

Nytteomkostningsanalyse af populationsscreening for abdominalt aortaaneurisme baseret på fem års resultater af en randomiseret hospitalsbaseret screeningsundersøgelse – sekundærpublikation

Forskningsoverlæge Jes S. Lindholt, lektor Svend Juul, overlæge Helge Fasting & ledende overlæge Eskild W. Henneberg

Viborg Sygehus, Forskningssektionen, Karkirurgisk Afsnit, og Aarhus Universitet, Epidemiologisk Afdeling, Institut for Folkesundhed

Resume

Ved rumperet abdominalt aortaaneurisme (AAA) dør 80-95% mod 5-6% ved planlagt operation, men AAA forårsager sjældent symptomer, før det brister. I 1994 påbegyndtes en 1:1-randomisering af 12.639 64-73-årige mænd i Viborg Amt til ultralydundersøgelse eller kontrolgruppe. Der var 75% færre akutte operationer ($p < 0,001$), og 67% lavere AAA-specifik mortalitet i screeningsgruppen ($p = 0,002$). Omkostningerne var 67.563 kr. pr. reddet leveår (43.806-149.670) efter fem år, og formodentligt omkring 20.199 kr. efter ti år. Screening af 65-73-årige danske mænd anbefales.

1-3% af mændene i 65-års-alderen vil opleve bristning af et abdominalt aortaaneurisme (AAA) med 80-95% dødelighed sammenlignet med 5-6% dødelighed ved planlagt operation, men AAA forårsager sjældent symptomer, før det brister [1].

Screening af 65-74-årige mænd har vist sig at nedsætte mortaliteten af AAA [2-4]. Hovedspørgsmålet er derfor, om gevinsten retfærdiggør de psykologiske og økonomiske omkostninger. De psykologiske omkostninger er rapporteret at være beskedne, ikke mindst da der kun er påkrævet en undersøgelse ved normalt fund. De økonomiske omkostninger er mere uvisse og har primært været baseret på teoretiske beregninger med vekslende konklusion. I det store, randomiserede multicenterstudie (MASS) fandt man, at omkostningerne var 28.400 £ pr. reddet leveår, hvilket er på grænsen til det acceptable, men man anslog, at udgifterne ville falde til omkring 8.000 £ pr. reddet leveår efter ti år [5]. Næsten synkront med MASS trial påbegyndtes en randomiseret screeningsundersøgelse i Viborg Amt, bl.a. for at estimere omkostningseffekten af screening for AAA i Danmark.

Materiale og metoder

Fra 1994 til 1998 blev 12.639 64-73-årige mænd i Viborg Amt randomiseret 1:1 til enten at blive inviteret til en ultralydundersøgelse eller ej. Herved kom 6.306 i kontrolgruppen, mens

6.333 blev inviteret til abdominal ultralydskanning. Gennemsnitsalderen var 67,7 år, varierende fra 64,3 til 73,8 år. Et mobil screeninghold bestående af en læge og en sygeplejerske, der var specialtrænet i ultralydskanning, gennemførte screeningen på amtets fem sygehuse. Personer med AAA over fem cm blev henvist til operationsvurdering, og personer med AAA på 3-5 cm blev tilbudt årlig kontrol af, om AAA voksede til over fem cm i diameter. Efter fem år blev 162 mænd med en initial ekstatisk aorta (diameter 2,5-2,9 cm) endvidere tilbudt rescreening [6].

Effektvariabler

De primære effektvariabler var AAA-forårsagede dødsfald og AAA-operationer. Operationsdata blev indhentet fra Karbasen og journaler.

Dødsfald i perioden fra april 1994 til december 1999 blev fundet i Det Centrale Personregister og dødsårsager i Dødsårsagsregisteret. Dødsattester, der angav AAA som primær eller medvirkende dødsårsag, blev fundet. Hospitalsjournaler og obduktionsbeskrivelser af sådanne tilfælde blev gennemgået af to karkirurger, som uvidende om randomiseringsgruppe og hinandens bedømmelse klassificerede dødsårsagen som værende sikkert, muligt eller usandsynligt forårsaget af AAA. Tilfælde blev klassificeret som AAA-forårsaget dødsfald, når begge bedømte dødsårsagen som værende sikkert eller muligt forårsaget af AAA [3].

Omkostningsopgørelse

Udgifterne til screenings- og kontrolundersøgelserne blev registeret prospektivt i det første år. AAA-operationer blev registeret prospektivt i det landsdækkende karkirurgiske register Karbasen. Til bestemmelse af operationsudgifterne anvendtes den eksisterende DRG-takst i 1999 (www.sum.dk, august 1999), som på daværende tidspunkt omfattede patienter indlagt til operation på store blodårer uden for hjertet. I taksten skelnede man mellem ukomplicerede og komplicerede forløb, hvorfor patientjournalerne blev gennemgået for at finde de komplicerede forløb.

Statistiske analyser

Analyserne blev beregnet ud fra en intention om at screene fra randomiseringsdatoen. Total og AAA-specifik mortalitet blev sammenlignet med *Cox proportional hazards regression*.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Begivenheder og deres kumulerede udgifter i screenings- og kontrolgruppen.

Aktivitet	Pris pr. enhed (kr.)	Screeningsgruppe		Kontrolgruppe		Difference
		n	kr.	n	kr.	
Screening	84	4.843	405.601	–	–	–
Kontrolundersøgelse	84	512	42.880	–	–	–
Rescreening	84	248	20.770	–	–	–
AAA-indlæggelse med ukompliceret AAA-operation	79.000	40	3.160.000	17	1.343.000	–
AAA-indlæggelse med kompliceret AAA-operation . .	131.000	13	1.703.000	14	1.834.000	–
Total	–	–	5.332.251	–	3.177.000	2.155.251

AAA = abdominalt aortaaneurisme.

Tabel 2. Estimerede reddede leveår og omkostningseffekt ved invitation af 6.333 personer til screening for abdominalt aortaaneurisme.

Periode efter invitation	Forventede resterende leveår			Omkostninger pr. reddet leveår (kr.)	
	inviterede	kontrolpersoner	difference (95% KI)	middel	95% KI
0-5 år	29.167,1	29.135,1	32,0 (14,4-49,2)	67.563	43.806-149.670
0-10 år	52.275,1	52.168,4	106,7 (47,9-164,3)	20.199	13.118-44.995
0-15 år	68.245,1	68.086,8	158,3 (71,1-243,8)	13.615	8.840-30.313

KI = konfidensinterval.

Forudsætningen om proportionale *hazard*s var dog ikke til stede, hvorfor disse analyser blev opdelt i to perioder hhv. halvandet år før og efter randomiseringsdatoen [3].

Det forventede antal restleveår efter hhv. fem, ti og 15 år blev beregnet for to hypotetiske kohorter bestående af inviterede mænd og kontrolpersoner, hver med 6.333 67-årige mænd. For kohorten af kontrolpersoner, blev antallet af restleveår beregnet ud fra overlevelsestabellen for danske 67-årige mænd i 1995-1996 for at kunne projicere effekten ud på ti år og 15 år. I kohorten af de inviterede blev mortaliteten i perioden halvandet til fem år efter randomiseringsdatoen antaget at være reduceret af den AAA-specifikke mortalitetsforskel fundet i dette studie, mens man ikke antog, at mortaliteten før og efter denne periode var påvirket af screeningstilbuddet [3].

SPSS 10.0, og Stata 8.0 blev anvendt til analyserne.

Etik

Forsøget er godkendt af Den regionale Videnskabsetiske Komité for Viborg og Nordjyllands Amter, anmeldt til Registerilsynet og sidenhen til Datatilsynet.

Resultater

De 12.639 mænd blev fulgt i gennemsnit i 51,9 (0,1-69,0) måneder. Der var ingen forskelle i observationslængde eller alder på de to grupper. Fremmødet var 76,6% (95% konfidensinterval (KI): 75,6-77,7%). Af de 4.852 fremmødte havde 191 AAA (4,0%; 95% KI: 3,4-4,6%).

Hos de inviterede forekom der fem akutte og 48 planlagte operationer sammenlignet med 20 akutte og 11 planlagte ope-

rationer i kontrolgruppen. Screeningen nedsatte således signifikant antallet af akutte operationer med 75% (95% KI: 34-91%, χ^2 , $p = 0,003$). Hyppigheden af komplikationer ved planlagte operationer var ens i de to grupper (25% versus 18%, χ^2 , $p = 0,931$).

Tabel 1 viser omkostningerne bag begivenhederne. Den totale forskel på de to grupper var 2.155.251,30 kr. svarende til 340 kr. pr. inviteret person. I screeningsgruppen døde ni af patienterne med AAA, og i kontrolgruppen døde 27, hvilket svarer til en *hazard ratio* på 0,33 (95% KI: 0,16-0,71; $p = 0,003$). Altså 67% lavere AAA-relateret dødelighed i den inviterede gruppe med en omkostning på 119.733 kr. (95% KI: 95.600-173.527) pr. forebygget dødsfald.

Tabel 2 viser estimeret bag antal reddede leveår og omkostningerne pr. reddet leveår. Hovedforudsætningerne var konservative; at ikke-AAA-mortaliteten er upåvirket af screening, og at screening kun har effekt 1,5-5 år efter invitationen med en AAA-mortalitetsratedifference på 0,89 pr. 1.000 år (95% KI: 0,40-1,37), som observeret i dette studie. Efter fem år antages AAA-mortaliteten igen at være upåvirket af screening.

Tilsvarende er nettoomkostningerne efter screening ligeledes forudsat upåvirket efter fem år. Uanset disse konservative forudsætninger reddede invitationen til de 6.333 mænd 32 leveår (95% KI: 14-49) de første fem år, således at omkostningerne var 67.563 kr. (43.806-149.670 kr.) pr. reddet leveår. Hvis modellen forlænges til hhv. ti år og 15 år, reddede invitationerne hhv. 107 (95% KI: 48-164) og 158 (95% KI: 71-243) leveår, og omkostningerne pr. reddet leveår ville blive 20.199 kr. efter ti år og 13.615 efter 15 år.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Diskussion

Screening for AAA reducerede hyppigheden af akutte operationer med 75% og AAA-specifik mortalitet med 67%. Omkostningerne var omkring 119.733 kr. pr. reddet liv, og 67.563 kr. pr. reddet leveår i de første fem år.

Potentielle fejlkilder

I dette randomiserede forsøg var aldersfordeling og observationstid ens i de to grupper, og analyserne blev foretaget ud fra *intention to screen*-princippet, hvorfor konfounding forekommer lidet sandsynligt. Derimod er klassifikationsfejl af AAA som dødsårsag muligt pga. en lav autopsifrekvens på blot 6%, specielt ved dødsfald uden for hospital, da der er risiko for, at pludselig død hos en mand med et kendt lille AAA bliver klassificeret som et AAA-forårsaget dødsfald – rigtigt eller forkert, mens man i tilfælde med ruptur af et ukendt AAA risikerer fejlagtig klassifikation som hjertebetaget dødsårsag, da AAA-patienter ofte har kardial komorbiditet. Begge typer misklassifikation medfører, at nytten ved screening underestimeres.

Nytten

De præsenterede hovedresultater begrænser sig til en relativ kort observationstid. Derfor estimerede vi, hvordan nytten ville kunne se ud efter hhv. ti år og 15 år. Vi antog bl.a., at effekten af screening på AAA-mortaliteten kun var til stede 1½-5 år efter randomiseringen, hvorefter mortaliteten atter ville være upåvirket af screeningstilbuddet. Det er næppe tilfældet.

I MASS-forsøget i Storbritannien [2] fandt man en relativ risikoreduktion på 42% (95% KI: 22-58%), mod 67% i dette studie. Det kunne lyde som en lavere nytte, men er dog ikke statistisk afvigende ($p = 0,17$).

Omkostningerne

De væsentligste udgifter var operationsomkostningerne. Som nævnt fandtes der ikke en selvstændig DRG-takst for AAA-operationer i 1999. Vi har derfor tidligere rapporteret om en omkostningsanalyse af 100 tilfældigt udvalgte planlagte og akutte operationer udført på Viborg Sygehus i 1996-1998 [7].

Omkostningerne var 69.600 kr. for ukomplicerede operationer sammenlignet med en DRG-takst på 79.000 kr., og 129.000 kr. for komplicerede forløb sammenlignet med en DRG-tarif på 131.000 kr. DRG-taksterne dengang synes derfor at være ganske repræsentative for AAA-operationer. Udgifterne var dog større end i den tilsvarende, men større engelske MASS-screeningsundersøgelse [5]. Hvis operationsudgifterne var som i MASS-studiet, ville omkostningerne være 80.627 kr. pr. reddet liv og 45.499 kr. pr. reddet leveår i de første fem år. Samlet set må man konstatere, at de anvendte DRG-takster medførte den mindste, men fortsat attraktive, omkostningseffekt af screening for AAA. Diskontering blev ikke inkluderet pga. den kortvarige observationstid. I MASS-

studiet medførte det en lavere omkostningsdifference [5], så undladelsen har næppe medført underestimering af omkostningerne pr. reddet leveår. Ej heller indirekte omkostninger blev inkluderet, da vi tidligere har fundet, at disse er beskedne [8].

Konklusion

Screening for AAA reducerede hyppigheden af akutte operationer med 75% og AAA-specifik mortalitet med 67%. Omkostningerne var omkring 119.733 kr. pr. reddet liv og 67.563 kr. pr. reddet leveår i de første fem år, formodentligt faldende til 20.199 kr. pr. reddet leveår efter ti år.

Korrespondance: *Jes S. Lindholt*, Forskningssektionen, Karkirurgisk Afsnit, Viborg Sygehus, DK-8800 Viborg. E-mail: jes.s.lindholt@sygehusviborg.dk

Antaget: 28. marts 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in the *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery* 2006;32:9-15.

Taksigelser: Speciallægerne i karkirurgi *Jes Sandermand* og *Franz von Jessen* takkes for deres arbejde med klassifikation af AAA-relaterede dødsfald. *Anette Sahlholt*, *Sten Vammen*, *Henriette Lindholt* og *Jette Stovring* takkes for hjælp omkring dataindsamlingen. Sundhedsøkonom *Anne Hverregaard*, DSI, København takkes for gode råd og vejledning. Sundhedsforvaltningen i Viborg Amt, Hjerteforeningen, Statens Sundhedsvidenskabelige forskningsråd, Vestdansk Forskningsforum og Asta og Rosa Jensen Fonden takkes for økonomisk støtte. De havde ingen rolle i planlægningen og gennemførelsen af studiet ej heller ved dataanalyserne og rapporteringen af resultaterne.

Litteratur

- Lindholt JS. Considerations and experiences of screening for abdominal aortic aneurysms [ph.d.-afhandling]. København: FADL's Forlag, 1998.
- Ashton HA, Buxton MJ, Day NE et al. Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1531-9.
- Lindholt JS, Juul S, Fasting H et al. Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised controlled trial. *BMJ* 2005;330:750.
- Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM et al. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *BMJ* 2004;329:1259.
- MASS Trial participants. Multicentre aneurysm screening study (MASS): cost effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysm based on four year results from randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:1135-41.
- Lindholt JS, Vammen S, Juul S et al. Optimal interval screening and surveillance of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:369-73.
- Vammen S, Juul S, Henneberg EW et al. Hvad koster en indlæggelse til operation for et abdominalt aortaaneurisme på et dansk sygehus? *Ugeskr Læger* 2001;163:5189-93.
- Vammen S, Henneberg EW, Juul S et al. Screening for abdominal aortic aneurysms. *Int Angio* 2001;10:246-9.