

## Hva er effekten av screening for abdominalt aortaaneurisme (AAA) hos menn fra og med 65 år?

Nye metoder: ID2018\_030

**Formidlingssak, september 2018.**

**Av Katrine B. Frønsdal og Lene K. Juvet, Folkehelseinstituttet**

Dette notatet har som mål å informere Bestillerforum RHF om hva som foreligger av oppdatert dokumentasjon om effekt av AAA-screening ved ultralyd hos menn i alderen 65 år og oppover, samt diskutere eventuelle etiske problemstillinger og informere om hva som er anbefalt i andre land.

### Sykdomsbeskrivelse, prevalens, AAA-screening og behandling

Et abdominalt aortaaneurisme (AAA) er en svekkelse i åreveggen av bukdelene av hovedpulsåren som resulterer i en unormal utposning. Dersom utposningen sprekker (ruptur), er tilstanden livstruende og krever akutt operasjon. Jo større et AAA er, jo større er sjansene for ruptur. Ruptur av AAA er årsak til 1–2 % av dødsfallene i den vestlige verden (Wilmink 1999, Vardulaki 1999).

Det er variasjoner mellom de ulike europeiske landene med hensyn til prosenten av menn med høy risiko for AAA påvist i screening programmer. I England er prevalensen 2 % hos menn i alderen 50–64 år og 12 % hos menn som er 80 år og eldre (EUnetHTA 2013). I Danmark er prevalensen 4 % hos menn mellom 65 og 69 år og 6 % hos menn i alderen 70–74 år (EUnetHTA 2013). Hos kvinner derimot, er forekomsten betydelig lavere. I en svensk studie ble det detektert AAA hos 16,9 % av mennene og 3,5 % blant kvinnene i alderen 65–75 år (Wanhainen 2001). En norsk studie fra 2001 (Tromsø-studien) visste lavere prosentandeler (8,9 % hos menn og 2,2 % hos kvinner), men her hadde yngre mennesker også deltatt med et aldersspenn 25–84 år (Singh 2001).

Ultralyd for å påvise mulig(e) AAA(er) er en ikke-invasiv undersøkelse som er meget sensitiv med en visibilitet på 97,5–100 % og en diagnostisk spesifisitet på oppunder 100 % (Lindholt 1999). Screening for AAA har som mål å identifisere individer med høy risiko for AAA-ruptur. De som får påvist høy risiko, vanligvis ved bruk av ultralyd, blir tilbudt en preventiv operasjon for å redusere risikoen for ruptur. Operasjonen foregår enten ved åpen operasjon eller ved innvendig armering av åren (behandling med stentgraft). Cut-off for operasjon er en AAA-diameter på 5,5 cm (UKSATP 2002, Info til Saksnummer 75-18 i Nye Metoder), mens aneurismer mellom 4,0 og 5,5 cm burde følges opp hver sjettede måned (Moll 2011). I en norsk studie (til Saksnummer 75-18 i Nye Metoder) var prevalensen av aneurismen  $\geq 30$  mm hos 65 år menn i Oslo. I Norge er antall operasjoner (akutte og elektive) rundt 700-800 per år (Haug 2005). Det er ca. 5 % 30-dagers dødelighet hos dem som er operert elektivt (enten ved åpen kirurgi: 3-6 % eller endovaskulært, dvs. ikke-invasivt: 0,5-1,5 %), mens dødeligheten forblir høy (30-50%) hos dem som blir operert grunnet sprukket aorta (Haug 2005;

Bengtsson 1993). I tillegg dør mennesker før de rekker sykehuset, hvilket gir en total dødelighet på 60–90% for sprukkede aneurismer (Bengtsson 1993).

## Dokumentasjonsgrunnlaget

For å besvare spørsmålet om effekt har vi valgt å formidle resultatene fra den nyeste systematiske oversikten av tilfredsstillende metodisk kvalitet funnet via systematiske søk i databaser og nettsider for kunnskapsoppsummeringer (Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2011) og søk til egnethetsvurdering (til Saksnummer 75-18 i Nye Metoder) .Vi fant en kanadisk systematisk oversikt fra Canadian Task Force on Preventive Health Care publisert i desember 2016 (Ali 2016), som vi vurderte til å være av høy metodisk kvalitet (Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2011). Oversikten oppsummerer nytte og skadevirkninger av AAA-screening hos voksne uten symptomer, og har gradert de viktigste effektestimaterne ved bruk av GRADE-verktøyet (GRADE Work Group 2004). Vi har ikke revurdert disse graderingene og gjengir disse i dette notatet.

Rapporten vi formidler har tatt utgangspunkt i en tidligere systematisk oversikt fra 2014 utført av AHRQ (Guirguis-Blake 2014) for US Preventive Services Task Force (USPST). Andre informasjonskilder i dette notatet er metodevurderingen fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten publisert i 2014 som også har vurdert AAA-screening (Frønsdal 2014), som igjen er basert på en felles europeisk EUnetHTA metodevurdering fra 2013 (EUnetHTA 2013). I tillegg har vi søkt etter pågående (ikke ferdigstilte) studier relevante for spørsmålet – se tabell 2.

For vurdering av ulike problemstillinger knyttet til AAA-screening (og praksis i andre land har vi tatt utgangspunkt i diskusjonskapitlene i de ovenfor nevnte kunnskapsoppsummeringene (Ali 2016, Guirguis-Blake 2014, Frønsdal 2014), men også basert oss på nylig publiserte vitenskapelige debattartikler rundt emnet (Johansson 2016, Jacomelli 2017, Earnshaw 2017, Ruby 2015, Argyriou 2018).

## Hva sier resultatene fra den systematiske oversikten?

### Spørsmålene som skulle besvares i oversikten:

Den kanadiske systematiske oversikten fra 2016 av Ali *et al.* hadde som mål å gi grunnlag for utarbeidelse av nye retningslinjer for AAA-screening ved bruk av ultralyd i Canada (Ali 2016). Spesifikke spørsmål som skulle besvares i oversikten var følgende:

- 1) Hva er effekten av én-gangs AAA-screening hos voksne  $\geq 50$  år uten symptomer?
  - a. Er det forskjeller i helseeffekten av AAA-screeningen mellom menn og kvinner, røykere og ikke-røykere, eldre ( $\geq 65$  år) og yngre ( $<65$  år), voksne med eller uten AAA hendelser i familien, samt voksne med annen rase/etnisitet?
  - b. Er det forskjeller i helseeffekt av AAA-screeningen avhengig av risiko-status (for ruptur)?
- 2) Hva er effekten av en ny AAA-screening (re-/oppfølgingsscreening) hos tidligere screenede voksne  $\geq 50$  år uten symptomer?

- a. Er det forskjeller i helseeffekten av re-screening mellom menn og kvinner, røykere og ikke-røykere, eldre ( $\geq 65$  år) og yngre ( $<65$  år), voksne med eller uten AAA hendelser i familien, samt voksne med annen rase/etnisitet?
  - b. Er det forskjeller i helseeffekt i forhold til tidsintervallet mellom screening og re-screening varierer?
- 3) Hva er konsekvensene av én-gangs AAA-screening med tanke på videre behandling mm. og skadevirkninger, som f. eks dødelighet forårsaket AAA-relatert intervensjon eller redusert livskvalitet?

### Inkluderte studier i oversikten:

Oversikten inkluderte til sammen ti studier. Fire av studiene var RCTer inkludert MASS-studien (Ashton 2002, Kim 2007, Thompson 2012), Chichester-studien (Scott 1995, Ashton 2007, Scott 2002, Vardulaki 2002), Viborg-studien (Lindholt 2006, Lindholt 2010, Lindholt 2000, Lindholt 2005, Lindholt 2007, Lindholt 2002), og Western Australia-studien (Norman 2004, Spencer 2004), hvorav tre utelukkende inkluderte menn og én RCT (Chichester-studien) hadde både menn og kvinner. Studiedeltakerne var i alderen 64 til 83 år. Seks av studiene var seks observasjonsstudier (Spencer 2004, Hafez 2008, Lederle 2000, Svensjö 2014a, Wanhainen 2004, Lesjak 2012, Johansson 2015), hvorav én var basert på data fra MASS-studien (Johansson 2015) og én på Western Australia-studien (Spencer 2004).

## **Effekt av én-gangs AAA-screening av menn**

### **AAA-relatert dødelighet**

AAA-screening ved ultralyd resulterte i statistisk signifikant reduksjon i dødeligheten forårsaket AAA ved alle oppfølgingstidspunktene (se Tabell 1.). AAA-relatert dødelighet ble redusert med 43 % ved 3-5 års oppfølging med  $RR=0.57$  (95 % KI 0,44-0,72), en effekt som vedvarte (42 %) etter 13-15 år med  $RR=0,58$  (95 % KI 0,39-0,88). Tiltro til effektestimatene var moderat ifølge GRADE-vurderingen gjort av forfatterne av den kanadiske oversikten.

**Tabell 1. Oversikt over resultatene om effekt av én-gangs AAA-screening av menn med GRADE-vurdering – Summary of Findings (SoF)**

Utfall	RC T (N)	Antall scr. n/N	Antall ikke-scr. n/N	RR (95 % KI)	Abs. / million	ARR	NNS (95% KI)	GRADE
AAA-relatert dødelighet etter 3-5 års oppfølging	4	102 / 62729 (0.16%)	182 / 62847 (0.29%)	0.5661 (0.4439- 0.7221)	1257 færre (fra 805 til 1610 færre)	0.13%	796 (621- 1242)	Moderat ⊕⊕⊕O <sup>1</sup>
AAA-relatert dødelighet etter 6-7 års oppfølging	2	114 / 40216 (0.28%)	235 / 40193 (0.58%)	0.3769 (0.166- 0.8556)	3 643 færre (fra 844 til 4 876 færre)	0.36%	274 (205- 1185)	Moderat ⊕⊕⊕O <sup>1</sup>
AAA-relatert dødelighet etter 10-11 års oppfølging	3	193 / 43216 (0.45%)	378 / 43251 (0.87%)	0.4960 (0.3121- 0.7883)	4405 færre (fra 1850 til 6012 færre)	0.44%	227 (166- 541)	Moderat ⊕⊕⊕O <sup>1</sup>
AAA-relatert dødelighet etter 13-15 års oppfølging	3	290 / 43211 (0.67%)	490 / 43238 (1.1%)	0.5831 (0.3882- 0.8759)	4725 færre (fra 1406 til 6933 færre)	0.47%	212 (144- 711)	Moderat ⊕⊕⊕O <sup>1</sup>
Generell dødelighet etter 3-5 års oppfølging	4	7453 / 62729 (11.9%)	7953 / 62847 (12.7%)	0.9449 (0.8758- 1.0195)	6973 færre (fra 15717 færre til 2468 flere)	-	-	Lav ⊕⊕OO <sup>1,2</sup>

<b>Generell dødelighet etter 6-7 års oppfølging</b>	2	8258 / 40216 (20.5%)	8571 / 40193 (21.3%)	0.9628 (0.9373-0.989)	7933 færre (fra 2346 til 13371 færre)	0.79%	126 (75-426)	Moderat ⊕⊕⊕O <sup>1</sup>
<b>Generell dødelighet etter 10-11 års oppfølging</b>	2	12458 / 40216 (31%)	12715 / 40193 (31.6%)	0.9791 (0.9593-0.9993)	6612 færre (fra 221 til 12875 færre)	0.66%	151 (78-4525)	Moderat ⊕⊕⊕O <sup>1</sup>
<b>Generell dødelighet etter 13-15 års oppfølging</b>	3	18825 / 43211 (43.6%)	19165 / 43238 (44.3%)	0.9849 (0.9706-0.9995)	6693 færre (fra 222 til 13031 færre)	0.67%	149 (77-4505)	Moderat ⊕⊕⊕O <sup>1</sup>
<b>AAA-ruptur etter 3-5 års oppfølging</b>	4	117 / 62729 (0.19%)	218 / 62847 (0.35%)	0.5247 (0.3475-0.7922)	1649 færre (fra 721 til 2263 færre)	0.16%	606 (442-1387)	Moderat ⊕⊕⊕O <sup>1</sup>
<b>AAA-ruptur etter 6-7 års oppfølging</b>	1	135 / 33883 (0.4%)	257 / 33887 (0.76%)	0.5254 (0.4268-0.6467)	3599 færre (fra 2679 til 4347 færre)	0.36%	278 (230-373)	Høy ⊕⊕⊕⊕
<b>AAA-ruptur etter 10-11 års oppfølging</b>	2	207 / 40216 (0.51%)	405 / 40193 (1%)	0.4663 (0.307-0.7083)	5378 færre (fra 2939 til 6983 færre)	0.54%	186 (143-340)	Moderat ⊕⊕⊕O <sup>1</sup>
<b>AAA-ruptur etter 13-15 års oppfølging</b>	3	343 / 43211 (0.79%)	575 / 43238 (1.3%)	0.6243 (0.4516-0.8631)	4996 færre (fra 1821 til 7293 færre)	0.50%	200 (137-549)	Moderat ⊕⊕⊕O <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Alvorlig risiko for skjevheter ved bruk av Cochrane Risk of Bias Tool (Higgins 2011)

<sup>2</sup> Nedgradert grunnet unøyaktighet ifølge kriteriet «imprecision» i GRADE-vurderingen (GRADE Work Group 2004)

NNS= number needed to screen,

### Generell dødelighet (alle årsaker)

AAA-screening hadde ingen signifikant effekt på generell dødelighet etter 3-5 års oppfølging: RR=0,94 (95 % KI 0,88-1,02) med p=0,14, men effekten var marginalt i favør av screening ved de senere oppfølgingstidspunktene helt opp til 13-15 år, hvor RR var 0,98 (95 % KI 0,97-1,00) med p=0,04. Tiltro til disse effektestimaterne var moderat ifølge GRADE-vurderingen.

### AAA-ruptur

AAA-screening medførte til 48 % reduksjon i hyppighet av AAA-rupturer sammenlignet med kontrollgruppene i RCTene vurdert etter 3-5 år med RR=0,52 (95 % KI 0,35-0,79). Effekten vedvarte til 13-15 år med RR=0,62 (95 % KI 0,45-0,86). Tiltro til effektestimaterne var moderat til høy ifølge GRADE-vurderingen.

### AAA-operasjoner

Sammenlignet med kontrollgruppe var AAA-screening forbundet med statistisk signifikant flere AAA-operasjoner ved alle oppfølgingstidpunktene (3 RCTer) med RR=2,16 (95 % KI 1,33-1,65) etter 3-5 år og RR=1,48 (95 % KI 1,33-1,65) etter 13-15 år. Når det gjaldt elektive AAA-operasjoner var det en økning med RR=3,25 (95 % KI 2,13-4,96) etter 3-5 år og RR=2,15 (95 % KI 1,89-2,44) etter 13-15 år. Akutte AAA-operasjoner var derimot redusert med RR=0,50 (95 % KI 0,29-0,86) etter 3-5 år og RR=0,50 (95 % KI 0,40-0,63) etter 13-15 år tilsvarende 50 % reduksjon.

### Tretti-dagers dødelighet forbundet med AAA-operasjon

Når det gjaldt alle AAA-operasjoner, det vil si elektive og akutte operasjoner samlet, var 30-dagers postoperativ dødelighet ved alle oppfølgingstidspunktene redusert (basert på 2 RCTer). RR var 0,31 (95 % KI 0,20-0,48) etter 3-5 år og RR var 0,46 (95 % KI 0,34-0,63)

etter 13-15 år, tilsvarende 69 % og 54 % reduksjon. Effekten av de elektive AAA-operasjonene på 30-dagers dødeligheten var ved 3-5 års oppfølging  $RR=0,51$  (95 % KI 0,26-0,99). Ved senere oppfølging var effekten ikke lengre signifikant forskjellig. Det var ingen signifikante forskjeller mellom screening og ikke-screening armene med hensyn til effekt av bare de akutte AAA-operasjonene på 30-dagers dødeligheten ved noen av oppfølgingstidspunktene: RR var 0,67 (95 % KI 0,37-1,21) etter 3-5 år og RR var 0,95 (95 % KI 0,69-1,31) etter 13-15 år.

### **Livskvalitet**

Fire studier undersøkte den eventuelle negative effekten av AAA-screening på livskvaliteten ved bruk av SF-36 spørreskjemaet (Ashton 2002, Spencer 2004, Wanhainen 2004, Lesjak 2012). Tre av studiene lot seg sammenstille i en metaanalyse (Spencer 2004, Wanhainen 2004, Lesjak 2012), som ikke viste noe forskjell mellom AAA-screenede menn og ikke-screenede eller menn uten AAA. MD (mean difference) var -1,15 (95 % KI -3,93-1,63). MASS-studien (som ikke kunne sammenstilles i metaanalysen) oppga kun post-screening data ved bruk av SF-36 og rapporterte heller ingen forskjell.

### ***Effekt av én-gangs AAA-screening av kvinner***

#### **AAA-relatert og generell dødelighet og AAA-ruptur**

I følge den éne RCTen av de fire inkluderte RCTene, nemlig Chichester-studien som undersøke effekt av AAA-screening på dødelighet blant både menn og kvinner, var det ingen signifikant forskjell mellom screenede og ikke-screenede kvinner for noen av utfallene. Etter 5-års oppfølging var  $RR=1,49$  (95%KI 0,25-8,93) for AAA-relatert dødelighet ( $p=0,66$ ),  $RR=1,49$  (95 % KI 0,25-8,93) for generell dødelighet ( $p=0,66$ ) og  $RR=1,05$  (95 % KI 0,93-1,18) for AAA-ruptur ( $p=0,40$ ). Etter 10 års oppfølging var  $RR=1,00$  (95 % KI 0,37-2,65) for AAA-relatert dødelighet ( $p=0,99$ ) og  $RR=1,11$  (95 % KI 0,45-2,72) for AAA-ruptur ( $p=0,83$ ). Forklaring på manglende effekt av screening i studiene kan hovedsakelig forklares ved at både incidens og prevalens av AAA er betraktelig lavere hos kvinner. I følge RCTen var prevalensen rundt seks ganger lavere hos kvinner enn hos menn i alderen 65-80 år (1,3 % versus 7,6 %).

#### **Tretti-dagers dødelighet forbundet med AAA-operasjon**

Fortsatt ifølge Chichester-studien som inkluderte både kvinner og menn var det ingen signifikant forskjell i 30-dagers dødelighet mellom screenede og ikke-screenede kvinner. Ved 5-års oppfølging var effektestimaterne for henholdsvis alle AAA-operasjoner, elektive AAA-operasjoner og akutt AAA-operasjoner på  $RR=1,66$  (95 % KI 0,40-6,94) med  $p=0,49$ ,  $RR=1,99$  (95 % KI 0,36-10,86) med  $p=0,43$  og  $RR=1,00$  (95 % KI 0,06-15,91) med  $p=1,00$ . Én pasient døde i hver av studie-armene innen 30 dager etter akutt kirurgi, mens ingen døde grunnet elektiv AAA-operasjon.

### ***Effekt av én-gangs AAA-screening av andre undergrupper***

Oversikten identifiserte ingen studier som hadde undersøkt andre subgrupper enn menn og kvinner, som for eksempel røykere og ikke-røykere, ulike aldersgrupper (eldre og yngre enn 65 år), mennesker med og uten AAA-hendelser i nærmeste familie eller ulike etniske bakgrunner.

Én av RCTene (Viborg-studien) så på effektene av AAA-screening i høy- sammenlignet med lavrisikogrupper. Høyrisikogruppen var definert som menn med KOLS og kardiovaskulære tilstander/sykdommer, som f. eks. høyt blodtrykk, perifere okklusive arteriesykdommer og tidligere hendelse(r) av hjerteinfarkt eller slag. Målt etter 5,9 år var det ingen forskjell mellom høy- og lavrisikogruppe hvor effekten av AAA-screening på AAA-relatert dødelighet var hhv.  $RR=0,22$  (95 % KI 0,08-0,65) på høyrisiko og  $RR=0,24$  på lavrisiko (95 % KI 0,09-0,63). Etter 13 år var det mindre effekt av AAA-screening i høyrisikogruppen med  $RR=0,42$  (95 % KI 0,20-0,87) i forhold til lavrisikogruppen med  $RR=0,29$  (95 % KI 0,14-0,60), men forskjellen var fortsatt ikke statistisk signifikant forskjell mellom risikogruppene.

### **Effekt av oppfølgings-/ re-screeninger**

Ingen av RCTene hadde undersøkt effekt av oppfølgningsscreening. Derimot ifølge én prospektiv kohortstudie med til sammen 4308 menn etter 10 års oppfølging var den AAA-relaterte dødeligheten på 0,56 % (95 % KI 0,38-0,83), den generelle dødeligheten på 1,53 % (95 % KI 1,21-1,94) og AAA-rupturhyppigheten på 0,70 % (95 % KI 0,49-0,99) i «oppfølgings-AAA-screening»-armen (Hafez 2008). Videre hadde tre prospektive kohortstudier med til sammen 8971 deltakere rapportert AAA-insidensen ved gjentatt AAA-screening ved forskjellige tidsintervaller (Hafez 2008, Lederle 2000, Svensjö 2014a). I én studie hvor screeningen skjedde hvert 2. år eller 5 år etter den første screeningen over en periode på 10 år (totalt 2-5 screeninger) var AAA-insidensen 3,85 % (95 % KI 3,32-4,47). I de to andre studiene hvor ny screening ble gjort hhv. 4 og 5 år senere var AAA-insidensen på hhv. 2,21 % (95 % KI 1,72-2,85) og 0,74 % (95 % KI 0,45-1,21). Forskjeller i hyppigheten av screeningene i de ulike studiene begrenser muligheten for å trekke noe klar konklusjon om effekten av å re-screene.

Én observasjons-studie med til sammen 4308 deltakere rapporterte 30-dagers dødelighet etter AAA-operasjon (alle typer, elektive og akutte), samt andelene som hadde fått AAA-kirurgi (Hafez 2008) etter 10-års oppfølging. Andelen pasienter som var operert var 0,7 % (95 % KI 0,49-0,99), 0,53 % (95 % KI 0,36-0,80) ved elektiv operasjon og 0,16 % (95 % KI 0,08-0,34) ved akutt kirurgi. Andelen av deltakerne som døde innen 30 dager grunnet alle typer AAA-operasjoner var 20 % (95 % KI 0,09-0,37). For elektiv AAA-kirurgi var andelen 13 % (95 % KI 0,05-0,32), mens andelen grunnet akutt AAA-operasjoner var 43 % (95 % KI 0,16-0,75). Mangel på kontroll-gruppe (dvs. bare én arm AAA-screening) i studien vanskeliggjør å kunne trekke noe endelig konklusjon om effekten av ny screening.

### **Overdiagnostisering**

Én studie rapporterte om overdiagnostisering grunnet AAA-screening (Johansson 2015). Overdiagnose var definert som diagnostiserte AAAer som ikke hadde sprukket eller krevet preventiv kirurgi i fravær av AAA-screening, og hvor det var tatt utgangspunkt i gjennomsnittlig vekst og ruptur-rate av AAA, det vil si for vekst: 1,3 mm per år for 30 mm AAAer og 3,6 mm per år for 50 mm AAAer, og for ruptur-rate: 0,05/100 person-år for 30 mm AAAer og 0,64/100 person-år for 50 mm AAAer). Ifølge 13-års oppfølgingsdata fra MASS-studien var 45 % (95 % KI 42-47) av screening-detekterte menn overdiagnostiserte. Ifølge Johansson *et al.*, dersom 10 000 ble invitert til AAA-screening, ble 176 av dem

overdiagnostisert, 37 fikk unødvendig elektiv kirurgi og 2 døde på grunn av overbehandlingen.

## Hva er problemstillingene og mulighetene knyttet til AAA-screening?

Resultatene fra den systematiske oversikten av Ali *et al.* som vi har formidlet i dette notatet er i samsvar med tidligere rapporter, blant annet USPSTF-oversikten (Guirguis-Blake 2014) og metodevurderingen fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (Frønsdal 2014), som baserer seg på EUnetHTA-rapporten fra 2013 (EUnetHTA 2013). Funnene gir grunnlag for bruk av AAA-screening med ultralyd hos menn i alderen 65 år og oppover, men AAA-screening kan også ha uønskede effekter.

### Unødvendig sykeliggjøring og bekymring?

På populasjonsnivå er AAA-screening forbundet med økt antall AAA-relaterte prosedyrer og vil dermed potensielt føre til flere deteksjoner av udiagnostiserte mindre aneurismer som sannsynligvis ikke vil sprekke. Dette kan medføre unødvendig sykeliggjøring. Selv om det er lite evidens om ulemper eller skader ved overdiagnostisering ifølge Ali *et al.* (Ali 2016), ser det ut til at ca. 45 % av pasientene blir overdiagnostisert. Med andre ord, for hvert unngått dødstilfelle detekteres fire AAAer som ellers ikke ville blitt fanget opp eller forårsaket noe helseproblemer (Johansson 2016). Kun aneurismer av en viss størrelse vil bli vurdert for operasjon, mens de mindre aneurismene vil holdes under observasjon, hvilket kan lede til betydelig bekymring hos pasientene. Dette kan bli belastende også fordi små aneurismer ofte vokser langsomt eller ikke i det hele tatt, i motsetning til større aneurismer, og som heller ikke nødvendigvis sprekker (Johansson 2016).

Kvalitative studier med menn som er blitt diagnostisert med AAA tyder på at dette kan være problematisk (Hansson 2012, Petterson 2013), men i disse studiene kan ikke omfanget av psykisk effekt av AAA-screening (for eksempel angst) kvantifiseres og funnene kan heller ikke overføres eller generaliseres til hele populasjonen. Tilgjengelige kvantitative studier om mulige psykiske skader er heller ikke tilstrekkelige, fordi generiske spørreskjemaer – og ikke diagnose-spesifikke – har blitt benyttet, dessuten vil ikke viktige aspekter ved en intervensjon som screening blir fanget opp (McCaffery 2004, Brodersen 2007).

### Populasjonsnivå versus individnivå, risikoprofil og komorbiditet

Det finnes en rekke risikofaktorer for AAA, som for eksempel røyking (står for 75 % av aneurismene  $\geq 40$  mm), cerebralvaskulære sykdommer, familiehistorikk med AAA og obesitet (Ali 2016). Man burde derfor vurdere disse i forhold til hvilke klinisk fordelaktige effekter AAA-screening vil kunne gi, spesielt siden det dreier om eldre, hvor risikoen for at de lider av andre sykdommer er større (Ali 2016).

Hvorvidt fordelene av AAA-screening veier opp for ulempene på individnivå vil være forskjellig i forhold til tilsvarende avveining på populasjonsnivå, fordi hvert individ har sin egen risikoprofil og komorbiditet. På populasjonsnivå, om målet er å redusere dødeligheten, vil det være naturlig å betrakte fordelene versus ulempene av AAA-screening av menn  $\geq 65$  år uavhengig av risikofaktorene.

AAA-screeningprogrammet i NHS i Storbritannia (NAAASP) har så langt ført til at 13 000 menn påvist med små aneurismer (3,0-4,4 cm) og mellomstore aneurismer (4,5-5,4 cm) er blitt tilbudt regelmessig oppfølging og rådgivning med spesialsykepleier (Earnshaw 2017). Ruptur-raten er lav (< 0,5 %) blant disse mennene, men derimot har de høy risiko for kardiovaskulære hendelser/komplikasjoner (Bath 2017), og man vet ikke hva den optimale oppfølging er. Man antar at menn under oppfølging som behandles med platehemmere og statiner har lavere risiko for å dø (Bahia 2016), men uansett burde optimal oppfølging kunne sikre best mulig langsiktig utfall for disse pasientene. En annen viktig poeng her er at blant mesteparten av yngre menn med mellomstore aneurismer vil aneurismene på et eller annet tidspunkt vokse til å nå 5,5 cm, hvor de da vil ble tilbudt operasjon. I så måte virker det fornuftig at disse mennene holder seg ellers friske og i god nok form for å kunne gjennomgå operasjonen. Moorty *et al.* foreslår at en form for «pre-habilitering» kunne vært gunstig, men gjenstår å få avklart hva slags type tiltak i denne pre-habiliteringen har best effekt (Moorty 2017). I NAAASP er det fortsatt rom for forbedring, mener Earnshaw *et al.*, fordi 2/3 av mennene under oppfølging og de som blir tilbudt operasjon fortsatt er overvektige og 1/3 fortsatt røyker (Earnshaw 2017).

### **Synkende insidens i løpet av de siste ti-årene**

Det er blitt færre tilfeller av AAA de siste ti-årene (Johansson 2016). En brittisk studie fant at insidensen hadde gått ned fra 4,8 % i 1990 til 1,1 % i 2009 i Gloucestershire i England (Darwood 2012). Man tror dette er forårsaket av at færre røyker. Når insidensen synker, minsker også den absolutte nytten av AAA-screening. Det spørs dermed om effektestimatene i de fire store RCTene fortsatt gjelder i dag. I tillegg øker røyking vekst-raten av aneurismene og doubler risikoen for ruptur (Sweeting 2012). Mindre røyking, i kombinasjon med endringer i aterosklerotiske risikofaktorer (Lederle 2011), vil dermed senke ruptur-raten, noe som igjen vil øke forekomst av overdiagnostisering. Nytte/skade-raten er sannsynligvis lavere i dag enn for 20-30 år siden.

### **AAA-screening av kvinner**

AAA rammer flest menn sammenlignet med kvinner grunnet forskjeller i patofysiologi, både med hensyn til sykkelighet (morbiditet) og dødelighet (Lo 2016). Tall fra Centers for Disease Control and Prevention (CDC) oppgir at 0,07 % av 1 290 959 dødsfall blant kvinner skyldtes AAA-ruptur, mens tilsvarende for menn var 0,13 % av 1 306 034 dødsfall (Centers for Disease Control and Prevention 2015). Man mener at østrogen har beskyttende effekt mot dannelsen av AAA, men dersom AAA først er utviklet, ser det ut til at videre vekst av aneurismene nesten er mer «aggressiv» hos kvinner enn hos menn (Lo 2016).

Selv aneurismer av mindre størrelse har økt tendens til å sprekke hos kvinner, med økt dødelighet som følge av rupturen. En mulig årsak kan være at siden kvinner generelt sett er mindre enn menn, vil de også ha en mindre aortadiameter, hvilket representerer en større relativ økning i diameter av et aneurisme, sammenlignet med tilsvarende økning i diameter hos menn (Lo 2016). Overnevnte prevalens hos kvinner har tatt utgangspunkt i definisjonen av Steinberg *et al.* fra 1965 om at aortadiameteren må være  $\geq 3$  cm for å kalles AAA (Steinberg 1965), slik at det er sjanse for at kliniske studier i utgangspunktet kan ha underrekruttert kvinner, fordi man da har ikke fått med seg AAAer av mindre størrelse, men som kan være vel så alvorlige. Det er allikevel usikkert om elektiv operasjon av disse mindre



aneurismene vil hjelpe, fordi operasjon fører til høyere sykkelighet og dødelighet hos kvinner enn hos menn (McPhee 2007, Egorova 2011, Lo 2013). Man tror at mye av årsaken ligger i at AAA dannes 10-15 år senere enn hos menn, hvilket igjen betyr at kvinnene er eldre når de opereres (Egorova 2011).

Risikofaktorene for å utvikle AAA er de samme hos kvinner som hos menn, nemlig alder, røyking, hypertensjon og familiehistorikk med AAA, men studier kan tyde på at det er tettere assosiasjon mellom AAA og røyking hos kvinner enn hos menn (Stackelberg 2014), hvilket vil ha betydning dersom man vurderer screening av under-grupper av kvinner (se avsnitt om retningslinjer under). Det er mulig at insidensen hos kvinnelige røykere faktisk kan være høyere enn insidensen hos ikke-røykende menn (Stackelberg 2014).

### **Betydning av sosiale kår og etnisk bakgrunn**

Det er blitt vist at lavere sosialøkonomisk status fører til mindre oppfølging av AAA og dermed økt risiko for ruptur hos menn, men tilsvarende funn er ikke rapportert hos kvinner (Mell 2014). Det er uklart om forskjellen mellom kvinner og menn er knyttet til eventuelle forskjeller i holdninger i forhold til å benytte seg av helsetjenester generelt eller screening eller forebyggende helsetilbud, eller om forskjellen er relatert til familieforhold eller særskilte rollemønstre.

En nyere kohort-studie av Jacomelli et al. har undersøkt AAA-prevalensen og grad av deltakelse i AAA-screeningprogrammer hos menn med lavere sosialøkonomisk status, samt forskjeller mellom ulike etniske grupper (Jacomelli 2017). Mellom 2013 og 2015 i Gloucestershire i England var til sammen 593 032 menn invitert til AAA-screening hvorav 461 898 stilte opp, det vil si 77,9 %. I gruppen av menn som levde under fattigere kår var det bare 65,1 % som møtte opp, mens blant dem som var bedrestilte var oppmøtet 84,1%. AAA var to ganger mer vanlig hos de med lavere sosialøkonomisk status. Jacomelli og medarbeidere påpeker betydningen av de lokale settingene og faktorer for å øke antall menn som stiller opp når de inviteres til AAA-screening (Jacomelli 2017).

### **Etiske problemstillinger og informerte valg**

De etiske dilemmaene knyttet til overdiagnostisering og overbehandling er komplekse og sammensatte. Vitenskapen kan ikke ta verdi-valgene for oss, bare gi grunnlag for våre valg. Det finnes ikke noe vitenskapelig belegg for å kunne si om overdiagnostisering, med det det innebærer av dødsrisiko, er etisk akseptabelt eller ikke.

Fra et utilitarisk perspektiv kan screening begrunnes ut ifra «netto» nytte, fordi screening medfører færre antall dødsfall forårsaket av AAA. Men man kan ikke bare forholde seg utelukkende til nytten, fordi screening også kan medføre skade/ulemper. Man må derfor ta i betraktning mer overordnede deontologiske prinsipper, som å først og fremst ikke å gjøre skade (*primum non nocere*), kanskje spesielt med tanke på om man inviterer individer uten symptomer til å ta en ultralyd-sjekk de selv ikke har bedt om å få.

Brownsword og Earnshaw mener at løsningen på det etiske dilemmaet i AAA-screening sammenheng er å sikre gratis og god nok informasjon til de som inviteres til å screenes (Brownsword 2010). Trenden for tiden går dessuten mot en mer individ-tilpasset behandling og moderne medisin overfører mer ansvar til pasientene (pasient-sentrert behandling og

omsorg). Men for å kunne ta dette ansvaret trengs tilstrekkelig informasjon om mulige skader/ulemper AAA-screening kan medføre. Problemet her er at vi er ikke helt vet hva disse mulige skadevirkningene av AAA-screening er eller omfanget, fordi de ikke er blitt forsket nok på, og at dokumentasjonen derfor er begrenset. Johansson *et al.* mener at man kan spørre seg om det er etisk forsvarlig å tilby screening som kan lede til unødvendig angst, operasjon med risiko for komplikasjoner, inkludert død, så lenge disse mulige skadevirkningene ikke er blitt godt nok undersøkt (Johansson 2016).

God nok informasjon om mulige skadevirkninger er i seg selv ikke nødvendigvis løsningen på dilemmaene. Mange som blir invitert av helsemyndighetene til å screenes, vil oppfatte det som at screeningen er «verdt» det uansett, i tillegg har media ofte tendens til å vektlegge fordelene og ikke de mulige skadene, ved formidling for eksempel av historier om mennesker som har overlevd takket være screeningen (Chen 2013). Videre, sammenlignet med før i tiden, har vi i dag mindre forståelse eller erkjennelse av at det fortsatt er mye usikkerhet rundt helsen vår, og det er blitt et økende behov for å ville «kontrollere». I så måte kan screening nettopp minske denne uvissheten, men ifølge Johansson *et al.* er nytten av screening og screeningens evne til å utelukke sykdom ofte overvurdert (Schwartz 2004).

Johansson *et al.* mener videre at idéen om et fullkomment informert valg basert på personlige preferanser er for naiv, og at å tilby informerte valgmuligheter ikke vil kunne ta over ansvaret helsemyndighetene har (Johansson 2016). Dessuten vil det å få en invitasjon til screening sette de det gjelder i en situasjon der de *må* ta et valg - et valg de kanskje i utgangspunktet ikke har vært interessert i å ta stilling til - noe som heller ikke er i tråd med idéene om kontroll over egen helse og personlige preferanser.

### **Mulige positive effekter på livsstil**

AAA-screening og ev. påvist AAA kan medføre økt bevisstgjøring rundt egen helse og kanskje endring i livsstil, for eksempel ved at man slutter å røyke (Waterhouse 2008). Derimot er ikke dette visst i noe studier, og hos mennesker uten symptomer er kanskje denne positive effekten ikke så stor. Johansson *et al.* påpeker at effekten kan risikere for de screenede kan bli at de får dårlig samvittighet og blir stressede på toppen av at de er blitt diagnostisert med AAA. De mener derfor at det kan bli etisk problematisk å forsvare AAA-screening på bakgrunn av en mulig forespeilt forbedret livsstil (Johansson 2016).

### **Andre tilnæringer for å påvise AAA**

Det er mulig å påvise AAA ved transthorakal ekkokardiografi (TTE) (Argyriou 2018). Pasienter henvist til TTE antas å ha økt risiko for kardiovaskulære sykdommer, som kan være relatert til AAA. I den systematiske oversikten av Argyriou *et al.* konkluderer forfatterne med at screening for AAA under TTE kan identifisere en sub-populasjon med høy risiko for AAA, og at denne sub-populasjonen muligens kan ha nytte av målrettet screening (Argyriou 2018).

## **Hva sier kliniske retningslinjer og i hvilke land screenes det for AAA?**

Society for Vascular Surgery (SVS), European Society for Vascular Surgery og USPST anbefaler å tilby screening av menn i alderen 65 og eldre, med vekt på de som røyker, samt de som har/har hatt AAA i familien fra 55 år og oppover (Chaikof 2009, Moll 2011, LeFevre

2014). Derimot er det ikke konsensus rundt AAA-screening av kvinner, og USPST anbefaler ikke å screene grunnet lav prevalens hos kvinner, selv ikke kvinnelige røykere (Guirguis-Blake 2014). USPST sin anbefaling baserer seg på studien av Svensjö *et al.*, hvor det blant 5140 kvinner over 70 år bare var 2,1 % aktive røykere (Svensjö 2013). Som omtalt tidligere er det mulig at insidensen hos kvinnelige røykere faktisk kan være høyere enn insidensen hos ikke-røykende menn (Stackelberg 2014), derfor anbefaler SVS screening av kvinner som røyker eller har røkt og kvinner med AAA-historikk i familien (Chaikof 2009). Per i dag anbefaler Medicare Del 2 én-gangs screening bare av kvinner med AAA-hendelse(r) i familien (Moore 2007).

I enkelte europeiske land har man ansett én-gangs AAA-screening av menn som et gunstig tiltak i helsetjenesten, og derfor iverksatt screeningprogrammer for å identifisere individer med høy risiko for AAA-ruptur. Per i dag screenes det for AAA i Sverige, Storbritannia og USA siden 2000-tallet (Wanhainen 2011, Guirguis-Blake 2014), hvor innføringen i utgangspunktet var basert på funnene fra den fire store RCTene (MASS-, Chichester-, Viborg- og Western Australia-studiene).

I Sverige og Storbritannia rapporteres det at 80 % av 65-årige menn stiller opp, i tillegg til at dødeligheten blant de som opereres er lav (Wanhainen 2016, Jacomelli 2016). Videre viser data fra disse to screeningprogrammene at AAA-prevalensen synker hos menn  $\geq 65$  år (1 % kontra 4 % i MASS-studien fra 2002), noe de mener er takket være mindre røyking i denne aldersgruppen de siste ti årene (Wanhainen 2016, Jacomelli 2016). Allikevel er tiltaket kostnadseffektivt helt ned til 0,35 % prevalens, fordi ubehandlet AAA er så dødelig (Glover 2014).

I USA via US SAAAVE programmet blant dem som er dekket av Medicare får menn  $\geq 65$  år som røyker tilbud om ultralyd (Earnshaw 2017).

Etter det vi vet vurderes AAA-screening innført i Canada (Ali 2016) og i flere europeiske land vurderes AAA-screening, bl. a. Tyskland, Spania og Estland (EUnetHTA POP-databasen 2018).

### **Er AAA-screening kostnadseffektivt?**

Som nevnt er det skjedd endringer både med hensyn til epidemiologi og håndtering av AAA generelt sett, med lavere prevalens, økt levealder hos pasientene og økt bruk av kirurgi og bedre klinisk utfall. I Sverige, ved 13-års oppfølging, var ICER på 14 706 € per inkrementell QALY (quality-adjusted life-year eller kvalitetsjusterte livsår), mens i livstidsanalysen var ICER på 7 570 € per QALY (Svensjö 2014). I sensitivitetsanalysene var parameterne som hadde størst påvirkning på kostnadseffektiviteten AAA-prevalensen med cut-off på 0,5 %, samt grad av tilfeldig påviste AAAer i kontrollgruppen.

En annen studie fra 2014 som benyttet data fra National Health Service Program (NAAASP) fra England rapporterte at AAA-screening av menn  $\geq 65$  år var kostnadseffektivt, selv med en prevalens på bare 1,5 %. Ved bruk av Markov-modellen viste forfatterne at screeningen

fortsatte å være kostnadseffektiv helt ned til en prevalens på 0,35 %, selv om kostnadene knyttet til utførelse av screeningen også har steget (Glover 2014). Den revidert og oppdaterte modellen som ble benyttet ga en langsiktig inkrementell kostnadseffektivitet på 5 758 £ per ekstra livsår eller 7 370 £ per QALY.

## Diskusjon

Få nasjonale populasjonsscreeningprogrammer som kan vise til en effekt på dødelighet så stor som AAA-screening gjør. Det er allikevel viktige forhold og problemstillinger som må tas hensyn til, også i norsk sammenheng.

I en nylig publisert kommentarartikkel foreslås det at kan være verdt å vurdere screening i land der man fortsatt generelt sett røyker mye (Earnshaw 2017). Således, dersom man vurderer screening i Norge, kunne informasjon om røykevaner blant menn og kvinner vært verdifullt, fordi sammenhengen mellom røyking og AAA-forekomst er såpass sterk, spesielt hos kvinner (Stackelberg 2014). En annen mulighet kan være å vurdere en mer målrettet screening ved å benytte opplysninger man har om pasientene med tanke på ulike risikofaktorer (se avsnittet «Populasjonsnivå versus individnivå, risikoprofil og komorbiditet» over).

Sammenlagte kostnader som da også tar med kostnadene for elektiv kirurgi er på rundt 25 millioner pund per år i England, men Earnshaw *et al.* påpeker at ressursbruken i NAAASP kan bli mer hensiktsmessig og målrettet (The RESCAN Collaborators 2013). Kostnadene kan for eksempel reduseres ved at man reduserer antall oppfølgingsultralyder blant menn med små aneurismer, hvor en ultralyd hvert 2-3. år burde være tilstrekkelig istedenfor hvert år (Earnshaw 2017). I tillegg kan lokale programmer i områder som er dårligere stilt iverksettes for å nå hele AAA-screening målgruppen.

Til slutt må man også ta i betraktning de såkalte sub-aneurismene (< 3 cm) som vil påvises i AAA-screeningprogrammer. Disse vil vokse etter hvert, men kanskje ikke nå cut-off diameteren for operasjon før i sen alder (over 80 år).

Søk etter pågående/ikke avsluttede studier i databasene ICTRP (<http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>) og ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>), ved bruk av søkestrategien «screen\* AND abdominal aortic aneurysm\* OR screen\* AND AAA» resulterte i funn av tre observasjonsstudier (tabell 2).

**Tabell 2. Oversikt over pågående studier**

Status	Studie-ID Land År (start)	Design, populasjon	Studietittel
Recruiting	ISRCTN10945166 Spania 2015	Observational Men 65-74 years, living in Vigo	Abdominal aortic aneurysm screening by ultrasonography in primary care
Enrolling by invitation	NCT01248533 Norway 2011	Observational Men 65 years of age, living in Oslo	Screening for Abdominal Aortic Aneurysm in 65 Year Old Males in Oslo

Not yet recruiting	NCT03407664 Storbritannia 2018	Observational Men invited into the NHS AAA Screening programme in England in the years 2013-2017	NHS AAA Screening Programme Data Linkage With HES and ONS Datasets
--------------------	--------------------------------------	---	--

## Konklusjon

Forskning viser at AAA-screening reduserer dødelighet, men AAA-screening kan også medføre unødvendig angst og sykeliggjøring.

Dersom man skulle vurdere innføring av AAA-screening i Norge, ville det vil trolig være nyttig å undersøke betydningen av de ulike risikofaktorene i den norske befolkningen, som for eksempel kjønn, AAA-forekomst i familien, livsvaner (røyking og overvekt spesielt), med tanke på mulig mer målrettet AAA-screening. Den norske studien i Oslo vil kanskje gi svar i tiden fremover (Info til Saksnummer 75-18 i Nye Metoder). Videre vil det sannsynligvis være nyttig å undersøke om AAA-screening er kostnadseffektivt i norsk setting.

Siden pasienter henvist til TTE antas å ha økt risiko for kardiovaskulære sykdommer, som igjen kan være relatert til AAA, kan det også være nyttig i se nærmere på dette i norsk sammenheng.

## Referanser

Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Miller J, Warren R, Kenny M, Sherifali D, Raina P. Screening for abdominal aortic aneurysm in asymptomatic adults. *J Vasc Surg.* 2016 64(6):1855-1868.

Argyriou C, Georgiadis GS, Kontopodis N, Pherwani AD, Van Herwaarden JA, Hazenberg CEVB, Antoniou GA. Screening for Abdominal Aortic Aneurysm During Transthoracic Echocardiography: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018 55(4):475-491.

Ashton H, Buxton M, Day N, Kim LG, Marteau TM, Scott RA, et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 360:1531-9.

Ashton H, Gao L, Kim L, Druce P, Thompson S, Scott R. Fifteen-year follow-up of a randomized clinical trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2007 94:696-701.

Bahia SS, Vidal-Diez A, Seshasai SR, Shpitser I, Brownrigg JR, Paterson BO, et al. Cardiovascular risk prevention and all-cause mortality in primary care patients with an abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2016 103:1626e33.

Bath MF, Saratzis A, Saedon M, Sidloff D, Sayers R, Bown MJ. for the UKAGS Investigators. Patients with small abdominal aortic aneurysm are at significant risk of cardiovascular events and this risk is not addressed sufficiently. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017 53:255e60.

Bengtsson H, Bergqvist D. Ruptured abdominal aortic aneurysm: a population-based study. *J Vasc Surg.* 1993 18: 74–80.

Brodersen J, McKenna SP, Doward LC, Thorsen H. Measuring the psychosocial consequences of screening. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 3.

Brownsword R, Earnshaw JJ. The ethics of screening for abdominal aortic aneurysm in men. *J Med Ethics* 2010; 36: 827–30.

Chaikof EL, Blankensteijn JD, Harris PL, White GH, Zarins CK, Bernhard VM et al. Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2002 35(5):1048-1060.

Chen JY, Eborall H, Armstrong N. Stakeholders' positions in the breast screening debate, and media coverage of the debate: a qualitative study. *Crit Public Health.* 2013 19: 1–11.

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Underlying Cause of Death 1999-2013 on CDC WONDER Online Database released 2015. Data from the Multiple Cause of Death Files, 1999-2013, as compiled from data provided by the 57 vital statistics jurisdictions through the Vital Statistics Cooperative Program. Available at: <http://wonder.cdc.gov/ucd-icd10.html>

Darwood R, Earnshaw JJ, Turton G, et al. Twenty-year review of abdominal aortic aneurysm screening in men in the county of Gloucestershire, United Kingdom. *J Vasc Surg.* 2012 56: 8–13.

Earnshaw JJ and Lees T. Update on screening for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg.* 2017 54:1-2.

Egorova NN, Vouyouka AG, McKinsey JF, Faries PL, Kent KC, Moskowitz AJ, et al. Effect of gender on long-term survival after abdominal aortic aneurysm repair based on results from the Medicare national database. *J Vasc Surg.* 2011 54:1-12.e6; discussion: 11-2.

EUnetHTA AAA-screening Core HTA 2013: <https://mek.thl.fi/htacore/106.aspx>

EUnetHTA POP-databasen: <https://www.eunetha.eu/pop-database/>

Frønsdal KB, Sæterdal I, Harboe I, Klemp M, Fure B. Effekt av abdominalt aortaaneurisme screening. *Forskningsoversikt* 2014. Tilgjengelig på [www.fhi.no](http://www.fhi.no)

Hafez H, Druce P, Ashton H. Abdominal aortic aneurysm development in men following a “normal” aortic ultrasound scan. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008 36:553-8.

Hansson A, Brodersen J, Reventlow S, Pettersson M. Opening Pandora's box: the experiences of having an asymptomatic aortic aneurysm under surveillance. *Health Risk Soc.* 2012 14: 341–59.

Haug ES, Romunstad P, Sæther OD et al. Quality of data reported on abdominal aortic aneurysm repair—a comparison between a national vascular and a national administrative registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005 29: 571–8.

Higgins JPT, Green S (Editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. 2011. Available from <http://www.cochrane-handbook.org/>

Glover MJ, Kim LG, Sweeting MJ, Thompson SG, Buxton MJ. Cost-effectiveness of the National Health Service abdominal aortic aneurysm screening programme in England. *Br J Surg*. 2014 101:976e82.

GRADE Working Group; Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mruko-wicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 328(7454):1490.

Guirguis-Blake JM, Beil TL, Sun X, Senger CA, Whitlock EP. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Primary Care Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: A Systematic Evidence Review for the US Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014.

Jacomelli J, Summers L, Stevenson A, Lees T, Earnshaw JJ. Results of the first five years of the NHS Abdominal Aortic screening Programme in England. *Br J Surg*. 2016 103:1125e31.

Jacomelli J, Summers L, Stevenson A, Lees T, Earnshaw JJ. Inequalities in abdominal aortic aneurysm screening in England: effects of social deprivation and ethnicity. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017 53(6):837e43.

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;350:h825.

Johansson M, Jørgensen KJ, Brodersen J. Harms of screening for abdominal aortic aneurysm: is there more to life than a 0.46% disease-specific mortality reduction? *Lancet*. 2016 387(10015):308-10.

Kim LG, P Scott RA, Ashton HA, Thompson SG; Multicentre Aneurysm Screening Study G. A sustained mortality benefit from screening for abdominal aortic aneurysm. *Ann Intern Med*. 2007 146:699-706.

Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, MakarounMS, et al. 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 160:1425-30.

Lederle FA. The rise and fall of abdominal aortic aneurysm. *Circulation*. 2011 124:1097e9.

LeFevre ML. Screening for abdominal aortic aneurysm: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014 161:281-90.

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 18:284-8.

Lindholt JS, Vammen S, Juul S, Henneburg EW, Fasting H. The validity of ultrasonographic scanning as screening method for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999 17:472e5.

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 32:608-14.

Lindholt JS, Sørensen J, Søgaard R, Henneberg E. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *Br J Surg*. 2010 97:826-34.

Lindholt JS, Vammen S, Fasting H, Henneberg E. Psychological consequences of screening for abdominal aortic aneurysm and conservative treatment of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000 20:79-83.

Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomized controlled trial. *BMJ*. 2005 330:750.

Lindholt JS, Juul S, Henneberg EW. High-risk and low-risk screening for abdominal aortic aneurysm both reduce aneurysm-related mortality. A stratified analysis from a single-centre randomised screening trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007 34:53-8.

Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg E. Hospital costs and benefits of screening for abdominal aortic aneurysms. Results from a randomised population screening trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002 23:55-60.

Lo RC, Bensley RP, Hamdan AD, Wyers M, Adams JE, Schermerhorn ML. Gender differences in abdominal aortic aneurysm presentation, repair, and mortality in the Vascular Study Group of New England. *J Vasc Surg* 2013;57:1261-8. 1268.e1-5.

Lo RC, Schermerhorn ML. Abdominal aortic aneurysms in women. *J Vasc Surg*. 2016 63(3):839-44.

McCaffery KJ, Barratt AL. Assessing psychosocial/quality of life outcomes in screening: how do we do it better? *J Epidemiol Community Health*. 2004 58: 968-70.

McPhee JT, Hill JS, Eslami MH. The impact of gender on presentation, therapy, and mortality of abdominal aortic aneurysm in the United States, 2001-2004. *J Vasc Surg*. 2007 45(5):891-899.

Mell MW, Baker LC. Payer status, preoperative surveillance, and rupture of abdominal aortic aneurysms in the US Medicare population. *Ann Vasc Surg*. 2014 28:1378-83.

Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, van Herwaarden JA, Holt PJ, van Keulen JW, Rantner B, Schlösser FJ, Setacci F, Ricco JB; European Society for Vascular Surgery. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European



society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 41 Suppl 1:S1-S58.

Moore JK. What's new in Medicare preventive benefits. *Fam Pract Manag* 2007 14:25-7.

Moorty 2017 Moorthy K, Wynter-Blyth V. Prehabilitation in perioperative care. *Br J Surg* 2017  
<http://dx.doi.org/10.1002/bjs>.

Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MED MER, Le MT, Spencer CA, Tuohy RJ, et al. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *BMJ.* 2004;329(7477):1259-1264.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 3. reviderte utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2011. Available from  
<http://www.kunnskapssenteret.no/Verkt%C3%B8y/Slik+oppsummerer+vi+forskning.2139.cms>

Pettersson M, Bergbom I. To be under control: a qualitative study of patients' experiences living with the diagnosis of abdominal aortic aneurysm. *J Cardiovasc Nurs.* 2013 28: 387-95.

Scott RA, Wilson NM, Ashton HA, Kay DN. The 5-years results of a control study of screening of aortic aneurysm. *Br J Surg.* 1995 82:561.

Scott R, Bridgewater S, Ashton H. Randomized clinical trial of screening for abdominal aortic aneurysm in women. *Br J Surg.* 2002 89:283-5.

Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK et al. Prevalence and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study. The Tromsø Study. *Am J Epidemiol.* 2001 154:236-44.

Spencer CA, Norman PE, Jamrozik K, Tuohy R, Lawrence-Brown M, Spencer CA et al. Is screening for abdominal aortic aneurysm bad for your health and well-being? *ANZ J Surg.* 2004 74(12):1069-1075.

Stackelberg O, Björck M, Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Sex differences in the association between smoking and abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2014 101:1230-7.

Steinberg CR, Archer M, Steinberg I. Measurement of the abdominal aorta after intravenous aortography in health and arteriosclerotic peripheral vascular disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1965 95:703-8.

Svensjö S, Björck M, Wanhainen A. Current prevalence of abdominal aortic aneurysm in 70-year-old women. *Br J Surg* 2013. 100:367-72.

Svensjö S<sup>a</sup>, Björck M, Wanhainen A. Editor's choice: five-year outcomes in men screened for abdominal aortic aneurysm at 65 years of age: a population-based cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 47:37-44.

Svensjö S<sup>b</sup>, Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Screening for Abdominal Aortic Aneurysm in 65-Year-old Men Remains Cost-effective with Contemporary Epidemiology and Management. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 47(4):357-65.

Schwartz LM, Woloshin S, Fowler FJ Jr, Welch HG. Enthusiasm for cancer screening in the United States. *JAMA*. 2004 291: 71–78.

Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Powell JT, and the RESCAN collaborators. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*. 2012 99: 655–65.

Thompson S, Ashton H, Gao L, Buxton M, Scott R. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. *Br J Surg* 2012 99:1649-56.

The RESCAN Collaborators. Surveillance intervals for small abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis. *JAMA*. 2013 309:806e13.

UKSATP: The United Kingdom Small Aneurysm Trial Participants. Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *The New England Journal of Medicine*. 2002 346(19):1445-52.

Vardulaki KA, Prevost TC, Walker NM, Day NE, Wilmink ABM, Quick CRG, Ashton HA, Scott RAP. Incidence among men of asymptomatic abdominal aortic aneurysms: estimates from 500 screen detected cases. *J Med Screen*. 1999 6:50-54.

Vardulaki K, Walker N, Couto E, Day N, Thompson S, Ashton H, et al. Late results concerning feasibility and compliance from a randomized trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2002;89:861-4.

Wanhainen A, Björck M, Boman K et al. Influence of diagnostic criteria on the prevalence of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2001 34: 229–35.

Wanainen A, Rosén C, Rutegård J, Bergqvist D, Björck M. Low quality of life prior to screening for abdominal aortic aneurysm: a possible risk factor for negative mental effects. *Ann Vasc Surg*. 2004 18:287-93.

Wanhainen A, Björck M. The Swedish experience of screening for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2011 53: 1164–65.

Wanhainen A, Hultgren R, Linne A, Holst J, Gottsater A, Langenskiöld M, et al. Outcome of the Swedish nationwide abdominal aortic aneurysm screening programme. *Circulation*. 2016 134:1141e8.

Waterhouse DF, Cahill RA. Simple adaptation of current abdominal aortic aneurysm screening programs may address all-cause cardiovascular mortality: prospective observational cohort study. *Am Heart J*. 2008 155: 938–45.

Wesche J. Epidemiologi, utredning og behandlingsindikasjon ved aortaaneurisme, *Tidsskr Nor Lægeforen*. nr. 20, 2009 129: 2124–6.

Wilmink TB, Quick CR, Hubbard CS, Day NE. The influence of screening on the incidence of ruptured

abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1999 30:203–208.