



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

« Η σημασία της υπερηχοτομογραφικής διερεύνησης ως εξέταση πρώιμης διάγνωσης ανευρύσματος κοιλιακής αορτής»

Της Πύρρου Νικολέττας

Ειδικευόμενης Ακτινοδιαγνωστικής

ΛΑΡΙΣΑ

2021

Επιβλέπων Καθηγητής : Dr Γιαννούκας Αθανάσιος, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

1. Γιαννούκας Αθανάσιος
2. Κούβελος Γεώργιος
3. Ματσάγκας Μιλτιάδης

The significance of ultrasound as a diagnostic tool for the early diagnosis of AAA

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<u>Ευχαριστίες</u>	σελ 4
<u>Περίληψη</u>	σελ 5
<u>Εισαγωγή</u>	σελ 7
Γενικά για το ΑΚΑ	σελ 7
Παράγοντες κινδύνου	σελ 7
Παθογένεση	σελ 9
Παρακολούθηση ΑΚΑ και Θεραπεία	σελ 10
Απεικόνιση Ανευρύσματος και Προγράμματα Screening	σελ 14
<u>Σκοπός</u>	σελ 19
<u>Μεθοδολογία</u>	σελ 19
<u>Αποτελέσματα</u>	σελ 21
Υπερηχογραφικός έλεγχος και Θνητότητα	σελ 21
Υπερηχογραφικός έλεγχος και Ποιότητα Ζωής (Ψυχολογικές Επιπτώσεις)	σελ 26
Υπερηχογραφικός έλεγχος και σχέση κόστους αποτελεσματικότητας	σελ 30
<u>Συζήτηση</u>	σελ 32
<u>Βιβλιογραφικές Αναφορές</u>	σελ 35

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Γιαννούκα για την πολύτιμη βοήθεια του, τον κύριο Σπανό για την άμεση απάντηση του και την γραμματεία του ΠΜΣ που ήταν πάντα εξυπηρετική προς τους σπουδαστές.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Ανεύρυσμα Κοιλιακής Αορτής είναι μια δυνητικά θανατηφόρα κλινική οντότητα η οποία επηρεάζει κυρίως άνδρες ηλικίας άνω των 65 ετών. Συνήθως είναι ασυμπτωματικό μέχρι την ρήξη του, η οποία είναι μια επείγουσα κατάσταση με μεγάλα ποσοστά θνητότητας. Έχουν πραγματοποιηθεί μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες για τον προσυμπτωματικό έλεγχο ΑΚΑ με την χρήση υπερήχων και έχουν αναπτυχθεί Εθνικά προγράμματα screening σε αρκετές χώρες, στηριζόμενες σε αυτές.

Μέθοδος: Αναζήτηση κατάλληλης βιβλιογραφίας με την χρήση λέξεων κλειδιών σε ιατρικές βάσεις δεδομένων για την υπερηχογραφία ως μέθοδο πρώιμης διάγνωσης των ΑΚΑ, την αποτελεσματικότητα της σε σχέση με την θνητότητα, την σχέση κόστους αποτελεσματικότητας και τις ψυχολογικές επιπτώσεις.

Αποτελέσματα: Χρησιμοποιήθηκαν 5 τυχαιοποιημένες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε Ηνωμένο Βασίλειο, Δανία, Αυστραλία και Σουηδία για την μελέτη της σημασίας του υπερηχογραφικού ελέγχου σχετικά με την θνητότητα. Διαπιστώθηκε ελάττωση της θνητότητας σχετιζόμενης με ΑΚΑ, ελάττωση των ρήξεων ΑΚΑ και αύξηση σε εκλεκτικές αποκαταστάσεις. Για την επίπτωση στην ποιότητα ζωής χρησιμοποιήθηκαν 6 μελέτες και δεν διαπιστώθηκαν μακροπρόθεσμες αρνητικές ψυχολογικές συνέπειες. Αναφορικά με την σχέση αποτελεσματικότητας κόστους των προγραμμάτων screening, χρησιμοποιήθηκαν 6 μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν πως τα προγράμματα ελέγχου στους άνδρες είναι οικονομικά αποδοτικά.

Συμπεράσματα: Ο υπερηχογραφικός έλεγχος στα πλαίσια προγραμμάτων screening σε άνδρες άνω των 65 είναι η μέθοδος εκλογής για την πρώιμη διάγνωση του ΑΚΑ και ελαττώνει τα ποσοστά θνητότητας σχετιζόμενης με ΑΚΑ, είναι οικονομικά συμφέρουσα και δεν έχει κάποιο αρνητικό μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα στην ποιότητα ζωής. Παρ όλα αυτά υπάρχουν θέματα που χρήζουν περαιτέρω έρευνας

Λέξεις κλειδιά: Ανεύρυσμα Κοιλιακής Αορτής, screening, θνητότητα, ποιότητα ζωής, σχέση κόστους αποτελεσματικότητας

Abstract

Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) is a possibly fatal disease that affects men aged 65 or over. It is usually asymptomatic until it ruptures. Rupture of AAA is an emergency condition with high mortality rates. There have been undertaken many randomized clinical trials of screening for AAA and National Screening Programs have been developed in many countries based on them

Method: Searching suitable literature in medical databases by using key-words related to ultrasound as a diagnostic tool for early diagnosis and its cost-effectiveness, its effect in the mortality rates and the psychological consequences of screening

Results: Five randomized clinical trials that had been carried out in UK, Denmark, Australia and Sweden, were used for investigating the significance of ultrasound screening concerning mortality. There was reduction of AAA related mortality, reduction of AAA ruptures and also an increase in elective repairs of AAA. As regards the consequences on quality of life, 6 studies were used and no long-term negative effects were noticed. Concerning the cost effectiveness of screening programs six studies were used and proved that ultrasound screening programs for the early diagnosis of AAA in men are cost effective.

Conclusions : Ultrasound screening is the gold standard for the early diagnosis of AAA in men aged >65 resulting in the reduction of AAA-related mortality rates, it is cost-effective and does not cause long-term psychological consequences. However, there are many issues that should be investigated more.

Key-words Abdominal Aortic Aneurysm, Screening, Mortality, Quality of Life, cost effectiveness

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Γενικά για το Ανεύρυσμα Κοιλιακής Αορτής

Ως ανεύρυσμα ορίζεται η μόνιμη τοπική αύξηση της διαμέτρου ενός αγγείου >50 τοις εκατό συγκριτικά με τη διάμετρο του αγγείου κεντρικότερα της διάτασης. Πιο συγκεκριμένα ως Ανεύρυσμα Κοιλιακής Αορτής (ΑΚΑ) θεωρείται η διάταση τμήματος της κοιλιακής αορτής άνω των 3cm στους άνδρες και άνω των 2,5 cm στις γυναίκες.

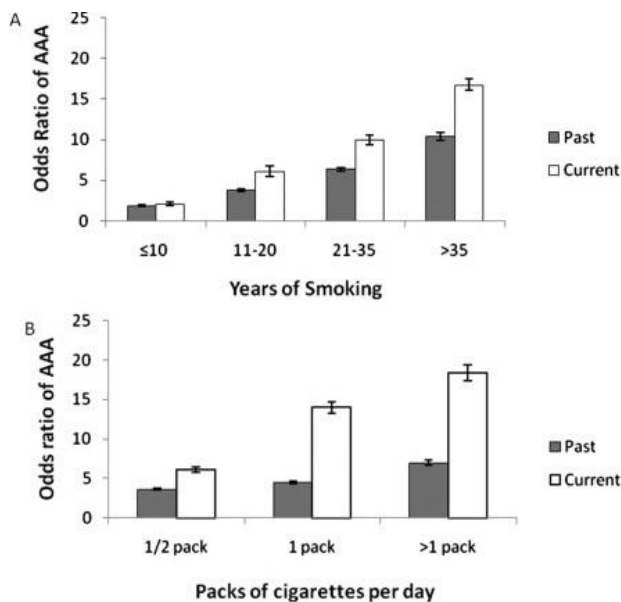
Τα ΑΚΑ είναι σε ποσοστό 95% υπονεφρικά και συχνά συνυπάρχουν με ιγνυακά ανευρύσματα. Τα ΑΚΑ είναι μια σημαντική και δυνητικά θανατηφόρα κλινική οντότητα η οποία επηρεάζει κυρίως άνδρες άνω των 65 ετών. Εμφανίζονται σε ποσοστό 4-5% των ανδρών άνω των 65 ετών και ευθύνονται για το 1-3% των θανάτων σε άνδρες ηλικιών 65-85 σε ανεπτυγμένες χώρες.[1] Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μια μείωση της επίπτωσης του ΑΚΑ (2% σε νεότερες μελέτες) η οποία πιθανώς οφείλεται σε ελάττωση του καπνίσματος και σε αλλαγή του τρόπου ζωής.[2] Τα ΑΚΑ αποτελούν 12^η-15^η αιτία θανάτου στις ΗΠΑ, το Ηνωμένο Βασίλειο και αρκετές Ευρωπαϊκές χώρες.

Υπάρχουν τρεις διακριτές φάσεις η ανάπτυξη, η αύξηση της διαμέτρου και τελικά η ρήξη. Τα ΑΚΑ είναι συνήθως ασυμπτωματικά. Μπορεί να ανακαλυφθούν με την ψηλάφηση, με την τυχαία ανεύρεση φυσήματος στην περιοχή κατά την ακρόαση ή ως τυχαίο εύρημα σε απεικονιστικό έλεγχο για την διερεύνηση άλλων παθήσεων. Η κλινική εξέταση έχει ευαισθησία 29% για μικρά ΑΚΑ (30-39 mm) και 76% για ΑΚΑ >50mm. Επίσης μπορεί να διακρίνονται επασβεστωμένα τοιχώματα του διατεταμένου αγγείου τυχαία σε ακτινογραφία, αν και οι παραπάνω μέθοδοι έχουν μικρή ευαισθησία. Συνήθως ανακαλύπτονται τυχαία ή εφόσον επέλθει ρήξη τους. Η ρήξη ΑΚΑ είναι μια επείγουσα κατάσταση με πολύ μεγάλα ποσοστά θνητότητας (50-80%) καθώς οδηγεί σε αιμορραγική καταπληξία, ενώ πολλές φορές ο ασθενής καταλήγει πριν προλάβει να διακομισθεί στο νοσοκομείο.

Παράγοντες κινδύνου

Σε πολλές μελέτες έχουν ταυτοποιηθεί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΑΚΑ.[3,4,5] Καλά αποδεδειγμένοι παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με την ανάπτυξη ΑΚΑ είναι το φύλο (ο επιπολασμός ανδρών / γυναικών είναι 8/1), η λευκή φυλή, η υπέρταση, το κάπνισμα, η υπερχοληστεριναιμία, το οικογενειακό ιστορικό και η παχυσαρκία.

Το κάπνισμα είναι ο τροποποιήσιμος παράγοντας με την μεγαλύτερη συσχέτιση και έχει μελετηθεί πολλάκις. Έχει διαπιστωθεί συσχέτιση με την διάρκεια του (σε έτη) και μια δόσοεξαρτωμένη σχέση ενώ υπάρχει αρνητική συσχέτιση με την διακοπή του. Επίσης το κάπνισμα αυξάνει τον ρυθμό αύξησης μεγέθους του ΑΚΑ και τον κίνδυνο ρήξης του. [6,7]



Εικόνα 1 Κίνδυνος ανάπτυξης ΑΚΑ σε σχέση με την διάρκεια καπνίσματος σε έτη και τον αριθμό των τσιγάρων (Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals)

Σε ποσοστό 10-20 % των ασθενών με ΑΚΑ έχουν τουλάχιστον 1 συγγενή πρώτου βαθμού με την ίδια κλινική οντότητα.[8,9,10] Στην Swedish Twin Registry Trial βρέθηκε πως ο

μονοζυγωτικός δίδυμος ενός ατόμου με ΑΚΑ έχει 24 % πιθανότητα για εμφάνιση ΑΚΑ, ενώ ο διζυγωτικός 4,8 % γεγονός που καταδεικνύει την σημασία της κληρονομικότητας.[11]

Αντιθέτως η ύπαρξη Σακχαρώδη διαβήτη φαίνεται να έχει αρνητική συσχέτιση με το ΑΚΑ. Αν και οι διαβητικοί ασθενείς έχουν υψηλό κίνδυνο για αθηροσκλήρωση εμφανίζουν μικρότερη επίπτωση ως προς το ΑΚΑ, ενώ σε περίπτωση ύπαρξης του έχει παρατηρηθεί μικρότερος ρυθμός αύξησης μεγέθους και μικρότερη πιθανότητα ρήξης. Υπάρχουν αρκετές θεωρίες όπως ότι η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε cross linking της ελαστίνης και του κολλαγόνου στο τοίχωμα του αγγείου περιορίζοντας με αυτόν τον τρόπο την έκκριση Μεταλλοπρωτεϊνών οι οποίες προάγουν την πρωτεόλυση.[12,13,14] Επίσης μελετάται και η επίπτωση των φαρμακευτικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στον Σακχαρώδη Διαβήτη καθώς σε μελέτες έχει βρεθεί πως η χρήση μετοφομίνης και ροσιγλιταζόνης μειώνουν τον ρυθμό ανάπτυξης.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Το ΑΚΑ αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσο. Οι ακριβείς μηχανισμοί οι οποίοι οδηγούν στην ανάπτυξη ΑΚΑ δεν είναι ξεκάθαροι και είναι αντικείμενο μακροχρόνιων ερευνών ωστόσο κυρίαρχο ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει η ρύθμιση του μεταβολισμού της ελαστίνης και του κολλαγόνου στο Αρτηριακό τοίχωμα, η απόπτωση των VSMC, το οξειδωτικό stress και φλεγμονώδεις διεργασίες. Παρατηρούνται σημαντικές αλλαγές στην δομή του αορτικού τοιχώματος και λέπτυνση αυτού. Επίσης παρατηρείται αναδιαμόρφωση (remodeling) και αντικατάσταση της ελαστίνης με κολλαγόνο τύπου I και III καθώς και πλήθος φλεγμονωδών κυττάρων όπως T και B λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και μαστοκύτταρα. Σημαντική διαφορά μεταξύ του τοιχώματος του ανευρύσματος συγκριτικά με το τοίχωμα ενός φυσιολογικής διαμέτρου αγγείου είναι και ο ελαττωμένος αριθμός των VSMCs. Η αποδόμηση της ελαστίνης φαίνεται να είναι το καθοριστικό βήμα και εύρημα σε ιστολογικές μελέτες. Η ρύθμιση του μεταβολισμού των πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας εξαρτάται από διάφορα ένζυμα τα σημαντικότερα από τα οποία είναι οι Μεταλλοπρωτεϊνάσες του εξωκυττάριας δικτύου (MMPs). Οι MMP2 και MMP9 είναι οι πιο σημαντικές για την ανάπτυξη ΑΚΑ. Ενδιαφέρον προκαλεί και η σχέση μεταξύ διαμέτρου του ΑΚΑ και των επιπέδων των MMPs. Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα MMP9 σε ανευρύσματα άνω

των 5 cm ενώ και τα επίπεδα της MMP2 ανευρίσκονται αυξημένα σε ιστολογικά δείγματα ασθενών με ΑΚΑ.[15,16]

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο κίνδυνος ρήξης του ΑΚΑ αυξάνει με την αύξηση διαμέτρου του αγγείου. Σε ασθενή με διάμετρο αορτής κάτωθεν των 3cm δεν υπάρχει ένδειξη για συνεχιζόμενη παρακολούθηση επειδή ο κίνδυνος ρήξης είναι ελάχιστος.[17]

Διάμετρος ΑΚΑ	Ετήσιος κίνδυνος ρήξης %
<3 cm	0
3 - 3,9	0,4
4 - 4,9	1,1
5 - 5,9	3,3
6 - 6,9	9,4
7 – 7,9 cm	24

Πίνακας 1: Ετήσιος κίνδυνος ρήξης ΑΚΑ σε συνάρτηση με το μέγεθος (προσαρμοσμένος από Law MR, Morris J, Wald NJ. Screening for abdominal aortic aneurysms)

Επίσης ο ρυθμός αύξησης του μεγέθους του ΑΚΑ είναι ένας κρίσιμος παράγοντας. Ένα μικρό ΑΚΑ που αυξάνει >0,5 cm μέσα σε 6 μήνες θεωρείται υψηλού κινδύνου για ρήξη.

Ανευρύσματα μικρότερα των 5,5cm αντιμετωπίζονται συντηρητικά κυρίως με στόχο τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, την διακοπή του καπνίσματος και την αλλαγή του τρόπου ζωής, ενώ παρακολουθούνται τακτικά με υπερηχογραφικό έλεγχο. Υπάρχουν διαφορές στις συστάσεις και στα προγράμματα διαφόρων χωρών αλλά γενικά αποτελεί ευρέως διαδεδομένη τακτική να πραγματοποιείται υπερηχογραφικός έλεγχος κάθε 12 μήνες για ανευρύσματα 3,5-4,4 και κάθε έξι μήνες σε ανευρύσματα 4,5- 5,4cm.

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

Adapted from Kent KC.²⁶

Πίνακα 2 Προτεινόμενη συχνότητα υπερηχογραφικού ελέγχου

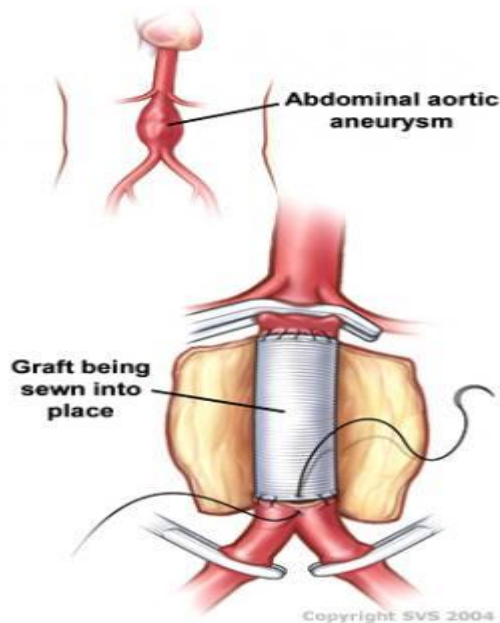
Πραγματοποιούνται αρκετές μελέτες για φαρμακευτικούς παράγοντες που ίσως επιβραδύνουν την μεγέθυνση των ΑΚΑ και μειώνουν την ανάγκη για χειρουργική αποκατάσταση.[18] Το ενδιαφέρον έχει στραφεί κυρίως προς αντιυπερτασικά φάρμακα όπως οι b-blockers, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (ACE)[19,20], καθώς και σε άλλα φάρμακα όπως η μετοφορμίνη[21,22] η ροσιγλιταζόνη[23] και οι στατίνες.[24] Οι b blockers όπως η προπανολόλη ίσως μειώνουν την αύξηση μεγέθους του ΑΚΑ. Σε population based case control στο Οντάριο του Καναδά βρέθηκε πως οι ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με Αναστολείς του Μετατρεπτικού ενζύμου της Αγγειοτενσίνης είχαν μικρότερη πιθανότητα για ρήξη του ανευρύσματος [19], αλλά ο Sweeting κατέληξε σε αντίθετα αποτελέσματα οπότε πρέπει να γίνουν περισσότερες κλινικές μελέτες για να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα.[20]. Άλλη πιθανή αγωγή είναι οι στατίνες όπως η σιμβαστατίνη που σε έρευνες μειώνει την ανάπτυξη του ανευρύσματος μέσω της ελάττωσης της δράσης της MMP-9 .[24]

Τέλος ενδιαφέρον υπάρχει και για την χρήση των μακρολιδών και τετρακυκλινών όπως η δοξυκυκλίνη.[25] Καθώς όμως έχουμε αντικρουόμενα αποτελέσματα, η φαρμακευτική συντηρητική θεραπεία χρήζει περαιτέρω έρευνας.

Για ανευρύσματα άνω των 5,5 cm είναι κοινά αποδεκτό πως θεραπεία εκλογής είναι η εκλεκτική χειρουργική αποκατάσταση.

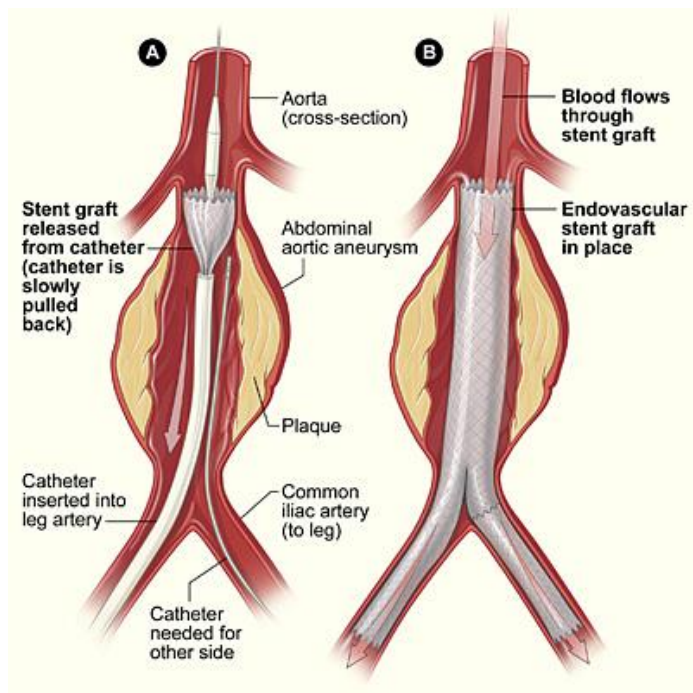
Το μέγεθος του ΑΚΑ σχετίζεται με τον κίνδυνο ρήξης και η εκλεκτική αποκατάσταση έχει χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας συγκριτικά με την επείγουσα αποκατάσταση του ανευρύσματος η επιτυχία της οποίας εξαρτάται από ένα στενό χρονικό ‘‘παράθυρο ευκαιρίας’’.

Στην Εκλεκτική Ανοικτή αποκατάσταση ΑΚΑ (ORS) προτιμάται συνήθως επιμήκης τομή επί της μέσης γραμμής, διατομή του ανευρυσματικού σάκου και χρήση σωληνωτών ή διχαλωτών μοσχευμάτων.



Εικόνα 2: Open Repair Surgery for AAA

Στην μέθοδο EVAR γίνεται απομόνωση του ανευρύσματος από την συστηματική κυκλοφορία με την χρήση μοσχεύματος που προφυλάσσει από την περαιτέρω αύξηση της διαμέτρου του ανευρύσματος ενώ ο ανευρυσματικός σάκος παραμένει ανέπαφος. Η διαδικασία πραγματοποιείται με την εισαγωγή ενός καθετήρα από την μηριαία αρτηρία ο οποίος καθοδηγείται μέχρι την περιοχή του ανευρύσματος. Απεικονίζονται οι νεφρικές αρτηρίες και η πρόθεση απελευθερώνεται σταδιακά ενώ πραγματοποιούνται αγγειογραφικές λήψεις για να διασφαλίσουν την ακριβή τοποθέτηση. Τέλος πραγματοποιείται και μια τελική αγγειογραφία για να επιβεβαιωθεί ο αποκλεισμός του ανευρύσματος και να διασφαλιστεί πως δεν υπάρχει καταστροφή του υλικού του μοσχεύματος. Επειδή υπάρχουν αρκετές σχετιζόμενες επιπλοκές είναι απαραίτητη η συστηματική μετεγχειρητική παρακολούθηση για την αναγνώριση ενδοδιαφυγών, αύξησης της διαμέτρου του ανευρυσματικού σάκου ή μετατόπισης των προθέσεων.



Εικόνα 3: Endovascular Aneurysm Repair (EVAR)

Έχουν πραγματοποιηθεί πολλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας των 2 μεθόδων. Σύμφωνα με την μελέτη EVAR-1 η οποία πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο με την συμμετοχή 1082 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ORS είτε σε EVAR, φάνηκε χαμηλότερη θνητότητα τις πρώτες 30 ημέρες στην ομάδα EVAR (1,7%) συγκριτικά με την ομάδα ORS (4,7%). Η EVAR είναι το ίδιο αποτελεσματική με το ανοικτό χειρουργείο στην προστασία από τον σχετιζόμενο με ανεύρυσμα θάνατο, αν και εμφανίζει υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών και ανάγκης για επανεπέμβαση.[26] Στην ανάλυση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων δεν διαπιστώθηκε όφελος στην συνολική επιβίωση συγκριτικά με την ανοικτή αποκατάσταση όπως και στις μελέτες Aneurysme de l'aorte abdominale: Chirurgie versus Endoprothese (ACE)[27], Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Repair (DREAM)[28] και OVER trial[29].

Στην ACE επίσης δεν παρατηρήθηκε μείωση της θνητότητας τον πρώτο μήνα μετά την επέμβαση σε αντίθεση με την EVAR-1 trial.

Στην μελέτη UK EVAR-2 πήραν μέρος 338 ασθενείς ιατρικά ακατάλληλοι για ORS, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν είτε σε EVAR είτε σε συντηρητική θεραπεία. Δεν παρατηρήθηκε

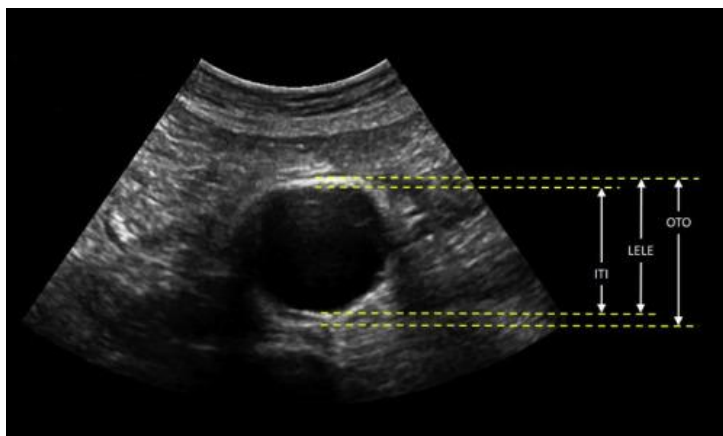
διαφορά στην συνολική επιβίωση αλλά βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης σχετικά με ΑΚΑ.
[30]

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ SCREENING

Για την απεικόνιση του ΑΚΑ υπάρχουν αρκετές διαθέσιμες μέθοδοι, όπως ο υπέρηχος(US), η αξονική αγγειογραφία (CTA), η Μαγνητική Αγγειογραφία (MRA).

Ενώ οι άλλες μέθοδοι χρησιμοποιούνται κυρίως για ακριβή διάγνωση και τον προεγχειρητικό σχεδιασμό, για τον προσυμπτωματικό έλεγχο πιο κατάλληλη μέθοδος θεωρείται ο υπέρηχος επειδή είναι μια μη επεμβατική μέθοδος, χαμηλού κόστους με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, υψηλή επαναληψιμότητα (96%) και αναπαραγωγιμότητα (98%). Είναι εύκολα ανεκτή από τον ασθενή και εύκολα διαθέσιμη. Με τον υπέρηχο μπορούμε να διαγνώσουμε το Ανεύρυσμα, να μετρήσουμε την διάμετρο και το μήκος του και σύμφωνα με το μέγεθος του να το παρακολουθούμε αν χρειαστεί.[31,32]

Χρησιμοποιούνται κυρίως 3 μέθοδοι για την μέτρηση του μεγέθους του ανευρύσματος, η inner-to-inner edge (ITI), η leading-to-leading edge (LELE) και η outer-to-outer edge (OTO). Χρησιμοποιούνται διαφορετικές μέθοδοι στα διάφορα Εθνικά Προγράμματα Προσυμπτωματικού Ελέγχου. Στο Εθνικό πρόγραμμα του NHS (NAAASP) χρησιμοποιείται η μέθοδος ITI (καθώς στηρίζεται στην μελέτη MASS), ενώ στην Σουηδία η OTO. Δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς την υπεροχή κάποιας μεθόδου, αλλά έχει φανεί πως υποεκτιμάται το μέγεθος του ανευρύσματος στον υπέρηχο συγκριτικά με την CTA, με την μέθοδο ITI να παρουσιάζει την μεγαλύτερη διαφορά.[33]



Εικόνα 4: 3 μέθοδοι μέτρησης

Το ΑΚΑ είναι μια δυνητικά θανατηφόρα πάθηση, κατάλληλη για προσυμπτωματικό έλεγχο σε άνδρες άνω των 65 ετών και προγράμματα screening στηριζόμενα στον υπέρηχο ικανοποιούν τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) για screening. [34]

1. Η πάθηση πρέπει να αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας.
2. Πρέπει να υπάρχει μια αποδεκτή μέθοδος θεραπείας για τους ασθενείς με την πάθηση.
3. Πρέπει να υπάρχει μια συμφωνηθείσα τακτική για την θεραπεία.
4. Πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμες δομές για την διάγνωση και θεραπεία.
5. Πρέπει να υπάρχει ένα αναγνωρίσιμο λανθάνον ή πρώιμο συμπτωματικό στάδιο.
6. Πρέπει να υπάρχει ένα κατάλληλο test ή εξέταση.
7. Η διαγνωστική μέθοδος πρέπει να είναι ανεκτή από τον πληθυσμό.
8. Η φυσική πορεία της νόσου, συμπεριλαμβανόμενης της ανάπτυξης από το λανθάνον στάδιο στην διάγνωση της, πρέπει να είναι επαρκώς κατανοητή.
9. Το κόστος του (συμπεριλαμβανομένου της διάγνωσης και θεραπείας) πρέπει να είναι οικονομικά ισορροπημένο σε σχέση με το κόστος της συνολικής ιατρικής φροντίδας.
10. Η θεραπεία πρέπει να βελτιώνει την πρόγνωση για τον ασθενή.

Πίνακας 3 WHO Criteria for Screening

Πολλές χώρες παγκοσμίως έχουν αναπτύξει προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) με την χρήση υπερήχων.

Στις ΗΠΑ από το 2007 με το SAAAVE (Screening Abdominal Aortic Aneurysm Very Efficiently) Act παρέχεται εφάπαξ ένας δωρεάν υπερηχογραφικός έλεγχος για ΑΚΑ σε άνδρες άνω των 65 ετών που έχουν καπνίσει τουλάχιστον 100 τσιγάρα στην ζωή τους ή έχουν οικογενειακό ιστορικό και σε γυναίκες υψηλού κινδύνου με οικογενειακό ιστορικό.

Στην Αγγλία ξεκίνησε το 2009 για άνδρες άνω των 65 ετών το NAAASP (The National Health Service Abdominal Aortic Aneurysm Screening Program) . Επίσης στην Σκωτία, στην Ουαλία, στην Βόρεια Ιρλανδία και στην Σουηδία υπάρχουν Εθνικά Προγράμματα screening στα οποία εισάγονται άνδρες με ηλικία άνω των 65 ετών, ενώ μελέτες screening πραγματοποιούνται και σε περιοχές της Ιταλίας, της Νέας Ζηλανδίας, της Δανίας. Μεταξύ των χωρών υπάρχουν διαφορές στην συχνότητα της υπερηχογραφικής παρακολούθησης και στο μεσοδιάστημα μεταξύ των ελέγχων αναλόγως της διαμέτρου του ΑΚΑ. [35]

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

Πίνακας 4 Σύγκριση των Προγραμμάτων screening (Stather PW, International Variations in AAA Screening)

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

Πίνακας 5: Διαφορές στα μεσοδιαστήματα ελέγχου σε προγράμματα screening (Stather PW, International Variations in AAA screening)

Στην Ελλάδα δεν υπάρχει Εθνικό Πρόγραμμα screening για την πρόωπη διάγνωση ΑΚΑ οπότε συνήθως ανακαλύπτονται τυχαία ή εμφανίζονται με την κλινική εικόνα Ρήξης ΑΚΑ. Σε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2012, μια επιτροπή ειδικών αξιολόγησε και πρότεινε την εφαρμογή προγραμμάτων screening στην χώρα μας. Το 64% των ειδικών που πήρε μέρος συμφώνησε ως προς την ανάγκη εισαγωγής ενός Εθνικού Προγράμματος screening για ΑΚΑ αν και υπήρξαν διαφωνίες σχετικά με την ηλικία έναρξης (36% υποστήριξε πως πρέπει να επεκταθεί η ηλικιακή ομάδα των εξετασθέντων), τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των ελέγχων και την συμμετοχή καπνιστών.[36]

Η Αγγειοχειρουργική Κλινική του ΠΓΝΛ ξεκίνησε το 2008 στην Θεσσαλία ένα πρόγραμμα ανίχνευσης ΑΚΑ με την χρήση έγχρωμου Doppler υπερήχου. Στο πρόγραμμα αυτό

συμμετείχαν άνδρες και γυναίκες από την ευρύτερη περιοχή και εκτός της υπερηχοτομογραφικής εξέτασης της κοιλιακής αορτής περιελάμβανε μέτρηση του Σφυροβραχιόνιου Δείκτη και συγκέντρωση πληροφοριών για του συμμετέχοντες όπως γνωστοί παράγοντες κινδύνου, οικογενειακό ιστορικό. Τα αποτελέσματα συμφωνούσαν με τα προγράμματα που έχουν πραγματοποιηθεί σε άλλες χώρες (επιπολασμός : άνδρες 2,56%, γυναίκες 0,35 %)

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας Μεταπτυχιακής Εργασίας (ΜΕ) είναι η μελέτη της βιβλιογραφίας σχετικά με την σημασία της υπερηχοτομογραφικής διερεύνησης ως εξέταση πρώιμης διάγνωσης του Ανευρύσματος Κοιλιακής Αορτής. Η ΜΕ επικεντρώθηκε κυρίως στα προγράμματα screening για ΑΚΑ και την επίδραση τους στην θνητότητα, στη σχέση κόστους αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness) και στις επιδράσεις τους στην ποιότητα ζωής.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Αναζητήθηκε βιβλιογραφία σε Ιατρικές βάσεις δεδομένων και επιστημονικά περιοδικά με την χρήση των λέξεων κλειδιών. Για την απάντηση των ερωτημάτων έγινε αναζήτηση τυχαιοποιημένων μελετών και αποκλείστηκαν οι μεταanalύσεις και οι συστηματικές ανασκοπήσεις. Αρχικά συγκεντρώθηκαν 269 άρθρα, αφαιρέθηκαν οι διπλότυποι τίτλοι και μετά την ανάγνωση των τίτλων και των περιλήψεων αφαιρέθηκαν αποτελέσματα που δεν σχετίζονταν με τα ερευνητικά ερωτήματα ή δεν μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για γενικές πληροφορίες για το ΑΚΑ και τελικά χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 77 .

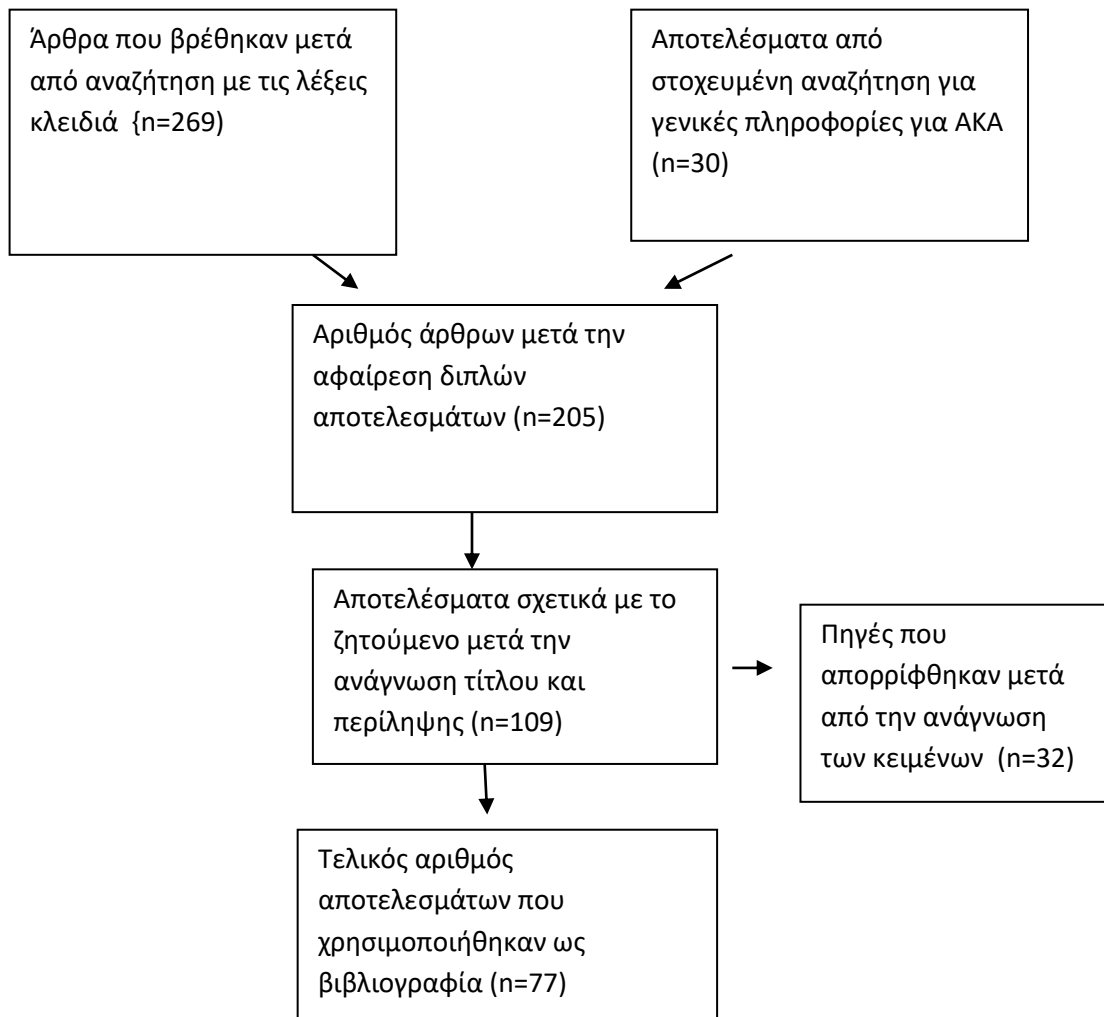
Άρθρα που χρησιμοποιήθηκαν συνολικά = 77

Άρθρα για την σχέση υπερηχογραφικού ελέγχου και θνητότητας=13

Άρθρα σχετικά με την σχέση κόστους αποτελεσματικότητας= 8

Άρθρα σχετικά με τις επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής= 7

Λέξεις κλειδιά: Abdominal Aortic Aneurysm, Screening, Mortality, cost-effective, Quality of life



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

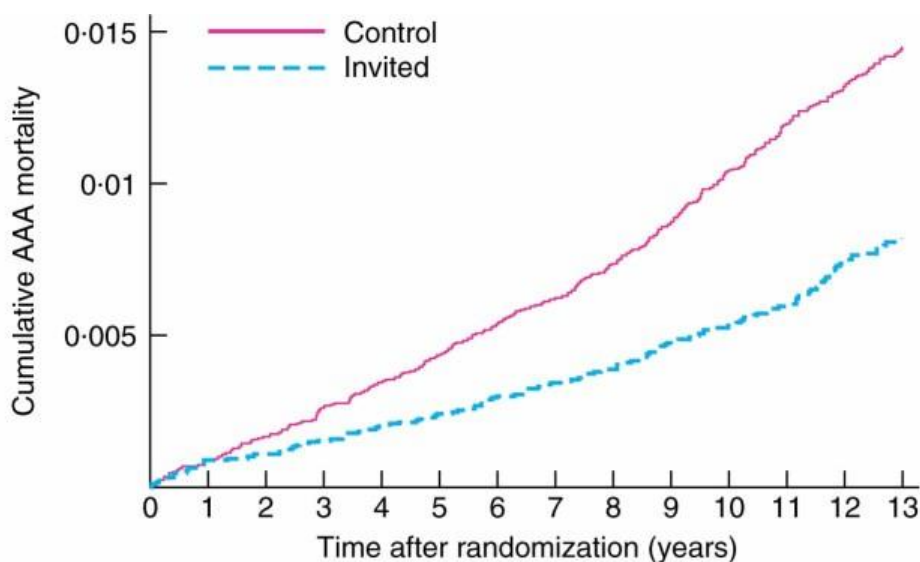
Η σημασία της υπερηχογραφίας στην πρόωμη διάγνωση του Ανευρύσματος της Κοιλιακής Αορτής με κύριο σκοπό την αποφυγή της ρήξης του, μια επείγουσας κατάστασης με μεγάλα ποσοστά θνητότητας , είναι αντικείμενο πολλών μελετών εδώ και δεκαετίες.

Έχουν πραγματοποιηθεί μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες στα αποτελέσματα των οποίων βασίστηκαν τα Εθνικά Προγράμματα Προσυμπτωματικού ελέγχου σε πολλές χώρες.

Η **Multicenter Aneurysm Screening Study (MASS)** διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο την χρονική περίοδο 1997 έως 1999. Πήραν μέρος 67780 άνδρες ηλικίας 65-74 ετών. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, η μια έλαβε πρόσκληση για υπερηχογραφικό έλεγχο για την ύπαρξη ΑΚΑ (n=33839) η άλλη όχι και θα λειτουργούσε ως ομάδα ελέγχου (control group) (n=33961) . Σε όσους παρουσίαζαν ανεύρυσμα (διάμετρος αορτής > 3 cm) ακολούθησαν επαναληπτικοί έλεγχοι για 4,1 έτη κατά μέσο όρο. ενώ υπήρχαν συγκεκριμένες ενδείξεις για χειρουργείο (5,5cm, αύξηση μεγέθους >1 cm/έτος ή παρουσία συμπτωμάτων). 27147 από τους 33839 δέχτηκαν την πρόσκληση για τον έλεγχο και 1333 ανευρύσματα βρέθηκαν. Από αυτά το 71 % (944) είχαν μικρό μέγεθος (3 -4,5 cm), το 17% (223) μεσαίο μέγεθος (4,5- 5,4cm) και το 12% (166) είχαν μεγάλο μέγεθος (>5,5%). Στην ομάδα screening υπήρξαν 65 θάνατοι σχετιζόμενοι με ανεύρυσμα ενώ στο control group 113 (μείωση θνητότητας 42%). Επιπλέον στην ομάδα που προσκλήθηκε για screening καταγράφηκαν λιγότερες επείγουσες αποκαταστάσεις του ΑΚΑ (27) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου(54). Υπολογίσθηκε πως 710 άνδρες πρέπει να εξετασθούν για να αποφευχθεί ένα θάνατος σχετιζόμενος με ΑΚΑ.[37]

Στο follow up μετά από 10 έτη είχαν καταγραφεί 296 θάνατοι σχετιζόμενοι με ανεύρυσμα στο control group και 155 στην ομάδα screening (48% μείωση). Επομένως το όφελος από τον προσυμπτωματικό έλεγχο που είχε παρατηρηθεί στα πρώτα χρόνια διατηρήθηκε. Βέβαια μετά τον 8^ο χρόνο παρατηρήθηκε μια αύξηση στις ρήξεις ΑΚΑ αλλά ο αριθμός τους δεν επηρέασε σημαντικά την θνησιμότητα. [38]

Μετά από 13 έτη καταγράφηκαν συνολικά 224 θάνατοι σχετιζόμενοι με ανεύρυσμα στην ομάδα screening και 381 στο control group (42 % μείωση). Ο βαθμός της μείωσης θνητότητας που παρατηρήθηκε τα πρώτα χρόνια ελαττώθηκε ελαφρώς μετά τα 10 έτη κυρίως λόγω των ρήξεων ΑΚΑ σε άτομα των οποίων η αορτή είχε απεικονιστεί φυσιολογική (50% σε άτομα με αορτή 2,5 – 2,9 cm). Υπολογίστηκε επίσης πως 216 άνδρες πρέπει να εξετασθούν για να αποτραπεί ένας θάνατος από ανεύρυσμα ή αλλιώς πως αν 10.000 άνδρες εξετασθούν θα αποτραπούν 75 ρήξεις ΑΚΑ, από τις οποίες οι 58 θανατηφόρες. Η ολική θνητότητα ελαττώθηκε κατά 3%. Συμπερασματικά, οι σχετιζόμενοι με ΑΚΑ θάνατοι σχεδόν θα μειωθούν στο μισό μέσω προγράμματος screening σε άνδρες 65- 74 ετών και το όφελος σε σχέση με την θνητότητα διατηρείται και μακροπρόθεσμα. [39]



No. at risk

Control 33 887 33 049 32 102 31 055 29 995 28 872 27 674 26 347 25 030 23 841 22 664 21 405 20 185 11 015

Invited 33 883 33 020 32 080 31 127 30 108 29 012 27 873 26 627 25 406 24 155 22 907 21 676 20 497 11 161

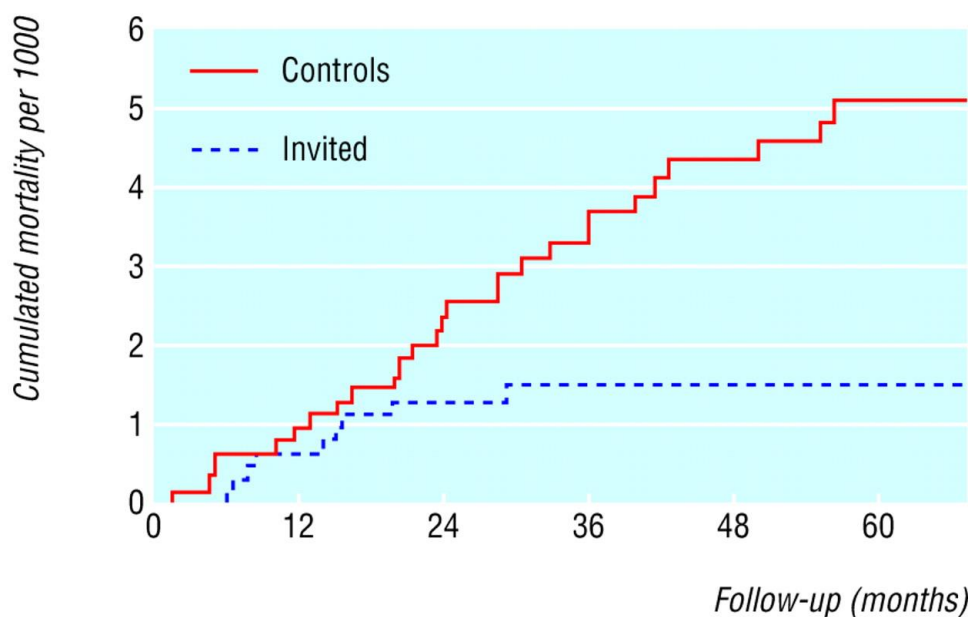
Εικόνα 5: Σχετιζόμενη με ΑΚΑ θνητότητα (Final follow up of MASS)

Στην μελέτη **Chichester**, η οποία ξεκίνησε το 1988 και τα πρώτα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν το 1995, συμμετείχαν άνδρες και γυναίκες ηλικίας 65-80 ετών. Συνολικά πήραν μέρος 15775 άτομα (6433 άνδρες και 9342 γυναίκες). Από τους 7887 που προσκλήθηκαν για υπερηχογραφικό έλεγχο, δέχτηκαν οι 5349 και βρέθηκαν 218 ΑΚΑ. Ο επιπολασμός στους άνδρες ήταν 7,6 ενώ στις γυναίκες 1,3 (άνδρες / γυναίκες 6/1). Από τους

218 οι 183 έκαναν τουλάχιστον έναν επαναληπτικό έλεγχο. Στους άνδρες στην ομάδα ελέγχου (3228) υπήρχαν 17 θάνατοι από ανεύρυσμα τον πρώτο χρόνο ενώ στην ομάδα screening(3205) 10 θάνατοι σχετιζόμενοι με ΑΚΑ. Η θνητότητα σχετιζόμενη με ΑΚΑ μειώθηκε στους άνδρες που εξετάστηκαν υπερηχογραφικά κατά 42% ενώ η πιθανότητα ρήξης του ανευρύσματος κατά 55%.[40] Από τις 189 ρήξεις ΑΚΑ μόνο το 4% (8) συνέβη στις γυναίκες. Η μέση ηλικία μιας γυναίκας με ρήξη ΑΚΑ είναι 6 χρόνια μεγαλύτερη από αυτή των ανδρών και καθώς ο επιπολασμός ΑΚΑ στις γυναίκες ήταν μικρός δεν φάνηκε πως ένα οργανωμένο πρόγραμμα screening με συμμετοχή γυναικών θα ωφελούσε. [41]

Από την αρχή της μελέτης μέχρι την 31^η Μαρτίου 1999 είχαν καταγραφεί 31 θάνατοι σχετιζόμενοι με ΑΚΑ στο control group και 24 στο screening group , δηλαδή παρατηρήθηκε 21% μείωση τη θνητότητας σχετιζόμενης με ΑΚΑ.[42] Γενικά στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα φάνηκε πως ένας υπερηχογραφικός έλεγχος της αορτής στα πλαίσια προγραμμάτων screening σε άνδρες στην ηλικία των 65 ετών μπορεί να αναγνωρίσει την πλειοψηφία των ΑΚΑ που είναι κλινικώς σημαντικά.[42, 43]

Στην **μελέτη Viborg**, η οποία πραγματοποιήθηκε στα 5 νοσοκομεία της ομώνυμης πόλης στην Δανία, πήραν μέρος 12639 άνδρες ηλικίας 64-73 ετών (6333 στην ομάδα screening, 6306 στην ομάδα ελέγχου). Αξιολογήθηκαν η θνητότητα σχετιζόμενη με ΑΚΑ, η συνολική θνητότητα και ο αριθμός των εκλεκτικών και επείγουσών χειρουργικών αποκαταστάσεων του ανευρύσματος. 4860 άνδρες από τους 6333 εξετάστηκαν και βρέθηκαν 191 ΑΚΑ. Στην ομάδα που δέχτηκε προσυμπτωματικό υπερηχογραφικό έλεγχο καταγράφηκαν 9 θάνατοι σχετιζόμενοι με ΑΚΑ, ενώ στο control group 27 (μείωση θνητότητας σχετιζόμενης με ΑΚΑ 67%). Επίσης στην ομάδα screening καταγράφηκαν 75% λιγότερες επείγουσες χειρουργικές αποκαταστάσεις συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. 352 άτομα πρέπει να εξετασθούν με υπέρηχο για να αποτραπεί ένα θάνατος, νούμερο που θεωρείται αποδεκτό για πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου.[44]



Invited	6333	6172	5499	4971	4305	3644
Controls	6306	6120	5452	4905	4286	3657

Εικόνα 6: Διάγραμμα Θνητότητα σχετιζόμενη με ΑΚΑ (Viborg study)

Στην ανάλυση των 10 ετών υπολογίσθηκε πως ο προσυμπτωματικός έλεγχος με υπέρηχο μείωσε την θνητότητα σχετιζόμενη με ΑΚΑ 73 % (σχετιζόμενοι με ανεύρυσμα θάνατοι invited group 14, control group 51) ενώ ελαττώθηκαν κατά 68 % οι επείγουσες αποκαταστάσεις του ΑΚΑ (13 στην ομάδα screening, 40 στην ομάδα ελέγχου) με αποτέλεσμα λιγότερες μεταγγίσεις, συντομότερες επεμβάσεις.[45,46]

Στην **Western Australia Trial** πήραν μέρος 41000 άνδρες ηλικίας 65-83 ετών, οι οποίοι κατανεμήθηκαν σε 2 ομάδες ηλικιακά ισορροπημένες, στην ομάδα ελέγχου (n=19352) και στην ομάδα που υποβλήθηκε σε screening (n=19352). 2296 άτομα πέθαναν πριν την πρόσκληση σε έλεγχο. Στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης ο προσυμπτωματικός έλεγχος δεν φάνηκε να μειώνει ιδιαίτερα την θνητότητα, αλλά στην ανάλυση υποομάδων φάνηκε πως στην ηλικιακή ομάδα 65- 74 ετών υπάρχει όφελος[47].

Στο follow up που ακολούθησε βρέθηκε μια ελάττωση θνησιμότητας 8% (90 θάνατοι σχετιζόμενοι με ΑΚΑ στην ομάδα screening, 98 στην ομάδα ελέγχου) στους άνδρες 65-74, αλλά επισημάνθηκε πως screening στον γενικό πληθυσμό δεν θα ήταν αποτελεσματικό ενώ αντίθετα θα πρέπει να μελετηθεί η καλύτερη επιλογή των ανδρών που θα εξεταστούν.[48]

Στην μελέτη **Swedish Aneurysm Screening Study (SASS)** χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από τις 21 επαρχίες της Σουηδίας για να υπολογισθεί το όφελος από το Εθνικό Πρόγραμμα screening που ξεκίνησε σταδιακά το 2006 και έφτασε σε εθνική κάλυψη το 2015. Την χρονική περίοδο 2006 -2014 από τους 302957 άνδρες που προσκλήθηκαν το 84% (253896) συμμετείχε και διαγνώστηκαν 3891 ΑΚΑ. Οι συμμετέχοντες στο πρόγραμμα θα λειτουργούσαν και σαν ομάδα ελέγχου για το διάστημα πριν τον υπερηχογραφικό έλεγχο και ένας θάνατος σχετιζόμενος με ΑΚΑ θα καταγραφόταν στην ομάδα ελέγχου αν είχε συμβεί πριν το screening και στην ομάδα screening αν είχε συμβεί μετά. Για τους άνδρες άνω των 65 ετών η σχετιζόμενη με ΑΚΑ θνητότητα ελαττώθηκε από 74/100.000 το 2000 σε 45/100.000 το 2014 (-39%). Ως προς τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, υπολογίσθηκε 40% σχετική μείωση κινδύνου για θάνατο σχετιζόμενο με ΑΚΑ. Για να αποφευχθεί ένα θάνατος σχετιζόμενος με ΑΚΑ πρέπει να εξεταστούν 667 άνδρες και ετησίως αποτρέπονται 90 θάνατοι ενώ υπάρχει όφελος 557 QALYs. [49]

	MASS	CHICHESTER (men)	CHICHESTER (women)	VIBORG	WESTERN AUSTRALIA	SASS
Αριθμός συμμετεχόντων	67780	6433	9342	12639	41000	302957
Ηλικία	65-74	65-80	65-80	64-73	65-83	65
Χώρα	HB	HB	HB	Δανία	Αυστραλία	Σουηδία
Επιπολασμός ΑΚΑ στην ομάδα screening (%)	4,9	7,6	1,3	4	7,2	1,5
Μείωση ΑΚΑ-θνητότητας (%)	42 48(follow up μετά από 10 έτη) 42(follow up μετά από 13 έτη)	42 21 (follow up 10 ετη)	Δεν παρατηρήθηκε όφελος	67 73(Follow up 10 ετων)	8 (στην υποομάδα 65-74)	40

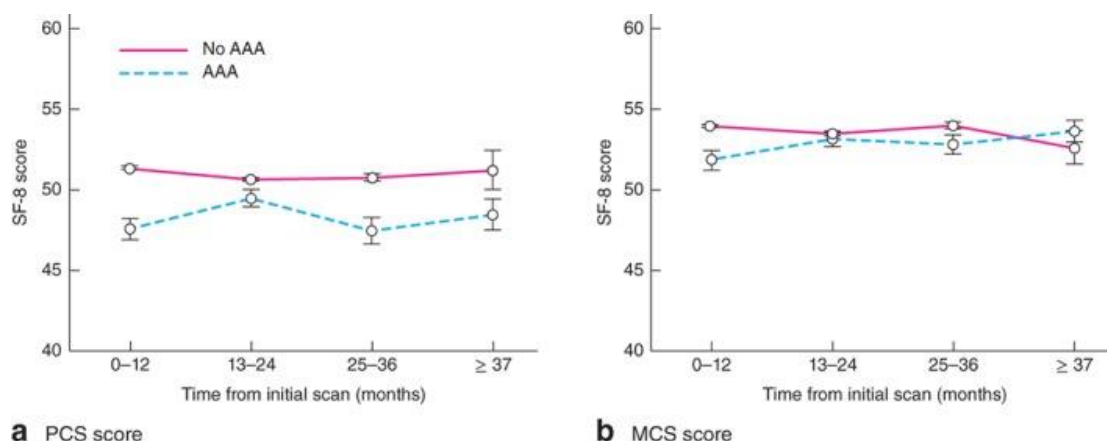
Πίνακας 6: Συνοπτικά αποτελέσματα RCTs για μείωση ΑΚΑ σχετιζόμενης θνητότητα

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ (ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ)

Αν και από τις περισσότερες μελέτες έχουμε σαφές όφελος και μείωση της θνητότητας με την εφαρμογή υπερηχογραφικού ελέγχου για την πρώιμη διάγνωση ΑΚΑ, οι ψυχολογικές συνέπειες και η επίπτωση στην ποιότητα ζωής (Quality of Life) δεν έχουν ξεκαθαριστεί πλήρως.

Η Johansson et al. υπολόγισε πως αν 10.000 άνδρες κληθούν για προσυμπτωματικό υπερηχογραφικό έλεγχο, θα αποφευχθούν 46 θάνατοι σχετιζόμενοι με Ανεύρυσμα αλλά θα διαγνωστούν και 176 μικρά ασυμπτωματικά ΑΚΑ που δεν χρήζουν θεραπείας οπότε θα παρακολουθούνται τακτικά (κάθε 6 η 12 μήνες ανάλογα το μέγεθος τους) και έθεσε το θέμα αν αυτή η «υπερδιάγνωση» μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερο κακό παρά καλό.[50,51]

Η UKAGS (United Kingdom Aneurysm Growth Study) είναι μια προοπτική μελέτη παρατήρησης ομάδων πληθυσμού που επιλέγει άνδρες με ΑΚΑ αλλά και άνδρες χωρίς (που θα λειτουργήσουν ως control group) οι οποίοι έχουν συμμετάσχει στα Εθνικά προγράμματα Screening για ΑΚΑ της Αγγλίας (NAAASP) ή της Ουαλίας (WAAASP). 5011 εθελοντές πήραν μέρος και σε 381 διαγνώστηκε ΑΚΑ. Στους συμμετέχοντες δόθηκαν ερωτηματολόγια κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο αλλά και ετησίως και για την αξιολόγηση της ποιότητας της ζωής χρησιμοποιήθηκαν 8 ερωτήσεις από το Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF8). Το ερωτηματολόγιο αφορούσε οχτώ τομείς όπως η γενική υγεία, η σωματική κατάσταση, η ζωτικότητα, ο σωματικός πόνος, η κοινωνική λειτουργικότητα, η ψυχική υγεία και οι περιορισμοί σχετιζόμενοι με την ψυχική ή σωματική υγεία (SF8). Όλες αυτές οι παράμετροι αξιολογήθηκαν και υπολογίσθηκαν δύο στοιχεία μέτρησης, το PCS σχετικά με την σωματική κατάσταση και το MCS σχετικά με την ψυχική. Η κλίμακα ήταν 0 -100 με το 0 να αντιπροσωπεύει το χαμηλότερο επίπεδο υγείας και το 100 το βέλτιστο. Κατά την συλλογή δεδομένων χωρίστηκαν σε 4 διαφορετικές περιόδους 0-12, 13-24, 25-36 και άνω των 37 μηνών. Έγινε σύγκριση των PCS και MCS μεταξύ των ατόμων με και χωρίς ΑΚΑ. Στην ομάδα με διαγνωσμένο ΑΚΑ το PCS ήταν σημαντικά χαμηλότερο 0 – 36 μήνες συγκριτικά με την ομάδα χωρίς ΑΚΑ, ενώ παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση στην ψυχική QoL αμέσως μετά την διάγνωση, αλλά υπήρξε επιστροφή σε κανονικά επίπεδα μετά από 12 μήνες.



Εικόνα 7: Αλλαγές στα SF-8 scores για το PCS και το MCS (Impact of abdominal aortic aneurysm screening on quality of life)

Επίσης παρατηρήθηκε πως οι ασθενείς σκέφτονται προοδευτικά όλο και λιγότερο το ΑΚΑ και την αύξηση του σε μέγεθος.[52]

Στην MASS η QoL αξιολογήθηκε με τέσσερις κλίμακες (SF36, EQ-5D, HADS, Spielberger anxiety scale). Στάλθηκαν ερωτηματολόγια 6 εβδομάδες μετά τα αποτελέσματα του screening και έγινε σύγκριση μεταξύ όσων έλαβαν αρνητικό ή θετικό αποτέλεσμα. Στους τελευταίους έγινε περαιτέρω σύγκριση αυτών που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά ή συντηρητικά. 6 εβδομάδες μετά το screening δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο άγχος ή στην κατάθλιψη μεταξύ των ομάδων, παρόλα αυτά όσοι διαγνώστηκαν με ΑΚΑ είχαν ελαφρώς χαμηλότερα scores στο SF36 και χειρότερη αυτοαξιολογούμενη υγεία. 12 μήνες μετά τον υπερηχογραφικό έλεγχο ή την χειρουργική αποκατάσταση δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην διάθεση, στο SF36 ή στο EQ-5D.[37]

Σε μια συγχρονική μελέτη ελέγχου ασθενών στο Perth της Αυστραλίας δόθηκαν ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούσαν SF-36, EQ-5, και HAD (Hospital anxiety and depression) κλίμακες όπως και ανεξάρτητες ερωτήσεις για την ποιότητα ζωής σε 498 άνδρες (157 με ΑΚΑ, 341 με φυσιολογική διαμέτρου αορτή) και τους οικείους τους 12 μήνες μετά το screening. Η κλίμακα HAD είναι ένα αξιόπιστο εργαλείο για την αξιολόγηση των ψυχικών επιπτώσεων και περιλαμβάνει 14 ερωτήσεις, 7 σχετιζόμενες με το άγχος και 7 σχετιζόμενες με την κατάθλιψη. Εκτός από μικρή ελάττωση στην φυσική δραστηριότητα στους άνδρες με διαγνωσμένο ΑΚΑ δεν παρατηρήθηκε επιβάρυνση της ψυχικής υγείας ή τη ποιότητας της ζωής. [53]

Σε μια μικρή μελέτη κοόρτης στο Skane τη Σουηδίας 299 άνδρες (206 με αορτή φυσιολογικής διαμέτρου και 93 με ΑΚΑ) κλήθηκαν να απαντήσουν 2 ερωτηματολόγια, το πρώτο ερωτηματολόγιο τους δόθηκε τις πρώτες 12 εβδομάδες και το δεύτερο μετά από 6 μήνες. Στα ερωτηματολόγια χρησιμοποιήθηκαν το SF36, η κλίμακα HAD, η Sense of Coherence (SOC), τρεις ερωτήσεις σχετιζόμενες με το άγχος και σχετιζόμενες με ΑΚΑ ερωτήσεις. Η SOC είναι ένα μέτρο της ικανότητας του ατόμου να διαχειρίζεται στρεσογόνες καταστάσεις. Τα άτομα με ΑΚΑ εμφάνισαν συγκριτικά περισσότερα προβλήματα στην φυσική δραστηριότητα και υψηλότερα επίπεδα άγχους σχετιζόμενου με το ΑΚΑ. [54].

Ο Lucarroti και οι συνεργάτες του σε μια μικρή προοπτική μελέτη χρησιμοποίησαν Ερωτηματολόγια Γενικής Υγείας (General Health Questionnaires 28) και μια γραμμική κλίμακα άγχους σε 161 άνδρες (100 με φυσιολογικής διαμέτρου κοιλιακή αορτή και 61 με ΑΚΑ) που πήραν μέρος σε πρόγραμμα screening στο Gloucestershire .Δεν διαπίστωσαν καμία διαφορά στο άγχος ανάμεσα στις δυο ομάδες πριν ή μετά τον υπερηχογραφικό προσυμπτωματικό έλεγχο ή κάποια σοβαρή επίπτωση στην ψυχική υγεία.[55]

Μια μικρή προοπτική μελέτη στην Αυστραλία είχε σκοπό να μελετήσει την ποιότητα ζωής σε άνδρες 65-74 ετών που πήραν μέρος σε ένα πρόγραμμα screening. Συνολικά συμμετείχαν 516 άτομα και διαγνώστηκαν 53 ΑΚΑ. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν εκ των προτέρων απαντήσει ερωτηματολόγια και μετά από 6 μήνες ζητήθηκε από 130 άνδρες με φυσιολογική διάμετρο αορτής και όλους που παρουσίασαν ανεύρυσμα να απαντήσουν σε ένα δεύτερο ερωτηματολόγιο και έγιναν συγκρίσεις αποτελεσμάτων μεταξύ των δύο ομάδων. Δεν βρέθηκε διαφορά όσον αφορά την HADS αλλά οι συμμετέχοντες χωρίς ΑΚΑ ανέφεραν καλύτερη γενική υγεία. [56]

	Αριθμός εθελοντών	Κλίμακες	Τρόπος αξιολόγησης	Αποτελέσματα σε συμμετέχοντες με ΑΚΑ
UKAGS	5011	SF8	Ερωτηματολόγια: (κατά τον έλεγχο και ετησίως)	Ελάττωση PCS (0-36 μήνες). Ελάττωση MCS μετά την διάγνωση, αλλά επιστροφή σε

				φυσιολογικά επίπεδα μετά από 12 μήνες.
MASS	1956	SF36, EQ-5D, HADS, Spielberger anxiety scale	Ερωτηματολόγια: (6 εβδομάδες μετά τα αποτελέσματα screening και περαιτέρω έλεγχος σε 3 και 12 μήνες στους συμμετέχοντες με ΑΚΑ)	Ελαφρώς χαμηλότερα scores SF36 και χειρότερη αυτοαξιολογούμενη υγεία.
Spencer CA et al.	498	SF36, EQ5, HAD	Ερωτηματολόγια: Πριν το screening και 12 μήνες αργότερα..	Μικρή ελάττωση φυσικής δραστηριότητας. Δεν παρατηρήθηκε επιβάρυνση της ψυχικής κατάστασης.
Ericsson A et al.	299	SF36, HAD, SoC, ερωτήσεις σχετιζόμενες με άγχος, ερωτήσεις σχετιζόμενες με ΑΚΑ	Ερωτηματολόγια: Το 1 ^ο τις πρώτες 12 εβδομάδες, το 2 ^ο 6 μήνες μετά	Ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα, υψηλότερα επίπεδα άγχους
Lucarotti ME et al.	161	GHQ28, κλίμακα αγχους	Ερωτηματολόγια: Πριν το screening και 1 μήνα αργότερα.	Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα άγχους, ούτε σοβαρές επιπτώσεις στην ψυχική υγεία
Lesjak M et al.	516	HAD	Ερωτηματολόγια: Πριν το screening και 6 μήνες μετά.	Αναφερόμενο χειρότερο επίπεδο υγείας συγκριτικά με εθελοντές χωρίς ΑΚΑ.

Πίνακας 7: Συνοπτική παρουσίαση αποτελεσμάτων σχετικά με τις ψυχολογικές επιπτώσεις του screening

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΣΧΕΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Η σχέση κόστους αποτελεσματικότητας εκφράζει το όφελος μιας παρέμβασης σε σχέση με το κόστος της. Στα κόστη πρέπει να υπολογίσουμε τα κόστη των εξετάσεων, των υποδομών, του εξοπλισμού, των χειρουργικών αποκαταστάσεων και της εκπαίδευσης του προσωπικού. Αρκετές μελέτες έχουν ασχοληθεί με το αν ο υπερηχογραφικός προσυμπτωματικός έλεγχος ΑΚΑ είναι οικονομικά αποδοτικός.

Με βάση στοιχεία της MASS υπολογίστηκε πως σε 4 χρόνια υπήρξαν 47 λιγότεροι θάνατοι σχετιζόμενοι με ΑΚΑ στην ομάδα που προσκλήθηκε για screening αλλά και ένα επιπρόσθετο κόστος 2,2 εκατομμυρίων λιρών. Το μέσο επιπρόσθετο κόστος screening ανά ασθενή ήταν 63.39 λίρες (100,48 ευρώ) . Στα 4 χρόνια ο δείκτης κόστους αποτελεσματικότητας ανα κερδισμένο έτος ζωής (Life Year Gained) υπολογίστηκε στις 28.400 λίρες και στις 36.000 λίρες /QALY. Η σχέση κόστους αποτελεσματικότητας βελτιώνεται με την πάροδο του χρόνου και υπολογίστηκε πως θα είναι 8000/LYG μετά από 10 έτη.[57]

Στην Viborg study εξετάστηκαν τα οφέλη και τα κόστη σε ένα πρόγραμμα screening, το κόστος ανά εξέταση υπολογίστηκε σε 83.50 κορόνες Δανίας (DKK) ενώ το κόστος για κάθε θάνατο στο νοσοκομείο που αποτράπηκε σε 67855 DKK . Το κόστος για κάθε LYG υπολογίστηκε σε 754DKK αριθμός που θεωρείται ικανοποιητικός. [58]

Σε μια οικονομική ανάλυση ενός προγράμματος screening στην Ιταλία υπολογίστηκε πως το συνολικό κόστος για κάθε άτομο που προσκλήθηκε για screening είναι 350 Ευρώ και αν η συμμετοχή στο πρόγραμμα είναι 60 %, το κόστος ανά άτομο κυμαίνεται σε 60 ευρώ ενώ υπήρχε όφελος 0,011 QALY ανα ασθενή. Το ICER υπολογίστηκε σε 5673/QALY, κόστος το οποίο κρίνεται ικανοποιητικό (αποδεκτό όριο από το Εθνικό σύστημα υγείας της Ιταλίας ως 50.000 ευρώ/QALY).[59]

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

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

Πίνακας 8: Σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας (An economic evaluation of an abdominal aortic aneurysm screening program in Italy.)

Οι Kim et all χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο αποφάσεων Markov υπολόγισαν την μακροπρόθεσμη οικονομική αποτελεσματικότητα. Εξετάζοντας μια προοπτική 30 ετών υπολόγισαν πως το πρόγραμμα ελέγχου παραμένει ιδιαίτερα αποδοτικό στις 2320 λίρες /LYG (2970/QALY). [60]

Νεότερα δεδομένα δείχνουν πως ο επιπολασμός ΑΚΑ, τα ποσοστά θνητότητας μετά από εκλεκτική αποκατάσταση και το κόστος του screening ελαττώνονται συγκριτικά με παλαιότερες μελέτες. Χρησιμοποιώντας στοιχεία από ήδη εφαρμοζόμενο πρόγραμμα ελέγχου στην Σουηδία υπολογίσθηκε το κόστος σε 4832/QALY και 6325/LYG, ποσά μέσα στα όρια του αποδεκτού, Επομένως παρ'όλες τις αλλαγές στην επιδημιολογία τα νόσου, συνεχίζει να είναι cost effective με τα τωρινά κλινικά δεδομένα.[61]

Στην Νέα Ζηλανδία διεξήχθη μια μελέτη για τα οφέλη και τα κόστη πιθανής εφαρμογής ενός προγράμματος screening παρόμοιου με αυτό του Ηνωμένου Βασιλείου. Έγινε σύγκριση μεταξύ προγράμματος screening με εφάπαξ υπερηχογραφικό έλεγχο σε 20.000 άνδρες 65 ετών και μη ύπαρξης οργανωμένου προγράμματος. Υπολογίσθηκε κέρδος 117 QALYs και

κόστος NZ\$15300/QALY (7746€/QALY). Λαμβάνοντας υπόψη το Ακαθάριστο Εθνικό Προϊόν της χώρα, το πρόγραμμα κρίθηκε οικονομικά συμφέρον. [62]

	ICER
MASS	£28.400/LYG, £36.000/QALY (4 έτη) £8.000/LYG (10 έτη)
VIBORG study	754DKK/LYG
Giardina S et al.	5673€/QALY
Kim LG et al.	£2320/LYG £ 2970/QALY
Hager et al.	6325€/LYG 4832€/QALY
Nair et al.	NZ\$15300/QALY

Πίνακας 9: Συνοπτικός πίνακας αποτελεσμάτων

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το ΑΚΑ είναι μια προοδευτική και δυνητικά θανατηφόρα ασθένεια. Η πρόωπη διάγνωση του μειώνει την θνητότητα και προσφέρει ασφαλείς επιλογές θεραπείας όπως η εκλεκτική αποκατάσταση. Έχει αποδειχθεί σε μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες πως ο υπερηχογραφικός έλεγχος για την πρόωπη διάγνωση του ΑΚΑ στα πλαίσια οργανωμένων προγραμμάτων screening είναι αποτελεσματικός στην μείωση της σχετιζόμενης με ΑΚΑ θνητότητας και είναι οικονομικά αποδοτικός. Το όφελος στην θνητότητα διατηρείται και μακροπρόθεσμα ενώ δεν έχουν παρατηρηθεί μακροχρόνιες ψυχολογικές επιπτώσεις στον ασθενή. Πολλές χώρες έχουν αναπτύξει Εθνικά προγράμματα ελέγχου στηριζόμενες σε αυτές τις μελέτες, ενώ και στην χώρα μας επιτροπή ειδικών πρότείνει την εισαγωγή προσυμπτωματικού υπερηχογραφικού ελέγχου για ΑΚΑ σε άνδρες άνω των 60.

Παρόλα αυτά υπάρχουν κάποια σημεία που χρήζουν περαιτέρω έρευνας. Η επιδημιολογία του ΑΚΑ φαίνεται να αλλάζει και ο επιπολασμός του μειώνεται συνεχώς στις αναπτυγμένες χώρες οπότε στο μέλλον ίσως πρέπει να μελετηθεί αν πρέπει η επιλογή του πληθυσμού για screening να γίνεται πιο στοχευμένα ή να συμπεριλαμβάνει και άλλες ομάδες κινδύνου.

Σχετικά με τον προσυμπτωματικό έλεγχο σε γυναίκες υπάρχει έλλειψη δεδομένων. Από τις τέσσερις μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες, μόνο στην μελέτη Chichester πήραν μέρος γυναίκες και οι ερευνητές κατέληξαν πως ένα πρόγραμμα screening δεν θα ήταν αποδοτικό λόγω μικρού επιπολασμού ΑΚΑ και αυξημένης ηλικίας ρήξεων. [41] Τα τελευταία χρόνια

όμως υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον και μελέτες που υποστηρίζουν πως ο αποκλεισμός των γυναικών από τον προσυμπτωματικό έλεγχο δεν δικαιολογείται και ίσως πρέπει να εξετασθεί ο σχεδιασμός προγράμματος ελέγχου σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Ο επιπολασμός ΑΚΑ σε γυναίκες με συνοδούς παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, οι καρδιοπάθειες και το οικογενειακό ιστορικό έχει βρεθεί ως και 6,4 %[67] ενώ έχουν παρατηρηθεί χειρότερα αποτελέσματα μετά από ρήξη ΑΚΑ. Μικρότερο ποσοστό γυναικών με ραγέντα ΑΚΑ διακομίσθηκε στο νοσοκομείο συγκριτικά με άνδρες ενώ παρατηρήθηκε μεγαλύτερη θνητότητα, υψηλότερος κίνδυνος περιεγχειρητικού θανάτου και μεγαλύτερος ρυθμός αύξησης μεγέθους ΑΚΑ. Επίσης οι ρήξεις στις γυναίκες συμβαίνουν σε μικρότερου μεγέθους ΑΚΑ, επομένως με τα ισχύοντα κριτήρια των 5,5 cm για χειρουργική αποκατάσταση ένα μεγάλο ποσοστό ΑΚΑ στις γυναίκες που θα ραγούν σε μικρότερη διάμετρο δεν διορθώνονται εκλεκτικά. Με σκοπό να γίνει πιο οικονομικά αποδοτικό το screening στις γυναίκες ίσως θα έπρεπε να γίνεται στοχευμένος έλεγχος σε γυναίκες με παράγοντες κινδύνου όπως καπνίστριες ή γυναίκες με θετικό οικογενειακό ιστορικό. Καθώς το ΑΚΑ εμφανίζεται αργότερα στις γυναίκες (κατά μέσο όρο + 6 έτη) θα ήταν θεμιτό να μελετηθεί η έναρξη προσυμπτωματικού ελέγχου για ΑΚΑ σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. [63,64,65,66,67]

Αν και το οικογενειακό ιστορικό είναι ένας καλά επιβεβαιωμένος παράγοντας κινδύνου, ελάχιστες χώρες προσφέρουν οργανωμένο προσυμπτωματικό έλεγχο στους συγγενείς πρώτου βαθμού. Ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό συνήθως εμφανίζουν ΑΚΑ μεγαλύτερης διαμέτρου και σε μικρότερη ηλικία. Η European Society of Vascular Surgery συστήνει τον υπερηχογραφικό έλεγχο ατόμων άνω των 50 ετών με έναν συγγενή α' βαθμού με ΑΚΑ ενώ η Society for Vascular Surgery για θετικό οικογενειακό ιστορικό συστήνει τον έλεγχο ανδρών άνω των 55 και γυναικών άνω των 65 ετών. Επομένως οι άνδρες με θετικό οικογενειακό ιστορικό θα πρέπει να εξετάζονται σε μικρότερη ηλικία από την ηλικία έναρξης των προγραμμάτων screening και να υπάρχουν σχεδιασμένα πρωτόκολλα για τον έλεγχο των γυναικών.[68,69]

Υπάρχει επαρκής βιβλιογραφία που συσχετίζει την ύπαρξη βουβωνοκήλης ή άλλης κήλης του κοιλιακού τοιχώματος με την ύπαρξη ΑΚΑ. Ασθενείς με βουβωνοκήλη έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ΑΚΑ ενώ σε μελέτη έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερη μέση διάμετρος αορτής συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου χωρίς κήλη. Επομένως καθώς η βουβωνοκήλη αποτελεί παράγοντα κινδύνου (και ιδιαίτερα για τους καπνιστές) ίσως πρέπει

να εξετασθεί το ενδεχόμενο άτομα με ιστορικό κήλης να εξετάζονται υπερηχογραφικά για την ύπαρξη ΑΚΑ από ηλικία 55 ετών.[70,71,72]

Πολλές μελέτες έχουν επισημάνει την αυξημένη επίπτωση ΑΚΑ σε ασθενείς με απλές νεφρικές κύστες (Simple Renal Cysts). Αυτό έχει παρατηρηθεί κυρίως σε ηλικιωμένους καρδιαγγειακούς ασθενείς και πιθανότατα οι κύστες και το ΑΚΑ εκτός από κοινούς παράγοντες κινδύνου (όπως η προχωρημένη ηλικία και η υπέρταση) να έχουν κοινούς μηχανισμούς παθογένεσης καθώς και στις κύστες έχει βρεθεί πως οι MMPs διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Σε στοχευμένο έλεγχο ομάδων θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν και άτομα με νεφρικές κύστες. [73,74,75]

Τέλος καθώς ο επιπολασμός είναι διαφορετικός μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών και οι έρευνες αφορούν κυρίως άνδρες λευκής φυλής θα έπρεπε να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα και η αποδοτικότητα των προγραμμάτων screening και σε άλλους πληθυσμούς όπως στην μαύρη φυλή ή στην Κεντρική Ασία . [76,77]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK, Bjørk L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study : The Tromsø Study. *Am J Epidemiol*. 2001 Aug 1;154(3):236-44. doi: 10.1093/aje/154.3.236. PMID: 11479188.
- [2] Svensjö S, Björck M, Gürtelschmid M, Djavani Gidlund K, Hellberg A, Wanhainen A. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65-year-old Swedish men indicates a change in the epidemiology of the disease. *Circulation*. 2011 Sep 6;124(10):1118-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030379. Epub 2011 Aug 15. PMID: 21844079.
- [3] Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, Riles TS, Manganaro A, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Greco G. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg*. 2010 Sep;52(3):539-48. doi: 10.1016/j.jvs.2010.05.090. Epub 2010 Jul 13. PMID: 20630687.
- [4] Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D, Krupski WC, Barone GW, Acher CW, Ballard DJ. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Ann Intern Med*. 1997 Mar 15;126(6):441-9. doi: 10.7326/0003-4819-126-6-199703150-00004. PMID: 9072929.
- [5] Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, Barone GW, Bandyk D, Moneta GL, Makhoul RG. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *Arch Intern Med*. 2000 May 22;160(10):1425-30. doi: 10.1001/archinte.160.10.1425. PMID: 10826454.
- [6] Jahangir E, Lipworth L, Edwards TL, Kabagambe EK, Mumma MT, Mensah GA, Fazio S, Blot WJ, Sampson UK. Smoking, sex, risk factors and abdominal aortic aneurysms: a prospective study of 18 782 persons aged above 65 years in the Southern Community Cohort Study. *J Epidemiol Community Health*. 2015 May;69(5):481-8. doi: 10.1136/jech-2014-204920. Epub 2015 Jan 6. PMID: 25563744; PMCID: PMC4494088.
- [7] Tang W, Yao L, Roetker NS, Alonso A, Lutsey PL, Steenson CC, Lederle FA, Hunter DW, Bengtson LG, Guan W, Missov E, Folsom AR. Lifetime Risk and Risk Factors for

Abdominal Aortic Aneurysm in a 24-Year Prospective Study: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016 Dec;36(12):2468-2477. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308147. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27834688; PMCID: PMC5397388.

[8] Sakalihasan N, Defraigne JO, Kerstenne MA, Cheramy-Bien JP, Smelser DT, Tromp G, Kuivaniemi H. Family members of patients with abdominal aortic aneurysms are at increased risk for aneurysms: analysis of 618 probands and their families from the Liège AAA Family Study. *Ann Vasc Surg.* 2014 May;28(4):787-97. doi: 10.1016/j.avsg.2013.11.005. Epub 2013 Dec 21. PMID: 24365082; PMCID: PMC4082690.

[9] Larsson E, Granath F, Swedenborg J, Hultgren R. A population-based case-control study of the familial risk of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2009 Jan;49(1):47-50; discussion 51. doi: 10.1016/j.jvs.2008.08.012. Epub 2008 Nov 22. PMID: 19028058.

[10] Ogata T, MacKean GL, Cole CW, Arthur C, Andreou P, Tromp G, Kuivaniemi H. The lifetime prevalence of abdominal aortic aneurysms among siblings of aneurysm patients is eightfold higher than among siblings of spouses: an analysis of 187 aneurysm families in Nova Scotia, Canada. *J Vasc Surg.* 2005 Nov;42(5):891-7. doi: 10.1016/j.jvs.2005.08.002. PMID: 16275443; PMCID: PMC1373672.

[11] Wahlgren CM, Larsson E, Magnusson PK, Hultgren R, Swedenborg J. Genetic and environmental contributions to abdominal aortic aneurysm development in a twin population. *J Vasc Surg.* 2010 Jan;51(1):3-7; discussion 7. doi: 10.1016/j.jvs.2009.08.036. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19939604.

[12] Wang L, Djousse L, Song Y, et al. Associations of Diabetes and Obesity with Risk of Abdominal Aortic Aneurysm in Men. *J Obes.* 2017;2017:3521649. doi:10.1155/2017/3521649

[13] Le MT, Jamrozik K, Davis TM, Norman PE. Negative association between infra-renal aortic diameter and glycaemia: the Health in Men Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007 May;33(5):599-604. doi: 10.1016/j.ejvs.2006.12.017. Epub 2007 Feb 16. PMID: 17307366.

[14] De Rango P, Cao P, Cieri E, Parlani G, Lenti M, Simonte G, Verzini F; Comparison of surveillance vs. Aortic Endografting for Small Aneurysm Repair (CAESAR) investigators

group. Effects of diabetes on small aortic aneurysms under surveillance according to a subgroup analysis from a randomized trial. *J Vasc Surg.* 2012 Dec;56(6):1555-63. doi: 10.1016/j.jvs.2012.05.078. Epub 2012 Oct 23. PMID: 23092644.

[15] Kuivaniemi H, Ryer EJ, Elmore JR, Tromp G. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(9):975-87. doi: 10.1586/14779072.2015.1074861. PMID: 26308600; PMCID: PMC4829576.

[16] Maguire EM, Pearce SWA, Xiao R, Oo AY, Xiao Q. Matrix Metalloproteinase in Abdominal Aortic Aneurysm and Aortic Dissection. *Pharmaceuticals (Basel).* 2019 Aug 6;12(3):118. doi: 10.3390/ph12030118. PMID: 31390798; PMCID: PMC6789891.

[17] Law MR, Morris J, Wald NJ. Screening for abdominal aortic aneurysms. *J Med Screen.* 1994 Apr;1(2):110-5; discussion 115-6. doi: 10.1177/096914139400100210. PMID: 8790498.

[18] Kurosawa K, Matsumura JS, Yamanouchi D. Current status of medical treatment for abdominal aortic aneurysm. *Circ J.* 2013;77(12):2860-6. doi: 10.1253/circj.cj-13-1252. Epub 2013 Oct 26. PMID: 24161907.

[19] Hackam DG, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and aortic rupture: a population-based case-control study. *Lancet.* 2006 Aug 19;368(9536):659-65. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69250-7. PMID: 16920471.

[20] Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Greenhalgh RM, Powell JT. Use of angiotensin converting enzyme inhibitors is associated with increased growth rate of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2010 Jul;52(1):1-4. doi: 10.1016/j.jvs.2010.02.264. Epub 2010 May 23. PMID: 20494541.

[21] Fujimura N, Xiong J, Kettler EB, Xuan H, Glover KJ, Mell MW, Xu B, Dalman RL. Metformin treatment status and abdominal aortic aneurysm disease progression. *J Vasc Surg.* 2016 Jul;64(1):46-54.e8. doi: 10.1016/j.jvs.2016.02.020. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27106243; PMCID: PMC4925242.

[22] Golledge J, Moxon J, Pinchbeck J, Anderson G, Rowbotham S, Jenkins J, Bourke M, Bourke B, Dear A, Buckenham T, Jones R, Norman PE. Association between metformin

prescription and growth rates of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*. 2017 Oct;104(11):1486-1493. doi: 10.1002/bjs.10587. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28650557.

[23] Jones A, Deb R, Torsney E, Howe F, Dunkley M, Gnaneswaran Y, Gaze D, Nasr H, Loftus IM, Thompson MM, Cockerill GW. Rosiglitazone reduces the development and rupture of experimental aortic aneurysms. *Circulation*. 2009 Jun 23;119(24):3125-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.852467. Epub 2009 Jun 8. PMID: 19506106.

[24] Evans J, Powell JT, Schwalbe E, Loftus IM, Thompson MM. Simvastatin attenuates the activity of matrix metalloprotease-9 in aneurysmal aortic tissue. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007 Sep;34(3):302-3. doi: 10.1016/j.ejvs.2007.04.011. Epub 2007 Jun 18. PMID: 17574455.

[25] Meijer CA, Stijnen T, Wasser MN, Hamming JF, van Bockel JH, Lindeman JH; Pharmaceutical Aneurysm Stabilisation Trial Study Group. Doxycycline for stabilization of abdominal aortic aneurysms: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 Dec 17;159(12):815-23. doi: 10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00007. PMID: 24490266.

[26] Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, Greenhalgh RM; EVAR trial investigators. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Nov 12;388(10058):2366-2374. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31135-7. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27743617.

[27] Becquemin JP, Pillet JC, Lescalie F, Sapoval M, Goueffic Y, Lermusiaux P, Steinmetz E, Marzelle J; ACE trialists. A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low- to moderate-risk patients. *J Vasc Surg*. 2011 May;53(5):1167-1173.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2010.10.124. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21276681.

[28] De Bruin JL, Baas AF, Buth J, Prinssen M, Verhoeven EL, Cuypers PW, van Sambeek MR, Balm R, Grobbee DE, Blankensteijn JD; DREAM Study Group. Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2010 May 20;362(20):1881-9. doi: 10.1056/NEJMoa0909499. PMID: 20484396.

[29] Lederle FA, Kyriakides TC, Stroupe KT, Freischlag JA, Padberg FT Jr, Matsumura JS, Huo Z, Johnson GR; OVER Veterans Affairs Cooperative Study Group. Open versus

Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *N Engl J Med.* 2019 May 30;380(22):2126-2135. doi: 10.1056/NEJMoa1715955. PMID: 31141634

[30] Sweeting MJ, Patel R, Powell JT, Greenhalgh RM; EVAR Trial Investigators. Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm in Patients Physically Ineligible for Open Repair: Very Long-term Follow-up in the EVAR-2 Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2017 Nov;266(5):713-719. doi: 10.1097/SLA.0000000000002392. PMID: 28742684.

[31] Lindholt JS, Vammen S, Juul S, Henneberg EW, Fasting H. The validity of ultrasonographic scanning as screening method for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999 Jun;17(6):472-5. doi: 10.1053/ejvs.1999.0835. PMID: 10375481.

[32] Hong H, Yang Y, Liu B, Cai W. Imaging of Abdominal Aortic Aneurysm: the present and the future. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010 Nov;8(6):808-19. doi: 10.2174/157016110793563898. PMID: 20180767; PMCID: PMC2891873.

[33] Chiu KW, Ling L, Tripathi V, Ahmed M, Shrivastava V. Ultrasound measurement for abdominal aortic aneurysm screening: a direct comparison of the three leading methods. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 Apr;47(4):367-73. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.12.026. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24491283.

[34] Bergqvist D, Björck M, Wanhainen A. Abdominal aortic aneurysm--to screen or not to screen. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008 Jan;35(1):13-8. doi: 10.1016/j.ejvs.2007.06.012. Epub 2007 Oct 1. PMID: 17905605.

[35] Stather PW, Dattani N, Bown MJ, Earnshaw JJ, Lees TA. International variations in AAA screening. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013 Mar;45(3):231-4. doi: 10.1016/j.ejvs.2012.12.013. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23332307.

[36] Skroumpelos A, Zavras D, Pavi E, Kyriopoulos J. Recommending organized screening programs for adults in Greece: a Delphi consensus study. *Health Policy.* 2013 Jan;109(1):38-45. doi: 10.1016/j.healthpol.2012.08.003. Epub 2012 Aug 28. PMID: 22939645.

[37] Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, Kim LG, Marteau TM, Scott RA, Thompson SG, Walker NM; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality

in men: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Nov 16;360(9345):1531-9. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11522-4. PMID: 12443589.'

[38] Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Scott RA; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10 year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. *BMJ*. 2009 Jun 24;338:b2307. doi: 10.1136/bmj.b2307. PMID: 19553269; PMCID: PMC3272658.

[39] Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Buxton MJ, Scott RA; Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) Group. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. *Br J Surg*. 2012 Dec;99(12):1649-56. doi: 10.1002/bjs.8897. Epub 2012 Oct 3. PMID: 23034729; PMCID: PMC3569614.

[40] Scott RA, Wilson NM, Ashton HA, Kay DN. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomized controlled study. *Br J Surg*. 1995 Aug;82(8):1066-70. doi: 10.1002/bjs.1800820821. PMID: 7648155.

[41] Scott RA, Bridgewater SG, Ashton HA. Randomized clinical trial of screening for abdominal aortic aneurysm in women. *Br J Surg*. 2002 Mar;89(3):283-5. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.02014.x. PMID: 11872050.

[42] Vardulaki KA, Walker NM, Couto E, Day NE, Thompson SG, Ashton HA, Scott RA. Late results concerning feasibility and compliance from a randomized trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2002 Jul;89(7):861-4. doi: 10.1046/j.1365-2168.2002.02133.x. PMID: 12081734.

[43] Scott RA, Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, Duffy SW, Ashton HA. The long-term benefits of a single scan for abdominal aortic aneurysm (AAA) at age 65. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001 Jun;21(6):535-40. doi: 10.1053/ejvs.2001.1368. PMID: 11397028.

[44] Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised controlled trial. *BMJ*. 2005 Apr 2;330(7494):750. doi: 10.1136/bmj.38369.620162.82. Epub 2005 Mar 9. Erratum in: *BMJ*. 2005 Oct 15;331(7521):876. PMID: 15757960; PMCID: PMC555873.

- [45] Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Preliminary ten year results from a randomised single centre mass screening trial for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006 Dec;32(6):608-14. doi: 10.1016/j.ejvs.2006.06.008. Epub 2006 Aug 8. PMID: 16893663.
- [46] Lindholt JS, Sørensen J, Sjøgaard R, Henneberg EW. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *Br J Surg*. 2010 Jun;97(6):826-34. doi: 10.1002/bjs.7001. PMID: 204/73995.
- [47] Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM, Le MT, Spencer CA, Tuohy RJ, Parsons RW, Dickinson JA. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *BMJ*. 2004 Nov 27;329(7477):1259. doi: 10.1136/bmj.38272.478438.55. Epub 2004 Nov 15. Erratum in: *BMJ*. 2005 Mar 12;330(7491):596. PMID: 15545293; PMCID: PMC534438.
- [48] McCaul KA, Lawrence-Brown M, Dickinson JA, Norman PE. Long-term Outcomes of the Western Australian Trial of Screening for Abdominal Aortic Aneurysms: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(12):1761–1767. doi:10.1001/jamainternmed.2016.6633
- [49] Wanhainen A, Hultgren R, Linné A, Holst J, Gottsäter A, Langenskiöld M, Smidfelt K, Björck M, Svensjö S; Swedish Aneurysm Screening Study Group (SASS). Outcome of the Swedish Nationwide Abdominal Aortic Aneurysm Screening Program. *Circulation*. 2016 Oct 18;134(16):1141-1148. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022305. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27630132.
- [50] Johansson M, Hansson A, Brodersen J. Estimating overdiagnosis in screening for abdominal aortic aneurysm: could a change in smoking habits and lowered aortic diameter tip the balance of screening towards harm? *BMJ*. 2015 Mar 3;350:h825. doi: 10.1136/bmj.h825. PMID: 25736421.
- [51] Sidloff DA, Bown MJ. Primum Non Nocere: Does Screening For Abdominal Aortic Aneurysm Do More Harm Than Good? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 Oct;50(4):409-10. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.06.001. Epub 2015 Jun 27. PMID: 26122833.

- [52] Bath MF, Sidloff D, Saratzis A, Bown MJ; UK Aneurysm Growth Study investigators. Impact of abdominal aortic aneurysm screening on quality of life. *Br J Surg*. 2018 Feb;105(3):203-208. doi: 10.1002/bjs.10721. PMID: 29405273; PMCID: PMC5817237.
- [53] Spencer CA, Norman PE, Jamrozik K, Tuohy R, Lawrence-Brown M. Is screening for abdominal aortic aneurysm bad for your health and well-being? *ANZ J Surg*. 2004 Dec;74(12):1069-75. doi: 10.1111/j.1445-1433.2004.03270.x. PMID: 15574151.
- [54] Ericsson A, Holst J, Gottsäter A, Zarrouk M, Kumlien C. Psychosocial consequences in men taking part in a national screening program for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Nurs*. 2017 Dec;35(4):211-220. doi: 10.1016/j.jvn.2017.06.001. Epub 2017 Aug 31. PMID: 29153229.
- [55] Lucarotti ME, Heather BP, Shaw E, Poskitt KR. Psychological morbidity associated with abdominal aortic aneurysm screening. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1997 Dec;14(6):499-501. doi: 10.1016/s1078-588 4(97)80131-1. PMID: 9467527.
- [56] Lesjak M, Boreland F, Lyle D, Sidford J, Flecknoe-Brown S, Fletcher J. Screening for abdominal aortic aneurysm: does it affect men's quality of life? *Aust J Prim Health*. 2012;18(4):284-8. doi: 10.1071/PY11131. PMID: 22951209.
- [57] Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Multicentre aneurysm screening study (MASS): cost effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on four year results from randomised controlled trial. *BMJ*. 2002 Nov 16;325(7373):1135. doi: 10.1136/bmj.325.7373.1135. PMID: 12433761; PMCID: PMC133450.
- [58] Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Hospital costs and benefits of screening for abdominal aortic aneurysms. Results from a randomised population screening trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002 Jan;23(1):55-60. doi: 10.1053/ejvs.2001.1534. PMID: 11748949.
- [59] Giardina S, Pane B, Spinella G, Cafueri G, Corbo M, Brasseur P, Orengo G, Palombo D. An economic evaluation of an abdominal aortic aneurysm screening program in Italy. *J Vasc Surg*. 2011 Oct;54(4):938-46. doi: 10.1016/j.jvs.2011.03.264. Epub 2011 Aug 6. PMID: 21820837.

- [60] Kim LG, Thompson SG, Briggs AH, Buxton MJ, Campbell HE. How cost-effective is screening for abdominal aortic aneurysms? *J Med Screen*. 2007;14(1):46-52. doi: 10.1258/096914107780154477. PMID: 17362572.
- [61] Hager J, Henriksson M, Carlsson P, Länne T, Lundgren F. Revisiting the cost-effectiveness of screening 65-year-old men for abdominal aortic aneurysm based on data from an implemented screening programme. *Int Angiol*. 2017 Dec;36(6):517-525. doi: 10.23736/S0392-9590.16.03777-9. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27905693.
- [62] Nair N, Kvizhinadze G, Jones GT, Rush R, Khashram M, Roake J, Blakely A. Health gains, costs and cost-effectiveness of a population-based screening programme for abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*. 2019 Jul;106(8):1043-1054. doi: 10.1002/bjs.11169. Epub 2019 May 22. PMID: 31115915.
- [63] Wanhainen A, Lundkvist J, Bergqvist D, Björck M. Cost-effectiveness of screening women for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2006 May;43(5):908-14; discussion 914. doi: 10.1016/j.jvs.2005.12.064. PMID: 16678681.
- [64] Sweeting MJ, Masconi KL, Jones E, Ulug P, Glover MJ, Michaels JA, Bown MJ, Powell JT, Thompson SG. Analysis of clinical benefit, harms, and cost-effectiveness of screening women for abdominal aortic aneurysm. *Lancet*. 2018 Aug 11;392(10146):487-495. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31222-4. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30057105; PMCID: PMC6087711.
- [65] Derubertis BG, Trocciola SM, Ryer EJ, Pieracci FM, McKinsey JF, Faries PL, Kent KC. Abdominal aortic aneurysm in women: prevalence, risk factors, and implications for screening. *J Vasc Surg*. 2007 Oct;46(4):630-635. doi: 10.1016/j.jvs.2007.06.024. PMID: 17903646.
- [66] Katz DJ, Stanley JC, Zelenock GB. Gender differences in abdominal aortic aneurysm prevalence, treatment, and outcome. *J Vasc Surg*. 1997 Mar;25(3):561-8. doi: 10.1016/s0741-5214(97)70268-4. PMID: 9081139.
- [67] Solberg S, Singh K, Wilsgaard T, Jacobsen BK. Increased growth rate of abdominal aortic aneurysms in women. The Tromsø study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 Feb;29(2):145-9. doi: 10.1016/j.ejvs.2004.11.015. PMID: 15649720.

- [68] Linné A, Forsberg J, Lindström D, Ideskog E, Hultgren R. Age at detection of abdominal aortic aneurysms in siblings of patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2016 Apr;63(4):883-7. doi: 10.1016/j.jvs.2015.10.057. Epub 2016 Jan 26. PMID: 26826057.
- [69] Joergensen TM, Houliand K, Green A, Lindholt JS. Abdominal aortic diameter is increased in males with a family history of abdominal aortic aneurysms: results from the Danish VIVA-trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 Dec;48(6):669-75. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.09.005. Epub 2014 Oct 22. PMID: 25443525.
- [70] Megalopoulos A, Ioannidis O, Varnalidis I, Ntoumpara M, Tsigriki L, Alexandris K, Anastasiadou C, Styliani P, Paraskevas G, Mantzoros I. High prevalence of abdominal aortic aneurysm in patients with inguinal hernia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2019 Sep;163(3):247-252. doi: 10.5507/bp.2018.077. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30697034.
- [71] Papadimitriou D, Pitoulis G, Papaziogas B, Koutsias S, Vretzakis G, Argiriadou H, Papaziogas T. Incidence of abdominal wall hernias in patients undergoing aortic surgery for aneurysm or occlusive disease. *Vasa.* 2002 May;31(2):111-4. doi: 10.1024/0301-1526.31.2.111. PMID: 12099141.
- [72] Antoniou GA, Giannoukas AD, Georgiadis GS, Antoniou SA, Simopoulos C, Prassopoulos P, Lazarides MK. Increased prevalence of abdominal aortic aneurysm in patients undergoing inguinal hernia repair compared with patients without hernia receiving aneurysm screening. *J Vasc Surg.* 2011 May;53(5):1184-8. doi: 10.1016/j.jvs.2010.11.053. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21236619.
- [73] Miszczuk M, Müller V, Althoff CE, Stroux A, Widhalm D, Dobberstein A, Greiner A, Kuivaniemi H, Hinterseher I. Association of simple renal cysts and chronic kidney disease with large abdominal aortic aneurysm. *BMC Nephrol.* 2020 May 29;21(1):201. doi: 10.1186/s12882-020-01841-6. PMID: 32471416; PMCID: PMC7257207.
- [74] Ito T, Kawaharada N, Kurimoto Y, Watanabe A, Tachibana K, Harada R, Maeda T, Hashiguchi H, Hashimoto M, Higami T. Renal cysts as strongest association with abdominal aortic aneurysm in elderly. *Ann Vasc Dis.* 2010;3(2):111-6. doi: 10.3400/avd.AVDoa01007. Epub 2010 Sep 10. PMID: 23555397; PMCID: PMC3595757.

[75] Harada H, Furuya M, Ishikura H, Shindo J, Koyanagi T, Yoshiki T. Expression of matrix metalloproteinase in the fluids of renal cystic lesions. *J Urol*. 2002 Jul;168(1):19-22. PMID: 12050483.

[76] Salem MK, Rayt HS, Hussey G, Rafelt S, Nelson CP, Sayers RD, Naylor AR, Nasim A. Should Asian men be included in abdominal aortic aneurysm screening programmes? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009 Dec;38(6):748-9. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.07.012. Epub 2009 Aug 8. PMID: 19666232.

[77] Li K, Zhang K, Li T, Zhai S. Primary results of abdominal aortic aneurysm screening in the at-risk residents in middle China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 Apr 3;18(1):60. doi: 10.1186/s12872-018-0793-5. PMID: 29614976; PMCID: PMC5883536.