

Academiejaar 2009 - 2010

Zin en Onzin van screening naar abdominaal aorta aneurysma

Sarah Anssens

Promotor: Prof. Dr. F. Vermassen

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding tot

MASTER IN DE GENEESKUNDE

Academiejaar 2009 - 2010

Zin en Onzin van screening naar abdominaal aorta aneurysma

Sarah Anssens

Promotor: Prof. Dr. F. Vermassen

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding tot

MASTER IN DE GENEESKUNDE

“De auteur en de promotor geven de toelating deze scriptie voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit deze scriptie.”

Datum

Anssens Sarah

Prof. Dr. Frank Vermassen

Voorwoord

Gedurende de opbouw van deze scriptie heb ik hulp gekregen van verschillende mensen en bij deze zou ik hen graag willen bedanken.

Eerst en vooral wil ik mijn dank betuigen aan Prof. Dr. Frank Vermassen voor al zijn tijd, verbeteringen, aanbevelingen en steun gedurende de synthese van deze thesis. Verder wil ik ook nog zijn secretariaat en specifiek Els Beerens bedanken voor de regeling en het vlotte verloop van alle afspraken.

Bij deze zou ik ook graag een aantal binnen- en buitenlandse collega's uit het vakgebied willen bedanken met name Lars Norgren, Lepántalo Mauri, Hans O. Myhre, Henrik Sillesen, Jes S. Lindholt, Hendrik Vandamme en Frank Lederle. Zij waren zo vriendelijk om al mijn vragen omtrent de huidige screeningssituatie in hun land te beantwoorden.

Tot slot wil ik ook nog mijn dank betuigen aan mijn familie voor alle steun en aanmoediging die zij mij gaven, alsook aan mevrouw Greta Dhondt en mijn vriendin Nele voor het nalezen op stijl- en tikfouten.

Als laatste wil ik al mijn vrienden en in het bijzonder mijn vriend Tim vermelden om er voor mij te zijn, zeker op de momenten dat het minder ging. Daarom ook aan hen allen een oprechte “dankjewel”.

Tenslotte wens ik u veel leesgenot en gemakshalve vindt u op het einde twee bijlagen waaronder een verklarende woordenlijst en een overzicht van de gebruikte tabellen en figuren.

Inhoudstafel

1. Abstract	1
2. Inleiding	2
3. Methodologie.....	5
4. Resultaten.....	6
4.1. De WHO-criteria voor screening	6
4.1.1. De aandoening is een belangrijk gezondheidsprobleem.....	6
4.1.2. Het natuurlijk verloop van de ziekte moet gekend zijn	6
4.1.3. Een gepaste screeningsmethode moet beschikbaar zijn.....	8
4.1.4. De voorzieningen voor diagnose en behandeling moeten beschikbaar zijn	11
4.1.5. De ziekte moet een latente en detecteerbare fase hebben	12
4.1.6. De screeningsmethode moet geaccepteerd worden door de doelpopulatie.....	14
4.1.7. Een acceptabele behandeling moet beschikbaar zijn.....	15
4.1.8. De richtlijnen voor de behandeling moeten duidelijk zijn.....	21
4.1.9. De behandeling moet de prognose van de patiënt bevorderen	22
4.1.10. Het programma moet kosteneffectief zijn	23
4.2. De werkzaamheid van een screeningsprogramma	27
4.3. Psychologische effecten	33
4.4. De huidige toestand.....	36
5. Discussie.....	39
6. Referenties.....	46

1. Abstract

Achtergrond. Een Abdominaal Aorta Aneurysma (AAA) heeft een gemiddelde prevalentie van 2-3% bij blanke mannen boven de 65 jaar. Veelal is een ruptuur van het AAA het eerste symptoom en ondanks een spoedoperatie sterft hierbij tot 80% van de patiënten. Een ruptuur van het AAA is bijgevolg de tiende belangrijkste doodsoorzaak bij mannen en de veertiende algemene doodsoorzaak.

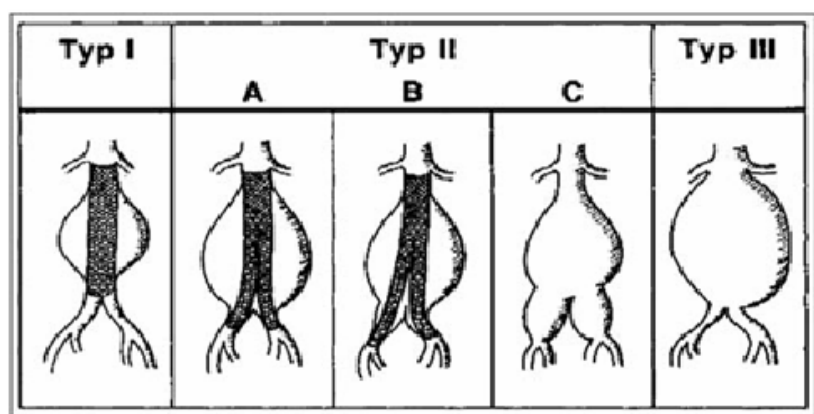
Vraagstelling. In deze verhandeling wordt aan de hand van een literatuurstudie geëvalueerd of een screeningsprogramma dit hoge sterftcijfer naar beneden kan halen. Via de WHO-criteria van Wilson en Jungner werd nagegaan of een AAA een geschikte aandoening is voor een screeningsprogramma.

Resultaten. Een screeningsprogramma is mogelijk en zou praktisch gezien enkel worden uitgevoerd bij mannen tussen de 65 en 79 jaar en dit door middel van een éénmalige ultrasonografische scan. Wanneer bij een dergelijke scan een AAA wordt opgemerkt met een diameter van minstens 5,5 cm dringt een behandeling zich op aangezien het risico op ruptuur dan reëel wordt. De behandeling berust meestal op een operatie waarbij de keuze dient gemaakt te worden tussen een open herstel en endovasculair herstel. Wanneer echter een aneurysma kleiner dan 5,5 cm ontdekt wordt, is de secundaire preventie en een repetitieve evaluatie van het AAA van groot belang. De kosteneffectiviteit van een dergelijk screeningsprogramma kent zeer uiteenlopende waarden en moet met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. De psychologische impact van deze screening blijkt beperkt te zijn.

Conclusie. Een screeningsprogramma is praktisch mogelijk en kan in de nabije toekomst worden geïmplementeerd mits een aantal richtlijnen in acht worden genomen en verder onderzoek wordt verricht op een aantal vlakken.

2. Inleiding

Een aneurysma wordt omschreven als een permanente en gelokaliseerde verwijding van een bloedvat met een toename van minstens 50% van de normale diameter. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen fusiforme en sacculaire aneurysma's. Fusiforme aneurysma's zijn de meest voorkomende en worden herkend door hun spoelvormige dilatatie die de volledige diameter in beslag neemt terwijl de sacculaire aneurysma's een gelokaliseerde uitstulping op het bloedvat vormen. Verder moet men differentiëren tussen echte en valse aneurysma's waarbij respectievelijk de wand van het aneurysma alle drie de lagen van het bloedvat omvat tegenover deze waarbij dit niet het geval is (Van Everdingen et al., 1998). Theoretisch kan een aneurysma in elk bloedvat voorkomen, maar hier wordt het onderwerp beperkt tot het abdominale deel van de aorta. In deze verhandeling wordt de aandacht enkel gericht op het infrarenale deel aangezien de aneurysma's in 75% van de gevallen aldaar gelokaliseerd zijn (Crawford et al., 2003). De maximale diameter van de infrarenale aorta bedraagt in een gezond individu 2,1 cm. Wanneer de diameter 3,0 cm of meer omvat, spreekt men van een Abdominaal Aorta Aneurysma (AAA) (Zankl et al.,2007).



Figuur 1. Een mogelijke morfologische indeling van een AAA en de endovasculaire behandelingen hierbij. (Naar: Zankl et al.,2007)

Het AAA kan ook worden geclassificeerd volgens de morfologische classificatie van Schumacher. In figuur 1 wordt een dergelijke indeling weergegeven die enkel betrekking heeft op het endovasculaire herstel. Type I wordt gekenmerkt door een normale proximale nek van 15 mm of meer en distaal door een normale aorta van minstens 10 mm. Iedere onderverdeling van type II wordt eveneens gekenmerkt door een proximale nek van minimum 15 mm. Type II A wordt getypeerd door een meer distale expansie tot de aortabifurcatie. Type II B wordt getypeerd door een bestaande expansie van de proximale iliacaal arteriën en type II C door een distale expansie tot aan de iliacaal bifurcatie. Type III kenmerkt zich door een proximale nek die minder bedraagt dan 15 mm. Uit deze omschrijving en eveneens uit de figuur blijkt dat in principe enkel type I, II A en II B geschikt zijn voor een

endovasculaire stent. Door recente ontwikkelingen en nieuwe materialen zijn er echter ook endovasculaire ingrepen mogelijk voor de andere types (Zankl et al.,2007).

Een AAA is een ernstig probleem dat een man:vrouw ratio heeft van 5:1 en waarvan de frequentie varieert tussen de 1,3 en 8,9 % bij de mannen en tussen de 1,0 en 2,2 % bij de vrouwen. De verklaringen voor deze hogere mannelijke prevalentie zijn de hogere incidentie van atherosclerose bij mannen en de smallere arteriën bij vrouwen. Dit laatste kan verklaard worden door de wet van Laplace¹. De prevalentie is eveneens leeftijdsafhankelijk waarbij de diagnose voornamelijk gesteld wordt na 55 jaar. Bij vrouwen wordt de diagnose echter gemiddeld tien jaar later gesteld (Zankl et al.,2007). De laatste jaren merken we een stijging in de prevalentie van het AAA. Dit is te verklaren door de vergrijzende maatschappij, het rookgedrag, een toenemend aantal hypertensiepatiënten en een stijging van de cardiovasculaire en atherogene risicofactoren. Bovendien zorgen de ultrasonografische onderzoeken voor een toename in het aantal gedetecteerde AAA's waardoor onze aandacht de laatste jaren meer en meer gevestigd wordt op deze problematiek (Crawford et al., 2003).

De belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van AAA's zijn eerst en vooral het mannelijke geslacht, de leeftijd, roken en een positieve familiale voorgeschiedenis. Wanneer men vergelijkt met niet-rokers ligt de incidentie zes keer hoger bij personen die minimum 40 pakjaren hebben. Bij de familiale anamnese moet er rekening worden gehouden met genetische afwijkingen en bindweefselziektes zoals het Marfan en Ehlers-Danlos syndroom. Bij familiaal voorkomende aneurysma's ontwikkelt het aneurysma zich op een vroegere leeftijd en ruptuur treedt eveneens vroegtijdig op. Andere risicofactoren zijn hypertensie, hypercholesterolemie, vaatlijden, aortadissectie,... (Zankl et al., 2007)(Crawford et al., 2003).

De mogelijke gevolgen van een AAA zijn compressie van omliggende organen, trombose, embolisatie, dissectie en als meest belangrijke complicatie de ruptuur. Dit laatste manifesteert zich meestal als een patiënt in shock met buik- en/of rugpijn en met een pulsatiele abdominale massa. De helft van de patiënten met een ruptuur haalt het hospitaal niet meer en nog eens 50% overlijdt tijdens de spoedoperatie. Dit zorgt voor een totale mortaliteit van ongeveer 75% bij ruptuur, terwijl electief herstel slechts een gemiddelde mortaliteit van 3% heeft (Law, 1998). Een ruptuur van een AAA is verantwoordelijk voor de veertiende belangrijkste algemene doodsoorzaak. In een populatie van

¹ De wet van Laplace zegt dat Tensie = Druk x straal². Hieruit kunnen we afleiden dat wanneer de bloeddruk toeneemt de tensie ter hoogte van de wand stijgt. In fysiologische omstandigheden hebben mannen in vergelijking met de vrouw een grotere straal wat er toe leidt dat de tensie bij de man hoger ligt en zo ook het risico op een AAA. Mensen met een AAA vertonen evenzeer een grotere straal en dus ook een grotere tensie met als gevolg een gestegen risico op expansie en ruptuur.

blanke mannen ouder dan 65 jaar en afkomstig uit geïndustrialiseerde landen staat een ruptuur op de tiende plaats wat betreft de belangrijkste doodsoorzaken (Longo and Upchurch , 2005).

De meeste aneurysma's blijven asymptomatisch tot het optreden van een ruptuur. Gezien het hoge sterftecijfer bij een ruptuur is het van groot belang om een AAA vroegtijdig te ontdekken en eventueel te behandelen. Ultrasonografie is de meest praktische en accurate methode om te screenen naar een AAA en wordt eveneens gebruikt voor de follow-up. Deze techniek kent talloze voordelen en brengt bovendien geen fysieke schade toe aan de patiënt (Crawford et al., 2003).

Als behandeling zijn een rookstop en de controle van de hypertensie belangrijk omdat deze twee risicofactoren bijdragen tot het verder uitzetten van het aneurysma. Wanneer de afmeting van de diameter van het aneurysma lager blijft dan 5,5 cm wordt de patiënt met ultrasonografie opgevolgd over bepaalde tijdsintervallen. Wanneer de diameter echter meer dan 5,5 cm bedraagt, het aneurysma snelgroeiend is, er complicaties of symptomen optreden, wordt een heelkundige interventie verkozen. Bij een heelkundige procedure kan gekozen worden tussen de endovasculaire en de open aanpak. De open aanpak waarbij het aneurysma wordt opengemaakt en een graft wordt geplaatst, kent een belangrijke mortaliteit en morbiditeit. Toch zijn de langetermijn resultaten zeer gunstig met een levensverwachting die bijna gelijkaardig geacht wordt aan deze van gezonde leeftijdsgenoten. Bij de endovasculaire aanpak wordt enkel een incisie gemaakt ter hoogte van de lies waarbij vervolgens met behulp van katheters een stent wordt vrijgesteld in het aneurysma en zo evenzeer de druk op de verzwakte bloedvatwand vermeden wordt. Deze aanpak is minder invasief en heeft een lagere morbiditeit en mortaliteit. Toch kunnen er ook complicaties optreden zoals endoleaks, stent migratie, embolisatie,... Deze aanpak zou ook duurder zijn dan de open benadering en vereist meer follow-up (Zankl et al., 2007)(Daly et al., 2004).

Een AAA is dus een belangrijke aandoening die voorafgegaan wordt door een asymptomatische fase. Tijdens deze fase is het mogelijk om het aneurysma te detecteren en eventueel op te volgen of te behandelen. Een screeningsprogramma kan dus helpen om een AAA vroegtijdig te ontdekken en zo ook het aantal sterfgevallen tengevolge van een ruptuur te doen afnemen. In deze verhandeling wordt het screenen naar een AAA uitgebreid besproken aan de hand van de criteria van de World Health Organisation (WHO) voor screening naar een bepaalde aandoening. Verder worden ook nog de psychologische impact van het ontdekken van een AAA en de huidige toestand van screeningsprogramma's in sommige landen besproken. Uiteindelijk zal er onderzocht worden of het screenen naar AAA's al dan niet zinvol is en dit bekeken vanuit verschillende invalshoeken.

3. Methodologie

In eerste instantie werden algemene artikels omtrent het AAA en het screenen ervan gezocht op PubMed en dit tot en met 7 november 2009. Bij het lezen van deze artikels werden nieuwe zoekwoorden gedefinieerd of relevante en interessante referenties verder geëxploreerd via PubMed. De meest gebruikte zoektermen waren: AAA, screening, prevalence, techniques en de benamingen van specifieke trials. Praktisch gezien werden deze zoektermen in bepaalde combinaties ingevoerd samen met de limiet van 'humans'. Bij een geschikt aantal resultaten werden op basis van de titel en het abstract de meest relevante artikels geselecteerd. Vervolgens werd het volledige artikel doorgenomen en enkel de nuttige en belangrijke artikels in de referentielijst opgenomen. Het aantal resultaten voor AAA in de Cochrane Library was beperkt en slechts één review was relevant. Verder werd ook nog gebruik gemaakt van verslagen, beschikbaar op sites van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) en het National Institute for Clinical health and Excellence (NICE). Naast deze informatie verworven via het internet, werd ook gezocht naar relevante literatuur in boeken. Zo werd een inleidende informatie verworven via Clinical Medicine, Clinical Surgery, Schwartz's principles of surgery 8th edition en Rutherford vascular surgery 5th edition. Informatie omtrent de huidige screeningsprogramma's zijn niet terug te vinden in bronnen die evidence based zijn wegens "te recent". Hiervoor werd dan beroep gedaan op nieuwsbrieven uit het vakgebied en op de informatie verworven via mails naar specialisten in het vakgebied in het desbetreffende land waar mogelijk een screeningsprogramma opgestart is. Er werd gekozen voor artikels die na het jaar 1998 gepubliceerd werden.

4. Resultaten

4.1. De WHO-criteria voor screening

Screening wordt gedefinieerd als de opsporing van ziekten of afwijkingen binnen een populatie in een stadium waarin door medische interventie de nadelige gevolgen in een later stadium kunnen worden voorkomen (Van Everdingen et al., 1998). Screening is met andere woorden in staat de morbiditeit en mortaliteit van bepaalde aandoeningen te verhinderen. Dit leidt ertoe dat screening een zeer belangrijke rol speelt in het optimaliseren van de gezondheid. In 1968 stelden Wilson en Jungner tien criteria voor die de basis vormen voor het opstellen van een ideaal screeningsprogramma. In dit hoofdstuk wordt aan de hand van de criteria volgens Wilson en Jungner duidelijkheid gebracht rond het screenen naar AAA's (Grootendorst et al., 2009).

4.1.1. De aandoening is een belangrijk gezondheidsprobleem

Een AAA groeit in de meeste gevallen gedurende een lange tijd zonder dat de patiënt hier iets van merkt. Door de omvang van het AAA kan de patiënt last krijgen van compressie van de omliggende organen. Er kan eveneens een trombose optreden in het aneurysma. Door klontervorming aan de wanden van het aneurysma kunnen er embolen ontstaan die voornamelijk ter hoogte van perifere bloedvaten obstructie veroorzaken. Maar erger nog kan het AAA tot een plotse ruptuur leiden die gekenmerkt wordt door een zeer hoge mortaliteit. Bij een dergelijke ruptuur zouden alle patiënten overlijden wanneer er geen spoedingreep plaats vindt. Wanneer er wel tijdig een spoedoperatie uitgevoerd kan worden, zal slechts de helft van de gevallen die op tijd het operatiekwartier bereiken het ziekenhuis levend verlaten. Dit geeft een uiteindelijke mortaliteit van minstens 75% bij een ruptuur, terwijl slechts 3% van de patiënten het niet overleeft bij een electieve ingreep (Law, 1998) (Longo and Upchurch, 2005). Ruw geschat is ruptuur van een AAA verantwoordelijk voor 1% van alle sterfgevallen en dit stijgt tot 2-3% bij oudere mannen. Er wordt gemeend dat dit aantal nog een onderschatting zou zijn tengevolge van het lage aantal post-mortem autopsies (Bergqvist, 2008). Uit deze hoge sterftecijfers bij een ruptuur kan besloten worden dat men er alle belang bij heeft om een aneurysma vroegtijdig te ontdekken en eventueel te behandelen. Deze vroegtijdige detectie kan mogelijks gebeuren via screening.

4.1.2. Het natuurlijk verloop van de ziekte moet gekend zijn

Het verloop van een AAA wordt gekenmerkt door een progressieve en asymptomatische toename van de diameter met een uiteindelijke ruptuur van het aneurysma. Het proces van expansie en ruptuur

wordt gekenmerkt door een grote variabiliteit binnen de bevolking en zelfs binnen eenzelfde persoon. De expansie kent een exponentieel verloop met een toename van ongeveer 10% per jaar en neemt dus toe bij een bredere initiële diameter zoals blijkt uit tabel 1. Deze uitzetting is positief gecorreleerd met de leeftijd, het rookgedrag, hypertensie en de initiële diameter. De expansie zou echter een omgekeerde relatie vertonen met diabetes. Tot slot dient er opgemerkt te worden dat een derde van de patiënten met een AAA geen verdere groei van het aneurysma vertoont (Zankl et al., 2007).

Tabel 1. De toename van de expansie en het risico op ruptuur naarmate de initiële diameter groter wordt. (Naar: Zankl et al., 2007) (Naar: Law, 1998)

Omvang AAA (cm)	Expansie (cm/jaar)	Ruptuurrisico (%/jaar)
3,0 – 3,9	0,25	0,3
4,0 – 4,9	0,36	1,5
5,5 – 5,9	0,49	6,5
> 6,0	0,70	> 10

Er zijn drie pathofysiologische mechanismen die een voorname bijdrage leveren in het ontstaan en in de progressie van het AAA. Echter, ondanks grondig onderzoek, is het volledige pathofysiologische mechanisme omtrent AAA nog steeds niet helemaal opgehelderd.

Het eerste mechanisme is de **inflammatie** en wordt veelal geassocieerd met ernstige atherosclerose. Hierbij wordt een lymfomonocytair infiltraat aangetroffen in de bloedvatwand dat samengesteld is uit inflammatoire cellen uit het bloed en uit neovasculaire processen in de media van het bloedvat.

Het tweede mechanisme is de **proteolyse** die verantwoordelijk is voor de degradatie van elastine en collageen. Elastine en collageen liggen in concentrische lagen verspreid in de aortawand en geven bescherming tegen de hemodynamische stress. Elastine is het lastdragende element dat een zekere stretch toelaat. Het wordt niet geproduceerd in de volwassen aorta, het heeft een halfwaardetijd van 40 tot 70 jaar en het wordt voornamelijk teruggevonden in de aorta ascendens. Collageen doet dienst als opvangnet dat geen distensie toelaat, het wordt gedurende het volledige leven geproduceerd en komt voornamelijk voor in het abdominale gedeelte van de aorta. Naarmate elastine begint af te nemen, wordt het collageen progressief meer blootgesteld aan de uitzettende kracht van de intraluminale bloeddruk. Na verscheidende jaren leidt dit tot een stugge uitgezette aortawand en uiteindelijk tot ruptuur. De lange halfwaardetijd van elastine verklaart waarom aneurysma's pas op latere leeftijd voorkomen. Het toenemen van de pulsdruk van proximaal naar distaal in de aorta door een vermindering in de diameter en een beperktere hoeveelheid elastine abdominaal, verklaart de hoge prevalentie van abdominale aorta aneurysma's. Naast het natuurlijke proces van veroudering kan elastine en collageen ook worden afgebroken door proteolytische enzymen zoals matrix metalloproteinasen en plasminogeen activatoren (Zankl et al., 2007)(van der Vliet and Boll, 1997). Het voorkomen van verscheidende AAA-patiënten binnen eenzelfde familie kan verklaard worden door genetische defecten in het elastine, het collageen of in de proteolytische enzymen zodat de

aortawand sneller verzwakt is. De erfelijke bindweefselziektes zoals het syndroom van Marfan en Ehlers-Danlos zijn hier een voorbeeld van: ze vertonen reeds AAA's op een zeer jonge leeftijd die eveneens vroegtijdig ruptuur vertonen (Crawford et al., 2003)(van der Vliet and Boll, 1997).

Het derde mechanisme is de **apoptose** van de gladde spiercellen in de media wat eveneens het ontstaan van AAA's promoot, aangezien deze betrokken zijn in het herstelproces van de vaatwand. Bovendien zouden de gladde spiercellen een beschermende rol hebben tegen inflammatoire en proteolytische processen (Zankl et al.,2007).

Wanneer er rekening wordt gehouden met het aantal patiënten die sterven vooraleer er ruptuur optreedt, met patiënten die vroegtijdig geopereerd worden en patiënten waarbij het aneurysma niet verder groeit, zal uiteindelijk minder dan 20% van de AAA's een ruptuur vertonen. Het risico op ruptuur kent een positieve correlatie met de afmetingen van het aneurysma zoals blijkt uit de gegevens van het United Kingdom Small Aneurysma Trial (UKSAT) samengevat in tabel 1. Vanaf 5,5 à 5,9 cm wordt het risico op ruptuur reëel en het is dan ook rond deze afmetingen dat een interventie noodzakelijk wordt. Er werd ook opgemerkt dat naarmate het aneurysma sneller groeit, het risico op ruptuur eveneens toeneemt. Andere risicofactoren voor ruptuur zijn het vrouwelijke geslacht, roken, hypertensie, COPD, een familiale geschiedenis van ruptuur en de aanwezigheid van een inflammatoir aneurysma. Eventueel kunnen bepaalde serumwaarden ook gebruikt worden als risicofactor. Zo zouden een verhoogd gehalte MMP-9¹ en/of een verlaagde hoeveelheid α 1-antitrypsine² gerelateerd zijn aan een hoger risico op ruptuur (Zankl et al.,2007).

4.1.3. Een gepaste screeningsmethode moet beschikbaar zijn

Er zijn verschillende mogelijkheden om een aneurysma vast te stellen bij een patiënt, met als eerste optie het **klinisch onderzoek**. Hierbij palpeert men de abdominale aorta waarbij eventueel een pulsatiele massa kan gevoeld worden of een zekere gevoeligheid waargenomen wordt. Deze detectiemethode heeft echter een lage gevoeligheid en specificiteit met veel valspositieve en valsnegatieve resultaten tot gevolg en is dus niet geschikt als screeningsmethode (Zankl et al., 2007)(Crawford et al., 2003).

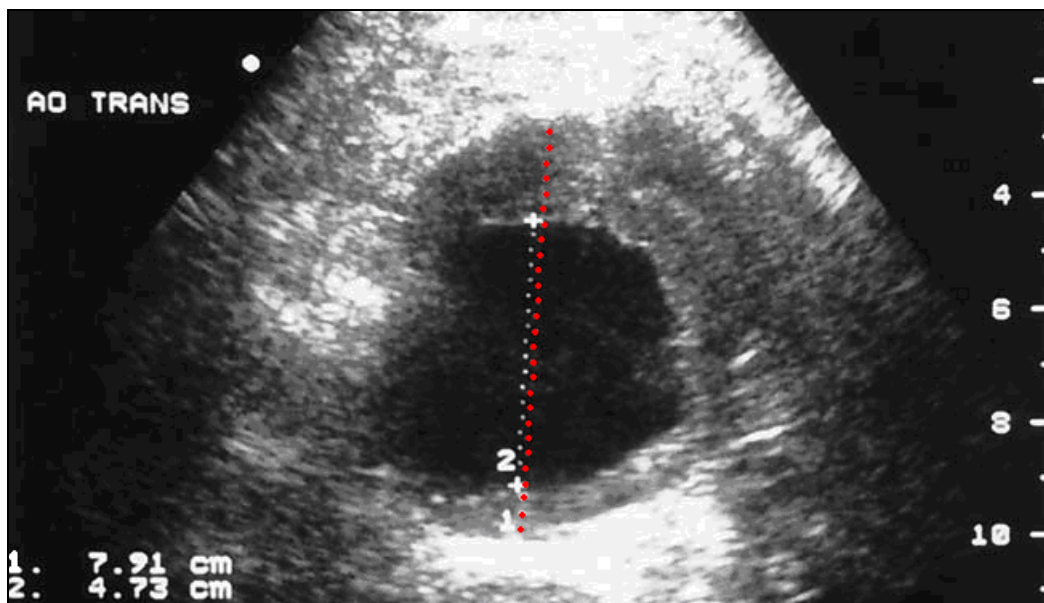
Een tweede mogelijkheid om een AAA te visualiseren, is de **radiografische opname**. Een AAA kan waargenomen worden op de frontale antero-posterieure opname, de linker laterale opname en een lage

¹ MMP-9 is de afkorting van Matrix MetalloProteinases-9. Dit is een proteolytisch enzym dat in staat is om elastine en collageen af te breken. Uit studies blijkt dat het MMP-9 niveau gestegen is bij patiënten met een AAA in vergelijking met patiënten zonder een AAA.

² α 1-antitrypsine is een eiwit dat voornamelijk in de lever wordt gesynthetiseerd en een remmende invloed heeft op het enzyme elastase dat elastine afbreekt.

rug overzichtsfilm. De meeste AAA's zijn zichtbaar tussen L2 en L4 wat overeenkomt met een lokalisatie tussen de renale arteriën en de iliacaal bifurcatie. Op de antero-posterieure opname zijn de meeste AAA's te vinden aan de linker zijde van de wervelzuil onder de vorm van een densiteit van zacht weefsel en afgegrensd door een dunne lijn van calcificatie. Op de laterale opname wordt de visualisatie bemoeilijkt door superpositie en kan de enige indicatie tot een AAA een horizontaal georiënteerde kalkplaque zijn. Verder kan een AAA ook gedetecteerd worden als een erosie van de anterieure wanden van de wervels. Dit wordt voornamelijk gezien bij inflammatoire of sacculaire AAA's. Deze visualisatiemethode wordt niet gebruikt voor screening doordat het aantal aneurysma's die op deze manier gedetecteerd worden, laag is. Bovendien wordt er gebruik gemaakt van een kleine hoeveelheid straling (Crawford et al., 2003).

Een derde detectiemethode is de **UltraSonografie (US)**. Deze techniek laat ons toe om de diagnose te bevestigen, de grootte van het aneurysma met de grootste accuraatheid in te schatten en de progressie op te volgen. Bovendien is deze techniek in staat om een trombus in de wand van het aneurysma aan te tonen, periaortische abnormaliteiten op te sporen of een mogelijke dissectie te visualiseren. Een voorbeeld van een dergelijke opname is weergegeven in figuur 2.

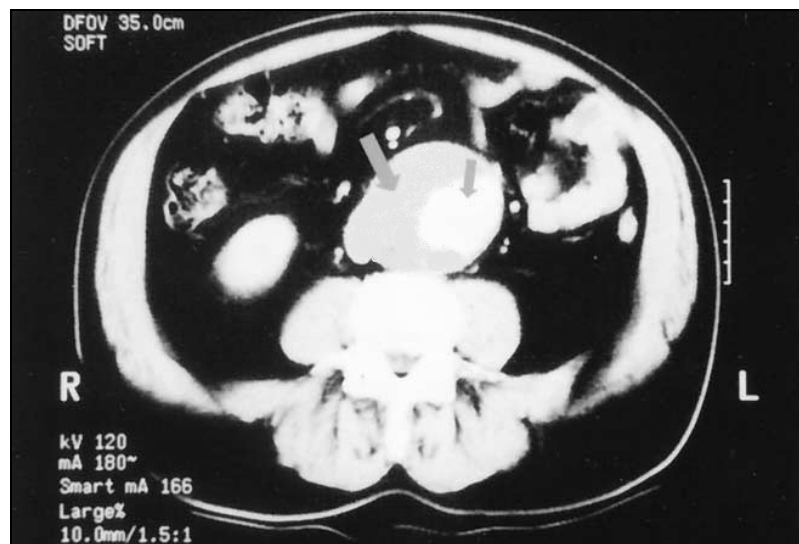


Figuur 2. Een Ultrasonografische weergave van een AAA met intraluminale trombus. De transverse diameter (rode stippellijn) bedraagt 7,91 cm en de intraluminale diameter (witte stippellijn) bedraagt 4,73 cm. (Naar: Crawford et al., 2003)

Ultrasonografie heeft als voordelen dat er geen gebruik gemaakt wordt van straling en dat er geen nood is aan contrast. Het is een relatief goedkope techniek die ruim beschikbaar en niet invasief is. Bovendien heeft deze techniek een gevoeligheid van 95% en een specificiteit die bijna 100% bedraagt.

De visualisatie van de aorta is echter beperkt bij ernstig obese personen en bij de aanwezigheid van een grote hoeveelheid darmgas. Een laatste nadeel is de operatorafhankelijkheid met een inter- en intra-operator variabiliteit tot 0,5 cm (Bergqvist, 2008)(Zankl et al., 2007)(Crawford et al., 2003)(Longo and Upchurch, 2005).

Een vierde detectiemethode is **Computed Tomography** (CT). Deze methode kan met een grote accuraatheid de grootte en craniocaudale extensie van het aneurysma aantonen en het is overal mogelijk om een intraluminale trombus aan te tonen. Na de infusie van contrast kan het patente lumen makkelijker gedifferentieerd worden van de intraluminale trombus. Een voorbeeld is weergegeven in figuur 3. Wanneer een lekkage van dit contrast uit de aorta zichtbaar is, bewijst dit de aanwezigheid van een ruptuur in de aortawand. Bijkomend is CT in staat om het retroperitoneum te visualiseren en zo kunnen een eventueel lek, een ureter obstructie, een perianeurysmale fibrose en andere abnormale oorzaken van rugpijn aangetoond worden.



Figuur 3. Een transverse doorsnede van een AAA op CT-scan. De grote pijl toont de trombus en de kleine pijl duidt het doorgankelijke lumen aan.

(Naar: Crawford et al. 2003)

De nadelen van de CT zijn het gebruik van stralen en joodhoudend contrast en bovendien is deze techniek relatief duur en wordt daarom niet gebruikt als screeningsmethode (Zankl et al., 2007)(Crawford et al., 2003).

De vijfde manier om een AAA te visualiseren, is de **Magnetic Resonance Imaging** (MRI). Deze techniek is in staat om de afmetingen accuraat te bepalen, een trombus aan te tonen en de relatie met de viscerale vaten te visualiseren. Dit alles is mogelijk zonder contrast en MRI is ook niet invasief. Het is bovendien mogelijk om een MRI uit te voeren gebruik makend van Gadolinium als

contrastmateriaal om alle anatomische informatie nodig voor een aortareconstructieve operatie te verwerven. Bovendien is een lekkage van dit contrast bewijzend voor de aanwezigheid van een ruptuur.

De nadelen van MRI zijn de relatief lagere beschikbaarheid, de relatief hogere kostprijs en contra-indicaties zoals patiënten met bepaalde types van implantaten, pacemakers,... Bijgevolg is deze techniek eveneens niet geschikt in screeningsomstandigheden (Zankl et al., 2007)(Crawford et al., 2003).

Een zesde visualisatiemethode is de **angiografie**. Het is de gouden standaard om de relatie met de viscerale vaten en de toestand van de renale en andere bloedvaten aan te tonen.

Het heeft echter veel nadelen zoals het gebruik van joodhoudend contrast, straling en het invasieve karakter. Bovendien zal de grootte en uitbreiding van het aneurysma vaak onderschat worden door de aanwezigheid van trombi intraluminaal die door middel van angiografie niet worden aangetoond.

Angiografie is in grote mate vervangen door CT en MRI en wordt tegenwoordig enkel nog gebruikt voor therapeutische indicaties (Zankl et al., 2007)(Crawford et al., 2003).

Een zevende en laatste techniek is de **Positron Emission Tomography (PET)**. Hierbij wordt gebruik gemaakt van 18-fluorodeoxyglucose die wordt opgenomen door hoog metabole cellen en zo in staat is om de inflammatoire status van het aneurysma aan te tonen. Deze techniek is zeer duur en wordt enkel gebruikt bij specifieke indicaties zoals de visualisatie van de inflammatoire status van het aneurysma (Zankl et al., 2007).

In het achterhoofd houdend dat de ideale screeningstechniek geen risico inhoudt voor de patiënt, een lage kost heeft, goed beschikbaar is en geaccepteerd wordt door de patiënten, zal er geen discussie zijn dat ultrasonografie hierbij de enige mogelijkheid is.

4.1.4. De voorzieningen voor diagnose en behandeling moeten beschikbaar zijn

Wanneer er gescreend wordt bij oudere mannen zal het aantal spoedoperaties omwille van een geruptureerd AAA met meer dan de helft afnemen. Langs de andere kant zal de hoeveelheid positieve diagnoses toenemen en bijgevolg zal het aantal electieve operaties zich met 100 tot 400% uitbreiden. Het resultaat hiervan is dat de voorzieningen voor de screening en de behandeling van AAA meer worden aangesproken. Het is dus belangrijk om de doelgroep te specificeren en een praktisch hanteerbaar screeningsprogramma op te stellen om de nodige voorzieningen en de kosten te beperken (Bergqvist, 2008).

Er werden reeds verschillende schema's voorgesteld om de screening naar AAA door middel van US praktisch te implementeren.

Aangezien patiënten met een AAA frequent hypertrofie of dilatatie van het linkerhart vertonen, wordt aangeraden om in het verlengde van een transthoracale echocardiografie (TTE) de abdominale aorta te bekijken bij patiënten ouder dan 50 jaar. Dit verlengt het onderzoek met hoogstens zeven minuten, brengt geen extra kost mee en is in staat om een AAA te detecteren. Aan de hand van deze voordelen zou een dergelijke screening in principe moeten worden uitgevoerd bij iedere patiënt boven de 50 jaar die een TTE ondergaat. Het nadeel van deze screeningsmethode is dat enkel patiënten die een dergelijk onderzoek ondergaan, gescreend worden. De overige patiënten met een AAA die geen TTE ondergaan, worden gemist (Roshanali et al., 2007).

Een andere optie is dat de screening gebeurt door huisartsen die over een echografietoestel beschikken. Hierbij nodigt de huisarts zijn mannelijke patiënten van een bepaalde leeftijdsklasse uit voor een echografie van de aorta. Indien het AAA een diameter heeft groter dan 5,0 cm of symptomatisch blijkt te zijn, wordt de patiënt doorverwezen. Een diameter tussen 3,0 en 5,0 cm wordt op regelmatige tijdstippen opgevolgd en bij een diameter kleiner dan 3,0 cm is geen volgend onderzoek meer nodig. Het voordeel van deze manier van screening is dat deze dicht bij huis kan plaatsvinden door een vertrouwd persoon. Het is echter gebleken dat in deze omstandigheden de administratieve en materiële kosten snel kunnen oplopen (Laws and Eastman., 2006).

Om het rendement van een screeningsprogramma te maximaliseren, is het belangrijk om een specifieke populatie met een hoog risico te selecteren. Belangrijke selectiefactoren zijn de leeftijd van meer dan 65 jaar, het mannelijk geslacht en een positieve rookgeschiedenis.

Verder moet er ook speciale aandacht uitgaan naar patiënten met bindweefselaandoeningen, patiënten met popliteale aneurysma's en eerstegraads verwanten aan personen met een voorgeschiedenis van een AAA. Deze personen vertonen reeds op jeugdige leeftijd aneurysma's en zij dienen vroegtijdig te worden opgevolgd met US.

Ondanks het feit dat een AAA bij vrouwen sneller en vroeger een ruptuur vertoont, worden zij niet in een screeningsprogramma opgenomen. Dit komt omdat zij een veel lagere prevalentie van het AAA vertonen en pas tien jaar later dan mannen aneurysma's ontwikkelen (Bergqvist, 2008).

4.1.5. De ziekte moet een latente en detecteerbare fase hebben

Zoals eerder vermeld, kent de ontwikkeling van een AAA een asymptomatische en progressieve groei gecorreleerd met het aantal risicofactoren en omvat bijgevolg enkele jaren. Het is mogelijk om met US dit groeiende aneurysma te ontdekken. De meeste van deze ontdekte AAA's zijn klein en twee derde

van de AAA's zullen zelfs nooit een afmeting bereiken die risico op ruptuur inhoudt. Hieruit kan worden geconcludeerd dat slechts een minderheid van de AAA's een electieve ingreep vereist (Bergqvist, 2008). Bij deze personen met een klein AAA gaan we de strategie **“watchfull waiting”** toepassen. Dit houdt in dat het kleine AAA met bepaalde intervallen wordt onderzocht tot wanneer een ingreep noodzakelijk wordt. Aangezien de afmetingen van het AAA sterk gecorreleerd zijn met het risico op ruptuur worden deze gebruikt ter bepaling van de tijdsintervallen van de follow-up. Deze zijn samengevat in tabel 2. Deze tijdsintervallen zijn relatief variabel en worden bepaald aan de hand van trials en worden vervolgens voorgelegd onder de vorm van een consensus aan de Society for Vascular Surgery.

Tabel 2. De tijdsintervallen voor follow-up afhankelijk van de diameter van het AAA bij de man. (Naar: Zankl et al.,2007)

Diameter van het AAA	Tijdsinterval tot follow-up
< 4,0 cm	Ultrasonografie om de 2 tot 3 jaar
4,0 – 4,5 cm	Ultrasonografie om de 6 maanden
4,5 – 5,0 cm	Ultrasonografie om de 3 tot 6 maanden
5,0 – 5,5 cm	Ultrasonografie om de 3 tot 6 maanden of een electieve ingreep
> 5,5 cm	Electieve ingreep

Het volstaat om een AAA kleiner dan 4,0 cm om de 2 tot 3 jaar te onderzoeken op verdere expansie via ultrasonografie. Een diameter van het AAA tussen de 4,0 en 4,5 cm vergt een ultrasonografisch onderzoek om de 6 maanden en een AAA tussen de 4,5 en 5,0 cm moet onderzocht worden met een interval liggende tussen de 3 en 6 maanden. Een patiënt met een AAA tussen de 5,0 en 5,5 cm kan worden opgevolgd via US om de 3 tot 6 maanden of men kan kiezen voor een electieve ingreep. Wanneer er een positieve familiale geschiedenis is, er een snelle expansie is, er een positieve PET-scan is of er hoge serummarkers zoals MMP-9 zijn, wordt de patiënt in deze categorie een electieve ingreep aanbevolen. Wanneer er bij vrouwen op toevallige basis een AAA wordt gevonden tussen de 4,5 en 5,5 cm krijgen ook zij het advies een electieve ingreep te ondergaan. Zij hebben namelijk een grotere kans op ruptuur bij een AAA van een kleinere omvang. Patiënten met reeds een AAA dat meer dan 5,5 cm meet, komen in aanmerking voor een electieve ingreep en worden dadelijk doorgestuurd naar een vasculaire chirurg voor een evaluatie van de operatieve risico's (Zankl et al., 2007)(Longo and Upchurch, 2005).

De reden waarom “watchfull waiting” wordt toegepast in plaats van een ingreep voor de kleine AAA wordt gestaafd door twee grote gerandomiseerde studies: de United Kingdom Small Aneurysm Trial (UKSAT) en de Aneurysm Detection And Management (ADAM) veterans affairs cooperative study.

De **UKSAT** verdeelde een populatie met AAA's tussen de 4,0 en 5,5 cm in een groep met US follow-up en een groep waarbij een vroege electieve ingreep van het AAA werd uitgevoerd. De algemene overleving in de beide groepen was 64% na 5 jaar en het ruptuurrisico bedroeg. Naast de afwezigheid van een verschil in overleving kon uit deze studie ook besloten worden dat de kost bij de follow-up groep lager lag maar dat de eigen gezondheidsperceptie hoger lag bij de patiënten uit de interventionele groep. Uit deze studie bleek ook dat de oorspronkelijke intervallen voor follow-up langer mogen duren dan aangegeven in de vroegere consensus die werd voorgelegd aan de "Society for Vascular Surgery". Er moet worden opgemerkt dat er in de UKSAT ook vrouwen werden opgenomen in de studie en deze bleken een verhoogde kans op ruptuur te hebben bij een diameter van 5,0 cm en zij vereisen dus een vroegere ingreep (UK Small Aneurysm Trial Participants, 1998) (Ouriel, 2009a).

De **ADAM-studie** vergeleek een groep van AAA's tussen de 4,0 en 5,5 cm opgevolgd door CT en een groep waarbij dezelfde AAA-categorie behandeld werd met een vroege electieve ingreep. Hier was de algemene overleving in beide groepen eveneens gelijk en bedroeg 74% na zes jaar. Het ruptuurrisico bedroeg gemiddeld 0.6%. Deze resultaten bekrachtigden de bevindingen uit de UKSAT. Het verschil in overleving en ruptuurrisico met de UKSAT kan worden toegeschreven aan de hogere proportie vrouwen in de UKSAT en de meer fitte patiënten in de ADAM studie. Er moet echter worden opgemerkt dat nog steeds meer dan 70% van de patiënten in de beide studies uiteindelijk werden geopereerd (Daly et al., 2004).

Omdat de vroegere electieve procedure voornamelijk gebruik maakte van de Open Repair (OR) werden er recent twee nieuwe studies opgestart die "watchfull waiting" vergelijken met de EndoVascular Aneurysm Repair (EVAR) in kleine AAA's. De Comparison of surveillance versus Aortic Endografting for Small Aneurysm Repair (CAESAR) studie spitst zich toe op het plaatsen van Zenith stents in AAA's met een afmeting van 4,1 tot 5,4 cm in vergelijking met follow-up. De Positive Impact of endoVascular Options for Treating Aneurysms early (PIVOTAL) studie vergelijkt "watchfull waiting" met EVAR in AAA's met een diameter van 4,0 tot 5,0 cm. Mogelijks kan deze vroegtijdige interventie in vergelijking met follow-up een voordeel geven op vlak van overleving. De publicaties omtrent de resultaten van deze twee studies worden respectievelijk eind 2009 en 2010 verwacht (Ouriel, 2009a)(Ouriel, 2009b).

4.1.6. De screeningsmethode moet geaccepteerd worden door de doelpopulatie

In een vorig onderdeel werd er reeds vermeld dat het ultrasonografisch onderzoek van het abdomen het ideale onderzoek is voor de detectie van het AAA. Deze techniek maakt enkel gebruik van geluidsgolven en houdt dus geen fysisch gevaar in voor de patiënt. Er wordt eveneens geen contrast

gebruikt en de techniek is niet invasief. Verder spelen de goede beschikbaarheid van het toestel, de lage kostprijs en de beperkte onderzoekstijd in het voordeel van de patiënt. Deze techniek levert met zijn hoge gevoeligheid en specificiteit betrouwbare resultaten op en er kan dus gezegd worden dat US dé ideale techniek is om naar AAA's te screenen.

Deze gunstige factoren zorgen ervoor dat er in verschillende screeningprogramma's opkomstpercentages zijn van 75 tot zelfs 91 %. Wanneer de uitnodiging tot een screening gebeurt in naam van de huisarts, kan het opkomstpercentage nog hoger liggen. Er valt wel op te merken dat de medewerking daalt bij een stijgende leeftijd en het laagst lag voor mannen en vrouwen tussen de 76 en 80 jaar (Bergqvist, 2008).

4.1.7. Een acceptabele behandeling moet beschikbaar zijn

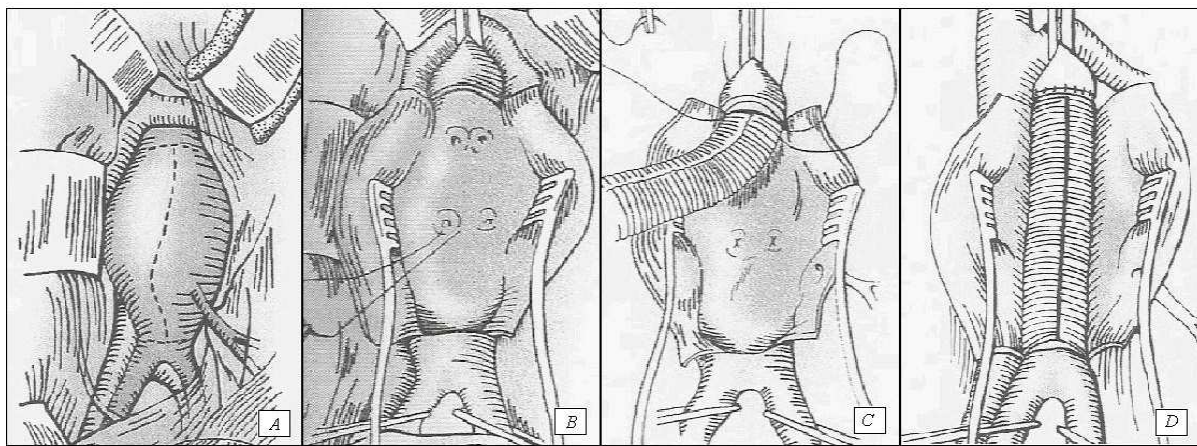
De behandeling heeft als doel de expansie en ruptuur van het aneurysma te voorkomen en deze omvat zowel een invasieve en een niet-invasieve therapie.

De niet-invasieve behandeling omvat rookstop en de behandeling van een te hoge bloeddruk. Deze twee interventies zijn op zichzelf echter onvoldoende om groei en ruptuur te voorkomen. Nochtans door de hoge prevalentie van het roken en een te hoge bloeddruk bij AAA-patiënten wordt de behandeling ervan standaard ingebouwd als secundaire preventie (Zankl et al., 2007).

Daarnaast zijn er nog de farmacologische mogelijkheden om het aneurysma te bestrijden. Aangezien matrix metalloproteïnasen een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van het aneurysma kunnen protease inhibitoren de groei afremmen. Antibiotica zoals tetracycline en doxycycline zijn dergelijke protease inhibitoren en bleken reeds effectief te zijn in dierenmodellen. Een tweede belangrijke ontwikkelingsfactor van het aneurysma is de chronische inflammatie. Hieruit volgt dat langdurige behandeling met statines, die evenzeer een anti-inflammatoir effect hebben, de mortaliteit verder doet dalen na een succesvolle operatie (Zankl et al., 2007). Het uitzetten van het aneurysma is vaak gerelateerd met de vorming van trombi en de expansie van het aneurysma zelf hangt ook af van de grootte van de trombus. Op deze wijze kan aspirine als inhibitor van de plaatjesaggregatie eveneens de groei van het aneurysma afremmen. Uit het onderzoek van Lindholt et al. (2008) blijkt dat mannen met een AAA, dat reeds een diameter van 40 tot 49 mm bereikt had, bij gebruik van een lage dosis aspirine een lagere groeiratio van het AAA vertoonden, dus een lagere noodzaak tot latere chirurgie (Lindholt et al., 2008).

Vervolgens zijn er ook nog twee invasieve manieren om het AAA aan te pakken: enerzijds de Open Repair (OR) en anderzijds de EndoVascular Aneurysm Repair (EVAR). Beide ingrepen gaan uit van het principe de druk weg te halen van de reeds verzwakte wand van het AAA en zo verdere expansie te voorkomen.

De **OR** werd voor het eerst beschreven in 1952 en is bijgevolg de oudste techniek van de twee. De procedure van het open herstel begint met een volledige anesthesie van de patiënt en vervolgens wordt er op de middenlijn of op een transverse lijn een abdominale incisie gemaakt. Frequent moet hierbij de dunne darm verplaatst worden om toegang te creëren, met risico op paralytische ileus postoperatief. Eenmaal de aorta bereikbaar is, wordt de patiënt gehepariniseerd zodat het bloed onstolbaar wordt. Verder wordt er een klem proximaal van het AAA geplaatst en een klem op de beide Arteria Iliaca communis. Het aneurysma wordt open gesneden, een gepaste prothese wordt ingenaaid en tot slot wordt de zak van het aneurysma omheen de prothese genaaid. Dit laatste is om erosie van de darm door de prothese en/of een aorto-enterische fistel te voorkomen. Een schematische weergave van de procedure is weergegeven in figuur 4 en een realistisch operatief beeld wordt getoond in figuur 5.

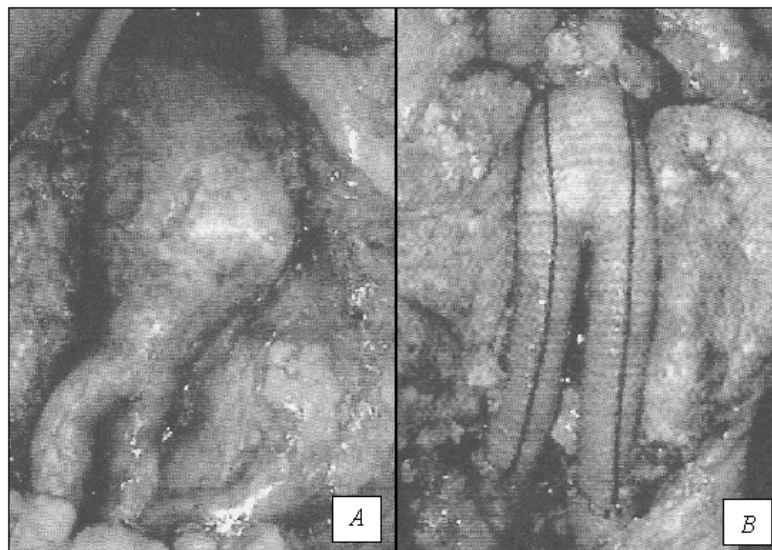


Figuur 4. Een schematische weergave van de OR. A. toont de incisieplaats via een stippellijn. B. toont een zicht na het opensnijden van het aneurysma, bemerk eveneens de proximale en distale klemmen. C. toont het begin van het innaaien van de graft. D. toont een volledig ingenaaide graft en nu moeten enkel nog de flappen van het aneurysma weer toegenaaid worden. (Naar: Brunicardi et al., 2005)

Uit de beschrijving van de heelkundige procedure blijkt dit een zware operatie te zijn en het is dan ook niet verwonderlijk dat de mortaliteitscijfers rond de 4-5% liggen de eerste dertig dagen postoperatief. Bovendien is de morbiditeit ook hoog. De cardiovasculaire problemen zijn het frequentst en worden gevolgd door de pulmonale complicaties. Verder zijn er ook renale complicaties die echter slechts zelden dwingen tot dialyse. Tot slot kunnen er ook zeer ernstige prothese-infecties optreden die gelukkig bijna nooit voorkomen. De late complicaties omvatten onder andere een incisionele hernia, impotentie en erectiele dysfunctie (Greenhalgh et al., 2004)(Daly et al., 2004).

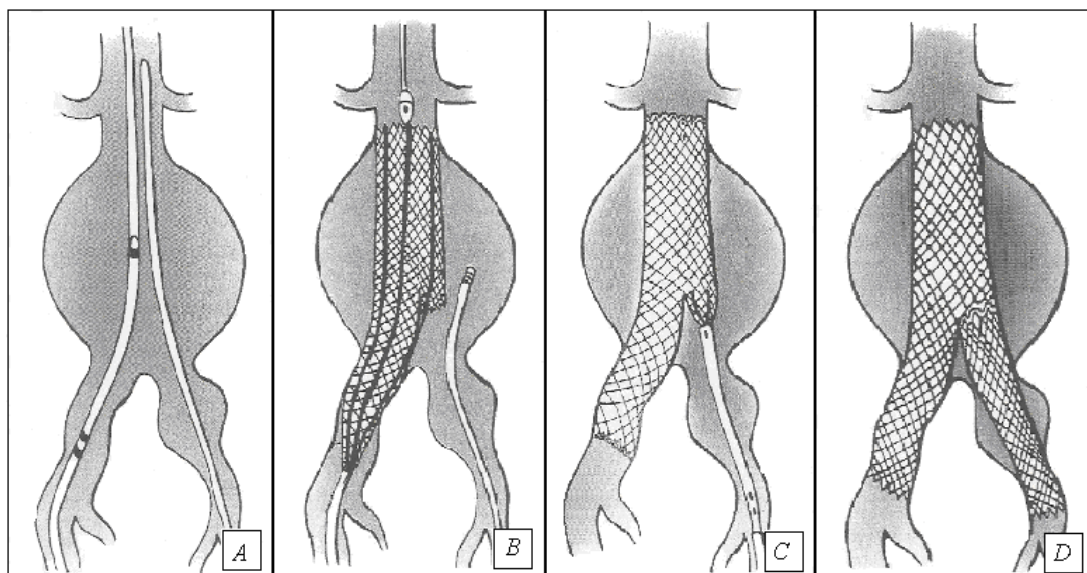
Naast al deze nadelen heeft deze ingreep het belangrijke voordeel dat de langetermijn overleving gelijk is aan deze van een persoon die nooit een AAA had, eenmaal de patiënt de postoperatieve

periode overleefd heeft. Doordat deze techniek al meer dan 50 jaar gebruikt wordt, is deze voldoende gekend en hoeft er geen levenslange follow-up voorzien te worden na de ingreep (Daly et al., 2004).



Figuur 5. Realistische weergave van de OR waarbij A. de status toont vóór het insnijden van het aneurysma en B. het beeld toont na het innaaien van de graft. (Naar: Brunicardi et al., 2005)

De **EVAR-procedure** werd voor de eerste maal beschreven in 1991 en is dus veel recenter. Ze kende de afgelopen jaren reeds een belangrijke evolutie in techniek en in het gebruikte materiaal.



Figuur 6. Schematische weergave van de EVAR-procedure. A. toont het inbrengen van de katheters. B. toont het ontplooiën van de stent tot in de rechter A. iliaca communis. C. en D. tonen de ontplooiing van de contralaterale stent. (Naar: Brunicardi et al., 2005)

Er zijn echter een drietal voorwaarden vooraleer men deze ingreep kan uitvoeren. Vooreerst moet er nog 10-15mm normale aorta aanwezig zijn onder de renale arteriën ter vasthechting van de stent. De iliacale vaten moeten breed genoeg zijn om de stent door te laten naar de gewenste plaats en ideaal moet er nog één A. iliaca interna doorgankelijk zijn om het pelvis te bevoorraden. Uit de morfologische classificatie volgens Schumacher, die uiteengezet werd in de inleiding, blijkt dat minder dan 70% geschikt is voor endovasculair herstel. Enkel types I, IIa en IIb hebben voldoende ruimte om een stent endovasculair vast te hechten. Nieuwe technologische ontwikkelingen laten tegenwoordig ook toe dat sommige overige types door middel van EVAR behandeld worden (Daly et al., 2004).

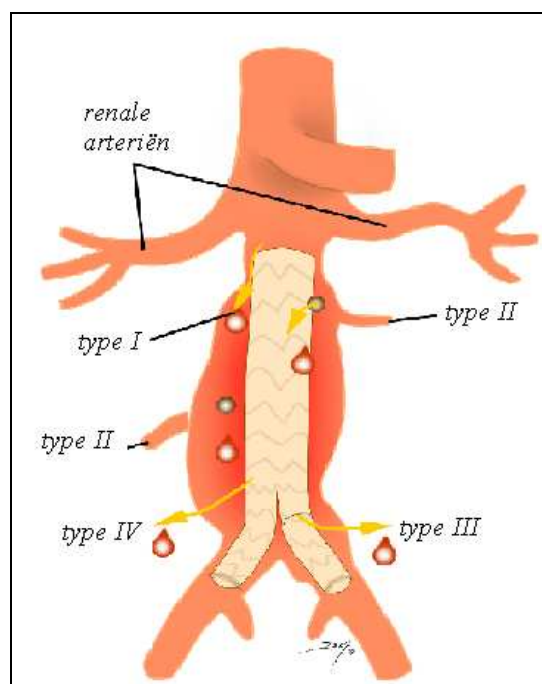
De procedure van het endovasculaire herstel, zoals weergegeven in figuur 6, start met de dissectie van beide femorale arteriën onder algemene of epidurale verdoving. Via deze toegang brengt men een katheter tot in de suprarenale aorta. Over de katheter wordt een endoprothese met een diameter die 15-20% groter is dan de normale aorta ingebracht en net onder de aftakking van de renale vaten geplaatst. Deze endoprothese wordt ontplooid tot in de beide A. iliaca communis. Tot slot wordt er een laatste angiografische opname gemaakt ter controle of het aneurysma volledig ingesloten is vooraleer de femorale arteriën worden gehecht. Een voorbeeld van een dergelijke post-operatieve opname is weergegeven in figuur 7.



*Figuur 7. Een radiografische controle na een EVAR procedure.
(Uit: Zankl et al., 2007)*

Deze techniek heeft als voordeel dat het invasief karakter veel lager ligt dan bij de OR en dat het mortaliteitscijfer de eerste dertig dagen slechts 1-2% is. Dit heeft tot gevolg dat de patiënt reeds na 3-5 dagen naar huis kan en dat de mortaliteit en eveneens de morbiditeit in de beginfase lager liggen. Dit snelle herstel zorgt ook voor een vermindering van de hospitalisatiekosten (Greenhalgh et al., 2004).

Er zijn echter ook minpunten met als voornaamste de verschillende types endoleaks die kunnen optreden zoals afgebeeld op figuur 8. Het type 1 endoleak zorgt voor het vullen van het aneurysma door lekkage ter hoogte van de proximale of distale aanhechtingsregio van de stent. Het type 2 vult via de retrograde stroming doorheen de lumbale collateralen, type 3 vult het aneurysma door een structurele fout in de stent en type 4 vult het aneurysma doorheen de wand van de graft omwille van de poreusheid van de stent. Bij type 1 en 3 komt er weer spanning op de wand en is er risico op ruptuur en bijgevolg nood voor revisie en dit voornamelijk via OR. Bij type 2 is het risico op ruptuur lager en kan de behandeling van de complicatie gebeuren via percutane embolisatie. Deze complicaties hebben tot gevolg dat er een levenslange follow-up nodig is. Door deze langdurige opvolging en de talrijke revisies kan de kostprijs al snel weer duurder worden (Daly et al., 2004).



Figuur 8. Schematische weergave endoleaks. (Naar: Pearce et al., 2009)

"Image reprinted with permission from eMedicine.com"

Om te kunnen besluiten welke techniek het meest gepast is, werden studies zoals de EVAR1 en de Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management Trial (DREAM) opgezet. Bij deze twee studies ging men patiënten met een AAA groter dan 5,5 cm en fit genoeg geacht voor een OR randomiseren in een groep die de OR onderging en een groep die EVAR onderging.

Bij de **EVAR1**-studie was er een mortaliteit van 1,7% in de EVAR-groep en een sterfte van 4,7% in de OR-groep, de eerste 30 dagen postoperatief. Dit geeft een verschil van 3% in mortaliteit in het voordeel van de EVAR-procedure. De globale mortaliteit als primair eindpunt bleek geen significant verschil te tonen na vier jaar, de EVAR- en OR-groepen vertoonden respectievelijk een algemene

mortaliteit van 26% en 29%. Als secundair eindpunt bleek de aneurysma gerelateerde doodsoorzaak significant lager te liggen bij de EVAR-groep, 4% ten opzichte van 7% bij de OR-groep zoals blijkt uit tabel 3. Dit resultaat is voornamelijk te wijten aan het verschil in de postoperatieve mortaliteit (Ouriel, 2009a). In vergelijking met de OR vertoonden patiënten die EVAR ondergingen een kortere duur van de ingreep en eveneens een korter ziekenhuisverblijf. Het aantal complicaties, de revisies en de kostprijs waren eveneens secundaire eindpunten die echter hoger waren bij de EVAR-groep in vergelijking met OR. Ook bleek uit de resultaten dat het voordeel in levenskwaliteit voor EVAR na twaalf maanden al teniet gedaan was (Greenhalgh et al., 2004)(Rutherford, 2006).

De **DREAM-trial** vond een mortaliteit van 1,2% voor EVAR ten opzichte van 4,6% voor OR de eerste 30 dagen met een voordeel van 3,4% voor EVAR zoals blijkt uit tabel 3. Na twee jaar follow-up werd een gelijkaardig resultaat gevonden voor de aneurysma gerelateerde mortaliteit, namelijk 2,1% voor EVAR en 5,7% voor OR. De algemene mortaliteit was met 20,4% voor EVAR en 20,3% voor OR niet significant verschillend tussen beide groepen na twee jaar follow-up (Ouriel, 2009a). Een mogelijke verklaring waarom het initiële overlevingsvoordeel van EVAR na reeds twee jaar teniet gedaan was, is de voorafgaande selectie bij OR door de ernstige invasiviteit van de procedure. De patiënten die deze zware ingreep doorkomen, vertonen minder kans op sterfte de volgende maanden. Bij EVAR treedt deze selectie niet op en wordt het overlijden als het ware met een aantal maanden uitgesteld. Verder bracht EVAR ook hier een hogere kost en een hoger aantal revisies met zich mee en de levenskwaliteit was hier reeds na zes maanden weer gelijk voor beide groepen (Blankensteijn et al., 2005).

Tabel 3. De postoperatieve en langetermijn mortaliteit van de EVAR 1 en DREAM trial.

(Naar: Rutherford, 2006) (Naar: Blankensteijn et al., 2005)

Randomisatiegroepen	EVAR 1		DREAM	
	EVAR	OR	EVAR	OR
Aantal patiënten	531	516	171	174
30d postoperatieve mortaliteit	9 (1,7%)	24 (4,7%)	2 (1,2%)	8 (4,6%)
Longterm mortaliteit	Na 4 jaar follow-up		Na 2 jaar follow-up	
AAA-gerelateerde mortaliteit	4%	7%	2,1%	5,7%
Algemene mortaliteit	26%	29%	20,4%	20,3%

EVAR2 beschreef een studie waarbij EVAR wordt vergeleken met patiënten die geen ingreep ondergingen en die onvoldoende fit waren voor OR. Hieruit bleek dat de algemene mortaliteit hoger lag bij de EVAR-groep, de aneurysma gerelateerde doodsoorzaak was echter hoger voor zij die geen behandeling ondergingen. De interventies en de ziekenhuiskosten lagen tot drie keer hoger bij de EVAR-groep. Er dient opgemerkt te worden dat de conclusies uit de resultaten van EVAR2 met de

hoogste voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd. Er bleken inderdaad veel cross-overs te zijn naar de EVAR-groep en de wachttijden voor de patiënten die een ingreep ondergingen, was veel te lang. Om deze reden wordt er niet verder ingegaan op deze studie (Rutherford, 2006).

De keuze naar de meest geschikte therapie, is in elk concreet geval niet af te leiden uit deze studies maar moet bepaald worden aan de hand van de situatie zelf. Iemand die onvoldoende fit is voor OR en een geschikte anatomie heeft, is een ideale kandidaat voor EVAR en vice versa. De patiënten met een hoog risico voor OR en geen gepaste anatomie vormen een probleem waar tot op heden nog geen geschikte oplossing voor bestaat. Eveneens is de leeftijd van belang, want deze vormt een onafhankelijke risicofactor voor een postoperatief overlijden. Het National Institute for health and Clinical Excellence (NICE) adviseert dan ook om de patiënt voldoende te informeren over de ingreep en de gevolgen en vervolgens de patiënt mee te betrekken in het maken van de keuze (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009).

Tot slot moet er de kanttekening gemaakt worden dat de informatie uit deze studies eigenlijk al verouderd is en nahinkt op de realiteit. De technieken en materialen evolueren zo snel dat de voordelen van EVAR opwegen tegen de nadelen, zodat EVAR nu in meer dan 50% van de operaties wordt uitgevoerd. Informatie van studies over de evoluties van deze procedure en de langetermijn resultaten ervan verschijnen in het najaar van 2010 (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009)(Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, 2005).

4.1.8. De richtlijnen voor de behandeling moeten duidelijk zijn

De bedoeling van de screening is asymptomatische AAA's vroegtijdig te ontdekken en een behandeling op te starten om ruptuur te voorkomen. Wanneer we echter bij elke patiënt een invasieve behandeling zouden opstarten, zou deze screeningsmethode nooit kosteneffectief zijn.

Daarom is er een **cut-off** nodig om een populatie patiënten te selecteren die het maximale voordeel halen uit een dergelijke ingreep. Deze cut-off werd bepaald uit autopsies en ingrepen bij ruptuur van het AAA en bedraagt zoals reeds eerder vermeld 5,5 cm bij de mannelijke individuen. Dit houdt concreet in dat wanneer er bij een mannelijke patiënt een AAA wordt ontdekt dat een diameter van minimum 5,5 cm heeft, deze doorgestuurd wordt naar een vasculaire chirurg voor een invasieve ingreep. Echter ook hier wordt een individuele aanpak aanbevolen. Zo zal bij een vrouw een lagere cut-off van 5,0 cm worden toegepast en dus sneller worden overgegaan tot chirurgie. Dit is eveneens het geval bij een positieve familiale geschiedenis, een snelle expansieratio, een positieve PET-scan of hoge waarden van serummarkers zoals MMP-9. Bij oudere patiënten of bij belangrijke comorbiditeit ligt de afkapwaarde hoger en wordt de ingreep zo lang mogelijk uitgesteld of nooit uitgevoerd (Bergqvist, 2008).

In dit onderdeel werd enkel het operatieve gedeelte van de behandeling besproken aangezien de bespreking van de screeningsintervallen en de follow-up reeds aan bod kwam in hoofdstuk 4.1.5.

4.1.9. De behandeling moet de prognose van de patiënt bevorderen

Het uiteindelijke doel van een behandeling is de patiënt te genezen of op zijn minst diens lijden te verlichten. Hieruit volgt dat het zeer belangrijk is dat de therapie de patiënt zo weinig mogelijk fysische en/of psychische schade toebrengt.

De mortaliteit na een ruptuur kan oplopen tot 80% terwijl deze na een electieve ingreep van het AAA slechts 3% bedraagt. Naast dit voordeel in de overleving na de operatie moet er ook gekeken worden naar de langetermijn overleving. Dit laatste is van groot belang bij het beslissen om al dan niet te opereren en is ook belangrijk op economisch vlak wanneer de kosteneffectiviteit berekend wordt.

Een recente retrospectieve studie uit Zweden onderzocht een populatie van vrouwen en mannen die een primaire operatie ondergaan hadden over een periode van 18 jaar. Hierbij bekeken ze de exacte en de relatieve overleving van een groep patiënten die behandeld werden voor AAA's in vergelijking met de overleving van de algemene populatie en dit aangepast voor leeftijd en geslacht. Er dient opgemerkt te worden dat de mortaliteit uit de eerste 90 dagen niet werd opgenomen in deze laatste parameter (Mani et al., 2009).

Tabel 4. Schematisch overzicht van de langetermijn overleving na een primaire ingreep voor AAA. (Naar: Mani et al., 2009)

	Mannelijke populatie	Vrouwelijke populatie
Aantal patiënten	7192	1471
Exacte overleving na 5 jaar	69,0 % (4962)	69,1 % (1016)
Exacte overleving na 10 jaar	40,4 % (2905)	33,8 % (497)
Relatieve overleving na 5 jaar	91,1 %	86,5 %
Relatieve overleving na 10 jaar	72,2 %	53,6 %

Uit deze studie blijkt dat de exacte langetermijn overleving gemiddeld 8,9 jaar bedroeg en toenam over de tijd van de onderzoeksperiode. Uit tabel 4 valt ook op te maken dat zowel de exacte als de relatieve overleving voor vrouwen korter was in vergelijking met deze voor mannen. Dit kan een extra reden zijn waarom geen screeningsprogramma's worden opgestart voor vrouwen. Er dient wel opgemerkt te worden dat de gemiddelde leeftijd van de vrouw 1,5 jaar hoger lag in deze studie. De gegevens over de mortaliteit van de eerste 90 dagen bij patiënten jonger dan 80 jaar toonden geen significant verschil in de exacte overleving tussen de EVAR- en de OR-groep. Dit stemt niet overeen met de resultaten van de EVAR- en de DREAM-trial waarbij een overlevingsvoordeel na de EVAR-

procedure werd aangetoond de eerste 30 dagen postoperatief. Dit kan echter verklaard worden door het feit dat de patiënten die EVAR ondergingen gemiddeld 3,1 jaar ouder waren in vergelijking met de OR-groep. Bovendien evalueerde deze studie ingrepen op basis van de EVAR-techniek bij patiënten met multiple comorbiditeiten. Dit staat in contrast met de EVAR- en DREAM-trial waarbij de patiënten zowel selecteerbaar waren voor OR als voor EVAR en dus voldoende fit geacht werden. De exacte overleving bij patiënten ouder dan 80 jaar lag echter hoger na een ingreep met EVAR dan een OR de eerste 90 dagen, wat waarschijnlijk te danken is aan het beperkte invasief karakter van de ingreep (Mani et al., 2009).

Uit al deze gegevens kon besloten worden dat de langetermijn overleving van een patiënt die een ingreep onderging voor een AAA gelijkaardig is aan deze van de algemene populatie na aanpassing van leeftijd en geslacht. Bovendien is deze parameter stabiel bevonden ten opzichte van de demografische wijzigingen, de toenemende leeftijd van patiënten, het toenemende aantal comorbiditeiten en het toenemend gebruik van EVAR (Mani et al., 2009).

Er dient nog opgemerkt te worden dat cardiovasculaire aandoeningen de belangrijkste doodsoorzaak blijven bij een patiënt na een operatie aan het AAA. Door middel van een effectieve preventie kan het cardiovasculaire risico verminderd worden en kan de langetermijn overleving nog verder toenemen (Bergqvist et al., 2008).

4.1.10. Het programma moet kosteneffectief zijn

Aangezien screeningscampagnes veelal door de overheid gefinancierd worden, is het van groot belang om ook eens vanuit een economisch standpunt te kijken. Het WHO stelt dat betalingsbereidheid afhangt van de welvaart van een land en dus in verband staat met het Bruto Binnenlands Product. Gemiddeld ligt in België de grens op 30.000 € per Quality Adjusted Life Years (QALY).

De **Multicentre Aneurysm Screening Study** (MASS) is de eerste grootschalige studie die onderzoek verrichtte naar de kosteneffectiviteit. Deze studie omvatte een populatie van 67.800 mannen tussen de 65 en 74 jaar, werd opgestart in 1995 en had een gemiddelde opvolgperiode van 4,1 jaar¹.

De kostenberekening werd opgesplitst in kosten geassocieerd aan de screening en aan de heekunde. De kosten gerelateerd aan de screening omvatten het versturen van de uitnodigingen, het bijhouden van patiëntengegevens, vervoerskosten, gebruik van ruimtes en het screeningsmateriaal,...Alle kosten werden berekend op basis van de basisprijzen van 2000-2001. Dit alles samen kwam tot een bedrag van 786.184 £ voor de interventiegroep en 0 £ voor de controlegroep.

Kosten gerelateerd aan de heekunde werden verder onderverdeeld in een electieve ingreep en een spoedoperatie. De kosten werden berekend voor de operatie zelf, het verblijf op intensieve zorgen en

¹ Voor een verdere gedetailleerde beschrijving wordt u verwezen naar hoofdstuk 4.2.

op de afdeling, het medicatiegebruik en iedere heropname in verband met het AAA 12 maanden na de ingreep. Dit leverde een kost van 2.593.392 £ voor de interventiegroep en 1.220.146 £ voor de controlegroep. Er dient opgemerkt te worden dat de kost van een spoedingreep veel duurder werd aangerekend dan van een electieve ingreep (11.176 £ versus 6.909 £) als gevolg van het langere verblijf op de intensieve zorgen na een spoedingreep. Het aantal electieve ingrepen ligt hoger bij de interventiegroep maar het aantal spoedprocedures ligt hoger in de controlegroep wat het relatief hoge bedrag gerelateerd aan de heekunde kan verklaren.

De totale kost bedraagt aldus 3.379.576 £ voor de interventiegroep en 1.220.146 £ voor de controlegroep. Dit betekent een kost van respectievelijk 99,87 £ en 35,93 £ per patiënt als er geweten is dat er respectievelijk 33.839 en 33.961 personen waren in elke groep. Dit levert een verschil van 63,39 £ per patiënt op. Wetende dat er een overlevingsvoordeel is voor de interventiegroep van 0,82 dagen per patiënt over vier jaar kan de kosteneffectiviteitsratio berekend worden. Hiervoor wordt de 63,39 euro gedeeld door 0,82 en deze uitkomst wordt dan vermenigvuldigd met 365 dagen van een jaar. Dit geeft dan een totaal bedrag van 28.400 £ per gewonnen levensjaar gedurende de eerste vier jaren van de screening.

Deze gegevens werden verder hypothetisch doorgetrokken om de kosteneffectiviteit te bepalen over tien jaar. Aangezien het aantal gewonnen levensjaren zal toenemen en de kosten van verdere screening maar een beperkte stijging kennen, wordt er een kosteneffectiviteit van 8000 £ per gewonnen levensjaar bekomen. Uit deze studie werd besloten dat op basis van een drempelwaarde van 30.000£ het screeningsprogramma kosteneffectief is na vier jaar en verder toeneemt na 10 jaar (Multicentre Aneurysm Screening Study Group, 2002). Deze totale kostenberekening is schematisch weergegeven in tabel 5.

Tabel 5. Weergave van de kosten en de kosteneffectiviteit bij de MASS-trial en de Viborg studie. (Naar: Multicentre Aneurysm Screening Study Group, 2002) (Naar: Lindholt et al., 2006)

	MASS		Viborg	
Populatie	67.800		12.658	
Opvolgperiode (jaar)	4,1		5,1	
	Interventie	Controle	Interventie	Controle
Deelnemers	33.839	33.961	6339	6319
Screeningskost	786.184 £	0 £	43.209 £	0 £
Heelkundekost	2.593.392 £	1.220.146 £	447.790 £	292.541 £
Totale kost	3.379.576 £	1.220.146 £	490.999 £	292.541 £
Totale kost per patiënt	99,87 £	35,93 £	77,46 £	46,30 £
overlevingsvoordeel	0,82 dagen/patiënt		1,84 dagen/patiënt	
Kosteneffectiviteit	28.400 £/gewonnen levensjaar		6221 £/gewonnen levensjaar	

De gelijkaardige **Viborg** studie omvatte een populatie van 12.658 mannen tussen de 65 en 73 jaar, werd opgestart in 1994 en had een gemiddelde opvolgtijd van 5,1 jaar¹. Voor de basisprijzen werd er gekeken naar deze van 1 januari 2006 waarbij 1 € = 7,46 DKr en 1 £ = 10,86 DKr.

De kosten werden berekend het eerste jaar van de studie en omvatte de salarissen, het transport, screeningsmateriaal, uitnodigingen tot screening en de ingreep zelf. De totaalcost voor de interventiegroep bedroeg 5.332.251 DKr en voor de controlegroep 3.177.000 DKr. Dit geeft een verschil van 2.155.251 DKr, 288.907 € of 198.457 £ en een berekende kost van 45,62 € of 31,16 £ per patiënt. Wanneer er een overlevingsvoordeel is van 31,9 levensjaren per 6339 patiënten of 1,84 dagen per patiënt de eerste vijf jaren geeft dit een kost van 9057 € per gewonnen levensjaar of 6221 £ per gewonnen levensjaar. Dit toont aan dat ook hier de screening naar AAA bij mannen tussen de 65 en 73 jaar kosteneffectief is. Bij extrapolatie naar vijftien jaar blijft de kosteneffectiviteit behouden met een ratio van 1825 € of 1254 £ per gewonnen levensjaar (Lindholt et al., 2006).

Wanneer de Viborg studie vergeleken wordt met de MASS-trial is de kosteneffectiviteit aantrekkelijker in de Viborg studie, namelijk 6221 £ versus 28.400£. De verklaring hiervoor is dat het effect van screening op de mortaliteit hoger lag in de Viborg studie. Een tweede reden is dat in de Viborg studie de totale kost, de frequentie en de mortaliteit van spoedingrepen hoger lagen en dit voornamelijk in de controlegroep. Een laatste reden is dat de kosten van de screening uit de MASS-trial meer gedetailleerd waren en zo tot 66 % hoger lagen dan in de Viborg studie. Een aanvullende verklaring voor dit grote verschil is dat een ziekenhuis gebaseerde screening, zoals de Viborg trial, veel makkelijker te organiseren is ten opzichte van een screening vanuit huisartscentra zoals bij de MASS-studie.

De twee voorgaande studies blijken zeer positief te zijn omtrent de kosteneffectiviteit. Deze studies hebben echter een aantal gebreken. Geen van beide studies geven informatie over het aantal gewonnen QALY's en de kost hiervan. Bovendien werd de EVAR-procedure niet toegepast tijdens de bovenstaande studies, terwijl EVAR een toenemend gebruik kent in de dagelijkse praktijk tijdens een electieve ingreep. Verder moet er ook rekening gehouden worden met de verschillen tussen de landen wat betreft AAA-prevalentie, kost van spoedingrepen en de mortaliteit ten gevolge van een electieve ingreep.

Om deze gebreken tegemoet te komen, voerde Lars Ehlers et al. (2009) een hypothetisch onderzoek uit bij een populatie van 10.000 mannen van 65 jaar. Er werd gebruik gemaakt van een Markov model waarbij er transitiemogelijkheden waren en de cycluslengte 1 jaar was. De informatie voor de variabelen werd bekomen uit een gedetailleerde literatuurstudie en de Danish Vascular Registry van

¹ Voor een verdere gedetailleerde beschrijving wordt u verwezen naar hoofdstuk 4.2.

1996-2006. Gegevens omtrent de levenskwaliteit werden bekomen uit een standaardpopulatie van mannen waarbij mannen van 65-70 een QALY van 0,80 hadden en mannen ouder dan 70 een QALY van 0,67. Bij mannen die roken, gaf dit respectievelijk een QALY van 0,71 en 0,67. De kosten waren gebaseerd op de basisprijzen van het jaar 2007 (DKK 9,41; £ 1.00; € 1,26; \$ 1,78) en de heekundekost werd berekend op basis van het Deense gezondheidssysteem. Na vijf jaar zou dit ons een kost van 43.485 £ per QALY geven (Ehlers et al., 2009).

Uit dit hypothetisch model blijkt dat de screening niet kosteneffectief is, maar ook deze studie erkent zijn beperkingen. Een eerste beperking is het gebruik van data gebaseerd op andere studies en overheidsformulieren. Verder werd in deze studie aangenomen dat patiënten die een AAA hadden, terug een levenskwaliteit konden bekomen gelijkaardig aan deze van de algemene populatie. Hieromtrent is echter nog maar weinig onderzoek verricht en het lijkt zelfs moeilijk te geloven, aangezien de meeste patiënten met een AAA rokers zijn en deze in ieder geval al over een lagere levenskwaliteit beschikken. Of deze winst in levenskwaliteit er nu al dan niet is, is van groot belang bij het berekenen van de QALY's. Bovendien verrichtte men nog geen onderzoek naar kosten op langdurige basis na ontslag uit het ziekenhuis tengevolge van een electieve ingreep. Deze kosten omvatten de zorg van een beroerte, chronisch nierfalen,... allemaal complicaties die tijdens de ingreep kunnen plaatsvinden. Tot slot kunnen de rookstopprogramma's en het veelvuldig gebruik van beeldvorming de effectiviteit in het gedrang brengen en bijgevolg ook de kosteneffectiviteit. Hieruit concludeert Lars Ehlers et al. dat er verder onderzoek nodig is binnen dit domein (Ehlers et al., 2009).

De voorgaande trials gebruiken als behandeling van het AAA voornamelijk OR en dit kan een vertekend beeld opleveren, aangezien tegenwoordig voornamelijk de EVAR-procedure wordt uitgevoerd. Volledigheidshalve wordt hier een studie van Monique Prinssen et al. (2007) vermeld die de kosteneffectiviteit tussen de behandelingsmogelijkheden EVAR en OR op basis van de DREAM-trial vergelijkt. Deze vergelijking geeft een idee over hoe de kosten van EVAR en OR zich gemiddeld verhouden. Deze verhouding kan geïmplementeerd worden naar een screeningsprogramma en een idee geven omtrent de kosteneffectiviteit hiervan (Prinssen et al., 2007).

Tabel 6. Schematische weergave van de kosteneffectiviteitsberekening van de DREAM-trial. (Naar: Prinssen et al., 2007)

Behandelingswijze	QALY	Totale kost (€)
EVAR	0,72	18.179
Open Repair	0,73	13.886
Verschil	0,01	4.293

De studie verdeelde een groep van 340 patiënten op een gerandomiseerde wijze in een groep van 170 patiënten die de EVAR procedure ondergingen en 170 patiënten die via de OR behandeld werden. De

levenskwaliteit werd berekend op basis van de EuroQol 5 Dimensions vragenlijst (EQ-5D) die de patiënten op regelmatige tijdstippen invulden. Hieruit werden de QALY's berekend en bedroegen voor EVAR en OR respectievelijk 0,72 en 0,73. De kosten werden berekend op basis van de individuele kosten, de eenheidskosten en de indirecte kost. Dit alles samengeteld geeft een totale kost van 18.179 € voor EVAR en 13.886 € voor OR met dus een verschil van 4.293 € per patiënt in het voordeel van OR zoals weergegeven in tabel 6. Dit grote verschil van 4.293 € per patiënt is te verklaren door de dure stents en de langdurige follow-up na een EVAR-ingreep. Dit leidt ertoe dat OR de dominante strategie kan genoemd worden: de resultaten zijn beter en de kosten zijn lager (Prinssen et al., 2007).

Door het gebruik van nieuwere materialen en methoden in de productie van stents daalt hun prijs en deze heeft zo een gunstig effect op kosteneffectiviteit. Een betere duurzaamheid van de stent en de gedaalde nood aan intensieve follow-up zal de kost verder doen dalen. Bovendien kan de kosteneffectiviteit nog verbeterd worden door de patiëntselectie te verfijnen en zo patiënten met een hoog mortaliteitsrisico de ingreep te weigeren. Hieruit kan besloten worden dat de twee operatieve behandelingen in het opzicht van kosteneffectiviteit meer op elkaar kunnen gaan lijken in de toekomst.

4.2. De werkzaamheid van een screeningsprogramma

In het verleden vonden er vier belangrijke studies plaats om de doeltreffendheid van screening naar AAA te verifiëren: de Chichester Trial, de MASS-studie, de Western-Australian studie en de Viborg Trial. Al deze studies zijn gerandomiseerde en gecontroleerde trials die geanalyseerd werden volgens de intention-to-treat methode. Als gevolg van het type van het doorgevoerde onderzoek was het onmogelijk om deze studies blind uit te voeren.

De **Chichester studie** opgezet in 1988 vond plaats in de UK en diende als een basisschets voor het opzetten van MASS. Deze studie omvatte 15.775 personen waarvan 6433 mannen en 9342 vrouwen en is bij deze dan ook de enige studie waarbij vrouwen onderzocht werden. Door de lage incidentie van AAA bij vrouwen en de kleinere cut-off voor ruptuur worden hier geen verdere resultaten over de vrouwen besproken. De werving van de onderzoekspopulatie gebeurde via het patiëntenbestand van negen huisartspraktijken in de buurt en de selectie was gebaseerd op de geboortedatum. Zoals aangegeven in tabel 7 varieerde de leeftijd tussen de 65 en 80 jaar. Van de 6433 geselecteerde mannelijke patiënten zullen uiteindelijk slechts 6040 werkelijk deelnemen aan de studie. De overige personen werden niet opgenomen wegens een foute selectie of reeds overlijden voor de aanvang van de randomisatie (Ashton et al., 2007).

Tabel 7. Overzicht van de vier grote studies omtrent effectiviteit van de behandeling en de weergave van enkele eindpunten uit de Cochrane Database of Systematic Reviews. (er) Verwijst naar urgente ingrepen. ^a Verlengde leeftijdscategorie door interval tussen randomisatie en screening. ^b Enkel gegevens van de patiënten in het ziekenhuis. (Naar: Cosford and Leng, 2007)

	Chichester		MASS		Western-Australian		Viborg	
Aantal deelnemers	15.775 (6433 mannen, 9342 vrouwen)		70.495 mannen		49.801 mannen		12.682 mannen	
Leeftijd	65 – 80 jaar		65 – 74 jaar		65 – 83 jaar ^a		65 – 73 jaar	
Populatiewerving	Via huisartsenpraktijken		Via huisartspraktijken		Kiezerslijst uit Perth		Mannen uit Viborg	
Follow-up	2,5 jaar tot 15 jaar		4,1 jaar		3,6 jaar		5,1 jaar	
Wegval voor randomisatie	393		2695		8801		24	
Aantal bij randomisatie	6040		67.800		41.000		12.658	
Groepsindeling	Interventie	Controle	Interventie	Controle	Interventie	Controle	Interventie	Controle
Aantal	2995	3045	33.839	33.961	19.352	19.352	6339	6319
Meewerking	2216 (74%)		27.147 (80,2%)		12.213 (63,1%)		4843 (76%)	
Aorta niet zichtbaar	0		329		10		44	
Normale aorta	2046		25.485		11.328		4608	
AAA	170		1333		875		191	
Operatie	57 (16 er)	40 (21 er)	354 (27 er)	146 (54 er)	107 (9 er)	54(8 er)	53 (5 er)	31 (20 er)
AAA gerelateerde sterfte	47	54	65	113	18	25	9 ^b	27 ^b
Eindpunten								
Algemene doodsoorzaak	or 1,07 CI (0,93 – 1,22)		or 0,97 CI (0,93 – 1,02)		or 0,85 CI (0,8 – 0,9)		-	
AAA gerelateerde doodsoorzaak	or 0,59 CI (0,27 – 1,29)		or 0,58 CI (0,42 – 0,78)		or 0,72 CI (0,39 – 1,32)		or 0,31 CI (0,11 – 0,90) ^b	
Verdere ruptuur	or 0,45 CI (0,21 – 0,99)		-		-		-	

Vervolgens werd de onderzoekspopulatie op een gerandomiseerde manier ingedeeld in een interventiegroep en een controlegroep. De interventiegroep werd een éénmalige screening naar AAA's aangeboden terwijl de controlegroep geen enkel onderzoek moest ondergaan. Wanneer een AAA ontdekt werd van 3,0 tot 4,4 cm werd de US-scan jaarlijks herhaald en een AAA van 4,5 tot 5,9 cm werd elke 3 maand opnieuw geëvalueerd. Chirurgie was gewenst indien het AAA een diameter van 6,0 cm of meer had, er symptomen optraden of er een expansieratio van meer dan 1,0 cm per jaar was. In het totaal ondergingen 2216 van de 2995 patiënten in de interventiegroep een scan, wat resulteerde in een relatief hoog opkomstpercentage van 74%. Uit deze scan bleek dat 2046 personen een normale aorta hadden en 170 patiënten een aneurysma vertoonden. In de controlegroep vonden 40 operaties van het AAA plaats, waarvan 21 spoedoperaties. De interventiegroep vertoonde globaal meer operaties, namelijk 57, maar beduidend minder urgenties, namelijk 16.

In de interventie- en de controlegroep stierven respectievelijk 47 en 54 personen ten gevolge van hun AAA. Dit gaf een odds ratio (or) van 0,59 met een 95% Confidence Interval (CI) van 0,27 – 1,29 wat een niet-significante reductie betekende van het AAA gerelateerde dodenaantal. Er valt nog op te merken dat 20 van de 47 sterfgevallen uit de interventiegroep afkomstig zijn van patiënten die de initiële scan geweigerd hadden.

De algemene mortaliteit had in deze studie een or van 1,07 met een CI van 0,93 – 1,22 en kende dus ook geen significante daling door de screening. De gegevens over de mortaliteit werden wekelijks verzameld uit de overlijdensregisters. Deze studie onderzocht als enige de progressie tot ruptuur van het AAA. Uit de resultaten bleek het aantal rupturen significant lager te liggen in de interventiegroep met een or van 0,45 en een CI van 0,21 – 0,99. De Chichester studie kende een zeer lange follow-up die ons ook verdere informatie gaf. Zo bleek dat het aantal AAA gerelateerde doodsoorzaken toenam en dat de screeningsvoordelen over een periode van vijftien jaar wegvielen. Dit fenomeen is gemakkelijk te verklaren doordat alle patiënten uit de studie nu ouder zijn dan 80 jaar en algemeen afgekeurd worden voor een ingreep op het AAA (Ashton et al., 2007).

De **MASS-studie** werd opgezet in 1995-96, de follow-up duurde 4,1 jaar en vond eveneens plaats in het United Kingdom (UK). Via de patiëntenregisters uit verschillende huisartspraktijken werd de onderzoekspopulatie samengesteld en deze omvatte enkel mannen tussen de 65 en 74 jaar. Er werd gestart met 70.495 patiënten waarvan slechts 67.800 deelnamen voornamelijk tengevolge van het wegvallen van patiënten die niet fit geacht werden voor een operatie na een preselectie door de huisarts. Door de randomisatie werden de deelnemers onderverdeeld in een interventiegroep met 33.839 patiënten en een controlegroep met 33.961 patiënten. Bij de controlegroep moest geen onderzoek plaatsvinden, terwijl de patiënten uit de interventie categorie een éénmalige scan aangeboden kregen. Werde er op deze scan een AAA opgemerkt van 3,0 tot 4,4 cm dan moest deze scan jaarlijks herhaald worden. Indien er een AAA van 4,4 tot 5,4 cm aanwezig was, moest de scan

om de 3 maanden herhaald worden. Bij een AAA met een diameter van minstens 5,5 cm, een expansieratio van minstens 1,0 cm per jaar of bij symptomen moest de patiënt dadelijk worden doorverwezen voor chirurgie.

Uiteindelijk ondergingen 27.147 patiënten de scan, wat een opkomstpercentage betekende van 80,2 %. Uit de scan bleek dat bij 329 personen het AAA niet visualiseerbaar was, bij 25.485 patiënten was de aorta normaal en bij 1333 patiënten werd er een AAA aangetroffen. Tot slot ondergingen 354 deelnemers uit de interventiegroep een operatie waarvan 27 urgente gevallen, in de controlegroep was er slechts bij 146 personen een ingreep nodig waarvan echter het aantal spoedoperaties dubbel zo hoog lag, namelijk 54.

Uit de gegevens verkregen van het Office for National Statistics mortality surveillance system bleek het aantal AAA gerelateerde doden 65 te zijn in de interventiegroep en 113 in de controlegroep. Deze resultaten leverden ons een sterk significant verschil op met een or van 0,58 en een CI van 0,42 – 0,78. Wat betreft de algemene doodsoorzaken werd geen significant verschil aangetroffen met een or van 0,97 en een CI van 0,93 – 1,02 (Ashton et al., 2002).

De Western-Australian studie vond plaats in Australië en kende een follow-up van gemiddeld 3,6 jaar. De onderzoekspopulatie werd samengesteld op basis van kieslijsten uit het stadje Perth en er werden enkel mannen tussen de 65 en de 79 jaar geselecteerd. De randomisatie van alle mannen vond tegelijkertijd plaats en aangezien de screening naar het AAA gespreid lag over 32 maanden kregen we een onderzoekspopulatie waarbij de leeftijd nu varieert van 65 tot 83 jaar. Door het tijdsinterval tussen de randomisatie en de screening waren er personen in de studie meegerekend die reeds gestorven waren voor zij ooit een screening ondergingen. Hieruit volgt dat er twee analyses zijn gebeurd: één vanaf het tijdstip van de randomisatie en één vanaf het tijdstip van de screening. Alleen de laatste werd hier opgenomen en wordt verder uitgewerkt. De studie startte met 49.801 mannen waarvan slechts 41.000 deelnemen aan de randomisatie aangezien de overige personen te ver bleken te wonen. De interventie- en de controlegroep omvatten elk 19.352 patiënten. De overige personen van de voormalige 41.000 waren reeds overleden. De interventiegroep kreeg een scan aangeboden waarvan het resultaat werd meegedeeld via een brief aan de huisarts. De patiënten uit de controlegroep moesten geen enkel onderzoek ondergaan (Norman et al., 2004).

Uiteindelijk worden er 12.213 personen gescand, wat een opkomstpercentage opleverde van 63,1%. Uit de scan bleek dat 10 personen niet onderzocht konden worden, dat er 11.328 personen een normale aorta hadden en dat 875 deelnemers een AAA vertoonden. In de interventiegroep ondergingen 107 patiënten een ingreep waarvan 9 een spoedoperatie nodig hadden en in de controlegroep zijn dit respectievelijk 54 en 8 patiënten.

Er bleken 18 doden te zijn in de interventiegroep en 25 in de controlegroep als gevolg van hun AAA. Hieruit kon een OR worden berekend van 0,72 met een CI van 0,39 – 1,32 en dit gaf dus geen significante daling aan wat betreft AAA gerelateerde sterfte.

Voor de algemene doodsoorzaak werd een OR van 0,85 bekomen met een CI van 0,8 – 0,9 en dit betekent dus een significante daling van de algemene sterfte in de interventiegroep (Norman et al., 2004).

De **Viborg trial** werd opgestart in 1994, kende een follow-up van 5,1 jaar en vond plaats in het stadje Viborg in Denemarken. De studie selecteerde alle mannen die in Viborg woonden en geboren waren tussen 1921 en 1923 en zo telde de onderzoekspopulatie 12.682 mannen tussen de 65 en 73 jaar. Voor de randomisatie vielen 24 deelnemers weg en 12.658 personen werden opgedeeld in een interventie- en een controlegroep die elk respectievelijk 6339 en 6319 patiënten bevatten. De interventiegroep werd een US-scan aangeboden terwijl de controlegroep geen onderzoek moest ondergaan. Patiënten met een aneurysma dat meer dan 3,0 cm mat, werden een jaarlijkse herhaling van de scan aangeboden en patiënten met een aneurysma van 5,0 cm of meer werden doorverwezen voor heelkunde.

In het totaal namen 4843 personen deel aan het onderzoek wat een opkomstpercentage betekende van 76%. Uit dit onderzoek bleek dat 4608 personen een normale aorta hadden, dat bij 44 personen de aorta niet visualiseerbaar was en dat er bij 191 patiënten een aneurysma aanwezig was. Uiteindelijk ondergingen 53 personen uit de interventiegroep een ingreep en bij slechts 5 van hen was er een spoedoperatie nodig. In de controlegroep vonden er slechts 31 ingrepen plaats waarvan echter 20 urgenties.

Informatie over het dodenaantal bekwam men uit de rijksregisters en de doodsoorzaken werden nagekeken in het nationale register van doodsoorzaken. Hier moet wel de opmerking gemaakt worden dat deze studie enkel rekening hield met het overlijden van patiënten in het ziekenhuis terwijl de andere drie studies zowel patiënten van binnen als buiten het ziekenhuis bekeken. Verder nam een subgroep van deelnemers met een AAA tussen de 3,0 en 4,9 cm deel aan een gelijklopende studie die het effect van propanolol¹ versus placebo vergeleek op de expansie. Deze kleinere studie werd vroegtijdig stopgezet door het optreden van dyspnoe, een gedaalde longfunctie en sterfgevallen bij de patiënten die propanolol innamen. Hieruit volgt dat de mortaliteitscijfers die hier gevonden werden niet kunnen vergeleken worden met deze van de andere studies. In de interventie- en de controlegroep bleken er respectievelijk 9 en 27 doden te zijn tengevolge van hun AAA. Uit de OR van 0,31 en het CI van 0,11 – 0,90 bleek dit een significante daling te zijn voor de AAA gerelateerde sterfte van patiënten in het ziekenhuis (Lindholt et al., 2005).

¹ propanolol is een geneesmiddel dat behoort tot de categorie van de β -blokkers. Het is geïndiceerd bij hypertensie, angina pectoris, ritmestoornissen en stabiel chronisch hartfalen.

De resultaten van deze vier studies zijn over het algemeen consistent en bekrachtigen elkaar. Wat betreft de **algemene mortaliteit** toont het mannelijke gedeelte van de Chichester studie en de MASS-trial een niet-significant verschil aan. De Western-Australian trial toont daarentegen wel een significante daling na een ultrasonografisch onderzoek tegenover geen onderzoek. Deze laatste gegevens zijn echter gebaseerd op het mortaliteitscijfer vanaf screening en niet vanaf de randomisatie en kunnen dus een vertekend beeld opleveren. De mortaliteitscijfers van de Viborg studie worden niet meegerekend omwille van eerder vermelde redenen. Wanneer de eerste drie studies samen geanalyseerd worden, bekomt men echter geen significant verschil in het voordeel van de screening met een or van 0,95 en een CI van 0,85 – 1,07 (Cosford and Leng, 2007).

De **AAA gerelateerde sterfte** omvat het overlijden ten gevolge van een ruptuur of het overlijden door een spoed- of electieve operatie. Het mannelijke onderdeel van de Chichester trial en de Western-Australian studie vertoont geen significant verschil, terwijl de MASS-trial een sterk significant verschil aantoonde in het voordeel van de interventiegroep. Wanneer deze drie studies samen geanalyseerd worden, toont dit een significante daling van de AAA gerelateerde mortaliteit met een or van 0,60 en een CI van 0,47 – 0,78. De resultaten van de Viborg studie worden niet bekeken wegens eerder vermelde redenen (Cosford and Leng, 2007).

Verder toont deze vergelijking een significante stijging van het aantal **electieve operaties** bij de interventiegroep in de Chichester studie, de MASS- en de Western-Australian trial en een niet-significante toename in de Viborg studie. Wanneer deze vier studies samen geanalyseerd worden, demonstreert dit een sterk significante stijging in het aantal ingrepen met een or van 2,03 en een CI van 1,59 – 2,59 (Cosford and Leng, 2007).

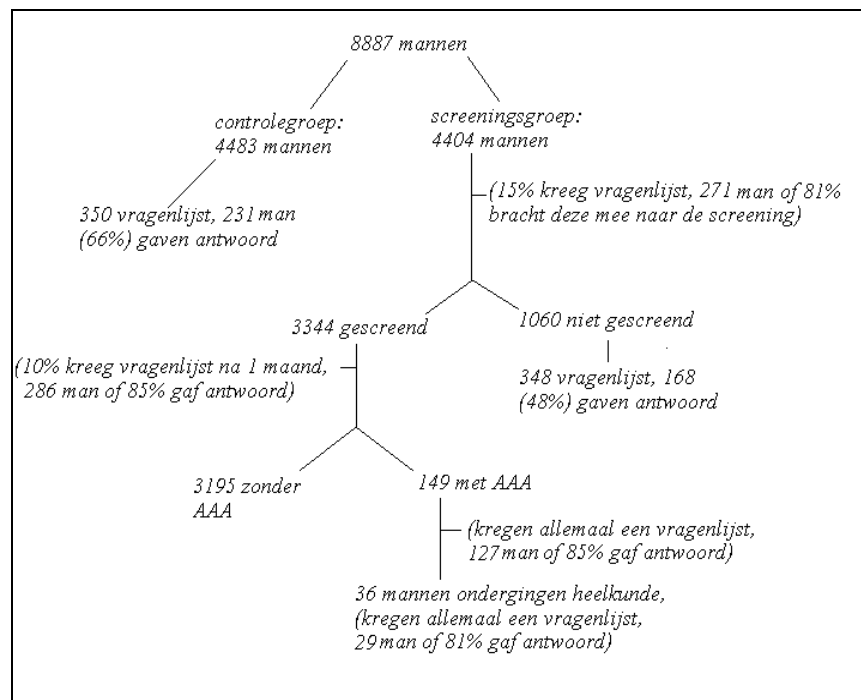
Uit tabel 7 valt op te maken dat het aantal **spoedoperaties**, meestal ten gevolge van een geruptureerd AAA, bijna steeds hoger ligt bij de controlegroep. Het is de Chichester trial die als enige de resultaten van verdere progressie naar geruptureerde AAA's vermeldt, waaruit blijkt dat er een significante daling is in het aantal rupturen in het verdere verloop van de trial bij het mannelijke deel van de interventiegroep met een or van 0,45 en een CI van 0,21 – 0,99 (Cosford and Leng, 2007).

Over de **latere levensverwachting en de complicaties** van de heilkunde zijn er geen data terug te vinden in deze vier studies (Cosford and Leng, 2007). Uit ander onderzoek zou blijken dat na een Open Repair de levensverwachting van de patiënt gelijkaardig is aan deze van een persoon zonder AAA uit dezelfde leeftijdsklasse zodra de patiënt de eerste dertig dagen na de operatie overleeft. De complicaties variëren van de gebruikte techniek en omvatten een mortaliteit van gemiddeld 3%, endoleaks, cardiovasculaire en pulmonale problemen, erectiele dysfunctie,... (Daly et al., 2004).

4.3. Psychologische effecten

Vroeger werden lichaam en geest als afzonderlijke entiteiten beschouwd en werd er slechts geringe aandacht besteed aan de psychologische impact. Dit is echter belangrijk aangezien screening een negatief effect zou kunnen hebben op de levenskwaliteit. Dit geldt ook voor personen die geen ziekte blijken te hebben, zij worden er namelijk aan herinnerd dat ze ernstig ziek kunnen worden en eventueel kunnen sterven zonder zich daarbij ziek te voelen. Om dit aspect uit te diepen, bespreken we hier twee studies die handelen over de psychologische impact van screenen naar een AAA.

De eerste studie werd opgestart in 1994 in Viborg en omvatte 8887 mannen met de leeftijd tussen 65 en 73 jaar. Hiervan werden 4404 mannen op een gerandomiseerde wijze uitgenodigd voor een scan en 15% hiervan werd een vragenlijst toegestuurd met de vraag deze in te vullen en naar de screening mee te nemen. Slechts 271 (81%) had zijn ingevulde vragenlijst mee. Van de 4404 mannen ondergingen maar 3344 mannen of 76% de ultrasonografie. Naar 10% uit deze groep werd 1 maand na de scan weer een vragenlijst toegestuurd die 286 (85%) personen invulden. Uit de groep die de screening ondergaan hadden, bleken 149 personen een AAA te hebben. Al deze werd een vragenlijst toegestuurd en hierop antwoordden 127 (85%) mannen. Uiteindelijk hadden 36 patiënten heelkunde nodig, deze personen werden nogmaals gevraagd de vragenlijst in te vullen en dit leverde een antwoordratio van 81% of 29 patiënten (Lindholt et al., 2000).



Figuur 9. Schematische weergave van psychologisch onderzoek in Viborg. (Naar: Lindholt et al., 2000)

Verder werden er ook nog vragenlijsten gestuurd naar de controlegroep en de personen die zich niet lieten screenen. Achtereenvolgens werd er aan 350 en 348 personen gevraagd deze vragenlijst in te vullen waarvan respectievelijk 231 (66%) en 168 (48%) personen een antwoord gaven.

Bij iedere zelfrapportage werd er gebruik gemaakt van de vragenlijst Screen Quality of Life (ScreenQL) en deze kende over het algemeen een hoge antwoordratio, zoals blijkt uit figuur 9. Deze vragenlijst bevraagt 24 items gebaseerd op zes categorieën waaronder zelfbeoordeling van de algemene levenskwaliteit, emotie, fysieke gezondheid, psychosomatische stress, sociaal welzijn en het huwelijksleven.

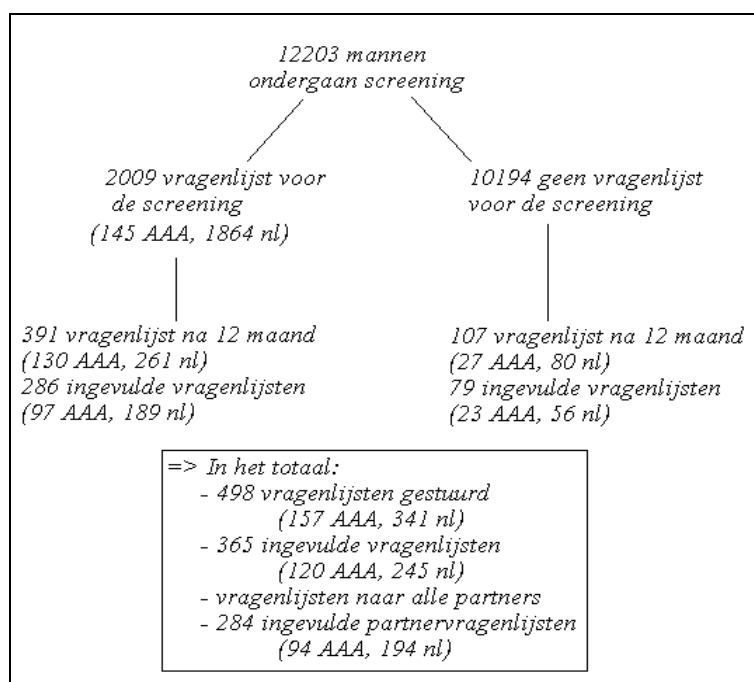
Wanneer de resultaten van deze enquêtes vergeleken werden, bleek er geen significant verschil te zijn tussen personen die zich lieten screenen en zij die niet kwamen opdagen. Deze laatste groep bleek wel opvallend lager te scoren op het sociaal domein. Bij zij die een screening ondergingen, werd er opgemerkt dat de psychosomatische stress na de ultrasonografie significant lager lag dan vóór de screening en dat de levenskwaliteit niet-significant hoger was dan bij de controlegroep. De 149 mannen die gediagnosticeerd werden met een AAA vertoonden een 5% lagere levenskwaliteit in vergelijking met de controlegroep. Wanneer deze patiënten behandeld werden met een conservatieve therapie bleek dit toe te nemen tot 7% en dit voornamelijk door een daling op vlak van de eigen gezondheidsperceptie en de psychosomatische stress. Echter na heelkunde herstelde de levenskwaliteit zich en oversteeg de waarden van de controlegroep.

De lagere levenskwaliteit bij personen vóór zij naar de screening kwamen, suggereert dat screening psychologische stress veroorzaakt. Een mogelijke daling in levenskwaliteit bij de mannen die niet naar de screening kwamen, kan niet berekend worden aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn over hun levenskwaliteit vóór de invitatie voor een screening. De significant hogere waarde van de levenskwaliteit na de screening en relatief ook hoger in vergelijking met de controlegroep toont aan dat deze psychologische stress verdwijnt binnen de maand. De progressieve en permanente daling van levenskwaliteit bij personen met een AAA die opgevolgd werden, is logisch aangezien de patiënten gestigmatiseerd werden met een diagnose maar geen echte behandeling kregen. De patiënten wiens AAA wel een voldoende grote diameter bereikt had om in aanmerking te komen voor chirurgie kenden een volledig herstel van hun levenskwaliteit zodra de ingreep plaats gevonden had (Lindholt et al., 2000).

Een tweede studie werd uitgevoerd in Western-Australië en telde een populatie van 12.203 mannen met een leeftijd tussen de 65 en 83 jaar. Al deze mannen ondergingen het onderzoek en aan 2009 mannen daarvan werd gevraagd om voor het ultrasonografisch onderzoek de vijf vragen uit de Medical Outcome Study Short Form (MOSSF-36) in te vullen. Hieruit bleken 145 patiënten een AAA te hebben. Twaalf maanden na de screening werd er naar 391 personen, die initieel de vragenlijst

hadden ingevuld voor de screening, een tweede uitgebreide vragenlijst toegestuurd. Van deze 391 personen hadden er 130 een AAA van 3,0 tot 4,9 cm en de overige 261 personen waren normaal. Uiteindelijk gaven 286 (73%) personen antwoord waarvan 97 met een AAA en 189 normaal waren bevonden. Verder stuurde men ook nog eenzelfde vragenlijst naar 107 personen die voor de screening geen MOSSF-36 hadden ingevuld. Uit deze groep werden 27 mannen met een AAA gediagnosticeerd en de overige 80 werden normaal bevonden. Van deze categorie gaven 79 (73%) mannen antwoord waaronder 23 patiënten met een AAA en 56 normale personen. In het totaal betekent dit dat er 498 vragenlijsten werden verstuurd waarvan 157 naar personen met een AAA en 341 naar normale personen. Hiervan gaven in het totaal 365 personen antwoord waarvan 120 met een AAA en 245 zonder een AAA (Spencer et al., 2004).

Tot slot stuurde men nog gelijkaardige vragenlijsten naar de partners van de mannen die een vragenlijst kregen. In het totaal gaven 284 partners antwoord waarvan 94 personen de partner waren van een man met een AAA en 194 een gezonde man hadden.



Figuur 10. Schematische weergave van psychologisch onderzoek in Western-Australian. (Naar: Spencer et al., 2004)

De vragenlijst die werd opgestuurd na 12 maanden was veel uitgebreider dan de initiële vragenlijst. Deze uitgebreide vorm omvatte namelijk MOSSF-36, 7 vragen uit de Hospital Anxiety and Depression Scale, de EuroQol EQ-5D en nog acht vragen uit de State-Trait Anxiety Inventory en de Life Orientation Test. Zoals blijkt uit figuur 10 is er weinig verschil tussen de antwoordratio's van de groepen onderling en tussen deze van personen met een AAA en personen zonder een AAA (76% versus 72%).

Uit de vragenlijsten van voor de screening kon reeds opgemaakt worden dat de levenskwaliteit lager lag bij personen die een AAA bleken te hebben in vergelijking met de personen zonder een AAA. Dit kan deels verklaard worden doordat mannen met een AAA meer roken en minder lichaamsbeweging nemen en zo een lagere levenskwaliteit hebben. De vragenlijsten 12 maanden na de screening bij de 286 mannen die reeds een vragenlijst voor de screening hadden ingevuld, toonden een lichte, niet-significante stijging in levenskwaliteit over de 12 maanden. Wanneer de 365 vragenlijsten van na de screening met elkaar vergeleken werden, werd er slechts een beperkte daling opgemerkt bij de patiënten met een AAA en dit op vlak van fysiek functioneren. Uit de vragenlijsten van de partners kon geen significant verschil aangetoond worden voor angst, noch voor levenskwaliteit tussen diegene met een man met AAA en diegene met een gezonde man (Spencer et al., 2004).

Deze twee studies bekrachtigen elkaar en er kan geconcludeerd worden dat personen met een AAA reeds voorgaand aan een screening een significant lagere levenskwaliteit vertonen. Bovendien zal de screening op zich ook voor psychologische stress zorgen. Na de screening nam de levenskwaliteit echter weer toe en was deze zelfs hoger dan deze van de controlegroep. Maar zij die met een AAA gediagnosticeerd werden, bleken een significant lagere levenskwaliteit te vertonen. Indien er een operatieve ingreep plaatsvond, kon deze helemaal herstellen, zoniet bleef de levenskwaliteit progressief afnemen. Tot slot werden er geen significante verschillen aangetroffen bij de partners met een man al dan niet met een AAA gediagnosticeerd.

Hieruit kon dus besloten worden dat screening mogelijks voor psychische stress zorgt, wat op zijn beurt een lichte daling veroorzaakt in de levenskwaliteit maar zich opnieuw volledig herstelt na een maand bij normale individuen. Bij een diagnose van een AAA is er een significante daling van de levenskwaliteit op te merken, maar deze is mogelijks al gedeeltelijk voor de screening aanwezig. Mits heelkunde zal ook hier de levenskwaliteit zich volledig herstellen. En tot slot worden er geen significante wijzigingen bemerkt bij de partners. Dat leidt ertoe dat vragen en discussies omtrent de levenskwaliteit van de patiënten en hun partners de opstart van een screeningsprogramma naar een AAA niet in de weg mogen staan.

4.4. De huidige toestand

Dit hoofdstuk spitst zich toe op de huidige situatie in landen die pioniers zijn in het onderzoek naar de screening van een AAA. Door het recente aspect zijn hierover nog maar weinig wetenschappelijke artikels te vinden en bijgevolg werd het merendeel van de informatie verworven op basis van

persberichten en meningen van artsen in het vakgebied. Er werd eveneens gebruik gemaakt van richtlijnen uitgeschreven door de Vascular Surgery Society of Great Britain and Ireland.

In de **Verenigde Staten** is de United States Preventive Services Task Force (USPSTF) ervan overtuigd dat er voldoende bewijs is om te screenen naar AAA. Praktisch willen zij dit aanpakken door een éénmalige US-scan uit te voeren bij mannen tussen de 65 en 75 jaar en die minstens 100 sigaretten gerookt hebben tijdens hun leven. Dit werd door het U.S. Congress gelegaliseerd via de Screening Abdominal Aortic Aneurysm Very Efficiently (SAAAVE) act en zo wordt een éénmalige ultrasonografische screening voorzien voor mannen ouder dan 65 die in hun leven ooit gerookt hebben en voor mannen en vrouwen met een familiale voorgeschiedenis van AAA (Lederle, 2008).

Via correspondentie met Prof. Dr. F.A. Lederle werd bemerkt dat de huidige praktijk niet zo kosteneffectief verloopt als in de trials voorgesteld. Het USPSTF is ervan overtuigd dat de screeningsvoorzieningen te weinig gebruikt worden. Bovendien worden er in vele screeningsprogramma's voornamelijk vrouwen gescreend terwijl het USPSTF aanbeveelt om dit niet te doen. Daarenboven worden er ook nog screenings uitgevoerd buiten de leeftijdscategorie en worden er ingrepen verricht onder de aanbevolen waarde van 5,5 cm. Dit laatste leidt tot een explosieve toename van het aantal ingrepen en dit bij patiënten die dit volstrekt nog niet nodig hebben. Door de bestaande mortaliteit van 3% bij een dergelijke electieve ingreep wordt eveneens een toename van het aantal doden tengevolge van AAA bemerkt. Door het niet correct naleven van de screenings- en behandelingscriteria komt het baten-schade evenwicht in gevaar (Lederle, 2008)(Ouriel, 2009a).

In de **UK** heeft de Vascular Surgery Society of Great Britain and Ireland recent besloten om NHS Abdominal Aortic Aneurysm Screen Programme op te starten in de lente van 2009 en een volledige implementatie wordt verwacht tegen 2013. In dit screeningsprogramma worden alle mannen die 65 jaar worden gedurende 1 jaar een éénmalige scan aangeboden in de screeningscentra hiervoor opgericht. Personen ouder dan 65 jaar, die eveneens een scan wensen, moeten dit met hun huisarts bespreken. Mannen met een leeftijd jonger dan 65 jaar of vrouwen worden geweigerd in het screeningsprogramma tenzij er specifieke risicofactoren aanwezig zijn. De afkapwaarde voor een ingreep ligt hier eveneens op een diameter van 5,5 cm. Diameters met een afmeting tussen de 3,0 en 5,5 cm worden verder opgevolgd met een zeker tijdsinterval (UK National Screening Committee, 2009).

In **Scandinavië** wordt ook uitgebreid onderzoek verricht naar de kosteneffectiviteit van screening naar AAA. In Denemarken, Zweden en Finland zijn er nog steeds kleinschalige trials aan de gang, maar een daadwerkelijk programma voor de volledige bevolking is nog niet beschikbaar. In Noorwegen

gaat de overheid in samenwerking met een Health Technology Assessment centrum het effect van screening naar AAA evalueren. Resultaten hieromtrent zijn echter nog niet bekend.

In **België**, met name in Luik wordt er ook onderzoek verricht naar de implementatie van een screeningsprogramma. Hierbij worden alle patiënten die een coronariografie ondergaan eveneens gescand voor AAA's. Verder wordt intensief verder gezocht naar de metabolische activiteit van een AAA via PET-CT scan.

5. Discussie

In dit hoofdstuk wordt er op een kritische wijze geëvalueerd of bovenstaande informatie nu werkelijk toelaat om een screeningsprogramma op te starten. Hiervoor worden de WHO-criteria opnieuw overlopen met toepasselijke opmerkingen omtrent de vroeger gevonden informatie. Tabel 8 is een visuele weergave hiervan. Verder worden ook algemene topics aangehaald die een screeningsprogramma in vraag stellen.

Tabel 8. Schematisch overzicht van de WHO-criteria toegepast op het screeningsmodel naar AAA.

De WHO-criteria voor screening	Relatieve waarde voor screening naar AAA
1. Belangrijk gezondheidsprobleem	++
2. Natuurlijk verloop gekend	++
3. Een gepaste screeningsmethode	+++
4. De voorzieningen zijn beschikbaar	+
5. Latente en detecteerbare fase	+++
6. Geaccepteerd door de doelpopulatie	++
7. Een acceptabele behandeling	++
8. Richtlijnen voor behandeling	+
9. De prognose van de patiënt bevorderen	++
10. Kosteneffectiviteit	+ / -

1. De aandoening is een belangrijk gezondheidsprobleem.

Met een prevalentie van 1 tot 3% en een mortaliteit van gemiddeld 80% is het overduidelijk dat een AAA een ernstige aandoening is. Daar waar sommige studies stellen dat de overleving na een ingreep van het AAA gelijk is aan deze van de algemene bevolking wordt dit zeker niet globaal aanvaard. Veelal is een AAA niet een alleenstaand fenomeen en gaat het hier om patiënten met reeds uitgebreide vormen van atherosclerose, hypertensie en een voorgeschiedenis van roken. De incidentie van coronaire of cerebrovasculaire aandoeningen en renale insufficiëntie is dus groot bij deze patiënten. Door een operatie kan het probleem van AAA worden verwijderd, maar de overige cardiovasculaire risicofactoren en aandoeningen blijven bestaan. Dit wordt duidelijk weerspiegeld in bijna elke trial doordat de AAA gerelateerde sterfte een significante daling vertoont, maar de algemene sterfte geen significant verschil aangeeft. Naast de ingreep is het ook essentieel dat er wijzigingen van het levenspatroon plaatsvinden om de cardiovasculaire ziektes te voorkomen en/of te behandelen (van der Vliet and Boll, 1997).

Er dient ook opgemerkt te worden dat er zeer weinig gekend is over de prevalentie van AAA bij de verschillende rassen. Slechts enkele studies vermelden dat de aan AAA gerelateerde doodsoorzaak lager ligt bij de zwarte bevolking. Door de toenemende migratie van volkeren moet hier mogelijks ook rekening mee worden gehouden bij het opstellen van een screeningsprogramma (Crawford et al., 2003). Bovendien verschilt ook de levensstijl al erg van land tot land. Zo kunnen er duidelijke verschillen zijn tussen mediterrane landen met een gezond en gevarieerd dieet in vergelijking met de Verenigde staten waar de bevolking lijdt onder de ernstige problemen van obesiteit.

2. Het natuurlijk verloop van de ziekte moet gekend zijn.

Het natuurlijke proces van het ontstaan van een AAA is al grotendeels gekende maar nog niet alle pathofysiologische mechanismen. Verder onderzoek hiernaar kan meer inzicht brengen en eventueel een rol spelen in het ontwikkelen van een medicatie die doeltreffend de expansie kan afremmen. Aan dit criterium kan dus nog verder gewerkt worden.

3. Een gepaste screeningsmethode moet beschikbaar zijn.

Een screening moet zo weinig mogelijk fysieke schade toebrengen aan de patiënt. Hieraan voldoet de US uitstekend en bovendien is de gevoeligheid en de specificiteit optimaal. De enkele vals-positieve resultaten zijn van weinig belang, want een vals-positief resultaat treedt voornamelijk op bij AAA's met nog een kleine diameter. Bij de opvolgscans kan dan bemerkt worden dat het hier niet om een AAA gaat. De psychische schade aan de patiënt blijft eveneens beperkt aangezien de psychische stress die de screening teweeg brengt zich volledig herstelt na de US-scan (Longo and Upchurch, 2005). Aan dit criterium is dus voldaan.

4. De voorzieningen voor diagnose en behandeling moeten beschikbaar zijn.

Door de vergrijzing zal de mannelijke bevolking boven de 65 jaar ook toenemen, met als gevolg ook een toename van de middelen die nodig zijn. De praktische aanpak van het screeningsprogramma is nog niet helemaal duidelijk, maar veelal wordt gewerkt met specifiek opgezette screeningscentra die een geselecteerde populatie van patiënten gedurende een bepaald interval uitnodigen voor een screening. Afhankelijk van de afmetingen van de aorta zal er verdere verwijzing naar een vasculair chirurg plaatsvinden. Dit onderwerp behelst de praktische regeling en zal pas vervolledigd worden wanneer men beslist daadwerkelijk een screeningsprogramma op te starten.

5. De ziekte moet een detecteerbare latente fase hebben.

Dankzij de UKSAT- en de ADAM-trial is er een algemeen besluit dat bij patiënten met een aorta met een diameter tussen de 3,0 en 5,5 cm en zonder verdere risicofactoren de techniek van watch-full waiting wordt toegepast. Uit onder andere de Chichester en de Viborg studie blijkt dat patiënten met

een afmeting van 2,5 tot 2,9 cm nog tot in 80% van de gevallen een verdere expansie van de aorta vertonen met een jaarlijkse expansie van 1,0 tot 4,7 mm. Sommigen onder hen kunnen zelfs een ruptuur van het AAA ontwikkelen over een periode van 15 jaar. Dit is het geval voor 0,56 patiënten per 1000 personen gedurende 1 jaar. Er zijn dan ook aanbevelingen om bij deze groep patiënten een scan uit te voeren om de vijf jaar. Hierdoor worden er nog meer sterfgevallen voorkomen en dus zal de effectiviteit toenemen. Deze herhaalde scans en het organisatorische werk dat erbij komt kijken, zal echter de kosten de hoogte injagen en zo de kosteneffectiviteit doen afnemen (Ashton et al., 2007)(Lindholt et al., 2005).

Bovendien moet er ook opgemerkt worden dat bij 0,6% patiënten met een AAA dat nog niet voldoet aan de criteria voor chirurgie ook een ruptuur kan optreden tijdens de follow-up. Dit is een onvermijdelijk gebeuren dat voornamelijk afhankelijk is van persoonlijke variabelen (Ashton et al., 2002).

Eveneens treden er rupturen op vóór de leeftijd van 65 jaar. Het gaat hier om 9% van het totaal aantal geruptureerde AAA's bij mannen. Een voorstel om alle mannen te screenen vanaf 60 jaar is echter geen oplossing aangezien dan later nog een tweede scan nodig zou zijn om eventueel nieuw ontwikkelde AAA's te detecteren. Dit zou dan ook de kosten van het screeningsprogramma verdubbelen (Ashton et al., 2007)(Crow et al., 2001).

De meest kosteneffectieve screeningsleeftijd en follow-up intervallen werden geselecteerd. Altijd zullen er wel patiënten buiten de afkapwaarden vallen en dus wordt dit criterium als voldaan beschouwd.

6. De screeningsmethode moet geaccepteerd worden door de doelpopulatie.

De opkomstpercentages in de trials liggen relatief hoog met een opkomstpercentage tussen de 70 en 80% en mogen bijgevolg geen drempel vormen voor het opstarten van een screeningsprogramma. Door contact op te nemen met de screeningspopulatie via de huisarts of door herhaalde uitnodigingen te sturen, kan dit percentage nog verder toenemen. Aan dit onderdeel is dus ook voldoende voldaan om een screeningsprogramma op te starten.

7. Een acceptabele behandeling moet beschikbaar zijn.

Mocht er een behandeling bestaan die volledig veilig was, kon deze aan iedere patiënt met een AAA worden voorgeschreven. Echter de huidige electieve ingrepen blijven een mortaliteit hebben van gemiddeld 3% en dus hebben patiënten die zich nog perfect gezond voelen en toch op aanraden van de arts laten opereren het risico om vroegtijdig te sterven. Een correcte selectie van patiënt en behandeling is dus van essentieel belang.

Volgens de DREAM- en EVAR1-trial zijn de voordelen van de EVAR-procedure van beperkte duur. Bovendien is er een geschikte anatomie van de aorta noodzakelijk en blijken de kosten tengevolge van

de vele follow-ups en de dure stents hoog op te lopen. Er dient ook vermeld te worden dat in beide trials mogelijks vertekende informatie werd gegeven doordat in de trial voor EVAR enkel patiënten werden toegelaten die een geschikte anatomie van de aorta vertoonden. Echter, zoals reeds hoger vermeld, kennen deze aspecten door de technologische verbetering van de stents een voortdurende evolutie. Zo neemt de duurzaamheid toe en treden er minder complicaties op waardoor het aantal follow-ups lager ligt. Dit alles en het gebruik van goedkoper materiaal kan er toe leiden dat ook de kostprijs zal dalen.

Dit heeft als gevolg dat tegenwoordig meer EVAR wordt gebruikt. Wanneer er geen geschikte anatomie voor handen is om een stent te plaatsen, kan nog steeds worden overgegaan tot een OR. Toch is het essentieel om de patiënt in dit beslissingsproces te betrekken en hem over de complicaties en de langetermijn effecten voldoende te informeren. Er dient wel opgemerkt te worden dat de studies die de kosteneffectiviteit onderzochten, zich daarbij voornamelijk concentreerden op een behandeling met OR. Bovendien zijn er nog geen duidelijke richtlijnen omtrent de frequentie van follow-up scans na EVAR en de invloed hiervan op de uitgaven. Grootschalig onderzoek omtrent de kosteneffectiviteit van de huidige EVAR is niet gekend en verdere toetsing in dit domein is aangeraden.

8. De richtlijnen voor de behandeling moeten duidelijk zijn.

De richtlijnen voor een screeningsprogramma en de selectiecriteria voor een behandeling kunnen verspreid worden zoals het informatiedocument 'Essential Elements in developing an Abdominal Aortic Aneurysm screening and surveillance programme' van de UK National Screening Committee (UK National Screening Committee, 2009).

In de Verenigde Staten is een dergelijk screeningsprogramma sinds enkele jaren door de SAAAVE-act werkelijkheid geworden. Nu kan de vraag gesteld worden of het in de praktijk werkelijk zo verloopt als in de trials en brochures voorgesteld. Resultaten van de eerste jaren geven eerder een pessimistische indruk. Het opkomstpercentage zou volgens het USPSTF nog steeds te laag liggen. Langs de andere kant is er wel een hoge screeningsratio bij mannen buiten de leeftijdscategorie en bij vrouwen. Het blijft echter niet bij screenen alleen en zo worden ook operaties uitgevoerd bij mensen waarbij dit volstrekt nog niet noodzakelijk is. Dit leidt tot overbodige sterfgevallen en een toename van het kostenpakket. Een manier om het naleven van de richtlijnen te maximaliseren, kan door een controlesysteem in te lassen (Lederle, 2008).

9. De behandeling moet de prognose van de patiënt bevorderen.

Deze doelstelling bekrachtigt nogmaals wat in bovenstaande alinea vermeld werd omtrent het strikt naleven van de richtlijnen. Zo worden patiënten die geen operatie nodig hebben of een ingreep niet aankunnen, uit het systeem gefilterd en weerhouden van het oplopen van eventuele schade.

10. Het programma moet kosten-effectief zijn.

Wat betreft de kosteneffectiviteit dient eerst en vooral opgemerkt te worden dat de studies zeer chaotisch zijn weergegeven en er geen duidelijkheid is omtrent de resultaten. Bovendien geven de twee grote studies MASS en Viborg hun kosten niet weer op basis van QALY's maar per aantal gewonnen levensjaren en dit kan een vertekend beeld opleveren.

De MASS-trial toont een kosteneffectiviteit van 28.400 £ per gewonnen levensjaar. Bij een drempelwaarde van 30.000 £ is dit eerder te omschrijven als een grenswaarde. Doch er dienen nog een aantal opmerkingen te worden gemaakt die er voor zorgen dat deze kosteneffectiviteit nog minder waarschijnlijk wordt. Vooreerst gebeurde de selectie van de populatie aan de hand van huisartspraktijken waarbij aan de huisarts gevraagd werd om patiënten die zij onvoldoende fit achtten uit de studie te verwijderen. Vervolgens werden de patiënten uit de interventiegroep naast een US-scan ook nog onderworpen aan drie bloeddrukmetingen. Wanneer de bloeddruk te hoog was, werd deze behandeld en dit kan zo invloed hebben op het AAA zelf en op andere cardiovasculaire aandoeningen. Tot slot wordt aan het eind van de trial een hypothetische projectie gemaakt voor de langetermijn resultaten na 10 jaar. Hieruit blijkt dat de kosteneffectiviteit verder is toegenomen naar 8000 £ per gewonnen levensjaar. De betrouwbaarheid hiervan is twijfelachtig aangezien men geen rekening houdt met mogelijke cross-overs en zo een stijging van de kosten voor patiënten uit de controlegroep (Multicentre Aneurysm Screening Study Group, 2002) (Fleming et al., 2005).

Ook bij de Viborg trial wordt het aanpassen van de levensstijl als mogelijke bias opgenomen. Zo werden rokende patiënten met een AAA ten sterkste aangeraden om te stoppen en eveneens werd ingegrepen bij een te hoge bloeddruk (Lindholt et al., 2005).

In acht nemend dat deze items een vertekend beeld van de kosteneffectiviteit kunnen opleveren en dat een hypothetische studie geen kosteneffectiviteit met QALY's kan aantonen, kan geconcludeerd worden dat verder onderzoek wenselijk is in dit domein. Bovendien is alles afhankelijk van de overheid die met een bepaald budget moet kiezen tussen verschillende interventies.

Naast deze 10 criteria kan er ook gekeken worden naar de vier grote trials die proberen de werkzaamheid van een screeningsprogramma aan te tonen. Er kunnen dezelfde opmerkingen als in de alinea hierboven gemaakt worden over de MASS- en de Viborg studie. Aanvullend bij de Viborg trial moet vermeld worden dat hier enkel sterfgevallen uit het ziekenhuis werden meegerekend en dat er bovendien contaminatie was door een subgroep die propranolol innam. Voor de Chichester studie dient opgemerkt te worden dat net zoals bij de MASS-trial de populatieselectie gebeurde op basis van huisartspraktijken en dat dus ook hier het belangrijk exclusie criterium van wie onvoldoende fit was, werd toegepast. Dit betekent dus dat de besluiten gevormd omtrent de screening niet toepasbaar zijn op alle mannen boven de 65 jaar. Bij de Western-Australian trial moet, zoals eerder vermeld, rekening

gehouden worden met het tijdsinterval van 32 maanden tussen de randomisatie en de screening zelf (Fleming et al., 2005).

Algemeen over deze vier trials kan opgemerkt worden dat er mogelijks een overschatting van het aantal AAA gerelateerde sterfgevallen plaatsvond. Dit wordt verklaard door het feit dat elke studie zich baseerde op de overlidensaktes om de doodsoorzaak te identificeren. Er is geen evidentie over de betrouwbaarheid hiervan en een controle door autopsie in een aantal gevallen was beter geweest (Bruyninckx, 2003). Verder dient ook opgemerkt te worden dat wanneer enkel naar de kortetermijn resultaten gekeken wordt, een gestoorde evaluatie van de mortaliteit kan optreden. De mortaliteit is namelijk het eerste jaar hoger voor de interventiegroep. Dit komt door het grote aantal electieve ingrepen en zal later afnemen door het voorkomen van geruptureerde AAA (Norman et al., 2004). Tot slot dient vermeld te worden dat het screeningsprogramma bedreigd wordt door elementen uit de praktijk. Zo zal het huidige en veelvuldige gebruik van allerhande beeldvormende technieken bij de detectie van andere aandoeningen een AAA eventueel vroegtijdig detecteren. Zo zou het invoeren van een snelle screening van het abdomen bij de patiënten die een transthoracale echocardiografie ondergaan een duidelijk effect hebben op de vroegtijdige detectie van een AAA bij patiënten ouder dan 50 jaar. Dan dringt de vraag zich op wat er gedaan wordt bij iemand die op bijvoorbeeld 55-jarige leeftijd gediagnosticeerd wordt met een AAA van 3,5 cm. Wordt deze persoon vanaf dan verder opgevolgd met bijgevolg een duidelijke stijging van de kosten? Of moet deze patiënt wachten tot zijn 65^{ste} verjaardag of wanneer hij symptomen vertoont om een nieuwe scan te ondergaan? Eveneens zal het opstarten van rookstopprogramma's een negatieve invloed hebben op de expansie van een AAA en zo mogelijks de effectiviteit van een screeningsprogramma aantasten. Een duidelijk antwoord hoe dit moet worden aangepakt, is niet voor handen maar er moet wel rekening mee gehouden worden (Bergqvist et al., 2008).

Wat betreft de psychologische stress werd reeds eerder bevestigd dat deze geen drempel mag vormen om een screeningsprogramma op te starten. Er is wel een andere bijwerking van screening die in acht dient genomen te worden, namelijk de bevestiging van de gezondheid. Personen die na een US-scan geen AAA vertonen, kunnen dit interpreteren als een positieve gezondheidsevaluatie en zo hun ongezonde levensstijl voortzetten (Lindholt et al., 2000).

Tot slot kunnen hier ook ethische vragen besproken worden. Personen met ernstige comorbiditeiten komen veelal niet in aanmerking voor een ingreep maar wat is dan het nut van het opvolgen van deze patiënten. Dit kan doorgetrokken worden naar de vraag wat het nut is dat deze patiënten zelfs gescreend worden? Dit probleem kan nu deels opgelost worden door de introductie van de minder invasieve EVAR procedure. Maar wat met de patiënten die een AAA van boven de 5,5 cm en zowel voor OR als voor EVAR niet in aanmerking komen? Moeten deze patiënten dan zorgeloos verder

leven met het besef een tijdbom in hun buik te hebben of worden zij verder behandeld met medicatie die slechts een beperkte invloed heeft op de expansie? Allemaal vragen waarmee we geconfronteerd zullen worden als een dergelijk screeningsprogramma opgestart wordt, maar waar echter nog geen antwoorden voor beschikbaar zijn.

Er kan dus geconcludeerd worden dat een screeningsprogramma voor mannen van 65 tot 79 jaar zin én onzin is. Een screening naar AAA beantwoordt de WHO-schermingscriteria voldoende, maar kent nog een aantal tekorten op enkele gebieden. Om deels bovenstaande ethische vragen tegemoet te komen, dient verder onderzoek verricht te worden naar de pathofysiologische mechanismen van het ontstaan van een AAA. In antwoord hierop kunnen medicaties ontwikkeld worden die deze mechanismen en zo ook de expansie en ruptuur van het AAA tegengaan. Met deze medicaties kunnen onbehandelbare patiënten en patiënten met nog een klein AAA verder geholpen worden. Ideaal zou er nieuw onderzoek naar de kosteneffectiviteit worden uitgevoerd en dit aan de hand van QALY's waarbij rekening wordt gehouden met de nieuwe EVAR techniek. Wanneer er volgend uit deze punten duidelijk richtlijnen en voldoende voorzieningen beschikbaar zijn, kan een dergelijk screeningsprogramma opgestart worden.

6. Referenties

1. Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, Kim LG, Marteau TM, Scott RA, et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Nov 16;360(9345):1531-9.
2. Ashton HA, Gao L, Kim LG, Druce PS, Thompson SG, Scott RA. Fifteen-year follow-up of a randomized clinical trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*. 2007 Jun;94(6):696-701.
3. Bergqvist D, Bjorck M, Wanhainen A. Abdominal aortic aneurysm--to screen or not to screen. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008 Jan;35(1):13-8.
4. Blankensteijn JD, de Jong SE, Prinssen M, van der Ham AC, Buth J, van Sterkenburg SM, et al. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2005 Jun 9;352(23):2398-405.
5. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Polloch RE, editors. *Schwartz's principles of surgery*. 8th ed. New York: Mc Graw-Hill Medical Publishing Division; 2005: p.738-749.
6. Bruyninckx, R. Screening van abdominaal aneurysma. *Minerva* 2003 2 (10), 165-168.
7. Cosford PA, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD002945.
8. Crawford CM, Hurtgen-Grace K, Talarico E, Marley J. Abdominal aortic aneurysm: an illustrated narrative review. *J Manipulative Physiol Ther*. 2003 Mar-Apr;26(3):184-95.
9. Crow P, Shaw E, Earnshaw JJ, Poskitt KR, Whyman MR, Heather BP. A single normal ultrasonographic scan at age 65 years rules out significant aneurysm disease for life in men. *Br J Surg*. 2001 Jul;88(7):941-4.
10. Daly KJ, Torella F, Ashleigh R, McCollum CN. Screening, diagnosis and advances in aortic aneurysm surgery. *Gerontology*. 2004 Nov-Dec;50(6):349-59.

11. Ehlers L, Overvad K, Sorensen J, Christensen S, Bech M, Kjolby M. Analysis of cost effectiveness of screening Danish men aged 65 for abdominal aortic aneurysm. *BMJ*. 2009;338:b2243.
12. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. HTA De electieve endovasculaire behandeling van het abdominale aorta aneurysma (AAA). KCE reports vol.23 A, 2005. Opgehaald op 25 februari 2009, van http://www.kce.fgov.be/index_nl.aspx?SGREF=5272&CREF=5370
13. Fleming C, Whitlock EP, Beil TL, Lederle FA. Screening for abdominal aortic aneurysm: a best-evidence systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2005 Feb 1;142(3):203-11.
14. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Sep 4-10;364(9437):843-8.
15. Grootendorst DC, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Screening: why, when, and how. *Kidney Int*. 2009 Oct;76(7):694-9.
16. Law M. Screening for abdominal aortic aneurysms. *Br Med Bull*. 1998;54(4):903-13.
17. Laws C, Eastman J. Screening for abdominal aortic aneurysm by general practitioners and practice-based ultrasonographers. *J Med Screen*. 2006;13(3):160-1.
18. Lederle FA. Screening for AAA in the USA. *Scand J Surg*. 2008;97(2):139-41.
19. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on five year results from a randomised hospital based mass screening trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006 Jul;32(1):9-15.
20. 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.

21. Lindholt JS, Vammen S, Fasting H, Henneberg EW. Psychological consequences of screening for abdominal aortic aneurysm and conservative treatment of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000 Jul;20(1):79-83.
22. Lindholt JS, Sorensen HT, Michel JB, Thomsen HF, Henneberg EW. Low-dose aspirin may prevent growth and later surgical repair of medium-sized abdominal aortic aneurysms. *Vasc Endovascular Surg.* 2008 Aug-Sep;42(4):329-34.
23. Longo C, Upchurch GR, Jr. Abdominal aortic aneurysm screening: recommendations and controversies. *Vasc Endovascular Surg.* 2005 May-Jun;39(3):213-9.
24. Mani K, Bjorck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Improved long-term survival after abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation.* 2009 Jul 21;120(3):201-11.
25. 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.
26. National Institute for Health and Clinical Excellence. : Endovascular stent-grafts for the treatment of abdominal aortic aneurysms. 2009 Feb. Opgehaald op 15 september 2009, van <http://www.nice.org.uk/TA167>
27. Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM, 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 Nov 27;329(7477):1259.
28. Ouriel K. Randomized clinical trials of endovascular repair versus surveillance for treatment of small abdominal aortic aneurysms. *J Endovasc Ther.* 2009a Feb;16 Suppl 1:I94-105.
29. Ouriel K. The PIVOTAL study: a randomized comparison of endovascular repair versus surveillance in patients with smaller abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2009b Jan;49(1):266-9.
30. Prinssen M, Buskens E, de Jong SE, Buth J, Mackaay AJ, van Sambeek MR, et al. Cost-effectiveness of conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: results of a randomized trial. *J Vasc Surg.* 2007 Nov;46(5):883-90.

31. Roshanali F, Mandegar MH, Yousefnia MA, Mohammadi A, Baharvand B. Abdominal aorta screening during transthoracic echocardiography. *Echocardiography*. 2007 Aug;24(7):685-8.
32. Rutherford RB. Randomized EVAR trials and advent of level I evidence: a paradigm shift in management of large abdominal aortic aneurysms? *Semin Vasc Surg*. 2006 Jun;19(2):69-74.
33. 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.
34. UK National Screening Committee. : Essential elements in developing an abdominal aortic aneurysm (AAA) screening and surveillance programme. 2009 aug. Opgehaald op 26 oktober 2009, van <http://www.vascularsociety.org.uk/library/aaa-screening.html>
35. UK Small Aneurysm Trial Participants. Health service costs and quality of life for early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet*. 1998 Nov 21;352(9141):1656-60.
36. Van der Vliet JA, Boll AP. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet*. 1997 Mar 22;349(9055):863-6.
37. Van Everdingen JJE, Klazinga NS, Pols J, editors. *Pinkhof geneeskundig woordenboek*. 10^{de} ed. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 1998.
38. William H Pearce, Violet, Charles Baldwin: *Abdominal Aortic Aneurysm: Multimedia*. Department of Surgery, Northwestern University School of Medicine. Online Oct 28, 2009. Opgehaald op 3 november 2009, van <http://emedicine.medscape.com/article/463354-media>
39. Zankl AR, Schumacher H, Krumsdorf U, Katus HA, Jahn L, Tiefenbacher CP. Pathology, natural history and treatment of abdominal aortic aneurysms. *Clin Res Cardiol*. 2007 Mar;96(3):140-51.

Addendum 1: Verklarende woordenlijst

AAA:	Abdominaal Aorta Aneurysma
ADAM:	Aneurysm Detection And Management
CI:	Confidence Interval
CT:	Computed Tomography
DREAM:	Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management
EVAR:	EndoVascular Aneurysm Repair
EQ-5D:	Euroqol 5 Dimensions
KCE:	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (Kenniscentrum - Centre d'expertise)
MASS:	Multicentre Aneurysm Screening Study
MOSSF-36:	Medical Outcome Study Short Form-36
MRI:	Magnetic Resonance Imaging
NICE:	National Institute for health and Clinical Excellence
OR:	Open Repair
or:	odds ratio
PET:	Positron Emission Tomography
QALY:	Quality Adjusted Life Years
SAAAVE:	Screening Abdominal Aortic Aneurysm Very Efficiently
ScreenQL:	Screen Quality of Life
TTE :	TransThoracale Echocardiografie
UK:	United Kingdom
UKSAT:	United Kingdom Small Aneurysm Trial
US:	UltraSonografie
USPSTF:	United States Preventive Services Task Force
WHO:	World Health Organization

Addendum 2: Overzicht figuren en tabellen

Figuren

Figuur 1.	Een mogelijke morfologische indeling van een AAA en de endovasculaire behandelingen hierbij.	p 2
Figuur 2.	Ultrasonografische weergave van een AAA met trombus.	p 9
Figuur 3.	Transverse doorsnede van een AAA op CT-scan.	p 10
Figuur 4.	Een schematische weergave van de OR.	p 16
Figuur 5.	Realistische weergave van de OR.	p 17
Figuur 6.	Schematische weergave van de EVAR procedure.	p 17
Figuur 7.	Een radiografische controle na een EVAR procedure.	p 18
Figuur 8.	Schematische weergave van de endoleaks.	p 19
Figuur 9.	Schematische weergave van psychologisch onderzoek in Viborg.	p 33
Figuur 10.	Schematische weergave van psychologisch onderzoek in Western-Australia.	p 35

Tabellen

Tabel 1.	Expansie en ruptuurrisico naar gelang de initiële diameter.	p 7
Tabel 2.	Tijdsintervallen voor follow-up naar gelang de initiële diameter.	p 13
Tabel 3.	Postoperatieve en langetermijn mortaliteit van de EVAR1 en DREAM trial.	p 20
Tabel 4.	Overzicht van de langetermijn overleving na een primaire ingreep voor een AAA.	p 22
Tabel 5.	Weergave van de kosten en de kosteneffectiviteit bij de MASS trial en de Viborg studie.	p 24
Tabel 6.	Schematische weergave van de kosteneffectiviteitsberekening van de DREAM trial.	p 26
Tabel 7.	Overzicht van de vier grote studies omtrent effectiviteit van de behandeling en de weergave van enkele eindpunten uit de Cochrane Database of Systematic Reviews.	p 28
Tabel 8.	Schematisch overzicht van de WHO-criteria toegepast op het screeningsmodel naar AAA.	p 39

Addendum 3: Toelating tot gebruik van figuren

Figuur 1 en 7

Datum: Mon, 29 Mar 2010 17:17:07 +0200

Van: "Sarah Anssens" <sarah.anssens@ugent.be>

Aan: ctiefenbacher@med.uni-heidelberg.de

Onderwerp: thesis

Dear sir/madam,

my name is Sarah Anssens and I am a medical student in Belgium. In order of my thesis I would like to use pictures number 1 and 4 from your article Pathology, natural history and treatment of abdominal aortic aneurysms, clin res cardiol 96:140-151.
Is that al right for you?

Thanking you in advance,

Sarah Anssens

Datum: Mon, 29 Mar 2010 17:25:27 +0200

Van: postmaster@med.uni-heidelberg.de

Aan: sarah.anssens@ugent.be

Onderwerp: Benachrichtung zum +ANw-bermittlungsstatus (Fehlgeschlagen)

FOUT: Uw bericht kon niet worden afgeleverd.

De mailserver genereerde het volgende foutbericht:

Dies ist eine automatisch erstellte Benachrichtigung +APw-ber den Zustellstatus.

+ANw-bermittlung an folgende Empf+AOQ-nger fehlgeschlagen.

Figuur 2 en 3

Datum: Mon, 29 Mar 2010 17:22:03 +0200

Van: "Sarah Anssens" <sarah.anssens@ugent.be>

Aan: ccrawfor@ozemail.com.au

Onderwerp: thesis

Dear sir/madam,

my name is Sarah Anssens and I am a medical student in Belgium. In order of my thesis I would like to use pictures number 7 and 8 from your article Abdominal aortic aneurysm: a illustrated narrative review, journal of manipulative and physiological therapeutics, vol 26, numb 3, 184-195.
Is that all right for you?

Thanking you in advance,

Sarah Anssens

Datum: Mon, 29 Mar 2010 17:30:18 +0200 (CEST)
Van: "Mail Delivery System" <MAILER-DAEMON@smtp2.UGent.be>
Aan: sarah.anssens@ugent.be
Onderwerp: Undelivered Mail Returned to Sender

FOUT: Uw bericht kon niet worden afgeleverd.
De mailservers genereerde het volgende foutbericht:

This is the mail system at host smtp2.UGent.be.

I'm sorry to have to inform you that your message could not be delivered to one or more recipients. It's attached below.

For further assistance, please send mail to postmaster.

If you do so, please include this problem report. You can delete your own text from the attached returned message.

The mail system

<ccrawfor@ozemail.com.au>: host as-av.iinet.net.au[203.0.178.180] said: 550 #5.1.0 Address rejected ccrawfor@ozemail.com.au (in reply to RCPT TO command)

Figuur 4, 5 en 6

Datum: Mon, 29 Mar 2010 09:27:49 +0200
Van: "Sarah Anssens" <sarah.anssens@ugent.be>
Aan: sarah_crosby@mcgraw-hill.com
Onderwerp: thesis

Dear sir/madam,

my name is Sarah Anssens and I am a medical student in Belgium. In order of my thesis I would like to use pictures from the chapter 22 Thoracic Aneurysms and Aortic Dissection, pages 738-749, in the book Schwartz's principles of surgery 8th edition.

Is it all right to use them?

Thanking you in advance,

Sarah Anssens

Date: Tue, 20 Apr 2010 11:24:45 +0100
From: "Crosby, Sarah" <sarah_crosby@mcgraw-hill.com>

To: "Sarah Anssens" <sarah.anssens@ugent.be>

Subject: RE: thesis

Dear Sarah,

Thank you for your email.

I would be happy to investigate this request for you, but first I require some additional information. Can you please confirm which pictures from pages 738-749 you would like to use?

Thank you and Kind Regards

Sarah Crosby
Marketing & Rights Assistant
Open University Press / CIPD Publishing / McGraw-Hill Education
McGraw-Hill House, Shoppenhangers Road,
Maidenhead, Berkshire, SL6 2QL. (U.K)
sarah_crosby@mcgraw-hill.com
www.openup.co.uk / www.openupusa.com

Date: Wed, 21 Apr 2010 17:43:40 +0200

From: "Sarah Anssens" <sarah.anssens@ugent.be>

To: "Crosby, Sarah" <sarah_crosby@mcgraw-hill.com>

Subject: RE: thesis

Dear madam,

thank you for helping me. I would like to use the following pictures:

- fig 22-26
- fig 22-27
- fig 22-28
- fig 22-29
- fig 22-32
- fig 22-36 A
- fig 22-38 A
- fig 22-40 A

Sincerely,

Sarah Anssens

Figuur 8

Datum: Tue, April 20, 2010 1:15 PM

Van: "Sarah Anssens" <sarah.anssens@ugent.be>

Aan: permissions@webmd.net

Onderwerp: thesis

Dear sir/madam,

my name is Sarah Anssens and I am a medical student in Belgium. In order of my thesis I would like to the picture handling about endoleaks (mediafile 10) in the article Abdominal Aortic Aneurysm; multimedia from Wiliam H Pearce, Violet, Charles Baldwin. Department of Surgery, Northwestern University School of Medicine. Online Oct 28, 2009.

I would like this picture as an illustration in my thesis. This thesis will be copied and placed on a CD to give to my professors.

Is it all right to use this pictures in these circumstances?

Thanking you in advance,

Sarah Anssens

Date: Fri, 23 Apr 2010 12:39:10 -0400
From: "Zika, Daniel L." <DZika@webmd.net>
To: "Sarah Anssens" <sarah.anssens@ugent.be>
Subject: RE: thesis

Dear Sarah,

Thank you for your query and interest in eMedicine. In response to your email below, eMedicine grants you permission to reprint image #10 from the eMedicine article Abdominal Aortic Aneurysm. There is no fee associated with this permission.

Such reproduction will be for the following purpose only: thesis. This permission is limited to educational and/or nonprofit, noncommercial use and does not include republishing or redistribution for any commercial or for-profit purpose.

eMedicine retains copyright for the material that you reproduce as part of this agreement. Please include the following credit line and copyright acknowledgement with your reproduction:

Image reprinted with permission from eMedicine.com, 2010. Available at:
<http://emedicine.medscape.com/article/463354-overview>.

Please feel free to contact me at any time if you have further questions or requests.

Dan Zika
Associate Editor/Permission Coordinator
eMedicine/Medscape/theheart.org
646-674-6905

