



Richtlijn Ongeruptureerd intracranieel aneurysma

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Vereniging Klinische Genetica Nederland

Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Richtlijn Ongeruptureerd intracranieel aneurysma
Autorisatiefase mei 2020

Colofon

RICHTLIJN ONGERUPTUREERD INTRACRANIEEL ANEURYSMA

© 2020

Nederlandse Vereniging Voor Neurochirurgie

Emmastraat 2A, 4811 AG Breda

bestuur@nvvn.org

www.nvvn.org

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Samenvatting.....	5
Algemene inleiding.....	9
Verantwoording.....	10
Module 1 Behandelbesluit aneurysma	17
Module 2 Risicofactoren SAB bij een ongeruptureerd aneurysma	<u>2120</u>
Module 3 Preventieve interventie aneurysma.....	<u>3634</u>
Module 4 Follow-up beeldvorming bij niet preventief behandelde intracranieel aneurysmata	<u>6260</u>
Module 5 Leefstijladviezen	<u>7169</u>
Module 6 Organisatie van zorg en behandelteam.....	<u>7674</u>
Module 7 Screening bij eerstegraads familieleden van patiënten met een aneurysmatische subarachnoidale bloeding en/of ongeruptureerd intracranieel aneurysma.....	<u>8078</u>
Module 8 Screening bij genetisch syndroom	<u>8684</u>
Submodule 8.1 Syndromale bindweefselaandoeningen	<u>8886</u>
Submodule 8.2 FMD.....	<u>9290</u>
Submodule 8.4 Patiënten met coarctatio aortae en/of bicuspidale aortaklep.....	<u>9694</u>
Submodule 8.5 Patiënten met neurofibromatose type 1	<u>102100</u>
Module 9 Genetisch syndroom bij aneurysma.....	<u>108106</u>
Bijlage 1 Kennislacunes	<u>112110</u>

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Dr. H.D. Boogaarts (voorzitter), neurochirurg, werkzaam in het Radboudumc Nijmegen, NVvN
- Prof.dr. A. van der Zwan, neurochirurg, werkzaam in het UMC Utrecht, NVvN
- Drs. B. van der Pol, neurochirurg, werkzaam in het Elisabeth Tweesteden Ziekenhuis Tilburg, NVvN
- Dr. M.D.I. Vergouwen, neuroloog, werkzaam in het UMC Utrecht, NVN
- Dr. B. Roozenbeek, neuroloog, werkzaam in het Erasmus MC Rotterdam, NVN
- Dr. Y.M. Ruigrok, neuroloog, werkzaam in het UMC Utrecht, NVN
- Dr. R. van den Berg, interventie neuroradioloog, werkzaam in het AMC Amsterdam, NVvR
- Prof.dr. W.H. van Zwam, interventie radioloog, werkzaam in het Maastricht UMC, NVvR
- H. Petersen-Baltussen, verpleegkundig specialist, werkzaam in het Radboud UMC, V&VN
- Dr. M.J.E. Kempers, klinisch geneticus, werkzaam in het Radboud UMC, VKGN

Samenstelling klankbordgroep

- Dhr. R. van Kuyk, Hersenaneurysma Patiënten Platform

Met ondersteuning van

- Dr. M.L. Molag, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Samenvatting

In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Bij medische besluitvorming dient rekening te worden gehouden met de omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Behandeling en procedures met betrekking tot de individuele patiënt berusten op wederzijdse communicatie tussen patiënt, arts en andere zorgverleners.

Module 1

Bespreek patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma in of in samenspraak met centra in een multidisciplinair overleg met een multidisciplinair team met neurologen, neuroradiologen, neurointerventionalisten en neurochirurgen. Uit dit overleg volgt een advies omtrent het wel of niet preventief endovasculair of neurochirurgisch behandelen van een intracranieel aneurysma.

Bespreek de volgende factoren in dit overleg:

- ruptuurrisico (zie ook module 2)
- complicatierisico van een preventieve behandeling (zie ook module 3)
- comorbiditeit
- levensverwachting
- afname kwaliteit van leven van patiënt door angst voor ruptuur

Om het complicatierisico van een preventieve behandeling in te kunnen schatten is een goede kwaliteit CTA cirkel van Willis en/of MRA hoofdvaten nodig. Een diagnostische DSA is meestal niet nodig.

Bespreek het advies dat uit het overleg is opgesteld met de patiënt, en kom samen tot het definitieve behandelbesluit.

Module 2

Gebruik bij iedere patiënt met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma de PHASES score om het vijfjaarsrisico op een aneurysmaruptuur te berekenen.

Weeg bij de inschatting van het ruptuurrisico ook andere factoren mee die dit risico verhogen maar geen onderdeel uitmaken van de PHASES-score, namelijk:

- Roken
- Positieve familieanamnese voor intracranieële aneurysmata
- Irregulaire aneurysmavorm
- Aangetoonde groei

Module 3

Bespreek de voor- en nadelen van de verschillende behandelmethoden met de patiënt en houdt rekening met de eventuele risico-verhogende factoren van de specifieke patiënt en de behandelend arts.

De uitslag van het MDO zal besproken worden met de patiënt door één van de bij het MDO betrokken specialisten en zal gecommuniceerd worden met de verwijzend specialist.

Module 4

Verricht na zes tot 12 maanden beeldvorming bij patiënten die recent zijn gediagnosticeerd met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma en die conservatief worden behandeld, tenzij er door bijvoorbeeld klinische conditie of levensverwachting geen consequenties meer verbonden zijn aan de uitkomsten van deze beeldvorming.

Bepaal vervolgens de duur van de follow-up en de intervalperiode aan de hand van individuele karakteristieken van de patiënt en het aneurysma. Hiervoor kan gebruik gemaakt worden van de ELAPSS score.

Overweeg bij vastgestelde groei en/of vormverandering van het ongeruptureerde intracraniele aneurysma een invasieve behandeling. Bespreek dit in het MDO conform de eerdere aanbeveling.

Module 5

Adviseer patiënten te stoppen met roken, eventueel onder begeleiding van een huisarts.

Ontraad cocaïnegebruik.

Behandel hypertensie conform de CVRM richtlijn.

Beperk de patiënt niet in de algemene dagelijkse activiteiten.

Wijs patiënten erop dat zij niet rijgeschikt zijn voor groep 2 rijbewijzen. Een uitzondering geldt voor toevallig ontdekte, ongeruptureerde, onbehandelde aneurysmata die kleiner zijn dan 10 mm. Een specialistisch rapport door een neuroloog is vereist en de maximale geschiktheidstermijn is drie jaar.

Module 6

Neem besluiten met betrekking tot het beleid voor patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysmata in of in samenspraak met centra met een multidisciplinair team van neurologen, neuroradiologen, neurointerventionalisten en neurochirurgen.

Verricht invasieve behandeling bij patiënten met een ongeruptureerd aneurysma in centra waar ook SAB zorg verricht wordt.

Zorg voor een duidelijk aanspreekpunt voor de patiënt bij (conservatieve) behandeling van patiënten met een intracranieel ongeruptureerd aneurysma.

Module 7

Bespreek de mogelijkheid van screening van een familie waarin twee of meer eerstegraads familieleden een SAB hebben gehad. Screening kan elke 5-7 jaar bij personen tussen de 20 en 75 jaar worden uitgevoerd.

Overweeg de mogelijkheid van screening te bespreken met familieleden van een familie waarin één eerstegraads familielid een SAB heeft gehad. Overweeg deze screening rond het 40^e en 55^e levensjaar uit te voeren.

Raad de mogelijkheid van screening niet aan als binnen een familie één of meer eerstegraads familieleden een ongeruptureerd aneurysma heeft.

Module 8

Submodule 8.1

Bij Marfan wordt screening op intracraniale aneurysmata niet aanbevolen.

Bij Loeys Dietz syndroom kan conform gepubliceerde expert opinion advies in literatuur screening op intracraniale aneurysmata overwogen worden.

Bij ~~vaatt~~type-Vasculair Ehlers Danlos Syndroom kan conform expert opinion screening op intracraniale aneurysmata overwogen worden.

Submodule 8.2

Overweeg bij FMD, conform gepubliceerde expert opinion, screening op intracraniale aneurysmata.

Submodule 8.3

Bespreek bij een patiënt met ADPKD en een positieve familieanamnese voor intracraniale aneurysmata/SAB of met specifieke sociaal maatschappelijke omstandigheden (beroep/angst patiënt) het advies om te screenen op intracraniale aneurysmata.

Overweeg bij een patiënt met ADPKD zonder positieve familieanamnese en zonder specifiek sociaal maatschappelijke omstandigheden de mogelijkheid van screening op intracraniale aneurysmata te bespreken.

Submodule 8.4

Overweeg bij patiënten met coarctatio aortae en/of bicuspidie aorta klep screening op intracraniale aneurysmata, zeker als er sprake is van hypertensie.

Submodule 8.5

Bij neurofibromatose type 1 wordt systematische screening op intracraniale aneurysmata niet aanbevolen.

Module 9

Screen niet routinematig op een bindweefselaandoening bij patiënten met een intracranieel aneurysma. Overweeg een bindweefselaandoening (en verricht diagnostiek hiernaar/verwijs patient naar een klinische geneticus) bij patiënten met een intracranieel aneurysma en één van de volgende kenmerken:

- positieve familie anamnese voor bindweefselaandoeningen
- voorgeschiedenis / anamnese met andere aandoeningen die ook voorkomen in het kader van bindweefselaandoeningen (denk bv aan skeletproblemen, hyperlaxiteit, huidafwijkingen, orgaan ruptuur)
- afwijkingen bij lichamelijk onderzoek die voorkomen in het kader van bindweefselaandoeningen (denk bv aan bijzondere habitus, skelet/huid afwijkingen, syndroomaal uiterlijk)
- andere afwijkingen van de extra en/of intracraniele vaten bij beeldvorming die voorkomen in het kader van bindweefselaandoeningen, zoals aneurysmata, fusiforme verwijdingen en toegenomen tortuositeit.

Screen niet routinematig met een echo nieren op ADPKD bij intracranieel aneurysma patiënten. Verricht wel een echo nieren bij patiënten met een intracranieel aneurysma en één van de volgende kenmerken (al dan niet in overleg met een internist of nefroloog):

- positieve familie anamnese voor ADPKD

- jonge leeftijd in combinatie met hypertensie en/of gestoorde nierfunctie

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Ongeveer drie op de honderd mensen hebben een intracranieel aneurysma. Met de toenemende niet-invasieve diagnostiek worden meer patiënten gediagnosticeerd. Niet elke patiënt met een intracranieel aneurysma hoeft behandeld te worden. De risico's van een spontane aneurysmatische bloeding moeten afgewogen worden tegen de risico's van behandeling en het effect van behandeling. Daarnaast zijn er situaties waarin er mogelijk een hogere kans op intracranieële aneurysmata zijn zoals familiair voorkomen, of bij bepaalde aandoeningen (ADPKD). Follow-up controle beeldvorming bij patiënten moet met het juiste interval gebeuren afhankelijk van de individuele situatie. Het juiste moment van behandeling van een ongeruptureerd aneurysma hangt af van onder andere het ruptuur risico, het behandelrisico en de wens van de patiënt.

Het systematisch inzichtelijk maken van deze verschillende aspecten stelt de behandelaar in staat een patiënt een gepast advies te geven waarbij het risico op een bloeding zo aanvaardbaar mogelijk laag gehouden wordt. Tevens is er noodzaak om kwaliteitseisen ten aanzien van het behandelteam vast te stellen voor deze hoog complexe laag frequente zorg.

Afbakening van de richtlijn

Om welke patiëntengroep gaat het?

Het gaat over patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma. Ook betreft het patiënten zonder een bekend aneurysma waarbij echter een hogere kans is op het vormen dan wel voorkomen van een intracranieel aneurysma zoals bij familiair voorkomen of bij bepaalde genetische syndromen.

Wat zijn de belangrijkste en voor de patiënt relevante uitkomstmaten?

Het gaat om het inschatten van de risico's bij de individuele patiënt/ de individuele prognose bij wel versus niet ingrijpen (watchful waiting), morbiditeit als gevolg van bloedingen en complicaties, functionele uitkomst, mortaliteit, kwaliteit van leven, patiënttevredenheid inclusief een ongerust gevoel van de patiënt, kosteneffectiviteit.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met een intracranieel aneurysma. Met de ontwikkeling van de richtlijn ongeruptureerd intracranieel aneurysma willen wij dan ook voorzien in de behoefte aan een systematisch gewogen advies, ook vanuit de optiek van de patiënt ten aanzien van wel of niet behandelen van een ongeruptureerd intracranieel aneurysma. Tevens is er noodzaak om kwaliteitseisen ten aanzien van het behandelteam vast te stellen voor deze hoog-complexe laagfrequente zorg.

Verantwoording

Leeswijzer

Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'aanverwante producten' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden als afzonderlijke hoofdstukken (zie inhoudsopgave bij de richtlijn).

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid

Uiterlijk in 2025 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie is regiehouder van deze richtlijn(module) en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn(module). De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie

Autorisatie

De richtlijn zal voor autorisatie worden aangeboden aan:

Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie
Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Vereniging Klinische Genetica Nederland
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Doel en doelgroep

Doel

Het doel is een richtlijn voor de behandeling van patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma. Hiermee wordt bedoeld een ongeruptureerd asymptomatisch intracranieel intraduraal sacculair aneurysma, in de rest van de richtlijn ongeruptureerd intracranieel aneurysma genoemd. De behandeling van een ongeruptureerd intracranieel aneurysma geschiedt multidisciplinair. Risico's van behandeling moeten afgewogen worden tegen risico's op het ontstaan van een bloeding. Met name op het gebied van de endovasculaire behandeling zijn er de laatste jaren ontwikkelingen, wat de waarde is van

deze nieuwe technieken is niet geheel duidelijk. Er is behoefte aan een systematisch gewogen advies ook vanuit de optiek van de patiënt.

Tevens is er noodzaak om kwaliteitseisen ten aanzien van het behandelteam vast te stellen voor deze hoog complexe laag frequente zorg. Voor de behandeling van geruptureerde aneurysma's wordt verwezen naar de SAB richtlijn.

Doelgroep

Ongeveer drie op de honderd mensen hebben een intracranieel aneurysma. Met de toenemende niet invasieve diagnostiek worden meer patiënten gediagnosticeerd. Niet elk ongeruptureerd intracranieel aneurysma hoeft behandeld te worden. Follow-up controle beeldvorming bij patiënten moet met het juiste interval gebeuren afhankelijk van de individuele situatie. Het wel of niet behandelen van een ongeruptureerd aneurysma hangt af van het ruptuurrisico, het behandelrisico, comorbiditeit, levensverwachting en de wens van de patiënt.

Het systematisch inzichtelijk maken van deze verschillende aspecten stelt de behandelaar in staat een patiënt een gepast advies te geven waarbij het risico op een bloeding zo aanvaardbaar mogelijk laag gehouden wordt.

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Boogaarts	Neurochirurg en voorzitter werkgroep	Geen	Studie naar flowdiverter treatment of brain aneurysms, Innovatiefonds zorgverzekeraars Patiënten geworven voor studies die vallen onder Consortium for New Treatments in Acute ischemic STroke (CONTRAST), sponsored by - NI Hartstichting - NI Hersenstichting - ZonMW - Stryker - Medtronic - Cerenovus - Penumbra	Geen actie Flowdiverters zijn geen onderdeel van de richtlijn.
Van den Berg	Radioloog	Consulent Interventie neuroradioloog UMC Groningen	Consultancy agreement in verband met ontwikkeling / verbetering neuro coils Cerenovus (Johnson & Johnson neurovascular tot 2017, op dit moment niet meer actief).	Geen actie Neuro coils zijn een klein onderdeel van een uitgangsvraag, besluitvorming hierover zal met de

				hele werkgroep plaatsvinden.
Kempers	Klinisch geneticus	Secretaris de kwaliteit VKGN	Geen	Niet van toepassing
Petersen	Verpleegkundig specialist neurovasculaire aandoeningen	geen	Van belang kan zijn dat de afdeling een contract heeft met Stryker	Geen acties
Van der Pol	Neurochirurg	nee	geen	Geen acties
Roozenbeek	Neuroloog	nee	Lokale onderzoeker PROTECT-U studie, niet-commerciële financiering dr. Rolf M. Schwiete Foundation (Mannheim), bloeddrukmeters van Omron Healthcare Europe BV (Hoofddorp) CONsortium for New TReatments in Acute ischemic STroke (CONTRAST), sponsored by - NI Hartstichting - NI Hersenstichting - ZonMW - Stryker - Medtronic - Cerenovus - Penumbra	Geen acties
Vergouwen	Neuroloog	nee	Hoofdonderzoeker PROTECT-U studie, niet-commerciële financiering dr. Rolf M. Schwiete Foundation (Mannheim), bloeddrukmeters van Omron Healthcare Europe BV (Hoofddorp) Vergoeding aan UMC Utrecht voor Cerenovus presentatie	Geen acties
Van Zwam	Neuro-interventie radioloog	nee	CONsortium for New TReatments in Acute ischemic STroke (CONTRAST), sponsored by - NI Hartstichting - NI Hersenstichting - ZonMW - Stryker - Medtronic - Cerenovus - Penumbra Vergoeding voor consultancy/presentaties van Stryker en Cerenovus	geen acties, aangezien in deze richtlijn de keuze al dan niet opereren centraal staat; bovendien is CONTRAST gericht op stroke patiënten en deze richtlijn betreft patiënten met een intracranieel aneurysma dat per toeval gevonden is.
Van der Zwan	Neurochirurg	nee	Geen	Geen acties

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door het ontwikkelen van Thuisarts informatie en bespreken met Hersenaneurysma Patiëntenplatform. De conceptrichtlijn is

tevens voor commentaar voorgelegd aan het Hersenaneurysma Patiëntenplatform, Hersenletsel.nl en Harteraad.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden bij de aanverwante producten.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door vertegenwoordigers van de Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd, Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie, Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Vereniging voor Klinische Genetica Nederland en Vereniging van Revalidatieartsen, Vereniging van Verpleegkundigen en Verzorgenden en het Hersenaneurysma Patiënten Platform via een invitational conference. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Voor de afzonderlijke uitgangsvragen werd aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag.

De zoekstrategie voor de oriënterende zoekactie en patiëntenperspectief zijn opgenomen onder aanverwante producten.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR – voor systematische reviews; Cochrane – voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; Newcastle-Ottawa – voor observationeel onderzoek; QUADAS II – voor diagnostisch onderzoek.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencietabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	- er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	- er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	- er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • de literatuurconclusie is zeer onzeker. |
|---|

****in 2017 heeft het Dutch GRADE Network bepaald dat de voorkeursformulering voor de op een na hoogste gradering 'redelijk' is in plaats van 'matig'***

B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de cruciale uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste

uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijnendatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.
- Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: BMJ. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Module 1 Behandelbesluit aneurysma

Uitgangsvraag

Hoe dient het behandelbesluit bij een patiënt met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma tot stand te komen?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wie dient bij het behandelbesluit betrokken te zijn?
2. Welke factoren dienen meegewogen te worden in het behandelbesluit?
3. Op basis van welk diagnostisch onderzoek kan het besluit om al dan niet preventief te behandelen genomen worden?

Inleiding

Een ongeruptureerd intracranieel aneurysma wordt vaak bij toeval ontdekt als er beeldvorming van de hersenen wordt verricht. Het vinden van een ongeruptureerd intracranieel aneurysma geeft vaak onzekerheid bij de patiënt, aangezien ruptuur van het aneurysma leidt tot een aneurysmatische subarachnoïdale bloeding. Een intracranieel aneurysma kan preventief endovasculair of neurochirurgisch behandeld worden om het ruptuurrisico te verminderen en uiteindelijk het aantal levensjaren met een goede kwaliteit van leven te vergroten. Echter, preventieve behandeling kan leiden tot behandelingscomplicaties en daardoor een afname van de kwaliteit van leven. In deze module wordt besproken hoe het besluit om een aneurysma wel of niet preventief te behandelen tot stand dient te komen.

Zoeken en selecteren

Voor de beantwoording van deze vraag werd geen systematisch literatuuronderzoek verricht gezien de organisatorische aard. De factoren die bij de subvragen terugkomen worden onderbouwd in module 2 en 3.

Bespreek patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma in of in samenspraak met centra in een multidisciplinair overleg met een multidisciplinair team met neurologen, neuroradiologen, neurointerventionalisten en neurochirurgen. Uit dit overleg volgt een advies omtrent het wel of niet preventief endovasculair of neurochirurgisch behandelen van een intracranieel aneurysma.

Overwegingen

Deelvraag 1: Wie dient bij het behandelbesluit betrokken te zijn?

Er dient een multidisciplinair overleg met een multidisciplinair team plaats te vinden waarbij tenminste neurologen, neuroradiologen, neurointerventionalisten en neurochirurgen aanwezig zijn. Uit dit overleg volgt een advies omtrent het wel of niet preventief endovasculair of neurochirurgisch behandelen van een intracranieel aneurysma. Dit advies dient met de patiënt besproken worden, zodat de patiënt bij het definitieve behandelbesluit betrokken wordt.

Deelvraag 2: Welke factoren dienen meegenomen te worden in de beslissing?

De factoren die meegenomen moeten worden in het multidisciplinaire overleg zijn:

- ruptuurrisico (zie module 2)
- complicatierisico van een preventieve behandeling (zie module 3)
- comorbiditeit
- levensverwachting
- angst van de patiënt voor ruptuur

Er zijn patiënten die n.a.v. een multidisciplinair overleg het advies kregen om het aneurysma niet preventief endovasculair of neurochirurgisch te behandelen, en die dientengevolge een afname van de kwaliteit van leven ervaren door angst voor ruptuur van het aneurysma. Bij deze groep patiënten dienen een of meerdere gesprekken plaats te vinden met als doel de feiten in perspectief te plaatsen.

Als de patiënt desondanks een fors verminderde kwaliteit van leven behoudt, kan er in overleg met patiënt besloten worden het aneurysma toch preventief te behandelen.

Deelvraag 3: Op basis van welk diagnostisch onderzoek kan deze beslissing worden gemaakt?

Voor het inschatten van het complicatierisico van een preventieve behandeling is het van belang dat er een goede kwaliteit CTA cirkel van Willis en/of MRA hoofdvaten aanwezig is. Indien de morfologie van het aneurysma onvoldoende in beeld kan worden gebracht met CTA cirkel van Willis of een MRA hoofdvaten kan een aanvullende DSA nodig zijn. Indien een preventieve neurochirurgische behandeling (clipping) overwogen wordt, kan een CTA verricht worden om de eventuele aanwezigheid van verkalkingen in de vaat- of aneurysmawand te beoordelen.

Aanbevelingen

Bespreek patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma in of in samenspraak met centra in een multidisciplinair overleg met een multidisciplinair team met neurologen, neuroradiologen, neurointerventionalisten en neurochirurgen. Uit dit overleg volgt een advies omtrent het wel of niet preventief endovasculair of neurochirurgisch behandelen van een intracranieel aneurysma.

Bespreek de volgende factoren in dit overleg:

- ruptuurrisico (zie ook module 2)
- complicatierisico van een preventieve behandeling (zie ook module 3)
- comorbiditeit
- levensverwachting
- afname kwaliteit van leven van patiënt door angst voor ruptuur

Om het complicatierisico van een preventieve behandeling in te kunnen schatten is een goede kwaliteit CTA cirkel van Willis en/of MRA hoofdvaten nodig. Een diagnostische DSA is meestal niet nodig.

Bespreek het advies dat uit het overleg is opgesteld met de patiënt, en kom samen tot het definitieve behandelbesluit.

Bijlagen bij module 1

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Behandelbesluit aneurysma	NVvN en NVN en NVvR	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVvN en NVN en NVvR	Wetenschappelijke ontwikkelingen

Implementatieplan

Niet van toepassing.

Evidencetabellen

Niet van toepassing.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

Module 2 Risicofactoren SAB bij een ongeruptureerd aneurysma

Uitgangsvraag

Welke patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma zijn at risk voor het krijgen van een subarachnoidale bloeding?

Inleiding

Bij patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma moet een keuze gemaakt worden de patiënt al dan niet preventief endovasculair of neurochirurgisch te behandelen. Een belangrijke factor die meegewogen wordt in de beslissing al dan niet te behandelen is het risico op ruptuur als er niet behandeld wordt. Welke factoren bepalen dit risico en zijn voor de individuele inschatting van belang?

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

- P:** patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma;
- I:** aanwezigheid prognostische factoren die risico op ruptuur voorspellen;
- C:** afwezigheid van deze factoren;
- O:** subarachnoidale bloeding / ruptuur, mortaliteit en functionele status.

Interventies/controle conditie

De werkgroep heeft de prognostische factoren niet a priori gedefinieerd, maar ging uit van de in de geïncludeerde studies onderzochte variabelen. Een belangrijk criterium was wel dat de opgenomen variabelen in het model in de klinische praktijk bruikbaar moeten zijn.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte subarachnoidale bloeding, ruptuur, mortaliteit en functionele status cruciale uitkomstmaten voor de besluitvorming.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 22 november 2018 met relevante zoektermen gezocht naar literatuur over risicofactoren voor ruptuur van een intracranieel aneurysma. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 427 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: artikelen over risicofactoren voor ruptuur onderzocht in een multivariabel model, of studies die een prognostisch multivariabel model intern of extern hebben gevalideerd. Het prognostisch model moest in de klinische praktijk toepasbaar zijn. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 34 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 32 studies geëxcludeerd (zie ook exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en twee studies definitief geselecteerd (Greving, 2014; Tominari, 2015).

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen. Ideaal gezien waren we op zoek naar studies die een multivariaat prognostisch model beschreven dat was ontwikkeld in een populatie en extern was gevalideerd in een andere populatie.

Literatuur samenvatting

Beschrijving studies

Er werden twee studies gevonden die een model ontwikkelden om het risico op ruptuur te voorspellen aan de hand van risicofactoren (Greving, 2014; Tominari, 2015). In de studie van Greving (2014) werd de ontwikkeling van de PHASES score beschreven, gebaseerd op multivariabele analyse van mogelijke risicofactoren in data van in totaal 8382 individuele patiënten uit zes cohortstudies. Een subarachnoïdale bloeding trad op bij 230 patiënten gedurende 29166 persoonsjaren. In de studie van Tominari (2015) werd de ontwikkeling van een multivariabel predictiemodel beschreven, gebaseerd op de data van 5652 patiënten met in totaal 6606 aneurysmata uit de Japanse Unruptured Cerebral Aneurysm Study (UCAS). In deze studie traden 107 rupturen op gedurende 11482 aneurysmajaren follow-up. Het model werd gevalideerd in drie andere Japanse Cohorten: UCASII, SUAVE en Jikei University cohort.

Resultaten

Voorspellen van ruptuurrisico

De studie van Greving (2014) identificeerde de volgende zes onafhankelijke risicofactoren: geografische regio, hypertensie, leeftijd 70 jaar of ouder, aneurysmagrootte, voorgeschiedenis van subarachnoïdale bloeding en aneurysmalocatie (Tabel 2.1). Deze factoren werden opgenomen in de PHASES-score. Met deze score kan voor individuele patiënten het absolute vijfjaarsrisico op een aneurysmaruptuur worden berekend (Tabel 2.2). De door de score geschatte risico's variëren tussen 0,3% en >15% (Tabel 2.3). Het discriminerend vermogen van de score was goed (interne validatie c-statistiek: 0,82 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,79 tot 0,85). De score is niet extern gevalideerd.

In de studie van Tominari (2015) konden de volgende risicofactoren in een predictiemodel worden opgenomen: leeftijd, geslacht, hypertensie, aneurysmagrootte, aneurysmalocatie en de aanwezigheid van een zogenaamde dochterzak. Met dit predictiemodel kan het individuele driejaarsrisico op een aneurysmaruptuur worden berekend. De door het model geschatte risico's variëren tussen <1% tot >15%. Het predictiemodel werd extern gevalideerd in drie Japanse cohorten (totalen=1661). Het discriminerend vermogen van het model was zowel bij de interne validatie (c-statistiek: 0,815) als de externe validatie (c-statistiek: 0,803) goed. Het model is ontwikkeld en gevalideerd in Japan, en daarmee dus niet generaliseerbaar naar de Nederlandse situatie.

Tabel 2.1 Risicofactoren opgenomen in de PHASES-score voor de voorspelling van het vijfjaarsrisico op een aneurysmaruptuur. Gebaseerd op Greving (2014).

Risicofactor voor aneurysmaruptuur	Geadjusteerde hazard ratio	95% betrouwbaarheids-interval
Geografische regio		
Noord-Amerika en Europa	Referentie	
Japan	2,8	1,8 tot 4,2
Finland	3,6	2,0 tot 6,3
Hypertensie	1,4	1,1 tot 1,8
Leeftijd (per 5 jaar)*	0,7	0,5 tot 0,9
Leeftijd (gekwadrateerd)*	1,0	1,0 tot -1,0
Aneurysmagrootte		
5,0-6,9 mm	1,1	0,7 tot 1,7
7,0-9,9 mm	2,4	1,6 tot 3,6
10,0-19,9 mm	5,7	3,9 tot 8,3
>20,0 mm	21,3	13,5 tot 33,8
Voorgeschiedenis van subarachnoïdale bloeding	1,4	0,9 tot 2,2
Aneurysmalocatie		
a. cerebri anterior	1,7	1,1 tot 2,6

a. carotis interna	0,5	0,3 tot 0,9
a. communicans posterior	2,1	1,4 tot 3,0
arterie in posterieure circulatie	1,9	2,2 tot 2,9

* Als in plaats van de twee variabelen 'leeftijd (per 5 jaar)' en 'leeftijd (gekwadrateerd)' de variabele 'leeftijd >70 jaar' aan het multivariabel model werd toegevoegd, dan was de geadjusteerde hazard ratio hiervoor 1,4.

Tabel 2.2 De PHASES score: tel de punten bij elkaar op om voor een individuele patiënt de score te berekenen. Gebaseerd op Greving (2014).

Risicofactor	Punten
(P) Populatie	
Noord Amerikaans, Europees (anders dan Fins)	0
Japans	3
Fins	5
(H) Hypertensie	
Nee	0
Ja	1
(A) Leeftijd	
<70 jaar	0
≥70 jaar	1
(S) Diameter van het aneurysma	
<7,0 mm	0
7,0-9,9 mm	3
10,0-19,9 mm	6
≥20 mm	10
(E) Eerdere SAB vanuit een ander aneurysma	
Nee	0
Ja	1
(S) Locatie van het aneurysma	
a. carotis interna	0
a. cerebri media	2
a. cerebri anterior ¹ / a. communicans posterior / posterior circulatie ²	4

¹Inclusief: a. communicans anterior, a. pericallosa

²Inclusief: a. vertebralis, a. basilaris, a. cerebri posterior en de cerebellaire arteriën

Tabel 2.3. Voorspeld vijfjaarsrisico op ruptuur op basis van de PHASES score.

PHASES score	Vijfjaarsrisico op aneurysmaruptuur (% (95%CI))
≤2	0,4 (0,1-1,5)
3	0,7 (0,2-1,5)
4	0,9 (0,3-2,0)
5	1,3 (0,8-2,4)
6	1,7 (1,1-2,7)
7	2,4 (1,6-3,3)
8	3,2 (2,3-4,4)
9	4,3 (2,9-6,1)
10	5,3 (3,5-8,0)
11	7,2 (5,0-10,2)
≥12	17,8 (15,2-20,7)

Bewijskracht van de literatuur

Risicofactoren

De bewijskracht is met twee niveaus verlaagd van hoog naar laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (het ontwikkelde model werd niet extern gevalideerd in een andere populatie, het werd alleen intern gevalideerd) tabel en bovendien was slechts één studie beschikbaar voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag.

Conclusies

Gemiddeld GRADE	Er zijn aanwijzingen dat het individuele vijfjaarsrisico op een aneurysmaruptuur kan worden voorspeld met de PHASES-score. Deze score combineert informatie over de volgende patiënt- en aneurysmafactoren: geografische regio, hypertensie, leeftijd, subarachnoïdale bloeding in de voorgeschiedenis, aneurysmagrootte en aneurysmalocatie. <i>Bronnen: (Greving, 2014)</i>
------------------------	---

Overwegingen

Wij vonden één studie die de ontwikkeling van een multivariabel prognostisch model voor ruptuurrisico beschreef. De PHASES-score is de enige op data gebaseerde score die in de klinische praktijk gemakkelijk beschikbare factoren gebruikt voor het berekenen van een ruptuurrisico voor individuele patiënten en die toepasbaar is op de Nederlandse situatie. Een limitatie van het merendeel van de cohortstudies, waar de PHASES-score op is gebaseerd, is het feit dat hierin veelal patiënten zijn opgevolgd waarvan de behandelaars het ruptuurrisico als laag inschatten en daarom besloten (nog) niet preventief te clippen of coilen. Als gevolg van deze selectiebias zouden de schattingen van het ruptuurrisico door de PHASES-score een onderschatting van het werkelijke risico kunnen zijn. Een ander model werd ontwikkeld en gevalideerd in Japan, maar niet meegenomen in de conclusie omdat het niet generaliseerbaar was naar de Nederlandse situatie.

De PHASES-score berekent een vijfjaarsrisico op aneurysmaruptuur. Het is bekend dat ruptuurrisico's niet constant zijn in de tijd (Koffijberg, 2008). Enerzijds is het dus waarschijnlijk niet betrouwbaar om dit vijfjaarsrisico te extrapoleren naar de levensverwachting. Anderzijds is er op dit moment geen beter alternatief voorhanden.

Een aantal bekende risicofactoren voor ruptuur werd niet meegenomen in de PHASES dataset, omdat ze niet systematisch verzameld waren in de zes cohort studies of omdat de gebruikte definities onvoldoende vergelijkbaar waren. Voorbeelden van risicofactoren die niet in de PHASES-score zijn opgenomen, maar die wel werden beschreven in een beschrijven overzichtsartikel zijn: roken, een positieve familieanamnese voor intracranieële aneurysma's, een onregelmatige aneurysmavorm en aangetoonde aneurysmagroei (Etminan, 2016). Deze risicofactoren zouden meegewogen kunnen worden bij de inschatting van het ruptuurrisico. Allereerst is roken is een belangrijke patiëntgerelateerde factor. Een Finse studie liet zien dat het ruptuurrisico van huidige rokers driemaal zo hoog was als van patiënten die nooit hebben gerookt of gestopt zijn met roken (Korja, 2014). Ook het hebben van een belaste familieanamnese voor intracranieële aneurysma's verhoogt waarschijnlijk het risico op een ruptuur. Een Nederlandse cohortstudie suggereerde dat familiair voorkomende ongeruptureerde aneurysma's een driemaal verhoogd ruptuurrisico hadden vergeleken met niet-familiaire ongeruptureerde aneurysma's (Mensing, 2019). Een irregulaire vorm van het aneurysma was mogelijk ook geassocieerd met een verhoogd ruptuurrisico. In een Japanse studie hadden aneurysma's met een dochterzak bijvoorbeeld een 1,7 maal zo hoog ruptuurrisico als aneurysma's zonder dochterzak (Morita, 2012). Tenslotte speelt groei een belangrijke rol, zie hiervoor ook de module 'preventieve interventie aneurysma'.

De risicoschatting met behulp van de PHASES score dient als startpunt voor het multidisciplinaire overleg waarin de indicatie voor preventieve afsluiting van het aneurysma wordt besproken. In dit overleg worden ook het periprocedurele complicatierisico en de

wens van de patiënt meegewogen (zie modules 'Behandelbesluit aneurysma' en 'Preventieve interventie aneurysma').

Aanbeveling

Gebruik bij iedere patiënt met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma de PHASES score om het vijfjaarsrisico op een aneurysmaruptuur te berekenen.

Weeg bij de inschatting van het ruptuurrisico ook andere factoren mee die dit risico verhogen maar geen onderdeel uitmaken van de PHASES-score, namelijk:

- Roken
- Positieve familieanamnese voor intracranieële aneurysmata
- Irregulaire aneurysmavorm
- Aangetoonde groei

Literatuur

- Broderick, JP et al. Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 40, 1952–1957 (2009).
- Etminan N, Rinkel GJE. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12(2):699-713.
- Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, Morita A, Juvela S, Yonekura M, Ishibashi T, Torner JC, Nakayama T, Rinkel GJ, Algra A. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2014 Jan;13(1):59-66.
- Jabbarli R et al. Risk Factors for and Clinical Consequences of Multiple Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018;49:848-855.
- Koffijberg H, Buskens E, Algra A, Wermer MJ, Rinkel GJ. Growth rates of intracranial aneurysms: exploring constancy. *J Neurosurg*. 2008 Aug;109(2):176-85.
- Korja, M., Lehto, H. & Juvela, S. Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study. *Stroke* 45, 1958–1963 (2014).
- Morita, A. et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N. Engl. J. Med.* 366, 2474–2482 (2012).
- Mensing LA et al. Comparison of Rupture Risk of Intracranial Aneurysms Between Familial and Sporadic Patients. *Stroke*. 2019 Jun;50(6):1380-1383.
- Tominari S et al. Prediction model for 3-year rupture risk of unruptured cerebral aneurysms in Japanese patients. *Ann Neurol*. 2015; 77(6): 1050-9.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Risico bloeding intracranieel aneurysma	NVvN en NVN	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVvN en NVN	Nieuwe inzichten in risicofactoren

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Bijlagen bij module 2

Risk of bias beoordeling

Table of quality assessment - prediction modelling studies

(The criteria used in this checklist are based on PROBAST^A version 15/05/2019)

Research question: Wat zijn geschikte modellen om bij een patiënt met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma het risico op ruptuur te voorspellen?

Study reference (first author, year of publication)	Participant selection 1) Appropriate data sources? ² 2) Appropriate in- and exclusion?	Predictors 1) Assessed similar for all participants? 2) Assessed without knowledge of outcome? 3) Available at time the model is intended to be used?	Outcome 1) Pre-specified or standard outcome definition? 2) Predictors excluded from definition? 3) Assessed similar for all participants? 4) Assessed without knowledge of predictors? 5) Time interval between predictor and outcome measurement appropriate?	Analysis 1) Reasonable number of participants with event/outcome? 2) All enrolled participants included in analysis? 3) Missing data handled appropriately? 4) No selection of predictors based on univariate analysis? 5) Relevant model performance measures evaluated appropriately? ³ 6) Accounted for model overfitting ⁴ and optimism? 7) Predictors and weights correspond to results from multivariate analysis?	Overall judgment <i>High risk of bias: at least one domain judged to be at high risk of bias.</i> <i>Model development only: high risk of bias.</i>
Classification ¹	Risk of bias: low/high/unclear	Risk of bias: low/high/unclear	Risk of bias: low/high/unclear	Risk of bias: low/high/unclear	Risk of bias: low/high/unclear
Greving, 2014	1) Yes, 6 cohorts 2) Yes Risk of bias: low	1) No as they were measured in 6 cohorts 2) Yes 3) Yes Risk of bias: unclear	1) Yes 2) No 3) Yes 4) Yes 5) Yes Risk of bias: low	1) Yes 2) Yes 3) Yes 4) Yes 5) Yes 6) Yes 7) Yes Risk of bias: low	Risk of bias: low Remark: 6 different cohorts included in this study

Tominari, 2015	1) Yes 2) Yes	1) Yes 2) Yes 3) Yes	1) Yes 2) Yes 3) Yes 4) Yes 5) Yes	1) Yes 2) Yes 3) Yes 4) Yes 5) Yes 6) Unclear 7) Yes	Remark: only Japanese patients included in this study; Greiving, 2014 showed that Japanese patients have a different risk profileY
	Risk of bias: low	Risk of bias: low	Risk of bias: low	Risk of bias: low	

^A Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, Reitsma JB, Kleijnen J, Mallett S; PROBAST Group. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies. Ann Intern Med. 2019;170(1):51-58. doi: 10.7326/M18-1376. PubMed PMID: 30596875.

¹ Development of model only / Development and external validation of model / External validation of model

² Cohort, RCT or nested case-control study

³ E.g. calibration (total O:E ratio; expected outcome probabilities versus observed outcome frequencies) and discrimination (range 0.5 (no discriminative ability) to 1.0 (perfect discriminative ability))

⁴ Overfitting: for low ORs the predicted probability is too low, for high ORs the predicted probability is too high. Correcting is possible with shrinkage.

Implementatieplan

Niet van toepassing. Problemen bij de implementatie van deze score zijn niet te verwachten omdat er geen alternatieven beschikbaar zijn.

Evidencetabellen

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies) risicofactoren ruptuur

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Greving, 2014 PS., study characteristics and results are extracted from the SR	SR and meta-analysis of prospective cohort studies <i>Literature search up to July 2013</i> A: ISUIA, 2003 (10); USA, Canada and Europe B: Juvela, 2013 (11); Finland C: Sonobe, 2010 (Suave, 12); Japan D: Ishibashi, 2009 (13); Japan E: Wermer, 2006 (15); Netherlands F: Matsumoto, 2013 (UCAS, 16); Japan <u>Source of funding and conflicts of interest:</u>	Inclusion criteria SR: (1) included 50 or more patients with unruptured intracranial aneurysms, (2) studied the natural course of unruptured intracranial aneurysms and studied risk factors for aneurysm rupture, (3) used a prospective study design, and (4) had aneurysm rupture (aneurysmal subarachnoid haemorrhage) as an outcome. Inclusion criteria cohorts:	Number of SAHs during follow-up: A: 59 B: 34 C: 7 D: 19 E: 1 F: 111	Patients treated during follow-up: A: 534 (32%) B: 3 (2%) C: 10 (3%) D: 0 E: 0 F: 2722 (48%)	<u>Median follow-up:</u> A 9.0 yrs [0-15] B: 21.0 yrs [0-52] C: 3.2 yrs [0-20] D: 2.1 yrs [0-22] E: 2.2 yrs [0-15] F: 1.0 yrs [0-9] <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported	<u>Outcome measure-1</u> Rupture occurred in 230 patients during 29 166 person-years of follow-up (median 2.9 years; range 0–52 years); in 220 patients, a single or the largest aneurysm ruptured. The observed 1-year risk of aneurysm rupture was 1.4% (95% CI 1.1–1.6) and the 5-year risk was 3.4% (2.9–4.0). <u>Outcome measure-2</u> Hazard ratios for multivariable Cox proportional hazards model. <u>Age</u> (per 5 years) 0.7 [0.5-0.9] <u>Hypertension</u> 1.4 [1.1-1.8] <u>History of subarachnoid haemorrhage</u> 1.4 [0.9-2.2] <u>Aneurysm size</u> <5.0 reference 5.0-6.9: 1.1 [0.7 – 1.7] 7.0-9.9: 2.4 [1.6 - 3.6] 10.0-19.9: 5.7 [3.9 – 8.3]	<u>Facultative:</u> Brief description of author's conclusion Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading Sensitivity analyses (excluding small studies; excluding studies with short follow-up; excluding low quality studies; relevant subgroup-analyses); mention only analyses which are of potential importance to the research question

	[commercial / non-commercial / industrial co-authorship] A: Saccular aneurysm ≥ 2 mm, mRS <3 B: Non-fusiform, nonmycotic aneurysm C: Saccular aneurysm ≤ 5 mm, mRS <3 D: Saccular aneurysm E: Non-fusiform aneurysm ≤ 5 m F: Saccular aneurysm ≥ 3 mm, mRS <3 Exclusion criteria not reported <i>6 cohorts included; described in 29 publications (describing 7 cohorts; for the 7th cohort data could not be retrieved)</i> <u>N, mean age, % history SAH</u> A: 1691 patients, 55 yrs				≥ 20.0: 21.3 (13.5 – 33.8) <u>Aneurysm location</u> Anterior cerebral a: 1.7 [1.1 – 2.6] Internal carotid a: 0.5 [0.3 – 0.9] Posterior communicating a: 2.1 [1.4 – 3.0] Middle cerebral a: reference Posterior a: 1.9 [2.2 – 2.9] <u>Geographical region:</u> NA and Europe: reference Japan: 2.8 [1.8 – 4.2] Finland: 3.6 [2.0 – 6.3] Effect measure: RR, RD, mean difference [95% CI]: A: B: ... Pooled effect (random effects model / fixed effects model): [95% CI ...to...] favoring Heterogeneity (I^2): <u>Outcome measure-3</u> 	Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus unexplained (subgroupanalysis)
--	--	--	--	--	---	---

		[10-90], 36%, 9.0 yrs [0-15] B: 142 patients, 41 yrs [14-60], 92%, 21.0 yrs [0-52] C: 374 patients, 62 yrs [23-90], 10%, 3.2 yrs [0-20] D: 419 patients, 60 yrs [17-86], 3%, 2.1 yrs [0-22] E: 93 patients, 50 yrs [19-69], 83%, 2.2 yrs [0-15] F: 5720 patients, 63 [23-98], 3%, 1.0 yrs [0-9]					
Tominari 2015 Prediction model based on Japanese cohort studies PS., study characteristics and results are	<u>Prediction model based on</u> A: UCAS: 5720 patients with 6697 newly diagnosed unruptured cerebral aneurysms enrolled at 283 institutions between 2000 and 2004	<u>A: Inclusion criteria:</u> Aneurysm diagnosis was based on magnetic resonance (MR) angiography, computed tomographic (CT) angiography, digital subtraction angiography, or	Number of ruptured aneurysms during follow-up: A: 107 (1.6%) B: 13 (1.2%) C: 5 (2.0%) D: 15 (4.2%)	Patients treated during follow-up: not reported	<u>Follow-up:</u> A: data were recorded at 3, 12, and 36 months, and at 5 to 8 years if data were available B: 3 months, 1 year, 6 years C: 6, 12, 18, 24, 30, and 36 months and then annually for at least 36 months longer. Follow-ups did not involve surgical or endovascular procedures, but aneurysms that enlarged	<u>Outcome measure-1: Model development</u> Variables in final model by stepwise selection (hazard ratio's (95% CI)): <u>Age</u> 1.29 (0.88 – 1.89) <u>Sex</u> 1.52 (0.99 – 2.35) <u>Hypertension</u> 1.29 (0.88 – 1.90) <u>Logarithm of aneurysmal size</u> 7.31 (5.34 – 9.99) <u>Location</u> ICA reference MCA 2.39 (1.03 – 5.56)	<u>Important:</u> Data on individual aneurysms were collected from the cohorts with each aneurysm as the unit of analysis. We included only saccular aneurysms with a diameter ≥ 3mm and excluded fusiform or dissecting aneurysms. Aneurysms with unspecified locations were also excluded.

extracted from the SR	<u>Model validation based on:</u> B: UCASII C: Small Unruptured Intracranial Aneurysm Validation Study (SUAVE) D: Jikei study at University School of Medicine <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Tominari: non-commercial: research budget of the Department of Health Informatics, Kyoto University School of Public Health	conventional angiography. Exclusion criteria Patients with a modified Rankin Score>2 were not included B: See A UCAS C: inclusion: aneurysm diameter <5 mm; Aneurysms were confirmed by MR angiography, CT angiography, or digital subtraction angiography. Exclusion criteria Patients with a modified Rankin Score>2 were not included D: <u>N, mean age, %F, % history SAH</u> A: 5651 patients, 62.5 yrs (SD 10.3), 67%F, 3,3% SAH			or developed blebs during the observation were managed. D; All received conservative management without operation and were followed every 6 months with CTA. <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported	ACOM 4.25 (1.79 – 10.1) IC—PCOM 4.25 (1.89 – 9.58) BA 3.41 (1.40 -8.27) VA 1.46 (0.31 – 6.90) ACA 1.73 (0.98 – 2.24) <u>Presence of daughter sac</u> 1.48 (0.98 – 2.24) <u>Outcome measure-2:</u> <u>Validation of the model:</u> c index was 0.815 for the derivation data. <u>Calibration plotting for the derivation data indicated a strong correlation between predicted and observed probability of rupture</u>	
-----------------------	---	--	--	--	---	--	--

		B: 921 patients, 61.6 yrs (SD 10.0), 67% F, C: 221 patients, 6262.0yrs (SD 10.3), 62.9% F D: 318 patients, 60.8 yrs (SD 10.9), 67% F					
--	--	---	--	--	--	--	--

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Bekelis, 2015	Statines
Bhagal, 2018	Andere PICO uitsluitend multiële aneurysma's
Bijlenga, 2013	932 aneurysma's vergelijking locatie
Brinkjicki, 2016	Syst rev en meta-analyse 3954 patiënten
Bonares, 2014	Psychologische gevolgen aneurysma
Can, 2018	Heroïnegebruik
Cantrel, 2017	Contrastmiddel
Chen, 2018	Protocol
Clarke, 2008	Review van reviews; al wat verouderd
De Wilde, 2018	Effect statinegebruik, andere PICO
Foreman 2018	Dit betrof alleen patiënten met een geruptureerd aneurysma
Gondar, 2016	Andere PICO: factoren geassocieerd met aneurysmagroei
Guresir, 2013	Andere PICO: follow-up van kleine aneurysma's
Hasan, 2011	Aspirine, andere PICO
Hostettler, 2018	Case controle studie die geruptureerde met ongeruptureerde aneurysma's vergelijkt
Hishikawa, 2015	Multivariaat model bij ouderen (>70) in Japan; niet representatief NL
Kashiwazaki, 2013	Kleine aneurysma's gericht op size ratio en locatie; geen multivariaat model
Longo, 2017	Review is niet streng genoeg mbt design studies die geïncludeerd worden
Lundervik, 2014	Eén risicofactor: carotid intima-media thickness; geen multivariaat model
Malhotra, 2017	Review niet streng genoeg mbt design studies die geëxcludeerd worden
Mira, 2006	Alleen anterior communicating artery aneurysms
Mocco, 2018	Case control gericht op morfologie en ruptuur; case controle studie
Murayama, 2016	Japan, prospectieve cohortstudie
Neyazi, 2018	Dit betrof alleen patiënten met een geruptureerd aneurysma.
Rahman, 2010	Cohortstudie gericht op size ratio
Signorelli, 2018	Alleen interpretatie, geen kwantitatieve gegevens
Sonobe, 2010	Verwerkt in Phases score Greving; Japan
Wermer, 2007	Wat oudere meta-analyse gebaseerd op grotendeels zeer kleine retrospectieve studies; risicofactoren komen terug in Rinkel 2014
Wiebers, 2003	Cohortstudie, geen multivariaat model risicofactoren
Xiang, 2011 en 2015	De door hun onderzochte/beschreven imaging markers zijn (nu) niet toepasbaar in de dagelijkse praktijk.
You, 2010	Geneste case-controle studie, geen multivariaat model

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 (exp Intracranial Aneurysm/ and unruptured.ti.) or (unruptured adj2 (intracranial or intradural) adj2 aneurysm*).ti,ab,kw. (1626)	427
2000 – november 2018	2 ((RISK/ or RISK FACTORS/) and rupture*.ti,ab,kw.) or ((predict* or risk*) adj3 rupture*).ti,ab,kw. (11238)	
	3 1 and 2 (352)	
	4 limit 3 to (english language and yr="2000 -Current") (304)	
	5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$.tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (374879)	
	6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)) (1805514)	

	7 4 and 5 (26) [aantal SR's] 8 4 and 6 (37) [aantal RCT's] 9 4 not (7 or 8) (244) [aantal overige] = 304 (303 uniek)	
Embase (Elsevier)	('unruptured intracranial aneurysm'/exp OR (unruptured NEAR/2 (intracranial OR intradural) NEAR/2 aneurysm*):ti,ab) AND ('risk'/exp OR 'risk factor'/exp OR 'prediction'/exp) AND rupture*:ab,ti OR (((predict* OR risk*) NEAR/3 rupture*):ab,ti) AND [english]/lim AND [2000-2018]/py NOT 'conference abstract':it = 345 (339 uniek)	

Module 3 Preventieve interventie aneurysma

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van een endovasculaire ten opzichte van neurochirurgische behandeling bij patiënten met een intracranieel aneurysma?

Inleiding

Als er binnen een multidisciplinair overleg een voorkeur is voor een preventieve behandeling van het aneurysma, kan gekozen worden tussen een endovasculaire of neurochirurgische behandeling. Er zijn factoren die meewegen in deze beslissing zoals: het complicatierisico, de leeftijd, kans op herbehandeling en voorkeur van de patiënt.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

- P:** patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma waarvoor een behandelindicatie bestaat;
- I:** endovasculaire behandeling (coilen) of 'parent artery occlusion' (moedervatafsluiting);
- C:** neurochirurgische behandeling (clippen);
- O:** QALY's, mortaliteit, functionele status (geoperationaliseerd als falen van de behandeling en procedureel risico op klinische complicaties), ruptuur, herbehandelingen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit en functionele status voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en herbehandelingen en kosten (QALY's) voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt: functionele status werd gemeten met de modified Rankin Scale of Glasgow Outcome Scale. De werkgroep definieerde niet a priori de overige uitkomstmaten.

De werkgroep ging voor mortaliteit uit van de door GRADE aangegeven default grenzen van 0,5 SD voor continue uitkomstmaten en 0,75 en 1,25 voor dichotome uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 7 december 2018 met relevante zoektermen gezocht naar literatuur over de operatieve behandeling van aneurysma's. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 471 treffer op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: RCTs of cohortstudies over neurochirurgische en/of endovasculaire behandeling over de geprioriteerde uitkomstmaten. Studies over patiënten met aneurysma's die geassocieerd waren met specifieke genetische syndromen (zoals polycysteuze nierziekte) werden uitgesloten bij deze uitgangsvraag. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 22 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 14 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en acht studies definitief geselecteerd.

Acht onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencietabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Literatuur samenvatting

Beschrijving studies

Er werd één RCT gevonden waarin coilen met clippen werd vergeleken (Darsaut, 2017). De belangrijkste uitkomstmaat was falen van de behandeling gedefinieerd als initieel falen van aneurysmabehandeling zelf, intracranieële bloeding of een residueel aneurysma na één jaar te zien met beeldvorming. Volgens de powerberekening waren er 260 patiënten nodig, maar na 6 jaar waren slechts 136 patiënten geïnccludeerd en 134 behandeld. Er is een tussentijdse analyse gepubliceerd waaruit bleek dat van de patiënten toegewezen aan clipping 63 van de 66 ook daadwerkelijk werden geclipt; twee werden gecoild en één niet behandeld. Van de patiënten toegewezen aan coiling waren er 66 van de 70 gecoild; drie geclipt en één niet behandeld. De inclusie voor deze studie loopt nog.

Er werd één zeer recente systematische review gevonden over mortaliteit, complicaties tijdens en na de procedure en mogelijke risicofactoren hiervoor bij endovasculaire en neurochirurgische behandeling (Algra, 2019). Deze studie werd verder als uitgangspunt gekozen voor de beantwoording van deze vraag. In de systematische review werden cohort studies en RCT's, gepubliceerd tussen 1 januari 2011 en 1 januari 2017, geïnccludeerd. Er werden 114 studies geïnccludeerd, 74 studies gingen over endovasculaire behandeling en 54 studies beschreven neurochirurgische behandeling. Ze beschreven 106 433 patiënten met 108 263 aneurysma's. De meeste studies geïnccludeerd in de systematische review hadden een retrospectief design: 92% van de endovasculaire behandelingen en 98% van de neurochirurgische behandelingen.

Aangezien bovengenoemd review niets rapporteerde over herbehandelingen en lange termijn follow-up werden daarvoor nog twee reviews en twee cohortstudies geïnccludeerd in de literatuuranalyse.

De studie van O'Neil 2017 was een systematische review die 14 case series includeerde over 862 ongeruptureerde aneurysma's van de arteria cerebri communicans anterior die behandeld werden met coilen of clippen. De mediane follow-up was 32,2 maanden voor endovasculair coilen, 17,6 maanden voor neurochirurgisch clippen en 15,0 maanden voor stent-assisted coilen. Gerapporteerde uitkomsten waren mortaliteit na 30 dagen, de Glasgow Outcome Scale en uitkomsten zoals het ontstaan van nieuwe aneurysma's, herbehandeling en een subarachnoïdale bloeding na behandeling.

De studie van Zijlstra (2017) includeerde 44 studies over aneurysma's van de arteria cerebri media. In de systematische review werden studies geïnccludeerd gericht op coilen of clippen van aneurysma's van de arteria cerebri media. Follow-up in de geïnccludeerde studies varieerde van ontslag uit het ziekenhuis tot 108 maanden. Gerapporteerde uitkomstmaten waren mortaliteit, bloedingen na de behandeling en een gunstige uitkomst voor de patiënt.

Vervolgens werd nog een viertal retrospectieve cohortstudies gevonden die verschenen waren na januari 2017, Bernat (2017) (143 patiënten); Bekelis (2017) (6120 patiënten), Kim (2018) (11777 patiënten) en Horcajadas (2018) (89 patiënten). De twee grootste worden hieronder beschreven:

De studie van Bekelis (2017) betrof een cohortstudie gebaseerd op gegevens van Medicare. 6120 patiënten ondergingen chirurgische clipping en 2585 endovasculaire behandeling. Uitkomsten die gerapporteerd werden waren mortaliteit en heropname binnen 90 dagen.

De studie van Kim (2018) beschreef verzekeringsgegevens en maakt gebruik van declaraties die werden ingediend: 11777 patiënten (gemiddeld 58,0 jaar en 32,6% man) werden behandeld met

clippen en 12634 (gemiddeld 58,7 jaar en 27,6% man) met coilen. De mediane follow-up duur was 3,5 jaar. Belangrijkste uitkomst was mortaliteit na zeven jaar. Secundaire uitkomsten waren incidentie van ruptuur na behandeling, herbehandeling, nieuwe aneurysma's, of groei van geobserveerde aneurysma's.

Resultaten

Cruciale uitkomstmaten:

Mortaliteit na 30 dagen

In de RCT overleed één patiënt na coilen en één patiënt na clipping (Darsaut, 2017). In de review van Algra (2018) werd mortaliteit gedefinieerd als sterfte tijdens de procedure of gedurende de eerste 30 dagen na de procedure. Voor endovasculaire behandeling was deze gepoolde mortaliteit 0,30% (95% BI (0,20% tot 0,40%)) gebaseerd op 71 studies met 379 sterftegevallen en voor neurochirurgische behandeling 0,10% (95% BI (0,0 tot 0,20%)) gebaseerd op 49 studies met 156 sterftegevallen.

Subgroep analyse bij studies die volgens de auteurs van betere kwaliteit waren, liet zien dat de gepoolde mortaliteit voor endovasculaire behandeling 0,12% was (95% BI (0,02 tot 0,63%)) gebaseerd op 14 studies en 27 sterftegevallen en voor neurochirurgische behandeling 0,30% (95% BI (0,00 tot 0,94)) gebaseerd op 11 studies en 5 sterftegevallen.

In de review van O'Neil werd een mortaliteitspercentage na 30 dagen gerapporteerd van 0% bij endovasculair coilen, 1,1% bij stent-assisted coilen en 0,3% voor neurochirurgisch behandelen.

Mortaliteit na 1 jaar

De studie van Bekelis (2017) rapporteerde mortaliteit na 1 jaar, dit was 5,9% voor clippen (van 6120 patiënten) en 7,6% voor coilen (van 2585 patiënten) in een cohortstudie gebaseerd op gegevens van Medicare.

Mortaliteit na 7 jaar

In de studie van Kim (2018) werd mortaliteit bestudeerd in een Koreaanse database met verzekeringsgegevens van alle Koreaanse inwoners. Op basis van claims die waren ingediend werd het volgende gezien. Na maximaal 7 jaar follow-up (de mediane follow-up was 3,5 jaar) was de mortaliteit 3,8% (van 11777) na coilen en 3,6% (van 12634) na clippen.

In de review van Zijlstra gericht op a. cerebri media aneurysma's, werd na een follow-up periode van maximaal 108 maanden een sterfte gezien van 1,1% (9/842) bij de patiënten die behandeld waren met coilen en 0,3% (4/1308) bij de patiënten die behandeld waren met clippen. Bij de gecoilde groep was dit inclusief één sterftegeval na een myocardinfarct drie maanden na de behandeling. Dit had waarschijnlijk niets te maken met de behandeling of ziekenhuisopname (Zijlstra, 2016).

Functionele status

In de RCT was er sprake van falen van de behandeling bij 10/56 (17,9% (95% BI 10,0% tot 29,8%)) patiënten in de endovasculaire groep en bij 5 van de 48 (10,4% 95% BI (4,5% tot 22,2%)) in de chirurgische groep. Het verschil was niet statistisch significant (Darsaut, 2017).

In de review van Algra (2019) was functionele status een onderdeel van procedurele klinische complicaties tijdens de procedure en gedurende de eerste 30 dagen na de procedure. Het gepoolde procedurele risico op klinische complicaties was 4,96% voor endovasculaire behandeling (95% BI (4,00 tot 6,12%)), gebaseerd op 74 studies en 4995 complicaties. Voor

neurochirurgische behandeling was dit procedurele risico op klinische complicaties 8,34% (95% BI (6,25% tot 11,1%)), gebaseerd op 54 studies en 6501 complicaties.

Voor studies van goede kwaliteit werd ook het procedurele risico berekend. Het gepoolde risico bij endovasculaire behandeling bij deze goede kwaliteit studies was 6,13% (95% BI (4,9 tot 8,70%)), gebaseerd op 15 studies en 445 complicaties. Het gepoolde risico bij neurochirurgische behandeling was 6,89% (95% BI (3,80% tot 12,16%)), gebaseerd op 11 studies en 303 complicaties (Algra, 2018).

Belangrijke uitkomstmaten

Ruptuur

Er waren geen gegevens over ruptuur beschikbaar, de studie van Algra hanteerde hemorragische complicaties als de belangrijkste uitkomstmaat. Dit werd gedefinieerd als intracerebrale bloedingen, subdurale of epidurale hematomen, en intra-operatief ruptuur en overige ongespecificeerde complicaties die leidden tot een verslechtering in klinische uitkomst.

Het risico op hemorragische complicaties was voor endovasculaire behandeling 0,90% (95% BI (0,64% tot 1,27%)), gebaseerd op 58 studies en 212 complicaties. Voor neurochirurgische behandeling was dit risico 1,23% (95% BI (0,71% tot 2,15%)), gebaseerd op 36 studies en 292 complicaties.

Herbehandelingen

Dit werd niet beoordeeld in de review van Algra. Zijlstra was een systematische review van aneurysma's van de arteria cerebri media en liet zien dat bij 6,8% (88 van de 1268) van de gecoilde aneurysma's herbehandeling nodig was. In de overige studies varieerde dit percentage van 4,9% voor gecoilde aneurysma's (Kim, 2018 en O'Neil, 2017) (Kim, 2018 op basis van claims verzekeringsmaatschappij) naar 12,6% (14 van de 111 in een retrospectief cohort na gemiddeld 60 maanden (Bernat, 2017), tot zelfs 24% (retrospectieve studie met 66 gecoilde patiënten (Horcajadas 2018)).

In de studie van Kim (2017) werd ook een herbehandelingspercentage van 3,2% voor geclipte aneurysma's gevonden; terwijl dit in de meeste andere studies 0 tot 0,5% was (O'Neil, 2017; Horcajadas, 2018).

Bewijskracht van de literatuur

Mortaliteit

Niet gerandomiseerde vergelijkende studies beginnen op een lage bewijskracht. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is zeer laag, want de bewijskracht werd met één niveau verlaagd aangezien deze uitkomstmaat uitsluitend werd bestudeerd in observationele studies met een retrospectief design. Bovendien werden beide behandelmogelijkheden vaak niet in dezelfde studie vergeleken (risk of bias); of er sprake was van inconsistentie kon niet beoordeeld worden op basis van de beschikbare gegevens; of er sprake was van publicatiebias werd niet beoordeeld. De uiteindelijke bewijskracht is zeer laag.

Functionele status

De bewijskracht voor de uitkomstmaat functionele status is zeer laag aangezien dit werd bestudeerd in observationele studies met een retrospectief design. Bovendien werden beide behandelmogelijkheden vaak niet in dezelfde studie vergeleken (risk of bias); of er sprake was van inconsistentie kon niet beoordeeld worden op basis van de beschikbare gegevens; ook werd de bewijskracht verlaagd aangezien er sprake was van indirectheid; functionele status was een

onderdeel van de procedurele risico's in de review van Algra; of er sprake was van publicatiebias werd niet beoordeeld.

Ruptuur

De bewijskracht voor deze uitkomstmaat is zeer laag aangezien dit werd bestudeerd in observationele studies met een retrospectief design. Bovendien werden beide behandelmogelijkheden vaak niet in dezelfde studie vergeleken (risk of bias); of er sprake was van inconsistentie kon niet beoordeeld worden op basis van de beschikbare gegevens; ook werd de bewijskracht verlaagd vanwege imprecisie; het aantal rupturen was gering na neurochirurgische behandeling; ook werd de bewijskracht verlaagd vanwege indirectheid; ruptuur was onderdeel van de uitkomstmaat hemorragische complicaties in de review van Algra; of er sprake was van publicatiebias werd niet beoordeeld.

Herbehandeling

De bewijskracht voor de uitkomstmaat herbehandeling is zeer laag aangezien dit werd bestudeerd in observationele studies met een retrospectief design. Bovendien werden beide behandelmogelijkheden vaak niet in dezelfde studie vergeleken (risk of bias); of er sprake was van inconsistentie kon niet beoordeeld worden op basis van de beschikbare gegevens; of er sprake was van publicatiebias werd niet beoordeeld.

Conclusies

Mortaliteit

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van coilen of clippen op het mortaliteitspercentage. <i>Bronnen: (Algra, 2018; Bekelis, 2017; Kim, 2018; O'Neil, 2017; Zijlstra, 2017)</i>
------------------------	---

Functionele status

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van coilen of clippen op functionele status. <i>Bronnen: (Algra, 2018)</i>
------------------------	---

Ruptuur/hemorragische complicaties

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van coilen of clippen op het ruptuurrisico. <i>Bronnen: (Algra, 2018)</i>
------------------------	--

Herbehandeling

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van coilen of clippen op het aantal herbehandelingen. <i>Bronnen: (Bernat, 2017; Bekelis, 2017; Horcajadas, 2018; Kim, 2018; O'Neil, 2017; Zijlstra, 2017)</i>
------------------------	---

Overwegingen

De werkgroep kan geen aanbevelingen doen over de beste behandeling van ongeruptureerde intracranieële aneurysma's waarvoor een behandelindicatie is gesteld op basis van de wetenschappelijke literatuur omdat voldoende vergelijkende studies van goede kwaliteit ontbreken. Er zijn vooral retrospectieve cohortstudies beschikbaar.

Het gaat uiteindelijk om het maken van een afweging van het behandelrisico versus het ruptuurrisico, welke behandeling wordt gekozen hangt af van het risicoprofiel van de behandeling bij de individuele patiënt.

De meest gerapporteerde uitkomstmaat is het peri-procedurele complicatie / behandelrisico welke in onze PICO een intermediaire uitkomst is.

De risicoverhogende factoren die het complicatierisico beïnvloeden zijn bij neurochirurgische behandeling vooral het gebruik van anticoagulantia, cardiovasculaire risicofactoren (roken, hypertensie, diabetes, cardiologische co-morbiditeit), calcificaties in het aneurysma en lokalisatie in de posterieure circulatie.

De risicoverhogende factoren die het complicatierisico beïnvloeden zijn bij endovasculaire behandeling vooral de cardiovasculaire risicofactoren (diabetes, dyslipidaemie, cardiologische co-morbiditeit), een brede aneurysma nek, lokalisatie in de posterieure circulatie en de noodzaak voor aanvullende endovasculaire technieken (stenting, flow-diverter e.d.) (Algra, 2019).

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Het lijkt mogelijk dat endovasculaire behandeling iets lagere periprocedurele complicaties zou hebben en dat bij neurochirurgische behandeling minder vaak een nieuwe behandeling nodig zou zijn. Deze aanwijzingen komen voornamelijk uit studies betreffende behandeling van geruptureerde aneurysma's, waarvan de ISAT trial (Molyneux, 2002) de bekendste is. De resultaten van deze studies zijn echter niet generaliseerbaar naar ongeruptureerde aneurysma's.

Complicatierisico is afhankelijk van de locatie en de morfologie van het aneurysma. Derhalve hebben verschillende locaties verschillende behandelvoorkeuren.

Waarden en voorkeuren van patiënten en evt. hun verzorgers

Patiënten lijkt een operatie via de lies minder eng te vinden dan een operatie via hun hoofd is de ervaring van de werkgroepleden.

Kosten

Er werd één systematische review gevonden die kosten van endovasculaire en neurochirurgische behandeling als belangrijkste uitkomstmaat had (Zhang, 2018). De geïncludeerde studies waren echter alle uitgevoerd in de Verenigde Staten en Zuid-Korea en daarom is de vraag of de bevindingen uit deze studies toepasbaar zijn op de Nederlandse situatie. Daarom wordt deze studie onder de overwegingen genoemd. In deze review werden negen studies over kosten geïncludeerd met daarin 24.856 ongeruptureerde aneurysma's die neurochirurgisch met clippen werden behandeld en 31.309 aneurysma's die endovasculair met coilen werden behandeld. Van de negen studies waren er zeven in de Verenigde Staten uitgevoerd en twee in Zuid-Korea. De primaire uitkomstmaat was totale ziekenhuis kosten en secundaire uitkomstmaten waren verblijfsduur en medische kosten gedurende een jaar. De kosten waren vergelijkbaar voor beide behandelingen; in de VS was coilen goedkoper dan clippen, maar in Zuid-Korea was dat precies omgekeerd. De medische kosten gedurende een jaar waren vergelijkbaar voor beide behandelingen. Verblijfsduur in het ziekenhuis was korter voor coilen dan voor clippen. Een Nederlandse studie (Halkes, 2006) liet ook zien dat coilen (€ 10.370) gemiddeld genomen duurder was dan clippen (€ 8.865), vooral samenhangende met de hogere materiaalkosten van coilen (€ 5300) vergeleken met clippen (€ 690). De kosten van clippen werden vooral bepaald door de noodzaak tot IC opname (1,2 dagen na clippen en 0

dagen na coilen) en de langere ligduur in het ziekenhuis (10,5 dagen na clippen en 3,4 dagen na coilen).

Rationale

Er zijn geen zwaarwegende argumenten om voor de ene of de andere behandelmethode te kiezen bij een ongeruptureerd intracranieel aneurysma.

Aanbeveling

Bespreek de voor- en nadelen van de verschillende behandelmethoden met de patiënt en houdt rekening met de eventuele risico-verhogende factoren van de specifieke patiënt en de behandelend arts.

De uitslag van het MDO zal besproken worden met de patiënt door één van de bij het MDO betrokken specialisten en zal gecommuniceerd worden met de verwijzend specialist.

Literatuur

- Algra AM, Lindgren A, Vergouwen MDI, Greving JP, van der Schaaf IC, van Doormaal TPC, Rinkel GJE. Procedural Clinical Complications, Case-Fatality Risks, and Risk Factors in Endovascular and Neurosurgical Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019 Mar 1;76(3):282-293..
- Bernat AL, Clarençon F, André A, Nouet A, Clémenceau S, Sourour NA, Di Maria F, Degos V, Golmard JL, Cornu P, Boch AL. Risk factors for angiographic recurrence after treatment of unruptured intracranial aneurysms: Outcomes from a series of 178 unruptured aneurysms treated by regular coiling or surgery. *J Neuroradiol.* 2017 Sep;44(5):298-307.
- Bekelis K, Gottlieb D, Su Y, Labropoulos N, Bovis G, Lawton MT, MacKenzie TA. Medicare expenditures for elderly patients undergoing surgical clipping or endovascular intervention for unruptured cerebral aneurysms. *J Neurointerv Surg.* 2017 Mar;9(3):324-328. Doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012313.
- Darsaut TE, Findlay JM, Magro E, Kotowski M, Roy D, Weill A, Bojanowski MW, Chaalala C, Iancu D, Lesiuk H, Sinclair J, Scholtes F, Martin D, Chow MM, O'Kelly CJ, Wong JH, Butcher K, Fox AJ, Arthur AS, Guilbert F, Tian L, Chagnon M, Nolet S, Gevry G, Raymond J. Surgical clipping or endovascular coiling for unruptured intracranial aneurysms: a pragmatic randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Aug;88(8):663-668.
- Halkes PH, Wermer MJ, Rinkel GJ, Buskens E. Direct costs of surgical clipping and endovascular coiling of unruptured intracranial aneurysms. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22(1):40-5.
- Horcajadas A, Ortiz I, Jorques AM, Katati MJ. Clinical results and costs of endovascular treatment in comparison with surgery in non ruptured aneurysms. *Neurocirugia (Astur).* 2018 Nov - Dec;29(6):267-274.
- Kim YD, Bang JS, Lee SU, Jeong WJ, Kwon OK, Ban SP, Kim TK, Kim SB, Oh CW. Long-term outcomes of treatment for unruptured intracranial aneurysms in South Korea: clipping versus coiling. *J Neurointerv Surg.* 2018 Dec;10(12):1218-1222.
- Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet.* 2002 Oct 26;360(9342):1267-74.
- O'Neill AH, Chandra RV, Lai LT. Safety and effectiveness of microsurgical clipping, endovascular coiling, and stent assisted coiling for unruptured anterior communicating artery aneurysms: a systematic analysis of observational studies. *J Neurointerv Surg.* 2017 Aug;9(8):761-765.

- Zhang X, Tang H, Huang Q, Hong B, Xu Y, Liu J. Total Hospital Costs and Length of Stay of Endovascular Coiling Versus Neurosurgical Clipping for Unruptured Intracranial Aneurysms: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2018 Jul;115:393-399.
- Zijlstra IA, Verbaan D, Majoie CB, Vandertop P, van den Berg R. Coiling and clipping of middle cerebral artery aneurysms: a systematic review on clinical and imaging outcome. *J Neurointerv Surg.* 2016 Jan;8(1):24-9.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Operatieve behandeling aneurysma	NVvN en NVvR	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVvN en NVvR	RCTs die clippen vergelijken met coilen

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Bijlagen bij module 3

Indicatoren

Niet van toepassing.

Implementatieplan

In de huidige praktijk worden beide behandelmethodes toegepast, er is dus geen implementatieprobleem te verwachten.

Evidencetabellen

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Research question: Welke factoren bepalen de keuze tussen een endovasculaire of neurochirurgische behandeling bij een intracranieel aneurysma?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Algra, 2018	SR and meta-analysis of cohort studies	Inclusion criteria SR: longitudinal design	Describe intervention: Endovascular Treatment (EVT)	Describe control: Neurosurgical Treatment (NST)	<u>End-point of follow-up:</u> Follow-up in the included studies ranged from 1 month to 121 months and was described for each study in e-Table 3. <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> unclear	<u>Outcome measure-1:</u> <u>Mortality (case-fatality rate=deaths that occurred during or within 30-days of the procedure)</u> Pooled case fatality rate EVT: 0,30% (95% CI (0,20-0.40%)); 71 studies, 379 deaths NST: 0.10% (95% CI (0.0% - 0.20%)); 49 studies, 156 deaths <u>Outcome-measure-2:</u> <u>Functional status (MrS or Glasgow-coma scale)</u> Not reported <u>Rupture:</u> EVT: Hemorrhagic complication risk was 0.90% (95%CI [0.64% - 1.27%]); 58 studies, 212 complications NST: 1.23% (95% CI [0.71% - 2.15%]); 36 studies, 292 complications	<u>Facultative:</u> Brief description of author's conclusion Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading Sensitivity analyses (excluding small studies; excluding studies with short follow-up; excluding low quality studies; relevant subgroup-analyses); mention only analyses which are of potential importance to the research question
PS., study characteristics and results are extracted from the SR	<u>Literature search up to January 1 2017</u> <u>Study design</u> cohort studies both prospective and retrospective <u>Setting and Country:</u> review was performed in The Netherlands <u>Source of funding:</u> First author had a specialist-in-training grant from the Dutch Heart Foundation (grant 2016T023)	documenting procedural clinical complications and/or case-fatality rate; including >50 patients aged >18 undergoing elective EVT (standard coiling or one of the following advanced endovascular methods: stent-assisted or balloon-assisted coiling, use of stents or flow-diverting stents or use of WEB devices)	standard coiling or one of the following advanced endovascular methods: stent-assisted or balloon-assisted coiling, use of stents or flow-diverting stents or use of WEB devices	including only clipping			

		01012000 and 01012017, crude or adjusted risk estimates with 95% CI for risk factors, patients with saccular UIAs. Exclusion criteria SR: animal studies, reporting on aneurysms associated with arteriovenous malformations or in populations with specific diseases, studies in which previously ruptured aneurysms could not be distinguished from additional UIAs, studies in which treatment outcome was not reported separately for ruptured and				<u>Retreatment</u> Not reported <u>costs</u> <u>Outcome measure-2 (procedural risk)</u> Defined as procedural clinical complications: treatment complications that resulted in transient or permanent morbidity or mortality and occurred during or within 30 days after the procedure: both intracranial clinical ischemic (TIA or ischemic stroke) and hemorrhagic (intracerebral haemorrhage, subdural or epidural hematoma, and intraoperative rupture) complications as well as unspecified outcomes that resulted in deterioration in clinical outcome. <u>Pooled crude procedural risk:</u> EVT: 4.96% for any clinical complication (95%CI (4.00 – 6.12%)); 74 studies, 4995 complications NST: 8.34% (95% CI (6.25% - 11.1%)); 54 studies, 6501 complications	Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus unexplained (subgroup analysis)
--	--	--	--	--	--	---	--

		unruptured aneurysms <u>Important patient characteristics at baseline N, mean age):</u> EVT: 114 studies; Number of patients: 71 819; 73 066 aneurysm; age 57.8 NST: 54 studies; 34 614 patients; 35 197 aneurysms; age 56.1				<u>SUBGROUP OF HIGH QUALITY STUDIES:</u> <u>Mortality:</u> Case-fatality-risk EVT: 0.12% (95%CI (0.02% - 0.63%)); 14 studies, 27 deaths NST: 0.30% (95% CI [0.00 – 0.94]) 11 studies, 5 deaths <u>Procedural risk of complications:</u> EVT: 4,30% (95%CI (0.17 – 1.10%)); 15 studies, 445 complications NST: 6.89% (95% CI (3.80% - 12.16%)); 11 studies, 303 complications	
O'Neil, 2017 PS., study characteristics and results are extracted from the SR	SR and meta-analysis of case series <i>Literature search up to November 2015</i> <u>Study design</u> retrospective and prospective cohort studies	<u>Inclusion criteria SR:</u> published between 2005 and 2015, >10 patients, unruptured aCoA aneurysms <u>Exclusion criteria SR:</u> patients undergoing parent artery	Describe intervention: Microsurgical clipping	Describe control: Endovascular coiling Stent-assisted coiling	<u>End-point of follow-up:</u> 30 days <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) unclear	<u>Mortality (30 days)</u> Endovascular coil: 0% Microsurgical clipping: 0.3% Stent assisted coiling: 1.1% <u>Retreatment</u> Endovascular coil: 4.9% Microsurgical clipping: 0% Stent assisted coiling: 6.8%....	<u>Facultative:</u> Brief description of author's conclusion Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure)

	<u>Setting and Country:</u> Australia <u>Source of funding:</u> Not reported	occlusion with surgical bypass <i>14 studies included</i> <u>Important patient characteristics at baseline:</u> 862 treated aneurysms; 372 with EC; 401 with surgical repair and 89 with SAC <u>N, mean age</u> Mean age 50.8 till 65.0 in included studies or not described <u>Sex:</u> Not reported Groups comparable at baseline? Unclear					including reasons for down/upgrading Sensitivity analyses (excluding small studies; excluding studies with short follow-up; excluding low quality studies; relevant subgroup-analyses); mention only analyses which are of potential importance to the research question Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus unexplained (subgroupanalysis)
Zijlstra, 2017 PS., study character	SR and meta-analysis of RCTs, cohortstudies, case-control	Inclusion criteria SR: study described more than 10 patients with	Describe intervention: Coiling	Describe control: Clipping	<u>End-point of follow-up:</u> Time to discharge to 108 months	<u>Outcome measure-1 mortality</u> Coiling: 1,1% Clipping: 0,3%	subgroup middle cerebral artery aneurysms both ruptured and unruptured aneurysms

istics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	studies and case series <i>Literature search up to May 2014</i> <u>Setting and Country:</u> The Netherlands <u>Source of funding:</u> Not reported; no conflicts of interest reported	either coiled or clipped MCA aneurysms; study reported at least one of the following items MCA patients— death, clinical status during follow-up, or follow-up imaging (DSA, MRA, or CTA) with aneurysm occlusion grade and/or retreatment rates. Exclusion criteria SR: series with parent vessel occlusion and more complex techniques, such as bypass surgery or flow diverters, balloon assisted coiling, were excluded. Studies without specific MCA data, case reports, book			<u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) A: B: C: D: E: F: G: H: I:	<u>Outcome measure-2 Ischemia</u> Coiling: 10,4% Clipping: 2,9% <u>Post-treatment haemorrhages</u> Coiling: 3/495 = 0,6% Clipping: negative in 152 patients <u>Favourable outcome</u> Coiling: 97,0% Clipping: 97,2% <u>Retreatment:</u> Coiling: 88/1268 = 6.8% Clipping: not reported Favourable outcome was reported in 97.0% and 77.1%, and in 97.2% and 72.8% of patients after coiling and clipping of unruptured and ruptured aneurysms, respectively. Death rates were 1.1% and 8.4% after coiling and 0.3% and 14.7% after clipping of unruptured and ruptured aneurysms, respectively. Initial adequate occlusion was obtained in 89.6% and 92.1% after coiling of unruptured and ruptured	
--	---	--	--	--	--	---	--

		chapters, conference abstracts, comments, letters, reviews, and studies in children (<18 years) with aneurysms were excluded. <i>50 studies included</i> <u>Important patient characteristics at baseline:</u> <u>N, mean age</u> Not reported <u>Sex:</u> Not reported Groups comparable at baseline? Unclear				aneurysms, respectively. Only three studies on clipping reported on aneurysm occlusion during follow-up	
--	--	---	--	--	--	--	--

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea, 2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher, 2009; PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Algra, 2018	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Unclear	Yes, reported
O'Neil 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes
Zijlstra, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined.
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched.
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported.
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs).
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I²)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies (cohort studies, case-control studies, case series))¹

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question: Welke factoren bepalen de keuze tussen een endovasculaire of neurochirurgische behandeling bij een intracranieel aneurysma?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Bekelis, 2017	<u>Type of study:</u> cohort study based on Medicare data <u>Setting and country:</u> Lebanon and USA <u>Funding and conflicts of interest:</u> supported by grants from the National Institute on Aging (No. PO1-AG19783), the National Institutes of Health Common Fund (No. U01-AG046830), and the National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) of the National Institutes of Health (No. UL1TR001086 to Dartmouth Clinical and	<u>Inclusion criteria:</u> Aneurysm patients were identified based on 1 or more inpatient or outpatient diagnoses (ICD-9-CM code 437.3) between 2007 and 2012. For cohort inclusion, patients were required to be 1) continuously enrolled in fee-for-service (FFS) Medicare Parts A and B for 12 months before the index diagnosis and 2) an age of 65 years or older at the time of the index diagnosis. <u>Exclusion criteria:</u> <u>N total at baseline:</u> Clip: 6120 Coil: 2585	<u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> Surgical clipping	<u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Endovascular coiling	<u>Length of follow-up:</u> 30 days <u>Loss-to-follow-up:</u> - <u>Incomplete outcome data:</u> -	<u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u> <u>Mortality during first year:</u> Clip: 152 (5.9%) Coil: 465 (7.6%) adjusting for confounders with a multivariable logistic regression model revealed a lack of association between clipping and 1-year mortality (OR 1.05, 95% CI 0.86–1.29)	No long-term follow-up data

	Translational Science Institute).	<u>Important prognostic factors²:</u> Mean age $\pm$ SD: I: C: Sex: % F I: % M C: % M Groups comparable at baseline?				90-day postdischarge readmission to any hospital. Clip: 605 (23.4%) Coil: 1460 (23.8%)	
Bernat, 2017	<u>Type of study:</u> retrospective cohort study <u>Setting and country:</u> monocenter <u>Funding and conflicts of interest:</u> funding not reported and no conflict of interest reported	<u>Inclusion criteria:</u> adult patients (i.e. over 18 years), presenting an unruptured bifurcation berry intracranial aneurysm that was eligible for either microsurgery or endovascular coiling (regular coiling or balloon-assisted coiling). <u>Exclusion criteria:</u> large and giant aneurysms Giant/large (i.e. > 25 mm and 15 mm, respectively) aneurysms, fusiform or dissecting	<u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> Endovascular treatment coiling All cases were discussed in multidisciplinary meeting involving interventional neuroradiologists, neurosurgeons and neuro-anesthesiologists. For all aneurysms, if a given aneurysm was eligible for both techniques, embolization was chosen as a first option. If the aneurysms seemed highly challenging to treat endovascularly (very large neck, tortuous vessels, major atheroma) and if the surgical option seemed more straightforward, surgery was preferred.	<u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Surgical treatment clipping	<u>Length of follow-up:</u> Long-term angiographic follow-up 60 months <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe) <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%)	<u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u> <u>Mortality:</u> Coil: 0 Clip: 0 <u>Retreatment:</u> Coil: 14 (12.6%) Clip: 1 (1.5%)	

		aneurysms; patients treated by stenting; ruptured aneurysms <u>N total at baseline:</u> 143 patients with 178 unruptured aneurysms Coil: 111 Clip: 67 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>Mean age ± SD:</i> Coil: 51.3 ± 11.8 Clip: 50.5 ± 10.5 <u>Sex:</u> Coil: 25%M Clip 27% M Groups comparable at baseline? yes			Reasons (describe)		
Darsaut 2017	<u>Type of study:</u> pragmatic RCT <u>Setting and country:</u> Tertiary neurosurgical center in Canada <u>Funding and conflicts of interest:</u> The study was funded by the CIHR (MOP	<u>Inclusion criteria:</u> UIAs eligible for both endovascular and surgical repair. Independent (modified Rankin Scale (mRS) score of ≤2) patients 18 years and older with any intradural saccular UIAs 3–25 mm in maximal cross-sectional	<u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> Endovascular coiling: surgical clipping or endovascular treatment as per local practices, with technical details regarding treatment left to the individual operators	<u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Surgical clipping (SC): surgical clipping or endovascular treatment as per local practices, with technical details regarding treatment left to the individual operators	<u>Length of follow-up:</u> Clinical follow-up to 1 year is available in 106 patients of the 136 included patients; mean follow-up time not described. <u>Loss-to-follow-up:</u> Coiling: 11	<u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u> <u>Mortality:</u> Coil: 1 Clip: 1 <u>Disability (mRS>2)</u>	

	119554) and sponsored by the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal. Neither funding agency nor sponsor had any part in the study design, data collection, analysis or reporting, and no access to the data or source documents. No conflicts of interest declared	diameter were offered participation if they had at least 10 years of life expectancy. The protocol was not modified other than to include, starting in October 2014, patients with recurrent previously treated aneurysms (two patients). <u>Exclusion criteria:</u> require endovascular flow diversion or parent vessel occlusion, with or without a bypass. Patients with multiple aneurysms were not excluded. <u>N total at baseline</u> Coil: 70 Clip: 66 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>Mean age ± SD:</i> <i>Coil: 57 ± 7</i> <i>Clip: 56 ± 8</i>			Clipping: 17 N (%) Reasons (describe): data not available; not yet at 1 year follow-up Three patients randomised to coiling crossed over to clipping, citing personal preference. Two patients crossed over from clipping to coiling, one citing personal preference, whereas the other randomised patient was crossed over by the surgical team, having changed their mind about eligibility for both treatments due to the presence of a calcified aneurysm neck. The five crossed-over patients all had successful aneurysm treatment.	Coil: 1 Clip: 1 <u>Treatment failure (defined as failure to treat the aneurysm, aneurysm remnant at 1 year or intracranial haemorrhage during follow-up):</u> Coil: 10/56 Clip: 5/48	
--	---	--	--	--	---	--	--

		<u>Sex:</u> <i>Coil: 24% M</i> <i>Clip 38% M</i> Groups comparable at baseline? yes					
Horcajadas, 2018	<u>Type of study:</u> retrospective study Retrospective study of consecutive series non-ruptured aneurysms from a single-centre <u>Setting and country:</u> Spain <u>Funding and conflicts of interest:</u> funding not reported and no conflict of interest reported	<u>Inclusion criteria:</u> patients treated EV and SC for incidental aneurysms <u>Exclusion criteria:</u> - <u>N total at baseline:</u> 89 EV: 66 SC: 23 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>age ± SD:</i> <i>EV: 53.5 [22-75]</i> <i>SC: 54 [34-70]</i> <u>Sex:</u> <i>I: 67% M</i> <i>C: 60% M</i> Groups comparable at baseline? yes	<u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> Endovascular treatment (EV)	<u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Surgical treatment (SC)	<u>Length of follow-up:</u> mean follow-up for the series was 36.1 months (6–72), which was slightly higher in the EV group (37.6 versus 32.43 months) <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe) <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe)	<u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u> <u>Complete occlusion</u> Endovascular: 55% Surgical: 96% <u>Retreatment</u> Endovascular: 24% Surgical: 0%	

Kim, 2018	<u>Type of study:</u> retrospective claims data-based cohort study from Helth Insurance Review and Assesment Service <u>Setting and country:</u> South Korea <u>Funding and conflicts of interest:</u> no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector and no conflict of interests declared	<u>Inclusion criteria:</u> All patients in South Korea who underwent elective surgical clipping or endovascular coiling of an unruptured intracranial aneurysm between 20080101 and 20141231 older than 18 years, had no history of subarachnoid haemorrhage (I60.X) from 1 January 2007 to the date of index admission, were admitted electively between 1 January 2008 and 31 December 2014, had procedure codes for surgical clipping (S4641, S4642) or endovascular coiling (M1661, M1662), and had a primary diagnosis of unruptured intracranial aneurysm (I67.1)	<u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> Coilen	<u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Clippen	<u>Length of follow-up:</u> overall median durations of follow-up were 3.5 years (IQR 2.1–5.2), 3.6 years (IQR 2.1–5.3) in the surgical clipping group, and 3.3 years (IQR 2.0–5.1) in the endovascular coiling group <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe) <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe) Control: N (%) Reasons (describe)	<u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u> Mortality 30 days Coil: 0.2% Clip: .2% Mortality 7 years Coil: 4.9% Clip: 3.2% Reoperation 30 days Coil: 1.0% Clip: 0.6% Retreatment 7 years Coil: 4.9% Clip: 3.2%	
-----------	--	--	---	---	--	---	--

		<u>Exclusion criteria:</u> patients with procedure codes for surgical clipping or endovascular coiling between 1 January 2007 and 31 December 2007. Additionally, patients admitted to ER or underwent staged treatment were excluded. <u>N total at baseline:</u> Coil: 11777 Clip: 12634 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> <i>age $\pm$ SD:</i> <i>Coil: 58.0 ± 9.5</i> <i>Clip: 58.7 ± 10.6</i> <u>Sex:</u> <i>Coil: 32.6 % M</i> <i>Clip: 27.6 % M</i> Groups comparable at baseline? Yes					
--	--	---	--	--	--	--	--

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls

4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question: Welke factoren bepalen de keuze tussen een endovasculaire of neurochirurgische behandeling bij een intracranieel aneurysma?

Study reference	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ²	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴	Bias due to loss to follow-up? ⁵	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶
(first author, publication year)		(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Darsaut 2017	Parallel-group randomisation (1:1) was concealed, generated through a web-based platform (MedSciNet). Minimisation criteria used were as follows: age>60, aneurysm size≥15 mm and posterior circulation location	Unlikely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unclear	Unlikely

1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.
3. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.

4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear
6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Research question: Welke factoren bepalen de keuze tussen een endovasculaire of neurochirurgische behandeling bij een intracranieel aneurysma?

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ²	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? ³	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴
	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Bekelis, 2017	Unlikely	Unlikely	unlikely	Unclear
Bernat 2017	unclear (retrospective)	Unlikely	unlikely	unlikely
Horcajadas 2018	unclear (retrospective)	Unlikely	unlikely	Unclear
Kim 2018	Unlikely	Unlikely	unlikely	Unclear

1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
2. Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.
3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Asaid 2017	Bredere doelgroep dan de PICO
Bekelis 2017	Kosten; al in review Zhang 2018 opgenomen
Caveney 2018	Neuropsychological changes, andere PICO
Chen 2018	Alleen protocol
Choxi 2011	Andere PICO, hoofdpijn
Duan 2015	Kosten; al in review Zhang 2018 opgenomen
Ernst 2018	Geen uitkomst behandeling beschreven
Guan 2017	Ander soort aneurysma
Hall 2017	Occulomotor nerve palsy secondary to intracranial aneurysm, andere PICO
Kunz 2017	Andere PICO alleen patiënten met symptomen en andere uitkomsten
Schmalz 2018	Beschrijft de uitkomsten niet per behandeling
Pietrantonio, 2017	Uitkomst neuropsychologische tests, voldoet niet aan PICO
Platz 2017	Gaat over rol dissuon weighted MRI
Zhang 2018	Kosten maar VS en Zuid Korea, lastig te vertalen naar NL situatie; wel bij overwegingen

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 (exp Intracranial Aneurysm/ and unruptured.ti.) or (unruptured adj3 (intracranial or intradural) adj3 aneurysm*).ti. (1255)	471
2000 december 2018	2 exp endovascular procedures/ or exp Stents/ or (Endovascula* or coiling or stent* or web device* or flow-diverter* or occlusion*).ti,ab,kw. (321887) 3 exp NEUROSURGERY/ or (clip* or neurosurg* or surgic* or surger*).ti,ab,kw. (1724417) 4 1 and 2 and 3 (273) 5 limit 4 to english language (257) 6 limit 5 to yr="2000-Current" (243) = 243	
Embase (Elsevier)	('unruptured intracranial aneurysm'/exp/mj OR ((unruptured NEAR/3 (intracranial OR intradural) NEAR/3 aneurysm*):ti)) AND (('aneurysm surgery'/exp OR 'endovascular surgery'/exp OR 'coiling'/exp OR 'coil embolization'/exp OR 'stent'/exp OR 'artery occlusion'/exp OR endovascula*:ti,ab OR coiling:ti,ab OR stent*:ti,ab OR 'web device*':ti,ab OR 'flow-diverter*':ti,ab OR occlusion*:ti,ab) AND (('aneurysm surgery'/exp OR 'neurosurgery'/exp OR clip*:ti,ab OR neurosurg*:ti,ab OR surgic*:ti,ab OR surger*:ti,ab) AND [2000-2018]/py AND [english]/lim NOT 'conference abstract':it = 366	

Module 4 Follow-up beeldvorming bij niet preventief behandelde intracranieel aneurysmata

Uitgangsvraag

Wat is het optimale beleid voor follow-up met beeldvorming (hoe frequent, hoe lang, welke modaliteit?) van patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma waarbij besloten is tot een conservatieve behandeling?

Inleiding

Indien in een multidisciplinair overleg is besloten om een ongeruptureerd aneurysma niet preventief endovasculair of neurochirurgisch te behandelen, kan worden overwogen het aneurysma met beeldvorming te vervolgen. Wanneer uit de beeldvorming blijkt dat het aneurysma groeit, van vorm verandert of een nieuw aneurysma wordt aangetoond, wordt aangenomen dat het bleedingsrisico verhoogd is en kan worden besloten het aneurysma alsnog af te sluiten.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Wat is de gemiddelde groeisnelheid van een aneurysma?

Wat is de relatie tussen groei en ruptuur van een aneurysma?

Wat zijn risicofactoren voor groei van een aneurysma?

- P:** patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma die conservatief worden behandeld (dus geen endovasculaire of neurochirurgische interventie);
- I:** follow-up beeldvorming middels MRA, CTA, DSA;
- C:** geen follow-up imaging;
- O:** groei van het aneurysma, ruptuur van het aneurysma, mortaliteit, functionele uitkomst (mRS of GOS), kwaliteit van leven.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte vooral groei, en daarnaast ruptuur en mortaliteit voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en functionele uitkomst en kwaliteit van leven voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 28 januari 2019 met relevante zoektermen gezocht naar literatuur over follow-up van aneurysmata bij de keuze voor een conservatieve behandeling. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 318 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: radiologische studies over beeldvorming bij patiënten met een ongeruptureerd aneurysma, minimaal 20 patiënten, follow-up minimaal een half jaar, bij voorkeur vergelijkende studies en ook cohortstudies. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 33 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden negen studies definitief geselecteerd.

Negen onderzoeken zijn beschreven in de literatuuranalyse. Deze studies zijn niet beschreven in evidencetabellen aangezien het alleen cohortstudies betreffen.

Literatuur samenvatting

Beschrijving studies

Helaas werden er geen studies gevonden die beeldvorming vergeleken met geen beeldvorming tijdens de follow-up. Om een uitspraak te doen over de waarde van deze follow-up zijn eigenlijk RCT's nodig die beeldvorming tijdens follow-up vergelijken met geen beeldvorming. Bevindingen uit het literatuuronderzoek zijn enkele studies die groei, ruptuur en mortaliteit ten gevolge van aneurysmata beschreven tijdens de follow-up. Daarom werd hier uitgewerkt wat de gemiddelde groeisnelheid van een aneurysma was, welke risicofactoren werden gezien voor groei van een aneurysma en werd gekeken naar de relatie tussen groei en ruptuur van een aneurysma.

De studie van Choi (2018) werd uitgevoerd in Korea en beschreef een cohort van 135 opeenvolgende patiënten (gemiddeld 58 jaar oud, 82% vrouw) die 173 onbehandelde ongeruptureerde kleine (< 7 mm) aneurysmata hadden. De gemiddelde follow-up duur (CTA, MRA en DSA) was $73,1 \pm 30,0$ maanden. In totaal betrof het 1054 aneurysmajaren follow-up. 28 aneurysmata (16,2%) toonden groei, wat neerkomt op een groeipercentage van 2,7% per aneurysmajaar.

De studie van Giordan (2018) werd uitgevoerd in de USA en beschreef een cohort van 349 patiënten (gemiddeld 60 jaar oud, 80% vrouw) die 385 onbehandelde ongeruptureerde kleine (gemiddeld 4,9 mm) aneurysmata hadden. De gemiddelde follow-up duur (CTA, MRA en DSA) was $5,9 \pm 3,6$ jaar. In totaal betrof het 2210 patiënt jaren follow-up. Bij 2,9% van de aneurysmata was groei te zien in een jaar tijd. Sterfte door andere oorzaken kwam voor bij 18 patiënten (5%) en bij één patiënt door een SAB.

De studie van Matsubara (2004) werd uitgevoerd in Japan en beschreef een cohort van 140 patiënten (gemiddeld 63 jaar oud; 67% vrouw) die 166 aneurysmata hadden (gemiddeld 4,1 mm). Na gemiddeld 17,7 maanden follow-up (CTA) waren 10 aneurysmata (6%) van vorm veranderd: 4 hadden uitstulpingen gekregen en 6 waren gegroeid; een groei van 2,9% per aneurysmajaar. Er werden geen bloedingen gezien, maar zes van de negen aneurysmata die groei vertoonden werden behandeld. Een Kaplan-Meier analyse werd gebruikt om het cumulatieve risico op groei te voorspellen: 8% na 2 jaar en 18% na 3 jaar.

De studie van Seronne (2016) werd uitgevoerd in de USA en beschreef een cohort van 192 patiënten, gemiddeld 61 jaar en 79% vrouw, die 234 aneurysmata hadden. Na 621 patiëntjaren en 793 aneurysmajaren (MRA, bij contra-indicatie CTA of DSA) was het risico op groei 3,7% per aneurysmajaar. Er vonden twee subarachnoïdale bloedingen plaats, één na 2,3 jaar en één na 4,7 jaar. Groei werd hier weergegeven in een Kaplan-Meier curve. Daarin was het percentage groei de eerste 6 maanden 5%, daarna vlakke het geleidelijk af en na 6 tot 8 jaar werd geen evidente groei meer waargenomen.

De studie van So (2010) werd uitgevoerd in Australië en beschreef een cohort van 208 patiënten, gemiddeld 51 jaar en 74% vrouw, die 285 aneurysmata hadden. Totale follow-up was 519 aneurysmajaren (DSA). Uiteindelijk was groei te zien bij 95 aneurysmata (33%) en drie patiënten kregen een bloeding. Groei per aneurysmajaar werd niet berekend in deze studie. Als er groei optrad, gebeurde dit gemiddeld na 15,9 maanden. In deze studie werd een Kaplan-Meier curve weergegeven waarin te zien was dat de cumulatieve incidentie op groei in het eerste jaar 22,7% was, na 2 jaar 35,2% en na 3 jaar 47,7%. Hierna vond afvlakking plaats van de groei.

De studie van Villablanca (2013) werd uitgevoerd in de USA en beschreef een cohort van 165 patiënten met 258 aneurysmata, tussen de 25 en 90 jaar, 80% vrouw. Ze waren gemiddeld 2,24 jaar gevolgd (CTA) (totaal aantal patientjaren 370, aneurysmajaren 578). 39 aneurysmata (18%)

groeiden; een groei van 6,7% per aneurysmajaar. Vier patiënten kregen een bloeding, waarvan één patient overleed.

De studie van Zylkowski (2015) werd uitgevoerd in Polen beschreef een cohort van 70 patiënten, gemiddeld 58 jaar en 78% vrouw, met 110 aneurysmata. Deze aneurysmata waren kleiner dan 7 mm. De follow-up (CTA) betrof in totaal 333 jaar. 23 aneurysmata groeiden en drie kregen een bloeding; een groei van 6,9% per aneurysmajaar.

De UCAS onderzoekers beschreven in 2012 een cohort van 5720 patiënten, gemiddeld 63 jaar en 67% vrouw, die 6697 aneurysmata (gemiddeld 5,7 mm) hadden. De patiënten in het cohort waren afkomstig uit Japan. In totaal was 11660 aneurysmajaren aan follow-up beschikbaar in deze studie. Er zijn geen gegevens in deze studie over groei van aneurysmata. In totaal barstten 111 aneurysmata (jaarlijks ruptuur risico van 0,95%). Bij 32 aneurysmata (29%) leidde dat tot een score van 3 tot 5 op de modified Rankin Scale en bij 39 aneurysmata (35%) leidde dat tot overlijden van de patiënt.

Resultaten

Deelvraag 1: Wat is de gemiddelde kans op groei van een aneurysma?

Voor de geïncludeerde cohortstudies kon het percentage groei per “aneurysmajaar” worden afgeleid. Deze studies werden samen in een tabel gezet en vervolgens werd een gemiddelde berekend (tabel 4.1).

De gemiddelde kans op groei is 5,2% per patiënt jaar en 4,1% per aneurysmajaar.

Deelvraag 2: Wat is de relatie tussen groei en ruptuur van een aneurysma?

Uit onderzoek (Villablanca, 2013) is gebleken dat het ruptuurrisico 12 keer zo hoog is voor aneurysma's die tijdens follow-up groeien in vergelijking met aneurysma's die stabiel blijven.

De gemiddelde kans op ruptuur is 0,29% per patiëntjaar en 0,23% per aneurysmajaar. De kans op ruptuur in de UCAS studie bedraagt 0,95% per jaar, de resultaten van UCAS studie worden apart in de tabel weergegeven, omdat dit artikel groei niet heeft onderzocht.

Een belangrijke uitschieter in risico op groei is de studie van So (18,9%). In deze studie is de gemiddelde follow-up in deze studie ook nog eens erg kort, 1,8 jaar. Zij noemden bias in hun patiënten selectie als mogelijke oorzaak van dit opmerkelijk hoge groeirisico. Waar deze selectiebias uit bestaat wordt niet duidelijk.

Tabel 4.1 Kenmerken van cohortstudies die patiënten met een aneurysma vervolgden en aneurysmagroei en aneurysmaruptuur beschreven

Studie	Land	Leeftijd (Jaren)	Geslacht (vrouw)	Gemiddelde Follow-up (jaar)	Aantal Pat. (Pat. jaren)	Aantal AA	AA groei (percentage / jaar)	AA ruptuur
Backes, 2017	Noord Amerika, China, Europa, Japan, Finland	58	82%	3,8	1507 (5782)	1909 (7324)	267 (3.6%)	18
Choi, 2018	Korea	60		6,1	135 (822)	173 (1054)	28 (2.7%)	1

Giordan, 2018	USA		80%	5,9	349 (2210)	385 (2271)	64 (2.8%)	0
Matsubara, 2004	Japan	63	67%	1,4	140 (206)	166 (245)	10 (2.4%)	-
Serrone 2016	USA	63	67%	3,4	192 (621)	234 (793)	28 (3.7%)	2
So, 2010	Australië	61	79%	1,8	208 (378)	285 (519)	95 (18.3%)	3
Villablanca, 2013	USA	51	74%	2,2	165 (370)	258 (578)	39 (6.7%)	4
Zylkowski, 2015	Poland	58	80%	3,0	70 (211)	110 (333)	23 (6,9%)	3
TOTAAL					(10600)	(13117)	554 Pat.:(5,2%) AA:(4,2%)	31 Pat.:(0,29%) AA:(0,23%)
UCAS	Japan	63	68%	1,7	5720 (9959)	6697 (11660)	-	111 (0,95%)

Berekend percentage per Aneurysma (AA) en per patiënt (Pat.)

Deelvraag 3: Wat zijn risicofactoren voor groei van een aneurysma?

Eén studie beschreef de ontwikkeling van een risicoscore voor aneurysmagroei op basis van cohortstudies (Backes, 2017). Hiervoor werden gegevens gebruikt van 1507 patiënten met 1909 aneurysmata. De volgende risicofactoren voor aneurysmagroei werden geïdentificeerd: eerdere SAB, locatie van het aneurysma, leeftijd >60 jaar, populatie, grootte van het aneurysma en vorm van het aneurysma (ELAPSS, Backes, 2015).

De gemiddelde interval periode waarin groei van een aneurysma werd gezien was 1,9 jaar met een spreiding tussen 0,3 en 14,3 jaar.

Aan de hand van boven genoemde parameters kan de ELAPSS score worden bepaald (tabel 4.2; Backes, 2015). Bij een score onder de 10 is het risico op groei 7,8% na 3 jaar en 13% na 5 jaar, bij een score boven de 25 is het risico 25,8% na 3 jaar en 39,9% na 5 jaar. De C-statistiek van het model, gecorrigeerd voor overoptimisme, was 0,71 (95%BI 0,68 tot 0,75).

Tabel 4.2 Parameters van de ELAPSS score

Eerdere SAB	Leeftijd	Aneurysma grootte (mm)
Ja 0	<60 jaar 0	1.0–2.9 0
Nee 1	>60 jaar (per 5 jaar) 1	3.0–4.9 4
		5.0–6.9 10
		7.0–9.9 13
Lokatie aneurysma	Populatie	Vorm van het aneurysma
ACI/ACA/ACOM 0	Noord Amerika, China, Europa 0	Regelmatig 0
ACM 3	Japan 1	Onregelmatig 4
PCOM/post. circulatie 5	Finland 7	

Afkortingen: SAB=subarachnoïdale bloeding, ACI=arteria carotis interna, ACA=arteria cerebri anterior, ACOM=arteria communicans anterior, ACM=arteria cerebri media, PCOM=arteria communicans posterior, post. circulatie=posterieure circulatie (vertebro-basilair)

Bron: Backes (2015)

Functionele uitkomst en mortaliteit

Alleen in de UCAS studie is gekeken naar klinische uitkomstmaten van patiënten die een bloeding kregen. Bij de 39 patiënten met een geruptureerd aneurysmata werd een mortaliteit gezien van 35% en een kans op matig tot ernstige beperkingen (modified Rankin score 3 tot 5)

van 29%. In de studies van Giordan en Villablanca overleden in totaal 2 patiënten. In de overige studies werd geen mortaliteit of andere uitkomstmaat beschreven.

Kwaliteit van leven

Over kwaliteit van leven werd niet gerapporteerd in de geselecteerde studies.

Conclusies

Bewijskracht van de literatuur

Groei en ruptuur

Om een uitspraak te doen over de waarde van follow-up middels beeldvorming zijn RCT's nodig die het verrichten van wel of geen beeldvorming tijdens follow-up vergelijken. Dergelijke studies zijn niet verricht. Bij deze uitgangsvraag werd daarom gekozen voor intermediaire uitkomstmaten en uitgegaan van cohortstudies. Cohortstudies hebben een lage bewijskracht, daarom werd de bewijskracht als laag gegradeerd voor groei, ruptuur en mortaliteit. Of er sprake was van publicatiebias kon niet worden beoordeeld.

Risico op groei van aneurysma

Laag GRADE	De kans op groei van een aneurysma ligt rond de 4% per aneurysmajaar, met een spreiding van 2,4 tot 18,3%. <i>Bronnen: (zie tabel 4.1)</i>
-----------------------	---

Groei in follow-up periode

Laag GRADE	De kans op aneurysmagroei is groter in de vroege de follow-up fase (in de eerste 6 tot 12 maanden). In de loop der jaren wordt de kans op groei minder. <i>Bronnen: (Serrone, 2016; So, 2010; Matsubara, 2004)</i>
-----------------------	---

Risicofactoren voor groei tijdens follow-up

Laag GRADE	De volgende risicofactoren voor aneurysmagroei werden geïdentificeerd: eerdere SAB, locatie van het aneurysma, leeftijd >60 jaar, populatie, grootte van het aneurysma en vorm van het aneurysma (ELAPSS). <i>Bronnen: (Backes, 2015)</i>
-----------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van follow-up met beeldvorming en kwaliteit van het bewijs

De belangrijkste beperking van de uitgevoerde analyses is de kwaliteit van het bewijs. Er zijn geen gerandomiseerde studies uitgevoerd waarin de waarde van follow-up beeldvorming bij het vervolgen van patiënten vergeleken is met een strategie zonder beeldvorming. Daarnaast is een belangrijke beperking dat indien er groei van een aneurysma wordt vastgesteld er vaak wordt overgegaan tot behandeling. Hiermee wordt de mogelijkheid om het natuurlijk beloop van een groeiend ongeruptureerd aneurysma vast te stellen sterk bemoeilijkt. Deze beperkingen werden ook vastgesteld in de Amerikaanse richtlijn "Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association", gepubliceerd in 2015. Daarin werd geconcludeerd dat groei werd waargenomen en dat interval groei een risicofactor is voor een bloeding.

Frequentie van follow-up

Het is onbekend wat het optimale tijdsinterval is om beeldvorming te herhalen. Ook is onbekend of follow-up middels beeldvorming de prognose van de patiënt verbetert. Immers, aneurysmaruptuur kan optreden tussen twee scans in en hoeft niet voorafgegaan te worden door aneurysmagroei.

In enkele van de hierboven geselecteerde studies wordt geadviseerd om de eerste herhaalde beeldvorming te verrichten tussen de 6 en 12 maanden na initieel vaststellen van de aanwezigheid van een aneurysma. De ELAPSS-score (Backes, 2015) kan gebruikt worden om te besluiten tot een korter of langer tijdsinterval tussen twee scans. Afhankelijk van leeftijd, comorbiditeit en risicofactoren voor groei kan ook besloten worden dat er geen toegevoegde waarde meer is voor controle beeldvorming. Dit geldt ook als het groeirisico als zeer laag wordt ingeschat of indien in geval van aangetoonde groei niet meer zal worden besloten tot preventieve afsluiting van het aneurysma. Er is geen absolute leeftijdsgrens waarboven geen follow-up beeldvorming meer wordt gedaan, aangezien dit afhankelijk is van comorbiditeit en levensverwachting. Echter, in de meeste tertiaire centra wordt geen follow-up imaging meer gedaan boven de leeftijd van 75 jaar.

Beeldvorming

Er zijn geen vergelijkende studies verricht waarin gekeken is naar de waarde van MRA versus CTA en DSA bij de follow-up van ongeruptureerde aneurysmata. Uit vergelijkende studies bij geruptureerde aneurysmata blijkt de diagnostische waarde van CTA en MRA ten opzichte van het referentieonderzoek “DSA inclusief 3D rotatie opnames” vergelijkbaar. Vanwege het niet hoeven toedienen van intraveneus contrast en het ontbreken van stralenbelasting is er een voorkeur om follow-up onderzoek te verrichten met 3D Time of Flight MRA. De waarde van MRI gebaseerde vaatwand afbeeldingstechnieken is op dit moment onduidelijk.

Kosten (middelenbeslag)

In 2018 en 2019 zijn twee publicaties verschenen van Malhotra gebaseerd op een modelmatige analyse gebaseerd op literatuur. Daarin is ten eerste gekeken naar de waarde van follow-up bij zeer kleine aneurysmata (kleiner dan 3 mm). In deze studie werden vijf managementstrategieën vergeleken: jaarlijkse MRA screening, tweejaarlijkse MRA screening, vijfjaarlijkse MRA screening, aneurysma coilen, of geen behandeling of follow-up met beeldvorming. 10.000 simulaties bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 50 jaar lieten zien dat geen behandeling of geen preventieve follow-up het meest effectieve scenario was en het grootste gezondheidsvoordeel opleverde. Indien toch gekozen werd voor beeldvorming dan leidt een MRA eens in de vijf jaar tot het grootste gezondheidsvoordeel. Wanneer wordt uitgegaan van een jaarlijks ruptuurrisico van minder dan 1,7% bij een niet-groeiend aneurysma, dan is het niet verrichten van follow-up de meest kosteneffectieve strategie. Als het jaarlijkse ruptuur risico hoger is dan 1,7%, dan is coilen de behandeling van voorkeur.

Een tweede analyse naar de kosteneffectiviteit van follow-up werd op een vergelijkbare manier verricht voor patiënten ouder dan 65 jaar. Geconcludeerd werd dat routinematig verrichten van preventieve behandeling of periodieke beeldvorming tijdens follow-up geen kosteneffectieve strategie is bij patiënten boven de 65 jaar met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma. Als de kans op groei hoger is dan 43% per jaar en het ruptuurrisico is relatief laag (< 9% per jaar), dan geldt follow-up beeldvorming met een interval van 5 jaar als meest kosteneffectieve strategie. Bij een kans op groei tussen de 18% en 36% per jaar en een ruptuur risico van >36% geldt jaarlijkse follow-up als meest kosteneffectief. Een beperkt MR angiografie follow-up protocol gedurende 2 jaar om verandering in vorm of groei vast te stellen was de meest kosteneffectieve strategie in alle andere scenario's.

Als het percentage groei uit deze analyse wordt vertaald naar de ELAPSS-score (Backes, 2015), die de groei percentages berekende voor periodes van 3 en 5 jaar, dan kan hieraan een score van 25 en hoger worden gekoppeld. Beide studies maken voor een belangrijk deel gebruik van dezelfde literatuurgegevens om de risicoberekeningen uit te voeren.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten)

Belangrijk bij het bepalen van het definitieve beleid is hoe de individuele patiënt omgaat met de aanwezigheid van een ongeruptureerd aneurysma. Patiënt en zijn naasten moeten zich bewust zijn van het feit dat indien er daadwerkelijk groei van een aneurysma wordt vastgesteld er behandelconsequenties aan verbonden kunnen zijn. Angst van de patiënt kan het follow-up beleid beïnvloeden, zo nodig kan de interval periode van follow up worden verkort.

Aanbevelingen

Verricht na zes tot 12 maanden beeldvorming bij patiënten die recent zijn gediagnosticeerd met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma en die conservatief worden behandeld, tenzij er door bijvoorbeeld klinische conditie of levensverwachting geen consequenties meer verbonden zijn aan de uitkomsten van deze beeldvorming.

Bepaal vervolgens de duur van de follow-up en de intervalperiode aan de hand van individuele karakteristieken van de patiënt en het aneurysma. Hiervoor kan gebruik gemaakt worden van de ELAPSS score.

Overweeg bij vastgestelde groei en/of vormverandering van het ongeruptureerde intracraniele aneurysma een invasieve behandeling. Bespreek dit in het MDO conform de eerdere aanbeveling.

Literatuur

- Backes D, Vergouwen MD, Tiel Groenestege AT, Bor AS, Velthuis BK, Greving JP, Algra A, Wermer MJ, van Walderveen MA, terBrugge KG, Agid R, Rinkel GJ. ELAPSS score for prediction of risk of growth of unruptured intracranial aneurysms. *Stroke*. 2015 May;46(5):1221-1226
- Choi HH, Cho YD, Jeon JP, Yoo DH, Moon J, Lee J, Kang HS, Cho WS, Kim JE, Zhang L, Han MH. Growth of Untreated Unruptured Small-sized Aneurysms (<7mm): Incidence and Related Factors. *Clin Neuroradiol*. 2018 Jun;28(2):183-189.
- Giordan E, Sorenson TJ, Brinjikji W, Vine R, Lanzino G. Risk factors for growth of conservatively managed unruptured intracranial aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018 Dec;160(12):2419-2423
- Malhotra A, Wu X, Forman HP, Matouk CC, Gandhi D, Sanelli P. Management of Tiny Unruptured Intracranial Aneurysms A Comparative Effectiveness Analysis. *JAMA Neurol*. 2018 Jan 1;75(1):27-34.
- Malhotra A, Wu X, Forman HP, Matouk CC, Hughes DR, Gandhi D, Sanelli P. Management of Unruptured Intracranial Aneurysms in Older Adults: A Cost-effectiveness Analysis. *Radiology*. 2019 May;291(2):411-417.
- Matsubara S, Hadeishi H, Suzuki A, Yasui N, Nishimura H. Incidence and risk factors for the growth of unruptured cerebral aneurysms: observation using serial computerized tomography angiography. *J Neurosurg*. 2004 Dec;101(6):908-14.
- Serrone JC, Tackla RD, Gozal YM, Hanseman DJ, Gogela SL, Vuong SM, Kosty JA, Steiner CA, Krueger BM, Grossman AW, Ringer AJ. Aneurysm growth and de novo aneurysms during aneurysm surveillance. *J Neurosurg*. 2016 Dec;125(6):1374-1382.
- So TY, Dowling R, Mitchell PJ, Laidlaw J, Yan B. Risk of growth in unruptured intracranial aneurysms: a retrospective analysis. *J Clin Neurosci*. 2010 Jan;17(1):29-33.

- Thompson BG, Brown RD Jr, Amin-Hanjani S, Broderick JP, Cockcroft KM, Connolly ES Jr, Duckwiler GR, Harris CC, Howard VJ, Johnston SC, Meyers PM, Molyneux A, Ogilvy CS, Ringer AJ, Torner J. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Aug;46(8):2368-400.
- UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Yoshimoto T. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2474-82.
- Villablanca JP, Duckwiler GR, Jahan R, Tateshima S, Martin NA, Frazee J, Gonzalez NR, Sayre J, Vinuela FV. Natural history of asymptomatic unruptured cerebral aneurysms evaluated at CT angiography: growth and rupture incidence and correlation with epidemiologic risk factors. *Radiology*. 2013 Oct;269(1):258-65.
- Żyłkowski J, Kunert P, Jaworski M, Rosiak G, Marchel A, Rowiński O. Changes of size and shape of small, unruptured intracranial aneurysms in repeated computed tomography angiography studies. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2015 Jul;10(2):178-88.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Followup beeldvorming conservatief beleid	NVvN en NVN en NVvR	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVvN en NVN en NVvR	Nieuwe RCTs over follow-up

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Richtlijn Ongeruptureerd intracranieel aneurysma

Autorisatiefase mei 2020

Bijlagen bij module 4

Indicatoren

Niet van toepassing.

Implementatieplan

Er zijn geen problemen te verwachten bij de implementatie van follow-up aanbevelingen.

Evidencetabellen

Niet van toepassing.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Giordan, 2018	De novo aneurysmavorming
Malhotra 2019	Andere PICO, kosteneffectiviteit
Malhotra, 2017	Andere PICO, geen cohortstudie maar modelmatige studie

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2000 – januari 2019	1 (exp Intracranial Aneurysm/ and unruptured.ti,kw.) or (unruptured adj3 (intracranial or intradural) adj3 aneurysm*).ti,kw. (1286) 2 exp Follow-Up Studies/ or (follow-up or longterm or 'long term').ti,ab,kw. (1762715) 3 exp Neuroimaging/ or exp Computed Tomography Angiography/ or exp Magnetic Resonance Angiography/ or exp Angiography, Digital Subtraction/ or (neuroimaging or imaging or angiograph* or mra or cta or dsa).ti,ab,kw. (1008914) 4 1 and 2 and 3 (232) 5 limit 4 to (english language and yr="2000 -Current") (205) 6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (387284) 7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1833746) 8 5 and 6 (7) [aantal systematische reviews] 9 5 and 7 (30) [aantal RCT's] = 205 (203 uniek)	318
Embase (Elsevier)	('unruptured intracranial aneurysm'/exp/mj OR ((unruptured NEAR/3 (intracranial OR intradural) NEAR/3 aneurysm*):ti)) AND ('follow up'/exp OR 'follow up':ab,ti OR longterm:ab,ti OR 'long term':ab,ti) AND ('neuroimaging'/exp OR neuroimaging:ab,ti OR imaging:ab,ti OR 'magnetic resonance angiography'/exp OR 'computed tomographic angiography'/exp OR 'digital subtraction angiography'/exp OR angiograph*:ab,ti OR mra:ab,ti OR cta:ab,ti OR dsa:ab,ti) AND [english]/lim AND [2000-2019]/py NOT 'conference abstract':it = 231 (228 uniek)	

Module 5 Leefstijladviezen

Uitgangsvraag

Welke adviezen met betrekking tot leefstijl en medicatie moeten worden verstrekt aan patiënten met een ongeruptureerd, onbehandeld intracranieel aneurysma, en zijn er beperkingen voor het dagelijks leven?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke leefstijladviezen dienen gegeven te worden?
2. Zijn er medicamenteuze behandelingsopties om het risico op ruptuur van een intracranieel aneurysma te verminderen?
3. Zijn er beperkingen in het dagelijks leven?

Inleiding

Bij patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma wordt vaak besloten niet preventief endovasculair of neurochirurgisch te behandelen, omdat het risico op behandelingscomplicaties groter is dan het risico op ruptuur. De adviezen voor die groep patiënten met betrekking tot leefstijl, medicamenteuze behandelingsopties, en eventuele beperkingen in het dagelijks leven worden hier besproken.

Zoeken en selecteren

Voor de beantwoording van deze vraag werd geen systematisch literatuuronderzoek verricht in het verband met het ontbreken van RCT's. Daarom werd hier geen systematisch literatuuronderzoek verricht en werd gekozen voor praktische adviezen.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Deelvraag 1: Welke leefstijladviezen dienen gegeven te worden?

Roken is een risicofactor voor ruptuur van een intracranieel aneurysma (Korja, 2014; Feigin, 2005). Hoewel er geen prospectieve studies zijn verricht die aantonen dat stoppen met roken het risico op aneurysmaruptuur vermindert, zijn er wel studies (Can, 2017; Korja, 2014) die indirect een dergelijk effect suggereren. De werkgroep vindt een causaal verband zeer waarschijnlijk, en is daarom van mening dat een patiënt met een ongeruptureerd, onbehandeld intracranieel aneurysma die rookt, geadviseerd dient te worden om het roken te staken. Dit traject kan begeleid worden door de huisarts.

De relatie tussen alcoholgebruik en aneurysmaruptuur is onduidelijk. In een prospectief onderzoek werd alleen een relatie gevonden in een univariabele analyse, maar niet in een multivariabele analyse (Juvela, 2013). Andere studies vonden geen relatie (Feigin, 2015) of wel een relatie maar dan in cross-sectioneel onderzoek (Can, 2018). Cocaïnegebruik wordt sterk ontraden, aangezien de snelle bloeddrukstijging kan leiden tot aneurysmaruptuur.

Deelvraag 2: Zijn er medicamenteuze behandelingsopties om het risico op ruptuur van een intracranieel aneurysma te verminderen?

Hypertensie is een risicofactor voor ruptuur van een intracranieel aneurysma (Greving, 2014). Hoewel er geen prospectieve studies zijn verricht die aantonen dat behandeling van hypertensie het risico op aneurysmaruptuur vermindert, zijn er wel studies die indirect een dergelijk effect suggereren (Etminan, 2019). De werkgroep vindt een causaal verband waarschijnlijk, en is daarom van mening dat bij een patiënt met een ongeruptureerd, onbehandeld intracranieel aneurysma en hypertensie, de bloeddruk behandeld dient te worden. Voor bloeddrukbehandeling kan patiënt worden terugverwezen naar de huisarts (bloeddrukbehandeling conform Cardiovasculair risicomanagement (CVRM) richtlijn) met een streeftensie van < 140/90 mm Hg.

Het is onbekend of statines de kans op ruptuur van een intracranieel aneurysma verminderen. Gegevens uit de literatuur zijn tegenstrijdig (Yoshimura, 2014; Bekelis 2018; Can 2018).

Er zijn studies in de literatuur die suggereren dat acetylsalicylzuur het risico op een subarachnoidale bloeding vermindert (Cea Soriano, 2017; Garcia-Rodríguez, 2013; Hasan, 2011). Het effect hiervan is echter niet aangetoond in een gerandomiseerde klinische trial.

Deelvraag 3: Zijn er leefregels in het dagelijks leven?

Uitlokkende factoren

De werkgroep raadt het af om leefregels op te leggen voor algemene dagelijkse activiteiten. In de literatuur zijn wel uitlokkende factoren beschreven die het risico op een aneurysmatische subarachnoidale bloeding vergroten (Vlak, 2011), zoals bijvoorbeeld seksuele activiteit, persen op het toilet, boosheid, cola en koffie consumptie, en lichamelijke inspanning. Dit moet echter wel in perspectief geplaatst worden, zoals werd gedaan in een begeleidend commentaar (Macleod, 2011). Omdat de meeste uitlokkende factoren dagelijkse activiteiten betreffen en het risico op een subarachnoidale bloeding klein is, is het opleggen van leefregels in dagelijkse activiteiten ongewenst, zeker omdat dit ook de kwaliteit van leven zal beperken.

Patiënten stellen vaak vragen of ze met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma bv. mogen vliegen, duiken, in de achtbaan, of naar de sauna. Voor zover bekend vergroten deze activiteiten niet het risico op een bloeding uit een aneurysma, en mogen deze activiteiten gewoon uitgevoerd worden. Er zijn daarnaast ook geen aanwijzingen dat het gebruik van Viagra het risico op ruptuur van het aneurysma vergroot.

Autorijden

Er zijn wettelijke eisen voor de geschiktheid van het besturen van motorvoertuigen. Conform de regeling eisen rijgeschiktheid van het CBR, zijn de criteria voor patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma:

- *groep 1 rijbewijs: Personen met een toevallig ontdekt aneurysma of andere vaatmisvorming van de hersenarteriën die niet heeft gebloed en niet is behandeld, kunnen geschikt worden geacht voor rijbewijzen van groep 1 zonder termijnbeperking.*
- *groep 2 rijbewijs: Personen met een aneurysma of een andere misvorming van de hersenarteriën die niet is behandeld om de kans op een recidiefbloeding te verkleinen, zijn niet geschikt voor rijbewijzen van groep 2. Een uitzondering geldt voor toevallig ontdekte, onbehandelde aneurysmata die kleiner zijn dan 10 mm. Een specialistisch rapport door een neuroloog is vereist en de maximale geschiktheidstermijn is drie jaar.*

De onderbouwing voor de rijontzegging bij een aneurysma groter dan 10 mm voor groep 2 rijbewijzen ontbreekt in de wetgeving. Tevens betreft het in deze richtlijn een ongeruptureerd intracranieel aneurysma waarbij geen sprake kan zijn van een 'recidief bloeding' zoals beschreven.

Aanbevelingen

Adviseer patiënten te stoppen met roken, eventueel onder begeleiding van een huisarts.

Ontraad cocaïnegebruik.

Behandel hypertensie conform de CVRM richtlijn.

Beperk de patiënt niet in de algemene dagelijkse activiteiten.

Wijs patiënten erop dat zij niet rijgeschikt zijn voor groep 2 rijbewijzen. Een uitzondering geldt voor toevallig ontdekte, ongeruptureerde, onbehandelde aneurysmata die kleiner zijn dan 10 mm. Een specialistisch rapport door een neuroloog is vereist en de maximale geschiktheidstermijn is drie jaar.

Literatuur

- Bekelis K, Smith J, Zhou W, MacKenzie TA, Roberts DW, Skinner J, Morden NE. Statins and subarachnoid hemorrhage in Medicare patients with unruptured cerebral aneurysms. *Int J Stroke*. 2015 Oct;10 Suppl A100:38-45.
- Can A, Castro VM, Dligach D, Finan S, Yu S, Gainer V, Shadick NA, Savova G, Murphy S, Cai T, Weiss ST, Du R. Lipid-Lowering Agents and High HDL (High-Density Lipoprotein) Are Inversely Associated With Intracranial Aneurysm Rupture. *Stroke*. 2018 May;49(5):1148-1154.
- Can A, Castro VM, Ozdemir YH, Dagen S, Yu S, Dligach D, Finan S, Gainer V, Shadick NA, Murphy S, Cai T, Savova G, Dammers R, Weiss ST, Du R. Association of intracranial aneurysm rupture with smoking duration, intensity, and cessation. *Neurology*. 2017; 89(13): 1408-1415. PubMed PMID: 28855408.
- Can A, Castro VM, Ozdemir YH, Dagen S, Dligach D, Finan S, Yu S, Gainer V, Shadick NA, Savova G, Murphy S, Cai T, Weiss ST, Du R. Alcohol Consumption and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Transl Stroke Res*. 2018; 9(1): 13-19. PubMed PMID: 28752411.
- Cea Soriano L, Gaist D, Soriano-Gabarró M, Bromley S, García Rodríguez LA. Low-dose aspirin and risk of intracranial bleeds: An observational study in UK general practice. *Neurology*. 2017; 89(22): 2280-2287. PubMed PMID: 29093065.
- Etminan N, Chang H-S, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MD, Rinkel GJ, Algra A. Worldwide incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage according to geographical location, time period and blood pressure – a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *JAMA Neurol*. 2019; 76(5): 588-597. PubMed PMID: 30659573.
- Feigin V, Parag V, Lawes CM, Rodgers A, Suh I, Woodward M, Jamrozik K, Ueshima H; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306,620 participants. *Stroke*. 2005; 36(7): 1360-1365. PubMed PMID: 15933249.
- García-Rodríguez LA, Gaist D, Morton J, Cookson C, González-Pérez A. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. *Neurology*. 2013; 81(6): 566-74. PubMed PMID: 23843464.
- Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, Morita A, Juvela S, Yonekura M, Ishibashi T, Torner JC, Nakayama T, Rinkel GJ, Algra A. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2014 (1): 59-66. PubMed PMID: 24290159.
- Hasan DM, Mahaney KB, Brown RD Jr, Meissner I, Piepgras DG, Huston J, Capuano AW, Torner JC; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture. *Stroke*. 2011; 42(11): 3156-62. PubMed PMID: 21980208.
- Juvela S, Poussa K, Lehto H, Porras M. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke*. 2013; 44(9): 2414-2421. PubMed PMID: 23868274.
- Korja M, Lehto H, Juvela S. Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study. *Stroke*. 2014; 45(7): 1958-63. PubMed PMID: 24851875.
- Macleod MR, White PM. Not tonight, darling, I might get a headache. *Stroke*. 2011; 42(7): 1807-8. PubMed PMID: 21566234.

Yoshimura Y, Murakami Y, Saitoh M, Yokoi T, Aoki T, Miura K, Ueshima H, Nozaki K; SSS Research Group. Statin use and risk of cerebral aneurysm rupture: a hospital-based case-control study in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 Feb;23(2):343-8.

Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, van der Bom JG, Algra A. Trigger factors and their attributable risk for rupture of intracranial aneurysms: a case-crossover study. *Stroke.* 2011; 42(7): 1878-82. PubMed PMID: 21546472.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Leefstijladviezen	NVvN en NVN	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVvN en NVN	Wetenschappelijke ontwikkelingen

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Bijlagen bij module 5

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
							-

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Module 6 Organisatie van zorg en behandelteam

Uitgangsvraag

Wat zijn de eisen van het behandelteam rondom patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma?

Inleiding

De behandeling van patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma vraagt een multidisciplinaire aanpak. De behandeling kan bestaan uit een conservatieve, neurochirurgische of endovasculaire behandeling. In een gesprek met de patiënt moeten de behandel mogelijkheden, mogelijke risico's en wensen van de patiënt besproken worden.

Het is van belang dat patiënten behandeld worden in competente behandelcentra die ervaring hebben met deze complexe zorg voor aneurysmata, die niet vaak voorkomen. De eisen waaraan deze behandelcentra moeten voldoen worden hieronder omschreven, vanuit het perspectief van wet en regelgeving, aspecten van de zorg en ten aanzien van registratie van uitkomsten. Daarbij wordt aandacht besteed aan centra die operatieve behandelingen verrichten en centra die dit niet doen.

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag werd geen systematisch literatuuronderzoek verricht. Het doel van deze module was het weergeven van werkafspraken in de Nederlandse situatie, het is niet de verwachting dat literatuur dat hierbij relevante literatuur beschikbaar is.

Literatuur samenvatting

Voor deze vraag werd geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Conclusies

Voor deze vraag werd geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Overwegingen

Wet en regelgeving

De zorg voor intracranieële aneurysma's valt onder het Planningsbesluit Neurochirurgie uit 2001. Daarin is bij wet vastgelegd dat bijzondere neurochirurgie in 17 centra in Nederland verricht kan worden (<https://wetten.overheid.nl/BWBR0012776/2018-08-01>). In de wet Regeling aanwijzing bijzondere medische verrichtingen wordt de bijzondere neurochirurgie, waar operatieve behandeling van aneurysma's onder valt, verder omschreven (<https://wetten.overheid.nl/BWBR0035311/2014-08-01>). Daarmee is chirurgische behandeling van intracranieële aneurysmata enkel mogelijk in deze neurochirurgische centra.

Endovasculaire behandeling van intracranieële aneurysmata is echter niet via deze wetgeving gereguleerd. Deze behandeling kan door verschillende neurointerventionalisten verricht worden (interventieradioloog, neuroloog, neurochirurg). Tot op heden is er geen wettelijke regelgeving hier over. De richtlijnwerkgroep adviseert dit te koppelen aan behandelcentra waar ook zorg voor geruptureerde intracranieële aneurysmata verricht wordt.

Opleiding

Voor opleiding tot neurointerventionalist voor endovasculaire behandeling zijn binnen de EU regels opgesteld (https://www.uems.eu/__data/assets/pdf_file/0010/98434/UEMS-2019.23-European-Training-Requirements-in-Interventional-Neuroradiology.pdf). In Nederland is het NNG het orgaan dat nieuwe en huidige neurointerventionalisten registreert in opdracht van de

Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie, Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Vereniging voor Radiologie. Echter een wettelijk kader en regelgeving rondom toezichthouding ontbreken. Ook regelgeving rondom opleidingscentra zijn niet gespecificeerd. Wel zijn er eisen opgesteld aan het aantal ingrepen dat verricht moet worden wil men zich neurointerventieradioloog noemen.

Aspecten van Zorg

Zorg voor patiënten met intracranieële aneurysmata dient in of in overleg met een behandelcentrum te geschieden in een multidisciplinaire setting (neuroloog, neuroradioloog, neurointerventionalist en vasculair neurochirurg). Een multidisciplinair overleg waarin deze patiënten besproken worden is cruciaal voor deze complexe problematiek.

Aantal procedures

In de literatuur lijkt er een correlatie te bestaan tussen het aantal procedures voor ongeruptureerde aneurysmata en uitkomst. De bewijskracht van gepubliceerde studies is laag, daar het meestal retrospectief observationeel onderzoek, veelal van administratieve databases, betreft (Barker, 2003; Hoh, 2003; Jabbarli, 2016; Pierot, 2010). In deze studies is het aantal behandelingen in hoog volume behandelcentra relatief laag en wordt er veelal niet gesproken over het aantal behandelingen per behandelend neurochirurg/ neurointerventionalist. De relatie tussen volume en uitkomst lijkt sterker bij neurochirurgische behandeling dan bij endovasculaire behandeling. Al met al lijkt er een gunstige relatie te bestaan tussen hoger volume en betere uitkomsten bij deze complexe pathologie, al is een aantal procedures moeilijk aan te geven. Het koppelen van de behandeling van ongeruptureerde aneurysmata in een centrum dat ook zorg levert aan patiënten met geruptureerde aneurysmata (aneurysmatische subarachnoïdale bloedingen, SAB zorg) is belangrijk om het aantal behandelingen per centrum en per behandelaar hoog te houden. In het normendocument van de Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie (NVvN) en in de Richtlijn SAB (https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/subarachnoïdale_bloeding/subarachnoïdale_bloeding_startpagina.html) wordt een aantal procedures voor SAB zorg van 50 patiënten per jaar per centrum beschreven.

Omdat de hoofdbehandelaar niet altijd degene is die de interventie verricht is het noodzakelijk hierover per centrum duidelijke afspraken te maken. Ook dient de neurointerventionist of operateur de patiënt voor en na de operatie poliklinisch te spreken om goede voorlichting te kunnen geven en ook het resultaat van de eigen behandeling te kunnen evalueren.

Wat betreft de follow-up van patiënten met een behandeld aneurysma of conservatieve behandeling (controle beeldvorming en of leefstijladviezen) kan er voor gekozen worden dit te doen bij het verwijzende centrum, mits van toepassing, mede vanuit patiënt logistieke redenen of wensen. Dit dient echter goed afgestemd te worden met het behandelcentrum om voldoende expertise te kunnen borgen.

Continuïteit in zorg en nazorg bij (conservatieve) behandeling is noodzakelijk. Daarnaast moet er voor patiënten een contactpersoon zijn. Dat kan bijvoorbeeld de behandelend arts, een verpleegkundig specialist of physician assistant zijn.

Aanbevelingen

Neem besluiten met betrekking tot het beleid voor patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysmata in of in samenspraak met centra met een multidisciplinair team van neurologen, neuroradiologen, neurointerventionalisten en neurochirurgen.
--

Verricht invasieve behandeling bij patiënten met een ongeruptureerd aneurysma in centra waar ook SAB zorg verricht wordt.

Zorg voor een duidelijk aanspreekpunt voor de patiënt bij (conservatieve) behandeling van patiënten met een intracranieel ongeruptureerd aneurysma.

Literatuur

Barker FG, 2nd, Amin-Hanjani S, Butler WE, Ogilvy CS, Carter BS. In-hospital mortality and morbidity after surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms in the united states, 1996-2000: The effect of hospital and surgeon volume. *Neurosurgery*. 2003;52:995-1007; discussion 1007-1009.

Hoh BL, Rabinov JD, Pryor JC, Carter BS, Barker FG, 2nd. In-hospital morbidity and mortality after endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms in the united states, 1996-2000: Effect of hospital and physician volume. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:1409-1420.

Jabbarli R, Wrede KH, Pierscianek D, Dammann P, El Hindy N, Ozkan N, et al. Outcome after clipping of unruptured intracranial aneurysms depends on caseload. *World Neurosurg*. 2016;89:666-671 e661.

Pierot L, Spelle L, Vitry F, Investigators A. Similar safety in centers with low and high volumes of endovascular treatments for unruptured intracranial aneurysms: Evaluation of the analysis of treatment by endovascular approach of nonruptured aneurysms study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:1010-1014.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Org van zorg en behandelteam	NVvN en NVvR en NVN	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVnN en NVvR en NVN	Maatschappelijke ontwikkelingen

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Bijlagen bij module 6

Implementatieplan

Niet van toepassing.

Evidencetabellen

Niet van toepassing.

Module 7 Screening bij eerstegraads familieleden van patiënten met een aneurysmatische subarachnoïdale bloeding en/of ongeruptureerd intracranieel aneurysma

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van screening van eerstegraads familieleden van patiënten met een aneurysmatische subarachnoïdale bloeding (SAB) en/of ongeruptureerd intracranieel aneurysma?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Is er een indicatie voor screening van eerstegraads familieleden in het geval van twee of meer eerstegraads familieleden met een doorgemaakte SAB?
2. Is er een indicatie voor screening van eerstegraads familieleden in het geval van één eerstegraads familielid met een doorgemaakte SAB?
3. Is er een indicatie voor screening van eerstegraads familieleden in het geval van één of meer patiënten met een vastgesteld ongeruptureerde intracraniele aneurysma?
4. Hoe kan het counsellingsgesprek over screening worden gevoerd?

Inleiding

Eerstegraads familieleden (hiermee worden ouders, broers/zussen en kinderen bedoeld) van patiënten met een doorgemaakte SAB hebben in vergelijking met de algemene bevolking een verhoogde kans op een SAB (Gaist, 2000; Ronkainen, 1997; Braekeleer, 1996; Schievink, 1995; Bromberg, 1995) en rond de 10% van de patiënten met een SAB hebben eerste- of tweedegraads familieleden die ook een SAB hebben doorgemaakt. (Wang, 1995; Ronkainen, 1993; Norrgard, 1978). De odds ratio (OR) van SAB voor personen met één aangedaan eerstegraads familielid bleek in een population-based studie 2,15 (95% confidence interval (CI) 1,77 tot 2,59), (Ronkainen, 1997; MARS, 1999), terwijl voor personen met twee aangedane eerstegraads familieleden de OR toenam tot 51,0 (waarbij het 95% CI breed was namelijk van 8,56 tot 1117) (Bor, 2008). In het geval van twee aangedane familieleden kan de kans op een SAB in de loop van het leven voor de nog niet aangedane familieleden oplopen tot 26%. Op basis van deze gegevens komt de vraag op of er een indicatie is voor screening van eerstegraads familieleden van patiënten met aneurysmatische SAB en/of een ongeruptureerd intracranieel aneurysma.

Zoeken en selecteren

Voor de beantwoording van deze vraag werd geen systematische search gedaan, maar worden vooral de overwegingen die met de patiënt moeten worden besproken toegelicht. Ook ethische overwegingen komen aan bod.

Overwegingen

Twee of meer aangedane familieleden met doorgemaakte SAB

In het geval er twee of meer aangedane familieleden zijn met een doorgemaakte SAB wordt bij ongeveer 10% van de eerstegraads familieleden een ongeruptureerd aneurysma tijdens de eerste screening ontdekt (Bor, 2014). Na een negatieve screening is de kans op het vinden van een ongeruptureerd aneurysma 5 jaar later ongeveer 5%, ook als al twee- of driemaal daarvoor de screening negatief was (Bor, 2014). De kans op het vinden van een aneurysma is onder de leeftijd van 30 jaar klein, en onder de leeftijd van 20 jaar verwaarloosbaar (Vlak, 2011; Rinkel, 1998). De effectiviteit van screening is alleen in twee modelmatige studies onderzocht. In deze analyses kunnen, onder andere, de winst in zogenaamde quality-adjusted life years (QALYs; dit komt overeen met het aantal levensjaren vermenigvuldigd door een correctiefactor voor de kwaliteit van die levensjaren) en kosten van screening tegen elkaar worden afgewogen (Brown, 2008; Bor, 2010). Deze modelmatige studies hebben aangetoond dat voor personen met twee

of meer aangedane eerstegraads familieleden met een doorgemaakte SAB seriële screening kosteneffectief is, dat wil zeggen minder dan €20.000 per gewonnen QALY kost. Screening moet gedurende het leven herhaald worden omdat aneurysmata niet al bij de geboorte aanwezig zijn, maar pas in de loop van het leven ontstaan. Het optimale tijdsinterval tussen de verschillende screening momenten ligt tussen de twee en zeven jaar (Bor, 2010), waarbij de kosten toenemen met toenemende frequentie van screening, maar daarnaast ook het aantal SAB's dat voorkomen kan worden toeneemt. De meest kosteneffectieve strategie is een strategie waarbij elke zeven jaar wordt gescreend vanaf het twintigste tot het tachtigste jaar, uiteraard alleen voor die personen met een normale levensverwachting. Bij deze screening strategie zijn de kosten per QALY ongeveer € 6400 en is de proportie in de onderzoekspopulatie die toch een SAB krijgt ondanks screening en eventuele daarop volgende endovasculaire of neurochirurgische behandeling is ongeveer 3,6%. Bij de in Nederland iets meer gebruikelijke strategie om elke vijf jaar te screenen tussen de leeftijd van 20 en 75 jaar zijn de kosten per QALY ongeveer € 7300 en is de proportie in de onderzoekspopulatie die toch een SAB krijgt ondanks screening en eventuele daarop volgende preventieve endovasculaire of neurochirurgische behandeling ongeveer 3,2%.

Het kan voorkomen dat er sprake is van een persoon met wens tot screening die één aangedaan eerstegraads familielid met een aSAB heeft. Daarnaast heeft deze persoon nog een ander aangedaan familielid dat in de eerstegraads verwant is aan het aangedane familielid, maar in de tweedegraad verwant is aan de persoon met wens tot screening. Dit kan bijvoorbeeld in het geval van een persoon bij wie moeder en oma – moeder van moeder- beide een aSAB hebben gehad. In een dergelijk geval wordt er geconcludeerd dat er bij de persoon die screening wenst wel sprake is van twee aangedane eerstegraads familieleden met doorgemaakte aSAB omdat iedereen in de stamboom in de eerstegraad aan elkaar verwant is. Daarmee komt deze persoon dus wel in aanmerking komt voor screening.

In het geval dat een persoon met wens tot screening alleen aangedane tweedegraads familieleden met SAB heeft, is het niet bekend of screening zinvol is en wordt screening in dat geval niet aangeraden.

Eén aangedaan eerstegraads familielid met doorgemaakte SAB

In een modelmatige studie uit begin 1990 is onderzocht of het ook kosteneffectief is om personen met slechts één aangedaan eerstegraads familielid met een doorgemaakte SAB te screenen op de aanwezigheid van aneurysmata (MARS, 1999). In dit onderzoek is de prevalentie van aneurysmata bij screening met MRA bepaald en deze bleek 4,0% (95% BI 2,6 tot 5,8%). Gezien de steeds betere kwaliteit van de MRA zou dit percentage tegenwoordig iets hoger kunnen liggen. Screening in deze populatie leek destijds niet effectief. Sinds de uitvoering van deze studie zijn er echter nieuwe data die laten zien dat personen met één aangedaan eerstegraads familielid met een SAB een hoger risico op een SAB hebben (Bor 2008) dan aangenomen in deze studie en ook een verhoogd risico op een SAB blijven houden na een eenmalige negatieve screening met MRA (Rasing, 2015). Bovendien zijn zowel de endovasculaire als neurochirurgische technieken verbeterd waarbij de kans op complicaties met ernstige gevolgen is afgenomen (Alsheklee, 2010). Om die redenen is de kosteneffectiviteit van screening op aneurysmata bij personen met slechts één aangedaan eerstegraads familielid met een doorgemaakte SAB opnieuw onderzocht in een modelmatige studie (Hopmans, 2016). Deze studie toonde aan dat uitgaande van de huidige kansen op een SAB en complicaties van preventieve aneurysma behandeling meerdere strategieën van screening (met wisselde screenings leeftijd en intervallen) in deze groep nu wel kosteneffectief leken waarbij de kosten per gewonnen QALY minder dan € 20.000 waren (Hopmans, 2016). Hierbij moet opgemerkt worden dat er wel onzekerheid ten aanzien van deze uitkomsten is omdat de 'probability' dat screening kosteneffectief is voor de meeste strategieën rond de 50% ligt en niet boven de 70%

(wat nodig is om met zekerheid te kunnen zeggen dat het kosteneffectief is). Omdat de strategieën die kosteneffectief bleken onderling slechts weinig in kosten per QALY verschilden is ook aanvullend het netto-gezondheidsvoordeel (verschil in QALYs ten opzichte van strategie 'niet screenen' minus verschil in kosten ten opzichte van strategie 'niet screenen' gedeeld door de kosteneffectiviteit-threshold van €20.000 per QALY) bepaald. De strategie met het hoogste netto-gezondheidsvoordeel bleek tweemaal screening in het leven rond de leeftijd van 40 en 55 jaar. Gezien de onzekerheid ten aanzien van de uitkomsten van de modelmatige studie en het feit dat de kosteneffectiviteit van screening geringer is dan in de groep van 2 of meer aangedane eerstegraads familielid met een doorgemaakte SAB, is de werkgroep van mening dat er voor nu te weinig evidence is om leden van een familie waarin één eerstegraads familielid een SAB heeft gehad actief over de mogelijkheid van screening in te lichten. Alleen als deze familieleden zelf om screening vragen kan deze mogelijkheid van screening met ze worden besproken.

Eén aangedaan familielid met ongeruptureerd aneurysma

De kans op het vinden van een aneurysma bij screening of op een SAB in de loop van het leven voor familieleden van patiënten met een ongeruptureerde intracranieel aneurysma is onbekend. Daarnaast is niet goed bekend of de verhoogde kans op bloedingen uit aneurysmata binnen families met name verklaard wordt een door verhoogde kans op het ontstaan van aneurysmata, door een verhoogde kans op bloedingen uit aneurysmata, of door beide. Daarom is het niet bekend of screening op aneurysmata bij familieleden van patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma zinvol is en daarom wordt screening niet aangeraden.

Hoe kan het counsellingsgesprek over screening worden gevoerd?

Het counsellingsgesprek over screening

Als personen met één of meer aangedane eerstegraads familieleden met een doorgemaakte SAB de polikliniek bezoeken om de mogelijkheid van screening op aneurysmata te bespreken, dient een aantal zaken te worden besproken.

Comorbiditeit

Als eerste is het belangrijk dat screening alleen wordt uitgevoerd bij patiënten zonder ernstige comorbiditeit omdat door ernstige comorbiditeit de levensverwachting kan afnemen en het complicatie risico bij preventieve behandeling kan toenemen. Dit zou dan tot gevolg kunnen hebben dat de voordelen van screening onvoldoende opwegen tegen de nadelen.

Hoe screenen

Screenen gebeurt bij voorkeur met MRA omdat bij dit onderzoek geen contrast of röntgenstralen nodig zijn, waarmee het een veilig onderzoek is. Indien er contra-indicaties zijn, kan screening middels CTA worden verricht.

Te bespreken voor- en nadelen van screening

1. de kans op het vinden van een aneurysma en de kans op een SAB uit dit aneurysma.
2. het voordeel van screening, namelijk het voorkomen van een SAB in de toekomst.
3. kans op complicaties in geval preventieve behandeling van een aneurysma.
4. het risico op het vinden van klein aneurysma dat op dat moment nog te klein is om te behandelen en vervolgd moet worden op eventuele groei met follow-up imaging.
5. het (kleine) risico op het vinden van een aneurysma dat niet behandeld kan worden (psychische belasting).
6. de implicaties van een intracranieel aneurysma voor het hebben van een groot rijbewijs, vliegbrevet en levensverzekering (bijv. bij het afsluiten van een hypotheek).
7. de kans op toevalsbevindingen.
8. de opbrengst van screening.

9. het feit dat screening een momentopname betreft. Aneurysmata kunnen ontstaan (en barsten) tussen twee screeningsmomenten in.
10. het screeningsprotocol.

Aan het einde van het consult wordt de beslissing om zich wel of niet te laten screenen overgelaten aan de patiënt. Soms blijkt een vervolg consult nodig om een patiënt de gelegenheid te geven na te denken over de beslissing of voor verdere discussie en informatie voorziening. Tot slot moeten alle patiënten, ook degenen die besluiten zich niet te willen laten screenen, geadviseerd worden om te stoppen met roken en hun bloeddruk regelmatig te laten controleren omdat naast het familiale risico ook roken en hypertensie belangrijke risicofactoren voor het ontstaan en barsten van aneurysmata zijn (Feigin, 2005; Vlak, 2013).

Aanbevelingen

Bespreek de mogelijkheid van screening van een familie waarin twee of meer eerstegraads familieleden een SAB hebben gehad. Screening kan elke 5-7 jaar bij personen tussen de 20 en 75 jaar worden uitgevoerd.

~~Overweeg Als leden van een familie waarin één eerstegraads familielid een SAB heeft gehad zelf om screening vragen kan deze~~ mogelijkheid van screening ~~met deze familieleden te bespreken worden besproken met familieleden van een familie waarin één eerstegraads familielid een SAB heeft gehad.~~ Overweeg dan deze screening rond het 40^e en 55^e levensjaar uit te voeren.

Raad de mogelijkheid van screening niet aan als binnen een familie één of meer eerstegraads familieleden een ongeruptureerd aneurysma heeft.

Literatuur

- Alshekhlee A, Mehta S, Edgell RC, et al. Hospital mortality and complications of electively clipped or coiled unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 2010;4:1471-1476.
- Braekeleer DM, Pérusse L, Cantin L, JM Bouchard JM, J Mathieu J. A study of inbreeding and kinship in intracranial aneurysms in the Saguenay Lac-Saint-Jean region (Quebec, Canada). *Ann Hum Genet* 1996;60:99-104.
- Brown RD, Jr., Huston J, Hornung R, et al. Screening for brain aneurysm in the Familial Intracranial Aneurysm study: frequency and predictors of lesion detection. *J Neurosurg* 2008;108:1132-1138.
- Bor AS, Rinkel GJ, Adami J, et al. Risk of subarachnoid haemorrhage according to number of affected relatives: a population based case-control study. *Brain* 2008;131:2662-2665.
- Bor AS, Koffijberg H, Wermer MJ, Rinkel GJ. Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *Neurology* 2010;74:1671-1679.
- Bor AS, Rinkel GJ, van Norden J, Wermer MJ. Long-term, serial screening for intracranial aneurysms in individuals with a family history of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a cohort study. *Lancet Neurol* 2014;13:385-392.
- Bromberg JEC, Rinkel GJE, Algra A, et al. Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 1995;311:288-289.
- Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005;36:2773-2780.
- Gaist D, Vaeth M, Tsiropoulos I, et al. Risk of subarachnoid haemorrhage in first degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage: follow up study based on national registries in Denmark. *BMJ* 2000;320:141-145.
- Hopmans EMR, Y.M.; Bor, A.S.E.; Rinkel, G.J.E.; Koffijberg, H. A cost-effectiveness analysis of screening for intracranial aneurysms in persons with one first degree relative with subarachnoid haemorrhage. *Eur Stroke J* 2016;1:320-329.

Magnetic Resonance Angiography in Relatives of Patients with Subarachnoid Hemorrhage (MARS) Study Group. Risks and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives of patients with sporadic subarachnoid hemorrhage. *New Engl J Med* 1999;341:1344-1350.

Norrsgård O, Angquist KA, Fodstad H, Forsell A, Lindberg M. Intracranial aneurysms and heredity. *Neurosurgery* 1987;20:236-239.

Rasing I, Ruigrok YM, Greebe P, et al. Long-term risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage after a negative aneurysm screen. *Neurology* 2015;84:912-917.

Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998;29:251-256.

Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, et al. Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 1997;349:380-384.

Ronkainen A, Hernesniemi J, Ryyanen M. Familial subarachnoid hemorrhage in east Finland, 1977–1990. *Neurosurgery* 1993;33:787-796.

Schievink WI, Schaid DJ, Michels VV, Piegras DG. Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community based study. *J Neurosurg* 1995;83:426-429.

Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, Algra A. Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: a case-control study. *Stroke* 2013;44:984-987.

Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2011;10:626-636.

Wang PS, Longstreth Jr WT, Koepsell TD. Subarachnoid hemorrhage and family history: a population-based case-control study. *Arch Neurol* 1995;52:202-204.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Screening familieleden	NVvN en NVvR en NVN	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVvN en NVvR en NVN	Wetenschappelijke ontwikkelingen

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Bijlagen bij module 7

Implementatieplan

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

Module 8 Screening bij genetisch syndroom

Uitgangsvraag

Hoe ziet het screeningsbeleid eruit voor patiënten zonder bekend aneurysma maar met een genetisch hoog-risico profiel?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Is er een indicatie voor screening op aneurysmata bij patiënten met de syndromale bindweefselaandoeningen Marfan syndroom, Loeys-Dietz syndroom, vasculair Ehlers Danlos syndroom ~~vaatype~~?
2. Is er een indicatie voor screening op aneurysmata bij patiënten met Fibromusculaire dysplasie (FMD)?
3. Is er een indicatie voor screening op aneurysmata bij patiënten met Autosomaal dominant polycysteuze nierziekte (ADPKD)?
4. Is er een indicatie voor screening op aneurysmata bij patiënten met coarctatio aortae en/of bicuspidale aortaklep?
5. Is er een indicatie voor screening op aneurysmata bij patiënten met neurofibromatose type 1?

Inleiding

Bij sommige (genetische) aandoeningen is het risico op intracraniale aneurysmata verhoogd en wordt screening aanbevolen. In deze module wordt dieper ingegaan op (genetische) aandoeningen met een hoge prevalentie van arteriële aneurysmata inclusief intracraniale aneurysmata (Marfan syndroom, Loeys Dietz Syndroom, vasculair Ehlers Danlos syndroom (EDS), fibromusculaire dysplasie (FMD). Daarnaast wordt ingegaan op aandoeningen met een hoge prevalentie van alleen intracraniale aneurysmata (ADPKD (Kim, 2016; Hitchcock, 2017), coarctatio aortae, bicuspidale aortaklep, neurofibromatose type 1).

Marfan syndroom, Loeys Dietz syndroom en vasculair Ehlers Danlos syndroom zijn zeldzame, syndromale (genetische) bindweefselaandoeningen, en de series waarin intracraniale aneurysmata en SAB bij deze aandoeningen zijn beschreven zijn klein. Ook voor de aandoeningen FMD, coarctatio aortae, bicuspidale aortaklep, neurofibromatose type 1 zijn deze series klein. Daarom zijn precieze schattingen over voorkomen van aneurysmata en SAB niet goed mogelijk. Bovendien is er vaak weinig bekend over het ruptuur risico van aneurysmata of het complicatierisico bij een eventuele preventieve behandeling. Dit maakt een advies gebaseerd op evidence niet mogelijk. De adviezen zoals in deze richtlijn geformuleerd zijn gebaseerd op beschikbare literatuur, (inter)nationale richtlijnen en expert opinions. Het doel van deze module is om een aanbeveling te doen voor het screeningsbeleid van patiënten met een hoog-risico profiel voor intracraniale aneurysmata op basis van hun (genetische) aandoening.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

- P:** patiënten met Marfan syndroom, Loeys Dietz syndroom, Vasculair Ehlers Danlos syndroom, Fibromusculaire Dysplasie, Polycysteuze nierziekte (ADPKD), patiënten met coarctatio aortae en/of bicuspidale aortaklep en patiënten met neurofibromatose type 1;
- I:** cerebrale screening;
- C:** -;
- O:** aneurysma incidentie, bloedingsrisico, dissectie ruptuur.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de prevalentie van aneurysmata en bloedingsrisico voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en de Cochrane Library (via Wiley)] is in november 2018 met relevante zoektermen gezocht naar richtlijnen en systematische reviews over Marfan syndroom, Loeys-Dietz syndroom, [vasculair](#) Ehlers-Danlos, FMD of ADPKD. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording (Search 1). De literatuurzoekactie leverde 67 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: bevattende informatie over screening op aneursymata bij een van de genetische aandoeningen. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 10 studies voorgeselecteerd. Aangezien dit slechts weinig interessante en bruikbare hits opleverde werd verder gezocht via websites van verenigingen en naar overige literatuur.

Daarna werd een tweede systematische search verricht in de databases Medline (via OVID) en Embase in maart 2019. Hierbij werd gezocht naar epidemiologische studies, case control studies, cohort studies en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording (search 2). De literatuurzoekactie leverde 319 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: bevattende informatie over screening op aneursymata bij een van de genetische aandoeningen. Aanvullend werden relevante publicaties, (inter)nationale richtlijnen en expert opinions gebruikt.

In de commentaarronde werd aangegeven dat patiënten met coarctatio aortae en/of bicuspidie aortaklep en patiënten met neurofibromatose type 1 nog werden gemist. Daarom werd voor deze twee patiëntengroepen een derde systematische search verricht in de databases Medline (via OVID) en Embase in februari 2020. Hierbij werd gezocht naar epidemiologische studies, case control studies, cohort studies en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording (search 3). De literatuurzoekactie leverde 1092 treffers op, daarvan 99 mogelijke systematische reviews en 993 observationele studies. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: bevattende informatie over screening op aneursymata bij een van de genoemde aandoeningen. In eerste instantie werden zeven artikelen fulltekst opgevraagd, daarvan werden er twee geselecteerd.

Submodule 8.1 Syndromale bindweefselaandoeningen

Inleiding

Patiënten met een syndromale bindweefselaandoening, met vasculaire betrokkenheid, hebben een hoger risico op vasculaire fragiliteit. Veelal betreft dit de grote en middelgrote vaten; soms zijn ook de cerebrale vaten betrokken. Bij deze syndromale aandoeningen is vaak sprake van mutaties in genen die een rol spelen in de extracellulaire matrix. De bekendste aandoeningen in dit spectrum zijn Marfan syndroom, Loeys Dietz syndroom en [vaattypetype-vasculair](#) Ehlers Danlos syndroom; allen autosomaal dominant erfelijke aandoeningen.

Bij het Marfan syndroom komen skeletale, oogheelkundige en cardiovasculaire afwijkingen voor met grote fenotypische variabiliteit. Cardiovasculaire problemen kenmerken zich door aortadilatatie (meestal thoracaal, en meest specifiek de aortawortel/sinus), en dissectie. De diagnose wordt gesteld aan de hand van internationaal opgestelde criteria (Loeys, Ghent Criteria, 2010). Het wordt veroorzaakt door mutaties in het FBN1 gen. De geschatte prevalentie van Marfan Syndroom is tussen 1: 5000 tot 1:10.000.

Loeys Dietz syndroom lijkt in veel aspecten op het Marfansyndroom maar patiënten hebben uitgebreidere vaat manifestaties met vaker een progressief beloop (met dissecties bij kleinere diameters en op jongere leeftijd). Op dit moment is er een aantal genen bekend die geassocieerd zijn met Loeys Dietz Syndroom: TGFB1, TGFB2, TGFB3, SMAD2, SMAD3. De prevalentie van Loeys Dietz Syndroom is niet bekend.

Het Ehlers Danlos syndroom kent meerdere subtypes (zoals klassiek, hypermobiel, [vasculairvaattypetype](#)); met deels overlappende kenmerken in huid/skelet/bindweefsel. Het [vaattypetype-vasculair](#) Ehlers Danlos Syndroom komt hier aan bod omdat dit typ is geassocieerd met intracraniale aneurysmata (zie onder). Het [vasculairvaattypetype](#) Ehlers Danlos Syndroom wordt gekenmerkt door kwetsbaarheid van verschillende weefsels, in het bijzonder van de vaten. Hierdoor is er een verhoogd risico op bloedvatscheuren en rupturen van zowel grote als middelgrote arteriën. Ook de darmwand is fragiel, en daarom een zwakke plek voor scheuren. Vaak is er ook een makkelijk kwetsbare huid en is de wondgenezing en littekenvorming moeilijker en trager dan normaal. Vaak ontstaan er ook makkelijker blauwe plekken. Door vaatrupturen/orgaanrupturen en bloedingen hebben patiënten een hoog mortaliteitsrisico.

Het [vaattypetype-vasculair](#) Ehlers Danlos Syndroom wordt veroorzaakt door mutaties in het COL3A1 gen. Ook zijn een enkele keer patiënten beschreven met een mengbeeld klassiek/[vaattypetype vasculair](#) Ehlers Danlos Syndroom met een COL1A2 mutatie. De prevalentie van [vaattypetype vasculair](#) Ehlers Danlos Syndroom wordt geschat op 1:50.000 tot 1:100.000.

Hoewel voor Marfan syndroom, Loeys Dietz Syndroom en [vaattypetypevasculaire](#) Ehlers Danlos Syndroom geldt dat andere kenmerken zoals skeletale problemen (pectusafwijking, lange gestalte, hypermobilititeit, scoliose), faciale kenmerken (bifide uvula, hypertelorisme) en thoracale aortapathologie op de voorgrond staan, zijn er meerdere beschrijvingen van intracraniele aneurysmata in het kader van die aandoeningen in de literatuur.

Literatuur samenvatting

Marfan

Voor de beantwoording van deze vraag werd één groot cohort gevonden en enkele case series. De studie van Kim et al (2018) onderzocht of patiënten met Marfan syndroom een hogere prevalentie hadden van cerebrovasculaire ziekten dan in de algemene populatie. Hiertoe werd gebruik gemaakt van een database waarin ontslagdiagnoses uit het ziekenhuis waren geregistreerd. Ruim 13.000 Marfan patiënten werden vergeleken met ruim 13.000 patiënten

zonder Marfan. In vergelijking met controles hadden de Marfan patiënten een verhoogde prevalentie van een SAB/intracerebrale bloeding (0,3 % versus 0,2%) en intracranieële aneurysmata (0,2% versus 0,1%) (Kim et al, 2018). In een eerdere retrospectieve studie waarbij de resultaten van beeldvorming van de intracranieële vaten bij Marfan patiënten werden beschreven bleek dat acht van de 59 patiënten intracranieële aneurysmata hadden (prevalentie van 14%). Deze acht patiënten hadden in totaal 12 aneurysmata waarbij er negen sacculair en drie fusiform waren (Kim, 2016).

In een serie uit 1996 van 129 Marfan patiënten (gemiddelde leeftijd 21,3 jaar) die gedurende gemiddeld 4,5 jaar werden gevolgd trad bij niemand een SAB op.

In twee autopsie series van Marfan patiënten zijn intracranieële aneurysmata beschreven. Schievink beschrijft deze in twee (van de zeven onderzochte) patiënten: één had een ongeruptureerd aneurysma, terwijl de andere patiënt overleden was aan de gevolgen van een gebarsten aneurysma. In de studie van Conway werd bij één van de 25 onderzochte Marfan patiënten een ongeruptureerd aneurysma gezien (Conway 1999).

Loeys-Dietz syndroom

In de eerste publicatie over het Loeys-Dietz syndroom waarin dit syndroom voor het eerst beschreven werd, was een cerebrale bloeding de derde oorzaak van overlijden en kwam voor bij zeven procent van de patiënten (Loeys NEJM 2006). Bij cerebrale bloeding wordt er geen onderscheid gemaakt tussen een subarachnoidale bloeding en intracerebrale bloeding en lijken deze twee types bloedingen samen genomen te zijn. Ook kwam tortuositeit van de hoofd- en nekvaten vaak voor (Loeys, 2006; Kim, 2016).

Bij 25 patiënten met Loeys Dietz Syndroom die imaging van de intracranieële vaten ondergingen, werden bij zeven patiënten (28%) in totaal acht intracranieële aneurysmata gevonden, zeven waren sacculair, één fusiform; en bij één patiënt werd ook een SAB beschreven (Kim, 2016).

In een beschrijvende serie van 45 Loeys Dietz Syndroom patiënten met SMAD3 mutaties werd bij 38% (6 van de 16 patiënten die beeldvorming van de intracranieële vaten hadden ondergaan) een intracranieële aneurysma gezien, en bij 50% arteriële tortuositeit (8 van de 16 patiënten) (van de Laar, 2011). In een andere beschrijvende serie van 25 patiënten met Loeys Dietz Syndroom variërend van 1 tot 55 jaar werden intracranieële aneurysmata gezien bij acht en een dissectie van de arteria carotis en arteria vertebrobasilaris bij drie (Rodrigues 2009) patiënten.

Vasculair Ehlers Danlos syndroom

Van de 99 patiënten met Ehlers Danlos Syndroom bij wie beeldvorming van de hersenen werd verricht, werd bij 12 (12%) één of meerdere aneurysmata gezien, waarbij er negen sacculair en vijf fusiform waren. Van deze 12 patiënten hadden zeven **vasculair type** Ehlers Danlos Syndroom. (Kim 2016). Dezelfde onderzoekers vergeleken 9000 Ehlers Danlos Syndroom patiënten (type niet gespecificeerd) met 9000 controles, gebruik makend van een database die ontslag diagnoses uit het ziekenhuis registreerde. Patiënten met Ehlers Danlos Syndroom waren vaker opgenomen in verband met een intracranieel aneurysma (0,4 versus 0,09%; $p < 0,01$) (Kim, 2017).

In een beschrijving van vier patiënten met een intracranieel aneurysma, overleed één patiënt tijdens de operatie van het intracranieel aneurysma als gevolg van vasculaire fragiliteit. De andere drie werden succesvol geopereerd, door middel van clipping of clip ligation. Er deden zich enkele postoperatieve complicaties voor (zoals pneumothorax en dissectie van de arteria vertebralis) (Schievink, 2002).

Intracranieële aneurysmata worden soms al op kinderleeftijd waargenomen (Kato, 2001).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat incidentie van aneurysmata werd als zeer laag gegradeerd aangezien dit vooral gebaseerd is op kleine case series. Over de ruptuurkans zijn nog minder case series beschikbaar en dat werd ook als zeer laag gegradeerd.

Conclusies

Geen GRADE	Intracranieële aneurysmata komen voor bij patiënten met Marfan, Loeys Dietz en vasculair Ehlers Danlos. De case series waarop deze observaties gebaseerd zijn, zijn klein, maar bij Loeys Dietz syndroom lijken aneurysmata het vaakst voor te komen.
-------------------	---

Overwegingen

Er is geen prospectieve studie van enige omvang gedaan om de prevalentie van intracranieële aneurysmata bij Marfan, Loeys Dietz syndroom danwel vasculair Ehlers Danlos te bepalen.

Marfan

In de Nationale Richtlijn Marfan (Hilhorst) en Genereviews werden geen adviezen gegeven ten aanzien van screening op intracranieële aneurysmata.

Loeys Dietz syndroom

In diverse richtlijnen en artikelen over screening op intracranieële aneurysmata bij Loeys-Dietz syndroom werd een MRA/CTA geadviseerd van het hoofd voor detectie van aneurysmata en tortuositeit (Mc Carrick; Loeys, 2018); te starten bij diagnose met herhaling na één jaar, en daarna bepaling van de frequentie op geleide van bevindingen en leeftijd.

Vasculair Ehlers Danlos syndroom

Er zijn op dit moment geen evidence-based aanbevelingen ten aanzien van screening op intracranieële aneurysmata bij vaatype-vasculair Ehlers Danlos Syndroom, temeer daar bij een afwijkende bevinding, chirurgische interventie bemoeilijkt zou kunnen worden door de extreem kwetsbare vaten.

De meest recente aanbevelingen komen vanuit een groep internationale experts die surveillance van de gehele vaatboom, dus inclusief de cerebrale vaten, adviseren met behulp van MRA/CTA, zo mogelijk jaarlijks (Byers, 2017).

Aanbevelingen

Bij Marfan wordt screening op intracranieële aneurysmata niet aanbevolen.

Bij Loeys Dietz syndroom kan conform gepubliceerde expert opinion advies in literatuur screening op intracranieële aneurysmata overwogen worden.

Bij vaatype-vasculair Ehlers Danlos Syndroom kan conform expert opinion screening op intracranieële aneurysmata overwogen worden.

Literatuur

Van den Berg JS, Limburg M, Hennekam RC. Is Marfan syndrome associated with symptomatic intracranial aneurysms? Stroke. 1996 Jan;27(1):10-2. Byers 2017.

Carr SB, Imbarrato G, Breeze RE, Wilkinson CC. Clip ligation for ruptured intracranial aneurysm in a child with Loeys-Dietz syndrome: case report. J Neurosurg Pediatr. 2018 Apr;21(4):375-379. doi: 10.3171/2017.10.PEDS17193.

- Conway JE, Hutchins GM, Tamargo RJ. Marfan syndrome is not associated with intracranial aneurysms. *Stroke*. 1999 Aug;30(8):1632-6.
- Flemming KD, Kallmes DF, Lanzino G, Brinjikji W. Increased Prevalence of Cerebrovascular Disease in Hospitalized Patients with Ehlers-Danlos Syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Aug;26(8):1678-1682.
- Hilhorst-Hofstee Y. Multidisciplinair richtlijn Marfan syndroom, NTVG 2013; 157: A6658.
- Hitchcock E, Gibson WT. A Review of the Genetics of Intracranial Berry Aneurysms and Implications for Genetic Counseling. *J Genet Couns*. 2017 26 (1): 21-31
- Kato T, Hattori H, Yorifuji T, Tashiro Y, Nakahata T. Intracranial aneurysms in Ehlers-Danlos syndrome type IV in early childhood. *Pediatr Neurol*. 2001 Oct;25(4):336-9.
- Kim ST, Cloft H, Flemming KD, Kallmes DF, Lanzino G, Brinjikji W. Increased Prevalence of Cerebrovascular Disease in Hospitalized Patients with Marfan Syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Feb;27(2):296-300. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.08.036.
- Kim ST, Brinjikji W, Kallmes DF. Prevalence of Intracranial Aneurysms in Patients with Connective Tissue Diseases: A Retrospective Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Aug;37(8):1422-6.
- van de Laar IM, van der Linde D, Oei EH, Bos PK, Bessems JH, Bierma-Zeinstra SM, van Meer BL, Pals G, Oldenburg RA, Bekkers JA, Moelker A, de Graaf BM, Matyas G, Frohn-Mulder IM, Metpally R, Carey DJ, Goren O, Martin N, Hendrix P, Schirmer CM. Genetic susceptibility to cerebrovascular disease: A systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018 Nov;38(11):1853-1871.
- Timmermans J, Hilhorst-Hofstee Y, Cobben JM, Bruggenwirth HT, van Laar L, Loeys B, De Backer J, Coucke PJ, Dietz HC, Willems PJ, Oostra BA, De Paepe A, Roos-Hesselink JW, Bertoli-Avella AM, Wessels MW. Phenotypic spectrum of the SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome. *J Med Genet*. 2012 Jan;49(1):47-57.
- Loeys BL, Dietz HC. Loeys-Dietz syndrome. *Genereviews* 2018. PMID:20301312
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordsworth P, De Paepe AM. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010 Jul;47(7):476-85.
- Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, De Backer JF, Oswald GL, Symoens S, Manouvrier S, Roberts AE, Faravelli F, Greco MA, Pyeritz RE, Milewicz DM, Coucke PJ, Cameron DE, Braverman AC, Byers PH, De Paepe AM, Dietz HC. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *NEJM* 2006; 355(8):788-798
- MacCarrick G, Black JH 3rd, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerrero PA, Guerrero AL, Sponseller PD, Loeys B, Dietz HC 3rd. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med*. 2014 Aug;16(8):576-87.
- Richtlijn Marfan syndroom. VKGN 2013.
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/marfan_syndroom/marfan_syndroom_-_startpagina.html
- Rodrigues VJ, Elsayed S, Loeys BL, Dietz HC, Yousem DM. Neuroradiologic manifestations of Loeys-Dietz syndrome type 1. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Sep;30(8):1614-9.
- Schievink WI, Link MJ, Piepgras DG, Spetzler RF. Intracranial aneurysm surgery in Ehlers-Danlos syndrome Type IV. *Neurosurgery*. 2002 Sep;51(3):607-11
- Schievink WI, Parisi JE, Piepgras DG, Michels VV. Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study. *Neurosurgery*. 1997 Oct;41(4):866-70

Submodule 8.2 FMD

Inleiding

Bij FMD is sprake van een segmentale vaataandoening, door abnormale cellulaire proliferatie en verstoorde architectuur van de arteriewand waarbij er geen sprake is van atherosclerose of inflammatie. Meestal zijn er focale of multifocale ('string of beads') afwijkingen van de kleine of middelgrote vaten en soms is sprake van een arteriële dissectie, aneurysma of tortuositeit. De oorzaak van FMD is niet precies bekend, maar vermoedelijk spelen genetische en omgevingsrisicofactoren beide een belangrijke rol. Meestal zijn de niervaten en extracraniele vaten betrokken, maar ook intracraniele FMD komt voor. In de grote meerderheid betreft het vrouwen (Gornik, 2019).

Samenvatting literatuur

Resultaten

In een registerstudie uit de Verenigde Staten, kwamen intracraniele aneurysmata voor bij 12,9% (86/669) van de vrouwen met FMD. Van die vrouwen had meer dan de helft meerdere aneurysmata (Lather, 2017). In een kleinere Belgische serie presenteerde 5% van de FMD patiënten (6/123) zich met een SAB (de Groote, 2017).

Ongeacht in welke arterie de eerste manifestatie was van FMD, wordt het geadviseerd om in ieder geval een keer beeldvorming te doen van de hersenen ter opsporing van een intracranieel aneurysma (Gornik, 2019). Het is niet bekend of het zinvol is dit te herhalen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat prevalentie van aneurysmata werd als zeer laag geclassificeerd aangezien dit vooral gebaseerd is op kleine case series. Over de ruptuurkans zijn nog minder case series beschikbaar en dat werd ook als zeer laag geclassificeerd.

Conclusies

zeer laag GRADE	Intracraniele aneurysmata kwamen voor bij 12,9% van de patiënten met FMD in een serie van 669 FMD-patiënten. <i>Bronnen: (Gornik, 2019; Lather, 2017)</i>
----------------------------	--

Overwegingen

Niet van toepassing.

Aanbeveling

Overweeg bij FMD, conform gepubliceerde expert opinion, screening op intracraniele aneurysmata.

Literatuur

- De Groote M, Van der Niepen P, Hemelsoet D, Callewaert B, Vermassen F, Billiouw JM, De Vriese A, Donck J, De Backer T. Fibromuscular dysplasia – results of a multicentre study in Flanders. *Vasa*. 2017 May;46(3):211-218. doi: 10.1024/0301-1526/a000613.
- Gornik HL, Persu A, Adlam D, Aparicio LS, Azizi M, Boulanger M, Bruno RM, de Leeuw P, Fendrikova-Mahlay N, Froehlich J, Ganesh SK, Gray BH, Jamison C, Januszewicz A, Jeunemaitre X, Kadian-Dodov D, Kim ES, Kovacic JC, Mace P, Morganti A, Sharma A, Southerland AM, Touzé E, van der Niepen P, Wang J, Weinberg I, Wilson S, Olin JW, Plouin PF. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vasc Med*. 2019 Apr;24(2):164-189. doi: 10.1177/1358863X18821816.

Lather HD, Gornik HL, Olin JW, Gu X, Heidt ST, Kim ESH, Kadian-Dodov D, Sharma A, Gray B, Jaff MR, Chi YW, Mace P, Kline-Rogers E, Froehlich JB. Prevalence of Intracranial Aneurysm in Women With Fibromuscular Dysplasia: A Report From the US Registry for Fibromuscular Dysplasia. *JAMA Neurol.* 2017 Sep 1;74(9):1081-1087. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1333..

Submodule 8.3 ADPKD

Inleiding

ADPKD is een autosomaal dominant erfelijke aandoening waarbij patiënten cysten ontwikkelen in nieren en soms lever. De cysten kunnen leiden tot pijn, bloedingen en infecties, en patiënten hebben een hoger risico op hypertensie, hart/ vaatziekten en intracranieële aneurysmata. De prevalentie van ADPKD in de Europese unie wordt geschat op 3 tot 4/10.000 personen (Willey, 2017).

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werden twee systematische reviews verricht die de prevalentie en het natuurlijk beloop van intracranieële aneurysmata bij ADPKD patiënten beschrijven (Zhou, 2017; Cagnazzo, 2017).

De studie van Zhou werd gekozen als uitgangspunt aangezien die de meeste patiënten bevatten. Zhou includeerde vijftien studies met in totaal 1490 patiënten met ADPKD. De prevalentie van intracranieële aneurysmata was 10%. De prevalentie was hoger als er sprake was van een positieve familieanamnese voor cerebrale bloeding/intracranieële aneurysmata (Risk ratio 2.33) (Zhou, 2017).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat incidentie van aneurysmata werd als zeer laag geclassificeerd aangezien dit vooral gebaseerd is op kleine case series. Over de ruptuurkans zijn nog minder case series beschikbaar en dat werd ook als zeer laag geclassificeerd.

Conclusies

Ze er la ag GRADE	Intracranieële aneurysmata komen voor bij 10% van de patiënten met ADPKD. <i>Bronnen: (Willey, 2017; Zhou, 2017)</i>
--	---

Overwegingen

Het ruptuur risico lijkt vergelijkbaar met dat in de algemene populatie, zij het op wat jongere leeftijd. Het ruptuur risico was hoger in aanwezigheid van risicofactoren zoals hypertensie en een positieve familie anamnese voor intracranieële aneurysmata/SAB (Cagnazzo, 2017).

In de NHG standaard, gepubliceerd in 2017, wordt systematische screening op intracranieële aneurysmata niet zinvol geacht, vanwege de kans op het vinden van kleine aneurysmata met laag ruptuur risico en interventie mogelijkheden met kans op complicaties. Redenen om wel presymptomatisch ADPKD patiënten te screenen op intracranieële aneurysmata volgens deze standaard zijn een positieve familieanamnese voor intracranieële aneurysmata/SAB of een eerdere intracranieële aneurysmata ruptuur of sociaal maatschappelijke omstandigheden (beroep patiënt met hoge verantwoordelijkheid, angst bij patiënt).

Recente kosteneffectiviteits studies gepubliceerd na 2017 hebben echter laten zien dat MR angiografie bij patiënten met ADPKD kosteneffectief is, ongeacht de aanwezigheid van een positieve familieanamnese (Flahault (2018); toename van 0,68 QALY bij systematische screening in vergelijking met screening bij alleen hoog-risico groepen). Het meest effectief is de strategie van screening iedere vijf jaar (Malhotra, 2019): kosten \$19 839; nut 25,86 QALY's.

Aanbevelingen

Bespreek bij een patiënt met ADPKD en een positieve familieanamnese voor intracranieële aneurysmata/SAB of met specifieke sociaal maatschappelijke omstandigheden (beroep/angst patiënt) het advies om te screenen op intracranieële aneurysmata.

Overweeg bij een patiënt met ADPKD zonder positieve familieanamnese en zonder specifiek sociaal maatschappelijke omstandigheden de mogelijkheid van screening op intracranieële aneurysmata te bespreken.

Literatuur

- Cagnazzo F, Gambacciani C, Morganti R, Perrini P. Intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence, risk of rupture, and management. A systematic review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 May;159(5):811-821.
- Malhotra A, Wu X, Matouk CC, Forman HP, Gandhi D, Sanelli P. MR Angiography Screening and Surveillance for Intracranial Aneurysms in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Cost-effectiveness Analysis. *Radiology*. 2019 May;291(2):400-408..
- NHG standard 2017
- Rossetti S, Harris PC. The genetics of vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Curr Hypertens Rev*. 2013 Feb;9(1):37-43.
- Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, Makin AJ, Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Aug 1;32(8):1356-1363.
- Zhou Z, Xu Y, Delcourt C, Shan J, Li Q, Xu J, Hackett ML. Is Regular Screening for Intracranial Aneurysm Necessary in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease? A Systematic Review and Meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2017;44(1-2):75-82.

Submodule 8.4 Patiënten met coarctatio aortae en/of bicuspide aortaklep

Inleiding

Een coarctatio aortae is een vernauwing van de aorta ter hoogte van de ductus arteriosus. Het is een aangeboren hartafwijking (Hanneman, 2017). Bij een bicuspide aortaklep bestaat de klep uit twee in plaats van drie klepblaadjes. Het is de meest voorkomende aangeboren hartafwijking (prevalentie van ruim 1%) en gaat vaak gepaard met een coarctatio aortae (Verma, 2014). Bij beide aandoeningen is een verhoogde prevalentie van intracranieële aneurysmata beschreven.

Samenvatting literatuur

Er werd één artikel geselecteerd (Xinju Yu 2020).

Het artikel betreft een systematische review en meta-analyse gericht op het bepalen van de prevalentie van intracranieële aneurysmata bij patiënten met een aortopathie, inclusief patiënten met coarctatio aortae en bicuspide aortaklep. In deze meta-analyse werden in totaal 13 studies geïnccludeerd: drie daarvan beschreven patiënten met coarctatio aortae (Conolly, 2003; Cook, 2013; Curtis, 2012) en twee patiënten met bicuspide aortaklep (Egbe 2017; Schievink 2010), passend bij de PICO.

Bij patiënten met coarctatio aortae was de prevalentie van intracranieële aneurysma's 10% (95% CI, 7% tot 14%) in een meta-analyse van 260 patiënten en bij patiënten met bicuspide aortaklep was dit 8% (95% CI, 6% tot 10%) in een meta-analyse van 739 patiënten.

Bewijskracht van de literatuur

Patiënten met coarctatio aortae en/of bicuspide aortaklep

De bewijskracht voor de uitkomstmaat prevalentie van aneurysmata bij patiënten met bicuspide aortaklep of coarctatio aortae werd als laag geclassificeerd, het aantal beschikbare studies was beperkt (imprecisie) en de gegevens waren deels retrospectief verzameld (beperkingen in de studieopzet).

Conclusies

Laag GRADE	Bij patiënten met coarctatio aortae was de prevalentie van aneurysma's 10% (95% CI, 7% tot 14%) in een meta-analyse van 260 patiënten en bij patiënten met bicuspide aortaklep was de prevalentie 8% (95% CI, 6% tot 10%) in een meta-analyse van 739 patiënten. <i>Bronnen: (Yu, 2020)</i>
-------------------	--

Overwegingen

De prevalentie van aneurysma's lijkt verhoogd bij patiënten met coarctatio aortae en bij patiënten met bicuspide aortaklep. Helaas is hier maar weinig onderzoek naar gedaan. Daarmee lijkt de prevalentie vergelijkbaar aan die van de andere patiëntengroepen die besproken worden in deze module waarbij screening overwogen kan worden. Echter, hypertensie speelt vermoedelijk een belangrijke rol bij het ontstaan van deze aneurysmata (Vondermuhll, 2016). In de twee beschreven studies kwam bij Egbe hypertensie voor bij 54% van de IA patiënten versus bij 38% van de niet IA patiënten ($p=0,01$). In de studie van Schievink gaat het om 6 patiënten met IA van wie 5 hypertensie hebben. Ook bij patiënten zonder IA was er een hoge prevalentie van hypertensie van 80%. Er wordt in de studies wel naar gevraagd, maar details over ernst, duur, behandeling hypertensie ontbreken.

Kosten (middelenbeslag)

Screenen zal gepaard gaan met hogere kosten, maar indien een aneurysma tijdig wordt opgespoord kan dit later in het proces kosten besparen, zeker wanneer een ruptuur voorkomen kan worden.

Aanbeveling

Overweeg bij patiënten met coarctatio aortae en/of bicuspide aorta klep screening op intracranieële aneurysmata, zeker als er sprake is van hypertensie.

Literatuur

- Connolly HM, Huston J 3rd, Brown RD Jr, Warnes CA, Ammass NM, Tajik AJ. Intracranial aneurysms in patients with coarctation of the aorta: a prospective magnetic resonance angiographic study of 100 patients. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1491–1499.
- Curtis SL, Bradley M, Wilde P, et al. Results of screening for intracranial aneurysms in patients with coarctation of the aorta. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(6):1182–1186.
- Egbe AC, Padang R, Brown RD, et al. Prevalence and predictors of intracranial aneurysms in patients with bicuspid aortic valve. *Heart.* 2017;103(19):1508–1514.
- Hanneman K, Newman B, Chan F. Congenital Variants and Anomalies of the Aortic Arch. *Radiographics.* 2017 Jan-Feb;37(1):32-51.
- Sinning C, Zengin E, Kozlik-Feldmann R, Blankenberg S, Rickers C, Kodolitsch Y.v., Girdauskas E. Bicuspid aortic valve and aortic coarctation in congenital heart disease—important aspects for treatment with focus on aortic vasculopathy. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018 Dec; 8(6): 780–788.
- Verma, S; Siu, SC (May 2014). "Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve". *New England Journal of Medicine (Review)*. 370 (20): 1920–9.
- Vonder Muhll IF, Sehgal T, Paterson DI. The Adult With Repaired Coarctation: Need for Lifelong Surveillance. *Can J Cardiol.* 2016;32(8):1038.e11-1038.e1.038E15.
- Yu X, Xia L, Jiang Q, Wei Y, Wei X, Cao S. Prevalence of Intracranial Aneurysm in Patients with Aortopathy: A Systematic Review with Meta-Analyses. *J Stroke.* 2020;22(1):76–86. doi:10.5853/jos.2019.01312.

Bijlagen bij submodule 8.4

Kennislacunes

Er zou nog verder onderzocht moeten worden of wat het risico van ruptuur is van aneurysma's bij patiënten met coarctatio aorta en/of bipuside klep.

Evidencetabellen en quality assessment

Study	Country	Study design	Population	Event	Diagnostic criteria for the population	Diagnostic method for the event	No. of participants	No. of patient with the event (%)
Conolly 2003	USA	Cross-sectional	Patients with a history of CoA	IAs	NA	MRA	100	10 (10%)
Cook 2013	USA	Cross-sectional	Patients >18 years with CoA	IAs	NA	CTA	43	5 (11.6%)
Curtis 2012	UK	Cross-sectional	Patients >16 with CoA undergoing MRA of intracranial arteries	IAs	NA	MRA	117	12 (10.3%)
Egbe 2017	USA	Cross-sectional	Patients >18 with BAV who underwent intracranial MRA	IAs	Echocardiography	MRA	678	52 (7.7%)
Schievink 2010	USA	Cross-sectional	Patients with BAV	IAs	Echocardiography, MRI or open surgery	MRA or CT	61	6 (9.8%)

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Research question:

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ²	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome? ³	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴
	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Conolly, 2003	unclear (retrospective)	Unlikely (very long)	unlikely	unlikely
Cook, 2013	Unlikely	Unlikely	unlikely	unlikely
Curtis, 2012	Unlikely	Unclear	unlikely	unlikely
Egbe, 2017	unclear (retrospective)	Unlikely	unlikely	unlikely
Schievink, 2010	Unlikely	Unlikely	unlikely	unlikely

1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
2. Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.

3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has “soft” (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Zhang, 2018	1 casus en algemeen overzicht literatuur, geen systematische search

Zoekverantwoording

Search 1

Database	Zoektermen
Medline (OVID)	1 exp Marfan Syndrome/ or exp Loeys-Dietz Syndrome/ or exp Ehlers-Danlos Syndrome/ or exp Fibromuscular Dysplasia/ or exp Polycystic Kidney Diseases/ or (Marfan syndrome* or Loeys Dietz syndrome* or Ehlers Danlos syndrome* or Fibromuscular Dysplas* or Polycystic Kidney disease).ti,ab,kw. (24224)
Richtlijnen en Systematic Reviews	2 screen*.ti,ab,kw. (657883)
	3 1 and 2 (949)
	4 limit 3 to (english language and yr="2008 -Current") (445)
2008 november 2018	5 limit 4 to (guideline or practice guideline) (2)
	6 guideline*.ti. (68421)
	7 4 and 6 (2)
	8 5 or 7 (2)
	9 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (372785)
	10 4 and 9 (19)
	2 mogelijke richtlijnen en 19 mogelijke systematic reviews
Cochrane	Richtlijnen: 2 Cochrane Reviews matching on '(Marfan syndrome* or Loeys Dietz syndrome* or Ehlers Danlos syndrome* or Fibromuscular Dysplas* or Polycystic Kidney disease) in Title Abstract Keyword AND guideline* OR protocol* in Title Abstract Keyword - with Cochrane Library publication date Between Jan 2008 and Dec 2018 (Word variations have been searched)' = 2
Richtlijnen en Systematic Reviews	19 Trials matching on '(Marfan syndrome* or Loeys Dietz syndrome* or Ehlers Danlos syndrome* or Fibromuscular Dysplas* or Polycystic Kidney disease) in Title Abstract Keyword AND guideline* OR protocol* in Title Abstract Keyword - with Cochrane Library publication date Between Jan 2008 and Dec 2018 (Word variations have been searched)' = 19
2008 november 2018	Systematic Reviews: 4 Cochrane Reviews matching on '(Marfan syndrome* or Loeys Dietz syndrome* or Ehlers Danlos syndrome* or Fibromuscular Dysplas* or Polycystic Kidney disease) in Title Abstract Keyword - with Cochrane Library publication date Between Jan 2008 and Dec 2018 (Word variations have been searched)' = 4
	21 mogelijke richtlijnen en 4 mogelijke systematic reviews

Search 2

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp Marfan Syndrome/ or exp Loeys-Dietz Syndrome/ or exp Ehlers-Danlos Syndrome/ or exp Fibromuscular Dysplasia/ or exp Polycystic Kidney Diseases/ or (Marfan syndrome* or Loeys Dietz syndrome* or Ehlers Danlos syndrome* or Fibromuscular Dysplas* or Polycystic Kidney disease).ti,ab,kw. (24476)	319
2000 maart 2019	2 screen*.ti,ab,kw. or exp Intracranial Aneurysm/ or (intracranial adj4 aneurysm*).ti,ab,kw. (704914)	
	3 1 and 2 (1415)	
	4 limit 3 to (english language and yr="2000 -Current") (855)	
	5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or	

	data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (386878) 6 4 and 5 (42) 7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3148286) 8 4 and 7 (191) 9 8 not 6 (182) 10 6 or 9 (224) = 224	
Embase (Elsevier)	('marfan syndrome'/exp OR 'loeys dietz syndrome'/exp OR 'ehlers danlos syndrome'/exp OR 'fibromuscular dysplasia'/exp OR 'kidney polycystic disease'/exp OR 'marfan syndrome*':ti,ab OR 'loeys dietz syndrome*':ti,ab OR 'ehlers danlos syndrome*':ti,ab OR 'fibromuscular dysplas*':ti,ab OR 'polycystic kidney disease':ti,ab OR 'kidney polycystic disease':ti,ab) AND (screen*':ti,ab OR 'screening'/exp OR 'genetic screening'/exp OR 'intracranial aneurysm'/exp OR ((intracranial NEAR/4 aneurysm*):ti,ab)) AND [2000-2019]/py AND [english]/lim NOT 'conference abstract':it <i>Gebruikte filters:</i> <i>Systematische reviews:</i> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematicreview'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) = 48 <i>Observationeel onderzoek:</i> 'major clinical study'/exp OR 'clinical study'/de OR 'case controlstudy'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observationalNEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) = 103 = 151	

Submodule 8.5 Patiënten met neurofibromatose type 1

Inleiding

Neurofibromatose type 1 is een autosomaal dominante aandoening veroorzaakt door een mutatie in het Neurofibromatosis type I (NF-1) -gen met een incidentie van ongeveer 1:3000 (Cimino, 2018). Het wordt gekenmerkt door afwijkingen aan de huid, met name café au lait vlekken en neurofibromen. Daarnaast komen ossale dysplasieën, optische gliomen, andere tumoren en neurologische complicaties voor. Op volwassen leeftijd kan maligne transformatie van tumoren optreden. Het voorkomen van intracranieële aneurysmata bij deze aandoening is beschreven.

Samenvatting literatuur

Er werden twee artikelen geselecteerd.

Neurofibromatose type 1

In een kleine retrospectieve studie waarbij de resultaten van beeldvorming van de intracranieële vaten bij neurofibromatose type 1 patiënten werden beschreven bleek dat vijf van de 47 patiënten die beeldvorming hadden ondergaan intracranieële aneurysmata hadden. Deze vijf patiënten hadden in totaal zeven aneurysmata waarbij er zes sacculair en één fusiform waren (Kim, 2016).

Ook werd een grotere Finse studie gevonden die gebruik maakte van de Kuopio database, waarin alle patiënten in Kuopio University Hospital met zowel geruptureerde als ongeruptureerde intracranieële aneurysmata werden opgenomen in de periode 1969 tot 2015. Hierin werd een inschatting gemaakt van het aantal patiënten met aneurysmata en de diagnose neurofibromatose type 1 (Kurtelius 2017). Van alle 4543 patiënten met een aneurysma bleek slechts één patiënt neurofibromatose type 1 te hebben. Daarnaast werd er in een Finse landelijke database van 1410 neurofibromatose type 1 patiënten gekeken hoeveel patiënten hier gediagnosticeerd waren met een intracranieel aneurysma en dat bleken drie patiënten te zijn: waarvan één patiënt met een SAB en één patient met een ongeruptureerd aneurysma.

Bewijskracht van de literatuur

Patiënten met neurofibromatose type 1

De bewijskracht voor de uitkomstmaat prevalentie van aneurysmata is hoog. De studie van Kurtelius als hoog gegradeerd waarbij er zowel gekeken is naar het voorkomen van NF1 in een grote groep aneurysmay patienten als naar het voorkomen van aneurysmata in een grote groep NF1 patienten

Conclusies

Hoog GRADE	Intracranieële aneurysmata lijken zeldzaam bij patiënten met neurofibromatose type 1. <i>Bronnen: (Kim, 2016; Kurtelius , 2017)</i>
-----------------------	--

Overwegingen

In vergelijking met de andere aandoeningen beschreven in deze module is de prevalentie van intracranieële aneurysmata laag voor patiënten met neurofibromatose type 1, blijkend uit een grote database studie. Er zijn daarom geen gunstige effecten te verwachten van screening bij deze patiëntengroep.

Aanbeveling

Bij neurofibromatose type 1 wordt systematische screening op intracranieële aneurysmata niet aanbevolen.

Literatuur

Cimino PJ et al. Neurofibromatosis type 1. Handbook of Clinical Neurology. (2018).

Kim ST, Brinjikji W, Kallmes D.F. Prevalence of intracranial aneurysms in patients with connective tissue diseases: a retrospective study. Am J Neuroradiol 2016; 37: 1422-26.

Kurtelius A, Kallionpää RA, Huttunen J, et al. Neurofibromatosis type 1 is not associated with subarachnoid haemorrhage. PLoS One. 2017;12(6):e0178711.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Screening op aneurysmata bij genetisch syndroom	NVvN en VKGN	2019	2024	Eens in de vijf jaar	NVvN en VKGN	Relevante inzichten over screening zoals nieuwe studies

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Bijlagen bij submodule 8.5

Kennislacunes

Geen.

Tabel quality assessment

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ²	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome? ³	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴
	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Kurtelius et al 2017	Unlikely	Unlikely	Unlikely	unlikely

Bijlagen bij module 8

Indicatoren

Niet van toepassing.

Implementatieplan

Niet van toepassing.

Evidencetabellen

Hier tabellen opnemen ...

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

Search 1

Database	Zoektermen
Medline (OVID) Richtlijnen en Systematic Reviews 2008 – november 2018	1 exp Marfan Syndrome/ or exp Loeys-Dietz Syndrome/ or exp Ehlers-Danlos Syndrome/ or exp Fibromuscular Dysplasia/ or exp Polycystic Kidney Diseases/ or (Marfan syndrome* or Loeys Dietz syndrome* or Ehlers Danlos syndrome* or Fibromuscular Dysplas* or Polycystic Kidney disease).ti,ab,kw. (24224) 2 screen*.ti,ab,kw. (657883) 3 1 and 2 (949) 4 limit 3 to (english language and yr="2008 -Current") (445) 5 limit 4 to (guideline or practice guideline) (2) 6 guideline*.ti. (68421) 7 4 and 6 (2) 8 5 or 7 (2) 9 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (372785) 10 4 and 9 (19) 2 mogelijke richtlijnen en 19 mogelijke systematic reviews
Cochrane Richtlijnen en Systematic Reviews 2008 – november 2018	Richtlijnen: 2 Cochrane Reviews matching on '(Marfan syndrome* or Loeys Dietz syndrome* or Ehlers Danlos syndrome* or Fibromuscular Dysplas* or Polycystic Kidney disease) in Title Abstract Keyword AND guideline* OR protocol* in Title Abstract Keyword - with Cochrane Library publication date Between Jan 2008 and Dec 2018 (Word variations have been searched)' = 2 19 Trials matching on '(Marfan syndrome* or Loeys Dietz syndrome* or Ehlers Danlos syndrome* or Fibromuscular Dysplas* or Polycystic Kidney disease) in Title Abstract Keyword AND guideline* OR protocol* in Title Abstract Keyword - with Cochrane Library publication date Between Jan 2008 and Dec 2018 (Word variations have been searched)' = 19 Systematic Reviews: 4 Cochrane Reviews matching on '(Marfan syndrome* or Loeys Dietz syndrome* or Ehlers Danlos syndrome* or Fibromuscular Dysplas* or Polycystic Kidney disease) in Title Abstract Keyword - with Cochrane Library publication date Between Jan 2008 and Dec 2018 (Word variations have been searched)' = 4 21 mogelijke richtlijnen en 4 mogelijke systematic reviews

Search 2

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2000 – maart 2019	1 exp Marfan Syndrome/ or exp Loeys-Dietz Syndrome/ or exp Ehlers-Danlos Syndrome/ or exp Fibromuscular Dysplasia/ or exp Polycystic Kidney Diseases/ or (Marfan syndrome* or Loeys Dietz syndrome* or Ehlers Danlos syndrome* or Fibromuscular Dysplas* or Polycystic Kidney disease).ti,ab,kw. (24476) 2 screen*.ti,ab,kw. or exp Intracranial Aneurysm/ or (intracranial adj4 aneurysm*).ti,ab,kw. (704914) 3 1 and 2 (1415) 4 limit 3 to (english language and yr="2000 -Current") (855) 5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psyclit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (386878) 6 4 and 5 (42) 7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3148286) 8 4 and 7 (191) 9 8 not 6 (182) 10 6 or 9 (224) = 224	319
Embase (Elsevier)	('marfan syndrome'/exp OR 'loeys dietz syndrome'/exp OR 'ehlers danlos syndrome'/exp OR 'fibromuscular dysplasia'/exp OR 'kidney polycystic disease'/exp OR 'marfan syndrome*':ti,ab OR 'loeys dietz syndrome*':ti,ab OR 'ehlers danlos syndrome*':ti,ab OR 'fibromuscular dysplas*':ti,ab OR 'polycystic kidney disease':ti,ab OR 'kidney polycystic disease':ti,ab) AND (screen*:ti,ab OR 'screening'/exp OR 'genetic screening'/exp OR 'intracranial aneurysm'/exp OR ((intracranial NEAR/4 aneurysm*):ti,ab)) AND [2000-2019]/py AND [english]/lim NOT 'conference abstract':it <i>Gebruikte filters:</i> <u>Systematische reviews:</u> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematicreview'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) = 48 <u>Observationeel onderzoek:</u> 'major clinical study'/exp OR 'clinical study'/de OR 'case controlstudy'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observationalNEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) = 103 = 151	

Search 3

Algemene informatie

Richtlijn: Intracranieel Aneurysma	
Uitgangsvraag: UV8 Hoe ziet het screeningsbeleid op cerebrale aneurysmata's eruit voor patiënten met een genetisch hoog-risico profiel (Coarctatio aortae, bicuspid aorta klep en Neurofibromatosis type 1)	
Database(s): Medline, Embase	Datum: 11-2-2020
Periode: 2000-heden	Talen: Engels
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
Toelichting en opmerkingen: Deze search is een update van een eerder uitgevoerde search voor deze uv. De patiënten groep is uitgebreid met de volgende afwijkingen: • Coarctatio aortae • Bicuspid aorta klep • Neurofibromatosis type 1 De search is verder hetzelfde gehouden als de eerdere search.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	32	80	99
Observationele studies	401	739	993
Totaal	433	819	1092

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen
Embase	#11 #9 OR #10 433 #10 #6 AND #8 NOT #9 401 #9 #6 AND #7 32 #8 'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) 5126705 #7 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de 481549 #6 #4 AND #5 AND [2000-2020]/py AND [english]/lim NOT 'conference abstract':it 1244 #5 screen*:ti,ab OR 'screening'/exp OR 'genetic screening'/exp OR 'intracranial aneurysm'/exp OR ((intracranial NEAR/4 aneurysm*):ti,ab) 1333036 #4 #1 OR #2 OR #3 31364 #3 'neurofibromatosis type 1'/exp OR ((neurofibromatosis NEAR/2 ('1' OR i OR one)):ti,ab,kw) 9869 #2 'bicuspid aortic valve'/exp OR ((aort* NEAR/2 bicuspid):ti,ab,kw) 7099 #1 'aortic coarctation'/exp OR ((aort* NEAR/2 coarctatio*):ti,ab,kw) 15475
Medline (OVID)	1 exp Aortic Coarctation/ or (aort* adj2 coarctatio*).ti,ab,kf. (10414) 2 exp Heart Valve Diseases/ or exp Aortic Valve/ab, pa, pp or (aort* adj2 bicuspid).ti,ab,kf. (120845) 3 exp Neurofibromatosis 1/ or (neurofibromatosis adj2 ('1' or i or one)).ti,ab,kf. (12387) 4 1 or 2 or 3 (141722) 5 screen*.ti,ab,kf. or exp Intracranial Aneurysm/ or (intracranial adj4 aneurysm*).ti,ab,kf. (758640) 6 4 and 5 (2515) 7 limit 6 to (english language and yr="2000 -Current") (1878) 8 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$.tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (432189)

	9 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3364807)
	10 7 and 8 (80)
	11 (7 and 9) not 10 (739)
	12 10 or 11 (819)

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	32	80	99
Observationele studies	401	739	993
Totaal	433	819	1092

Module 9 Genetisch syndroom bij aneurysma

Uitgangsvraag

Welke patiënten met een intracranieel aneurysma moeten worden doorverwezen voor nader onderzoek door een klinisch geneticus?

Inleiding

Patiënten met bindweefselaandoeningen zoals het Marfan-syndroom, het vasculair Ehlers-Danlos-syndroom, en het Loeys-Dietz-syndroom en patiënten met ADPKD, lijken een hoger risico te hebben op intracranieële aneurysmata (Kim, 2016). Het is niet precies bekend hoe vaak een bindweefselaandoening wordt gediagnostiseerd bij patiënten met een ongeruptureerd intracranieel aneurysma, maar het lijkt zeldzaam (Kim, 2016; Schievink, 1994). In de literatuur zijn geen gegevens bekend over wanneer je bij patiënten met een intracranieel aneurysma zou moeten denken aan een intracranieel aneurysma als uiting van een dergelijke bindweefselaandoening.

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag werd geen systematische literatuuranalyse verricht.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Bindweefselaandoeningen

Het lijkt redelijk om patiënten met een intracranieel aneurysma en één van onderstaande kenmerken te verwijzen naar de klinisch geneticus voor verder onderzoek naar een onderliggende bindweefselaandoening.

- positieve familie anamnese voor bindweefselaandoeningen
- voorgeschiedenis / anamnese met andere aandoeningen die ook voorkomen in het kader van bindweefselaandoeningen (denk bv aan skeletproblemen, hyperlaxiteit, huidafwijkingen, orgaan ruptuur)
- afwijkingen bij lichamelijk onderzoek die voorkomen in het kader van bindweefselaandoeningen (denk bv aan bijzondere habitus, skelet/huid afwijkingen, syndromaal uiterlijk)
- andere afwijkingen van de extra en/of intracranieële vaten (naast intracranieel aneurysma) die voorkomen in het kader van bindweefselaandoeningen, zoals fusiforme verwijdingen en toegenomen tortuositeit.

Multipliciteit van intracranieel aneurysma of grote intracranieel aneurysma perse zijn geen reden om aan een onderliggend genetisch syndroom te denken.

Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte

Patiënten met autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) hebben een hoger risico op intracranieële aneurysmata. Er is niet veel bekend hoe vaak ADPKD wordt gediagnostiseerd bij patiënten met een intracranieel aneurysma. In een Finse population-based database van 4436 patiënten met een intracranieel aneurysma (van zowel patiënten met een subarachnoïdale bloeding als ongeruptureerde intracranieel aneurysma) waren er 53 patiënten (1,2%; 33 met subarachnoïdale bloeding en 20 met ongeruptureerde intracranieel aneurysma) met ADPKD (Nurmonen, 2017). De subarachnoïdale bloeding trad op jongere leeftijd op bij patiënten met ADPKD (mediane leeftijd van 42,8 jaar), dan bij patiënten zonder ADPKD (mediane leeftijd 52,8 jaar). Gezien het lage voorkomen van APKD bij intracranieel aneurysma patiënten lijkt het niet zinvol routinematig te screenen op ADPKD (met een echo nieren) bij patiënten met een intracranieel aneurysma. Het lijkt echter redelijk om wel een echo nieren te verrichten (al dan niet in overleg met een internist of nefroloog) bij patiënten met een intracranieel aneurysma en één van de volgende kenmerken:

- positieve familie anamnese voor ADPKD
- jonge leeftijd in combinatie met hypertensie en/of gestoorde nierfunctie

Aanbeveling

Screen niet routinematig op een bindweefselaandoening bij patiënten met een intracranieel aneurysma. Overweeg een bindweefselaandoening (en verricht diagnostiek hiernaar/verwijs patient naar een klinische geneticus) bij patiënten met een intracranieel aneurysma en één van de volgende kenmerken:

- positieve familie anamnese voor bindweefselaandoeningen
- voorgeschiedenis / anamnese met andere aandoeningen die ook voorkomen in het kader van bindweefselaandoeningen (denk bv aan skeletproblemen, hyperlaxiteit, huidafwijkingen, orgaan ruptuur)
- afwijkingen bij lichamelijk onderzoek die voorkomen in het kader van bindweefselaandoeningen (denk bv aan bijzondere habitus, skelet/huid afwijkingen, syndromaal uiterlijk)
- andere afwijkingen van de extra en/of intracranieële vaten bij beeldvorming die voorkomen in het kader van bindweefselaandoeningen, zoals aneurysmata, fusiforme verwijdingen en toegenomen tortuositeit.

Screen niet routinematig met een echo nieren op ADPKD bij intracranieel aneurysma patiënten. Verricht wel een echo nieren bij patiënten met een intracranieel aneurysma en één van de volgende kenmerken (al dan niet in overleg met een internist of nefroloog):

- positieve familie anamnese voor ADPKD
- jonge leeftijd in combinatie met hypertensie en/of gestoorde nierfunctie

Literatuur

- Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1992;327:916-920.
- Kim ST, Brinjikji W, Lanzino G, Kallmes D. Neurovascular manifestations of connective-tissue diseases: A review. *Interv Neuroradiol.* 2016; 22:624–637
- Nurmonen HJ, Huttunen T, Huttunen J, Kurki MI, Helin K, Koivisto T, von Und Zu Fraunberg M, Jääskeläinen JE, Lindgren AE. Polycystic kidney disease among 4,436 intracranial aneurysm patients from a defined population. *Neurology.* 2017;89:1852-1859.
- Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke* 1994;25:889-903.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Genetisch syndroom bij aneurysma	NVvN en VKGN	2020	2025	Eens in de vijf jaar	NVvN en VKGN	Verschuiven van studies over dit onderwerp

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Bijlagen bij module 9

Indicatoren

Niet van toepassing.

Implementatieplan

Niet van toepassing.

Evidencetabellen

Niet van toepassing.

Exclusietabel

Niet van toepassing.

Zoekverantwoording

Niet van toepassing.

Bijlage 1 Kennislacunes

De kennislacunes per module worden hier gebundeld.

Dit hoofdstuk komt bij elke module in de Richtlijndatabase te staan onder Aanverwante items onder 'Onderzoek'.

Inleiding

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is hier voor alle modules bij elkaar gezet.

Module 1 Behandelbesluit aneurysma

Deze module bevat onderdelen uit de er op volgende modules, de hiaten staan onder de betreffende module.

Module 2 Risicofactoren SAB bij een ongeruptureerd aneurysma

Het is onbekend wat de toegevoegde waarde is van de niet in de PHASES-score opgenomen risicofactoren (roken, belaste familieanamnese, irreguliere vorm, aangetoonde groei). Daarnaast is de PHASES-score nog niet extern gevalideerd.

Het is onbekend of met aneurysma-wand beeldvorming een betere inschatting gemaakt wordt van het toekomstige ruptuurrisico dan bij de PHASES score.

Het is onbekend of met aneurysma-wand beeldvorming een betere inschatting gemaakt wordt van het toekomstige groeirisico dan de ELAPSS score.

Module 3 Preventieve interventie aneurysma

Het is onbekend of een afwachtend beleid met follow-up imaging de uitkomst verbeterd ten opzichte van preventieve endovasculaire of neurochirurgische behandeling.

Het is onbekend welke behandelmodaliteit het beste gekozen kan worden bij gelijke geschiktheid van zowel endovasculaire als open chirurgische behandeling bij verscheidenheid van locatie van het aneurysma (BA, ICA, MCA, ACOM).

Het is onvoldoende bekend wat het risico op ruptuur na preventieve behandeling van het aneurysma is.

Module 4 Follow-up beeldvorming bij niet preventief behandelde intracraniele aneurysmata

Het is onbekend of follow-up met beeldvorming de prognose verbetert in vergelijking met geen controle beeldvorming van het niet behandelde aneurysma.

Het is onbekend wat is het beste tijdsinterval om beeldvorming te herhalen bij ongeruptureerde intracraniele aneurysmata die niet preventief endovasculair of neurochirurgisch behandeld worden.

Module 5 leefstijladviezen

Het is onbekend of een medicamenteuze behandelingsstrategie (bv aspirine, bloeddrukverlaging, statine) het toekomstige risico op groei of ruptuur verlaagt.

Module 6 Organisatie van zorg en behandelteam

Het is onbekend hoeveel SAB patiënten een behandelcentrum per jaar moet behandelen voor een optimale uitkomst.

Het is onbekend hoeveel SAB patiënten een individuele behandelaar (neurochirurg of interventionalist) moet behandelen voor een optimale uitkomst.

Module 7 Screening bij eerstegraads familieleden van patiënten met een aneurysmatische subarachnoïdale bloeding en/of ongeruptureerd intracranieel aneurysma

Het is onvoldoende bekend of screenen van familieleden van SAB patiënt kosten effectief is, indien er sprake is van één aangedaan eerstegraads familielid.

Het is onbekend wat de kans op het vinden van een aneurysma bij screening of op een SAB in de loop van het leven voor familieleden van patiënten met een ongeruptureerde intracranieel aneurysma is.

Het is onbekend of de verhoogde kans op een aneurysmatische bloeding binnen families met name verklaard wordt een door verhoogde kans op het ontstaan van aneurysmata, door een verhoogde kans op bloedingen uit aneurysmata, of door beide.

Module 8 Screening bij genetisch syndroom

Het is onbekend wat de waarde van screening is op intracranieële aneurysmata bij Marfan syndroom, Loeys Dietz syndroom, vaatype-vasculair Ehlers Danlos, FMD, ADPKD.

Het is onbekend of screening bij Marfan syndroom, Loeys Dietz syndroom, vaatype vasculair Ehlers Danlos, FMD, ADPKD op intracranieële aneurysmata kosteneffectief is.

Module 9 Genetisch syndroom bij aneurysma

Niet van toepassing.