

# Screening van abdominaal aorta-aneurysma bij asymptomatische volwassenen?

## Referentie

Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Miller J, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm in asymptomatic adults. *J Vasc Surg* 2016;64:1855-68. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.05.101

## Duiding

Steffi Debecker, huisarts in opleiding, en Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

## Klinische vraag

Wat is het effect op ziektespecifieke en globale mortaliteit van screening met abdominale echografie van abdominaal aorta-aneurysma (AAA) bij 50-plussers?

## Achtergrond

De prevalentie van abdominaal aorta-aneurysma (AAA) >30 mm bij mannen ouder dan 65 jaar bedroeg 4,5% tot 6% bij de start van de belangrijkste screeningsstudies en daalde intussen tot een kleine 2% (1). Deze asymptomatische aandoening komt vaak pas tot uiting wanneer er zich een ruptuur van het aneurysma voordoet. Dergelijke ruptuur gaat gepaard met een mortaliteit van 80% (2). Omdat er een eenvoudige en betrouwbare test bestaat voor vroegtijdige detectie (echografie) en omdat een afdoende behandeling (chirurgie) beschikbaar is (2 **criteria van Wilson en Jungner** vervuld), vormt screening van AAA de laatste 20 jaar een terecht onderwerp van intensief wetenschappelijk onderzoek.

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Medline, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials en Pubmed tot april 2015
- referentielijsten van systematische reviews
- enkel Engelstalige en Franstalige artikels.

### Geselecteerde studies

- 4 gerandomiseerde gecontroleerde studies die het effect onderzochten van eenmalige AAA-screening met abdominale echografie in vergelijking met een groep zonder screening.
- 3 grote cohortstudies die het effect onderzochten van herhaalde AAA-screening met verschillende screeningsintervallen (2, 4 en 5 jaar)
- 3 observationele studies die het effect onderzochten van AAA-screening op levenskwaliteit en overdiagnose.

### Bestudeerde populatie

- asymptomatische volwassenen, hoofdzakelijk mannen, ouder dan 50 jaar.

### Uitkomstmeting

- AAA-specifieke en globale mortaliteit, AAA-ruptuur, AAA-incidentie
- angst, ingrepen als gevolg van vals-positieve resultaten, 30 dagen postoperatieve mortaliteit, chirurgische procedures, levenskwaliteit, overdiagnose/overbehandeling
- **random effects model.**

## Resultaten

- met eenmalige screening versus geen screening of gebruikelijke zorg zag men na 13 tot 15 jaar follow-up een statistisch significante daling van globale mortaliteit (RR 0,98 met 95% BI van 0,97 tot 0,9995;  $p=0,04$ ; NNS 149 met 95% BI van 77 tot 4 505; N=4 RCT's; matige kwaliteit van bewijs), AAA-gerelateerde mortaliteit (RR 0,58 met 95% BI van 0,39 tot 0,88; NNS 212 met 95% BI van 144 tot 711; N=3 RCT's; matige kwaliteit van bewijs) en AAA-rupturen (RR 0,62 met 95% BI van 0,45 tot 0,86; NNS 200 met 95% BI van 137 tot 549; N=3 RCT's; matige kwaliteit van bewijs) bij mannen, maar niet bij vrouwen (N=1 RCT)
- met eenmalige screening versus geen screening of gebruikelijke zorg zag men na 13 tot 15 jaar een verdubbeling (RR 2,15 met 95% BI van 1,89 tot 2,44) van het aantal electieve ingrepen en een halvering (RR 0,50 met 95% BI van 0,40 tot 0,63) van het aantal spoedoperaties (N=3 RCT's)
- na een follow-up van 13 tot 15 jaar was er statistisch significant minder 30 dagen-postoperatieve mortaliteit tussen screening en geen screening of gebruikelijke zorg (RR 0,46 met 95% BI van 0,34 tot 0,63) (N=2 RCT's)
- met herhaalde screening kon er na 10 jaar een statistisch significante daling van globale mortaliteit (1,53% met 95% BI van 1,21 tot 1,94%), AAA-gerelateerde mortaliteit (0,56% met 95% BI van 0,38 tot 0,83%) en AAA-rupturen (0,70% met 95% BI van 0,49 tot 0,99%) aangetoond worden (N=1 cohortstudie)
- er was geen verschil in levenskwaliteit tussen patiënten met een positief screeningsresultaat en patiënten met een negatief screeningsresultaat/geen AAA (N=3 observationele studies) of een controlegroep (N=1 RCT)
- éénmalige screening leidde tot een overdiagnose (AAA waarvoor geen electieve operatie nodig is) van 45% (95% BI van 42% tot 47%) (N=1 observationele studie).

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat screening van abdominaal aorta-aneurysma (AAA) met echografie bij asymptomatische mannen ouder dan 65 jaar leidt tot een statistisch significante daling van AAA-gerelateerde mortaliteit en ruptuur. Hierdoor kunnen onnodige AAA-gerelateerde overlijdens vermeden worden. De huidige evidentie toont geen voordeel van eenmalige screening bij vrouwen. Beperkte evidentie is beschikbaar over de voordelen van herhaalde screening en doelgerichte screening gebaseerd op risicofactoren voor AAA. Verder onderzoek zal de verschillende voordelen van AAA-screening moeten exploreren in het licht van de factoren die het risico op AAA vergroten.

## Financiering van de studie

Public Health Agency van Canada; Canadian Institutes of Health Research.

## Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten vermeld.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Deze systematische review en meta-analyse is goed opgezet met duidelijk geformuleerde relevante onderzoeksvragen, goed gedefinieerde inclusiecriteria en een uitgebreide zoektocht in de literatuur. De selectie van de studies en de extractie van de gegevens gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. Een minpunt is wel dat men zich beperkte tot Franstalige en Engelstalige publicaties. Enkel voor de vraag naar het effect van eenmalige screening versus geen screening kon men meta-analyses met 4 RCT's uitvoeren. De onderzoekers gebruikten de **Cochrane's Risk of Bias tool** om de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde RCT's te bepalen. Behalve **allocation bias** en andere vormen van bias (zoals verschil in basiskarakteristieken, **contaminatie**) was er vaak een belangrijke statistische heterogeniteit, waarschijnlijk door verschillen in procedure van rekrutering, studiegrootte, studiepopulatie, duur van follow-up. De resultaten worden niet met een **forest plot** weergegeven. De

antwoorden op de vragen in verband met het effect van herhaald screenen en het effect van screening op levenskwaliteit zijn louter gebaseerd op observationeel onderzoek.

### Resultaten in perspectief

Wanneer men in de literatuur een antwoord tracht te vinden op de vraag of screening van abdominaal aorta-aneurysma (AAA) met abdominale echografie nuttig is, komt men altijd uit bij de 4 grote RCT's die ook het meeste hebben bijgedragen aan de resultaten van de huidige systematische review. Het gaat om de Multicenter Aneurysm Screening Study (MASS) (3,4) en de Chichester-studie (5) uit het Verenigd Koninkrijk (de enige die ook vrouwen includeerde), de Viborg-studie (6) uit Denemarken en een West-Australische screeningsstudie (7). De kortetermijnresultaten van deze 4 RCT's werden in 2007 gepoold in een systematische review (8,9). Men kon enkel na 2 tot 5 jaar opvolging een statistisch significante daling van de AAA-specifieke mortaliteit bij mannen aantonen (OR 0,60 met 95% BI van 0,47 tot 0,78). In 2009 stelde men na 13 jaar follow-up in de MASS-studie een statistisch significante daling van de AAA-gerelateerde (HR 0,52 met 95% BI van 0,43 tot 0,63) en de globale (HR 0,97 met 95% BI van 0,95 tot 1,00) mortaliteit vast (10,11). In 2011 verschenen de langetermijnresultaten van de Viborg-studie. Ook hier zag men na 13 jaar een daling van AAA-gerelateerde (HR 0,34 met 95% BI van 0,20 tot 0,57) maar niet van globale (HR 0,98 met 95% BI van 0,93 tot 1,03) mortaliteit (12,13). De Chichester-studie kon na 15 jaar zelfs geen AAA-specifieke mortaliteitsdaling aantonen (HR 0,89 met 95% BI van 0,60 tot 1,32) (14). De West-Australische screeningsstudie publiceerde pas onlangs een langetermijnanalyse na 12,8 jaar follow-up (15). Alhoewel in de interventiegroep van deze studie significant meer operaties gebeurden (536 versus 414,  $p < 0,001$ ) en zich minder rupturen van AAA voordeden (72 versus 99,  $p = 0,04$ ) was ook hier de winst in AAA-gerelateerde mortaliteit statistisch niet significant (RR 0,91 met 95% BI van 0,68 tot 1,21). Logischerwijze komen de resultaten van de huidige meta-analyse overeen met deze van de geïncludeerde RCT's: op korte termijn is een vermindering van AAA-gerelateerde mortaliteit goed onderbouwd, terwijl er op langere termijn onduidelijkheid blijft bestaan. Misschien verminderden volgende elementen het langetermijneffect van systematische AAA-screening: een dalende prevalentie van abdominaal aorta-aneurysma (AAA)  $> 30$  mm bij mannen ouder dan 65 jaar (van 4,5% tot 6% bij de start van de belangrijkste screeningsstudies tot een kleine 2% nu (1)), waarschijnlijk als gevolg van een betere behandeling van hypertensie en een verminderd rookgedrag (16,17), een toename van opportunistische screening in de Westerse landen waarschijnlijk als gevolg van een grotere bewustwording in de eerste lijn en ten slotte een beperkte respons op bevolkingsonderzoek. Ook belangrijk is het feit dat het risico op AAA voor elke individuele oudere man door de huisarts perfect in kaart gebracht kan worden (GMD) waardoor case-finding aan belang wint. Over de invloed van het initiële risico op AAA op de winst van screening naar AAA bestaat momenteel echter nog weinig onderzoek. Enkel de Viborg-studie rapporteerde na 13 jaar follow-up een statistisch significant voordeel voor screening bij zowel hoog- als laagrisicopatiënten (12). Het betreft hier echter een subgroepanalyse met onvoldoende power waardoor verder specifiek onderzoek noodzakelijk is.

### Besluit van Minerva

Uit deze studie kunnen we besluiten dat een eenmalige screening van abdominaal aorta-aneurysma (AAA) met abdominale echografie bij asymptomatische mannen boven de 65 jaar de AAA-specifieke mortaliteit vermindert, zowel op korte als op lange termijn. Dergelijke winst kon bij vrouwen niet aangetoond worden. Ook het effect van herhaalde screening is weinig onderbouwd en moet, net zoals de invloed van het risico van AAA op het resultaat van screening, verder onderzocht worden.

### Voor de praktijk

Op dit moment is er suggestief bewijs dat mannen van 65 jaar eenmalig moeten worden gescreend voor abdominaal aorta-aneurysma. Wat de rest van de bevolking betreft, moet screening gericht zijn op risicogroepen (een atherosclerotische aandoening van de onderste ledematen of de carotiden, hypertensie, rokers, familiale voorgeschiedenis van een aneurysma) (1). Dit laatste kan momenteel nog niet onderbouwd worden maar door de dalende incidentie van AAA in de Westerse wereld en de problemen eigen aan een gegeneraliseerd screeningsprogramma is het gericht verrichten van een

abdominale echografie een interessante denkpiste voor verder onderzoek. Hierbij moet ook voldoende aandacht zijn voor de centrale rol van de huisarts in de bepaling van het risicoprofiel van de patiënt en het uitvoeren van het klinisch onderzoek (palpatie heeft een sensitiviteit van 76% voor een AAA  $\geq$  5 cm en een specificiteit van 75-100% (18-20)).

## Referenties

1. Aorta-aneurysma en dissectie. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 16/12/2013. Laatste contextuele review: 16/12/2013.
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Endovascular repair for abdominal aortic aneurysm. *Environmental scan* 2010;9:1-6. Available at: <https://www.cadth.ca/endovascular-repair-abdominal-aortic-aneurysm> (geraadpleegd april 2017).
3. Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, et al; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1531-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11522-4
4. Bruyninckx R. Screening van abdominale aneurysma. *Minerva* 2003;2(10):165-8.
5. Scott R, Wilson N, Ashton H, Kay D. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomized controlled study. *Br J Surg* 1995;82:1066-70. DOI: 10.1002/bjs.1800820821
6. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Preliminary ten year results from a randomised single centre mass screening trial for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:608-14. DOI: 10.1016/j.ejvs.2006.06.008
7. Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM, et al. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *BMJ* 2004;329:1259. DOI: 10.1136/bmj.38272.478438.55
8. Cosford PA, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002945.pub2
9. Chevalier P. Screening van abdominale aorta aneurysmata. *Minerva* 2007;6(7):118.
10. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Scott RA; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10 year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. *BMJ* 2009;338:b2307. DOI: 10.1136/bmj.b2307
11. Chevalier P. Screening van abdominaal aneurysma. *Minerva* 2010;9(2):22.
12. Lindholt JS, Sorensen J, Sogaard R, Henneberg EW. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *Br J Surg* 2010;97:826-34. DOI: 10.1002/bjs.7001
13. Chevalier P. Is screening van abdominaal aneurysma nuttig op lange termijn? *Minerva* bondig 28/02/2011.
14. Ashton HA, Gao L, Kim LG, et al. Fifteen-year follow-up of a randomized clinical trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2007;94:696-701. DOI: 10.1002/bjs.5780
15. McCaul KA, Lawrence-Brown M, Dickinson JA, Norman PE. Long-term outcomes of the Western Australian trial of screening for abdominal aortic aneurysms: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:1761-7. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.6633
16. Sampson UK, Norman PE, Fowkes FG, et al. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Glob Heart* 2014;9:159-70. DOI: 10.1016/j.ghheart.2013.12.009
17. Darwood R, Earnshaw JJ, Turton G, et al. Twenty-year review of abdominal aortic aneurysm screening in men in the county of Gloucestershire, United Kingdom. *J Vasc Surg* 2012;56:8-13. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.12.069
18. Bruyninckx R. Heeft deze patiënt een aneurysma van de abdominale aorta? *Minerva* 2000;29(9):424-5.
19. Pysklywec M, Evans MF. Diagnosing abdominal aortic aneurysm. How good is the physical examination? *Can Fam Physician* 1999;45:2069-70.
20. Lynch RM. Accuracy of abdominal examination in the diagnosis of non-ruptured abdominal aortic aneurysm. *Accid Emerg Nurs* 2004;12:99-107. DOI: 10.1016/j.aen.2003.09.005