

RAPPORT

2020

FULLSTENDIG METODEVURDERING

Abdominalt aortaaneurisme (AAA) screening av menn i alder 65 år

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Abdominalt aortaaneurisme (AAA) screening av menn i alder 65 år

English title Abdominal aorta aneurysm (AAA) screening of men aged 65

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Katrine B. Frønsdal, prosjektleder, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*
Sverker Svensjö, *overlege, Falu lasarett og forsker, Uppsala universitet*
Espen Movik, *helseøkonom, Folkehelseinstituttet*
Arna Desser, *helseøkonom, Folkehelseinstituttet*
Geir Smedslund, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*

ISBN 978-82-8406-104-7

Prosjektnummer ID2018_030

Publikasjonstype Metodevurdering – Health Technology Assessment (HTA)

Antall sider 57 (71 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum RHF

Emneord(MeSH) Aortic Aneurysm; Abdominal; Mass Screening; Technology Assessment, Biomedical; Systematic Review

Sitering Frønsdal KB, Svensjö S, Movik E, Desser A, Smedslund G. Abdominalt aortaaneurisme (AAA) screening av menn i alder 65 år. [Abdominal aorta aneurysm (AAA) screening of men aged 65] Rapport – 2020. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020.

Innhold

INNHold	2
HOVEDBUdSKAP	4
SAMMENDRAG	5
KEY MESSAGES	10
EXECUTIVE SUMMARY	11
FORORD	16
FORKORTELSER	18
INNLEDNING	19
Abdominalt aortaaneurisme	19
Forekomst av abdominalt aortaaneurisme og rupturer	19
AAA-screening og behandling	20
AAA-screening i Norge	21
AAA-screening i Sverige	21
KLINISK EFFEKT	23
Metode	23
Inklusjonskriterier	23
Litteratursøk	23
Artikkelutvelging, kvalitetsvurdering og dataekstraksjon	24
Resultater	24
Resultat av litteratursøket	24
Effekter av AAA-screening	26
HELSEØKONOMISK EVALUERING	30
Metode	30
Generelt	30
Resultater	35
DISKUSJON	38
Klinisk effekt	38
Helseøkonomi	43
Organisering	45
Etikk	46
Prioriteringskriteriene	47

KONKLUSJON	48
REFERANSER	49
VEDLEGG 1	58
Søkestrategier og logg	58
Ekskluderte studier	61
Kvalitetsvurdering av inkludert litteratur	64
Liste over pågående studier	64
VEDLEGG 2	66
Parametre brukt i den helseøkonomiske vurderingen	66

Hovedbudskap

Et abdominalt aortaaneurisme (AAA) er en svekkelse i åreveggen av bukdelen av hovedpulsåren som resulterer i en unormal utposning. Dersom AAA sprekker (ruptur), er tilstanden livstruende og krever akutt operasjon. Omtrent 1 % av alle dødsfall blant menn over 65 år skyldes AAA-ruptur i Norge. Ved AAA-ruptur er dødeligheten omtrent 75 % og halvparten dør før de rekker frem til sykehus. Jo større et AAA er, jo større er risikoen for ruptur. Det er til dels store variasjoner i AAA-prevalens mellom ulike land, men den ligger ca. mellom 1,5 og 3 % blant menn. I Norge antas den å være på ca. 2,5 % blant menn. Hos kvinner er forekomsten mellom en sjettedel og en fjerdedel av forekomsten hos menn. Screening for AAA har som mål å identifisere individer med høy risiko for AAA-ruptur. De som får påvist slik AAA, vanligvis ved bruk av ultralyd, får tilbud om en preventiv (elektiv) operasjon for å redusere risikoen for ruptur. I Norge er antall operasjoner (akutte og elektive) ca. 700-800 per år.

I noen europeiske land, deriblant Sverige, har man ansett AAA-screening av menn i alder 65 år som et gunstig tiltak i helsetjenesten og derfor iverksatt screeningprogrammer. Mens i andre land, som i Norge, er AAA-screening fortsatt ikke systematisk implementert.

I denne metodevurderingen har vi vurdert klinisk effekt av å AAA-screene alle 65-årige menn i Norge ved å oppdatere en tidligere rapport fra Folkehelseinstituttet og gjort en helseøkonomisk analyse ved å tilpasse til norske forhold en eksisterende Markov-modell utviklet for Sverige.

Våre funn er følgende:

- AAA-screening hos menn i alder 65 år kan halvere dødeligheten forårsaket av aneurismer både på kort og lang sikt.
- Det er ingen signifikant reduksjon i totaldødelighet på kort sikt, men på lang sikt kan AAA-screening redusere totaldødeligheten.
- Antall preventive operasjoner øker med 2-3 ganger, mens antall akuttoperasjoner halveres som følge av AAA-screening.
- Den helseøkonomiske analysen resulterte i en kostnad per vunnet leveår på ca. 154 000 norske kroner (ICER) og viser at AAA-screening kan føre til 62 unngåtte AAA-relaterte dødsfall per år.
- Budsjettvirkningen anslås til å være på rundt 20 millioner norske kroner per kohort (ca. 28 000 menn) per år.

Tittel:

Abdominalt aortaaneurisme (AAA) screening av menn i alder 65 år

Publikasjonstype:

Metodevurdering
En metodevurdering er resultatet av å
- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført metodevurderingen på oppdrag fra Bestillerforum RHF

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet november 2019

Ekstern fagfelle:

Eline Aas (UiO)

Sammendrag

Innledning

Et abdominalt aortaaneurisme (AAA) er en utvidelse av bukdelen av hovedpulsåren med minst 50 % økt diameter tilsvarende en diameter på minst 30 mm eller mer. Der som AAA sprekker (rupturer), er tilstanden livstruende og krever akutt operasjon. Jo større et AAA er, jo større er risikoen for ruptur. Ruptur av AAA er årsak til 1–2 % av dødsfallene i den vestlige verden. Omtrent 1 % av alle dødsfall blant menn over 65 år skyldes AAA-ruptur i Norge. Ved AAA-ruptur er dødeligheten omtrent 75 % og halvparten dør før de rekker frem til sykehus. Blant dem som rekker frem til sykehus dør 30–50 %. Høy alder, mannlig kjønn, røyking, hypertensjon, hjerte- og karsykdom og familiehistorie med AAA er faktorer assosiert med økt risiko for utvikling av AAA. Det er til dels store variasjoner i AAA-prevalens mellom ulike land, men den ligger ca. mellom 1,5 og 3 % blant menn. I Norge antas den å være på ca. 2,5 % blant menn basert på data fra Norsk karkirurgisk register (NORKAR). I Oslo er prevalensen 2,6–2,7 % (1). Hos kvinner er forekomsten mellom en sjettedel og en fjerdedel av forekomsten hos menn.

I noen europeiske land, deriblant Sverige, har man ansett AAA-screening som et gunstig tiltak i helsetjenesten og derfor iverksatt screeningprogrammer. Sverige innførte AAA-screening i 2006, og har siden 2015 hatt nasjonal dekning (alle län). Mens i andre land, som i Norge, er AAA-screening fortsatt ikke systematisk implementert. De som får påvist høy-risiko AAA, vanligvis ved bruk av ultralyd, blir tilbudt en preventiv operasjon for å redusere risikoen for ruptur. Operasjonen foregår enten ved åpen operasjon eller ved innvendig armering av åren (behandling med stentgraft).

I Sverige har AAA-screening av menn bidratt til å oppdage 6 000 AAAer så langt, hvorav 1 500 er operert, og at screeningen redder ca. 100 menn per år fra å dø. Antall som må screenes (NNS) og antall som må opereres (NNO) for å forhindre 1 prematurt dødsfall er henholdsvis 677 og 1,5. Tiltaket regnes som kostnadseffektivt i Sverige med en gevinst på 577 kvalitets-justerte leveår (QALYs) og inkrementell kostnadseffektivitetsratio (ICER) = 7 770 EURO per QALY (beregnet for året 2014).

Per i dag finnes det nasjonale AAA-screening program i Sverige, Tyskland, Storbritannia og USA. I USA, via US SAAAVE programmet blant dem som er dekket av Medicare, får menn ≥ 65 år som røyker tilbud om ultralyd. Etter det vi vet vurderes nasjonal AAA-screening innført i Canada og AAA-screening er igangsatt i flere europeiske land, deriblant Danmark, Nederland, Spania og Estland. Videre anbefaler nyere internasjonale retningslinjer fra ESVS (European Society of Vascular Surgery), SVS (Society of Vascular

Surgery) og engelske NICE (National Institute of Health and Clinical Care Excellence) at det innføres screening for menn i alder 65 år (2-4).

Metode

Vi gjorde litteratursøk i til sammen ni databaser etter pågående og fullførte systematiske oversikter, metodevurderinger og randomiserte kontrollerte studier. Siden vi allerede kjente til en systematisk oversikt av Ali et al. fra 2016 med litteratursøk datert april 2015 (5), avgrenset vi vårt søk til artikler publisert fra 2015 og fremover. For vurdering av klinisk effekt valgte vi å oppdatere funnene i Folkehelseinstituttets notat fra september 2018 (6) ved å formidle den nyeste identifiserte systematiske oversikten av høy kvalitet. Dersom vi ikke hadde funnet en tilstrekkelig oppdatert systematisk oversikt av høy nok metodisk kvalitet, hadde vi sett nærmere på eventuelle randomiserte kontrollerte studier med resultater publisert etter 2015. Søkestrategiene tok utgangspunkt i følgende PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome): P = alle menn i alder 65 år; I = populasjonsbasert systematisk screening (med ultralyd) for abdominalt aortaaneurisme (AAA); C = ikke-populasjonsbasert AAA-screening / ingen screening; O = AAA-relatert dødelighet; generell dødelighet (totaldødelighet); AAA-ruptur; AAA-operasjoner (akutte og elektive); 30-dagers dødelighet pga. AAA-operasjon; livskvalitet. Strategiene var bygget opp av emneord og tekstord for abdominalt aortaaneurisme kombinert med (AND) emneord og tekstord for screening samt, i noen av databasene, filter for studiedesign.

Den helseøkonomiske analysen ble utført ved å tilpasse en eksisterende Markov-modell utviklet i Sverige. Modellens effektdata er hentet fra Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS)-studien (7), mens data for epidemiologi og kostnader i all hovedsak er hentet fra Norge.

Resultat

Litteratursøket resulterte i 556 treff etter fjerning av dubletter. Utvelgelse av artikler på bakgrunn av relevans (PICO), publikasjonstype (systematisk oversikt) og publikasjonsdato (den nyeste) resulterte i inklusjon av én systematisk oversikt fra 2018 som vi vurderte til å være av høy kvalitet (8). I denne oversikten hadde forfatterne sammen slått fire RCTer i metaanalyser med til sammen 125 576 deltakere for å vurdere effekten av å screene menn i alderen 64 til 83 år for abdominalt aortaaneurisme (AAA).

Resultatene fra metaanalysene viste signifikant redusert AAA-relatert dødelighet som følge av screeningen, både ved korttidsoppfølging (3-5 år) og langtidsoppfølging (13-15 år). Ved 3-5 års oppfølging var RR 0,57 (95 % KI 0,44 til 0,72) og etter 13-15 år var RR 0,66 (95 % KI 0,47 til 0,93). Tiltro til effektestimaterne var moderat ifølge GRADE-vurderingen. Generell (total) dødelighet var ikke statistisk signifikant redusert på kort sikt, men signifikant redusert på lang sikt. Etter 3-5 års oppfølging var RR 0,94 (95 % KI 0,88 til 1,02), mens RR var 0,987 (95 % KI 0,975 til 0,999) etter 13-15 år. Tiltro til disse effektestimaterne var henholdsvis lav og moderat ifølge GRADE-vurderingen.

Videre medførte AAA-screening til 48 % reduksjon av AAA-rupturer etter 3-5 år og 35 % reduksjon etter 13-15 års oppfølging. Etter 3-5 år var RR 0,52 (95 % KI 0,35 til 0,79) og ved 13-15 års oppfølging var RR 0,65 (95 % KI 0,51 til 0,82). Tiltro til effektestimaterne var moderat ifølge GRADE-vurderingen.

Derimot var antall AAA-operasjoner (akutte og elektive) fordoblet etter 3-5 år, mens antallet hadde økt med 35 % ved 13-15 års oppfølging. RR var henholdsvis 2,16 (95 % KI 1,33 til 1,65) etter 3-5 års oppfølging og 1,35 (95 % KI 1,17 til 1,57) etter 13-15 år. Det var markant økning i antall elektive AAA-operasjoner (mer enn 3 ganger flere etter 3-5 år og nesten dobbelt så mange etter 13-15 år). RR var 3,25 (95 % KI 2,13 til 4,96) etter 3-5 års oppfølging, mens etter 13-15 års oppfølging var RR 1,83 (95 % KI 1,29 til 2,59). Antall akuttoperasjoner ble halvert som følge av AAA-screening. RR var 0,50 (95 % KI 0,29 til 0,86) etter 3-5 år, mens RR var 0,52 (95 % KI 0,42 til 0,63) etter 13-15 års oppfølging. Tiltro til effektestimaterne knyttet til AAA-operasjoner var moderat ifølge GRADE-vurderingen.

Tretti-dagers postoperativ dødelighet grunnet AAA-operasjoner ved begge oppfølgingsperiodene var signifikant redusert hos de screenede deltakerne. Reduksjonen var ca. 70 % etter 3-5 år og 45 % etter 13-15 års oppfølging. RR var 0,31 (95 % KI 0,20 til 0,48) og etter 3-5 års oppfølging, mens etter 13-15 år var RR 0,55 (95 % KI 0,39 til 0,80). Tiltro til estimatene ifølge GRADE-vurderingen var moderat.

Den helseøkonomiske analysen viste en kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår på ca. 154 000 norske kroner dersom AAA-screening blir implementert og når en stabil fase. For en populasjon på 28 000 menn vil man kunne forvente 62 netto færre AAA-relaterte dødsfall. Budsjettvirkningen anslås til å være på mellom 15-20 millioner norske kroner per år knyttet til screening. I tillegg vil man etter hvert kunne påregne et par millioner kroner per kohort per år knyttet til økt oppfølging og behandling.

Diskusjon

Den formidlede systematiske oversikten om klinisk effekt rapporterte ingen effekt av AAA-screening med hensyn til livskvalitet (8). I en nyere narrativ oversikt, rapporterte forfatterne at livskvaliteten (for eks. knyttet til bekymring) var lavere hos menn som hadde fått påvist AAA sammenlignet med menn uten diagnose eller populasjonen generelt, og at den selvopplevde helsetilstanden ble dårligere over tid (9). Men etter at disse deltakerne var operert, var livskvaliteten gjenopprettet til nivået den var på før de ble screenet. Dokumentasjonsgrunnlaget er dog usikkert fordi studiene som har sett på livskvalitet er for heterogene for å kunne trekke noe endelig konklusjon.

Tilstrekkelig deltakelse er sentralt for at et screeningprogram skal ha ønsket effekt. Flertallet av de som ble invitert til screening for abdominalt aortaaneurisme velger å delta (75–85 % av de inviterte menn i Sverige). Studier fra Sverige og internasjonalt viser at det hovedsakelig er sosioøkonomiske faktorer som lav inntekt, lavt utdanningsnivå og hvorvidt mennene er enslige som har vært årsak til lavere deltakelse. I Sverige har det også vært lavere deltakelse blant nyankomne innvandrere. Avstanden til stedet der man skal ta ultralyd har i noen studier vært knyttet til nivå av screeningdeltakelse,

mens andre studier ikke har funnet noe kobling, og det ser ikke ut til at kostnader for pasienten påvirker valg om deltakelse.

Det finnes en rekke risikofaktorer for AAA, som for eksempel røyking (står for 75 % av aneurismene ≥ 40 mm), cerebrovaskulære sykdommer, familiehistorikk med AAA og fedme. Man burde derfor vurdere disse i forhold til hvilke klinisk fordelaktige effekter AAA-screening vil kunne gi, spesielt siden det dreier om eldre, hvor risiko for komorbiditet er større.

Sensitivitetsanalyser viser at den helseøkonomiske modellens resultater synes å være robuste med tanke på variasjon i de mest sentrale parameterne. Noe usikkerhet knyttet til sekundære parametere som f. eks. deltakelsesrate og reisekostnader, kvinneandel i underlagsmateriale, mulighet for overdiagnostikk og stabiliseringstid («steady state») vil muligens kunne påvirke resultatene fra modellen, men det er lite sannsynlig at det vil endre konklusjonene.

Studier fra Storbritannia og Sverige viser at det tar 10 år før man kan forvente maksimal effekt av AAA-screeningprogrammer med hensyn til unngåtte dødsfall (10, 11). Dette tilsier at man ikke kan forvente å oppnå resultatene som er presentert her før den tid har gått, men at man gradvis vil nærme seg dette nivået i løpet av perioden fram til 2030. Den probabilistiske og deterministiske sensitivitetsanalysen viser at modellen er relativt robust med tanke på fremtidige endringer i modellparameterne.

Resultatene av vår helseøkonomiske analyse viser at kostnad per vunnet leveår er vesentlig høyere enn i Sverige som var basert på samme modell. Dette kan forklares med forskjell i svensk og norsk kostnadsnivå i helsesektoren.

I Storbritannia, USA og Australia har prevalensen av AAA vært synkende og man tror dette kan være forårsaket av at færre røyker. Røyking øker nemlig vekstraten av aneurismene og dobler risikoen for ruptur. Når insidensen synker, minsker også den absolute nytten av AAA-screening. Allikevel er tiltaket vurdert som kostnadseffektivt i Storbritannia helt ned til en prevalens på 0,35 %, fordi ubehandlet AAA er så dødelig (11). I andre land derimot, er prevalensen økende, som for eksempel i Østerrike, Ungarn, Romania og Danmark. I Sverige er den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (ICER) estimert til å være 7 770 EURO per QALY. Sensitivitetsanalyser viser at AAA-screening forblir kostnadseffektivt ned til prevalens på 0,5 % (10).

Konklusjon

Forskning viser at AAA-screening av alle menn i alder 65 år kan være gunstig, da AAA-relatert dødelighet reduseres med ca. 50 % både på kort og lang sikt. Forskningsdokumentasjonen viser at AAA-screening kan redusere totaldødelighet på kort sikt, men effekten er ikke statistisk signifikant. Effekten er derimot signifikant på lang sikt. Som følge av AAA-screening reduseres antall akutte operasjoner, mens antall elektive (preventive) operasjoner øker.

Den helseøkonomiske analysen indikerer at kostnader per vunnet kvalitetsjusterte leveår over tid vil være på ca. 154 000 NOK (ICER), dersom man velger å innføre AAA-screening av 65-år gamle menn. For hver kohort som screenes per år (ca. 28 000 menn), vil man kunne forhindre 62 AAA-relaterte dødsfall og det vil koste i størrelsesorden 20 millioner NOK.

Key messages

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a weakening of the aortic wall resulting in an abnormal dilatation of the abdominal aortic artery. AAAs bears the risk of rupture, which is a dramatic emergency condition with a high risk of death. In Norway, about 1% of all deaths among men older than 65 years are caused by AAA rupture. The mortality rate due to AAA rupture is approximately 75%, with about half of the deaths occurring before the patient reaches the hospital. The larger the AAA, the higher is the risk of rupture. Prevalence of AAA among men varies across countries from approx. 1.5-3%. In Norway, it is estimated to be around 2.5%. Prevalence among women is one-sixth to one-fourth of that among men. Screening programs for AAA can help to identify patients with a high risk of AAA rupture. Those identified as suitable for repair, usually by ultrasound scan, are offered preventive (elective) surgery to reduce their individual risk of rupture. In Norway, the number of operations (urgent and elective) is approximately 700-800 per year.

AAA screening is considered a potentially beneficial healthcare intervention in several European countries. These countries have therefore introduced AAA screening programs into their public health service. Other countries, including Norway, currently have no systematic nationwide screening program.

In this health technology assessment (HTA) we have assessed the clinical effectiveness of screening all 65-years old men for AAA in Norway by updating an earlier HTA report from the Norwegian Institute of Public Health. We have performed a health economic analysis by adapting into Norwegian setting an existing Markov model elaborated for Sweden. Main conclusions are:

- AAA screening is likely to have a beneficial effect in men aged 65, as available evidence shows that AAA-related mortality can be reduced by half in both the short- and long-term.
- Evidence shows a non-significant reduction in overall mortality in the short term, however in the long-term AAA-screening may decrease overall mortality.
- Number of preventive operations increases by 2-3 fold, while number of urgent operations is reduced by half due to AAA-screening.
- The health economic analysis resulted in costs per gained life-year of about 154,000 NOK (ICER), and shows that AAA screening will lead to 62 avoided AAA related deaths per year.
- Budget impact is estimated to be around 20 million NOK per cohort (approx. 28,000 men) per year.

Executive summary

Introduction

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a dilatation of the abdominal aortic artery, with a diameter enlarged by at least 50%, corresponding to a diameter of at least 30mm. AAAs bear the risk of rupture, which is a dramatic emergency condition with a high risk of death, and requires urgent surgery. The larger the AAA, the higher is the risk of rupture. AAA ruptures cause 1-2% of all deaths in the Western world. In Norway, approximately 1% of all deaths among men aged 65 and above result from AAA. The mortality rate due to AAA rupture is approximately 75%. About half of the patients die before reaching the hospital, while the death rate is 30-50% among those who reach the hospital. High age, male gender, smoking, hypertension, cardiovascular disease, and family history of AAA are factors associated with increased risk of developing AAA. Prevalence of AAA among men varies across countries from approximately 1.5-3%. In Norway, it is estimated to be around 2.5 % among men based on data from the Norwegian Vascular Surgery Registry (NORKAR). In Oslo, prevalence is 2.6-2.7% (1). Prevalence among women is one-sixth to one-fourth of that among men. Although AAA prevalence has been increasing in some countries, others have experienced declining rates.

Several European countries consider AAA screening to be a potentially beneficial healthcare intervention, and have introduced AAA screening programs in their public health services. Other countries, including Norway, currently have no systematic nationwide screening program. Individuals identified as having a high risk of AAA, usually through ultrasound examination, receive a recommendation of preventive surgery or so-called elective repair to reduce the risk of rupture. The repair can be performed using open or endovascular surgery (stent graft).

In Sweden, the national AAA screening program has, to date, identified 6,000 AAAs in men, of which 1,500 have had elective repair. The program saves approximately 100 men annually. Number needed to screen (NNS) and number needed to operate (NNO) to prevent 1 premature death are, respectively, 677 and 1.5. Screening is considered to be cost-effective in Sweden, with a gain of 577 quality-adjusted life years (QALY) and an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of 7,700 EURO per QALY (estimated for the year 2014).

Currently, Sweden, Germany, United Kingdom and the United States have national screening programs. Among individuals covered through Medicare in the United States, men, aged ≥ 65 , who smoke, are offered an ultrasound examination. To our knowledge, Canada is considering implementation of a national AAA-screening program, and AAA

screening has been initiated in several European countries including Denmark, the Netherlands, Spain and Estonia. Moreover, European and American guidelines recommend population AAA screening of men aged 65 (2-4).

Methods

We performed a literature search for ongoing and completed systematic reviews, HTAs and RCTs in nine databases. As we already knew about the systematic review by Ali et al. from 2016, for which the literature search was conducted in April 2015 (5), we limited our search to publications from 2015 and onwards. In assessing clinical effectiveness, we chose to update findings from an earlier report from the Norwegian Institute of Public Health on the same topic (6) by communicating results from the most recent systematic review identified and assessed to be of high methodological quality.

If we had not found a sufficiently updated systematic review of high quality, we planned to search for RCTs with results published after 2015. The search strategies were based on the following PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome): P = all men aged 65 years; I = population based systematic screening (with ultrasound) for abdominal aorta aneurysm (AAA); C = non-population based AAA screening/ no screening; O = AAA related mortality; overall (general or total) mortality; AAA rupture; AAA operations (urgent and elective); 30-days mortality due to AAA operation; quality of life. The strategies included topic and text terms for AAA combined with (AND) topic and text terms for screening. A filter for study design was also included for relevant databases.

To conduct a health economic analysis, we adapted an existing Swedish Markov model to reflect the Norwegian setting. The model used effect data from the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) study (7), while epidemiologic information and costs were collected from Norwegian data sources.

Results

The literature search yielded 556 hits after removing duplicates. Selection of publications based on relevance (PICO), type of publication (systematic review) and publication date (the most recent) resulted in the inclusion of one systematic review from 2018 assessed to be of high quality (8). Ali et al. included four RCTs in meta-analyses with, in total, 125,576 participants to assess the effect of screening men, aged 64-83, for AAA.

Results from meta-analyses showed significantly reduced AAA-related mortality in screened men both at short-term follow-up (3-5 years), and long-term follow-up (13-15 years). At short-term follow-up RR was 0.57 (95% CI 0.44 to 0.72), while at long-term follow-up RR was 0.66 (95% CI 0.47 to 0.93). Confidence in these estimates was moderate according to the GRADE assessment. For overall mortality, there was non-significant reduction in the short-term, and a significant reduction in the long-term. After 3-5 years RR was 0.94 (95% CI 0.88 to 1.02), while RR was 0.987 (95% CI 0.975 to 0.999) after 13-15 years. Confidence in these two estimates was respectively low and moderate according to the GRADE assessment.

Moreover, AAA screening led to a 48% decline in AAA ruptures after 3-5 years and a 35% decline after 13-15 years. After 3-5 years RR was 0.52 (95% CI 0.35 to 0.79), while RR was 0.65 (95% CI 0.51 to 0.82) after 13-15 years. Confidence in these estimates was moderate according to the GRADE assessment.

The number of AAA operations (urgent and elective) had doubled after 3-5 years, and had increased by 35% after 13-15 years. RR was 2.16 (95% CI 1.33 to 1.65) after 3-5 years follow-up and 1.35 (95% CI 1.17 to 1.57) after 13-15 years. There was a marked increase in the number of elective AAA operations (more than tripled after 3-5 years and almost doubled after 13-15 years). RR was 3.25 (95% CI 2.13 to 4.96) after 3-5 years follow-up, whereas RR was 1.83 (95% CI 1.29 to 2.59). The number of urgent operations decreased by half as a result of AAA screening. RR was 0.50 (95% CI 0.29 to 0.86) after 3-5 years, while RR was 0.52 (95% CI 0.42 to 0.63) after 13-15 years follow-up. Confidence in these estimates was moderate according to the GRADE assessment.

Thirty-day postoperative mortality due to AAA operation at both follow-up periods decreased significantly among the screened participants. The reduction was approximately 70% after 3-5 years and 45% after 13-15 years follow-up. RR was 0.31 (95% CI 0.20 to 0.48) after 3-5 years, while after 13-15 years RR was 0.55 (95% CI 0.39 to 0.80). According to the GRADE assessments done by Ali et al., the confidence in these estimates was moderate.

The health economic analysis estimated a cost per quality adjusted life-year gained of approximately 154,000 NOK, if AAA screening is implemented and reaches a stable phase. For a population of 28,000 men, AAA screening will contribute to 62 fewer AAA-related deaths. The estimated budget impact related to screening is between 15 and 20 million NOK per year. Approximately two million kroners per cohort in additional expenses, related to increased follow-up and treatment, are anticipated over time.

Discussion

The systematic review by Ali et al. on clinical effectiveness did not report any outcomes related to quality of life (8). In a more recent narrative review, the authors reported that quality of life, e.g., related to anxiety, was lower in men who had been diagnosed with AAA than in men without a diagnosis or among the general population, and that the diagnosed men felt their health had worsened over time (9). However, after surgery their quality of life returned to its pre-screening level. This evidence is nevertheless uncertain because the studies that have assessed quality of life are too heterogeneous to draw definite conclusions.

Sufficient participation is essential for obtaining the desired effect of a screening program. The majority of those invited to AAA screening choose to participate (75 – 85% of the invited men in Sweden). Swedish and international studies indicate that socioeconomic factors such as low income, low level of education, and single marital status are the main causes of lower participation. In Sweden, participation is also lower among newly arrived immigrants. While some studies may indicate an association between the

location of the screening center and the level of participation, other studies have not found any association, and it does not seem that costs for patients affect their choice to participate or not.

A number of risk factors are associated with AAA, e.g., smoking (accounts for 75% of aneurysms $\geq 40\text{mm}$), cerebrovascular diseases, family history with AAA and obesity. These factors should therefore be taken into account when considering the beneficial effects AAA screening may provide, especially since we are dealing with older individuals, where risks of comorbidity are higher.

Sensitivity analyses indicate that our results using the health economic model are quite robust when it comes to potential variations in the most central parameters. Uncertainty involving less important parameters, e.g. participation rate and travel cost, proportion of women in the underlying data, possibility of over-diagnosis, and stabilization time (“steady state”), could influence model results but are unlikely to change the conclusions.

Studies from United Kingdom and Sweden report that it takes 10 years to obtain the maximum effect of AAA screening programs for avoided deaths (10, 11). This means that one cannot expect to achieve the full results presented in our report until 10 years after screening has been introduced, but that the effect will gradually approach this level during the 10-year period. The probabilistic and deterministic sensitivity analyses show that the model is relatively robust when it comes to potential future changes in the model parameters.

The results from our health economic analysis show that cost per life-year gained is substantially higher when compared to Sweden, despite relying on the same model. This may reflect differences in healthcare sector costs in the two countries.

In the United Kingdom, USA and Australia, AAA prevalence has been declining; a trend generally attributed to lower rates of smoking, as smoking increases the growth rate of aneurysms and doubles the risk of rupture. Lower AAA prevalence results in a decrease in the benefit from screening. Nevertheless, screening is still considered cost effective in the United Kingdom at AAA prevalence rates as low as 0.35%, because untreated AAA is so deadly (11). In other countries, for example, Austria, Hungary, Romania and Denmark, AAA prevalence is increasing. In Sweden, the estimated incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for AAA screening is 7,700 EURO per QALY. Sensitivity analyses indicate that screening is still cost effective at a AAA prevalence of 0.5% (10).

Conclusion

Evidence indicates that AAA screening is beneficial to men aged 65 years, as AAA related mortality is reduced by approximately 50% in the short- and long-term. The documentation shows that AAA screening may decrease overall mortality in the short-term, but the effect is not statistically significant. However, in the long-term the effect is statistically significant. AAA screening decreases the number of urgent operations, while the number of elective repairs increases.

Our health economic analysis of AAA screening for men, aged 65, estimates a cost of 154,000 NOK per quality adjusted-life gained (ICER). For each screened cohort, AAA screening will lead to a reduction of 62 AAA-related deaths annually. The estimated budget impact is approximately 20 million NOK per cohort (approx. 28,000 men) per year.

Forord

Vi har på oppdrag fra Bestillerforum RHF i Nye metoder formidlet oppsummert forskning om klinisk effekt samt utført en kostnadseffektivitetsanalyse av å screene menn i alderen 65 år for abdominalt aortaaneurisme i Norge (AAA-screening).

Folkehelseinstituttet har tidligere oppsummert klinisk effekt og sikkerhet av AAA-screening (12), som igjen var basert på en metodevurdering produsert av det europeiske samarbeidet for HTA, EUnetHTA (13).

I mars 2018 mottok Nye metoder forslag fra OUS til metodevurdering av aortascreening av 65-årige menn i Norge (ID2018_030), og i juni 2018 det ble bestemt i Bestillerforum RHF at Folkehelseinstituttet skulle lage et notat om hva som fantes av oppdatert dokumentasjon om effekt siden 2014, etiske problemstillinger, informasjon om hva andre land anbefaler, og hvordan ta saken videre. I september 2018 ferdigstilte Folkehelseinstituttet notatet (6), som ble grunnlaget for videre bestilling av denne fullstendige metodevurderingen med en helseøkonomisk vurdering.

Prosjektledelse og medarbeidere	
Prosjektleder:	Katrine B. Frønsdal, seniorforsker
Prosjektansvarlig:	Kåre Birger Hagen, fagdirektør
Interne medarbeidere:	Espen Movik, helseøkonom Arna Desser, helseøkonom Geir Smedslund, seniorforsker Elisabet Hafstad, informasjonsspesialist
Faggruppen	Torill Rabben, overlege PhD, Karavdelingen Aker, Oslo universitets sykehus Joakim J. Jørgensen, overlege, Karavdelingen Aker og avd. for Traumatologi, Oslo universitetssykehus Marit Folmo, sykepleier, Karavdelingen Aker, Oslo universitetssykehus Sverker Svensjö, overlege og karkirurg ved Falu lasarett, forskere ved Institutionen för Kirurgiska Vetenskaper, Uppsala Universitet Rebecka Hultgren, Adjungerad professor Karolinska Universitetssjukhuset och Karolinska Institutet, Stockholm Anders Wanhainen, professor, Uppsala Universitet Martin Altreuter, faglig leder, NORKAR Knut Eivind Kjørstad, avdelingsoverlege, Universitetssykehuset Nord-Norge HF Bjørn Håvard Wold, overlege, Nordlandssykehuset HF

Guttorm Lysvold Jenssen, radiolog, Helse Bergen
Andreas Reite, overlege, Stavanger universitetssykehus
Christina Melting, fagansvarlig radiograf, St. Olavs hospital
Frode Manstad-Hulaas, overlege, St. Olavs hospital
Halvard Kjelås, leder i Brukerutvalget ved St. Olavs hospital (Funksjons-
hemmedes fellesorganisasjon (FFO) og Landsforeningen for hjerte- og
lungesyke (LHL))
Michael Signäs, Aorta Disseksjon Föreningen Skandinavien

I prosjektet har vi samarbeidet med en arbeidsgruppe med spesialkompetanse innen hjerte-karsykdommer, karkirurgi og radiologi samt to pasientrepresentanter.

Det rettes stor takk til klinikerne i Norge og Sverige for å ha bidratt med sin ekspertise i dette arbeidet og for å ha bistått med viktig informasjon om henholdsvis screeningprogrammet ved OUS og screening i Sverige.

Vi er veldig takknemlige for at Sverker Svensjö, karspesialist og helseøkonom, stilte seg til disposisjon for å kjøre alle de helseøkonomiske analysene for oss basert på den svenske Markov-modellen.

Det rettes også stor takk til ekstern fagfelle Eline Aas, førsteamanuensis ved avdeling for helseledelse og helseøkonomi ved det medisinske fakultet, UiO, for hennes grundige fagfelleevaluering av rapporten.

Alle forfattere, medlemmer i arbeidsgruppen, samt ekstern fagfelle har fylt ut skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvar for innholdet i denne metodevurderingen.

Kåre Birger Hagen
Fagdirektør

Katrine Frønsdal
Prosjektleder

Espen Movik
Helseøkonom

Forkortelser

AAA	Abdominalt aortaaneurisme
aOR	Adjusted odd ratio
ARI	Absolute risk increase
ARR	Absolute risk reduction
ESVS	European Society for Vascular Surgery
EUnetHTA	European network for health technology assessment
EVAR	Endovascular aneurysm repair
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HF	Helseforetak
HTA	Health technology assessment
ICER	Incremental cost effectiveness ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
KI	Konfidensintervall
MD	Mean difference
NORKAR	Norsk karkirurgisk register
NNO	Number needed to operate
NNS	Number needed to screen
NOK	Norske kroner
OUS	Oslo universitetssykehus
PICO	Population Intervention Comparator Outcome
POP	Planned and ongoing projects
QALY	Quality-adjusted life year
RCT	Randomized controlled trial
RHF	Regionale helseforetak
RR	Relativ risiko
SEK	Svenske kroner
SF-36	Short Form health survey - 36
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
SVS	Society for Vascular Surgery
USPST	United States Preventive Services Taskforce

Innledning

Abdominalt aortaaneurisme

Et abdominalt aortaaneurisme (AAA) er en utvidelse av bukdelen av hovedpulsåren med minst 50 % økt diameter tilsvarende en diameter på minst 30 mm eller mer (14, 15). Aneurismene er stort sett asymptomatiske. Dersom AAA sprekker (ruptur), er tilstanden livstruende og krever akutt operasjon. Jo større et AAA er, jo større er sjansene for ruptur (16). Ruptur av AAA er årsak til 1–2 % av dødsfallene i den vestlige verden (17, 18). Omtrent 1 % av alle dødsfall blant menn over 65 år skyldes AAA-ruptur i Norge (19). Ved AAA-ruptur er dødeligheten omtrent 75 % og halvparten dør før de rekker frem til sykehus. Blant dem som rekker sykehus dør 30-50 % (20-25). I tillegg er overlevelse ofte forbundet med betydelig morbiditet, med multiorgansvikt og langvarig intensivopphold.

Etiologien bak utviklingen av aortaaneurisme er ikke endelig kartlagt, men man vet at mange faktorer er involvert. Såkalt degenerative aortaaneurismer utgjør over 90 % (20-25). Mindre hyppige årsaker er infeksjoner, arvelige bindevevslidelser, arteritter, traumer og pseudoaneurismer etter tidligere aortakirurgi eller aortadisseksjon. Høy alder, mannlig kjønn, røyking, hypertensjon, hjerte- og karsykdom og familiehistorie med AAA er faktorer assosiert med økt risiko for utvikling av AAA (19, 26-29).

De fleste aneurismer øker i størrelse, og de store aneurismene har størst årlig vekstrate (24). Vekstraten er ca. 10 % per år for aneurismer < 4 cm i diameter, men det er betydelige individuelle variasjoner. De fleste AAA er asymptomatiske, noe som vanskeliggjør diagnosen. Diagnosen blir oftest stilt tilfeldig i forbindelse med at det blir utført bildediagnostiske undersøkelser for lidelser i abdomen eller hofter/rygg.

Forekomst av abdominalt aortaaneurisme og rupturer

Tall fra AAA-screeningprogrammer viser at i Sverige er forekomsten 1,5 %, i Danmark 2,6 % og i Storbritannia er prevalensen 1,3 % blant menn i alder 65 år (30-32). For Norge er prevalensen vanskelig å vurdere ettersom det ikke er gjort noen nasjonale studier, men på bakgrunn av data fra NOR KAR antas forekomsten å være på ca. 2,5 % (33). I Oslo var prevalensen på 2,7 % i 2017 og 2,6 % i 2019 (34). På bakgrunn av tallmateriale fra NPR har man estimert insidensen i Norge til å være 16,6 rumperte AAAer

(AAAs som har punktert/sprukket) per 100 000 person-år hos pasienter over 50 år, men det er store regionale forskjeller: fra 7,7 til 26,8 (35, 36).

Hos kvinner er forekomsten mellom en sjettedel og en fjerdedel av forekomsten hos jevnaldrende menn, og utviklingen av AAA skjer 5-10 år senere i livet (37-39), men dødeligheten ved elektiv (planlagt) eller akutt behandling er lik eller høyere hos kvinner sammenliknet med menn (40-45). Kvinner med AAA har høyere risiko for ruptur og den gjennomsnittlige diameteren når det skjer ser ut til å være 5 mm mindre enn hos menn (46-49). Kvinner har høyere risiko for å ikke å bli behandlet ved ruptur og høyere komplikasjonsfrekvens og dødelighet ved behandling sammenliknet med menn (25, 41-43, 45, 47, 50, 51).

AAA-screening og behandling

AAA kan enklest detekteres og måles ved en ultralydundersøkelse. Målet er å oppdage og behandle pasienten før pulsåren sprekker. Risikoen for ruptur er avhengig av diameterstørrelse og diametervekst per år. Det er i dag konsensus om at AAA lik eller større en 55 mm hos menn, og 50 mm hos kvinner, bør behandles da risikoen for ruptur og mortalitet er større enn mortaliteten ved planlagt operasjon (27, 52-57).

Ultralyd for å detektere AAA er en ikke-invasiv undersøkelse som er meget sensitiv med en sensitivitet på 97,5–100 % og en diagnostisk spesifisitet på oppunder 100 % (58). Screening for AAA har som mål å identifisere individer med høy risiko for AAA-ruptur. De som får påvist høy risiko blir tilbudt en preventiv (elektiv) operasjon for å redusere risikoen for ruptur. Operasjonen foregår enten ved åpen operasjon eller ved innvendig armering av åren (behandling med stentgraft).

I Norge er antall operasjoner (akutte og elektive) rundt 700-800 per år (22, 59). Det er ca. 2 % 30-dagers dødelighet hos dem som er operert elektivt (enten ved åpen kirurgi: 3 % eller endovaskulært, dvs. ikke-invasivt: 0,5-1,5 %), mens dødeligheten forblir høy (30-40 %) hos dem som blir operert grunnet sprukket aorta (basert på tall fra Norsk karkirurgisk register (NORKAR) for årene 2015 til 2018).

Andelen av endovaskulær behandling (EVAR) de seneste årene har vært ca. 50 % for intakte aneurismer (asymptomatiske og symptomatiske), mens det for rumperte aneurismer har vært økende andel til ca. 30 % (59). Denne andelen forventes å øke noe, ettersom EVAR anbefales for rumpert AAA.

Det viser seg at mellom 11 og 30 % av pasientene som ankommer sykehus med rumpert AAA har tidligere vært diagnostisert med AAA (60, 61). I noen tilfeller kan dette skyldes at pasienten har falt ut av kontrollsystemet. En mer vanlig årsak er at pasienten er vanskelig tilgjengelig for operasjon grunnet komorbiditet eller tidligere operasjoner, slik at forebyggende kirurgi virker for risikabelt. Om pasienten så kommer inn med ruptur og liten blødning (klinisk stabilt), slik at operasjonen fortsatt er mulig, så blir risikovurdering en helt annen, og operasjon kan være riktig.

AAA-screening i Norge

AAA-screening av 65 år gamle menn i Oslo ved OUS ble igangsatt i mai 2011 (62). Ved hjelp av Folkeregisteret blir menn som fyller 65 år det aktuelle året tilsendt en skriftlig invitasjon for å delta i prosjektet. Det blir kun sendt én invitasjon og ingen påminnelser. Dedikerte sykepleiere og radiografer er opplært til ultralydundersøkelse, og dataene fra pasientene blir fortløpende registrert. Screeningundersøkelsen inkluderer intervju av deltager (med fokus på familiær disposisjon, tidligere sykdommer, risikofaktorer og medikamentbruk), ultralydundersøkelse av bukaorta der diameter måles fra yttervegg til yttervegg og måling av ankel-arm-indeks (AAI). Dette er en undersøkelse der blodtrykket i ankel sammenlignes med blodtrykk i arm, som sier noe om sirkulasjonen til beina.

Basert på resultatet av ultralydundersøkelsen blir personene klassifisert i fire grupper:

- 1) Diameter lik eller større enn 55 mm tilbys i utgangspunktet behandling.
- 2) Diameter 45-54 mm følges opp med ultralyd ved karavdelingen ved OUS.
- 3) Diameter 30-44 mm følges opp med årlig ultralyd administrert via fastlegen.
- 4) Ved diameter 25-29 mm anbefales ultralyd om 5 år, administrert ved fastlegen.

På sikt planlegges screeningen å også inkludere en biobank for nærmere å kunne kartlegge aneurismesykdommen (62).

Manuskript om resultatene fra AAA-screeningen i Oslo er under utarbeidelse. Det har vært økende oppmøte over tid, det vil si 65-70 % i perioden mai 2011 til september 2019. De siste årene har oppmøtet vært ca. 70 % (63). Resultater fra screeningen er blitt presentert på en ESVS-konferanse i 2017 (1). Per 21. juni 2017 hadde 9 764 menn i alder 65 år i Oslo blitt screenet. Antall som hadde AAA > 30 mm var 267, tilsvarende en prevalens på 2,7 %. Distribusjon i forhold til diamettermål var 211 menn med diameter 30-39 mm (79,0 %), 36 med diameter 40-49 mm (13,5 %), 4 med diameter 50-54 mm (1,5 %), 6 med diameter 55-59 mm (2,2 %), 3 med diameter 60-69 mm (1,1%) og 6 med diameter ≥ 70 mm (2,2 %). Nitten menn (7,1 %) hadde altså en diameter ≥ 50 mm. Blant disse ble 17 operert åpent og 2 ble observert videre på grunn av komorbiditet.

AAA-screening i Sverige

I Sverige anbefaler Socialstyrelsen AAA-screening for alle menn i alder 65 år (64). Nasjonalt AAA-screeningprogram er gradvis blitt innført i Sverige siden 2006. Programmet dekker alle de svenske 21 län siden 2015 (32, 65). Rundt 60 000 svenske menn i alder 65 år inviteres årlig til å ta en ultralydundersøkelse. Protokoll, prosedyrer og grenseverdier er tilnærmet samme som beskrevet for AAA-screening ved OUS.

I 2014 var 302 957 menn blitt invitert til ultralyd i Sverige. Deltakelsen var på 84 %, og prevalensen av AAA blant de screenede mennene var 1,5 %. Resultatene viser at etter

gjennomsnittlig 4,5 år var 29 % av pasientene med AAA operert, med en 30-dagers dødelighet på 0,9 % (1,3 % etter åpen kirurgi og 0,3 % etter endovaskulær behandling, $p < 0,001$). Antallet som måtte screenes (NNS) og opereres (NNO) for å forhindre 1 prematurt dødsfall var henholdsvis 677 og 1,5 (32, 65, 66).

Med en populasjon på 9,5 millioner i Sverige i 2014 reddet det nasjonalt screeningprogrammet 90 menn fra å dø av AAA og antall vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs) var 577. Den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen var estimert til å være 7 770 EURO per QALY (32). Sensitivitetsanalyser viser at AAA-screening forblir kostnadseffektivt ned til prevalens på 0,5 % (67).

Klinisk effekt

METODE

For vurdering av klinisk effekt har vi valgt å oppdatere funnene i notatet fra september 2018 (6) ved å formidle den nyeste systematiske oversikten av høy kvalitet.

Inklusjonskriterier

I møtet med arbeidsgruppen i januar 2019 avklarte vi forskningsspørsmålet og avtalte PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome). Søk etter systematiske oversikter var basert på følgende:

P – alle menn i alder 65 år

I – populasjonsbasert systematisk screening (med ultralyd) for abdominalt aortaaneurisme (AAA)

C – ikke-populasjonsbasert AAA-screening / ingen screening

O – AAA-relatert dødelighet; generell dødelighet; AAA-ruptur; AAA-operasjoner; 30-dagers dødelighet pga. AAA-operasjon; livskvalitet

Litteratursøk

Vi gjorde litteratursøk i til sammen ni databaser etter pågående og fullførte systematiske oversikter, metodevurderinger og randomiserte kontrollerte studier. Siden vi allerede kjente til en systematisk oversikt, Ali 2016 med litteratursøk datert april 2015 (5), avgrenset vi vårt søk til artikler publisert fra 2015 og fremover. For vurdering av klinisk effekt har vi valgt å oppdatere funnene i Folkehelseinstituttets notat fra september 2018 (6) ved å formidle den nyeste identifiserte systematiske oversikten av høy kvalitet. Hvis vi ikke hadde funnet en tilstrekkelig oppdatert systematisk oversikt av høy nok metodisk kvalitet, ville vi sett nærmere på eventuelle randomiserte kontrollerte studier med resultater publisert etter 2015.

En informasjonsspesialist (EH) utarbeidet søkestrategien og strategien ble så fagfelle-vurdert av en kollega (IH) ved Folkehelseinstituttet før søkene ble kjørt. EH gjennomførte litteratursøk i november 2018, med oppdatering november 2019 i følgende databaser: Epistemonikos (Epistemonikos Foundation), Ovid MEDLINE, Embase (Ovid), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley), Web of Science (Clarivate Analytics). Vi søkte også i registre for pågående forskningsoppsummeringer (EUnetHTA

POP-database og PROSPERO International prospective register of systematic reviews (Centres for Reviews and Dissemination, University of York, UK), og studieregistrene ClinicalTrials (U.S. National Institutes for Health) og International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP (World Health Organization). Vi søkte også blant publikasjoner på nordiske og andre internasjonale HTA-organisasjoners nettsider.

Med utgangspunkt i inklusjonskriteriene beskrevet ovenfor, ble strategiene bygget opp av emneord (hvis tilgjengelig i databasen) og synonymer og varianter av fritekstord for henholdsvis populasjon (P) og intervensjon (I). Vi tilpasset strategiene var til innhold og søkefunksjonalitet i den enkelte database, blant annet med filter for studiedesign i noen av basene. Søkestrategier og logg gjengis i sin helhet i vedlegg 1.

Artikkelutvelging, kvalitetsvurdering og dataekstraksjon

Basert på inklusjonskriteriene (PICO) gjennomgikk en medarbeider (KF) alle titler og sammendrag fra referanselisten. Relevante referanser som kunne tyde på var systematiske oversikter ble lest i fulltekst. Den nyeste systematiske oversikten vurdert av høy kvalitet skulle inkluderes for å oppdatere (eller bekrefte) effektestimaterne formidlet i notatet fra september 2018 (6). Kvalitetsvurdering av inkluderte systematiske oversikter ble gjort ved bruk av sjekklister for systematiske oversikter basert på EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews (68). Kvalitetsvurderingen og dataekstraksjon fra den systematiske oversikten ble utført av én medarbeider og verifisert av en annen medarbeider (GS).

RESULTATER

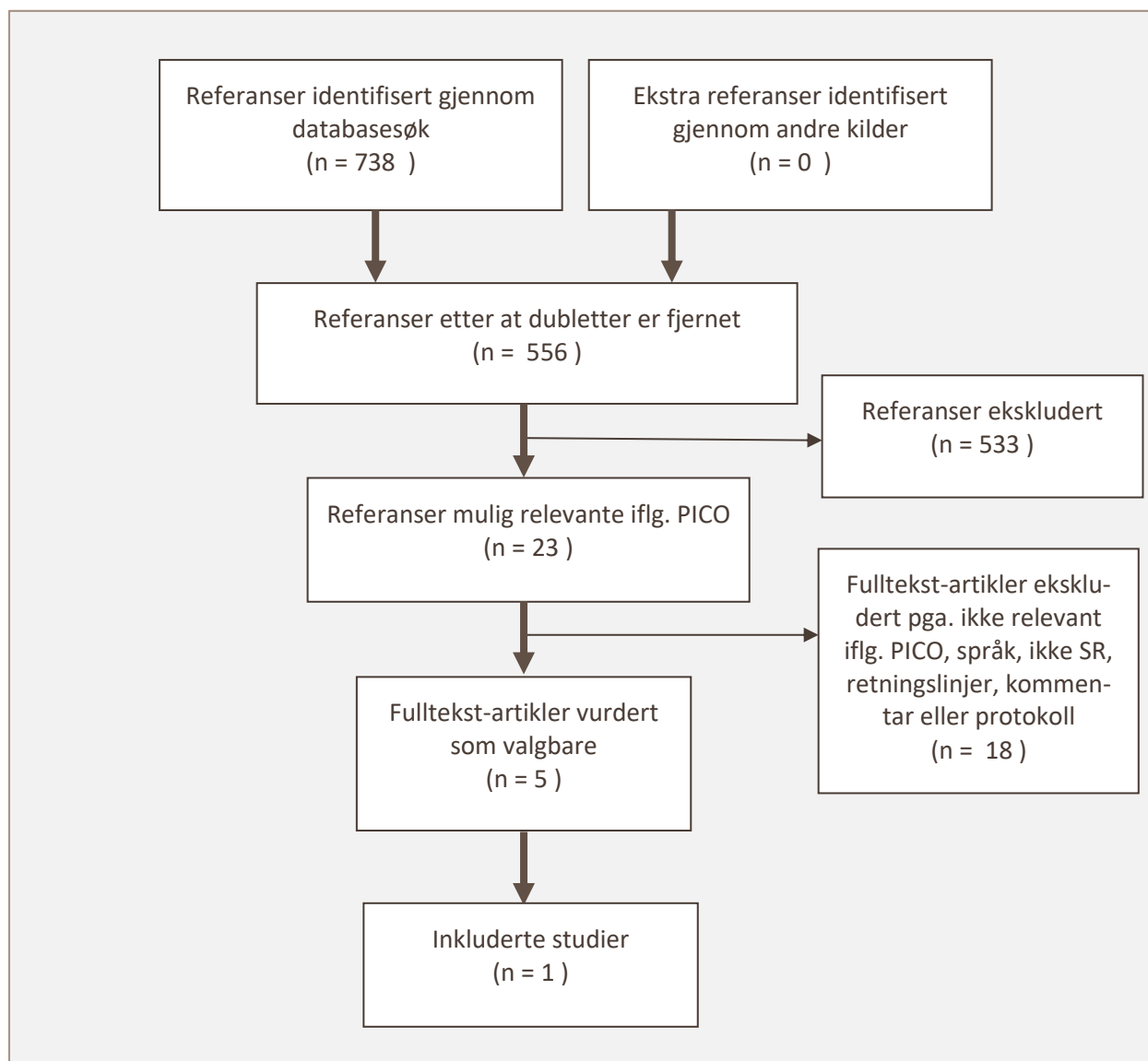
Resultat av litteratursøket

Inkluderte studier

Som vist i figur 1, ga litteratursøket 556 treff etter fjerning av dubletter. Utvelgelse av artikler på bakgrunn av relevans (PICO), publikasjonstype (systematisk oversikt) og publikasjonsdato (den nyeste) resulterte i inklusjon av én systematisk oversikt (8) som vi vurderte til å være av høy kvalitet. Dersom vi ikke hadde identifisert en oppdatert oversikt at høy metodisk kvalitet, ville vi oppdatert Ali 2016 med eventuelle nye randomiserte kontrollerte studier (5). Kvalitetsvurderingen av Ali et al 2018 er vist i vedlegg 1.

Den inkluderte systematiske oversikten var utarbeidet av den samme forskningsgruppen som den systematiske oversikten formidlet i notatet fra Folkehelseinstituttet (5). I likhet med oversikten fra 2016, hadde Ali et al. 2018 som mål å støtte Canadian Task Force on Preventive Health Care med å oppdatere anbefalingene om screening av menn for abdominalt aortaaneurisme fra 1991 (69).

Figur 1. Flytdiagram av referanser som ble vurdert og selektert



Ali et al. 2018 oppdaterte litteratursøket de hadde gjort i sin forrige oversikt frem til april 2017. Dette førte til inklusjon av de samme fire store RCTene, det vil si MASS (7, 70), Chichester (71), Viborg (72) og Western Australia (73), med til sammen 125 576 deltakere, men nå med oppdaterte estimater om langtidseffektene av screeningen (8). Tre av studiene inkluderte bare menn (7, 70, 72, 73), mens Chichester-studien hadde både menn og kvinner (71). Ali et al. 2018 oppsummerte bare effekt hos menn (8). Deltakerne i de fire studiene var mellom 64 og 83 år, og vurderte utfall var AAA-relatert dødelighet, generell/total dødelighet, AAA-ruptur, 30-dagers postoperativ dødelighet grunnet AAA-operasjon (pga. alle operasjoner, elektive og akutte operasjoner) og antall AAA-operasjoner (alle, elektive og akutte). For livskvalitet valgte vi å gjengi funnene fra notatet fra 2018, det vil si fra Ali et al. 2016 (5, 6).

Vi utførte ingen egne analyser eller kvalitetsvurderinger av effektestimaterne, men gjenga estimatene fra metaanalysene og kvalitetsvurderingene gjort i den inkluderte systematiske oversikten ved bruk av Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE (74). I GRADE vurderes studiebegrensninger, direkthet, konsistens, presisjon, og rapporteringsskjevhet, sterke sammenhenger mellom tiltak og utfall, dose-responseeffekter, og forvekslingsfaktorer (75).

Kvaliteten på den samlede dokumentasjonen defineres slik:

Høy kvalitet ⊕⊕⊕⊕: Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

Middels kvalitet ⊕⊕⊕○: Vi har middels tillit til effektestimater: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.

Lav kvalitet ⊕⊕○○: Vi har begrenset tillit til effektestimater: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.

Svært lav kvalitet ⊕○○○: Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

Ekskluderte studier

Tabell med ekskluderte studier med årsaker til eksklusjon er vist i vedlegg 1.

Effekter av AAA-screening

AAA-relatert dødelighet

AAA-screening ved ultralyd resulterte i statistisk signifikant reduksjon i dødeligheten forårsaket AAA ved både ved 3-5 års oppfølging og etter 13-15 år (tabell 1). AAA-relatert dødelighet ble redusert med 43 % ved 3-5 års oppfølging. RR var 0,57 (95 % KI 0,44 til 0,72) og NNS=796. Effekt vedvarte etter 13-15 år (34 % reduksjon), hvor RR var 0,66 (95 % KI 0,47 til 0,93) og NNS=311. Tiltro til effektestimaterne var moderat ifølge GRADE-vurderingen.

Tabell 1. Oversikt over resultatene om effekt av én-gangs AAA-screening av menn målt etter 3-5 års- og 13-15 års oppfølging – Summary of Findings (SoF)

Utfall	RCT (N)	Absolutt antatt effekt		RR (95 % KI)	ARR/ARI* %	NNS/NNO** (95 % KI)	GRADE
		Screening (95 % KI)	Kontroll				
AAA-relatert dødelighet (3-5 år)	4 125 576	1639 per 1 000 000 (1285-2091)	2896 per 1 000 000	0,5661 (0,4439- 0,7221)	0,13	796 (621- 1242)	Moderat ⊕⊕⊕○ ¹
AAA-relatert dødelighet (13-15 år)	4 124 929	6202 per 1 000 000 (4378-8786)	9413 per 1 000 000	0,6589 (0,4651- 0,9334)	0,32	311 (199- 1595)	Moderat ⊕⊕⊕○ ¹
Generell dødelighet (3-5 år)	4 125 576	119 573 per 1 000 000 (110 828-129 013)	126 545 per 1 000 000	0,9449 (0,8758- 1,0195)	-	-	Lav ⊕⊕○○ ^{1,2}

Generell dødelighet (13-15 år)	4 124 929	456 553 per 1 000 000 (451 187-461 920)	462 613 per 1 000 000	0,9869 (0,9753- 0,9985)	0,61	164 (88- 1441)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
AAA-ruptur (3-5 år)	4 125 576	1820 per 1 000 000 (1205-2748)	3469 per 1 000 000	0,5247 (0,3475- 0,7922)	0,16	606 (442- 1387)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
AAA-ruptur (13-15 år)	4 124 929	7009 per 1 000 000 (5553-8846)	10 789 per 1 000 000	0,6496 (0,5147- 0,8199)	0,38	264 (191- 515)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
Antall AAA-operasjoner (3-5 år)	4 125 576	8661 per 1 000 000 (7289-10290)	4010 per 1 000 000	2,1600 (1,8179- 2,5663)	0,47*	215 (159- 305)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
Antall AAA-operasjoner etter 13-15 år	4 124 929	22 318 per 1 000 000 (19 266-25 853)	16 472 per 1 000 000	1,3549 (1,1696- 1,5695)	0,58*	171 (107- 358)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
Antall elektive AAA-operasjoner (3-5 år)	4 125 576	8387 per 1 000 000 (5501-12786)	2578 per 1 000 000	3,2535 (2,1341- 4,9603)	0,58*	172 (98-342)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
Antall elektive AAA-operasjoner (13-15 år)	4 124 929	22 105 per 1 000 000 (15 626-31 272)	12 070 per 1 000 000	1,8314 (1,2946- 2,5909)	1,0*	100 (52-281)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
Antall akutte AAA-operasjoner (3-5 år)	4 125 576	712 per 1 000 000 (412-1231)	1432 per 1 000 000	0,4971 (0,2875- 0,8595)	0,07	1389 (980- 4975)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
Antall akutte AAA-operasjoner (13-15 år)	4 124 929	2282 per 1 000 000 (1863-2795)	4402 per 1 000 000	0,5183 (0,4232- 0,6348)	0,21	471 (394- 622)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
30-dagers dødelighet pga AAA-operasjoner (3-5 år)	3 722	57 252 per 1 000 000 (36 492-89 810)	185 520 per 1 000 000	0,3086 (0,1967- 0,4841)	12,83	8** (7-10)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
30-dagers dødelighet pga AAA-operasjoner (13-15 år)	3 2240	70 135 per 1 000 000 (48 761-100 878)	126 461 per 1 000 000	0,5546 (0,3856- 0,7977)	5,63	18** (13-39)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
30-dagers dødelighet pga elektive AAA-operasjoner (3-5 år)	4 667	40 942 per 1 000 000 (21 009-79 798)	80 247 per 1 000 000	0,5102 (0,2618- 0,9944)	3,93	25** (17-2227)	Moderat ⊕⊕⊕O ¹
30-dagers dødelighet pga elektive AAA-operasjoner (13-15 år)	3 1932	35 542 per 1 000 000 (22 667-55 733)	44 444 per 1 000 000	0,7997 (0,5100- 1,2540)	NA	NA	Lav ⊕⊕OO ^{1,2}
30-dagers dødelighet pga akutte AAA-operasjoner (3-5 år)	3 109	277 per 1000 (153-501)	414 per 1000	0,6678 (0,3686- 1,2098)	NA	NA	Lav ⊕⊕OO ^{1,2}
30-dagers dødelighet pga akutte AAA-operasjoner (13-15 år)	3 353	414 400 per 1 000 000 (315 733-543 924)	380 952 per 1 000 000	1,0878 (0,8288- 1,4278)	NA	NA	Lav ⊕⊕OO ^{1,2}

ARR=absolute risk reduction; ARI=absolute risk increase; NNS= number needed to screen; NNO= number needed to operate; NA=not applicable because the 95% CIs include the null value; hence ARR or ARI and NNO could not be estimated.

¹ Nedgradert pga alvorlig for systematiske skjvheteter ved bruk av Cochrane Risk of Bias Tool (76)

² Nedgradert grunnet unøyaktighet ifølge kriteriet «imprecision» i GRADE-vurderingen (74)

Generell dødelighet (alle årsaker)

AAA-screening reduserte generell dødelighet etter 3-5 års oppfølging med RR=0,94 (95 % KI 0,88 til 1,02) ifølge metaanalysen av de fire RCTene (tabell 1), men effekten var ikke statistisk signifikant. Effekten var signifikant etter 13-15 års oppfølging, hvor RR var 0,987 (95 % KI 0,975 til 0,999) og NNS=164. Tiltro til disse to effektestimaterne var henholdsvis lav og moderat ifølge GRADE-vurderingen.

AAA-ruptur

AAA-screening medførte til 48 % reduksjon i hyppighet av AAA-rupturer sammenlignet med kontrollgruppene ifølge metaanalysen av de fire RCTene vurdert etter 3-5 år, hvor RR var 0,52 (95 % KI 0,35 til 0,79) og NNS=606 (tabell 1). Effekten vedvarte, det vil si at screening førte til 35 % reduksjon ved 13-15 års oppfølging. Her var RR 0,65 (95 % KI 0,51 til 0,82) og NNS=264. Tiltro til effektestimaterne var moderat ifølge GRADE-vurderingen.

AAA-operasjoner

Sammenlignet med kontrollgruppen var AAA-screening forbundet med statistisk signifikant flere (over dobbelt så mange) AAA-operasjoner ifølge metaanalyse av de fire RCTene (tabell 1). RR var 2,16 (95 % KI 1,33 til 1,65) og NNS=215 etter 3-5 års oppfølging. Etter 13-15 år var RR 1,35 (95 % KI 1,17 til 1,57) og NNS=171. Tiltro til effektestimaterne var moderat ifølge GRADE-vurderingen.

Det var en signifikant økning av elektive AAA-operasjoner (over en tredobling) hos deltakerne som var screenet. RR var 3,25 (95 % KI 2,13 til 4,96) og NNS=172 etter 3-5 års oppfølging, mens etter 13-15 års oppfølging var RR 1,83 (95 % KI 1,29 til 2,59) og NNS=100 (tabell 1). Tiltro til estimatene ifølge GRADE-vurderingen var moderat.

Akutte AAA-operasjoner var signifikant redusert (halvert) med screening. RR var 0,50 (95 % KI 0,29 til 0,86) og NNS=1389 etter 3-5 år, mens RR var 0,52 (95 % KI 0,42 til 0,63) og NNS=471 etter 13-15 års oppfølging (tabell 1). Tiltro til effektestimaterne var moderat ifølge GRADE-vurderingen.

Tretti-dagers dødelighet forbundet med AAA-operasjon

Tretti-dagers postoperativ dødelighet grunnet AAA-operasjoner ved begge oppfølgingsperiodene var signifikant redusert hos de screenede deltakerne (tabell 1). Dette resultatet var basert på metaanalyse av tre av de fire RCTene med til sammen 722 deltakere etter 3-5 år og 2240 deltakere etter 13-15 år, som var AAA-opererte. RR var 0,31 (95 % KI 0,20 til 0,48) og NNO=8 etter 3-5 års oppfølging, tilsvarende en reduksjon på 69 %, mens etter 13-15 år var RR 0,55 (95 % KI 0,39 til 0,80) og NNO=18, tilsvarende en reduksjon på 45 %. Tiltro til estimatene ifølge GRADE-vurderingen var moderat.

Tretti-dagers dødeligheten forbundet med elektiv operasjon var marginalt signifikant redusert ved 3-5 års oppfølging (tabell 1). Dette resultatet var basert på metaanalyse av alle fire RCTene med til sammen 667 deltakere som var AAA-opererte. RR var 0,51 (95 % KI 0,26 til 0,99) og NNO=25. Men etter 13-15 års oppfølging var forskjellen ikke lengre signifikant. Dette var basert på metaanalyse av tre av de fire RCTene med til sammen 1932 deltakere som hadde vært operert for AAA. Da var RR 0,80 (95 % KI 0,51 til 1,25). Tiltro til estimatet var moderat for 3-5 års oppfølgingsperioden, mens den var lav for 13-15 års oppfølgingsperioden.

Det var ingen signifikante forskjeller mellom screening og ikke-screening armene på 30-dagers dødelighet forårsaket av de akutte AAA-operasjonene ved noen av oppfølgingstidsperiodene. Dette resultatet var basert på metaanalyse av tre av de fire RCTene med til sammen 109 AAA-opererte deltakere etter 3-5 år og 353 AAA-opererte deltakere etter 13-15 år. RR var 0,67 (95 % KI 0,37 til 1,21) etter 3-5 år, mens RR var 0,95 (95 % KI 0,69 til 1,31) etter 13-15 års oppfølging. Tiltro til estimatene ifølge GRADE-vurderingen var lav.

Livskvalitet

I den systematiske oversikten formidlet i notatet fra Folkehelseinstituttet i 2018 hadde Ali et al. 2016 inkludert fire studier for å undersøke effekter av AAA-screening på livskvaliteten ved bruk av SF-36 spørreskjemaet (7, 77-79). Tre av disse studiene lot seg sammenstille i en metaanalyse (77-79). Metaanalysen viste ingen forskjell mellom AAA-screenede menn som var screenet positive og menn som enten var screenet negative eller som ikke hadde AAA. MD (mean difference) var -1,15 (95 % KI -3,93 til 1,63). MASS-studien (som ikke kunne sammenstilles i metaanalysen) oppga kun post-screening data ved bruk av SF-36 og rapporterte heller ingen forskjell mellom gruppene (7). (Det er verdt å merke seg at sammenlikning av gruppene vil først og fremst være drevet av forskjeller i levetid. Derfor vil det være vanskelig å vise signifikante funn. Det betyr ikke at det ikke er forskjeller, men at studiene ikke var dimensjonert for å finne forskjeller).

Helseøkonomisk evaluering

METODE

Generelt

Proessen

Den helseøkonomiske modellen er utviklet av Sverker Svensjö og medarbeidere (67). Den ble anvendt i vår svenske HTA-søsterorganisasjon SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) sin rapport om screening av 65-årige menn med AAA i 2015 (10, 80). Gjenbruk av modellen ble anbefalt av Rebekka Hultgren, medlem i vår referansegruppe sammen med Sverker Svensjö og Anders Wanhainen, som også var med i referansegruppen i SBU-rapporten. Skandinavisk samarbeid innen kunnskapsoppsummeringer og metodevurderinger er et mål for Folkehelseinstituttet for å dra nytte av hverandres kompetanse og erfaring, men ikke minst for å unngå dobbeltarbeid (81). Etter diskusjon med Svensjö ble vi enige om at det var mest hensiktsmessig at han kjørte modellen i Sverige på grunnlag av inngangsdata skaffet til veie av referansegruppen og de øvrige medlemmene av prosjektgruppen i Norge. Svensjö gjorde rede for modellens forutsetninger og begrensninger før dette arbeidet ble satt i gang.

Analysen

Den helseøkonomiske analysen ble utført ved å tilpasse den eksisterende Markov-modell utviklet i Sverige. Modellens effektdata er hentet fra MASS-studien (70), mens data for epidemiologi og kostnader i all hovedsak er hentet fra Norge.

Den helseøkonomiske analysen er utført fra et helsetjenesteperspektiv. Det er en modellbasert analyse av kostnadseffektiviteten, effekt, totale kostnader og potensiell dødelighetsreduksjon knyttet til å invitere 65-år gamle menn bosatt i Norge til screening for abdominalt aortaaneurisme (AAA) i form av engangsundersøkelse med ultralyd.

Modellen analyserer to strategier for å oppdage og håndtere AAA i populasjonen ved å sammenligne to hypotetiske kohorter av 65-år gamle menn i Norge. I en kohort (screeningstrategien/-kohorten) blir alle 65-år gamle menn invitert til en engangsundersøkelse med ultralyd av den abdominale aorta det året de fyller 65. I den andre kohorten (kontrollstrategien/-kohorten) blir alle 65-år gamle menn gitt standardbehandling i tråd med norsk klinisk praksis. Dette vil si at de først blir fulgt opp for AAA dersom de blir tilfeldig oppdaget, eksempelvis ved undersøkelse for en annen tilstand.

Screening er et forebyggende tiltak, der formålet er å identifisere personer med en gitt tilstand eller økt risiko for en gitt tilstand slik at de kan bli fulgt opp og eventuelt behandlet for tilstanden. Dette fordrer at definisjonen av tilstanden avgrenses. Som beskrevet i innledningen er AAA definert som en abdominal aorta med en diameter på 30 mm eller mer. Dersom vi tar utgangspunkt i en prevalens på 2,5 %, vil det være ca. 700 65-år gamle menn som lever med tilstanden. Etter hvert som aneurismens diameter øker, stiger risikoen for at det skal forekomme ruptur (16). Dermed øker behovet for reparasjon via kirurgisk inngrep. Elektiv kirurgi blir tilbudt pasienten når aneurismen er 55 mm eller større. Pasienter med mindre aneurismer (< 55 mm) som blir oppdaget (enten ved screening eller tilfeldig) blir fulgt opp med ultralydundersøkelse ved regelmessige intervaller for å overvåke veksten. Disse pasientene blir tilbudt kirurgi dersom aneurismen over tid vokser til å bli 55 mm eller større. Ved økt risiko på grunn av kompliserende sykdom som diabetes, lungesykdom, nyresykdom, blir behandlingsgrensen satt til 60 mm.

Modellen følger kohortene over en periode på 40 år (simulert i sykluser av ett års varighet), som i praksis dekker den forventede gjenstående levetid til en 65-år gammel mann i Norge. Den beregner de respektive kohortenes årlige kostnader forbundet med håndtering av AAA samt risikoen for AAA-relaterte hendelser og den alminnelige aldersrelaterte dødelighetsrisikoen. Fordelingen mellom andel åpen versus endovaskulær behandling er 50 % og postoperative kostnader er tatt med i modellen.

Hendelser som kostnader forbundet med screening, ultralydundersøkelser, AAA-kirurgi akkumuleres i modellen etter hvert som de forekommer. Det samme blir kvalitets-justerte leveår. Man bruker såkalte «trackervariable» (tellervariabel) for AAA-hendelser som elektiv kirurgi, ruptur, akutt kirurgi ved ruptur. Ved slutten av den 40-år lange simuleringen blir resultatene fra de to kohortene oppsummert og sammenlignet med hensyn til de forskjellige utfallsmålene. Dette legger til rette for beregning av ICER (differansen i kostnader over differansen i effekt) som uttrykker hvor mye det koster å oppnå en ekstra enhet effekt, det vil si et ekstra kvalitetsjustert leveår.

I tillegg beregner modellen den totale kostnaden og effekten forbundet med hver strategi, samt differansen i disse og viktige hendelser. Dessuten beregner den forventet nedgang i AAA-relatert dødelighet som følge av en eventuell implementering av screening-strategien.

Ved direkte å variere utvalgte inngangsparametre kan man gjennomføre en deterministisk sensitivitetsanalyse for å undersøke effekten av høye eller lave parameterverdier. Dette viser parametrenes relative betydning for modellresultatene, noe som kan reflektere forventede eller potensielle endringer i sentrale parametre i fremtiden.

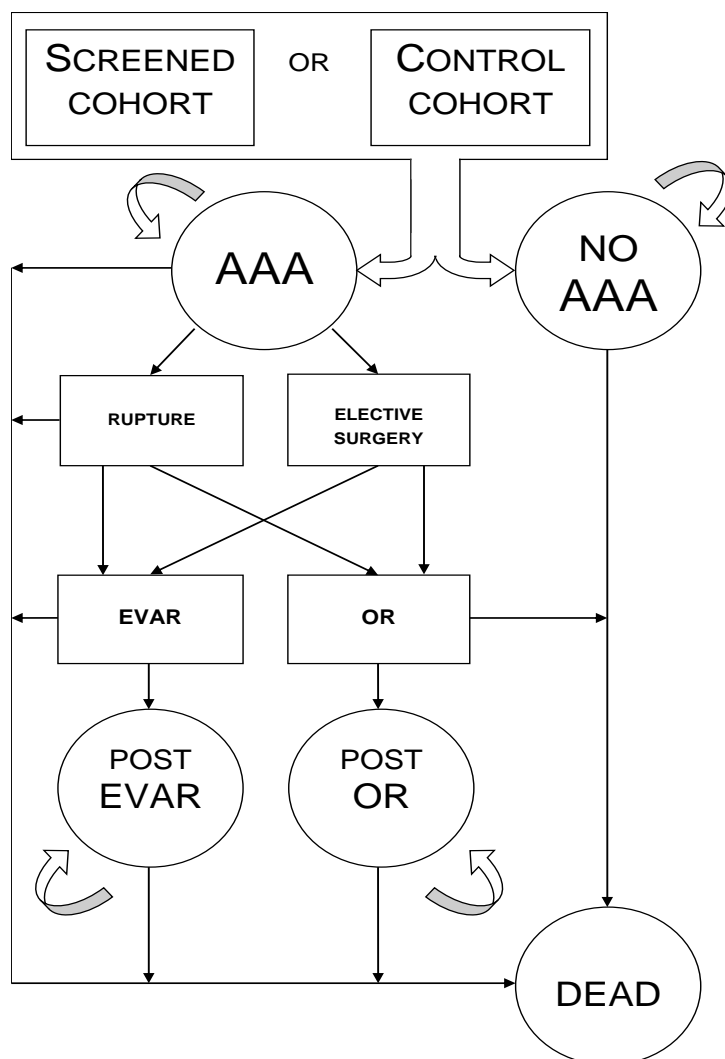
Modellstrukturen

Modellen er en Markov modell med eksklusive helsetilstander som representerer de mulige tilstandene til individene i de to kohortene i simuleringen (figur 2).

Modellen blir analysert som såkalt mikrosummering der gjentatte modellsimuleringer for individuelle pasienter over 40 sykluser blir utført for å representere førsteordenssikkerhet. I tillegg blir det gjennomført en probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) for å fange opp andreordenssikkerhet. Dette er usikkerhet knyttet til henholdsvis variasjonen rundt et parameter og hvilken verdi som utgjør det sanne gjennomsnitt i denne variasjonen eller fordelingen (82).

Modellen er konstruert for å sammenligne to alternative strategier. Alle individer startet i Markov-tilstand «ingen AAA», og ble sendt gjennom modellen basert på overgangssannsynligheter beregnet fra epidemiologiske og kliniske data.

Figur 2. Markov-modellen



(OR= Open Repair EVAR=Endovascular Aneurysm Repair)

Sirklene i figur 2 står for eksklusive helsetilstander og boksene hendelser. De svarte pilene representer mulige forløp for pasientene i modellen. Kurvene med pil representer muligheten for pasientene til å forbli i samme tilstand i neste syklus.

Relevante data om kostnader og effekter blir brukt til å føre modellen som beregnet resultat for den økonomiske evalueringen.

Modellen blir kontrollert av et sett av parametre (risiki, livskvalitetsvektorer, modifikatorer og kostnader) som avgjør utfallet av en enkelt simulering/modellkjøring (tabell 2) for å fange opp andreordens usikkerhet basert på antatte fordelinger rundt parametrene. Disse er til dels basert på anslag fra de kliniske ekspertene og til dels på anslag med utgangspunkt i vitenskapelig litteratur og kostnadskilder (se vedlegg 2).

Norske anslag var tilgjengelig for AAA prevalens blant 65-år gamle menn, kostnader for initiering til screening, kostnader for en abdominal aorta ultralydundersøkelse, kostnader for oppfølging med ultralyd for mindre aneurismer, kostnader for AAA-kirurgi og perioperativ dødelighet knyttet til henholdsvis elektiv og akutt kirurgi (åpen AAA kirurgi eller «open repair» (OR) og endovaskulær AAA kirurgi eller «endovascular aneurysm repair» (EVAR). Vi har lagt til grunn 80 % fremmøte (hentet fra MASS-studien).

Tallene for 30-dagers dødelighet omfatter også kvinner, hvis dødelighet kan være noe høyere enn menn. Dette innebærer at resultatene av modellen påvirkes til fordel for screening, men sannsynligvis i liten grad (se nærmere omtale av temaet i diskusjonskapitlet).

Livskvalitetsdata er basert på det generiske livskvalitetsinstrumentet EQ-5D og hentet fra den svenske studien av Burström og medarbeidere (83). Dataene er justert for alder, men – gitt tilgjengelig evidens - ikke for tilstanden AAA. I MASS-studien blir det rapportert en midlertidig nedgang i livskvalitet når enkeltindivider blir informert om at de har AAA oppdaget ved screening. En nyere systematisk gjennomgang har imidlertid ikke klart å demonstrere noen signifikant reduksjon i livskvalitet i enkeltindivider under oppfølging med ultralyd for AAA (84). Siden antallet rupturer blant screening-oppdagede AAAer er relativt lavt ville en reduksjon i livskvalitet etter ruptur – hvis den hadde vært anvendt i modellen – sannsynligvis ikke ha påvirket resultatene i særlig grad.

Pasientforløp

Ved screening blir de fleste aneurismene oppdaget i en tidlig, asymptomatisk fase. Ettersom aneurismene vokser over tid, blir pasientene fulgt opp ved regelmessige ultralydundersøkelser i etterkant. Frekvensen av ultralydundersøkelser vil avhenge av aneurismens størrelse. Aneurismer mellom 30 og 40 mm følges opp annethvert år, de mellom 40 og 45 mm følges opp årlig, mens aneurismene mellom 45 og 55 mm følges opp hver 6. måned.

Risiko for ruptur øker med diameter. Klinisk klassifisering er asymptomatisk, symptomatisk og rumperte (punkterte/sprukkede). Ved symptomatisk AAA kan pasienten oppleve smerte og ømhet uten at det er kliniske tegn til ruptur, men at dette kan skje i nær framtid (16). Dersom pasienten har en aneurisme på 55 mm eller mer, vil han bli tilbudt elektiv kirurgi. Dette vil også gjelde for menn med tilfeldig oppdagede aneurismer i ikke-screening strategien. Sistnevnte vil bli fulgt opp med ultralydundersøkelser samt kirurgi dersom dette blir aktuelt.

Elektiv kirurgi for AAA er assosiert med relativ lav post-operativ dødelighet. Akutt kirurgi etter ruptur er et betydelig mer ressurskrevende inngrep, med en post-operativ dødelighet 10 ganger så høy som ved elektiv kirurgi. Inngrepet kan innebære blødninger, opphold på intensivavdeling, høyere risiko for alvorlige komplikasjoner og sykkelighet. Følgelig er kostnadene knyttet til akutt kirurgi vesentlig høyere enn kostnadene for elektiv kirurgi (10, 80).

Kirurgi for AAA gjennomføres enten ved åpen kirurgi (OR) eller som endovaskulær kirurgi (EVAR). Valget av kirurgisk metode er knyttet til pasientens vaskulære anatomi (10, 16, 80) og kompetansen til sykehuset pasienten er innlagt på (10, 80).

Selv om modellen har en tidshorisont som innebærer at den følger pasientene livet ut, innebærer ikke dette nødvendigvis at pasientene blir tilbudt kirurgisk behandling uavhengig av alder. Følgende begrensninger er derfor lagt inn i modellen:

- Elektiv kirurgi: Fra 79 års alder avtar sannsynligheten for å bli tilbudt elektiv kirurgi gradvis og når 0 % ved en alder på 90.
- Kirurgi ved ruptur: Fra 79 års alder avtar sannsynligheten gradvis og når 0 % ved en alder på 95 år.
- Modellen reflekterer i tillegg det faktum at noen (relativt sett) yngre pasienter vil bli nektet elektiv kirurgi i og med at MASS-studien ved 0-13 års oppfølging hadde en såkalt «turn-down rate» (avvisningsgrad) på ca. 10 %.

Budsjettvirkninger

Budsjettvirkninger defineres som merutgiftene, det vil si de totale utgiftene ved å innføre den nye metoden minus de totale utgiftene ved ikke å gjøre det.

Screening er et forebyggende tiltak, dermed vil en del av de potensielle besparelsene på helsebudsjett komme på lang sikt. Siden modellen forutsetter 10 års oppfølgingstid, er det derfor vanskelig å beregne de kortsiktige finansielle konsekvensene på grunnlag av denne. Vi anslår imidlertid at det vil koste i størrelsesorden 15-20 millioner NOK per år å invitere og screene en kohort på 28 000 menn (forutsatt 80 % deltagelse). Dette anslaget baserer seg på invitasjons- og ultralydkostnader, mens reisekostnader, samt øvrig klinisk oppfølging er holdt utenfor.

RESULTATER

Standardanalyse

Resultatene fra standardanalysen (base case analysis) er vist i tabellene nedenfor (tabellene 2 og 3). Gjennomsnittlig effekt og kostnader knyttet til screening- og kontrollstrategien er vist i tabell 2. Tabell 2 viser i tillegg forskjellen i nåverdien av kostnader og effekt mellom de to strategiene, samt den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (ICER) med tilhørende 95 % usikkerhetsintervall. Både kostnader og effekter er diskutert med 4 %.

Tabell 2. ICER, effekt og kostnader

	Screeningstrategi	Kontrollstrategi	Differanse
Effekt, gj. snitt (QALYs)	10,124	10,112	0,012
Kostnader, gj. snitt (NOK)	4546	2762	1784
ICER (NOK/QALY) [95% UI]	154 450 [98 827- 232 085]		

95% UI: 95% Uncertainty Interval Kontrollstrategi = standard praksis

De mest sentrale akkumulerte hendelsene samt AAA-relaterte dødsfall er presentert i tabell 3. Tallene er basert på forutsetningen om at det bor 28 000 menn i alder 65 år i Norge. Modellen forutsetter videre at 700 menn i aldersgruppen (2,5 %) vil ha AAA. Resultatene viser en forventet økning i antall elektive kirurgiske inngrep, samt noe nedgang i inngrep for ruptur.

Absolutt risikoreduksjon for AAA-relatert dødelighet (ARR) per 10 000 inviterte er beregnet til -22,136 (inviterte vs. ikke-inviterte til screening), mens relativ risikoreduksjon (RRR) er på 39,5 % (inviterte vs. ikke inviterte til screening). For en kohort på 28 000 personer innebærer dette en netto reduksjon i dødsfall på 62.

Tabell 3. Årlig antall AAA-relaterte hendelser (inkl. dødsfall) og totale kostnader*

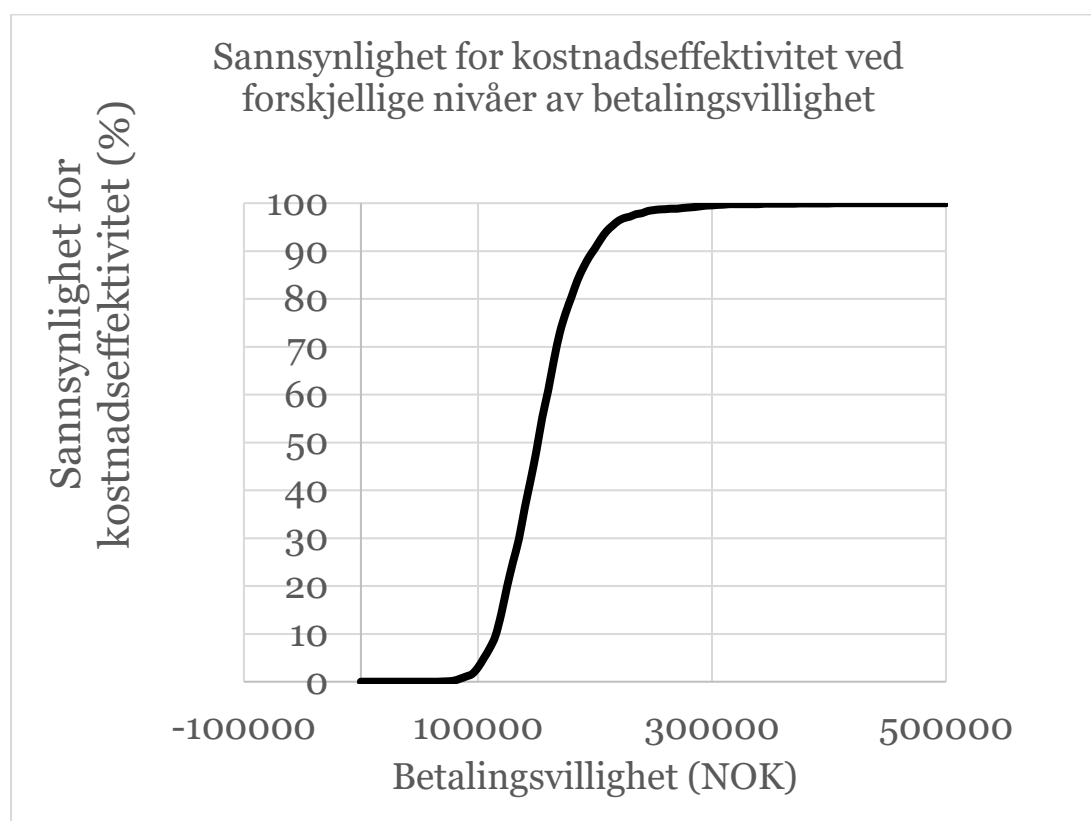
	Screeningstrategi	Kontrollstrategi	Differanse
Elektiv kirurgi	256	120	136
Kirurgi for ruptur	25	61	-36
Rupturer	108	201	-93
AAA-relatert dødelighet	95	158	-62
Døde, ruptur	88	153	-65
Døde, elektiv kirurgi	7	4	3
Totale årlige kostnader (NOK), nåverdi	127 288 000	77 336 000	49 952 000

Sensitivitetsanalyser

I figur 3 viser kostnadsakseptabilitetskurven (cost-effectiveness acceptability curve, CEAC) som uttrykker sannsynligheten for at screeningstrategien er kostnadseffektiv ved forskjellige nivåer for betalingsvillighet for et vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY). Kurven viser at det er relativt høy sannsynlighet for at screeningstrategien er kostnadseffektiv ved nivåer av betalingsvillighet (WTP=willingness-to-pay) høyere enn 200 000 NOK.

Figur 3. Akseptabilitetskurve

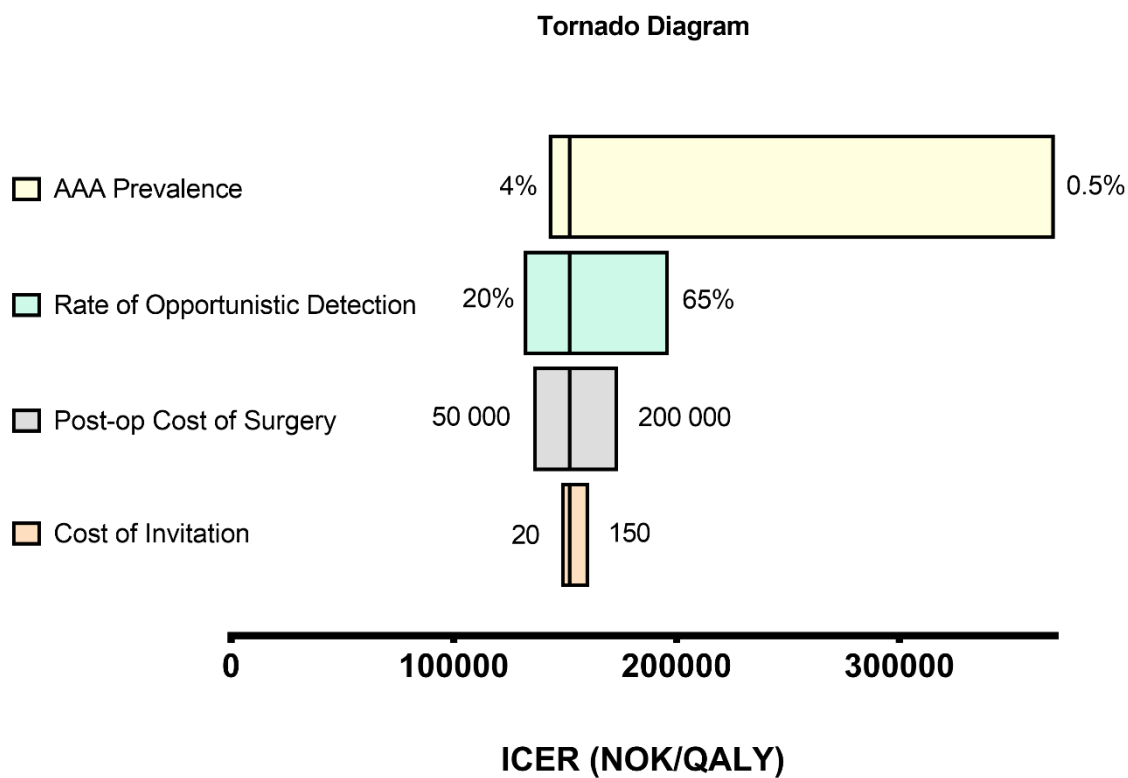
Sannsynlighet (%) for at screeningstrategien er kostnadseffektiv ved forskjellige nivåer av betalingsvillighet (NOK)



Figur 4 viser et tornadodiagram, som reflekterer utvalgte inngangsparametres effekt på ICER i en deterministisk sensitivitetsanalyse. Parametrene hvis betydning er undersøkt er AAA-prevalens, tilfeldig oppdagelse av AAA, invitasjonskostnader samt postoperative kostnader. Variablene som har størst betydning for modellens resultater er AAA-prevalens og andel tilfeldig oppdagede AAA-tilfeller.

Figur 4. Tornado diagram

Resultater fra den deterministiske sensitivitetsanalysen av forskjellige nivåer på AAA-prevalens, tilfeldig oppdagelsesrate i kontrollgruppen, invitasjonskostnader og postoperative kostnader.



Diskusjon

Klinisk effekt

Hovedfunn

For vurdering av klinisk effekt har vi formidlet funnene fra den nyeste systematiske oversikten av høy kvalitet (8). I denne oversikten har forfatterne sammenslått fire RCTer i metaanalyser med til sammen 125 576 deltakere for å vurdere effekten av å screene menn i alderen 64 til 83 år for abdominalt aortaaneurisme (AAA).

Resultatene fra metaanalysene viste signifikant redusert AAA-relatert dødelighet som følge av screeningen, både ved korttidsoppfølging (3-5 år) og langtidsoppfølging (13-15 år), mens generell dødelighet ikke var endret på kort sikt og marginalt redusert på lang sikt (8). Videre førte AAA-screening til en halvering av AAA-rupturer etter 3-5 år og til 35 % reduksjon etter 13-15 års oppfølging. Derimot var antall AAA-operasjoner fordoblet etter 3-5 år, mens antallet hadde økt med 35 % ved 13-15 års oppfølging. Det var markant økning i antall elektive AAA-operasjoner (3 ganger økning etter 3-5 år og nesten 2 ganger økning etter 13-15 år), mens antall akuttoperasjoner ble halvert som følge av AAA-screening.

Tretti-dagers postoperativ dødelighet grunnet AAA-operasjoner ved begge oppfølgingsperiodene var signifikant redusert hos de screenede deltakerne. Reduksjonen var ca. 70 % etter 3-5 år og 45 % etter 13-15 års oppfølging (8). Derimot var 30-dagers dødelighet forbundet med elektiv kirurgi marginalt redusert etter 3-5 år, mens det ikke var noe signifikant forskjell mellom de screenede og ikke screenede etter 13-15 års oppfølging. Det var heller ingen forskjeller med hensyn til 30-dagers dødelighet grunnet akuttoperasjoner verken ved 3-5 års- eller 13-15 års oppfølging.

Ali et al. gjorde en subgruppeanalyse for å undersøke mulige forskjeller i effekt av screening i forhold til alderen på mennene som var screenet (8). I MASS- og Viborg- studiene var gjennomsnittsalderen henholdsvis 69,2 år og 67,7 år (70, 72), mens i Chichester- og Western Australia-studiene var gjennomsnittsalderen henholdsvis 71,8 år og 72,6 år (71, 73). Når studiene ble delt i to grupper (MASS og Viborg < 70 år – Chichester og Western Australia > 70 år) ga det utslag i en signifikant større effekt av screening hos dem under 70 år med hensyn til AAA-relatert dødelighet og AAA-ruptur, en effekt som var enda mer markert ved 13-15 års oppfølging. For AAA-relatert dødelighet var RR 0,48 (95 % KI 0,29 til 0,80) hos deltakere < 70 år, mens RR var 0,91 (95 % KI 0,72 til 1,14) hos dem > 70 år. Med hensyn til antall AAA-rupturer var RR 0,56 (95 % KI 0,49 til

0,65) hos deltakerne < 70 år, mens RR var 0,78 (95 % KI 0,62 til 0,99). Tilsvarende trend ble observert for andre utfall, men da var ikke forskjellene statistisk signifikante. Disse analysene tyder på at effekten av AAA-screening er størst hos menn under 70 år.

Kvaliteten av dokumentasjonen

Vurdering av kvaliteten av dokumentasjonen, det vil si hvilken grad Ali et al. hadde tiltro til estimatene ved bruk av GRADE-verktøyet, var stort sett moderat, med noen få unntak (8). Estimater for generell dødelighet etter 3-5 år ble vurdert til å være av lav kvalitet grunnet unøyaktighet (imprecision) fordi konfidensintervallet inkluderte null effekt, altså $RR=1$ ($RR=0,95$; 95 % KI 0,88 til 1,01). En alternativ forklaring kan være at det ikke finnes noe forskjell mellom screening og ikke-screening for dette utfallet. Videre var estimatet for 30-dagers dødelighet, som følge av akutte AAA-operasjoner ved 3-5 års oppfølging også vurdert til å være av lav kvalitet, grunnet unøyaktighet ($RR=0,67$; 95 % KI 0,37 til 1,21). Men i dette tilfellet var konfidensintervallet mye bredere. Den samme forklaringen gjaldt estimatene for 30-dagers dødelighet som følge av elektive og akutte AAA-operasjoner ved 13-15 års oppfølging, som også ble vurdert av lav kvalitet.

Livskvalitet

Den systematiske oversikten av Ali et al. fra 2016 rapporterte ingen effekt av AAA-screening med hensyn til livskvalitet (5). I en nyere narrativ oversikt, som inkluderte 11 studier, rapporterte forfatterne at livskvaliteten var lavere hos menn som hadde fått påvist AAA sammenlignet med menn uten diagnose eller populasjonen generelt, og at den selvopplevde helsetilstanden ble dårligere over tid (9). Men etter at disse deltakerne var operert, var livskvaliteten gjenopprettet til nivået den var på før de ble screenet. Dog vil de fleste som ved screening får påvist AAA på diameter 30-40 mm gå til kontroll som oftest i mange år. Tiden fram til behandling kan sågar være lenger enn tiden fra behandling til død. Uansett er livskvalitet et viktig utfall i AAA-screening sammenheng, og det er gjort mange studier som har forsøkt å veie nytte opp mot ulemper, men studiene er for heterogene for å kunne trekke noe endelig konklusjon. Men det er viktig, påpeker Ericsson og medarbeidere, at menn med AAA, som eventuelt skulle få problemer med helse og livskvalitet, følges opp nøye og får hjelp med å forbedre deres situasjon (9).

Begrensninger i den inkluderte systematiske oversikten

Ali et al. påpeker at det var betydelig heterogenitet mellom de fire inkluderte RCTene med hensyn til populasjon (alder osv.), populasjonenes størrelse og oppfølgingstidspunkt (8). Det var ikke mulig å gjøre subgruppeanalyser for å finne ut om det var større eller mindre effekt av screening forbundet med underliggende årsaker, som for eksempel alder, kjønn, røyking, AAA-familiehistorikk, aortadiameter og baseline risiko for ruptur. Videre var det ikke tilstrekkelig data for å kunne si noe om en eventuell effekt av økende bruk av EVAR i forhold til åpen kirurgi med tanke på utfall både på kort og lengre sikt. Avslutningsvis påpeker forfatterne at studiene var for få for å kunne utelukke publikasjonsskjevhet.

Hva sier andre systematiske oversikter?

Søket vårt identifiserte en annen systematisk oversikt også publisert i 2018 (85). I tillegg til MASS-, Viborg-, Chichester- og Western Australia-studien, inkluderte Ying et al. VIVA-studien (58). Metaanalyser av de fem studiene ga følgende samlede estimater: for AAA-relatert dødelighet var RR 0,65 (95 % KI 0,48 til 0,89) versus 0,66 (95 % KI 0,47 til 0,93) i Ali et al. 2018; for generell dødelighet var RR 0,97 (95 % KI 0,96 til 0,99) versus 0,99 (95 % KI 0,98 til 1,00) i Ali et al. 2018; for antall elektive AAA-operasjoner var RR 1,94 (95 % KI 1,43 til 2,61) versus 1,83 (95 % KI 1,29 til 2,59) i Ali et al. 2018; for antall akutte AAA-operasjoner var RR 0,64 (95 % KI 0,46 til 0,91) versus 0,52 (95 % KI 0,42 til 0,63) i Ali et al. 2018 (8). Estimaten fra Ying et al. er i helt tråd med estimatene fra vår inkluderte oversikt (85). VIVA-RCTen inkluderte 50 156 danske deltakere hvor intervensjonsgruppen ble screenet ikke bare for AAA, men også for perifer arteriell sykdom og hypertensjon (58). VIVA-studien er den eneste store RCTen som har undersøkt effekt av AAA-screening siden 90-tallet, og det virker hensiktsmessig å kombinere med screening for andre kardiovaskulære tilstander som har økende prevalens i befolkningen. Men denne kombinasjonen av screeninger medførte at deltakerne fikk farmakologisk behandling (aspirin or/eller statiner) ved positivt funn, noe som i seg selv kan ha bidratt til å senke dødeligheten sammenlagt i populasjonen, utover at de ble screenet i utgangspunktet (85). Ying et al. hadde for øvrig dette som hovedankepunkt i sin vurdering av risiko for systematiske skjevheter i VIVA-studien.

Screening av kvinner

I følge den ene av de fire inkluderte RCTene, nemlig Chichester-studien, som undersøkte effekt av AAA-screening på dødelighet blant både menn og kvinner, var det ingen signifikant forskjell mellom screenede og ikke-screenede kvinner for noen av utfallene (71). Drøyt 9 000 kvinner var randomisert og fulgt opp i 10 år. I den screenede gruppen døde 14 kvinner (relatert til deres AAA), mens 9 døde i kontrollgruppen. «Manglende» effekt av AAA-screening kan forklares med at forekomsten av AAA er betydelig lavere hos kvinner. I Chichester-studien var forekomsten hos kvinner rundt en sjettedel av forekomsten hos menn i alderen 65-80 år (1,3 % versus 7,6 %). Selv om denne studien er stor, sammenlignet med andre studier, er den allikevel kraftig underdimensjonert for å kunne bekrefte eller avkrefte effekt av AAA-screening på dødelighet.

Risikofaktorene for å utvikle AAA er de samme hos kvinner som hos menn, nemlig alder, røyking, hypertensjon og familiehistorikk med AAA, men studier kan tyde på at det er tettere assosiasjon mellom AAA og røyking hos kvinner enn hos menn (86), hvilket vil ha betydning dersom man vurderer screening av undergrupper av kvinner (se avsnitt om retningslinjer). Det er mulig at insidensen hos kvinnelige røykere faktisk kan være høyere enn insidensen hos ikke-røykende menn (86). I en svensk studie var forekomsten 0,4 % hos 70-årige kvinner generelt, mens forekomsten var 2,2 % blant de som hadde røykt eller røykte (39). Selv om kvinner har høyere risiko for AAA-ruptur enn menn (87-89), er det ikke tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne støtte eventuell innføring av screening av kvinnene i hele befolkningen.

Screening av risikogrupper

Én av RCTene, Viborg-studien (72), så på effektene av AAA-screening i høy- sammenlignet med lavrisikogrupper (5). Høyrisikogruppen var definert som menn med KOLS og kardiovaskulære tilstander/sykdommer, som f. eks. høyt blodtrykk, perifere okklusive arteriesykdommer og tidligere hendelse(r) av hjerteinfarkt eller slag. Subgruppe-analysen påviste ingen forskjeller verken på kort eller lengre sikt.

Det finnes en rekke risikofaktorer for AAA, som for eksempel røyking (står for 75 % av aneurismene ≥ 40 mm), cerebrovaskulære sykdommer, familiehistorikk med AAA og fedme (5). Man burde derfor vurdere disse i forhold til hvilke klinisk fordelaktige effekter AAA-screening vil kunne gi, spesielt siden det dreier om eldre, hvor risikoen for at de lider av andre sykdommer er større (5).

Endringer i forekomst

I Storbritannia, USA og Australia har prevalensen har vært synkende (31, 58), og man tror dette kan være forårsaket av at færre røyker. Røyking øker nemlig vekst-raten av aneurismene og dobler risikoen for ruptur (49). I andre land derimot, er prevalensen økende, som for eksempel i Østerrike, Ungarn, Romania og Danmark (90). Når insidensen synker, minsker også den absolutte nytten av AAA-screening. Allikevel er tiltaket vurdert som kostnadseffektivt i Storbritannia helt ned til en prevalens på 0,35 %, fordi ubehandlet AAA er så dødelig (11). Dog er det ikke noe som tyder på at prevalensen skulle bli så lav som $< 0,5$ %, men om det skulle bli det, så bør man i så fall minske og konsentrere målgruppen til f. eks. de som noensinne har røykt (det foreslår SVS retningslinjene), og/eller alle med hjerte-kar sykdommer, og alle med familiær AAA. Uansett endringer, burde et screeningprogram være dynamisk og kunne forandres / justeres over tid dersom forutsetningene for screeningen endres.

Deltakelse

Tilstrekkelig deltakelse er sentralt for at et screeningprogram skal ha ønsket effekt. Flertallet av de som ble invitert til screening for abdominalt aortaaneurisme velger å delta (75–85 % av de inviterte mennene), men det har vært en litt lavere deltakelsesrate i tilfeller hvor menn screenet i en alder av 70 år sammenlignet med før (91). I screeningen i Oslo inviteres menn én gang og man oppnår (siste årene) ca. 70 % deltakelse (63), mens ved en purring kan man øke deltakelsen til 75-80 % (92). Videre, for at flest mulig skal delta må de også vite noe om AAA og faren ved ruptur. Dette kan oppnås f.eks. ved en informasjonskampanje.

Studier fra Sverige og internasjonalt viser at det hovedsakelig er sosioøkonomiske faktorer, lav inntekt, lavt utdanningsnivå og hvorvidt mennene er enslige som er forbundet med lavere deltakelse. I Sverige har det også vært lavere deltakelse blant nyankomne innvandrere (91, 93, 94). Avstanden til stedet der man skal ta ultralyd har i noen studier vært knyttet til nivå av screeningdeltakelse (93), mens andre studier har ikke har funnet noe kobling (95). Det ser ikke ut til at kostnader for pasienten påvirker valg om deltakelse (96).

I et forsøk på å øke deltakelsen i et svensk ruralt område med lavere deltakelse, ble det utført en informasjonskampanje ved hjelp av profesjonell markedsføring, noe som resulterte i en økning i deltakelsen fra 71 til 78 % (97).

En nyere kohort-studie av Jacomelli et al. har undersøkt AAA-prevalensen og grad av deltakelse i AAA-screeningprogrammer hos menn med lavere sosialøkonomisk status, samt forskjeller mellom ulike etniske grupper (30). Mellom 2013 og 2015 i Gloucestershire i England var til sammen 593 032 menn invitert til AAA-screening hvorav 461 898 stilte opp, det vil si 77,9 %. I gruppen av menn som levde under fattigere kår var det bare 65,1 % som møtte opp, mens blant dem som var bedrestilte var oppmøtet 84,1 %. AAA var dobbelt så vanlig hos de med lavere sosialøkonomisk status. Jacomelli og medarbeidere påpeker betydningen av de lokale settingene og tiltak, som nevnt ovenfor, for å øke antall menn som stiller opp når de inviteres til AAA-screening (30). Faktorer som påvirker deltakelse er også koblet til hverandre. F.eks. er røyking hyppigere blant menn med lavere sosioøkonomisk status, så det er sannsynligvis gruppen som kanskje har mest «å tjene» på screening.

Subaneurismer

Ca. 2 % av alle som screenes får påvist et sub-aortaaneurisme (25-29 mm), som før eller senere utvikles til et «ekte» AAA. Drøyt 20 % av disse blir så store at de må opereres innen 10 år (91). Her finnes det et potensial for å ytterligere øke screening-programmets effektivitet ved å identifisere og følge opp disse pasientene. Halvparten av Sveriges län gjør det, og det anbefales av ESVS retningslinjene (4).

Retningslinjer og screening i andre land

Society for Vascular Surgery (SVS), European Society for Vascular Surgery (ESVS) og engelske NICE (National Institute of Health and Clinical Care Excellence) anbefaler screening (2-4, 48, 89). United States Preventive Services Taskforce (USPST) anbefaler å tilby screening til menn i alderen 65 og eldre, med vekt på de som røyker, samt de som har/har hatt AAA i familien fra 55 år og oppover (98).

Derimot er det ikke konsensus rundt AAA-screening av kvinner, og USPST anbefaler ikke å screene grunnet lav prevalens hos kvinner, selv ikke kvinnelige røykere (99). SVS, derimot anbefaler screening av kvinner som røyker eller har røykt og kvinner med AAA-historikk i familien (3). Per i dag anbefaler Medicare Del 2 engangsscreening bare av kvinner med AAA-hendelse(r) i familien (100).

Per i dag finnes det nasjonale AAA-screening program i Sverige, Tyskland, Storbritannia og USA. I USA, via US SAAAVE programmet blant dem som er dekket av Medicare, får menn ≥ 65 år som røyker tilbud om ultralyd (101). Etter det vi vet vurderes nasjonal AAA-screening innført i Canada (5) og AAA-screening er igangsatt i flere europeiske land, deriblant Danmark, Nederland, Spania og Estland (62, 102).

Brukerperspektiv

Aorta Dissektions föreningen Skandinavien meddeler at «Allt pekar på att screening ger resultat, såväl för vården som ”slipper” ett antal akutoperationer, men även för patienten som slipper traumat med den akuta insatsen, till detta kommer den ekonomiska fördelen» (103).

Leder i Brukerutvalget ved St. Olavs hospital meddeler at «Generelt for brukerperspektivet, så er alle tiltak som kan redusere farlige hendelser, forhold som kan øke livskvalitet og som øker levealder gode tiltak. Slik jeg forstår det, så er dette screening prosjektet et prosjekt som støtter opp om slike tiltak, og støttes derfor fra brukerperspektivet.» (104).

Pågående studier

Vi søkte etter pågående studier i studieregistrene ClinicalTrials (U.S. National Institutes for Health) og International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP (World Health Organization). Listen av fire pågående observasjonsstudier er vist i vedlegg 1.

Det verdt å nevne pågående legemiddelstudier på små AAAer, som f. eks. MAAAGI studien (105). Mye taler for at man om ikke alt for lenge kan benytte legemidler for å forhindre at små AAAer i å utvikles. Kombinasjon av tidlig deteksjon og medisin kan gjøre at man unngår dyr og risikabel kirurgi.

Helseøkonomi

Hovedfunnene fra den helseøkonomiske evalueringen

Resultatene fra den helseøkonomiske modellen viser at screeningstrategien kan forventes å medføre en kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår på under 200 000 norske kroner.

Kvaliteten på den økonomiske modellen som er brukt

Modellen er utviklet i Sverige og er kvalitetsvurdert i samband med SBU sin helseøkonomiske analyse av screeningprogrammet der (10, 80).

Styrker og svakheter ved den helseøkonomiske evalueringen

Sensitivitetsanalyser viser at modellens resultater synes å være robuste med tanke på variasjon i de mest sentrale parametrene. Noen begrensninger er drøftet under:

Deltagelsesrate, reise- og tidskostnader

Den helseøkonomiske analysen er som tidligere nevnt basert på MASS-studien. Dette innebærer blant annet at deltagelsesraten er antatt å være konstant på 80 %, slik at vi ikke kan variere effekten av at denne går opp eller ned i en sensitivitetsanalyse. Det kan være lokale variasjoner i deltagelsesrate avhengig av hvor tilgjengelig screening-tilbu-

det vil være. Hvordan en deltagelsesandel på under 80 % vil påvirke modellen vil avhenge av sammensetningen av gruppen – med hensyn til helsetilstand - som velger å ikke å møte opp. Vi antar imidlertid at det med for eksempel ved bruk av purring på SMS vil være mulig å få til en relativt høy deltagelsesandel. Reisekostnader som dekkes av spesialisthelsetjenesten er ikke tatt med i analysen. Dette gjelder også pasientens tidsbruk knyttet til undersøkelse og behandling, da dette ikke påføres helsetjenesten. Vi har imidlertid beregnet dette til å koste 156 NOK per pasient (kostet som fritid¹, gjennomsnittlig lønnsinntekt etter skatt 2019).

Kvinneandel i underlagsmaterialet

Tallene for 30-dagers dødelighet er hentet fra rapporten fra NOR KAR for (106) og var ikke differensiert etter kjønn. NOR KAR rapporten for 2018 (59) viste imidlertid at det er noe forskjell i 30-dagers dødelighet mellom kvinner og menn hva angår operasjon for ruptur, mens den er omtrent den samme for reparasjon av intakt (ikke rumpert) aneurisme (elektiv kirurgi). Dersom vi går ut fra at 25 % av alle opererte for ruptur mellom 2015 og 2017 var kvinner, får vi en gjennomsnittsdødelighet på 30,8 % totalt (49,0 % for kvinner og 26,0 % for menn). Vi kjenner imidlertid ikke til kjønnsfordelingen etter kirurgisk metode.

Stabiliseringstid/steady state

Studier fra Storbritannia og Sverige viser at det tar 10 år før man kan forvente maksimal effekt av AAA-screeningprogrammer med hensyn til unngåtte dødsfall (10, 11) Dette tilsier at man ikke kan forvente å oppnå resultatene som er presentert her før den tid har passert, men at man gradvis vil nærme seg dette nivået i løpet av perioden fram til 2030. Den probabilistiske og deterministiske sensitivetsanalysen viser at modellen er relativt robust med tanke på fremtidige endringer i modellparametre.

Mulighet for overdiagnostikk

En studie av Johansson og medarbeidere stiller spørsmål om AAA-screening er til mindre nytte enn gavn gitt synkende prevalenstall i Sverige de seneste årene (107). De konkluderer i sin studie at effekten av AAA screening i Sverige er begrenset, på bakgrunn av store reduksjoner i forekomsten av AAA og AAA-relatert dødelighet. Dette har sannsynligvis sammenheng med den betydelige nedgangen i antallet røykere i Sverige i de siste par tiårene. Forfatterne sammenlignet to kohorter av 65 år gamle menn med og uten screening seks år etter at screeningprogrammet i Sverige ble igangsatt. De fant en marginal effekt på AAA-relatert dødelighet med en justert (adjusted) odds ratio aOR= 0,76 (95 % KI 0,38 til 1,51). Dette innebærer to unngåtte AAA dødsfall per 10 000 menn invitert til screening. Forfatterne mener imidlertid at sannsynligheten for overdiagnostikk vil øke med aOR=1,52 (95 % KI 1,16 til 1,99; p=0,002) samt risikoen for

¹ Gjennomsnittslønn timelønn 2019 47 290 (<https://www.ssb.no/arbeid-og-lonn/statistikker/lonnan-satt>), Skatteprosent smitt 2019 (<https://www.smartepenger.no/103-skatt/653-skatteprosjenter-pa-lonnsinntekt>)

elektiv kirurgi med aOR=1,59 (95 % KI 1,20 til 2,10; p=0,001). Johansson og medarbeidere anslår at antall overdiagnostiserte vil utgjøre 49 per 10 000 menn invitert til screening. Resultatene fra Johansson et al. er dog omdiskutert og satt spørsmål ved (66, 108).

Resultater i lys av andre studier

Resultatene av vår helseøkonomiske analyse viser at kostnad per vunnet (kvalitetsjusterte) leveår er vesentlig høyere enn i Sverige som var basert på samme modell (80). Kostnad per QALY var 70 000 SEK i et helsetjenesteperspektiv (ca. 75 000 NOK, 2019). Dette kan forklares med forskjell i svensk og norsk kostnadsnivå i helsesektoren som er på 39 % ifølge OECD Health Price Index fra 2014 (109). Resultatene var imidlertid lavere enn studien til Ehlers et al. fra Danmark (110), noe som ikke kan forklares ut fra kostnadsnivå, men muligens ut fra denne studiens underlagsdata, det vi si litteratur utover MASS-studien (7) og andre forutsetninger i modellen. Kostnad per QALY her var 54 852 EURO (ca. 590 000 NOK, 2019).

I en annen dansk studie, utførte Søgaard og medarbeidere (111) en hypotetisk modellanalyse av screening vs. fravær av screening for 65-år gamle menn. Studien, som hovedsakelig var register-basert, konkluderte med en 92 % sannsynlighet for at screening i en eller annen form ville være kostnadseffektiv gitt en betalingsvillighet på 24 790 EURO (ca. 239 000 NOK i 2019).

Organisering

Innføring av et nasjonalt program for screening av 65-år gamle menn vil få organisatoriske konsekvenser. I innledningen i denne metodevurderingen har vi beskrevet hvordan AAA-screeningen foregår ved OUS. Vi har ikke vurdert ulike scenarier om hvordan et eventuelt nasjonalt AAA-screeningprogram kan organiseres i Norge (det er heller ikke del av bestillingen av denne metodevurderingen).

De organisatoriske aspektene ved et screeningprogram vil nødvendigvis variere fra land til land, fordi helsesystemene og hvordan disse i utgangspunktet er organisert og finansiert er forskjellige, og fordi det er vil være forskjeller i demografisk og geografisk distribusjon av screeningdeltakerne.

Generelle vurderinger rundt organisatorisk «impact» som vil være felles for alle land er gjort i metodevurderingen utarbeidet av det europeiske samarbeidet EUnetHTA (13). Denne metodevurderingen har tatt for seg en rekke grunnleggende spørsmål det vil være viktig å ta stilling til ved en eventuell innføring av AAA-screening. Disse er knyttet til prosess, struktur, ledelse/styring/forvaltning og kultur/holdninger (vist i tabell 4).

Tabell 4. Organisatoriske spørsmål rundt innføring av AAA-screeningprogram

Process-related issues:
What kind of work flow, participant flow and other processes are needed when implementing AAA screening?
What kind of changes are required in existing work processes when implementing AAA screening?

What kind of changes are required in patients pathways when implementing AAA screening?
What kind of quality assurance is needed and how should it be organized?
What kind of involvement has to be mobilized for participants and important others?
What kind of staff, training and other human resources are required?
What kind of co-operation and communication of activities have to be mobilized?
What kind of co-operation and communication of activities does AAA screening require?
Structure-related issues:
How does de-centralization or centralization requirements influence the implementation of AAA Screening?
What consequences will AAA Screening have for de-centralization or centralization?
What kinds of investments are needed (material or premises) when introducing AAA Screening?
Who are responsible for those investments?
What is the likely budget impact of the implementation of AAA Screening for the payers (e.g. government)?
Management-related issues:
What management problems and opportunities are attached to AAA screening?
What kind of monitoring requirements and opportunities are there for AAA screening?
Who decides which people are eligible for AAA Screening and on what basis?
Culture-related issues:
How is AAA screening accepted by clinicians?
How do the patients accept AAA screening?
How do the financial management of the health care organizations accept AAA screening?
How are the other interest groups taken into account in the planning / implementation of the technology?

Noen organisatoriske konsekvenser er spesielt sentrale med hensyn til AAA-screening. Innføring av et screeningprogram vil påvirke karkirurgiaktiviteten, arbeidsbyrden og fylle operasjonssaler. Kvaliteten på screeningen bør sikres ved at det sørges for god nok opplæring av helsepersonell, tilstrekkelig pasientvolum, standardiserte metoder, målinger og prosedyrer og standardisert kalibrering av utstyr. For eksempel må man ha standardisert måling av aortadiameteren, som for eksempel fra yttervegg til yttervegg, og man må ha klare kriterier til grenseverdier for oppfølging.

Det må innføres rutiner for monitorering, og at det monitoreres for ulike utfall, blant annet AAA-relatert morbiditet og dødelighet. Monitorering må gjøres ved bruk av informasjonsteknologi (identifisering og sortering av screeningkohort, administrasjon, screening, henvisningsprosess, registrering av AAA-kirurgi og utfall). Det vil trenge helse- og administrativt personell: klinisk stab (direktør/klinisk leder, ultralydkliniker, ledere av karenheter eller avdelinger), screeningpersonell (ultralydscreeningoperatører, opplæringsansvarlig, sykepleiere og leger), administrativ ledelse og teknisk personell (koordinatører, rådgivere, IT-personell) og styringsorgan/gruppe knyttet til helseforvaltningen og spesialist- og primærhelsetjenesten, lokale screeningsprogram, diagnosetjenester og behandlingstjenester).

Når det gjelder kompetanse i Norge er kompetansen for klinisk gjennomføring allerede på plass i de karkirurgiske miljøene i Norge (63).

Etikk

I likhet med alle andre typer screening av befolkningen har også AAA-screening av menn i alderen 65 år etiske implikasjoner. Disse er diskutert i Folkehelseinstituttets

notat fra 2018 (6). Kort oppsummert fra notatet er de etiske spørsmålene knyttet til overdiagnostisering og overbehandling, unødvendig sykeliggjøring og angst, nytte veid opp mot eventuelle skader og ulemper, viktigheten av tilstrekkelig informasjon om konsekvensene av positivt funn (operasjon med risiko for komplikasjoner, inkludert død). Andre etiske aspekter er knyttet til menneskers rett til å bestemme om egen helse.

I metodevurderingen utarbeidet av Socialstyrelsen og SBU i Sverige poengteres det at screeningen må være akseptabel fra et etisk perspektiv, uavhengig av om det bedømmes å ha helsemessige fordeler som oppveier de negative effektene. AAA-screening må aksepteres av befolkningen og ha en rimelig kostnadseffektivitet (80). Her påpekes det også at man må ta hensyn til eventuelle negative effekter og til menneskers autonomi og integritet. Viktige etiske aspekter er også om programmet kan ha mer langsiktig innvirkning på menneskeverd og likeverd, og om det er berørte grupper hvis verdier og interesser krever spesiell vurdering, selv om programmet i det store og hele er akseptabelt for befolkningen. Videre må man vurdere ut i fra et etisk perspektiv om programmet kan sees på som et uttrykk for en rettferdig fordeling av ressursene i helsevesenet i forhold til andre behandlingsalternativer, om programmet endrer ansvarsfordelingen og rollene mellom helsepersonell og det enkelte individ, og hvordan dette håndteres. Andre etiske aspekter er hvorvidt programmet har en gunstig innvirkning på videre forskning på området, og om det er lover og andre retningslinjer som kan gi veiledning for etisk beslutningstaking i forhold til de momentene som er nevnt i dette avsnittet.

Prioriteringskriteriene

Tiltak i helsetjenesten skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier: nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet (115).

- *Nytte*kriteriet: et tiltaks prioritet øker i tråd med den forventede nytten av tiltaket. Den forventede nytten av et tiltak vurderes ut fra om kunnskap tilsier at helsehjelpen kan øke pasientens livslengde og/eller livskvalitet gjennom å gi økt sannsynlighet for bl.a. overlevelse eller redusert funksjonstap. Nytt skal måles som gode leveår. Kvalitetsjusterte leveår (QALY) skal i tråd med dagens praksis brukes som et uttrykk for gode leveår.
- *Ressurs*kriteriet: et tiltaks prioritet øker desto mindre ressurser det legger beslag på.
- *Alvorlighets*kriteriet: et tiltaks prioritet øker i tråd med alvorligheten av tilstanden. En tilstands alvorlighet vurderes bl.a. ut fra risiko for død eller funksjonstap. Både nå-situasjonen, varighet og tap av framtidige leveår har betydning for graden av alvorlighet. Graden av alvorlighet øker jo mer det haster å komme i gang med helsehjelp. Alvorlighet skal kvantifiseres gjennom å måle hvor mange gode leveår som tapes ved fravær av den behandlingen som vurderes, dvs. absolutt prognosetap.

I tråd med denne metodevurderingen kan screening av menn i alder 65 år anses å tilfredsstillende samtlige kriterier da tiltaket øker antall gode leveår, fremstår som relativt mindre kostbart og at AAA-ruptur er en svært alvorlig tilstand som krever akutt livreddende behandling.

Konklusjon

Forskning viser at AAA-screening kan være gunstig for menn i alder 65 år, da AAA relatert dødelighet reduseres med bortimot ca. 50 % både på kort og lang sikt. Dokumentasjonen viser at AAA-screening kan redusere totaldødelighet på kort sikt, men effekten er ikke statistisk signifikant. Effekten er derimot signifikant på lang sikt. Som følge av AAA-screening reduseres antall akutte operasjoner, mens antall preventive operasjoner øker.

Den helseøkonomiske analysen indikerer at kostnader per vunnet kvalitetsjusterte leveår over tid vil være på ca. 154 000 NOK (ICER), dersom man velger å innføre et tiltak med AAA-screening av 65-år gamle menn. For hver kohort som screenes (ca. 28 000 menn), vil man kunne forvente 62 færre AAA-relaterte dødsfall. Samtidig vil de årlige kostnadene kunne komme opp i en størrelsesorden på 20 millioner NOK per år.

Referanser

1. Rabben TB, D.; Sundhagen, J. O.; Jørgensen, J. J. THE AORTA SCREENING PROJECT IN OSLO. A PRELIMINARY REPORT (Abstract ESVS Conference 2017) 2017 Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2018_030_Forslagsskjema%20nasjonal%20aortascreening.pdf.
2. NICE. (National Institute of Health and Care Excellence) Guidelines 2020 Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng156/chapter/Recommendations>.
3. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *Journal of vascular surgery*. 2018;67(1):2-77.e2.
4. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2019;57(1):8-93.
5. Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Miller J, Warren R, Kenny M, Sherifali D, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm in asymptomatic adults. *Journal of vascular surgery*. 2016;64(6):1855-68.
6. Frønsdal KJ, LK. Hva er effekten av screening for abdominalt aortaaneurisme (AAA) hos menn fra og med 65 år? (Formidlingssak fra Folkehelseinstituttet til Nye metoder: ID2018_030) 2018 Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Notat%20aaa-screening%20ID2018_030.pdf
7. 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 (London, England)*. 2002;360(9345):1531-9.
8. Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Kenny M, Miller J, Raina P, Sherifali D. A systematic review of short-term vs long-term effectiveness of one-time abdominal aortic aneurysm screening in men with ultrasound. *Journal of vascular surgery*. 2018;68(2):612-23.
9. Ericsson A, Kumlien C, Ching S, Carlson E, Molassiotis A. Impact on Quality of Life of Men with Screening-Detected Abdominal Aortic Aneurysms Attending Regular Follow ups: A Narrative Literature Review. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2019;57(4):589-96.

10. SBU. Screening för bukaortaaneurysm. Hälsoekonomisk analys. 2016 Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-screeningprogram/2016-6-5-bilaga-2-halsoekonomisk-analys.pdf>.
11. Glover MJ, Kim LG, Sweeting MJ, Thompson SG, Buxton MJ. Cost-effectiveness of the National Health Service Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme in England. *The British journal of surgery*. 2014;101(8):976-82.
12. Frønsdal KBS, I.; Harboe, I.; Klemp, M.; Fure, B. . Effekt av abdominalt aortaaneurisme screening. *Forskningsoversikt*. 2014 Available from: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2014/rapport_2014_6_aa_screening.pdf.
13. EUnetHTA. AAA-screening Core HTA 2013 Available from: <https://mek.thl.fi/htacore/106.aspx>.
14. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *Journal of vascular surgery*. 1991;13(3):452-8.
15. Steinberg I, Stein HL. Arteriosclerotic abdominal aneurysms. Report of 200 consecutive cases diagnosed by intravenous aortography. *Jama*. 1966;195(12):1025-9.
16. Vetrhus M, Viddal B, Loose H, Neverdal NO, Nordang E. [Abdominal aortic aneurysms--endovascular and open surgery]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2009;129(21):2248-51.
17. Vardulaki KA, Prevost TC, Walker NM, Day NE, Wilmink AB, Quick CR, et al. Incidence among men of asymptomatic abdominal aortic aneurysms: estimates from 500 screen detected cases. *Journal of medical screening*. 1999;6(1):50-4.
18. Wilmink TB, Quick CR, Hubbard CS, Day NE. The influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Journal of vascular surgery*. 1999;30(2):203-8.
19. Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK, Bjørk L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study : The Tromsø Study. *American journal of epidemiology*. 2001;154(3):236-44.
20. Basnyat PS, Biffin AH, Moseley LG, Hedges AR, Lewis MH. Mortality from ruptured abdominal aortic aneurysm in Wales. *The British journal of surgery*. 1999;86(6):765-70.
21. Bengtsson H, Bergqvist D. Ruptured abdominal aortic aneurysm: a population-based study. *Journal of vascular surgery*. 1993;18(1):74-80.
22. Haug ES, Romundstad P, Saether OD, Jørgenvåg R, Myhre HO. Quality of data reported on abdominal aortic aneurysm repair--a comparison between a national vascular and a national administrative registry. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2005;29(6):571-8.

23. Samy AK, Whyte B, MacBain G. Abdominal aortic aneurysm in Scotland. *The British journal of surgery*. 1994;81(8):1104-6.
24. Wesche J. [Epidemiology, investigation and treatment indication in aortic aneurysm]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2009;129(20):2124-6.
25. Zomporodi S, Bottai M, Hultgren R. Sex differences in repair rates and outcomes of patients with ruptured abdominal aortic aneurysm. *The British journal of surgery*. 2019;106(11):1480-7.
26. Bengtsson H, Bergqvist D, Sternby NH. Increasing prevalence of abdominal aortic aneurysms. A necropsy study. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 1992;158(1):19-23.
27. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, et al. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. *Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. Archives of internal medicine*. 2000;160(10):1425-30.
28. Verloes A, Sakalihasan N, Koulischer L, Limet R. Aneurysms of the abdominal aorta: familial and genetic aspects in three hundred thirteen pedigrees. *Journal of vascular surgery*. 1995;21(4):646-55.
29. Wanhainen A, Björck M, Boman K, Rutegård J, Bergqvist D. Influence of diagnostic criteria on the prevalence of abdominal aortic aneurysm. *Journal of vascular surgery*. 2001;34(2):229-35.
30. Jacomelli J, Summers L, Stevenson A, Lees T, Earnshaw JJ. Impact of the first 5 years of a national abdominal aortic aneurysm screening programme. *The British journal of surgery*. 2016;103(9):1125-31.
31. Oliver-Williams C, Sweeting MJ, Turton G, Parkin D, Cooper D, Rodd C, et al. Lessons learned about prevalence and growth rates of abdominal aortic aneurysms from a 25-year ultrasound population screening programme. *The British journal of surgery*. 2018;105(1):68-74.
32. Wanhainen A, Hultgren R, Linné A, Holst J, Gottsäter A, Langenskiöld M, et al. Outcome of the Swedish Nationwide Abdominal Aortic Aneurysm Screening Program. *Circulation*. 2016;134(16):1141-8.
33. Altreuter M. personlig meddelelse. 2020.
34. Rabben T et al. Manuskript under utarbeidelse. 2020.
35. Brattheim BJ, Eikemo TA, Altreuter M, Landmark AD, Faxvaag A. Regional disparities in incidence, handling and outcomes of patients with symptomatic and ruptured abdominal aortic aneurysms in Norway. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2012;44(3):267-72.
36. Kolh P. Acute abdominal aortic aneurysm: significant regional differences across Norway. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2012;44(3):273.

37. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D, et al. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Annals of internal medicine*. 1997;126(6):441-9.
38. Pleumeekers HJ, Hoes AW, van der Does E, van Urk H, Hofman A, de Jong PT, et al. Aneurysms of the abdominal aorta in older adults. The Rotterdam Study. *American journal of epidemiology*. 1995;142(12):1291-9.
39. Svensjö S, Björck M, Wanhainen A. Current prevalence of abdominal aortic aneurysm in 70-year-old women. *The British journal of surgery*. 2013;100(3):367-72.
40. SWEDVASC. Årsrapport 2014 Available from: <http://www.ucr.uu.se/swedvasc/>.
41. Hultgren R, Granath F, Swedenborg J. Different disease profiles for women and men with abdominal aortic aneurysms. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2007;33(5):556-60.
42. Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Improved long-term survival after abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation*. 2009;120(3):201-11.
43. Mehta M, Byrne WJ, Robinson H, Roddy SP, Paty PS, Kreienberg PB, et al. Women derive less benefit from elective endovascular aneurysm repair than men. *Journal of vascular surgery*. 2012;55(4):906-13.
44. Norman PE, Semmens JB, Lawrence-Brown M, Holman CD. The influence of gender on outcome following peripheral vascular surgery: a review. *Cardiovascular surgery (London, England)*. 2000;8(2):111-5.
45. Wanhainen A, Bylund N, Björck M. Outcome after abdominal aortic aneurysm repair in Sweden 1994-2005. *The British journal of surgery*. 2008;95(5):564-70.
46. Bown MJ, Sweeting MJ, Brown LC, Powell JT, Thompson SG. Surveillance intervals for small abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis. *Jama*. 2013;309(8):806-13.
47. Brown PM, Sobolev B, Zelt DT. Selective management of abdominal aortic aneurysms smaller than 5.0 cm in a prospective sizing program with gender-specific analysis. *Journal of vascular surgery*. 2003;38(4):762-5.
48. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2011;41 Suppl 1:S1-s58.
49. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Powell JT. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *The British journal of surgery*. 2012;99(5):655-65.
50. Egorova NN, Vouyouka AG, McKinsey JF, Faries PL, Kent KC, Moskowitz AJ, et al. Effect of gender on long-term survival after abdominal aortic aneurysm repair based on results from the Medicare national database. *Journal of vascular surgery*. 2011;54(1):1-12.e6; discussion 1-2.

51. McPhee JT, Hill JS, Eslami MH. The impact of gender on presentation, therapy, and mortality of abdominal aortic aneurysm in the United States, 2001-2004. *Journal of vascular surgery*. 2007;45(5):891-9.
52. Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Annals of surgery*. 1999;230(3):289-96; discussion 96-7.
53. Cao P, De Rango P, Verzini F, Parlani G, Romano L, Cieri E. Comparison of surveillance versus aortic endografting for small aneurysm repair (CAESAR): results from a randomised trial. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2011;41(1):13-25.
54. Filardo G, Powell JT, Martinez MA, Ballard DJ. Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;2015(2):Cd001835.
55. Ouriel K, Clair DG, Kent KC, Zarins CK. Endovascular repair compared with surveillance for patients with small abdominal aortic aneurysms. *Journal of vascular surgery*. 2010;51(5):1081-7.
56. Parkinson F, Ferguson S, Lewis P, Williams IM, Twine CP. Rupture rates of untreated large abdominal aortic aneurysms in patients unfit for elective repair. *Journal of vascular surgery*. 2015;61(6):1606-12.
57. Powell JT, Brown LC, Forbes JF, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Ruckley CV, et al. Final 12-year follow-up of surgery versus surveillance in the UK Small Aneurysm Trial. *The British journal of surgery*. 2007;94(6):702-8.
58. Lindholt JS, Sjøgaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10109):2256-65.
59. NORKAR Årsrapport 2018 2019 Available from: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/3_arsrapport_2018_norkar_28.11.19.pdf
60. Lo RC, Lu B, Fokkema MT, Conrad M, Patel VI, Fillinger M, et al. Relative importance of aneurysm diameter and body size for predicting abdominal aortic aneurysm rupture in men and women. *Journal of vascular surgery*. 2014;59(5):1209-16.
61. Zommorodi S, Roy J, Steuer J, Hultgren R. High proportion of known abdominal aortic aneurysm in patients with rupture indicates surveillance deficiency. *Journal of vascular surgery*. 2016;64(4):949-55.e1.
62. Jørgensen JJR, T. . Screening fanger opp utvidelse av livpulsåren. 2017 Available from: <https://ekspertsykehusetblog.wordpress.com/2017/11/08/screeningsprosjekt-fanger-opp-utvidelse-av-livpulsaren/>.
63. Rabben T. Personlig meddelelse. 2020.
64. Sosialstyrelsen. Bukaortaaneurysm – screening med engangsundersøkning med ultraljud 2016 Available from: <https://www.sosialstyrelsen.se/regler-och->

[riktlinjer/nationella-screeningprogram/slutliga-rekommendationer/bukaortaaneurysm/](#).

65. Wanhainen A, Björck M. The Swedish experience of screening for abdominal aortic aneurysm. *Journal of vascular surgery*. 2011;53(4):1164-5.
66. Wanhainen A, Svensjö S, Holst J, Björck M, Gottsäter A. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10166):27-8.
67. Svensjö S, Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Screening for abdominal aortic aneurysm in 65-year-old men remains cost-effective with contemporary epidemiology and management. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2014;47(4):357-65.
68. Kunnskapssenteret. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 4. reviderte utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2015 Available from: https://www.fhi.no/globalassets/kss/filer/filer/verktoy/khandbok11_vedlegg2_sjekkister.pdf
69. Periodic health examination, 1991 update: 5. Screening for abdominal aortic aneurysm. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 1991;145(7):783-9.
70. 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. *The British journal of surgery*. 2007;94(6):696-701.
71. Scott RA, Bridgewater SG, Ashton HA. Randomized clinical trial of screening for abdominal aortic aneurysm in women. *The British journal of surgery*. 2002;89(3):283-5.
72. Lindholt JS, Sørensen J, Sjøgaard R, Henneberg EW. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *The British journal of surgery*. 2010;97(6):826-34.
73. 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 internal medicine*. 2016;176(12):1761-7.
74. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7454):1490.
75. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
76. Higgins JPTG, S. (Editors). The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. 2011 Available from: <http://www.cochrane-handbook.org/>

77. Lesjak M, Boreland F, Lyle D, Sidford J, Flecknoe-Brown S, Fletcher J. Screening for abdominal aortic aneurysm: does it affect men's quality of life? Australian journal of primary health. 2012;18(4):284-8.
78. 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 journal of surgery. 2004;74(12):1069-75.
79. Wanhainen A, Rosén C, Rutegård J, Bergqvist D, Björck M. Low quality of life prior to screening for abdominal aortic aneurysm: a possible risk factor for negative mental effects. Annals of vascular surgery. 2004;18(3):287-93.
80. SBU. Screening för bukaortaaneurysm – Vetenskapligt underlag. SBU-rapport nr 244/1. 2015 Available from: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbu-bereder/screening-for-bukaortaaneurysm-vetenskapligt-underlag/>.
81. Folkehelseinstituttet. Samarbeid med SBU 2020 Available from: <https://www.fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/samarbeid-med-sbu/>.
82. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2012;15(6):835-42.
83. Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2001;10(7):621-35.
84. Lyttkens L, Wanhainen A, Svensjö S, Hultgren R, Björck M, Jangland E. Systematic Review and Meta-Analysis of Health Related Quality of Life and Reported Experiences in Patients With Abdominal Aortic Aneurysm Under Ultrasound Surveillance. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2020;59(3):420-7.
85. Ying AJ, Affan ET. Abdominal Aortic Aneurysm Screening: A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Cost. Annals of vascular surgery. 2019;54:298-303.e3.
86. Stackelberg O, Björck M, Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Sex differences in the association between smoking and abdominal aortic aneurysm. The British journal of surgery. 2014;101(10):1230-7.
87. Hultgren R. Abdominal aortic aneurysms-gender aspects on prevalence, treatment, and concurrent aneurysms. The Thoracic and cardiovascular surgeon. 2013;61(1):15-21.
88. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE. Abdominal aortic aneurysm in women. Journal of vascular surgery. 2001;34(1):122-6.
89. LeFevre ML. Screening for abdominal aortic aneurysm: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Annals of internal medicine. 2014;161(4):281-90.

90. Sidloff D, Stather P, Dattani N, Bown M, Thompson J, Sayers R, et al. Aneurysm global epidemiology study: public health measures can further reduce abdominal aortic aneurysm mortality. *Circulation*. 2014;129(7):747-53.
91. SBU. Screening för bukaortaaneurysm - Vetenskapligt underlag, Bilaga 1. 2016 Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-screeningprogram/2016-6-5-bilaga-1-vetenskapligt-underlag.pdf>
92. Hultgren R. Personlig meddelelse. 2020.
93. Linne A, Leander K, Lindström D, Törnberg S, Hultgren R. Reasons for non-participation in population-based abdominal aortic aneurysm screening. *The British journal of surgery*. 2014;101(5):481-7.
94. Zarrouk M, Holst J, Malina M, Lindblad B, Wann-Hansson C, Rosvall M, et al. The importance of socioeconomic factors for compliance and outcome at screening for abdominal aortic aneurysm in 65-year-old men. *Journal of vascular surgery*. 2013;58(1):50-5.
95. Crilly MA, Mundie A, Bachoo P, Nimmo F. Influence of rurality, deprivation and distance from clinic on uptake in men invited for abdominal aortic aneurysm screening. *The British journal of surgery*. 2015;102(8):916-23.
96. Linné A, Hultgren R, Öhman D, Törnberg S, Elfström KM. Abdominal aortic aneurysm screening attendance: Effect of removing the examination fee. *Journal of medical screening*. 2018;25(4):223-4.
97. Zarrouk M, Gottsäter A, Malina M, Holst J. Academic vascular unit collaboration with advertising agency yields higher compliance in screening for abdominal aortic aneurysm. *Journal of medical screening*. 2014;21(4):216-8.
98. USPST. Final Recommendation Statement Abdominal Aortic Aneurysm: Screening 2019 Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/abdominal-aortic-aneurysm-screening>.
99. Guirguis-Blake JM, Beil TL, Senger CA, Whitlock EP. Ultrasonography screening for abdominal aortic aneurysms: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2014;160(5):321-9.
100. Moore KJ. What's new in Medicare preventive benefits. *Family practice management*. 2007;14(2):25-7.
101. Earnshaw JJ, Lees T. Update on Screening for Abdominal Aortic Aneurysm. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2017;54(1):1-2.
102. EUnetHTA POP-databasen Available from: <https://www.eunetha.eu/pop-database/>
103. Aorta Dissektions föreningen Skandinavien Personlig meddelelse. 2020.
104. Leder i Brukerutvalget ved St. Olavs hospital. Personlig meddelelse. 2020.

105. Unosson J. Metformin for Abdominal Aortic Aneurysm Growth Inhibition (MAAAGI) trial - NCT04224051 2020 Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04224051>.
106. NORRAR Årsrapport 2017 2018 Available from: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/3_arsrapport_2017_norkar_1.pdf.
107. Johansson M, Zahl PH, Siersma V, Jørgensen KJ, Marklund B, Brodersen J. Benefits and harms of screening men for abdominal aortic aneurysm in Sweden: a registry-based cohort study. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10138):2441-7.
108. Wanhainen A, Björck M, Svensjö S, Gottsäter A, Holst J, Hultgren R, et al. [Misleading study in The Lancet on the outcome of the Swedish AAA screening program]. *Lakartidningen*. 2018;115.
109. OECD. Health Price Index 2017 Available from: <https://www.oecd.org/els/health-systems/health-expenditure.htm>.
110. Ehlers L, Overvad K, Sørensen J, Christensen S, Bech M, Kjølby M. Analysis of cost effectiveness of screening Danish men aged 65 for abdominal aortic aneurysm. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;338:b2243.
111. Sogaard R, Laustsen J, Lindholt JS. Cost effectiveness of abdominal aortic aneurysm screening and rescreening in men in a modern context: evaluation of a hypothetical cohort using a decision analytical model. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;345:e4276.
112. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Buxton MJ, Scott RA. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. *The British journal of surgery*. 2012;99(12):1649-56.
113. Kim LG, RA PS, Ashton HA, Thompson SG. A sustained mortality benefit from screening for abdominal aortic aneurysm. *Annals of internal medicine*. 2007;146(10):699-706.
114. Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Similar cost for elective open and endovascular AAA repair in a population-based setting. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2008;15(1):1-11.
115. Melding til Stortinget. Meld. St. 34 (2015-2016). Verdier i pasientens helsetjeneste - Melding om prioritering. Available from: <https://www.regjeringen.no/contentassets/439a420e01914a18b21f351143ccc6af/no/pdfs/stm201520160034000dddpdfs.pdf>

Vedlegg 1

Søkestrategier og logg

Søkelogg

Søkedato: 2019-11-08

Søkeansvarlig: Elisabet Hafstad (EH)

Fagfellevurdering: Ingrid Harboe (IH)

Database	Antall treff
Epistemonikos (Epistemonikos Foundation)	45
Annet / diverse HTA fra websidesøk	3
MEDLINE (Ovid)	299
Embase (Ovid)	67
Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)	48
Web of Science (Clarivate Analytics)	114
PROSPERO (Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK)	66
EUnetHTA POP Database (EUnetHTA)	1
NIH Clinical Trials (U.S. National Institutes of Health)	51
International Clinical Trials Registry Platform (World Health Organization)	44
Totalt til EndNote	738
Totalt etter dublettkontroll	556

Søkestrategier: publisert oppsummert forskning

Epistemonikos

Søkegrensesnitt: Advanced search – Title/abstract Publication year 2015-2019

1	(((abdom* OR infrarenal OR infra-renal) AND aort* AND (aneurysm* OR aneurism*)) AND screen*) OR AAA-screening OR "AAA screening")	Broad synthesis: 1 Structured summary: 2 Systematic review: 42
---	---	--

Koder og symboler i Epistemonikos	
*	Trunkeringstegn

Søkestrategier: publiserte artikler fra randomiserte kontrollerte studier

Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 11 of 12, November 2019 Søkegrensesnitt: Advanced search – Search manager Publication Year from 2015 to 2019		
1	[mh ^"Aortic Aneurysm, Abdominal"] OR ([mh ^Aneurysm] AND [mh ^"Aorta, Abdominal"]) OR ((abdom* OR infrarenal OR infra-renal) NEXT aort* AND (aneurysm* OR aneurism*))	1387
2	[mh "Mass Screening"] OR screen*	71897
3	(AAA NEXT screen*)	37
4	(#1 AND #2) OR #3	48

Koder og symboler i Cochrane Library	
[mh xxx]	Angitt term og hierarkisk underordnede termer fra det kontrollerte vokabularet - MeSH
[mh ^xxx]	Term fra databasens kontrollerte vokabular - MeSH
next	Nærhetsoperator – ordene må stå inntil hverandre
*	Trunkeringstegn

- Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to November 07, 2019
- Embase 1974 to 2019 November 07

Søkegrensesnitt: Advanced search		
1	(Abdominal Aorta Aneurysm/ OR (Aneurysm/ AND Aorta, Abdominal/)) use omezdz OR (Aortic Aneurysm, Abdominal/ OR (Aneurysm/ AND Aorta, Abdominal/)) use ppezv OR (((abdom* OR infrarenal OR infra-renal) ADJ aort*) AND (aneurysm* OR aneurism*)).tw,kf,kw	60181
2	Mass Screening/ use ppezv OR Mass Screening/ use omezdz OR screen*.tw,kf,kw	1763313
3	(AAA ADJ screen*).tw,kf,kw	585
4**	(Randomized Controlled Trial OR Pragmatic Clinical Trial).pt. OR (exp Randomized Controlled Trials as Topic/ OR "Randomized Controlled Trial (topic)" / OR Randomization/ OR Random Allocation/ OR Double-Blind Method/ OR Double Blind Procedure/ OR Double-Blind Studies/ OR Single-Blind Method/ OR Single Blind Procedure/ OR Single-Blind Studies/ OR Placebos/ OR Placebo/) OR (random* OR sham OR placebo* OR ((singl* OR doubl*) ADJ	3462240

	(blind* OR dumm* OR mask*) OR ((tripl* OR trebl*) ADJ (blind* OR dumm* OR mask*)).ti,ab,hw,kf,kw.	
5	(2015* or 2016* or 2017* or 2018* or 2019*).dp,dt. use ppezv	6037271
6	(2015* or 2016* or 2017* or 2018* or 2019*).yr,em. use oemezd	31029373
7	((1 AND 2) OR 3) AND 4 AND (5 OR 6)	366
8	7 use ppezv	67
9	7 use oemezd	299

** [[CADTH RCT-filter for OVID](#)]

Koder og symboler i OVID-databasene	
exp "xxx"/	Angitt term og hierarkisk underordnede termer fra det kontrollerte vokabularet (MeSH eller Emtree)
"xxx"/	Term fra databasens kontrollerte vokabular (MeSH eller Emtree)
ppezv	Kode for deldatabasen av MEDLINE som er søkt
oemezd	Kode for deldatabasen av Embase som er søkt
adjx	Nærhetsoperator hvor x angir antall tillatte ord (-1) mellom to søkeord
*	Trunkeringstegn
.tw	Søk i tittel og sammendrag
.kf	MEDLINE: Søk etter ord i feltet keyword heading
.kw	Embase: Søk etter ord i feltet keyword heading
.ti	Søk i tittel
.ab	Søk i sammendrag
.hw	Søk enkeltord i kontrollert vokabular (MeSH eller Emtree)
.yr	Embase: publikasjonsår ÅÅÅÅ
.em	Embase: første registreringsdato ÅÅÅÅ00 [uketall]
.dp	MEDLINE: publikasjonsdato ÅÅÅÅ MM DD
.dt	MEDLINE: første registreringsdato ÅÅÅÅ/MM/DD

Web of Science Søkegrensesnitt: Advanced search		
[Indexes=SCI-EXPANDED, ESCI Timespan=2015-2019]		
1	TS=((((abdom* OR "infrarenal" OR "infra-renal") NEAR/0 aort* NEAR/4 (aneurysm* OR aneurism*) AND screen*) OR "AAA screening") AND (random* OR "sham" OR "placebo" OR ((singl* OR doubl*) NEAR/0 (blind* OR dumm* OR mask*)) OR ((tripl* OR trebl*) NEAR/0 (blind* OR dumm* OR mask*))))	114

Koder og symboler i Web of Science	
TS=(xxx)	Topic. Søk i tittel, sammendrag, forfatters nøkkelord samt ord og uttrykk fra siterte artiklers titler (Keywords Plus)
NEAR/x	Nærhetsoperator hvor x angir antall tillatte ord mellom to søkeord
*	Trunkeringstegn

Søkestrategier: pågående forskning

PROSPERO

Søkegrensesnitt: Search PROSPERO		
1	(((abdom* OR infrarenal OR infra-renal) AND aort* AND (aneurysm* OR aneurism*)) AND screen*) OR AAA-screening)	66

EUnetHTA POP-database

Søkegrensesnitt: Search for keywords: all (AND)		
1	screen* aort*	1

Clinical trials

Søkegrensesnitt: Find a study > Other terms		
1	((((abdominal OR infrarenal OR infra-renal) AND aortic AND aneurysm) AND screening) OR AAA-screening)	51

ICTRP

Søkegrensesnitt: Standard		
1	screening AND aortic AND abdominal OR screening AND aortic AND infrarenal OR screening AND aortic AND infra-renal OR AAA-screening	44

Ekskluderte studier

Ekskluderte studier (22 stk.) etter gjennomlesning i fulltekst er listet opp i tabellen under med forklaring på hvorfor publikasjonen ble ekskludert.

1. Abdominal Aortic Aneurysm Screening [EUnetHTA POP Database - krever innlogging]. Agencia de Qualitat i Avaluació sanitàries de Catalunya.	HTA/SR oppdatert i nyere publikasjon
2. Screening för bukaortaaneurysm: Vetenskapligt underlag: Bilaga 1. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2015. SBU-rapport nr 244/1.	HTA/SR oppdatert i nyere publikasjon
3. Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Miller J, Warren R, Kenny M, Sherifali D, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm in asymptomatic adults. <i>J Vasc Surg</i> 2016;64(6):1855-68.	HTA/SR oppdatert i nyere publikasjon (Ali 2018). Ali 2016 var dokumentasjonsgrunlaget mht klinisk effekt og sikkerhet i for-midlings-saken fra sept. 2018, som denne rapporten nå oppdaterer (Ali 2016; Frønsdal og Juvet 2018).
4. Bird AN, Davis AM. Screening for abdominal aortic aneurysm. <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> 2015;313(11):1156-7.	Sammendrag av amerikanske retningslinjer

5. Collins RE, Lopez LM, Marteau TM. Emotional impact of screening: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2011;11:603.	Alle screeningprogrammer (ikke bare AAA-screening)
6. Cosford P, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007;(2):CD002945.	HTA/SR oppdatert i nyere publikasjon
7. Cotter AR, Vuong K, Mustelin LL, Yang Y, Rakhmankulova M, Barclay CJ, et al. Do psychological harms result from being labelled with an unexpected diagnosis of abdominal aortic aneurysm or prostate cancer through screening? A systematic review. BMJ open 2017;7(12):e017565.	Ikke PICO (ikke rapportering av spesifikke utfallsmål)
8. Davis M, Harris M, Earnshaw JJ. Implementation of the national health service abdominal aortic aneurysm screening program in England. J Vasc Surg 2013;57(5):1440-5.	Ikke SR/HTA - Beskrivelse av AAA-screening programmet i England
9. DeFrank JT, Barclay C, Sheridan S, Brewer NT, Gilliam M, Moon AM, et al. The Psychological Harms of Screening: the Evidence We Have Versus the Evidence We Need. J Gen Intern Med 2015;30((DeFrank J.T., Jessica_defrank@unc.edu; Barclay C.; Sheridan S.; Brewer N.T.; Harris R.) Research Center for Excellence in Clinical Preventive Services, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, United States):242-8.	Alle screeningprogrammer (ikke bare AAA-screening)
10. Donna Fitzpatrick-Lewis RWMUAMRDSR. Screening for abdominal aortic aneurism: protocol for updating the USPSTF systematic review and meta-analysis	Protokoll fra 2015
11. Eckstein HH, Reeps C, Zimmermann A, Sollner H. Ultrasound screening for abdominal aortic aneurysms: Evidence from randomized controlled trials. English version. Gefasschirurgie 2015;20(Suppl 1):1-12.	SR/HTA oppdatert i nyere publikasjon
12. Ericsson A, Kumlien C, Ching S, Carlson E, Molassiotis A. Impact on Quality of Life of Men with Screening-Detected Abdominal Aortic Aneurysms Attending Regular Follow ups: A Narrative Literature Review. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery 2019;57(4):589-96.	SR om QoL utfall, men bare narrativ rapportering (i Ali 2016 var dokumentasjonsgrunnlaget mht klinisk effekt, inkludert QoL i formidlingssaken fra sept. 2018, som vi oppdaterer i denne rapporten. Vi

	velger derfor kommentere ved å omtale Ericsson 2019 i diskusjonen.)
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. <i>Ann Intern Med</i> 2005;142(3):203-11.	SR oppdatert i nyere publikasjon
14. Guirguis-Blake JM, Beil TL, Senger CA, Whitlock EP. Ultrasonography screening for abdominal aortic aneurysms: A systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. <i>Ann Intern Med</i> 2014;160(5):321-9.	SR/HTA oppdatert i nyere publikasjon
15. Hamel C, Ghannad M, McInnes MDF, Marshall J, Earnshaw J, Ward R, et al. Potential benefits and harms of offering ultrasound surveillance to men aged 65 years and older with a subaneurysmal (2.5-2.9 cm) infrarenal aorta. <i>J Vasc Surg</i> 2018;67(4):1298-307.	Ikke relevant PICO
16. Healthcare Improvement Scotland. Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) Screening Standards: Scoping report. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; 2019.	Scoping rapport om standarder for det skotske screeningprogrammet
17. Hirsch C. 2016 - Review: 1-time ultrasonography screening reduces abdominal aortic aneurysm-related mortality and rupture. <i>ACP J Club</i> 2017;166(6):1-.	Konferanseabstrakt eller kommentar
18. IqwiG. Ultrasound screening for abdominal aortic aneurysms (Structured abstract). Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015.	SR/HTA oppdatert i nyere publikasjon
19. Jacob AD, Barkley PL, Broadbent KC, Huynh TTT. Abdominal aortic aneurysm screening. <i>Semin Roentgenol</i> 2015;50(2):118-26.	Oppdatert i nyere publikasjon
20. Patrick Phillips ELEWJM. Identification and evaluation of anxiety measures used in populations undergoing screening to identify appropriate measures for use in populations undergoing abdominal aortic aneurysm screening: a systematic review	Oppdatert i nyere publikasjon
21. Rajiah P, Reiber JHC, Partovi S. Population based ultrasonographic screening of abdominal aortic aneurysms. <i>Int J Cardiovasc Imaging</i> 2016;32(11):1605-7.	Kommentar

22. Ying AJ, Affan ET. Abdominal Aortic Aneurysm Screening: A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Cost. Ann Vasc Surg 2018.	Alternativ meta-analyse enn Ali 2018 (valgt inkludert) hvor VIVA-studien er inkludert – vi omtaler Ying 2018 i diskusjonen
---	--

Kvalitetsvurdering av inkludert litteratur

Sjekkliste for systematiske oversikter: Vurdering av Ali et al. 2018

Spørsmål	Ja	Uklart	Nei
Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?	x		
Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk?	x		
Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?	x		
Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?	x		
Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?		x	
Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?	x		
Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?	x		
Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?	x		
Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?	x		
Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?	HØY		

*Basert på EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews. EPOC, Effective Practice and Organisation of Care group, Guide for review authors. www.epoc.cochrane.org

Liste over pågående studier

Status	Studie-ID Land År (start)	Design, populasjon	Studietittel
Recruiting	ISRCTN10945166 Spania 2015	Observational Men 65-74 years, living in Vigo	Abdominal aortic aneurysm screening by ultrasonography in primary care
Enrolling by invitation	NCT01248533 Norway 2011	Observational Men 65 years of age, living in Oslo	Screening for Abdominal Aortic Aneurysm in 65 Year Old Males in Oslo
Not yet recruiting	NCT03407664 Storbritannia 2018	Observational Men invited into the NHS AAA Screening programme in England in the years 2013-2017	NHS AAA Screening Programme Data Linkage With HES and ONS Datasets

Unknown status	NCT01205945 Korea 2010	Observational Men and women 50-85 years of age living in the Republic of Korea	The Effect of Abdominal Aortic Aneurysm Screening on Mortality in Asian Population
----------------	------------------------------	---	--

Vedlegg 2

Parametre brukt i den helseøkonomiske vurderingen

Tabell A. Parametre i den helseøkonomiske modellen

ID:	Base Case Value	Distribution							Sensitivity Range		References
		type	Mean	SD	Al-pha	beta	U	Sigm-a	Min	Max	
-	-										
<u>Prevalens</u>	<u>0.025</u>	<u>Beta</u>	<u>0.025</u>	<u>0.008</u>					<u>0.5</u>	<u>4</u>	<u>Norske anslag</u>
<u>Alder ved Screening</u>	<u>65</u>	<u>Fast</u>									
<u>Antall sykluser (år)</u>	<u>40</u>	<u>Fast</u>									
<u>Kjønnsfordeling (% menn)</u>	<u>100</u>	<u>Fast</u>									
<u>Deltagerate (%)</u>	<u>80</u>	<u>Fast</u>									<u>(70, 112)</u>
<u>Tilfeldig oppdagede pasienter (%)</u>	<u>42</u>	<u>Fast</u>							<u>20</u>	<u>65</u>	<u>(7, 70)</u>
<u>Årlig sannsynlighet for intakt AAA-reparasjon</u>	time-dependent	<u>Beta</u>									<u>(7, 70, 112, 113)</u>
<u>Årlig sannsynlighet for AAA rupture</u>	time-dependent	<u>Beta</u>									<u>(7, 70, 112, 113)</u>
<u>Amdel reparasjon ved EVAR (intakt og rupturert AAAe) (%)</u>	<u>50</u>										<u>Norske anslag</u>

30-day mortality, intact AAA, probability	0,025	Beta			20	781					Norske anslag
30-dagers dødelighet, intakt AAA, åpen reparasjon, sannsynlighet	0,035	Beta			12	334					Norske anslag
30-dagers dødelighet, intakt AAA, EVAR, sannsynlighet	0,018	Beta			8	447					Norske anslag
30-dagers dødelighet, ruptert AAA, sannsynlighet	0,28	Beta			28	73					Norske anslag
30-dagers dødelighet, ruptert AAA, åpen reparasjon, sannsynlighet	0,32	Beta			24	51					Norske anslag
30-dagers dødelighet, ruptert AAA, EVAR, sannsynlighet	0,15	Beta			4	22					Norske anslag
Relativ total (all-cause) dødelighet, individer med AAA	1,63	Log-Normal					0,49	0,05			(41)
Relativ total dødelighet, individer med ruptert AAA	1,79	Log-Normal					0,58	0,05			(41)
Livskvalitetsvekter	0,83	Beta	0,83	0,012							(83)

(utilities)s, menn, alder 65-69											
Livskvalitetsvekter (utilities), menn, alder 70-79	0,81	Beta	0,81	0,018							(83)
Livskvalitetsvekter (utilities), menn, alder 80+	0,74	Beta	0,74	0,037							(83)
Total (all-cause) dødelighet, årlig sasnnynlighet mannlig befolkning, 65-105	age-dependent	Life-table									Norske anslag
Invitasjonskostnader (NOK)	90	Gamma	89,5	99,7				12	150		Norske anslag
Kostnader, ultralydundersøkelse (NOK)	587	Gamma	587	146,8							Norske anslag
Kostnader oppfølging ultralyd, gjennomsnitt per år (NOK)	685	Gamma	684,8	448,3							Norske anslag
Kostnd ved intakt AAA-reparasjon (NOK)	325000	Gamma	325000	114905							Norske anslag
Totale postoperative kostnader (NOK)	125000	Gamma	125000	64555				50000	200000		Norske anslag
Andel postoperative kostnader år 1 (%)	70	Fast									(114)
Andel postoperative kostnader år 2 (%)	10	Fast									(114)
Andel postopera-	9	Fast									(114)

tive kostnader år 3 (%)											
Andel postoperative kostnader år 4 (%)	5	Fast									(114)
Andel postoperative kostnader år 5 (%)	3	Fast									(114)
Andel postoperative kostnader år 6 (%)	2	Fast									(114)
Andel EVAR (intakt og ruptur repparasjon) (%)	50	Fast									Norske anslag
Kostnad for rupturert AAA reparasjon (relativ til kostnad for intakt AAA-reparasjon)	1,6	Log-Normal				0,48	0,13				(7)
Diskonteringsrate (%)	4	Fast						0	4		Norske anslag

For nærmere detaljer av modellen slik den er anvendt i Sverige henviser vi til Svensjö og medarbeidere 2014 (67).

Kommentarer til utvalgte parametre

Prevalens: 2,5 %

Ifølge Dr Martin Altreuther (personlig meddelelse) er det vanskelig å anslå prevalens, siden det ikke finnes nasjonale studier som har undersøkt dette. Det er ikke hensiktsmessig å ekstrapolere fra Oslo-studien gitt store regionale variasjoner i forekomsten av AAA rupturer. Tallet antas imidlertid å være høyere sammenlignet med Sverige, basert på data fra NORKAR.

Andel tilfeldig oppdagede i kontrollgruppen: 42 %

Anslaget for tilfeldig oppdagede tilfeller i kontrollgruppen er hentet fra MASS-studien. Siden det ikke finnes norske data for dette, er det usikkerhet knyttet til dette anslaget og det er dermed variert fra mellom 25 % og 65 % i analysen.

Tabell B. Estimer 1-års relative overlevelse og dødelighet, alle rAAA pasienter, 2017 (Source: NOR KAR 2017/expert opinion)

	N	1 year survival	N mrtality cases/year	1 year mortality
Innlagt, operert	100	72 %	28	28 %
Innlagt, ikke operert	50	0	50	100 %
Ikke innlagt	50 - 100	0	50 - 100	100 %
Totalt	200 - 250	29 - 36 %	128 - 178	64%-71%

Dødelighetstall hentet fra Statistisk sentralbyrå:

Statistics Norway, Table 3, Age-adjusted morality for men and women, 2017 (SSB Tabell 3 aldersjustert dødelighet for men og kvinner, 2017): <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell#content>

Invitasjonskostnader

Anslaget er gjort med utgangspunkt i pilotstudien til Eline Aas om kostnader knyttet til kolorektalscreening fra 2013. Invitasjonskostnader for fleksibel sigmoidoskopi var på 20 NOK i 2013 per invitasjon (porto, SMS purring etc.), ca. 23 NOK i 2018 priser. Administrasjonskostnader, lønn etc. /inkl. noe forskning) ble allokert og estimert til 149 NOK per invitasjon i 2013 priser, noe som gir en total kostnad på NOK 169 NOK i 2013 (174 NOK in 2018). Siden anslagene er relativt gamle og også volum-avhengige har vi antatt et noe lavere gjennomsnitt på 150 NOK med en variasjon fra 100 til 200 NOK.

https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/tarmkreft-screening/kostnadsanalyse_pilot_screening_tykk-endetarmskreft.pdf

Kostnader ultralyd

NOK 597

Tabell C. Radiologitakster, 2018

<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2007-12-19-1761?q=forskrift%20poliklinik>

UL3	88,8
-----	------

egenandelt	250
sum (rep 40% av ressursbruk use)	338,8
ressursbruk (100%)	847
egenandel	250
Kostnader, helsetjenesten	597

Kostnader, elektiv AAA-kirurgi

Estimat baseret på "expert opinion"

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Juni 2020

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no