Screening for intrakranielle aneurismer

Ronni Mikkelsen[1, 2], John Hauerberg[1, 3], Sune Munthe[1, 4], Troels Halfeld Nielsen[1, 4], Per Rochat[1, 3], Peter Birkeland[1, 5], Svetlana Rudnicka[1, 6], Helga Angela Gulisano[1, 5], Tom Sehested[1, 7], Anabel Diaz[1, 8], Sanja Karabegovic[1, 2] & Niels Sunde1, [7]

STATUSARTIKEL

1) Neurovaskulært udvalg, Dansk Neurokirurgisk Selskab
2) Neuroradiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
3) Neurokirurgisk Klinik, Rigshospitalet
4) Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital
5) Neurokirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
6) Radiologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
7) Neurokirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
8) Radiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2018;180:V05180375

Intrakranielle aneurismer (IA) forekommer hyppigt. Den gennemsnitlige prævalens er ca. 3% [1]. En frygtet komplikation er, at aneurismet rumperer (brister) og giver anledning til en subaraknoidalblødning (SAH) med høj morbiditet og mortalitet. Mortaliteten ved en SAH er opgjort til ca. 40% [2], og kun de færreste af de overlevende patienter (6-17%) vil komme tilbage til deres tidligere beskæftigelse [3]. Det er således en alvorlig sygdom, og det er helt naturligt, at pårørende vil rejse spørgsmålet om arvelighed og mulighed for forbyggende udredning og behandling.

Med denne artikel ønsker vi at diskutere, hvornår der bør foretages screening for IA, og hvilke overvejelser man bør gøre sig i den forbindelse. Artiklen henvender sig således til alle læger, der får stillet spørgsmål om screening for IA.

I Danmark er der årligt omkring 500 tilfælde af SAH [2]. Det er dog vigtigt at huske, at der er betydeligt flere mennesker, der har IA end personer, der får SAH. Set i forhold til antallet af IA i befolkningen er andelen, som får en SAH, meget lille.

Dette er illustreret i to store studier af ikke-rumperede aneurismer, hvor man i gennemsnit fandt en rupturrate på ca. 1% pr. år [4, 5]. I disse studier fandt man en klar sammenhæng mellem aneurismets størrelse, dets lokalisation og risikoen for ruptur.

Langt de fleste IA (66%) er små (< 5 mm) [1]. Det er imidlertid et velkendt paradoks, at op mod 50% af patienterne med SAH har et aneurisme på < 5 mm som blødningskilde [6]. Årsagen til denne diskrepans kendes ikke, men den illustrerer, hvorfor opfølgning af IA bør holdes på få, specialiserede hænder.

HOVEDBUDSKABER

- Enhver henvisning til screening bør forudgås af en overvejelse om, hvorvidt det er etisk fornuftigt.
- Hvis patienten har to førstegradsslægtningen med subaraknoidalblødning eller intrakranielle aneurismer, bør man overveje screening.
- Screening bør primært foretages med MR-angiografi, medmindre der er forhold, som kontraindicerer undersøgelsen.

ETISKE OVERVEJELSER FØR SCREENING

Formålet med screening er at sikre patienten så mange gode år som muligt [7]. Her bør man huske, at en forebyggende behandling ikke er uden risiko. Andelen af patienter, der får en komplikation (inkl. død) er ca. 5% ved endovaskulær og 7% ved kirurgisk behandling [8, 9]. Får man tidligt i livet en komplikation i forbindelse med behandlingen, vil det være svært at opveje den gavn, man har fået af at forebygge en blødning, der måske aldrig ville have været indtrådt.

Overvejer man at tilbyde screening, bør man først nøje vurdere, hvilke konsekvenser fundet af et IA vil have [7]. Tanken om at have et aneurisme, der kan briste og give en livstruende intrakraniel blødning, kan være meget belastende og påvirke livsudfoldelsen markant [10].

Det er vigtigt at gøre sig klart, om fundet af et IA vil kunne få en behandlingsmæssig konsekvens, og om patienten reelt ønsker at vide det, hvis der er et IA. Hvis man på forhånd er afklaret med, at man ikke ønsker at blive behandlet, vil det formentlig være bedst at forblive uvidende.

Man bør ligeledes forberede patienten på, at det at indgå i en screening ikke nødvendigvis kun handler om at få udført én undersøgelse. Hvis der findes et mindre aneurisme ved screeningen, er det ikke sikkert, at det bør behandles. I mange tilfælde vil man blot kontrollere det, hvilket kan medføre et længerevarende forløb.

HVEM BØR SCREENES

Som udgangspunkt bør man ikke screenes, medmindre der er en øget risiko for forekomst af IA. Dette ses især ved familiært ophobede tilfælde af IA og ved autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD) [1].

Ved ADPKD har man i metaanalyser talt både for og imod screening [11]. En ekspertgruppe under Dansk Nefrologisk Selskab anbefaler at screene patienter, der tidligere har haft en SAH, samt personer, hvor SAH er set hos førstegradsslægtninge. Screening bør foretages hvert 5.-10. år fra 20-årsalderen med MR-angiografi (se nedenfor) [12].

Denne anbefaling bakkes op i et senere studie, hvor man på baggrund af en matematisk analyse af retrospektive data påviste, at screening kan være økonomisk rentabelt [13].

I de amerikanske retningslinjer for ikkerumperede

aneurismer anbefales det at overveje screening, hvis man har en familiehistorie med SAH eller IA. Der er en generel konsensus om at overveje screening, hvis man har to førstegradsslægtninge med IA eller SAH [14].

Et studie har vist, at risikoen for SAH over en periode på ti år var markant højere (7%), hvis man havde to førstegradsslægtninge med SAH, end hvis man kun havde én (0,8%) [15]. Det er dog vigtigt at bemærke, at den absolutte risiko for en SAH stadig var lille.

Der har været overvejelser om værdien af screening af personer med kun én førstegradsslægtning med SAH, hvis der er andre risikofaktorer (f.eks. rygning, hypertension og søskenderelation til det afficerede individ) [16].

Det er forfatternes opfattelse, at man bør følge de amerikanske retningslinjer og kun screene, hvis der er to afficerede førstegradsslægtninge med verificeret aneurisme, medmindre særlige omstændigheder gør sig gældende (f.eks. meget ung alder ved debut af SAH eller multiple IA).

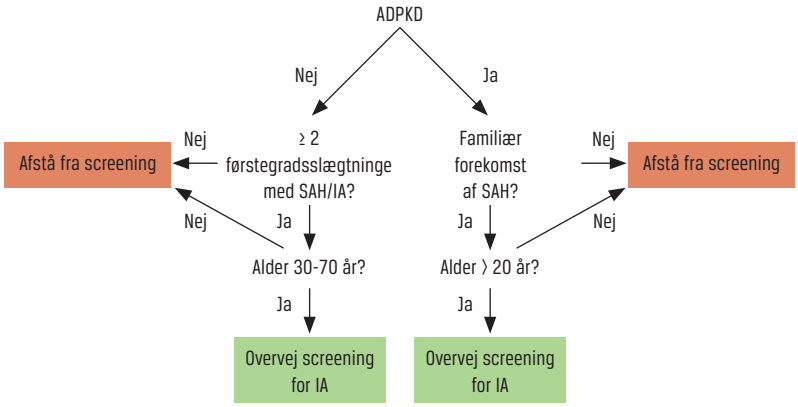
Det har været diskuteret, om patienter med Marfans syndrom eller Ehlers-Danlos' syndrom bør screenes, og her har resultaterne været modstridende [17-19]. Den generelle holdning er dog, at evidensen ikke underbygger, at patienter med disse specifikke bindevævslidelser bør screenes [7, 16].

Som anført giver screeningen kun mening, hvis den har en behandlingsmæssig konsekvens. Med stigende alder vil risici ved en forebyggende behandling også øges, og risikoen for komplikationer kan være op mod 32% for patienter over 64 år [20]. Alder og komorbiditet skal således indgå i den samlede vurdering af behovet for screening. Det er særdeles vanskeligt at fastsætte en specifik øvre aldersgrænse; men fund af et tilfældigt opdaget aneurisme vil normalt ikke medføre behandling hos en person over 70 år. Det samme gælder hos patienter med kort forventet restlevetid pga. anden sygdom [16]. Tilbuddet om screening bør naturligvis altid gives på baggrund af en individuel vurdering af, om vedkommende vil få potentiel gavn af screeningen.

IA ses kun sjældent hos børn, men udvikles i voksenalderen [1]. Derfor mener forfatterne ikke, at en screening bør iværksættes før 30-årsalderen. Anbefalingen er sammenfattet i **Figur 1**.

FIGUR 1

Oversigt over anbefaling for hvornår man bør overveje at iværksætte screening for intrakranielle aneurismer. Selvom det ikke er angivet på figuren, er de etiske overvejelser om screeningen altid vigtige at have med. Den øvre aldersgrænse skal især ses i relation til patientens funktionsniveau og skal altid være en individuel vurdering.



ADPKD = autosomal dominant polycystisk nyresygdom; IA = intrakranielle aneurismer; SAH = subaraknoidalblødninger.

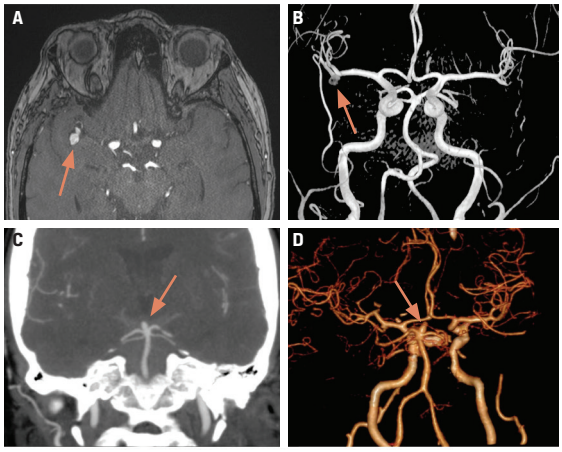
SCREENINGSMETODE

Screening for IA kræver udførelse af en arteriografi. Denne kan udføres noninvasivt som MR-angiografi eller CT-angiografi, der hver har deres styrker og svagheder. Eksempler er vist i **Figur 2**.

Til MR-angiografi anvendes der ofte *3D-time of flight* (TOF)-sekvenser som angiografi sammen med sekvenser til at se hjernens parenkym. Til TOF anvendes der ikke kontrast. MR-angiografien er derfor hverken strålebelastende eller potentielt skadelig for nyrerne. Derfor vil undersøgelsen ofte være god til unge mennesker samt personer med nedsat nyrefunktion. Dog tager undersøgelsen relativt lang tid, og skannerens *gantry* er snæver, hvilket kan blive et problem ved svær adipositas eller klaustrofobi. Desuden kan metalliske og elektroniske implantater (f.eks. pacemakere) kontraindicere undersøgelsen.

FIGUR 2

Eksempler på intrakranielle aneurismer ved MR- og CT-angiografi. A. MR- angiografi (*3D-time of flight-sekvens*) viser et aneurisme på højre a. cerebri media. B. Tredimensional rekonstruktion. Samme patient som i A. C. CT-angiografi. Der ses et aneurisme på toppen af basilarisarterien, hvor den deler sig. D. Tredimensional rekonstruktion. Samme patient som i C.



CT-angiografi er en strålebelastende undersøgelse, hvor der anvendes jodholdig kontrast, hvilket forudsætter adækvat nyrefunktion. Da det er en strålebelastende undersøgelse, er den mindre egnet til yngre personer, især hvis man forventer at skulle foretage flere skanninger. Fordelen er til gengæld, at undersøgelsen er hurtigt, og at de fleste kan medvirke til den.

Sensitiviteten og specificiteten for de to undersøgelsestyper er generelt høj og ligger på hhv. 95% og 89% for MR-angiografi samt på hhv. 98% og 98% for CT-angiografi [21, 22]. Der er kun udført få studier, hvor man direkte har sammenlignet de to modaliteter, men i disse har man ikke fundet en signifikant forskel i sensitivitet og specificitet [21]. Langt de fleste aneurismer, der ikke blev diagnosticeret, var små (< 5 mm), hvilket er svagheden ved begge undersøgelser. Der har dog været en betydelig udvikling i både sensitivitet og specificitet for begge undersøgelser, i takt med at skannerne fortsat er blevet bedre igennem de seneste år.

Da MR-angiografi ikke er strålebelastende, og der ikke anvendes intravenøst givet kontrast, er det som udgangspunkt den bedste undersøgelse til screening, især ved ADPKD. Derfor er det forfatternes opfattelse, at denne bør være standarden, medmindre der er kontraindikationer. Der kan imidlertid være lokale forskelle på både udstyr og ekspertise.

Hvis man er i tvivl om, hvilken undersøgelse der er bedst, kan man kontakte den radiologiske afdeling, der skal udføre proceduren, mhp. rådgivning.

HVOR LANG TID SKAL MAN SCREENE

Hvis man ikke finder et aneurisme, bør man huske, at undersøgelsen kun giver et øjebliksbillede, og at patienter i risikogruppen kan danne IA senere i livet, specielt hvis de har mange risikofaktorer.

Et studie viste, at der var gevinst af gentagne screeninger med femårsintervaller, hvor der selv efter mere end ti år blev fundet IA hos enkelte personer [23]. De fleste IA var dog små (kun 19% var > 5 mm), og de IA, der blev fundet ved de opfølgende screeninger, var i langt overvejende grad < 5 mm.

Det er langtfra sikkert, at opdagelse af så små IA vil være til gavn for patienten. I de fleste tilfælde vil fundet af et lille aneurisme ikke medføre forebyggende behandling, men alene en kontrol. Dette efterlader vedkommende med en viden om at have et aneurisme, der ikke vil blive behandlet. Ydermere fastholdes et sygdomsbillede med behov for gentagne skanninger, og fundet af små IA kan derved ændre patienternes livsførelse markant [10].

Det er forfatternes holdning, at hvis man ikke finder et IA ved den første screening, bør en ny screening kun udføres, hvis personen er ung, eller hvis der er faktorer i familien, som taler særligt for det (f.eks. mange IA hos den enkelte eller mange slægtninge, som er afficerede). Ved ADPKD gælder dog særlige forhold (se ovenfor). En ny screening bør i så fald foretages igen efter 8-10 år.

HÅNDTERING AF FUNDET

Trods baggrunden for screeningen kan fundet af et IA komme som en stor overraskelse og medføre en del nervøsitet. Her er det vigtigt at erindre, at et ikkebristet (koldt) IA ikke er en akut tilstand. Vedkommende bør imidlertid henvises til neurovaskulær vurdering.

Praktisk er det vigtigt at lave en henvisning med fokus på følgende: 1) det daglige funktionsniveau, 2) tidligere SAH eller om nogen i familien har haft SAH, 3) rygning eller alkoholoverforbrug, 4) hypertension og om den er velreguleret og 5) andre sygdomme, f.eks. ADPKD.

MODIFIKATION AF RISIKOFAKTORER

Uagtet om man vælger at tilbyde screening eller ej, bør man diskutere modifikation af de faktorer, der kan ændre risikoen for IA, med patienten. Disse er især rygning, hypertension og alkoholoverforbrug [14]. Selv hvis der ikke er fundet et aneurisme ved screeningen, kan førnævnte risikofaktorer øge risikoen for udviklingen af et IA efter screeningen, og screeningen kan dermed give en falsk tryghed. Derfor bør man altid forsøge at iværksætte rygestop, behandle hypertension og diskutere alkoholindtaget med patienten.

KONKLUSION

IA er et hyppigt fund i befolkningen, men risikoen for, at aneurismet brister med en SAH til følge, er generelt lav. Man bør overveje at screene for IA, hvis personen har to førstegradsslægtninge med IA, er i alderen 30-70 år og ikke har anden lidelse med betydelig risiko for forkortning af livet, men der bør dog altid være tale om en individuel vurdering. Desuden bør screening overvejes ved ADPKD med familiære tilfælde af SAH. Som udgangspunkt bør man vælge MR-angiografi, medmindre der er kontraindikationer.

For alle gælder, at man bør overveje de etiske konsekvenser af screening, før man gennemfører den. Er man i tvivl, eller har personen behov for yderligere oplysninger inden stillingtagen til screening, kan vedkommende henvises til rådgivning på en af landets neurokirurgiske afdelinger.

SUMMARY

Ronni Mikkelsen, John Hauerberg, Sune Munthe, Troels Halfeld Nielsen, Per Rochat, Peter Birkeland, Svetlana Rudnicka, Helga Angela Gulisano, Tom Sehested, Anabel Diaz, Sanja Karabegovic & Niels Sunde:

Screening for intracranial aneurysms

Ugeskr Læger 2018;180:V05180375

This review states the reasons for considering screening for intracranial aneurysms in Denmark: if patients have two first-degree relatives with intracranial aneurysms, are 30-70 years old, do not have competing disorders, which could significantly shorten life expectancy, and subsequently in patients with autosomal dominant kidney disease and a family history of subarachnoid haemorrhage. MR angiography should be the imaging study of choice, unless contraindicated. Generally, the ethical consequences ought to be considered before carrying out screening.

KORRESPONDANCE: *Ronni Mikkelsen*. E-mail: ronni.mikkelsen@rm.dk

ANTAGET: 23. oktober 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. januar 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Vlak M, Algra A, Brandenburg R et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2011;10:626-36.
2. 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;320:141-5.
3. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 2010;41:e519e536.
4. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. Lancet 2003;362:103-10.
5. UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, Hashi K et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. N Engl J Med 2012;366:2474-82.
6. Bender MT, Wendt H, Monarch T et al. Small aneurysms account for the majority and increasing percentage of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a 25-year, single institution study. Neurosurgery 2018;83:692-9.
7. Rinkel GJE. Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. Lancet Neurol 2005;4:122-8.
8. Naggara ON, Lecler A, Oppenheim C et al. Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: a systematic review of the literature on safety with emphasis on subgroup analyses. Radiology 2012;263:828-35.
9. Kotowski M, Naggara O, Darsaut TE et al. Safety and occlusion rates of surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis of the literature from 1990 to 2011. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2013;84:42-8.
10. Wermer MJH, van der Schaaf IC, van Nunen P et al. Psychosocial impact of screening for intracranial aneurysms in relatives with familial subarachnoid hemorrhage. Stroke 2005;36:836-40.
11. Klein JP. On the role of screening for intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. AJNR Am J Neuroradiol 2013;34:1560-1.
12. Autosomal dominant polycystisk nyresygdom, 2012. www.nephrology.dk/Publikationer/ADPKD-rapport%20endelig%20version%20%2021.11.12%20til%20DNS.pdf (30. okt 2017).
13. Flahault A, Trystram D, Nataf F et al. Screening for intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease is cost-effective. Kidney Int 2018;93:716-26.
14. Thompson BG, Brown RD, Amin-Hanjani S et al. 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;46:2368-400.
15. Teasdale GM, Wardlaw JM, White PM et al. The familial risk of subarachnoid haemorrhage. Brain 2005;128:1677-85.
16. Chalouhi N, Chitale R, Jabbour P et al. The case for family screening for intracranial aneurysms. Neurosurg Focus 2011;31:E8.
17. Conway JE, Hutchins GM, Tamargo RJ. Marfan syndrome is not associated with intracranial aneurysms. Stroke 1999;30:1632-6.
18. Schievink WI, Parisi JE, Piepgras DG et al. Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study. Neurosurgery 1997;41:866-70.
19. Schievink WI. Marfan syndrome and intracranial aneurysms. Stroke 1999;30:2767-8.
20. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms – risk of rupture and risks of surgical intervention. N Engl J Med 1998;339:1725-33.
21. Sailer AMH, Wagemans BAJM, Nelemans PJ et al. Diagnosing intracranial aneurysms with MR angiography: systematic review and meta-analysis. Stroke 2014;45:119-26.
22. Menke J, Larsen J, Kallenberg K. Diagnosing cerebral aneurysms by computed tomographic angiography: meta-analysis. Ann Neurol 2011;69:646-54.
23. Bor ASE, Rinkel GJE, van Norden J et al. Long-term, serial screening for intracranial aneurysms in individuals with a family history of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a cohort study. Lancet Neurol 2014;13:385-92.