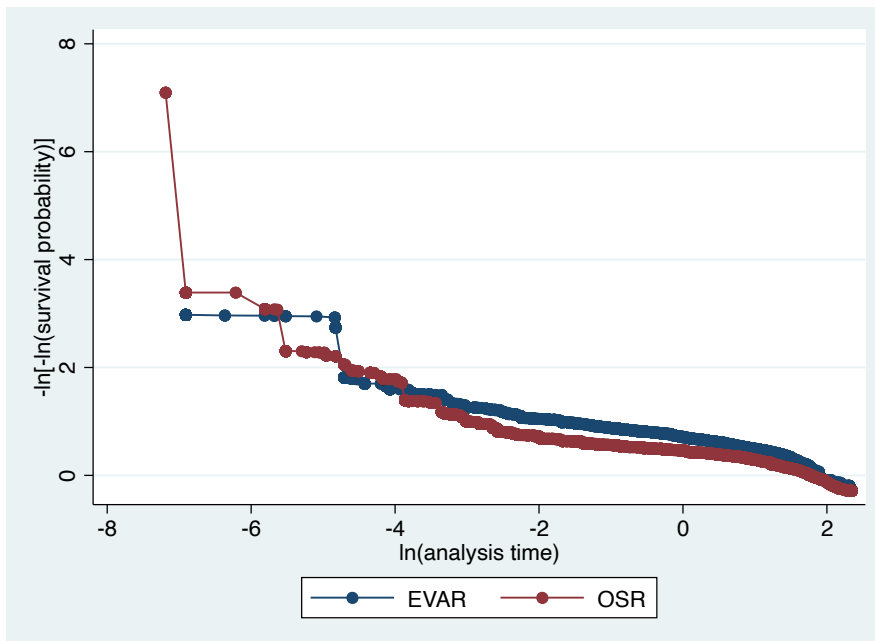
Συνοτομογραφίες: EVAR (endovascular aortic repair): ενδαγγειακή αποκατάσταση αορτής, LCI (lower confidence interval): κατώτερο όριο αξιοπιστίας, OSR (open surgical repair): ανοιχτή χειρουργική αποκατάσταση, SE (standard error): σταθερό σφάλμα, UCI (upper confidence interval): ανώτερο όριο αξιοπιστίας

Σχήμα 2. Καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier για τους δύο τύπους θεραπείας

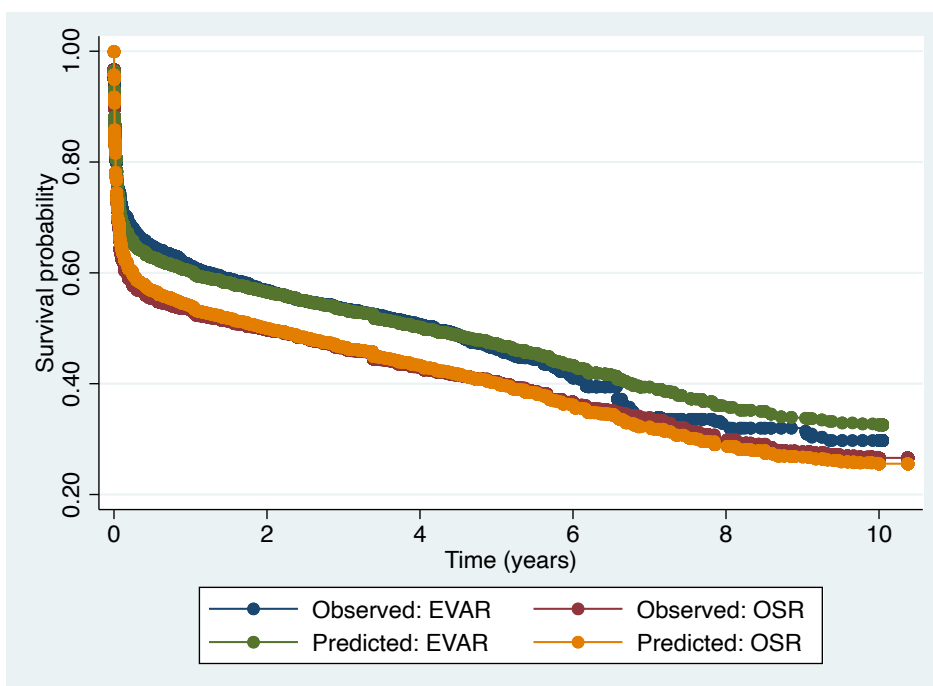


Συντομογραφίες: EVAR (endovascular aortic repair): ενδαγγειακή αποκατάσταση αορτής, OSR (open surgical repair): ανοιχτή χειρουργική αποκατάσταση

Σχήμα 3. Διάγραμμα τύπου Log-Log plot για τους δύο τύπους θεραπείας



Σχήμα 4. Σύγκριση των αναμενόμενων και παρατηρούμενων Kaplan-Meier καμπυλών επιβίωσης για τους δύο τύπους θεραπείας

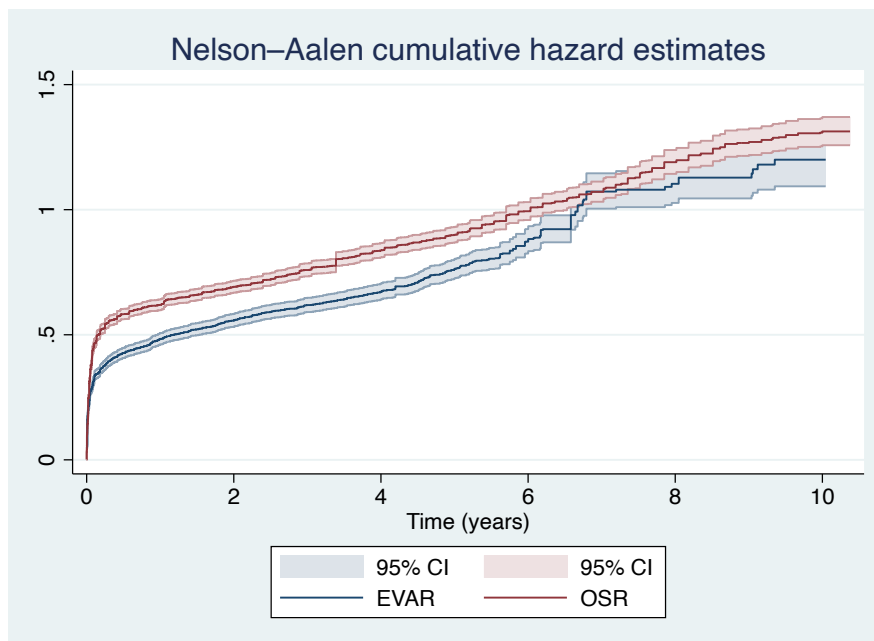


Συνοτομογραφίες: EVAR (endovascular aortic repair): ενδαγγειακή αποκατάσταση αορτής, OSR (open surgical repair): ανοιχτή χειρουργική αποκατάσταση

Υπολογισμός των εκτιμητών κινδύνου (*hazard estimates*) θνησιμότητας

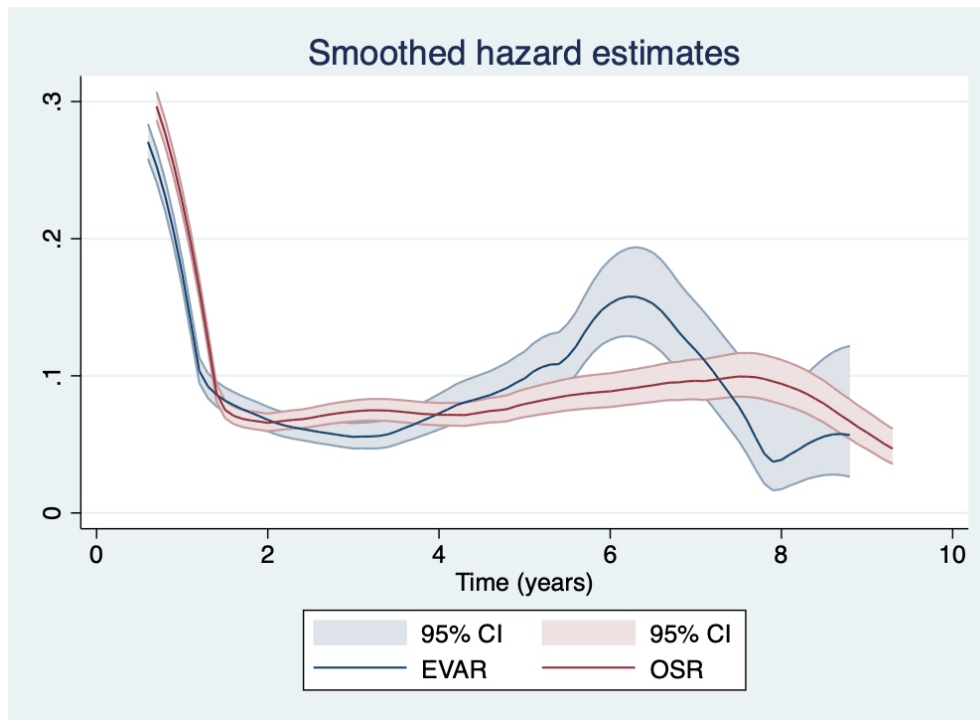
Σχεδιάστηκαν και αναλύθηκαν οι Nelson-Aalen αθροιστικοί κίνδυνοι (*cumulative hazards*) (Σχήμα 5) και οι kernel-ομαλοποιημένες καμπύλες συνάρτησης του στιγμιαίου κινδύνου (*kernel-smoothed hazard function curve*) θνησιμότητας με τα 95% CIs (Σχήμα 6). Αν και ο στιγμιαίος κίνδυνος ήταν σχεδόν σταθερά υψηλότερος στην ομάδα OSR, το EVAR παρουσίαζε μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με το OSR από τον 4ο μέχρι τον 7ο χρόνο μετά την επέμβαση. Ο κίνδυνος για το EVAR κορυφώθηκε μετά από 6 χρόνια και ήταν σχεδόν διπλάσιος σε σύγκριση με το OSR, ενώ μειώθηκε στο χαμηλότερο επίπεδο στα 8 χρόνια μετά την επέμβαση. Ο κίνδυνος για θάνατο στην περίπτωση του OSR ήταν μεγαλύτερος μετά το 7ο έτος από την επέμβαση σε σύγκριση με το EVAR.

Εικόνα 5. Nelson-Aalen αθροιστικοί κίνδυνοι (cumulative hazards) για τους δύο τύπους θεραπείας



Συντομογραφίες: EVAR (endovascular aortic repair): ενδαγγειακή αποκατάσταση αορτής, OSR (open surgical repair): ανοιχτή χειρουργική αποκατάσταση

Εικόνα 6. Kernel-ομαλοποιημένες καμπύλες της συνάρτησης του στιγμιαίου κινδύνου (kernel-smoothed hazard function curve) για θάνατο με τα 95% όρια αξιοπιστίας για τους δύο τύπους θεραπείας



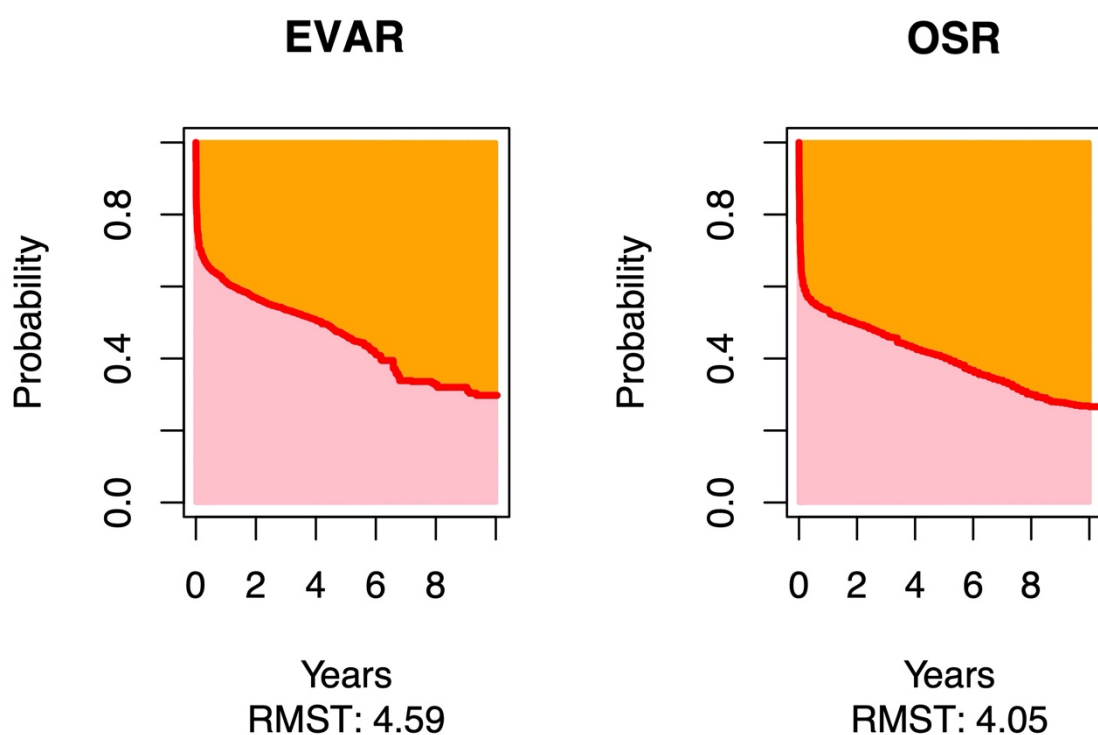
Συνοτομογραφίες: EVAR (endovascular aortic repair): ενδαγγειακή αποκατάσταση αορτής, OSR (open surgical repair): ανοιχτή χειρουργική αποκατάσταση

Αποτελέσματα της ανάλυσης με RMST

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης RMST, σε διαφορετικά χρονικά σημεία από το 1ο έως το 10ο έτος μετά την παρέμβαση ($t_1 = 1$ έτος έως $t_{10} = 10$ έτη) παρουσιάστηκαν στον **Πίνακα 3**. Το 5ετές RMST για το EVAR ήταν 2,81 (95% CI: 2,74 - 2,88) έτη, σε σύγκριση με 2,43 (95% CI: 2,38 - 2,49) έτη για OSR, ενώ η διαφορά RMST ήταν 0,38 (95% CI: 0,29 - 0,47; $p < 0,001$) έτη που συνεπάγεται 0,38 έτη όφελος επιβίωσης στην 5ετία μετά από EVAR. Μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης, το RMST για EVAR ήταν 4,59 (95% CI: 4,44 - 4,74) έτη, σε σύγκριση με 4,05 (95% CI: 3,94 - 4,16) έτη, ενώ η διαφορά RMST ήταν 0,54 (95% CI:

0,35 - 0,73; $p < 0,001$) έτη που «κερδήθηκαν» με EVAR, υποδηλώνοντας παράταση κατά 0,54 έτη (6,5 μήνες) στην επιβίωση στους ασθενείς που έλαβαν EVAR, σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν OSR (Σχήμα 7)

Εικόνα 7. Γραφική απεικόνιση των καμπυλών επιβίωσης και αποτέλεσμα της ανάλυσης με RMST για τους δύο τύπους θεραπείας



Συνοτομογραφίες: EVAR (endovascular aortic repair): ενδαγγειακή αποκατάσταση αορτής, OSR (open surgical repair): ανοιχτή χειρουργική αποκατάσταση

Πίνακας 3. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης με RMST, σε διαφορετικά χρονικά σημεία από το 1ο έως το 10ο έτος μετά την παρέμβαση

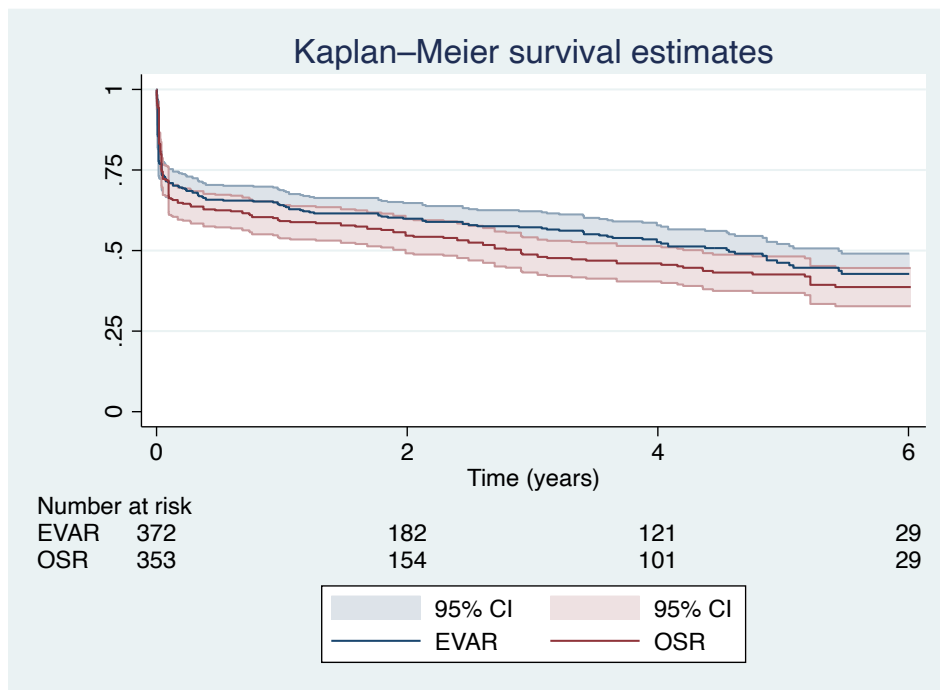
| Χρόνος (έτη) | Παρέμβαση | RMST | 95% LCI | 95%UCI | Διαφορά RMST (EVAR-OSR) | 95% LCI | 95%UCI |
|--------------|-----------|-------|---------|--------|-------------------------|---------|--------|
| 10 | OSR | 4.047 | 3.937 | 4.156 | 0.543 | 0.354 | 0.731 |
| | EVAR | 4.589 | 4.435 | 4.743 | | | |
| 9 | OSR | 3.775 | 3.676 | 3.873 | 0.514 | 0.349 | 0.679 |
| | EVAR | 4.288 | 4.156 | 4.421 | | | |
| 8 | OSR | 3.487 | 3.399 | 3.575 | 0.481 | 0.338 | 0.625 |
| | EVAR | 3.968 | 3.854 | 4.082 | | | |
| 7 | OSR | 3.168 | 3.091 | 3.245 | 0.464 | 0.34 | 0.588 |
| | EVAR | 3.632 | 3.535 | 3.73 | | | |
| 6 | OSR | 2.817 | 2.751 | 2.884 | 0.436 | 0.331 | 0.542 |
| | EVAR | 3.254 | 3.171 | 3.336 | | | |
| 5 | OSR | 2.433 | 2.377 | 2.488 | 0.38 | 0.292 | 0.467 |
| | EVAR | 2.812 | 2.744 | 2.88 | | | |
| 4 | OSR | 2.017 | 1.973 | 2.061 | 0.309 | 0.239 | 0.379 |
| | EVAR | 2.326 | 2.272 | 2.38 | | | |
| 3 | OSR | 1.571 | 1.537 | 1.604 | 0.234 | 0.182 | 0.285 |
| | EVAR | 1.804 | 1.765 | 1.844 | | | |
| 2 | OSR | 1.089 | 1.067 | 1.111 | 0.165 | 0.131 | 0.199 |
| | EVAR | 1.254 | 1.228 | 1.279 | | | |
| 1 | OSR | 0.576 | 0.565 | 0.587 | 0.088 | 0.071 | 0.105 |
| | EVAR | 0.664 | 0.651 | 0.677 | | | |

Συντομογραφίες: EVAR (endovascular aortic repair): ενδαγγειακή αποκατάσταση αορτής, LCI (lower confidence interval): κατώτερο όριο αξιοπιστίας OSR (open surgical repair): ανοιχτή χειρουργική αποκατάσταση, RMST (restricted mean survival time): περιορισμένος μέσος χρόνος επιβίωσης, OSR (open surgical repair): ανοιχτή χειρουργική αποκατάσταση, UCI (upper confidence interval): ανώτερο όριο αξιοπιστίας

Ανάλυση ευαισθησίας (*sensitivity analysis*) με τη συμμετοχή μόνο των τυχαιοποιημένων μελετών

Οι συναρτήσεις επιβίωσης KM μόνο για τους ασθενείς που συμμετείχαν στα τρία RCT ανά τύπο θεραπείας απεικονίστηκαν στο **Σχήμα 8**. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ήταν 4,57 (95% CI: 3,41 - 5,44) έτη για EVAR και 2,91 (95% CI: 1,99 - 4,36) για OSR. Το ποσοστό επιβίωσης μετά το EVAR ήταν 64,1% (95% CI: 59,0 - 68,8) στο 1ο έτος, 46,2% (95% CI: 40,2 - 52,0) μετά από 5 χρόνια και 42,8% (95% CI: 36,3 - 49,1) μετά από 6 χρόνια, τα οποία αποτελούν και το τέλος της χρονική περιόδου παρακολούθησης για τις RCT. Η αντίστοιχη επιβίωση μετά το OSR ήταν 59,2% (95% CI: 53,9 - 64,1) στο 1ο έτος, 42,6% (95% CI: 36,9 - 48,2) μετά από 5 χρόνια και 38,7% (95% CI: 32,7 - 44,6) στο τέλος παρακολούθησης. Ο έλεγχος της προϋπόθεσης των αναλογικών κινδύνων δεν έδειξε παραβίαση (Global test $\chi^2 = 0,01$, $p = 0,98$). Η Cox μοντελοποίηση των αναλογικών κινδύνων (*Cox proportional hazards modelling*) αποκάλυψε ότι ο τύπος θεραπείας δεν ήταν στατιστικά σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (HR: 1,12, 95% CI: 0,91 - 1,37, $p = 0,29$). Το 6ετές RMST για EVAR ήταν 3,36 (95% CI: 3,08 - 3,64) έτη, σε σύγκριση με 3,05 (95% CI: 2,76 - 3,34) έτη για OSR, ενώ η διαφορά RMST δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,13$).

Σχήμα 8. Οι συναρτήσεις επιβίωσης Kaplan-Meier μόνο για τους ασθενείς που συμμετείχαν στις τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες ανά τύπο θεραπείας



Συνοτομογραφίες: EVAR (endovascular aortic repair): ενδαγγειακή αποκατάσταση αορτής, OSR (open surgical repair): ανοιχτή χειρουργική αποκατάσταση

Συζήτηση

Η παρούσα μετα-ανάλυση IPD ανέλυσε και ενσωμάτωσε 21 πρωτογενείς μελέτες, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από δώδεκα χιλιάδων ασθενών με ρήξη ανευρύσματος κοιλιακής αορτής, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με ανοιχτή ή ενδαγγειακή επέμβαση. Υπολογίστηκε ότι η επιβίωση ήταν 61% έναντι 53% μετά το πρώτο έτος από EVAR και OSR, αντίστοιχα. Η μακροχρόνια επιβίωση ήταν μεγαλύτερη μετά από EVAR, αν και η διαφορά ήταν χαμηλότερη, με 30% έναντι 27%, μεταξύ των δύο επιλογών θεραπείας, αντίστοιχα. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι το EVAR παρουσίασε αυξημένη τάση για θνησιμότητα “*force of mortality*” από το 4ο μέχρι το 7ο έτος, με μέγιστο τα 6 χρόνια μετά την επέμβαση. Συνολικά, υπολογίστηκε κέρδος 6,5 μηνών στην επιβίωση σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με EVAR, σε σύγκριση με τους ασθενείς που χειρουργήθηκαν ανοιχτά στο τέλος της 10 ετούς παρακολούθησης, υποδεικνύοντας το συνολικά ευνοϊκότερο αποτέλεσμα της ενδαγγειακής θεραπείας. Αντίθετα, όταν αναλύθηκαν αποκλειστικά τα δεδομένα από τους ασθενείς των τριών δημοσιευμένων RCT, αν και τα ποσοστά επιβίωσης ήταν συγκρίσιμα με αυτά που υπολογίστηκαν από όλες τις πρωτογενείς μελέτες, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ EVAR και OSR.

Η μελέτη αυτή τεκμηριώνει μια ευεργετική πρώιμη, μεσο- και μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα σε μια περίοδο παρακολούθησης 10 ετών της ενδαγγειακής σε σύγκριση με την ανοιχτή επιδιόρθωση της κοιλιακής αορτής για τους ασθενείς που παρουσίασαν ρήξη κοιλιακού ανευρύσματος. Υπήρχε μόνο ένα χρονικό σημείο, στο 7ο έτος παρακολούθησης, όταν το EVAR δεν παρουσίασε όφελος ως προς τη θνησιμότητα σε σύγκριση με την ανοιχτή επέμβαση. Πιθανοί λόγοι της μειωμένης θνησιμότητας μετά από EVAR σε σχέση με OSR μπορεί να περιλαμβάνουν τη λιγότερο επεμβατική προσέγγιση της ενδαγγειακής αντιμετώπισης, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί υπό τοπική αναισθησία,

παρέχοντας λιγότερες αιμοδυναμικές διακυμάνσεις καθ' όλη τη διάρκεια της επέμβασης. Επιπλέον, το OSR έχει συνδεθεί με πιθανή ανάγκη για υψηλό αορτικό αποκλεισμό άνωθεν των νεφρικών αρτηριών που έχει συσχετιστεί με παρατεταμένη παραμονή στη ΜΕΘ (Μονάδα Εντατικής Θεραπείας), καθώς και περισσότερες μείζονες επιπλοκές (5). Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι τα αποτελέσματα υπέρ του EVAR ενδέχεται να ήταν μεροληπτικά. Η ανατομική καταλληλότητα είναι ένας ισχυρός καθοριστικός παράγοντας που σχετίζεται με την καλύτερη επιβίωση (40). Στους ασθενείς με ακατάλληλη ανατομία, που οφείλεται κυρίως σε ανεπαρκές μήκος και διάμετρο του υπονεφρικού αυχένα και ανευρυσματικές, στενωτικές λαγόνιες αρτηρίες (6), προσφέρεται συχνά η ανοιχτή εναλλακτική χειρουργική αντιμετώπιση, που είναι πιο «βαριά» επέμβαση, περισσότερο απαιτητική τεχνικά και με περισσότερες πιθανότητες για επιπλοκές. Επιπλέον, οι αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς αντιμετωπίζονται συνήθως με την ανοιχτή χειρουργική τεχνική, καθώς δεν υπάρχει αρκετός χρόνος για επαρκή και ενδεδειγμένη εξέταση των απεικονιστικών τεχνικών και χρόνος για λεπτομερή σχεδιασμό σύνθετης ενδοαγγειακής επέμβασης.

Μια παλαιότερη μετα-ανάλυση IPD που δημοσιεύθηκε στο *British Journal of Surgery* διαπίστωσε παρόμοια επιβίωση για το EVAR έναντι του OSR μετά από 3μηνη παρακολούθηση των ασθενών που είχαν υποστεί ρήξη κοιλιακής αορτής (41). Η ομάδα «*Ruptured Aneurysm Trialists*» επέκτεινε αυτήν την ανάλυση σε δεδομένα παρακολούθησης 1 έτους και στις τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες και βρήκε μια σταθερή, αλλά μη στατιστικά σημαντική τάση για μικρότερη θνησιμότητα στο EVAR (42). Η δευτερεύουσα ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο αυτής της πτυχιακής εργασίας, χρησιμοποίησε δεδομένα από τις τυχαιοποιημένες μελέτες έως και 6 χρόνια μετά το αρχικό συμβάν της ρήξης της αορτής και συνεπώς είχε το πλεονέκτημα ότι επεκτείνει σημαντικά την πρωτογενή ανάλυση των μακροπρόθεσμων δεδομένων που υπήρχαν μέχρι τώρα δημοσιευμένα. Αντιθέτως, η υπεροχή

στη μακροχρόνια επιβίωση μετά την ενδαγγειακή παρέμβαση, που βρέθηκε στην παρούσα εργασία με την αρχική ανάλυση των δεδομένων από όλες τις πρωτογενείς μελέτες, δεν επιβεβαιώθηκε από την ανάλυση ευαισθησίας, στην οποία αναλύθηκαν μόνο οι τρεις δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (4-6). Αυτό μπορεί να οφείλεται στο μικρό αριθμό τυχαιοποιημένων ασθενών, που ήταν 725, σε σύγκριση με τους 12000 ασθενείς όλων των επιλέξιμων μελετών. Ωστόσο, ο ρόλος της πιθανής ανεπάρκειας του δείγματος της υπο-ανάλυσης δεν πρέπει να υπερεκτιμάται. Δεδομένα από την Ολλανδική μελέτη AJAX (38) έδειξαν παρόμοια ποσοστά επιβίωσης για EVAR και OSR (36% έναντι 38%) πέντε χρόνια μετά την αρχική επέμβαση. Σε συμφωνία με αυτό το εύρημα, η μελέτη UK IMPROVE ανέφερε επίσης ότι δεν υπήρχε σαφής διαφορά στη θνησιμότητα μετά από επτά χρόνια μεταξύ των δύο παρεμβάσεων (HR: 0,86, 95% CI: 0,68-1,08), ενώ η μελέτη ECAR (4) κατέγραψε παρόμοια επιβίωση μετά από 1 έτος (30% έναντι 35%, αντίστοιχα). Οι συγγραφείς των παραπάνω μελετών έχουν καταγράψει χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας μετά από ανοιχτή επέμβαση σε RCTs, σε σύγκριση με τα ποσοστά που αναφέρθηκαν από μελέτες τύπου κοόρτης (*cohort trials*) και αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει την ισοδυναμία επιβίωσης που παρατηρήθηκαν στην παρούσα μελέτη μεταξύ EVAR και OSR σε τυχαιοποιημένους ασθενείς και όχι σε όλους τους ασθενείς της μετα-ανάλυσης. Η βελτιστοποίηση των συνολικών υπηρεσιών υγείας, η προεγχειρητική απεικόνιση με αξονική αγγειογραφία (CTA) και η παραπομπή των σύνθετων περιπτώσεων σε κέντρα αναφοράς για την πάθηση έχουν αναφερθεί ως σημαντικοί παράγοντες των βελτιωμένων αποτελεσμάτων στις RCTs (6), γεγονός που μπορεί να υποστηριχθεί και από την παρούσα μελέτη, αφού ανιχνεύθηκε μια βελτίωση του διάμεσου χρόνου επιβίωσης μετά από OSR από 1,9 έτη όταν συμπεριλήφθηκαν όλες οι μελέτες σε 2,9 έτη όταν συμπεριλήφθηκαν μόνο οι RCT.

Παρόλο που οι τυχαιοποιημένες μελέτες απέτυχαν να δείξουν την υπεροχή του EVAR μακροπρόθεσμα, η συγκεντρωτική IPD που πραγματοποιήθηκε, που προήλθε από ένα πιο «ρεαλιστικό περιβάλλον καθημερινής χειρουργικής πρακτικής», έδειξε σημαντική αύξηση 6,5 μηνών στο μακροπρόθεσμο προσδόκιμο ζωής σε ασθενείς που έλαβαν EVAR, σε σύγκριση σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με OSR. Η αξία των RMST είναι πολύ σημαντική στην κλινική πράξη. Πρώτον, γιατί είναι ένα πολύ περιεκτικό μέτρο του κέρδους ζωής, το οποίο μπορεί εύκολα να γίνει κατανοητό από τον ασθενή κατά τη λήψη κοινών αποφάσεων (*shared decision making*). Επιπλέον, παραμένει έγκυρο και ερμηνεύσιμο ακόμη και όταν παραβιάζεται η παραδοχή των αναλογικών κινδύνων στις αναλύσεις επιβίωσης, όπως στη συνολική ανάλυση αυτής της εργασίας. Επιπλέον, βασίζεται στους χρόνους έκθεσης (*exposure time*) όλων των ασθενών, σε σύγκριση με τον HR, ο οποίος εξαρτάται από τον αριθμό των συμβάντων (*number of events*) (43). Η χρήση των RMST στη μελέτη αυτή έδειξε ότι η ευεργετική επίδραση του EVAR ήταν επίσης σημαντική τόσο για βραχυπρόθεσμη όσο και για τη μεσοπρόθεσμη περίοδο. Παρατηρήθηκε μια αύξηση κατά 1 μήνα στο προσδόκιμο ζωής στο τέλος του 1ου έτους (διαφορά RMST μεταξύ EVAR και OSR: 0,088 έτη), η οποία αυξήθηκε σε 4,6 μήνες στα 5 χρόνια (διαφορά RMST: 0,38 έτη). Αυτά τα στοιχεία μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τους κλινικούς ιατρούς για να βοηθήσουν τους ασθενείς να κατανοήσουν καλύτερα τις θεραπευτικές προσεγγίσεις πάθησης της ρήξης κοιλιακής αορτής.

Η παρούσα μετα-ανάλυση IPD είναι σύμφωνη με άλλες σύγχρονες ανασκοπήσεις που βρήκαν σημαντικά χαμηλότερο περιεγχειρητικό κίνδυνο (3) και συνολική θνησιμότητα για όλες τις αιτίες (HR: 0,79, 95% CI: 0,73 - 0,86) υπέρ της ενδαγγειακή αντιμετώπισης (8). Ωστόσο, η ορθότητα των αποτελεσμάτων των διαφόρων δημοσιευμένων μετα-αναλύσεων μπορεί να περιορίζεται από τη σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών και παρ'όλο που

η μετα-παλινδρόμηση που χρησιμοποιείται είναι συχνά επιβοηθητική, δεν μπορεί να εξηγήσει πλήρως τις αιτίες της παρατηρούμενης διαφοράς. Το μεγάλο πλεονέκτημα της παρούσας μελέτης είναι ότι χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία IPD, η οποία σήμερα θεωρείται ως το πρότυπο τεχνικής στην ανάλυση και στη σύνθεση δεδομένων από πρωτογενείς μελέτες, προκειμένου να ληφθούν τα πλήρη δεδομένα παρακολούθησης για μεγάλο αριθμό ασθενών. Είναι ενδιαφέρον ότι, όταν αναλύθηκαν στην παρούσα μελέτη δεδομένα επιβίωσης από μεμονωμένους ασθενείς, παρατηρήθηκε μια παραβίαση στην παραδοχή των αναλογικών κινδύνων στις καμπύλες επιβίωσης, η οποία αν δεν είχε μελετηθεί, μπορεί να είχε οδηγήσει σε παραπλανητικές συνολικές εκτιμήσεις των HR. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την αλλαγή στην καμπύλη που απεικονίζει τον στιγμιαίο κίνδυνο για θάνατο κατά τη διάρκεια του 4ου έως 8ου έτους μετά το EVAR. Καταγράφηκε μια απότομη αύξηση του κινδύνου στο πρώτο μισό αυτής της περιόδου και μετά απότομη μείωση. Ενδέχεται να αποδώσουμε αυτό το μοτίβο σε αυξημένα ποσοστά επανεπεμβάσεων κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Η μελέτη των Choi et.al. π.χ. (24) κατέγραψε επίσης ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό όψιμης επανεπέμβασης για το EVAR μετά από διάμεση παρακολούθηση 54 μηνών, σε σύγκριση με το OSR, κυρίως λόγω της ανάγκης για πρόσθετες ενδαγγειακές παρεμβάσεις λόγω ενδοδιαφυγής (*endoleak*) ή ανοιχτής μετατροπής (*open conversion*). Η μελέτη των Guo et.al. (28) παρατήρησε επίσης υψηλό ποσοστό ενδοδιαφυγής και επεσήμανε ότι τα υψηλότερα ποσοστά καθυστερημένης επανεπέμβασης μετά το EVAR μπορεί να έχουν επηρεαστεί από μια όχι πολύ λεπτομερή και σχολαστική επιλογή ενδομοσχεύματος, καθώς χρησιμοποιήθηκε μόνο ψηφιακή αγγειογραφία κατά τη διάρκεια της επέμβασης και όχι αναλυτική προεγχειρητική CTA για σχεδιασμό σε ασταθείς ασθενείς. Είναι πιθανό ότι αυτή η σημαντική αλλαγή στο πρότυπο επιβίωσης που καταγράφηκε στην παρούσα μελέτη προσθέτει σημαντικά στοιχεία και ενεργεί συμπληρωματικά σε προηγούμενες μελέτες και ανασκοπήσεις.

Περιορισμοί της μελέτης

Η μελέτη αυτή έχει περιορισμούς που πρέπει να αναφερθούν. Η παρούσα ανάλυση δεν μελέτησε δευτερογενή καταληκτικά σημεία που θα μπορούσαν ενδεχομένως να λειτουργήσουν ως παράγοντες που ερμηνεύουν επιπρόσθετα το μακροπρόθεσμο όφελος επιβίωσης μετά από παρέμβαση EVAR και OSR, γιατί δεν υπήρχαν αναλυτικές καμπύλες στις πρωτογενείς μελέτες. Εκτός από την ανατομική καταλληλότητα, επίσης η αιμοδυναμική αστάθεια και οι μειωμένες βιολογικές εφεδρείες του ασθενή θα μπορούσαν να έχουν ωθήσει τους θεράποντες ιατρούς να αντιμετωπίσουν τους ασθενείς με την μία ή την άλλη τεχνική (σφάλμα επιλογής; *selection bias*). Επιπλέον, πρέπει να αναφερθεί η επίδραση των διαφορών στη συμμόρφωση των ασθενών που υποβάλλονται σε EVAR σε σύγκριση με εκείνους που υποβάλλονται σε ανοιχτή επιδιόρθωση. Οι ασθενείς με EVAR απαιτούν ένα ειδικό πρωτόκολλο παρακολούθησης απεικόνισης, ενώ το πρωτόκολλο παρακολούθησης μετά από ανοιχτή επισκευή δεν είναι τόσο αυστηρό. Το γεγονός αυτό μπορεί να έχει επηρεάσει την παρατηρούμενη διαφορά στη μακροχρόνια επιβίωση μεταξύ των δύο τεχνικών.

Συμπεράσματα

Η μελέτη αυτή τεκμηρίωσε μια ευεργετική πρόωμη, μεσο- και μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της ενδαγγειακής αποκατάστασης της αορτής σε σύγκριση με την ανοιχτή επιδιόρθωση για ένα μεγάλο αριθμό ασθενών που εμφάνισαν ρήξη κοιλιακού ανευρύσματος κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης 10 ετών. Το όφελος επιβίωσης του EVAR σε σύγκριση με την ανοιχτή αντιμετώπιση στο 1ο έτος παρακολούθησης ήταν 7,8%, μειώθηκε σε 6,1% υπέρ του EVAR μετά από 5 χρόνια, εξισορρόπησε στα 7 χρόνια και πάλι αυξήθηκε σε 3,2% στα 10 χρόνια υπέρ του EVAR. Συνολικά, το εκτιμώμενο συνολικό κέρδος των 6,5 μηνών στην επιβίωση των ασθενών που

αντιμετωπίστηκαν με EVAR, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν OSR στο τέλος της 10ετούς παρακολούθησης, κατέδειξε το συνολικό ευνοϊκό αποτέλεσμα της ενδαγγειακής θεραπείας. Η υιοθέτηση μιας στρατηγικής όπου ο ασθενής θα αντιμετωπίζεται με EVAR «*EVAR first*», δεδομένης της ανατομικής καταλληλότητας και της προσεκτικής παρακολούθησης κατά τη διάρκεια του 4ου-6ου έτους μετά την ενδαγγειακή επέμβαση μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα για τους ασθενείς με κοιλιακό ανεύρυσμα που παρουσιάζουν ρήξη.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzeele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(1):8-93.
2. Li B, Khan S, Salata K, Hussain MA, de Mestral C, Greco E, et al. A systematic review and meta-analysis of the long-term outcomes of endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2019;70(3):954-69 e30.
3. Kontopodis N, Galanakis N, Antoniou SA, Tsetis D, Ioannou CV, Veith FJ, et al. Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis of Outcomes of Endovascular and Open Repair for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(3):399-410.
4. Desgranges P, Kobeiter H, Katsahian S, Bouffi M, Gouny P, Favre JP, et al. Editor's Choice - ECAR (Endovasculaire ou Chirurgie dans les Aneurysmes aorto-iliaques Rompus): A French Randomized Controlled Trial of Endovascular Versus Open Surgical Repair of Ruptured Aorto-iliac Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(3):303-10.

5. Investigators IT. Comparative clinical effectiveness and cost effectiveness of endovascular strategy v open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm: three year results of the IMPROVE randomised trial. *BMJ*. 2017;359:j4859.
6. Reimerink JJ, Hoornweg LL, Vahl AC, Wisselink W, van den Broek TA, Legemate DA, et al. Endovascular repair versus open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms: a multicenter randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2013;258(2):248-56.
7. Antoniou GA, Antoniou SA, Torella F. Editor's Choice - Endovascular vs. Open Repair for Abdominal Aortic Aneurysm: Systematic Review and Meta-analysis of Updated Peri-operative and Long Term Data of Randomised Controlled Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020;59(3):385-97.
8. Kontopodis N, Galanakis N, Ioannou CV, Tsetis D, Becquemin JP, Antoniou GA. Time-to-event data meta-analysis of late outcomes of endovascular versus open repair for ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2021.
9. van Walraven C. Individual patient meta-analysis--rewards and challenges. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(3):235-7.
10. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:9.
11. Kaplan E, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958;53(282):457-81.
12. Freidlin B, Korn EL. Methods for Accommodating Nonproportional Hazards in Clinical Trials: Ready for the Primary Analysis? *J Clin Oncol*. 2019;37(35):3455-9.
13. Wei Y, Royston P, Tierney JF, Parmar MK. Meta-analysis of time-to-event outcomes from randomized trials using restricted mean survival time: application to individual participant data. *Stat Med*. 2015;34(21):2881-98.

14. Petit C, Blanchard P, Pignon JP, Lueza B. Individual patient data network meta-analysis using either restricted mean survival time difference or hazard ratios: is there a difference? A case study on locoregionally advanced nasopharyngeal carcinomas. *Syst Rev*. 2019;8(1):96.
15. Ambler GK, Twine CP, Shak J, Rollins KE, Varty K, Coughlin PA, et al. Survival following ruptured abdominal aortic aneurysm before and during the IMPROVE Trial: a single-centre series. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;47(4):388-93.
16. Edwards ST, Schermerhorn ML, O'Malley AJ, Bensley RP, Hurks R, Cotterill P, et al. Comparative effectiveness of endovascular versus open repair of ruptured abdominal aortic aneurysm in the Medicare population. *J Vasc Surg*. 2014;59(3):575-82.
17. Egorova NN, Vouyouka AG, McKinsey JF, Faries PL, Kent KC, Moskowitz AJ, et al. Effect of gender on long-term survival after abdominal aortic aneurysm repair based on results from the Medicare national database. *J Vasc Surg*. 2011;54(1):1-12 e6; discussion 1-2.
18. Rollins KE, Shak J, Ambler GK, Tang TY, Hayes PD, Boyle JR. Mid-term cost-effectiveness analysis of open and endovascular repair for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2014;101(3):225-31.
19. Varkevisser RRB, Swerdlow NJ, de Guerre L, Dansey K, Stangenberg L, Giles KA, et al. Five-year survival following endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms is improving. *J Vasc Surg*. 2020;72(1):105-13 e4.
20. Wang LJ, Locham S, Al-Nouri O, Eagleton MJ, Clouse WD, Malas MB. Endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysm is superior to open repair: Propensity-matched analysis in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg*. 2020;72(2):498-507.
21. Acosta S, Lindblad B, Zdanowski Z. Predictors for outcome after open and endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(3):277-84.

22. Behrendt CA, Kolbel T, Larena-Avellaneda A, Heidemann F, Veliqi E, Riess HC, et al. Ten Years of Urgent Care of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms in a High-Volume-Center. *Ann Vasc Surg.* 2020;64:88-98.
23. Canning P, Tawfick W, Kamel K, Hynes N, Sultan S. Q-TWiST and Cost-Effectiveness Analysis of Endovascular versus Open Repair for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms in a High Deliberate Practice Volume Center. *Ann Vasc Surg.* 2019;56:163-74.
24. Choi K, Han Y, Ko GY, Cho YP, Kwon TW. Early and Late Outcomes of Endovascular Aortic Aneurysm Repair versus Open Surgical Repair of an Abdominal Aortic Aneurysm: A Single-Center Study. *Ann Vasc Surg.* 2018;51:187-91.
25. D'Oria M, Hanson KT, Shermerhorn M, Bower TC, Mendes BC, Shuja F, et al. Editor's Choice - Short Term and Long Term Outcomes After Endovascular or Open Repair for Ruptured Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysms in the Vascular Quality Initiative. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(5):703-16.
26. Egorova N, Giacobelli J, Greco G, Gelijns A, Kent CK, McKinsey JF. National outcomes for the treatment of ruptured abdominal aortic aneurysm: comparison of open versus endovascular repairs. *J Vasc Surg.* 2008;48(5):1092-100, 100 e1-2.
27. Eilenberg W, Schwarz M, Schoder M, Klinger M, Kinstner C, Nanobachvili J, et al. Inverse probability of treatment analysis of open vs endovascular repair in ruptured infrarenal aortic aneurysm - Cohort study. *Int J Surg.* 2020;80:218-24.
28. Guo B, Dong Z, Fu W, Guo D, Xu X, Chen B, et al. Endovascular Versus Open Repair for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms in a Chinese Population. *Ann Vasc Surg.* 2016;36:74-84.
29. Mehta M, Byrne J, Darling RC, 3rd, Paty PS, Roddy SP, Kreienberg PB, et al. Endovascular repair of ruptured infrarenal abdominal aortic aneurysm is associated with lower

30-day mortality and better 5-year survival rates than open surgical repair. *J Vasc Surg.* 2013;57(2):368-75.

30. Nedeau AE, Pomposelli FB, Hamdan AD, Wyers MC, Hsu R, Sachs T, et al. Endovascular vs open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2012;56(1):15-20.

31. Noorani A, Page A, Walsh SR, Varty K, Hayes PD, Boyle JR. Mid-term outcomes following emergency endovascular aortic aneurysm repair for ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43(4):382-5.

32. Salata K, Hussain MA, de Mestral C, Greco E, Awartani H, Aljabri BA, et al. Population-based long-term outcomes of open versus endovascular aortic repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2020;71(6):1867-78 e8.

33. Saqib N, Park SC, Park T, Rhee RY, Chaer RA, Makaroun MS, et al. Endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysm does not confer survival benefits over open repair. *J Vasc Surg.* 2012;56(3):614-9.

34. Sarac TP, Bannazadeh M, Rowan AF, Bena J, Srivastava S, Eagleton M, et al. Comparative predictors of mortality for endovascular and open repair of ruptured infrarenal abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 2011;25(4):461-8.

35. Ullery BW, Tran K, Chandra V, Mell MW, Harris EJ, Dalman RL, et al. Association of an Endovascular-First Protocol for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms With Survival and Discharge Disposition. *JAMA Surg.* 2015;150(11):1058-65.

36. von Meijenfildt GC, Ultee KH, Eefting D, Hoeks SE, ten Raa S, Rouwet EV, et al. Differences in mortality, risk factors, and complications after open and endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47(5):479-86.

37. Wallace GA, Starnes BW, Hatsukami TS, Quiroga E, Tang GL, Kohler TR, et al. Favorable discharge disposition and survival after successful endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2013;57(6):1495-502.
38. van Beek SC, Vahl A, Wisselink W, Reekers JA, Legemate DA, Balm R, et al. Midterm Re-interventions and Survival After Endovascular Versus Open Repair for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;49(6):661-8.
39. Hinchliffe RJ, Bruijstens L, MacSweeney ST, Braithwaite BD. A randomised trial of endovascular and open surgery for ruptured abdominal aortic aneurysm - results of a pilot study and lessons learned for future studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;32(5):506-13; discussion 14-5.
40. Spanos K, Saleptsis V, Karathanos C, Makris D, Stamoulis K, Giannoukas AD. Transition from Open Surgery to Endovascular Treatment of Abdominal Aortic Aneurysm Rupture. *Ann Vasc Surg.* 2016;36:85-91.
41. Sweeting MJ, Balm R, Desgranges P, Ulug P, Powell JT, Ruptured Aneurysm T. Individual-patient meta-analysis of three randomized trials comparing endovascular versus open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2015;102(10):1229-39.
42. Sweeting MJ, Ulug P, Powell JT, Desgranges P, Balm R, Ruptured Aneurysm T. Ruptured Aneurysm Trials: The Importance of Longer-term Outcomes and Meta-analysis for 1-year Mortality. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(3):297-302.
43. Kim DH, Uno H, Wei LJ. Restricted Mean Survival Time as a Measure to Interpret Clinical Trial Results. *JAMA Cardiol.* 2017;2(11):1179-80.