



ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ

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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

***"Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ
ΜΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΝΙΣΧΥΤΩΝ ΗΧΟΓΕΝΕΙΑΣ (CEUS)
ΣΤΗΝ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΙΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΑ
ΑΠΟ ΕΝΔΟΑΥΛΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΩΝ
ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΟΡΤΗΣ."***

υπό

ΚΑΠΕΤΑΝΙΟΥ Μ. ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ

Ιατρού

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. **Αντωνίου Γεώργιος**, NHS Consultant Vascular Surgeon, Royal Liverpool University Hospital, U.K
2. **Ματσάγκας Μιλτιάδης**, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Ρούσας Νικόλαος**, Αγγειοχειρουργός, Επιμελητής Β', Π.Γ.Ν.Λάρισας

EYXAPIΣΤΙΕΣ

1. **Professor Richard G McWilliams**, Consultant Vascular and Interventional Radiologist, Royal Liverpool University Hospital (quality assurance)
2. **Dimitrios Mavridis**, Department of Primary Education, School of Education, University of Ioannina, Ioannina, Greece, Centre de Recherche Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS-UMR1153), Inserm / Université Paris Descartes, Paris, France (statistical analysis)

Περίληψη

Η μακροχρόνια παρακολούθηση μετά από ενδοαυλική αποκατάσταση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής (ΑΚΑ) είναι επιβεβλημένη καθώς μπορεί να αναγνωρίσει επιπλοκές σχετιζόμενες με το ενδομόσχευμα, που θα μπορούσαν να απειλήσουν τη ζωή του ασθενούς οδηγώντας σε ρήξη του ανευρύσματος. Η αξονική τομογραφία με χρήση σκιαστικού είναι η εξέταση επιλογής για την μετεγχειρητική παρακολούθηση αλλά έχει ορισμένα μειονεκτήματα όπως χρήση νεφροτοξικού σκιαγραφικού μέσου και έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Γι' αυτό τον λόγο διάφορες άλλες απεικονιστικές εξετάσεις έχουν προταθεί για την μετεγχειρητική παρακολούθηση αυτών των ασθενών όπως η έγχωμη Doppler υπερηχογραφία με ή χωρίς τη χρήση ενισχυτών ηχογένειας (CEUS) και η μαγνητική τομογραφία. Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης είναι η εκτίμηση της διαγνωστικής ακρίβειας της CEUS χρησιμοποιώντας την αξονική αγγειογραφία ως μέθοδο αναφοράς.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε έρευνα σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (Medline, Cochrane Library), με χρονικό περιορισμό από το 1994 έως τον Απρίλιο 2017 και ανακτήθηκαν μελέτες που συνέκριναν την CEUS με την αξονική αγγειογραφία για την ανεύρεση όλων των τύπων ενδοδιαφυγών. Το εργαλείο QUADAS-2 χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της μεθοδολογικής ποιότητας ενώ η μετά-ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ειδικού στατιστικού προγράμματος H/Y (STATA v.14) και με τη χρήση ειδικού στατιστικού μοντέλου (“mixed-effects logistic regression model”).

Αποτελέσματα: 26 μελέτες με 2.217 ασθενείς (2.638 ζεύγη εξετάσεων) συνέκριναν την CEUS με την αξονική αγγειογραφία. Η συνολική ευαισθησία της CEUS για τη διάγνωση όλων των τύπων ενδοδιαφυγών ήταν 0.94 (95% CI 0.89-0.97) και η συνολική ειδικότητα 0.93 (95% CI 0.89-0.97). Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη hsROC curve ήταν 0.98 (0.93-0.99). Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν στατιστικά σημαντική (I^2 0.94, $p < 0.001$).

Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η CEUS έχει μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα για την διάγνωση όλων των τύπων ενδοδιαφυγών σε σύγκριση με την αξονική αγγειογραφία και αποτελεί πολύτιμο εργαλείο στην μετεγχειρητική

παρακολούθηση μετά από ενδοαυλική αποκατάσταση ανευρυσμάτων κοιλιακής
αορτής.

Abstract

Background: Life-long follow up after endovascular repair of an abdominal aortic aneurysm is mandatory and may identify graft related complications which could be life threatening as they could lead to a secondary rupture. Computer tomography angiography is the gold standard for follow up surveillance but it has some drawbacks such as use of nephrotoxic contrast agents and cumulative exposure to radiation. Several other imaging modalities have been proposed for follow up after EVAR such as color Doppler ultrasound with or without the use of contrast agent and MRI. The aim of the present systematic review and meta-analysis is to assess the diagnostic accuracy of CEUS using CTA as gold standard.

Methods: An electronic database research was conducted (Medline, Cochrane Library) from 1994 to April 2017 and articles comparing CEUS vs CTA for the detection of all endoleaks after EVAR were retrieved. QUADAS-2 tool was used to assess methodological quality, and a mixed-effects logistic regression model (STATA software) was used for the quantitative analysis.

Results: Twenty-six studies in 2,217 patients (2,638 paired scans) compared CEUS with CTA. The pooled sensitivity of CEUS at detecting all type of endoleaks was 0.94 (95% CI 0.89-0.97) and the pooled specificity was 0.93 (95% CI 0.89-0.96). The area under the HSROC curve (AUROC) was 0.98 (0.93-0.99). Inconsistency among the included studies was statistically significant (I^2 0.94, $p < 0.001$).

Conclusions: This study has shown that CEUS has a high sensitivity and specificity for the detection of all endoleaks during follow up after EVAR compared with CTA.

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

- 1.1 Κατάσταση προς διάγνωση
- 1.2 Απεικονιστική μέθοδος που θα εξεταστεί
- 1.3 Άλλες απεικονιστικές μέθοδοι
- 1.4 Αιτιολόγηση εκπόνησης της συγκεκριμένης μελέτης
- 1.5 Σκοπός

Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία

- 2.1 Κριτήρια εισαγωγής μελετών-τύποι μελετών
- 2.2 Συμμετέχοντες
- 2.3 Απεικονιστικές μέθοδοι που θα αξιολογηθούν
- 2.4 Κατάσταση που πρέπει να διαγνωσθεί
- 2.5 Απεικονιστική μέθοδος αναφοράς
- 2.6 Μέθοδος διερεύνησης για την ανάκτηση μελετών
- 2.7 Ηλεκτρονική αναζήτηση
- 2.8 Επιλογή μελετών
- 2.9 Εξαγωγή πληροφοριών από τις μελέτες
- 2.10 Εκτίμηση μεθοδολογικής ποιότητας
- 2.11 Στατιστική ανάλυση και σύνθεση δεδομένων
- 2.12 Εκτίμηση ετερογένειας
- 2.13 Ανάλυση ευαισθησίας
- 2.14 Εκτίμηση σφάλματος επιλεκτικής αναφοράς

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

- 3.1 Αποτελέσματα αναζήτησης
- 3.2 Περιγραφή μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση
- 3.3 Μεθοδολογική ποιότητα συμπεριλαμβανομένων μελετών

3.4 Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης

Κεφάλαιο 4. Συζήτηση

Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα

Κεφάλαιο 6. Εικόνες και πίνακες μελέτης

Βιβλιογραφία

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Η ενδοαυλική αποκατάσταση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής (EVAR) που περιγράφηκε αρχικά από τον Parodi και συν.¹ το 1991 αποτελεί μια εναλλακτική ευρέως χρησιμοποιούμενη θεραπευτική μέθοδο σε σχέση με την ανοιχτή χειρουργική αποκατάσταση. Η EVAR περιλαμβάνει την τοποθέτηση ενός κεκαλυμμένου νάρθηκα (stent-graft) εντός του αορτικού αυλού για τον αποκλεισμό του ΑΚΑ από την συστηματική κυκλοφορία για την αποφυγή του κινδύνου της ρήξης². Συγκριτικά με την ανοιχτή αποκατάσταση η EVAR έχει μικρότερη διεγχειρητική θνησιμότητα, επιπλοκές σχετιζόμενες με την επέμβαση και διάρκεια νοσηλείας του ασθενούς³⁻⁵. Ωστόσο το συνολικό ποσοστό των επιπλοκών μετά από EVAR ανέρχεται σε 30-40% και σε αυτές περιλαμβάνονται η αύξηση της διαμέτρου του ανευρύσματος, η εμφάνιση νέου ανευρύσματος, η ενδοδιαφυγή, η μετανάστευση, γωνίωση ή θρόμβωση του κεκαλυμμένου νάρθηκα και οι επιπλοκές του χειρουργικού τραύματος². Πολλές από αυτές τις επιπλοκές είναι ασυμπτωματικές αλλά μπορεί να αποβούν θανατηφόρες καθώς μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του μεγέθους του ΑΚΑ και ρήξη. Για τον λόγο αυτό η δια βίου απεικονιστική μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών αυτών είναι επιβεβλημένη. Η αξονική αγγειογραφία (αξονική τομογραφία με χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού) παραμένει η απεικονιστική εξεταστική μέθοδος επιλογής για την εκτίμηση αυτών των επιπλοκών κατά την μετεγχειρητική περίοδο⁶. Επαναλαμβανόμενες εξετάσεις με αυτή τη μέθοδο θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας προκαλούμενης από ιονίζουσα ακτινοβολία ή να επιδεινώσουν την νεφρική λειτουργία από την επαναλαμβανόμενη χορήγηση νεφροτοξικών σκιαγραφικών μέσων αντίθεσης⁷⁻⁹. Για τον λόγο αυτό έχουν προταθεί διαφορετικές απεικονιστικές μέθοδοι στην μετεγχειρητική παρακολούθηση μετά από EVAR όπως η έγχρωμη Doppler υπερηχογραφική μέθοδος, η υπερηχογραφική μέθοδος με τη χορήγηση ενισχυτών ηχογένειας και η μαγνητική τομογραφία^{10,11}.

1.1 Κατάσταση προς διάγνωση

Η ενδοδιαφυγή μετά από EVAR είναι η κατάσταση που πρέπει να διαγνωσθεί στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Ορίζεται ως εμμένουσα αρτηριακή ροή εντός του ανευρυσματικού σάκου και εκτός του κεκαλυμμένου νάρθηκα που μπορεί να προκαλέσει αιμοδυναμικές μεταβολές του ΑΚΑ οδηγώντας σε αύξηση του μεγέθους του και τελικώς σε ρήξη¹². Είναι η πιο συχνή επιπλοκή μετά από EVAR με ποσοστό 15-45% οδηγώντας σε νέα παρέμβαση στο 8.7% εντός μιας μέσης χρονικής περιόδου 23±13 μηνών^{13,14}. Σε σχέση με τον χρόνο εμφάνισής της η ενδοδιαφυγή χαρακτηρίζεται ως πρόωμη (<30 ημέρες μετεγχειρητικά) ή καθυστερημένη (>30 ημέρες μετεγχειρητικά). Το 1998 οι White και συν.¹² ταξινόμησαν τις ενδοδιαφυγές στους ακόλουθους τύπους: Τύπος I, ενδοδιαφυγή λόγω ανεπαρκούς στεγανότητας στο εγγύς άκρο (τύπος IA) ή στο άπω άκρο (τύπος IB) του κεκαλυμμένου νάρθηκα. Τύπος II, διαφυγή λόγω βατών παράπλευρων κλάδων (οσφυϊκές, κάτω μεσεντέριος αρτηρία ή και από τις δυο). Τύπος III, ενδοδιαφυγή λόγω προβλήματος του ενδομοσχεύματος (αποσύνδεση των σκελών ή καταστροφή του υλικού του). Τύπος IV, ενδοδιαφυγή δια μέσου των πόρων του υλικού του ενδομοσχεύματος (porosity). Τύπος V, αύξηση του μεγέθους του ανευρύσματος χωρίς ανιχνεύσιμη ή με σφραγισμένη ενδοδιαφυγή (endotension). Οι ενδοδιαφυγές μπορούν να αναγνωριστούν με διάφορες απεικονιστικές μεθόδους όπως υπερηχογραφική μέθοδος, αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, κλασική αγγειογραφία ή ακόμη και απλή ακτινογραφία

(ανεύρεση έμμεσων σημείων ενδοδιαφυγής όπως μετανάστευση ή κάταγμα του μεταλλικού σκελετού ή αποσύνδεση των σκελών του ενδομοσχεύματος). Το πρωτόκολλο μετεγχειρητικής παρακολούθησης που προτείνεται από την Κοινότητα Αγγειακής Χειρουργικής (Society for Vascular Surgery, SVS) περιλαμβάνει¹⁵ : (1) Αξονική τομογραφία τον 1^ο και 12^ο μήνα μετεγχειρητικά (επίσης και τον 6^ο μήνα επί ανευρέσεως παθολογικών ευρημάτων κατά τον έλεγχο τον 1^ο μήνα). Έπειτα επί απουσίας ενδοδιαφυγής ή αύξησης του μεγέθους του ανευρύσματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί η έγχρωμη Doppler υπερηχογραφία ως εναλλακτική μέθοδος της αξονικής τομογραφίας. (2) Αρχικά η παρακολούθηση των ενδοδιαφυγών τύπου II γίνεται με αξονική τομογραφία, έπειτα αν η διάμετρος του ανευρύσματος παραμένει σταθερή ή ελαττωθεί μπορεί να χρησιμοποιηθεί για παρακολούθηση η Doppler υπερηχοτομογραφία. (3) Οποιαδήποτε νεοδιαγνωσθείσα ενδοδιαφυγή θα πρέπει να ταξινομείται και η τύπου I ή III ενδοδιαφυγές πρέπει να αντιμετωπίζονται. (4) Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία παρακολούθηση με συνδυασμό Doppler υπερηχογραφίας και αξονικής τομογραφίας χωρίς χρήση σκιαγραφικού μέσου μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά της αξονικής τομογραφίας με χρήση σκιαγραφικού μέσου. Η διάγνωση ενδοδιαφυγής τύπου I ή III επιβάλλει άμεση αντιμετώπιση γιατί αυτές οι τύπου ενδοδιαφυγές σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ρήξης, ενώ ο κίνδυνος ρήξης που σχετίζεται με ενδοδιαφυγή τύπου II παραμένει ασαφής και για αυτό το λόγο οι τύπου II ενδοδιαφυγές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όταν σχετίζονται με αύξηση της διαμέτρου του ανευρύσματος^{16,17}.

1.2 Απεικονιστική μέθοδος που θα εξεταστεί

Η αξονική αγγειογραφία είναι μέθοδος επιλογής για τη διάγνωση των ενδοδιαφυγών, η οποία βασίζεται στην παρουσία σκιαγραφικού μέσου εκτός του ενδομοσχεύματος και εντός του ανευρυσματικού σάκου είτε στην αρτηριακή φάση (εντός 30 δευτερολέπτων μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ιονίζοντος παράγοντα αντίθεσης) είτε στην καθυστερημένη φάση της εξέτασης (εντός 80-300 δευτερολέπτων)². Παρά το γεγονός ότι η αξονική αγγειογραφία έχει υψηλή ευαισθησία (70%, εύρος 53-82%) και ειδικότητα (98%, εύρος 94-100%) για την διάγνωση των ενδοδιαφυγών, έχει και σημαντικά μειονεκτήματα όπως έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία με επακόλουθο αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας, νεφροτοξικότητα προκαλούμενη από το σκιαγραφικό μέσο και σχετικά υψηλό κόστος¹⁸.

Η έγχρωμη doppler υπερηχογραφία έχει ευαισθησία 62-83% και ειδικότητα 90-97% για την διάγνωση των ενδοδιαφυγών, που εμφανίζονται ως έγχρωμη σφυγμική ροή εντός ή παρακείμενα του ανευρυσματικού σάκου¹⁸. Είναι μια μη επεμβατική και σχετικά φθηνή απεικονιστική μέθοδος χωρίς έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία άλλα με υψηλά ποσοστά ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων και εξαρτάται επίσης από την εμπειρία του χειριστή^{19,20}.

Οι ενισχυτές υπερηχογραφικής ηχογένειας που εισήχθησαν στην μετεγχειρητική παρακολούθηση μετά από EVAR αυξάνουν την ηχογένεια του αίματος επιτρέποντας καλύτερη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων^{13,21-24}. Αρχικά η CEUS πραγματοποιούνταν με τον πρώτης γενιάς ενισχυτή ηχογένειας SHU 508A (Levovist) σε συνδυασμό με έγχρωμη doppler υπερηχογραφία ή με τη τεχνική αρμονικής απεικόνισης ιστών (tissue harmonic imaging)^{13,24-26}. Οι ενισχυτές ηχογένειας δεύτερης γενιάς έχουν αυξημένη διαγνωστική ικανότητα και μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στην κυκλοφορία σε σχέση με τους αντίστοιχους πρώτης γενιάς παράγοντες. Ο κύριος παράγοντας υπερηχογραφικής ενίσχυσης αποτελείται από

μικροφουσαλίδες perfluorocarbon ή sulfur hexafluoride ενσωματωμένες μέσα σε ένα περίβλημα λιποπρωτεϊνών (SonoVue, Bracco). Αυτός ο παράγοντας εκπέμπει αρμονικές συχότητες όταν δεχθεί μία δέσμη υπερήχων με χαμηλό μηχανικό δείκτη (mechanical index) οι οποίες μπορούν να ανιχνευθούν με τη χρήση ειδικού λογισμικού²⁷.

Η τεχνική της εξέτασης CEUS σε ασθενείς που είναι νήστις ξεκινάει με τη διενέργεια B-Mode και έγχρωμου Doppler υπερηχογραφήματος με λήψη εγκάρσιων και επίμηκων τομών για τη μέτρηση της διαμέτρου του ανευρυσματικού σάκου, τον έλεγχο του ενδομοσχεύματος και την ανεύρεση ύποπτων περιοχών. Η εξέταση πραγματοποιείται με κυρτή κεφαλή 1-9MHz, χαμηλό μηχανικό δείκτη (συνήθως 0.06-0.1) και ρύθμιση αρμονικής απεικόνισης ιστών σε πραγματικό χρόνο²⁸. Η ακριβής δόση του ενισχυτή ηχογένειας δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη αλλά οι περισσότεροι ερευνητές χρησιμοποιούν 1ml ή 2.5 ml SonoVue χορηγούμενου ενδοφλεβίως ως bolus δόση σε μια φλέβα του αγκώνα ακολουθούμενη από 5ml φυσιολογικού ορού^{11,28,29}. Η εξέταση διαρκεί τουλάχιστον 5 λεπτά μετά την χορήγηση του ενισχυτή ηχογένειας για την ανεύρεση ενίσχυσης εντός του ανευρυσματικού σάκου και για την χρονική στιγμή εμφάνισης αυτής (χρόνος wash in, σύγχρονη ή καθυστερημένη σε σχέση με την ενίσχυση του ενδομοσχεύματος) και τη διάρκεια παραμονής αυτής στα αγγεία εισροής και απορροής (χρόνος wash out, από τη στιγμή της χορήγησης του παράγοντα υπερηχογραφικής ενίσχυσης μέχρι την πλήρη εξαφάνιση της ενίσχυσης του ανευρυσματικού σάκου). Τα ευρήματα αυτά μαζί με τη θέση εμφάνισης του ενισχυτή ηχογένειας εντός του ανευρύσματος χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση των ενδοδιαφυγών.

Πρόσφατα η τριών διαστάσεων CEUS (3D CEUS) με ανασύσταση της εικόνας σε πολλαπλά επίπεδα παρέχει το πλεονέκτημα της απεικόνισης της πορείας της ενδοδιαφυγής με χειρισμούς της τρισδιάστατης ανασύστασης εξετάζοντας τις εικόνες σε μετωπιαίο, οβελιαίο, εγκάρσιο και λοξό πλάνο ταυτόχρονα^{30,31}.

Οι περιορισμοί της CEUS περιλαμβάνουν δυσκολία στην απεικόνιση λόγω παχυσαρκίας, εκτεταμένης επασβέστωσης του αγγειακού τοιχώματος, παρουσίας υποδόριου εμφυσήματος, διάτασης εντερικών ελίκων, ασκίτη, κήλης. Εξαρτάται επίσης από την εμπειρία του χειριστή, απαιτεί καμπύλη εκμάθησης, μερικά ενδομοσχεύματα ανακλούν το υπερηχητικό κύμα (κυρίως τα PTFE) και δεν μπορεί να απεικονίσει μετανάστευση ή γωνίωση του κεκαλυμμένου νάρθηκα (συνήθως αυτός ο περιορισμός αντιμετωπίζεται με την διενέργεια απλής ακτινογραφίας)^{10,32}.

1.3 Άλλες απεικονιστικές μέθοδοι

Η μαγνητική αγγειογραφία (Magnetic Resonance Angiography, MRA) μπορεί να εκτιμήσει αποτελεσματικά την βατότητα και την θέση του ενδομοσχεύματος καθώς και υπολειπόμενη ροή εντός του ανευρυσματικού σάκου με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα²⁸. Στα πλεονεκτήματά της περιλαμβάνονται η μη έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία, η χαμηλότερη νεφροτοξικότητα των σκιαγραφικών της μέσω σε σχέση με την αξονική τομογραφία και η εκτίμηση της κατεύθυνσης της αιματικής ροής. Μια συστηματική ανασκόπηση 11 μελετών που συνέκρινε την αξονική αγγειογραφία με την MRA έδειξε ότι η MRA είναι περισσότερο ευαίσθητη για την ανάδειξη ενδοδιαφυγών (κυρίως τύπου II) μετά από EVAR και προτείνεται η διενέργειά της σε ασθενείς με αύξηση της διαμέτρου του ανευρύσματος και αρνητικά ή διφορούμενα ευρήματα στην αξονική τομογραφία³³. Έχει ωστόσο και κάποια μειονεκτήματα όπως ότι δεν είναι ευρέως διαθέσιμη, ο μεγαλύτερος χρόνος εξέτασης από την αξονική τομογραφία, μη εφαρμογή σε ασθενείς με κλειστοφοβία ή σε αυτούς που φέρουν καρδιακό

βηματοδότη, πιθανά artifacts από τον μεταλλικό σκελετό ορισμένων ενδομοσχευμάτων και ενδεχόμενο μετανάστευσης ή αύξησης της θερμοκρασίας του μεταλλικού σκελετού³⁴⁻³⁶. Η τεχνική “Image Fusion” (τεχνική που συνδιάζει την σάρωση της τρισδιάστατης CEUS με την αντίστοιχη σάρωση της αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας) είναι μια νέα μέθοδος που χρησιμοποιεί τις πληροφορίες θέσης που λαμβάνονται από έναν αισθητήρα προσαρτημένο πάνω στην κεφαλή της συσκευής υπερήχων ο οποίος βρίσκεται μέσα σε ένα σύστημα μαγνητικού πεδίου θέσης και επεξεργάζονται από ειδικό λογισμικό. Οι εικόνες της αξονικής ή μαγνητικής αγγειογραφίας κινούνται ταυτόχρονα με την εικόνα που λαμβάνεται από την συσκευή υπερήχων και η μέθοδος αυτή θα μπορούσε να αυξήσει την ακρίβεια της CEUS για τη διάγνωση της μετανάστευσης της βλάβης του μεταλλικού σκελετού του ενδονάρθηκα³⁷.

1.4 Αιτιολόγηση εκπόνησης της συγκεκριμένης μελέτης

Προς το παρόν η αξονική αγγειογραφία με τρισδιάστατη ανασύσταση της εικόνας είναι η εξέταση επιλογής για την παρακολούθηση των ενδοδιαφυγών³⁸. Ωστόσο δεν μπορεί να διαγνώσει ορισμένους τύπους ενδοδιαφυγών αργής ροής που μπορούν να απεικονιστούν με την CEUS ή την MRA^{23,24,39-41}. Για αυτόν τον λόγο έχει προταθεί η CEUS ως εξέταση πρώτης επιλογής γιατί είναι πιο ειδική από την αξονική αγγειογραφία για αργής ροής (υποδυναμικές) ενδοδιαφυγές καθώς επίσης και γιατί παρέχει καλύτερη ταξινόμηση των ενδοδιαφυγών προσφέροντας αιμοδυναμικές πληροφορίες^{28,32}. Κυρίως για τύπου II ενδοδιαφυγές αυτές οι πληροφορίες μπορεί να συμβάλλουν στην επιλογή της κατάλληλης τεχνικής ενδοαγγειακής επανεπέμβασης⁴². Η ακρίβεια της CEUS για την διάγνωση όλων των τύπων ενδοδιαφυγών είναι παρόμοια ενδεχομένως και καλύτερη από αυτήν της αξονικής αγγειογραφίας, κυρίως για καθυστεριμένες τύπου II ενδοδιαφυγές, όπως έχουν δείξει αρκετές μελέτες^{18,38,43,44}. Παρόλα αυτά η CEUS δεν είναι ευρέως αποδεκτή ως πρώτης επιλογής εξέταση για τη διάγνωση των ενδοδιαφυγών. Ωστόσο αυτή αποτελεί ένα ταχέως εξελισσόμενο πεδίο όπου η βελτίωση των παλαιών τεχνικών εξέτασης και η ανάπτυξη νέων τεχνικών (3D CEUS, “image fusion”) θα μπορούσαν να αλλάξουν την ακρίβεια της και την εφαρμογή της στην κλινική πράξη. Πιστεύουμε ότι μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της διαγνωστικής ακρίβειας της CEUS είναι δικαιολογημένη καθώς νέες μελέτες έχουν δημοσιευθεί από την τελευταία συστηματική ανασκόπηση⁴³.

1.5 Σκοπός

Να εκτιμήσουμε την διαγνωστική ακρίβεια της CEUS (δυο ή τριών διαστάσεων) για την διάγνωση όλων των τύπων ενδοδιαφυγών μετά από EVAR (standard ή fenestrated) χρησιμοποιώντας την αξονική αγγειογραφία ως μέθοδο αναφοράς.

Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία

2.1 Κριτήρια εισαγωγής μελετών-τύποι μελετών

Συμπεριλάβαμε αναδρομικές ή προοπτικές μελέτες κοόρτης που εξέτασαν την διαγνωστική ακρίβεια της υπερηχογραφίας με χρήση ενισχυτών ηχογένειας για την διάγνωση όλων των τύπων ενδοδιαφυγών μετά από EVAR. Αποκλείσαμε μελέτες ανασκόπησης, μελέτες με λιγότερους από 10 ασθενείς, μελέτες στις οποίες το μεσοδιάστημα μεταξύ διενέργειας της CEUS και της αξονικής αγγειογραφίας ήταν μεγαλύτερο από ένα μήνα, μελέτες χωρίς

καταγραφή διαδοχικών ασθενών και μελέτες όπου η επιλογή των ασθενών έγινε με βάση ευρήματα ενδοδιαφυγών από προηγούμενες απεικονιστικές εξετάσεις.

2.2 Συμμετέχοντες

Συμπεριλάβαμε ασθενείς ανδρικού ή γυναικείου φύλου που υποβλήθηκαν σε τυπική ή περίπλοκη ενδοαυλική αντιμετώπιση ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής σε επείγουσα ή εκλεκτική βάση. Όλοι οι ασθενείς ακολούθησαν ένα πρωτόκολλο μετεγχειρητικής παρακολούθησης που περιείχε την διενέργεια και της CEUS και της αξονικής αγγειογραφίας. Ασθενείς που είχαν αντένδειξη για την διενέργεια της μίας ή της άλλης εξέτασης δεν συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Στην μελέτη συμπεριλάβαμε επίσης κάποιες μελέτες όπου ασθενείς με αλλεργία σε ενδοφλέβια χορήγηση ιονίζοντος σκιαγραφικού μέσου έλαβαν θεραπεία με κορτικοειδή και αντιισταμινικά πριν την διενέργεια της αξονικής αγγειογραφίας και κάποιοι άλλοι ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία έλαβαν επαρκή ενδοφλέβια ενυδάτωση και N-ακετυλ-κυστεΐνη πριν και μετά την διενέργεια της εξέτασης αναφοράς.

2.3 Απεικονιστικές μέθοδοι που θα αξιολογηθούν

Ορίσαμε την υπερηχογραφία με χρήση ενισχυτή ηχογένειας ως την αγγειακή υπερηχογραφική μέθοδο εξέτασης (δυο ή τριών διαστάσεων, B-Mode ή έγχρωμη doppler απεικόνιση) που πραγματοποιήθηκε με την ενδοφλέβια χορήγηση πρώτης ή δεύτερης γενιάς υπερηχογραφικού παράγοντα ενίσχυσης για την διάγνωση όλων των τύπων ενδοδιαφυγών κατά την διάρκεια μετεγχειρητικής παρακολούθησης ασθενών με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής οι οποίοι έλαβαν αορτο-μονολαγόνιο, διχαλωτό ή θυριδωτό (fenestrated) ενδομόσχευμα. Η εξέταση περιλαμβάνει τη χρήση κυρτής κεφαλής 2-5MHz, ειδικό λογισμικό πρόγραμμα και απεικονιστικές τεχνικές με χαμηλό μηχανικό δείκτη (συνήθως 0.1-0.2). Ο μηχανικός δείκτης (mechanical index) είναι μια παράμετρος ακουστικής ισχύος της δέσμης των υπερήχων. Όταν χρησιμοποιείται χαμηλός μηχανικός δείκτης οι μικροφουσαλίδες του ενισχυτή ηχογένειας παραμένουν στατικές εκπέμποντας αρμονικές συχνότητες όταν διεγερθούν από μια δέσμη υπερήχων, ενισχύοντας την οπισθοσκέδαση και ενισχύοντας το λαμβανόμενο σήμα. Αυτό σημαίνει ότι λιγότερες μικροφουσαλίδες καταστρέφονται και ο ενισχυτής ηχογένειας παραμένει για περισσότερο χρόνο στην κυκλοφορία, διευκολύνοντας την διάγνωση των ενδοδιαφυγών⁴⁵. Η τεχνική της CEUS περιγράφεται παραπάνω (παράγραφος 1.2). Το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι διχοτόμο (θετικό ή αρνητικό). Η ενδοδιαφυγή απεικονίζεται ως μια περιοχή αυξημένης ηχογένειας εκτός του ενδομοσχεύματος αλλά εντός του ανευρυσματικού σάκου ή οποία είναι απύσα στην εικόνα που λαμβάνεται αρχικά πριν την χορήγηση του ενισχυτή ηχογένειας.

2.4 Κατάσταση που πρέπει να διαγνωσθεί

Ως ενδοδιαφυγή ορίζεται η παρουσία αιματικής ροής εκτός του αυλού του ενδομοσχεύματος αλλά εντός του ανευρυσματικού σάκου μετά από την ενδοαυλική αποκατάσταση του ΑΚΑ. Οι ενδοδιαφυγές ταξινομούνται σε 5 τύπους (αναφέρονται αναλυτικά στην παράγραφο 1.1). Στην υπερηχογραφική εξέταση με ενισχυτή ηχογένειας οι διάφοροι τύποι ενδοδιαφυγής απεικονίζονται ως εξής¹⁰: τύπος I: υψηλής ροής διαφυγή σύγχρονη με την ενίσχυση του αυλού του ενδομοσχεύματος που εκτείνεται από το κεντρικό ή περιφερικό άκρο του ενδομοσχεύματος εντός του θρόμβου του ανευρυσματικού σάκου με κατεύθυνση προς τα κάτω ή προς τα πάνω αντίστοιχα, τύπος II: περισσότερο εμφανής στην περιφέρεια του

ανευρυσματικού σάκου χωρίς ή με μικρού βαθμού καθυστερημένη επικοινωνία με τον αυλό του ενδομοσχεύματος, συνήθως σε οπίσθια ή πλάγια θέση και σχετιζόμενη με βατότητα των παράπλευρων αρτηριών, τύπος III: βρίσκεται σε άμεση γειννίαση με τον κεκαλυμμένο ενδονάρθηκα, με καθυστερημένη συνήθως επικοινωνία με τα όρια του ανευρυσματικού σάκου, χωρίς βατότητα των παράπλευρων αγγείων και με σύγχρονη εμφάνιση με την ενίσχυση του αυλού του ενδομοσχεύματος, τύπος IV: παρόμοια εμφάνιση με τύπου III ενδοδιαφυγή που όμως αφορά όλη την έκταση του ενδομοσχεύματος.

2.5 Απεικονιστική μέθοδος αναφοράς

Η μέθοδος επιλογής για την διάγνωση των ενδοδιαφυγών είναι η αξονική αγγειογραφία η οποία πραγματοποιείται συνήθως σε τρεις φάσεις: πριν την χορήγηση ιονίζοντος σκιαγραφικού μέσου, άμεσα μετά την χορήγηση (αρτηριακή φάση) και καθυστερημένα (καθυστερημένη φάση). Η διάγνωση των ενδοδιαφυγών βασίζεται στην ανεύρεση ροής μετά την χορήγηση του σκιαγραφικού μέσου περίξ του ενδομοσχεύματος που αντανακλά την παρουσία σκιαγραφικού μέσου εκτός του αυλού του ενδομοσχεύματος και εντός του σάκου του ΑΚΑ. Η ενδοδιαφυγή μπορεί να εντοπίζεται στα άκρα της ενδοπρόθεσης (τύπος I), κοντά σε παράπλευρους κλαδους (τύπος II) ή κοντά στα σημεία σύνδεσης των σκελών του ενδομοσχεύματος (τύπος III). Οι ενδοδιαφυγές εντοπίζονται στην αρτηριακή φάση (συνήθως τύπου I και III) ή στην καθυστερημένη φάση (συνήθως τύπου II).

2.6 Μέθοδος διερεύνησης για την ανάκτηση μελετών

Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας μέχρι τον Απρίλιο του 2017 για μελέτες που συνέκριναν την CEUS με την αξονική αγγειογραφία για την διάγνωση όλων των τύπων των ενδοδιαφυγών μετά από ενδοαγγειακή αποκατάσταση ΑΚΑ.

2.7 Ηλεκτρονική αναζήτηση

Για την ανεύρεση των επιθυμητών μελετών χρησιμοποιήσαμε τις ακόλουθες ηλεκτρονικές βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων: “the Cochrane Library” και “Pubmed/MEDLINE” (αναζήτηση βιβλιογραφίας από το 1994 ως τον Απρίλιο 2017). Η στρατηγική αναζήτησης περιλάμβανε την χρήση των ακόλουθων όρων: “ultrasound”; “CEUS”; “computed tomography”; “CT”; “EVAR”; “contrast agents”; “abdominal aortic aneurysm”; “AAA”; “endoleak”; “sensitivity”; and “specificity”. Οι όροι αυτοί συνδυάστηκαν μεταξύ τους με τους λογικούς τελεστές Boolean “AND” ή “OR”.

2.8 Επιλογή μελετών

Δυο ερευνητές (Δ.Κ., Ν.Κ.) εξέτασαν τους τίτλους και τις περιλήψεις των μελετών που προέκυψαν από την στρατηγική αναζήτησης για το ποιες μελέτες πληρούν κριτήρια εισαγωγής. Ανακτήσαμε το πλήρες κείμενο από τις μελέτες που θεωρήθηκαν σχετικές με την ανασκόπηση και τις εξετάσαμε σχετικά με τα κριτήρια εισαγωγής.

2.9 Εξαγωγή πληροφοριών από τις μελέτες

Από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση εξάγαμε τα ακόλουθα δεδομένα:

1. Ονόματα συγγραφέων, χρονιά και περιοδικό δημοσίευσης.
2. Τύπος μελέτης (αναδρομική, προοπτική).
3. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης, η κλινική κατάσταση για την οποία εξετάστηκε η απεικονιστική μέθοδος (ενδοδιαφυγή) και ο τρόπος επιλογής των συμμετεχόντων.
4. Τύπος απεικονιστικής μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε ως μέθοδος αναφοράς, κατασκευαστής του αξονικού τομογράφου, τεχνικά χαρακτηριστικά και πρωτόκολλο σάρωσης και τύπος ιονίζοντος σκιαγραφικού μέσου που χρησιμοποιήθηκε.
5. Τύπος απεικονιστικής μεθόδου που εξετάστηκε, κατασκευαστής των συσκευών υπερήχων, τεχνικά χαρακτηριστικά και πρωτόκολλο σάρωσης, τύπος ενισχυτή ηχογένειας που χρησιμοποιήθηκε και μεσοδιάστημα διενέργειας μεταξύ υπό εξέτασης μεθόδου και μεθόδου αναφοράς.
6. Πληροφορίες που απαιτούνται για την ποιοτική εκτίμηση της διαγνωστικής ακρίβειας με την χρήση του εργαλείου QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2).
7. Δεδομένα για τον υπολογισμό των παραμέτρων της διαγνωστικής ακρίβειας κάθε μελέτης (αληθώς θετικά, ψευδώς θετικά, ψευδώς αρνητικά, αληθώς αρνητικά αποτελέσματα).

2.10 Εκτίμηση μεθοδολογικής ποιότητας

Εκτιμήσαμε την μεθοδολογική ποιότητα για κάθε μελέτη που συμπεριλήφθηκε στην συστηματική ανασκόπηση χρησιμοποιώντας το εργαλείο QUADAS-2. Τα 4 πεδία που εκτιμήθηκαν για τον κίνδυνο σφάλματος (risk of bias) είναι η επιλογή ασθενών, η μέθοδος προς εξέταση, η μέθοδος αναφοράς και η χρονική περίοδος-ροή ασθενών. Σε κάθε ένα από αυτά τα πεδία απαντήσαμε στις ερωτήσεις με ‘Yes’, ‘No’ or ‘Unclear’ και κρίναμε τον κίνδυνο σφάλματος ως ‘Low’, ‘High’ or ‘Unclear’.

2.11 Στατιστική ανάλυση και σύνθεση δεδομένων

Στις περιληφθείσες μελέτες η απεικονιστική μέθοδος αναφοράς και η προς εξέταση απεικονιστική μέθοδος έχουν διχοτόμα αποτελέσματα. Από όλες τις μελέτες εξάγαμε τα αληθώς θετικά, ψευδώς θετικά, ψευδώς αρνητικά και αληθώς αρνητικά αποτελέσματα. Χρησιμοποιήσαμε ειδικό στατιστικό μοντέλο (“mixed-effects logistic regression model”) για τον υπολογισμό της συνολικής ευαισθησίας και ειδικότητας της προς εξέταση απεικονιστικής μεθόδου. Παραγάγαμε διάγραμμα «δάσους» (forest plot) με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% Confidence Intervals, CI) καθώς επίσης και την καμπύλη hsROC (hierarchical summary receiver-operating characteristic) χρησιμοποιώντας το στατιστικό πρόγραμμα για H/Y STATA v.14 (College Station, Texas, USA).

2.12 Εκτίμηση ετερογένειας

Υπολογίσαμε τον δείκτη I^2 (δείκτης ασυνέπειας) που για μεικτά στατιστικά μοντέλα είναι ο εσωτερικός συντελεστής συσχέτισης που δείχνει το ποσοστό ασυνέπειας που οφείλεται στην ετερογένεια μεταξύ των μελετών παρά στη τύχη.

2.13 Ανάλυση ευαισθησίας

Διερευνήσαμε την επίδραση πιθανών πηγών σφάλματος απομακρύνοντας μελέτες με υψηλό ή αβέβαιο κίνδυνο εισαγωγής σφάλματος από το σύνολο των μελετών και αναλύοντας το νέο αυτό σύνολο. Η διαγνωστική ακρίβεια της CEUS είναι πιθανόν να επηρεαστεί από τον τύπο

του παράγοντα υπερηχογραφικής ενίσχυσης (1^{ης} ή 2^{ης} γενιάς) καθώς επίσης και από την χρήση τρισδιάστατων εικόνων (3D CEUS). Διερευνήσαμε την επίδραση αυτών ως μεταβλητών σε ένα “διμεταβλητό” στατιστικό μοντέλο (bivariate model).

2.14 Εκτίμηση σφάλματος επιλεκτικής αναφοράς/δημοσίευσης

Η εκτίμηση του σφάλματος επιλεκτικής αναφοράς έγινε με την κατασκευή ενός διαγράμματος «χωνιού» (Deeks’ funnel plot) και με τη διενέργεια ανάλυσης παλινδρόμησης (“regression analysis”) σταθμισμένη από το αποτελεσματικό μέγεθος δείγματος.

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

3.1 Αποτελέσματα αναζήτησης

Η αναζήτηση των ηλεκτρονικών βάσεων βιβλιογραφίας απέδωσε 80 μελέτες από τις οποίες επιλέξαμε 49 σχετικές με βάση τον τίτλο και την περίληψή τους για περαιτέρω αξιολόγηση. Ανακτήσαμε το πλήρες κείμενο της κάθε μελέτης από αυτές τις 49 όταν αυτό ήταν εφικτό. Τρεις μελέτες αποκλείστηκαν καθώς ήταν μελέτες παρουσίασης περιστατικού (case report). Από τις υπόλοιπες 46 μελέτες, 19 αποκλείστηκαν με αιτιολόγηση και οι υπόλοιπες 27 πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση. Από αυτές όμως μια δεν παρείχε αρκετά δεδομένα για τον υπολογισμό των παραμέτρων διαγνωστικής ακρίβειας (ευαισθησία, ειδικότητα) και αποκλείστηκε από την μετα-ανάλυση (Pfister et al. 2009⁴⁹). Η διαδικασία εισαγωγής μελετών στην παρούσα μελέτη απεικονίζεται και στο διάγραμμα ροής (Prisma flow diagram, εικόνα 1). Οι περιληφθείσες μελέτες (26 μελέτες, 2.217 ασθενείς) και ο κίνδυνος σφάλματος απεικονίζονται στον πίνακα 2 (Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση) ενώ οι 19 μελέτες που αποκλείστηκαν και ο λόγος για τον οποίον αποκλείστηκαν απεικονίζονται στον πίνακα 3 (Χαρακτηριστικά των μελετών που αποκλείστηκαν).

3.2 Περιγραφή των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση

Σε 22 μελέτες για τη διενέργεια της CEUS χρησιμοποιήθηκε ενισχυτής ηχογένειας δεύτερης γενιάς (Optison ή SonoVue) ενώ σε 5 μελέτες χρησιμοποιήθηκε πρώτης γενιάς ενισχυτής ηχογένειας (Levovist). Στην πλειοψηφία των μελετών ο ενισχυτής ηχογένειας χορηγήθηκε bolus σε δόση 1ml ή 2.5ml. Το πρωτόκολλο διενέργειας της αξονικής αγγειογραφίας διέφερε μεταξύ των μελετών και περιελάμβανε δυο ή τρεις φάσεις σάρωσης. Σε μία μελέτη εξετάστηκαν θυριδωτά (fenestrated) ενδομοσχεύματα ενώ σε τρεις μελέτες χρησιμοποιήθηκε τρισδιάστατη υπερηχογραφία με ενισχυτή ηχογένειας (3D CEUS).

3.3 Μεθοδολογική ποιότητα συμπεριλαμβανόμενων μελετών

Τα αποτελέσματα της μεθοδολογικής εκτίμησης των συμπεριλαμβανομένων μελετών απεικονίζονται στην εικόνα 2 και στην εικόνα 3. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εισαγωγής σφάλματος (risk of bias) παρατηρήθηκε στην επιλογή ασθενών και στο αν οι χειριστές που πραγματοποίησαν την CEUS ή την αξονική αγγειογραφία γνώριζαν τα αποτελέσματα της άλλης εξέτασης. Όλες οι μελέτες χρησιμοποίησαν μια αποδεκτή μέθοδο αναφοράς. Διφορούμενα

αποτελέσματα και αποκλεισμός ασθενών κατά την διεξαγωγή των μελετών εξηγούνται όπου αυτό είναι δυνατόν.

3.4 Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης

Η συνολική ευαισθησία των 26 μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση ήταν 0.94 (95 % CI 0.89-0.97) ενώ η συνολική ειδικότητα ήταν 0.93 (95% CI 0.89-0.96). Παρήχθησαν ακόμη το διάγραμμα «δάσος» (forest plot, εικόνα 4), το διάγραμμα απλής διασποράς (simple scatter plot, εικόνα 5) καθώς και η καμπύλη hsROC curve (εικόνα 6). Στο διάγραμμα απλής διασποράς το μέγεθος του κάθε κύκλου είναι ανάλογο με το μέγεθος του πληθυσμού της κάθε μελέτης. Στο διάγραμμα της καμπύλης hsROC curve απεικονίζεται η συνολική ευαισθησία και ειδικότητα (κόκκινο τετράγωνο) με 95% περιοχές εμπιστοσύνης, η ευαισθησία και ειδικότητα για κάθε μελέτη ξεχωριστά (όπως και στο διάγραμμα απλής διασποράς), η καμπύλη hsROC καθώς και μια 95% περιοχή πρόγνωσης της καμπύλης (διακεκομμένες γραμμές). Αυτή η περιοχή πρόγνωσης δείχνει την περιοχή εντός της οποίας περιμένουμε να βρίσκονται τα αποτελέσματα μιας νέας μελέτης. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη hsROC (area under the curve, AUROC) ήταν 0.98 (95% CI 0.93-0.99).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια ($I^2 = 94\%$, $p < 0.001$). Διερευνήσαμε την επίδραση του τύπου ενισχυτή ηχογένειας καθώς και την χρήση τρισδιάστατων εικόνων (3D-CEUS) ως μεταβλητών ετερογένειας χωρίς την ανεύρεση στατιστικά σημαντικής επίδρασης των μεταβλητών αυτών στην συνολική ευαισθησία και ειδικότητα ($p=0.3$ και $p=0.75$ για τον τύπο ενισχυτή ηχογένειας, $p=0.49$ και $p=0.84$ για τον τύπο απεικόνισης). Η ανάλυση ευαισθησίας μετά την απομάκρυνση μελετών με υψηλό ή αβέβαιο κίνδυνο εισαγωγής σφάλματος έδειξε μια συνολική ευαισθησία 0.94 (95% CI 0.89-0.99) και συνολική ειδικότητα 0.94 (95% CI 0.91-0.97). Από το διάγραμμα «χωνί» (εικόνα 7) δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντικό σφάλμα επιλεκτικής αναφοράς ($p = 0.45$).

Κεφάλαιο 4. Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι η CEUS έχει αρκετά υψηλή ευαισθησία (94%) και ειδικότητα (93%) σε σχέση με την αξονική αγγειογραφία για την διάγνωση όλων των τύπων των ενδοδιαφυγών μετά από ενδοαυλική αποκατάσταση ΑΚΑ.

Μέχρι στιγμής έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις που συγκρίνουν την CEUS με την αξονική αγγειογραφία για την διάγνωση των ενδοδιαφυγών^{18,38,43,44}. Ο Mirza και συν.³⁸ ήταν οι πρώτοι που πραγματοποίησαν μια διμεταβλητή (bivariate) μετα-ανάλυση συγκρίνοντας την έγχρωμη Doppler υπερηχογραφία και την υπερηχογραφία με χρήση ενισχυτή ηχογένειας με την αξονική αγγειογραφία. Στην συγκεκριμένη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 7 μελέτες (288 ασθενείς) που συνέκριναν την CEUS με την αξονική αγγειογραφία με μια συνολική ευαισθησία 0.98 και συνολική ειδικότητα 0.88.

Ο Karthikesalingam και συν.¹⁸ πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση με 11 μελέτες (961 ζεύγη εξετάσεων) συγκρίνοντας την CEUS με την αξονική αγγειογραφία για την διάγνωση όλων των τύπων ενδοδιαφυγών. Χρησιμοποίησαν ένα διμεταβλητό στατιστικό μοντέλο και το

λογισμικό Stata 12^{ης} έκδοσης. Η συνολική ευαισθησία ήταν 0.96 και η συνολική ειδικότητα 0.85 και η περιοχή κάτω από την hsROC καμπύλη ήταν 0.97.

Ο Chung και συν. ⁴⁴ συμπεριέλαβαν 8 μελέτες (454 ασθενείς) στην δική τους μετα-ανάλυση και χρησιμοποίησαν το στατιστικό λογισμικό Meta-disk για να υπολογίσουν την συνολική ευαισθησία και ειδικότητα καθώς και να παράγουν την καμπύλη sROC curve. Η συνολική ευαισθησία ήταν 0.914 και η συνολική ειδικότητα 0.782 ενώ η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) ήταν 0.88. Τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα με τα δικά μας αλλά θα πρέπει να τονιστεί ότι η συγκεκριμένη μεθοδολογία (μοντέλο “Moses-Littenberg”) που χρησιμοποιήθηκε από τον Chung και συν. δεν ενδείκνυται πλέον για μετα-αναλύσεις οι οποίες εξετάζουν την διαγνωστική ακρίβεια μίας απεικονιστικής μεθόδου.

Στην τελευταία συστηματική ανασκόπηση για την διαγνωστική ακρίβεια της CEUS συμπεριλήφθηκαν 11 μελέτες και η συνολική ευαισθησία και ειδικότητα ήταν 0.94 (95% CI 0.85- 0.98) and 0.95 (95% CI 0.90-0.98) αντίστοιχα ⁴³.

Σε σχέση με την αξονική αγγειογραφία η υπερηχογραφία με την χρήση ενισχυτών ηχογένειας έχει αρκετά πλεονεκτήματα όπως χαμηλότερο κόστος, αποφυγή έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία ή χρήσης ενδοφλέβιων σκιαγραφικών μέσων και της πιθανής νεφροτοξικότητας αυτών. Επιπλέον η CEUS παρέχει παρατεταμένη, συνεχόμενη και σε πραγματικό χρόνο δυναμική απεικόνιση σε σχέση με την αξονική αγγειογραφία, η οποία παρέχει κυρίως μορφολογικές πληροφορίες. Ωστόσο η CEUS έχει επίσης ορισμένους περιορισμούς, όπως ότι εξαρτάται από την εμπειρία του χειριστή, έχει δυσκολίες απεικόνισης σε παχύσαρκους ασθενείς, σε παρουσία ασκίτη, σε παρεμβαλλόμενο αέρα εντός του εντέρου και σε ηχοανακλάσεις από ορισμένους τύπους ενδονάρθηκα. Η εισαγωγή ενισχυτών ηχογένειας έχει αυξήσει σημαντικά την ακρίβεια της έγχρωμης Doppler υπερηχογραφίας για τη διάγνωση των ενδοδιαφυγών μετά από ενδοαυλική αποκατάσταση ΑΚΑ και το υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της CEUS σε σχέση με την αξονική αγγειογραφία μπορεί να αντανάκλα την υψηλότερη ευαισθησία της μεθόδου για την διάγνωση των πραγματικών ενδοδιαφυγών χαμηλής ροής, οι οποίες συνήθως είναι τύπου II ^{13,23,46}.

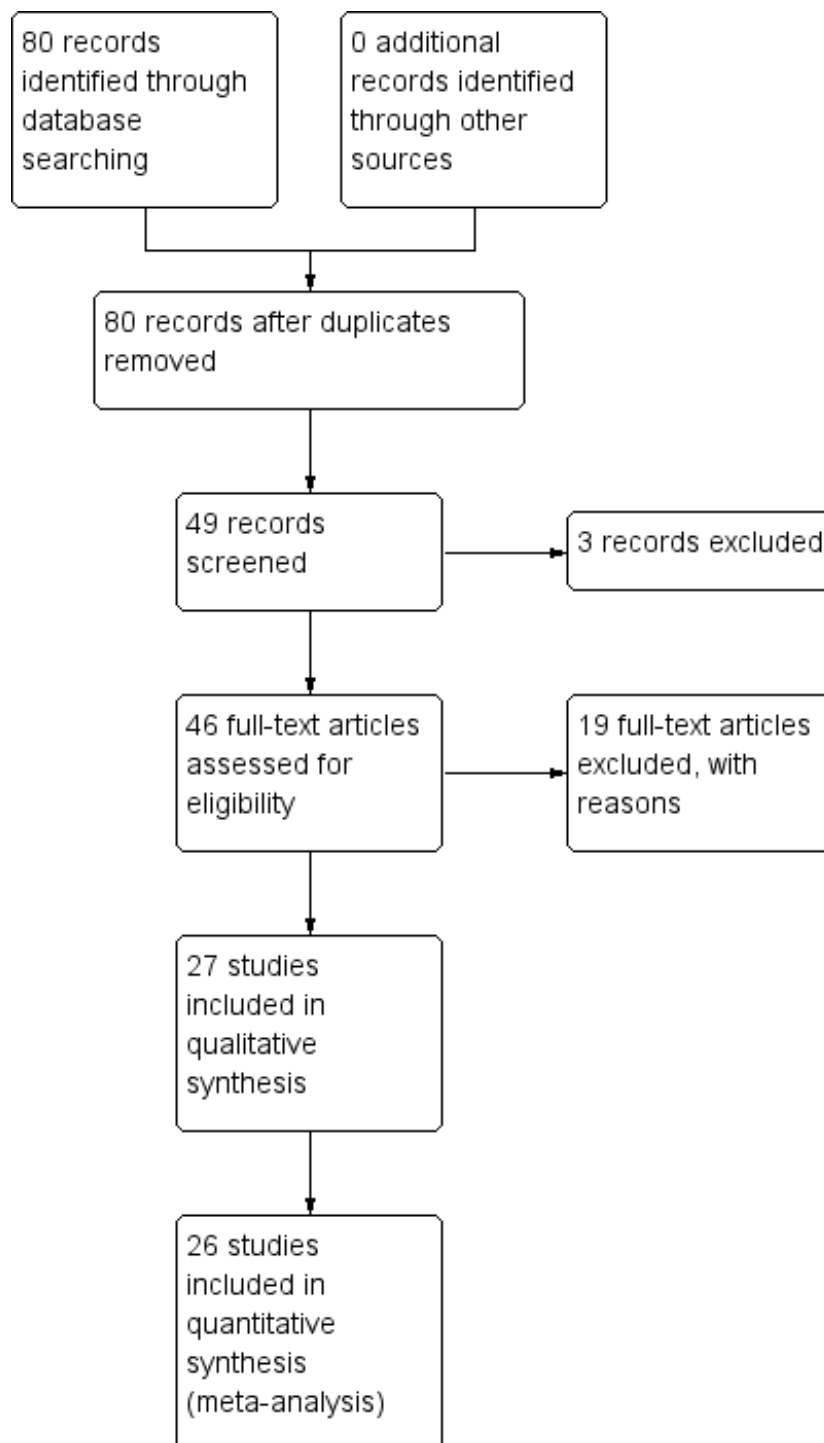
Περιορισμοί

Ένας σημαντικός περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι το γεγονός ότι δεν πραγματοποιήθηκε ξεχωριστή ανάλυση για τους διαφορετικούς τύπους ενδοδιαφυγών. Επίσης 5 από τις 26 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν είναι αναδρομικές. Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης είναι η υψηλή ετερογένεια μεταξύ των μελετών που αντανάκλα πιθανώς τις διαφορές στα πρωτόκολλα σάρωσης, την χρήση 1^{ης} ή 2^{ης} γενιάς ενισχυτή ηχογένειας, την χρήση δυσδιάστατων ή τρισδιάστατων εικόνων, τα διαφορετικά χρονικά μεσοδιαστήματα εκτέλεσης της CEUS και της CTA, τις διαφορές μεταξύ των διάφορων τύπων συσκευών υπερήχων/αξονικών τομογράφων καθώς επίσης και το πιθανό σφάλμα παρατηρητή (σε μερικές μελέτες δεν διευκρινίζεται αν ο χειριστής υπερήχων γνώριζε ή όχι τα αποτελέσματα της CTA).

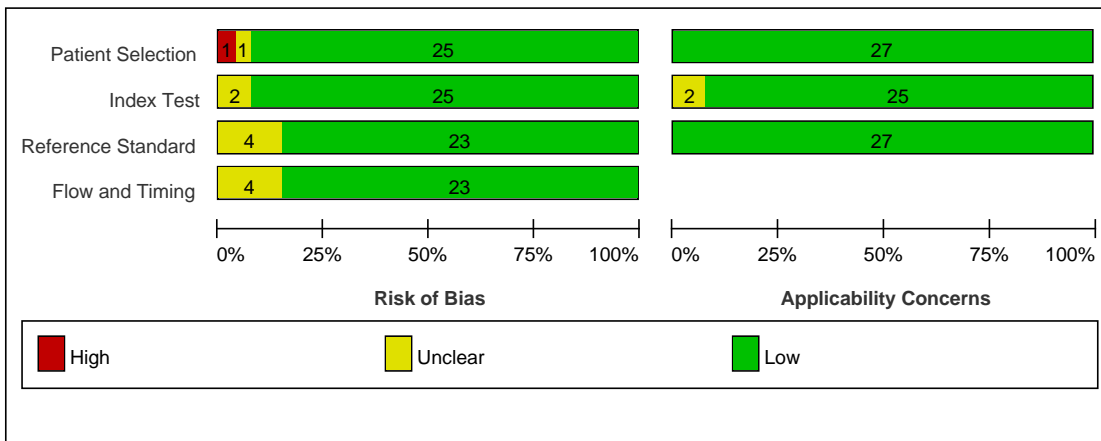
Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα

Η αξονική αγγειογραφία αποτελεί μέχρι σήμερα την μέθοδο επιλογής για την διάγνωση των ενδοδιαφυγών μετά από ενδοαυλική αποκατάσταση ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής. Ωστόσο υπάρχουν αρκετές ανησυχίες σχετικά με την επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία και την νεφροτοξική επίδραση του χορηγούμενου ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου μετά από επαναλαμβανόμενες εξετάσεις που απαιτούνται για την μετεγχειρητική παρακολούθηση⁴⁸. Η υπερηχογραφία με ενισχυτή ηχογένειας χρησιμοποιεί έναν μη νεφροτοξικό παράγοντα ενίσχυσης καθώς επίσης και καθόλου ιονίζουσα ακτινοβολία ενώ η ακρίβειά της είναι συγκρίσιμη με αυτήν της αξονικής αγγειογραφίας. Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει ότι η CEUS έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την διάγνωση όλων των τύπων ενδοδιαφυγών χρησιμοποιώντας την αξονική αγγειογραφία ως μέθοδο αναφοράς. Η CEUS είναι μια σχετικά νέα απεικονιστική μέθοδος για την διάγνωση των ενδοδιαφυγών η οποία δεν είναι ευρέως αποδεκτή αλλά εξελίσσεται συνεχώς. Περεταίρω έρευνα απαιτείται για την εκτίμηση της ασφάλειας και της χρησιμότητας της CEUS και ειδικότερα των νεώτερων τεχνικών της (3D CEUS, “image fusion”). Ο ακριβής ρόλος της CEUS σε συνδυασμό με άλλες απεικονιστικές μεθόδους όπως η απλή ακτινογραφία κοιλίας στην μετεγχειρητική παρακολούθηση μετά από ενδοαυλική αποκατάσταση ΑΚΑ αναμένεται να καθοριστεί σε μελλοντικές μελέτες.

Κεφάλαιο 6. Εικόνες και πίνακες μελέτης






Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής (PRISMA flow diagram)

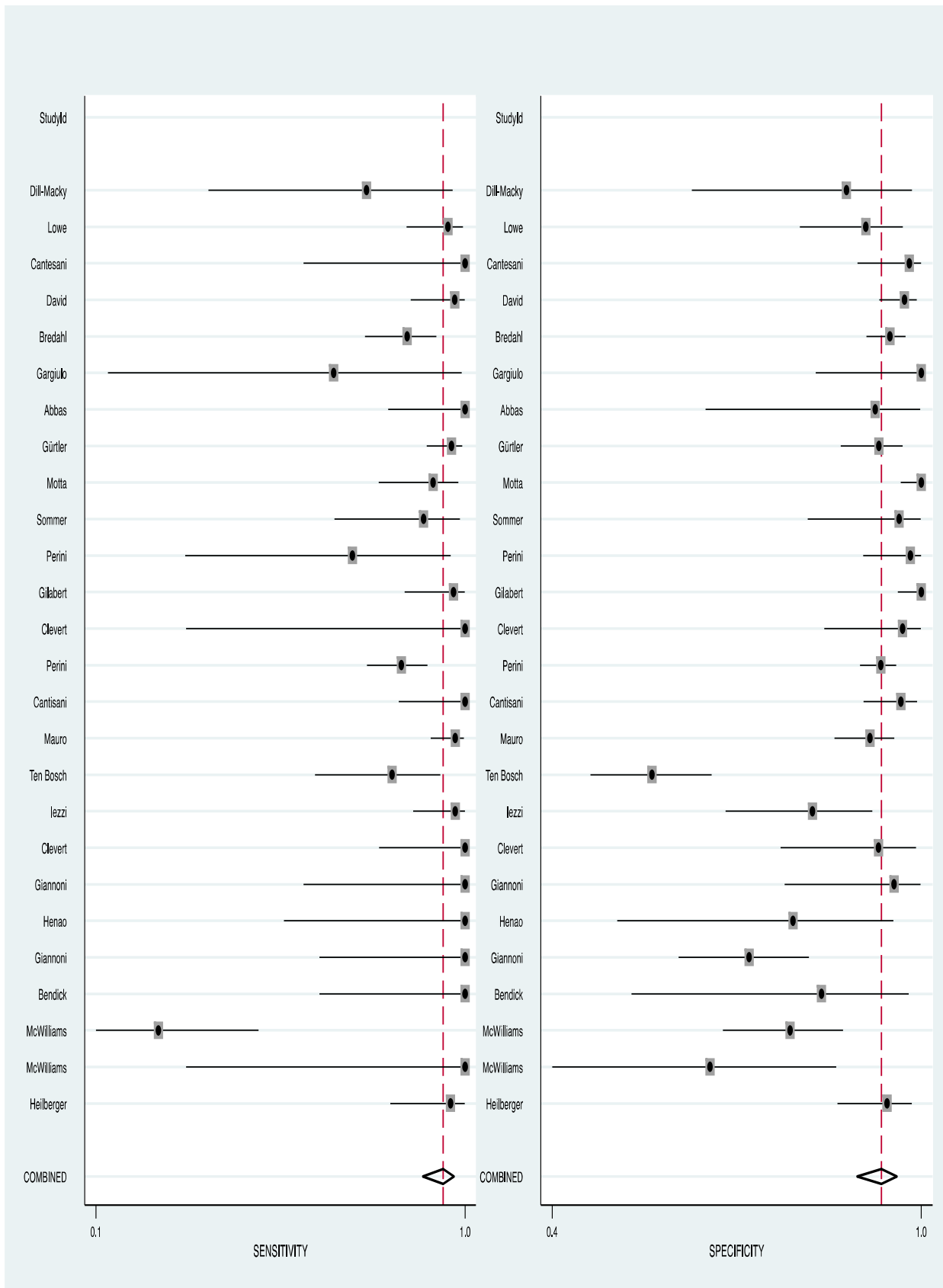


Εικόνα 2. Διάγραμμα εκτίμησης κινδύνου σφάλματος και εφαρμοστικότητας (Risk of bias and applicability concerns graph)

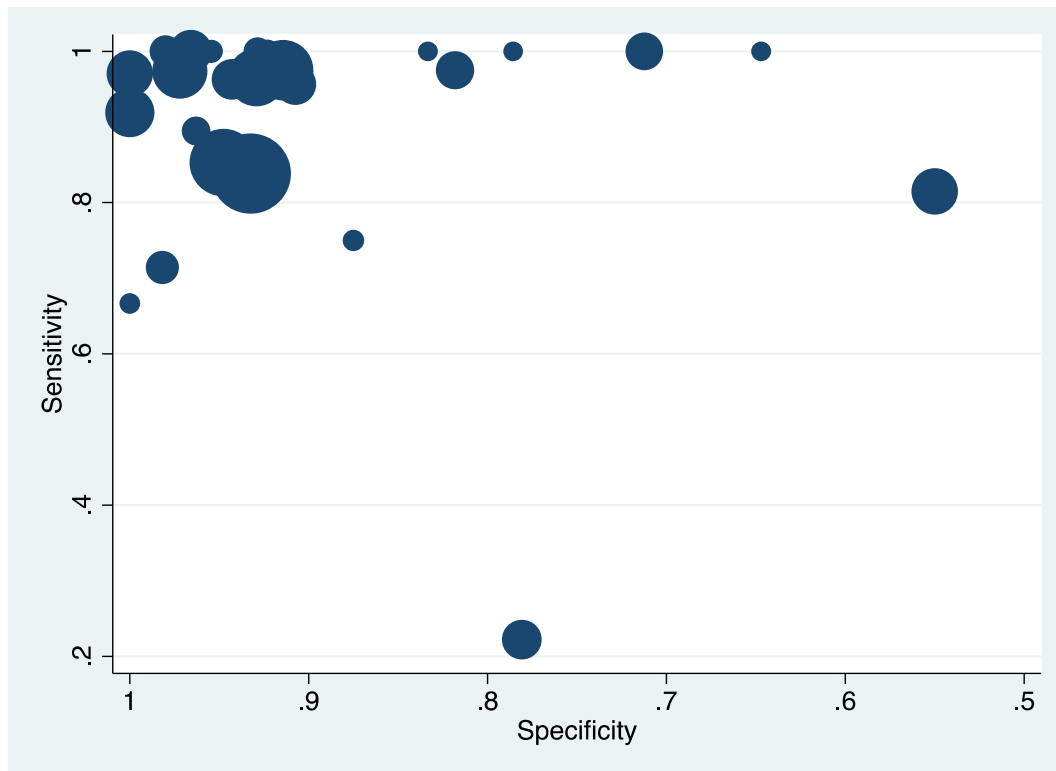
	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Abbas et al. 2014	+	+	+	?	+	+	+
Bendick PJ et al	+	+	+	+	+	+	+
Bredahl KK et al	+	+	+	+	+	+	+
Cantisani et al. 2017	+	+	+	?	+	+	+
Cantisani V et al	+	+	?	+	+	?	+
Clevert DA et al	+	+	+	+	+	+	+
Clevert et al. 2011	+	+	+	+	+	?	+
David E et al	+	+	+	+	+	+	+
Dill-Macky et al. 2007	?	+	?	+	+	+	+
Gargiulo et al. 2014	+	+	+	+	+	+	+
Giannoni et al. 2003	+	+	+	?	+	+	+
Giannoni et al. 2007	+	+	+	+	+	+	+
Gilabert R et al	+	+	+	+	+	+	+
Gürtler VM et al	+	+	+	+	+	+	+
Heilberger et al 1997	+	?	?	+	+	+	+
Henao EA et al	+	+	+	+	+	+	+
Iezzi R et al	+	+	+	+	+	+	+
Lowe C et al	+	+	+	+	+	+	+
Mauro et al. 2010	+	+	+	+	+	+	+
Mc Williams et al. 2002	+	+	+	+	+	+	+
McWilliams RG	+	+	+	+	+	+	+
Motta R et al	+	+	+	+	+	+	+
Perini P et al 2011	+	+	+	+	+	+	+
Perini P et al 2012	+	+	+	+	+	+	+
Pfister et al. 2009	+	?	?	+	+	+	+
Sommer et al. 2012	-	+	+	+	+	+	+
Ten Bosch JA et al	+	+	+	?	+	+	+

 High	 Unclear	 Low
--	---	---

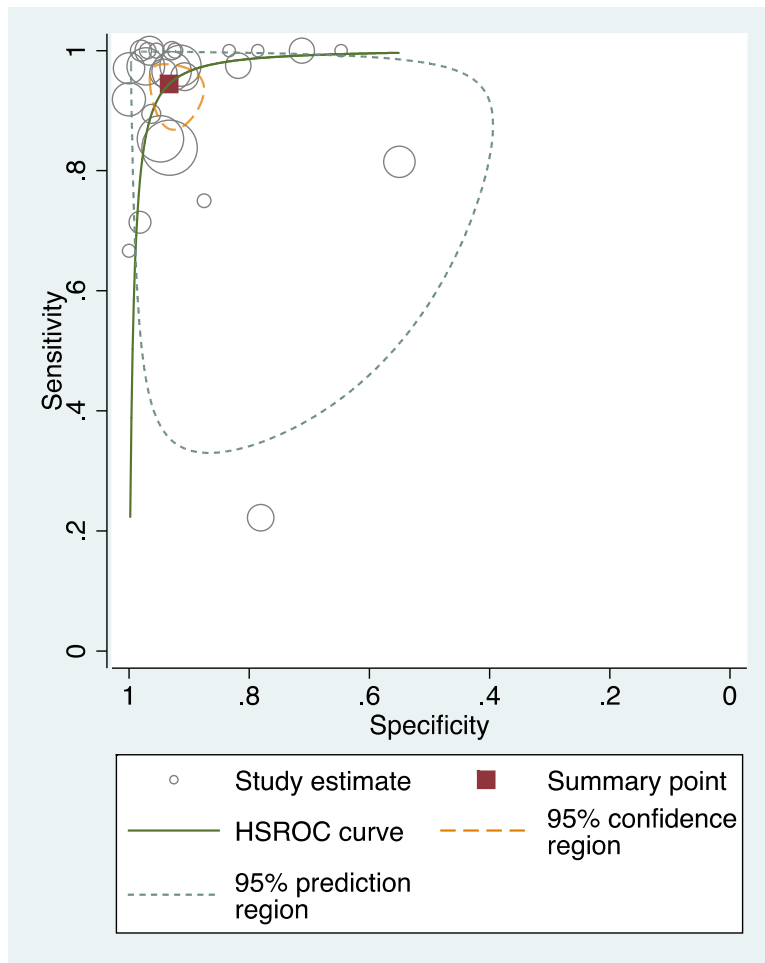
Εικόνα 3. Αναλυτική εκτίμηση κινδύνου εισαγωγής σφάλματος και εφαρμοστικότητας για κάθε μελέτη (Risk of bias and applicability concerns summary)



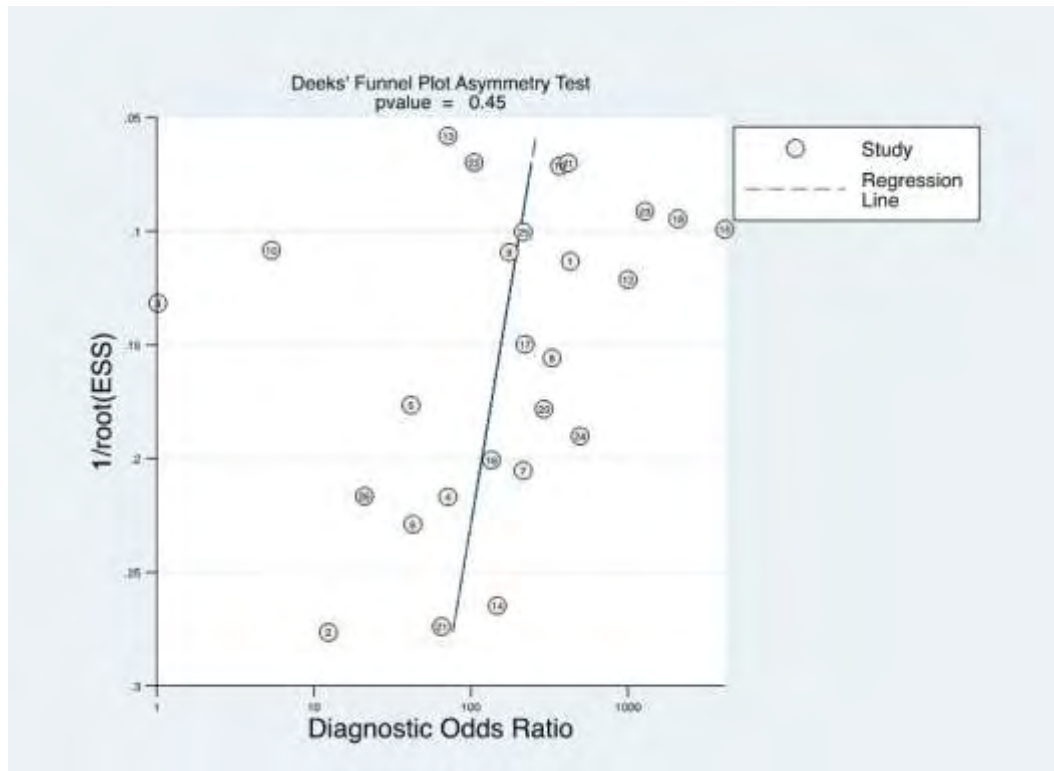
Εικόνα 4. Διάγραμμα «δάσος» για την απεικόνιση της ευαισθησίας και ειδικότητας της κάθε μελέτης (forest plot, summary sensitivity and specificity)



Εικόνα 5. Διάγραμμα διασποράς (simple scatter plot). Το μέγεθος του κάθε κύκλου είναι ανάλογο του μεγέθους του δείγματος της κάθε μελέτης



Εικόνα 6. Διάγραμμα καμπύλης hsROC. Στο διάγραμμα αυτό απεικονίζεται η συνολική ευαισθησία και ειδικότητα (κόκκινο τετράγωνο) με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (πορτοκαλί διακεκομμένες γραμμές), η ευαισθησία και ειδικότητα της κάθε μελέτης, η καμπύλη hsROC (πράσινη γραμμή) με 95% περιοχή πρόγνωσης (διακεκομμένες γραμμές). Η περιοχή πρόγνωσης δείχνει την περιοχή εντός της οποίας αναμένουμε να βρίσκονται τα αποτελέσματα μιας νέας μελέτης.



Εικόνα 7. Διάγραμμα «χωνί» (Deeks' funnel plot). Δεν παρατηρείται σημαντική ασυμμετρία. Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης ($p = 0.45$).

Πίνακας 1. Μελέτες που συμπεριλαμβάνονται στην μετα-ανάλυση με τους παράγοντες διαγνωστικής ακρίβειας.

Study	No. of patients	Scan pairs	Range of follow-up	Interval between CEUS and CTA	CEUS+CT+	CEUS+CT-	CEUS-CT+	CEUS-CT-	Sensitivity %	Specificity %
<i>Lowe et al.</i> ⁴⁹	99	100	Not stated	max. 4 weeks	44	5	2	49	96	91
<i>David et al.</i> ⁵⁰	181	181	1-48 months	Max. 6 days	37	4	1	139	97	97
<i>Bredahl et al.</i> ⁵¹	278	278	3 months-15 months	7 days	58	11	10	199	85	95
<i>Gürtler et al.</i> ⁵²	132	200	Not stated	Within 30 days	84	8	3	105	97	93
<i>Perini et al.</i> ³²	62	62	1 week-1 month	Max. 7 days	5	1	2	54	71	98
<i>Gilabert et al.</i> ²⁷	35	126	6-38 months	Within 30 days	33	0	1	92	97	100
<i>Motta et al.</i> ⁵³	88	142	1 month-10 years	Same day	34	0	3	105	89	100
<i>Perini et al.</i> ⁵⁴	395	395	1 month-9	Max. 15 days	83	20	16	276	84	93

			years							
<i>Cantisani et al.</i> ²⁸	108	108	1-24 months	Max. 1 week	20	3	0	85	100	97
<i>Clevert et al.</i> ³⁷	35	35	No follow-up/protocol given	Same day	3	1	0	31	100	97
<i>Ten Bosch et al.</i> ⁵⁵	83	127	1 month-77 months	Within 30 days	22	45	5	55	98	91
<i>Iezzi et al.</i> ¹¹	84	84	1 month-24 months	Same day	39	8	1	36	98	82
<i>Clevert et al.</i> ⁵⁶	43	43	No follow up/protocol given	Within 1 day	15	2	0	26	100	93
<i>Henao et al.</i> ²¹	20	20	1 month-36 months	Same day	6	3	0	11	100	79
<i>Bendick et al.</i> ¹³	20	20	1 month-12 months	Within 2 weeks	8	2	0	10	100	83
<i>McWilliams et al.</i> ²⁵	53	91	1 month-36 months	Same day	4	16	14	57	22	78
<i>McWilliams et</i>	20	20	1 week-2	Same day	3	6	0	11	100	65

<i>al.</i> ²⁶			years							
<i>Heilberger et al.</i> ⁵⁷	97	97	1 month- 24 months	Same day? (unclear)	26	4	1	66	96	94
<i>Giannoni et al.</i> ²⁴	28	78	3 months- 24 months	7 days	8	21	0	52	100	71
<i>Giannoni et al.</i> ⁵⁸	29	29	1 month- 1 year	Within 15 days	7	1	0	21	100	95
<i>Dill-Macky et al.</i> ⁵⁹	24	24	2 days- 32 weeks	Same day or within 1 month	6	2	2	14	75	88
<i>Sommer et al.</i> ⁶⁰	46	46	32 months (+/- 16 months)	1 day	17	1	2	26	89	96
<i>Abbas et al.</i> ³⁰	23	30	Not stated	3.9 ±2.7 weeks	17	1	0	12	94	92
<i>Gargiulo et al.</i> ³¹	22	22	1 month-35 months	Within 30 days	2	0	1	19	67	100
<i>Cantisani et al.</i> ⁶¹	57	57	1 month-12 months	Same day? (unclear)	7	1	0	49	100	98
<i>Mauro et al.</i> ⁶²	122	220	1 month-24 months	Within 14 days	78	12	2	128	97	91

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλαμβάνονται στην μετα-ανάλυση

<i>Author</i>	<i>Year</i>	<i>Type of study</i>	<i>Type of endograft</i>	<i>US contrast agent, quantity, method of administration</i>	<i>Type of US scanner</i>	<i>Criterion for Endoleak detection by CEUS</i>	<i>Type of CT scanner</i>	<i>CT slice thickness</i>	<i>CT delay time</i>	<i>Criterion for Endoleak detection by CTA</i>
<i>Lowe et al.</i> ⁴⁹	2016	Prospective	Not stated	SonoVue, 1ml bolus (further if needed, max 5ml)	Philips iU22	Not stated	Siemens SOMATOM, dual phase	1 mm	Not stated	Not stated
<i>David et al.</i> ⁵⁰	2016	Retrospective	Excluder, Talent-Endurant	Sonovue, 2.4ml bolus	Aplio XV, XG, Aplio 500	Contrast enhancement within aneurysm scan	Siemens Somatom 64, triphasic protocol	1.2 mm	120 s	Not stated
<i>Bredahl et al.</i> ⁵¹	2016	Retrospective	Zenith Flex	Sonovue, 1ml bolus (second bolus 2 min later)	Philips iU22	contrast enhancement in the residual sac	helical 64-slice CT, biphasic	3mm	55 s	attenuation inside the residual sac on the contrast enhanced sequence
<i>Gürtler et al.</i> ⁵²	2013	Retrospective	Not stated	SonoVue, 1ml bolus	Siemens ACUSON Sequoia 512, Siemens ACUSON S2000	Not stated	Biphasic 16, 64, or 128 detector Somatom Sensation Siemens	0,75 mm, 0,75 mm, 1mm	Semi-automatic	Not stated
<i>Perini et al.</i> ³²	2012	Retrospective	Cook Medical	SonoVue, 2.5ml bolus	GE Vivid 7, GE Vivid 9, Philips iE33	Not stated	Triple phase, 64-slice Philips Brilliance 64	1 mm	70 s	Not stated
<i>Gilbert et al.</i> ²⁷	2012	Prospective	Zenith, Excluder, Lifepath	SonoVue, 2.4ml bolus	Antares, Sequoia (Siemens)	Hyperechogenic flow region outside the endograft and within the aneurysm sac	triple-phase, helical Somatom Plus 4, multidetector Somatom Sensation 64	1 mm	automatic	Increase in the attenuation coefficient outside the endograft and within the aneurysm sac

<i>Motta et al.</i> ⁵³	2012	Prospective	Talent, Endurant, Excluder, Zenith, Anaconda, E-Vita	SonoVue, 2.4ml bolus	Esatune, My Lab25 (Esaote Biomedica)	Not stated	(Siemens) triple phase 64-MDCT Somatom Sensation, Siemens	1.2 mm	180 s	Not stated
<i>Perini et al.</i> ⁵⁴	2011	Prospective	Zenith, Talent, Anaconda or fenestrated endografts (Cook Medical).	SonoVue, 2.5ml bolus	GE Vivid 7, GE Vivid 9, Philips iE33	Not stated	Triple-phase, 64-slice Philips Brilliance 64	1 mm	70 s	Not stated
<i>Cantisani et al.</i> ²⁸	2011	Prospective	Excluder, Talent, Powerlink, Jomed	SonoVue, 2.5ml bolus	Aplio XV (Toshiba), Technos MPX (ESAOTE Biomedica)	Not stated	triple-phase, 64-slice Somatom Sensation Siemens	1.2 mm	120 s	Not stated
<i>Clevert et al.</i> ³⁷	2011	Retrospective	Not stated	SonoVue, 1ml bolus	Siemens ACUSON S2000, GE Logic E9	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated
<i>Ten Bosch et al.</i> ⁵⁵	2010	Prospective	Talent	SonoVue, 5ml continuous	Aloka SSD-5000	Flow and spectral signals within the aneurysm sac during infusion of ultrasound contrast	triple-phase, 16-slice Somatom Sensation Siemens	3mm	70 s	Contrast enhancement outside the endograft within the aneurysm sac in arterial and/or venous phase

<i>Iezzi et al.</i> ¹¹	2009	Prospective	Talent, Excluder, Zenith, Vanguard, AneuRx	SonoVue, 1.2ml and 2.4ml bolus	Phillips HDI 5000	Presence of color duplex signal beyond the graft	Triple-phase, helical, Somatom Plus 4 Volume Zoom	1-2.5 mm	60 s	Not stated
<i>Clevert et al.</i> ⁵⁶	2008	Prospective	Not stated	SonoVue, 1-1.2 ml bolus	Siemens ACUSON Sequoia 512	Contrast extravasation between aneurysm wall and prosthesis	Biphasic 16 or 64 detector Somatom Sensation, Siemens	3 mm, 0.3 mm	Semi-automatic	Contrast extravasation between aneurysm wall and prosthesis
<i>Henao et al.</i> ²¹	2006	Prospective	Not stated	Optison, 3ml continuous	Phillips IU22	Not stated	Biphasic, Lightspeed Ultra, GE	1.5 mm	70 s	Not stated
<i>Bendick et al.</i> ¹³	2003	Prospective	Not stated	Optison, 1ml bolus	LOGIQ700, GE	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated

<i>McWilliams et al.</i> ²⁵	2002	Prospective	Not stated	Levovist, 100ml continuous	Dyna-View SSD-1700, ProSound 5500 (Aloka)	Colour flow within the aneurysm sac outside the stent-graft	Biphasic HiSpeed Advantage, IGE	5mm	60 s	blush of contrast in the aneurysm sac outside the stent-graft on either the arterial or delayed phase
<i>McWilliams et al.</i> ²⁶	1999	Prospective	Vanguard, Stentor, AneuRx	Levovist, 300mg/dl, not stated	Diasonics Spectra, Sonotron Ltd	Evidence of color Doppler flow within the sac outside the stent-graft	Spiral, only arterial phase, HiSpeed Advantage, IGE	Not stated	N/A	Contrast blush within the aneurysm sac outside the stent-graft
<i>Heilberger et al.</i> ⁵⁷	1997	Prospective	Chuter, Stentor, EGS aortic endograft	Levovist, dose and method of administration were not stated	Not stated	endoleak defined as extraluminal flow	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated
<i>Giannoni et al.</i> ²⁴	2003	Prospective	Vanguard (bifurcated and straight), straight Passager , straight Parodi	Levovist SHU508A, 300ml, bolus (within 1 minute)	Acuson 128 XP 10	a “color” or “energy”ultra sound signal accompanied by a corresponding Doppler	Triple phase, Somatom Plus-S scanner (Siemens)	1 mm	1-2 minutes	An endoleak was diagnosed if contrast medium was detected within the sac and outside the endograft.

arterial signal within the aneurysm sac and outside the endograft.

<i>Giannoni et al.</i> ⁵⁸	2007	Prospective	Excluder, Vanguard, Talent	SonoVue, bolus injection dose not stated	Sequoia Acuson Siemens	Only type II was defined (as persisting flow from patent lumbar or mesenteric arteries within the aneurysm sac and outside the endograft). Not stated	Triphasic, Siemens Somatom Sensation Cardiac 64	Not stated	Not stated	Not stated
<i>Dill-Macky et al.</i> ⁵⁹	2007	Prospective	Not stated	SH U 508A, 0.5 ml bolus (over 10 seconds)	HDI 5000 (Philips)	Not stated	Biphasic, type of scanner not stated	2.5 mm (arterial phase), 5 mm (delayed phase)	2 minutes	Not stated
<i>Sommer et al.</i> ⁶⁰	2012	Prospective	Not stated	SonoVue, 1ml bolus injection	Acuson Sequoia 512 (Siemens)	Not stated	128-section multidetector CT scanner (Somatom Definition AS+; Siemens), time resolved CTA	0.6 mm	N/A	Not stated

<i>Abbas et al.</i> ³⁰	2014	Prospective	Not stated	SonoVue, 2-5ml	IU22 (Philips), Curefab 3D system	Not stated	16-slice helical scanner (Siemens Sensation), arterial phase only	1 mm	N/A	Not stated
<i>Gargiulo et al.</i> ³¹	2014	Prospective	Not stated	SonoVue, 2.5 ml bolus and a second bolus of 2.5 ml before 4D CEUS	iU22 (Philips), matrix array (x6-1, Philips)	Not stated	Triple-phase, 64-slice CT scanner (GE)	1 mm	180 s	Not stated
<i>Cantisani et al.</i> ⁶¹	2017	Prospective	Endurant II, Zenith, Excluder, Treovance	SonoVue, 1.2 ml bolus	Toshiba Aplio 500	Presence of contrast enhancement within the aneurysm sac	Triphasic protocol, Somatom 64 (Siemens)	1.2 mm	120 s	Not stated
<i>Mauro et al.</i> ⁶²	2010	Prospective	Anaconda, Excluder, Talent, Vanguard, Zenith	SonoVue, 2.4ml bolus	HDI 5000, IU22 (Philips)	Contrast enhancement into the residual aneurysm sac	Biphasic, 16 slice GE Light Spread Scanner	5 mm	2 minutes	Not stated

Πίνακας 3. Μελέτες που αποκλείστηκαν και λόγος για τον οποίον αποκλείστηκαν

Μελέτη	Αιτία αποκλεισμού
1. Bakken AM et al. ⁶³	Μελέτη ανασκόπησης
2. Bargellini I. et al. ²²	Η μελέτη συμπεριέλαβε επιλεγμένους ασθενείς με βάση ευρήματα προηγούμενης έγχρωμης doppler υπερηχογραφίας
3. Cantisani V. et al. ⁶⁴	Συστηματική ανασκόπηση
4. Cassagnes L. et al. ⁶⁵	Μελέτη ανασκόπησης
5. Chung J. et al. ⁴⁴	Μελέτη συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης
6. Clevert DA et al. ⁶⁶	Ταξινόμηση ενδοδιαφυγών με βάση την CEUS, όχι σύγκριση με αποτελέσματα αξονικής αγγειογραφίας
7. Gürtler V.M. et al. ⁶⁷	Συσχέτιση μεταξύ CEUS και ελαστογραφίας συμπίεσης
8. Hertault A. et al. ⁶⁸	Συσχέτιση μεταξύ αξονικής αγγειογραφίας και συγκεκριμένης τεχνικής αξονικής τομογραφίας
9. Iezzi R. et al. ¹⁰	Μελέτη ανασκόπησης
10. Jung EM et al. ⁶⁹	Επιλεγμένοι ασθενείς εξετάστηκαν με βάση ευρήματα από προηγούμενες απεικονιστικές εξετάσεις
11. Karthikesalingam A. et al. ¹⁸	Συστηματική ανασκόπηση
12. Milen A. et al. ⁷⁰	Επιλεγμένοι ασθενείς εξετάστηκαν με βάση ευρήματα από προηγούμενες απεικονιστικές εξετάσεις
13. Mirza TA. et al. ³⁸	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση
14. Ormsher DC. et al. ⁷¹	Σύγκριση διεγχειρητικά μεταξύ 3d CEUS και ψηφιακής αφαιρετικής αγγειογραφίας (DSA)
15. Pfister K. et al. ⁷²	Σύγκριση μεταξύ 2d, 3d και 4d CEUS με την τεχνική "image fusion" για τη μέτρηση της διαμέτρου του AKA μετά από ενδοαυλική αποκατάσταση
16. Verhoeven EL et al. ⁷³	Μελέτη ανασκόπησης
17. Yang X. et al. ⁷⁴	Επιλεγμένοι ασθενείς εξετάστηκαν με βάση ευρήματα από αξονική αγγειογραφία
18. Zimmermann H. et al. ⁷⁵	Σύγκριση μεταξύ B-Mode υπερηχογραφίας, έγχρωμης doppler υπερηχογραφίας και CEUS για την διάγνωση και ταξινόμηση των ενδοδιαφυγών μετά από ενδοαυλική αποκατάσταση AKA
19. Zimmermann H. et al. ⁷⁶	Σύγκριση μεταξύ φορητής και μη φορητής συσκευής υπερήχων για την διάγνωση των ενδοδιαφυγών (η CEUS ήταν η μέθοδος αναφοράς)

Βιβλιογραφία

1. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 1991 Nov;5(6):491-9.
2. Picel A.C., Kansal N. Essentials of endovascular abdominal aortic aneurysm repair imaging: postprocedure surveillance and complications. *AJR Am. J.Roentgenol.* 203 (October (4)) (2014) W358–W372.
3. Bush RL, Lumsden AB, Dodson TF, et al. (2001). Mid-term results after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 33(2 suppl):S70–S76.
4. May J, White GH, Waugh R, et al. (2000). Comparison of first- and second-generation prostheses for endoluminal repair of abdominal aortic aneurysms: a 6-year study with life table analysis. *J Vasc Surg* 32:124–129.
5. Zarins CK, White RA, Hodgson KJ, Schwarten D, Fogarty TJ (2000). Endoleak as a predictor of outcome after endovascular aneurysm repair: AneuRx multicenter clinical trial. *J Vasc Surg* 32:90–107.
6. Greenhalgh RM, Powell JT (2008). Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 388:494–501.
7. Brenner DJ, Hall EJ (2007). Computed tomography - an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 357:2277–2284.
8. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S (2007). Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 298:317–323.
9. Dias NV, Riva L, Ivancev K et al (2009). Is there a benefit of frequent CT follow-up after EVAR? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 37:425–430.
10. Iezzi R, Cotroneo AR, Basilico R et al (2010). Endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: value of CEUS. *Abdom Imaging* 35:106–114.
11. Iezzi R, Basilico R, Giancristofaro D et al (2009). Contrast-enhanced ultrasound versus color duplex ultrasound imaging in the follow-up of the patients after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 49:552–560.
12. White GH, Yu W, May J, Chaufour X, Stephen MS. Endoleak as a complication of endoluminal grafting of abdominal aortic aneurysms: classification, incidence, diagnosis, and management. *J Endovasc Surg* 1997;4:152–168.
13. Bendick P.J., Bove P.G., Long G.W., Zelenock G.B., Brown O.W., Shanley C.J. Efficacy of ultrasound scan contrast agents in the noninvasive follow-up of aortic stent grafts. *J. Vasc. Surg.* 37 (2) (2003) 381–385.
14. Hobo R., Buth J., EUROSTAR collaborators. Secondary interventions following endovascular abdominal aortic aneurysm repair using current endografts. A EUROSTAR report, *Endovasc. Surg.* 43 (2006) 896–902.
15. Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, Makaroun MS, Illig KA, Sicard GA, et al. 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.
16. Harris PL, Vallabhaneni SR, Desgranges P, Becquemin JP, van Marrewijk C, Laheij RJ. Incidence and risk factors of late rupture, conversion, and death after endovascular repair of infrarenal aortic aneurysms: the EUROSTAR experience. European Collaborators on Stent/graft techniques for aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2000 Oct;32(4):739-49.
 17. van Marrewijk CJ, Fransen G, Laheij RJ, Harris PL, Buth J; EUROSTAR Collaborators. Is a type II endoleak after EVAR a harbinger of risk? Causes and outcome of open conversion and aneurysm rupture during follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004 Feb;27(2):128-37.
 18. Karthikesalingam A, Al-Jundi W, Jackson D, Boyle JR, Beard JD, Holt PJ, Thompson MM. Systematic review and meta-analysis of duplex ultrasonography, contrast-enhanced ultrasonography or computed tomography for surveillance after endovascular aneurysm repair. *Br J Surg.* 2012 Nov;99(11):1514-23.
 19. d'Audiffret A, Desgranges P, Kobeiter DH, Becquemin JP. Follow-up evaluation of endoluminally treated abdominal aortic aneurysms with duplex ultrasonography: validation with computed tomography. *J Vasc Surg.* 2001 Jan;33(1):42-50.
 20. Harrison GJ, Oshin OA, Vallabhaneni SR, Brennan JA, Fisher RK, McWilliams RG. Surveillance after EVAR based on duplex ultrasound and abdominal radiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Aug;42(2):187-92.
 21. Henao EA, Hodge MD, Felkai DD, et al. (2006) Contrast-enhanced duplex surveillance after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: improved efficacy using a continuous infusion technique. *J Vasc Surg* 43:259–264.
 22. Bargellini I, Napoli V, Petruzzi P, et al. (2005) Type II lumbar endoleaks: hemodynamic differentiation by contrast-enhanced ultrasound scanning and influence on aneurysm enlargement after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 41:10–18.
 23. Napoli V, Bargellini I, Sardella SG, et al. (2004) Abdominal aortic aneurysm: contrast-enhanced US for missed endoleaks after endoluminal repair. *Radiology* 233:217–225.
 24. Giannoni MF, Palombo G, Sbarigia E, et al. (2003) Contrast-enhanced ultrasound imaging for aortic stent-graft surveillance. *J Endovasc Ther* 10:208–217.
 25. McWilliams RG, Martin JM, White D, et al. (2002) Detection of endoleak with enhanced ultrasound imaging: comparison with biphasic computed tomography. *J Endovasc Ther* 9:170–179.
 26. McWilliams RG, Martin JM, White D, et al. (1999) Use of contrast-enhanced ultrasound in follow-up after endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Interv Radiol* 10:1107–1114.
 27. Gilabert R., Buñesch L., Real M.I. Evaluation of abdominal aortic aneurysm after endovascular repair: prospective validation of contrast-enhanced US with a second-generation US contrast agent, *Radiology* 264 (July (1)) (2012)269–277.

28. 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.* 41 (2) (2011) 186–192.
29. Carrafiello G., Recaldini C., Laganà D., Piffaretti G., Fugazzola C. Endoleak detection and classification after endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm: value of CEUS over CTA, *Abdom. Imaging* 33 (3) (2008) 357–362.
30. Abbas A., Hansrani V., Sedgwick N., Ghosh J., McCollum C.N. 3D contrast enhanced ultrasound for detecting endoleak following endovascular aneurysm repair (EVAR), *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 47 (May (5)) (2014)487–492.
31. Gargiulo M., Gallitto E., Serra C., Freyrie A., Mascoli C., Bianchini Massoni C., et al. Could Four-dimensional contrast-enhanced ultrasound replace computed tomography angiography during follow up of fenestrated endografts? Results of a preliminary experience, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*48 (November (5)) (2014) 536–542.
32. Perini P., Sediri I., Midulla M., Delsart P., Mouton S., Gautier C., et al. Single centre prospective comparison between contrast-enhanced ultrasound and computed tomography angiography after EVAR, *Eur. J. Vasc. Endovasc.Surg.* 42 (6) (2011) 797–802.
33. Habets J., Zandvoort H.J., Reitsma J.B., Bartels L.W., Moll F.L., Leiner T., et al. Magnetic resonance imaging is more sensitive than computed tomography angiography for the detection of endoleaks after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: a systematic review, *Eur. J. Endovasc. Surg.* 45 (2013)340–350.
34. van der Laan MJ, Bartels LW, Viergever MA, Blankensteijn JD. Computed tomography versus magnetic resonance imaging of endoleaks after EVAR. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006 Oct;32(4):361-5.
35. Shellock FG. Biomedical implants and devices: assessment of magnetic field interactions with a 3.0-Tesla MR system. *J Magn Reson Imaging.* 2002 Dec;16(6):721-32.
36. Bartels LW, Bakker CJ, Viergever MA. Improved lumen visualization in metallic vascular implants by reducing RF artifacts. *Magn Reson Med.* 2002 Jan;47(1):171-80.
37. Clevert D.A., Helck A., D’Anastasi M., Gürtler V., Sommer W.H., Meimarakis G., et al. Improving the follow up after EVAR by using ultrasound image fusion of CEUS and MS-CT, *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 49 (1–4) (2011) 91–104.
38. Mirza T.A., Karthikesalingam A., Jackson D., Walsh S.R., Holt P.J., Hayes P.D., et al. Duplex ultrasound and contrast-enhanced ultrasound versus computed tomography for the detection of endoleak after EVAR: systematic review and bivariate meta-analysis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 39 (April (4)) (2010)418–428.
39. Alerci M, Oberson M, Fogliata A, Gallino A, Vock P, Wyttenbach R. Prospective, intraindividual comparison of MRI versus MDCT for endoleak detection after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *Eur Radiol.* 2009 May;19(5):1223-31.
40. Piscaglia F., Nolsøe C., Dietrich C.F., et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound

- (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 33 (February (1)) (2012) 33–59.
41. Thurnher S., Cejna M. Imaging of aortic stent-grafts and endoleaks. *Radiol. Clin. North Am.* 40 (2002) 799–833.
 42. Lawrence-Brown MM, Sun Z, Semmens JB, Liffman K, Sutalo ID, Hartley DB. Type II endoleaks: when is intervention indicated and what is the index of suspicion for types I or III? *J Endovasc Ther.* 2009 Feb;16 Suppl 1:1106-18
 43. Abraha I, Luchetta ML, De Florio R, et al. Ultrasonography for endoleak detection after endoluminal abdominal aortic aneurysm repair. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 9;6:CD010296.
 44. Chung J, Kordzadeh A, Prionidis I, Panayiotopoulos Y, Browne T. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) versus computed tomography angiography (CTA) in detection of endoleaks in post-EVAR patients. Are delayed type II endoleaks being missed? A systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound.* 2015 Jan 17;18(2):91-9.
 45. Greis C (2004) Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur Radiol Suppl* 14(suppl 8):P11–P15.
 46. Melany ML, Grant EG, Farooki S, McElroy D, Kimme-Smith C. Effect of US contrast agents on spectral velocities: in vitro evaluation. *Radiology* 1999;211(2):427-31.
 47. Boyle JR. Long-term outcome of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2009;96(5):447-8.
 48. Pfister K, Rennert J, Uller W, Schnitzbauer AA, Stehr A, Jung W, Hofstetter P, Zorger N, Kasprzak PM, Jung EM. Contrast harmonic imaging ultrasound and perfusion imaging for surveillance after endovascular abdominal aneurysm repair regarding detection and characterization of suspected endoleaks. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009;43(1-2):119-28.
 49. Lowe C, Abbas A, Rogers S, Smith L, Ghosh J, McCollum C. Three-dimensional contrast-enhanced ultrasound improves endoleak detection and classification after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2017 May;65(5):1453-1459.
 50. David E, Cantisani V, Grazhdani H, Di Marzo L, Venturini L, Fanelli F, Di Segni M, Di Leo N, Brunese L, Calliada F, Ciccariello M, Bottari A, Ascenti G, D'Ambrosio F. What is the role of contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of the endoleak of aortic endoprostheses? A comparison between CEUS and CT on a widespread scale. *J Ultrasound.* 2016 Nov 23;19(4):281-287.
 51. Bredahl KK, Taudorf M, Lönn L, Vogt KC, Sillesen H, Eiberg JP. Contrast Enhanced Ultrasound can Replace Computed Tomography Angiography for Surveillance After Endovascular Aortic Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016 Dec;52(6):729-734.
 52. Gürtler VM, Sommer WH, Meimarakis G, Kopp R, Weidenhagen R, Reiser MF, Clevert DA. A comparison between contrast-enhanced ultrasound imaging and multislice computed tomography in detecting and classifying endoleaks in the follow-up after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2013 Aug;58(2):340-5.
 53. Motta R, Rubaltelli L, Vezzano R, Vida V, Marchesi P, Stramare R, Zanon A, Battistel M, Somavilla M, Miotto D. Role of multidetector CT angiography and contrast-enhanced ultrasound in redefining follow-up protocols after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Radiol Med.* 2012 Sep;117(6):1079-92.

54. Perini P, Sediri I, Midulla M, Delsart P, Mouton S, Gautier C, Pruvo JP, Haulon S. Single-centre prospective comparison between contrast-enhanced ultrasound and computed tomography angiography after EVAR. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Dec;42(6):797-802.
55. Ten Bosch JA, Rouwet EV, Peters CT, Jansen L, Verhagen HJ, Prins MH, Teijink JA. Contrast-enhanced ultrasound versus computed tomographic angiography for surveillance of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Interv Radiol.* 2010 May;21(5):638-43.
56. Clevert DA, Minaifar N, Weckbach S, Kopp R, Meimarakis G, Clevert DA, Reiser M. Color duplex ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in comparison to MS-CT in the detection of endoleak following endovascular aneurysm repair. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;39(1-4):121-32.
57. Heilberger P, Schunn C, Ritter W, Weber S, Raithel D. Postoperative color flow duplex scanning in aortic endografting. *J Endovasc Surg.* 1997 Aug;4(3):262-71.
58. Giannoni MF, Fanelli F, Citone M, Cristina Acconcia M, Speziale F, Gossetti B. Contrast ultrasound imaging: the best method to detect type II endoleak during endovascular aneurysm repair follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007 Jun;6(3):359-62.
59. Dill-Macky MJ, Wilson SR, Sternbach Y, Kachura J, Lindsay T. Detecting endoleaks in aortic endografts using contrast-enhanced sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Mar;188(3):W262-8.
60. Sommer WH, Becker CR, Haack M, Rubin GD, Weidenhagen R, Schwarz F, Nikolaou K, Reiser MF, Johnson TR, Clevert DA. Time-resolved CT angiography for the detection and classification of endoleaks. *Radiology.* 2012 Jun;263(3):917-26.
61. Cantisani V, David E, Ferrari D, Fanelli F, Di Marzo L, Catalano C, Benedetto F, Spinelli D, Katsargyris A, Blandino A, Ascenti G, D'Ambrosio F. Color Doppler Ultrasound with Superb Microvascular Imaging Compared to Contrast-enhanced Ultrasound and Computed Tomography Angiography to Identify and Classify Endoleaks in Patients Undergoing EVAR. *Ann Vasc Surg.* 2017 Apr;40:136-145.
62. Mauro R., Maioli F., Freyrie A., et al. Is CEUS a valid alternative to CTA in endoleak's detection? *J Vasc Endovasc Surg* 2010; 17:253-8.
63. Bakken AM, Illig KA. Long-term follow-up after endovascular aneurysm repair: is ultrasound alone enough? *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2010 Sep;22(3):145-51.
64. Cantisani V, Grazhdani H, Clevert DA, Iezzi R, Aiani L, Martegani A, Fanelli F, Di Marzo L, Wilderk A, Cirelli C, Catalano C, Di Leo N, Di Segni M, Malpassini F, D'Ambrosio F. EVAR: Benefits of CEUS for monitoring stent-graft status. *Eur J Radiol.* 2015 Sep;84(9):1658-65.
65. Cassagnes L, Pergnon R, Amokrane F, Petermann A, Bécaud T, Saint-Lebes B, Chabrot P, Rousseau H, Boyer L. Aortic stent-grafts: Endoleak surveillance. *Diagn Interv Imaging.* 2016 Jan; 97 (1): 19-27.
66. Clevert DA, Gürtler VM, Meimarakis G, D'Anastasi M, Weidenhagen R, Reiser MF, Becker CR. Classification of endoleaks in the follow-up after EVAR using the time-to-peak of the contrast agent in CEUS examinations. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013;55(1):183-91.
67. Gürtler VM, Rjosk-Dendorfer D, Reiser M, Clevert DA. Comparison of contrast-enhanced ultrasound and compression elastography in the follow-up

- after endovascular aortic aneurysm repair. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;57(2):175-83.
68. Hertault A, Maurel B, Pontana F, Martin-Gonzalez T, Spear R, Sobocinski J, Sediri I, Gautier C, Azzaoui R, Rémy-Jardin M, Haulon S. Benefits of Completion 3D Angiography Associated with Contrast Enhanced Ultrasound to Assess Technical Success after EVAR. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015 May;49(5):541-8.
 69. Jung EM, Rennert J, Fellner C, Uller W, Jung W, Schreyer A, Heiss P, Hoffstetter P, Feuerbach S, Kasparzk P, Zorger N, Pfister K. Detection and characterization of endoleaks following endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms using contrast harmonic imaging (CHI) with quantitative perfusion analysis (TIC) compared to CT angiography (CTA). *Ultraschall Med.* 2010 Dec;31(6):564-70.
 70. Millen A, Canavati R, Harrison G, McWilliams RG, Wallace S, Vallabhaneni SR, Fisher RK. Defining a role for contrast-enhanced ultrasound in endovascular aneurysm repair surveillance. *J Vasc Surg.* 2013 Jul;58(1):18-23.
 71. Ormesher DC, Lowe C, Sedgwick N, McCollum CN, Ghosh J. Use of three-dimensional contrast-enhanced duplex ultrasound imaging during endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2014 Dec;60(6):1468-72.
 72. Pfister K, Schierling W, Jung EM, Apfelbeck H, Hennesperger C, Kasprzak PM. Standardized 2D ultrasound versus 3D/4D ultrasound and image fusion for measurement of aortic aneurysm diameter in follow-up after EVAR. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;62(3):249-60.
 73. Verhoeven EL, Oikonomou K, Ventin FC, Lerut P, Fernandes E, Fernandes R, Mendes Pedro L. Is it time to eliminate CT after EVAR as routine follow-up? *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2011 Apr; 52 (2): 193-8.
 74. Yang X, Chen YX, Zhang B, Jiang YX, Liu CW, Zhao RN, Wu Q, Zhang DM. Contrast-enhanced Ultrasound in Detecting Endoleaks with Failed Computed Tomography Angiography Diagnosis after Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Chin Med J (Engl).* 2015 Sep 20;128(18):2491-7.
 75. Zimmermann H, D'Anastasi M, Rjosk-Dendorfer D, Helck A, Meimarakis G, Reiser M, Clevert DA. Value of high-resolution contrast-enhanced ultrasound in detection and characterisation of endoleaks after EVAR. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;58(1):247-60.
 76. Zimmermann H, Rübenthaler J, Rjosk-Dendorfer D, Helck A, Reimann R, Reiser M, Clevert DA. Comparison of portable ultrasound system and high end ultrasound system in detection of endoleaks. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015 Oct 16;63(2):99-111.