



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Moving towards a personalized approach in the management of vascular malformations

Stor, M.L.E.

Publication date
2024

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Stor, M. L. E. (2024). *Moving towards a personalized approach in the management of vascular malformations*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.



Chapter 12

Summary & Nederlandse
samenvatting (Dutch summary)

SUMMARY

Part I: General introduction

Vascular malformations are complex congenital lesions of the vascular or lymphatic system consisting of dilated and dysfunctional vessels that generally have a tortuous structure. The lesions portray a wide clinical spectrum with heterogeneity in involved vessel type, anatomical location, tissue extension, and lesion size. Dependent on these clinical aspects, vascular malformations may cause a variety of symptoms, including functional problems, pain, disfigurement of appearance, and psychosocial problems. These disparities between patients call for an individualized approach to their management.

This thesis addressed several aspects of a personalized approach to the management of vascular malformations. Recent discoveries have pointed out that vascular malformations are caused by somatic and germline mutations in various genes regulating growth. However, knowledge gaps remained on how these underlying mutations lead to clinical differences and how the genetic base should be incorporated into the management of vascular malformations. Secondly, patient-reported outcome measures (PROMs) reflect the self-reported health state of the patient directly and are able to measure the effect of treatment at the individual level. No measurement instruments existed to evaluate condition-specific core outcome domains. Finally, it was unknown how the specific lesion characteristics lead to certain symptoms and how this subsequently affects the health-related quality of life in the individual patient. In this thesis, these gaps in current knowledge were addressed, and the summarized results of the studies included in this thesis are presented below.

Part II : Vascular malformations and overgrowth disorders: from genotype to phenotype.

The discovery of various mutated genes uncovers that vascular malformations are even more heterogeneous than was known from clinical aspects alone. Although, it is unclear how the genetic bases precisely relate to the phenotype characteristics. In addition, the genetic discoveries should have a more prominent role in the classification and treatment of vascular malformations, resulting in a more personalized approach to their management.

In *chapter 2*, a systematic review was performed to provide an overview of known causative genetic mutations in vascular malformations and discuss associations between gene mutations and clinical phenotypes. The literature search yielded 5667 studies, of which 69 studies were included, reporting molecular analysis in a total of 4261 patients,

and in 1686 (40%) patients with peripheral vascular malformations a causative mutation was detected. The study showed that the underlying genetic mutations contribute to the highly variable clinical characteristics of vascular malformations, and genotype-phenotype associations were found. In addition, some mutated genes lead to a uniform phenotype, while other mutated genes lead to more varying phenotypes. By contrast, distinct mutated genes may lead to similar phenotypes and result in almost indistinguishable vascular malformations. Vascular malformations are currently classified according clinical and histopathology features, however, the findings of this systematic review suggest a larger role for genotype in current diagnostics and classification.

Molecular diagnostics will be increasingly performed in order to incorporate the genotype in the diagnosis, classification, and management of vascular malformations. However, collection of lesion tissue is required to perform molecular diagnostics, which is a troublesome process. In **chapter 3** a prospective case series was performed to investigate a minimally-invasive alternative for specimen collection for molecular analysis. Blood and lymph fluid was collected locally from venous, lymphatic, and combined malformations during sclerotherapy. Cell-free DNA was isolated from the collected samples and analyzed for vascular malformation-associated genes with Next-Generation Sequencing. Somatic PIK3CA and TIE2 mutations were detected in cell-free DNA of patients with venous (5/14) and lymphatic malformations (5/8). In two patients with combined malformations, somatic mutations could not be detected. We concluded that cell-free DNA obtained during sclerotherapy of venous and lymphatic malformations is an excellent alternative for tissue biopsies to perform molecular analysis. Particularly for deep-positioned or intricate located vascular malformations or other unenforceable tissue biopsies, cell-free DNA provides a solution. The findings in this study are a valuable contribution to a field in which genetics is becoming increasingly important, and where molecular diagnostics are becoming inevitable.

Currently, there is limited in-depth mechanistic insight in the pathophysiology and a lack of pre-clinical research approaches for capillary and other types vascular malformations. In **chapter 4**, we aimed to isolate and expand primary endothelial cells from capillary malformations, carrying genetic mutations, and use these to assess differences in endothelial cell function of capillary malformations compared to healthy tissue. In a prospective exploratory study of 17 adult patients with capillary malformations, we found somatic mutations in the GNAQ [p.R183Q, p.R183G or p.Q209R] or GNA11 [p.R183C] genes. We applied an endothelial-selective cell isolation protocol to culture primary endothelial cells from skin biopsies from these patients. We demonstrate that patient-derived cells can be expanded in culture, while maintaining endothelial specificity as demonstrated by Vascular Endothelial (VE)-cadherin immunostainings. In addition, we

find that the angiogenic capacity of the endothelial cells from a patient with a GNAQ[p. R183G] mutation is increased compared to control endothelial cells expanded from normal skin. These proof-of-principle results reveal that primary cells isolated from capillary malformations may represent a highly valuable research model to investigate the role of endothelial somatic mutations in the aetiology of capillary malformations and could also serve as tool for pre-clinical drug testing. Future larger-scale studies are needed to investigate how mutations in the GNAQ and GNA11 genes contribute to the development of capillary malformations and associated clinical features in patients.

Vascular malformations may be accompanied by overgrowth of soft tissue or bone, and recent discoveries showed that both conditions have similar origins and are derived from mutations in the same genes. The somatic PIK3CA mutation is identified in vascular malformations, overgrowth disorders, as well as in syndromes consisting of both clinical features, which resulted in the classification of all PIK3CA-related disorders within the PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS). In **chapter 5**, we described the long-term progression of the PIK3CA-related overgrowth disorder macrodactyly in four patients. All patients were surgically treated during childhood and showed progression of tissue overgrowth during adult life. In addition, molecular diagnosed patients showed somatic PIK3CA mutations. All patients developed severe secondary degenerative bone changes in macrodactyly affected digits, and subsequently, the continuous tissue overgrowth and degenerative bone changes led to functional problems.

Part III: Development and quality assessment of condition-specific patient-reported outcome measures in patients with peripheral vascular malformations.

In order to tailor treatment to the individual patient, a baseline of health status in symptoms and health-related quality of life should be established and patients should be able to evaluate treatment from their own perspective. PROMs are a valuable method to measure the effect of treatment at the individual level. In 2016, the OVAMA project (Outcome measures for VAscular MAIformations) was initiated to establish uniform outcome measures in clinical research on vascular malformations, involving the patients' perspective. In a previous study, a core domain set (CDS) for peripheral vascular malformations was established, i.e., a minimum set of outcome domains that should be measured when evaluating treatment effect in a certain health condition. The CDS consisted of condition-specific core outcome domains, i.e. the domains related to the condition-specific symptoms, appearance and satisfaction with treatment and outcome. However, no measurement instruments were available to measure these condition-specific core outcome domains.

Chapter 6 described a qualitative and subsequent cross-sectional study to develop a PROM for measuring symptoms and appearance in patients with peripheral vascular malformations. Fully based on the internationally developed CDS, a first draft of the PROM was made. In cognitive interviews with 14 patients, the content and comprehensibility of the first draft were extensively reviewed and adjusted accordingly into a second draft. In a subsequent cross-sectional study, the second draft was field-tested, and construct validity was evaluated by testing thirteen predefined hypotheses on known-group differences. Additionally, internal consistency (Cronbach's alpha >0.7) of groups of items was evaluated to form composite scores. Adequate content validity was ensured in the cognitive patient interviews and resulted in a PROM called the OVAMA questionnaire, consisting of six items on general problems, eight items on head and neck symptoms, and nine items on appearance-related aspects. Adequate construct validity could be established, based on ten out of thirteen confirmed hypotheses on known-group differences. In addition, two composite scores could be made according to an adequate Cronbach's alpha for a general symptom score (0.88) and an appearance score (0.85). The development of the OVAMA questionnaire now enables treatment evaluation in vascular malformations from the patients' perspective.

In order to use the OVAMA questionnaire in a longitudinal setting and to assess the effect of treatment, the OVAMA questionnaire needs to be responsive to changes in symptoms and appearance in order to determine whether the disease status has altered since treatment. In **chapter 7**, we aimed to assess the responsiveness of the OVAMA questionnaire in patients with vascular malformations. In a prospective study, responsiveness was evaluated following the criterion approach of testing predefined hypotheses about expected relationships between the OVAMA questionnaire and Global Rating of Change scales, measuring the same constructs. The OVAMA questionnaire was considered responsive if $\geq 75\%$ of the hypotheses were confirmed. Ninety-eight patients were recruited in a vascular anomaly center in the Netherlands, of which 63 patients completed the questionnaires at baseline and follow-up. In total, fifteen constructs of the OVAMA questionnaire were assessed for five hypotheses. Of these 75 hypotheses, 63 (84%) hypotheses were confirmed and thereby providing evidence that the OVAMA questionnaire is responsive to change. In addition to determining a baseline of symptoms and appearance, the OVAMA questionnaire can now be used to evaluate the effect of treatment from the patient's perspective.

The domain category 'satisfaction' determined in the CDS, referring to satisfaction with outcome and treatment was not included in the OVAMA questionnaire since it is only relevant at follow-up. **Chapter 8** reports the development of a PROM to measure satisfaction with treatment outcome in patients with vascular malformations. Furthermore,

here we aimed to investigate relevant measurement properties of the PROM, and to assess preliminary results of satisfaction with treatment outcomes. Fully based on the internationally established CDS, a first draft of the PROM was made, called the OVAMA-Treatment Outcome scales. In cognitive interviews with 14 patients, concept validity was assessed, which led to a second draft. In a cross-sectional study, construct validity of the OVAMA-Treatment Outcome was investigated by testing nine predefined hypotheses about expected relationships with the Global Rating of Changes scales, measuring similar constructs. In univariate analysis using Kruskal-Wallis test, satisfaction with treatment outcome was compared between patients receiving different treatments. Adequate content validity was found in the patient interviews, and resulted in five items referring to satisfaction with treatment outcome and change in various symptoms, and two items referring to tolerability of treatment. In total, 104 patients completed the OVAMA Treatment Outcome and Global Rating of Change scales, and all nine hypotheses on expected relationships with the Global Rating of Change scales were confirmed, hence, construct validity was considered good. Patients treated with surgery were overall the most satisfied about treatment effect. Satisfaction with treatment outcome can now be adequately measured from the patient's perspective, and the OVAMA Treatment Outcome can be used in clinical research to reach homogeneity in outcome reporting. These are crucial steps for evidence-based guidelines for patients with vascular malformations.

Part IV: Defining disease severity in peripheral vascular malformations.

Differences exist among patients with vascular malformations in the experienced symptoms that are present and the subsequent impact on health-related quality of life. Consequently, rationales for seeking treatment also vary among patients, and management should be adjusted to the individual patient. However, limited data were available on the relation between the clinical presentation of vascular malformations and the experienced symptoms, and it was unknown which subgroups of patients were more susceptible to certain symptoms and a decreased health-related quality of life. These are crucial steps in order to find the appropriate treatment for the individual patient.

Chapter 9 aimed to investigate pain in patients with peripheral vascular malformations, and to determine factors associated with an increased risk for pain. Additionally, the impact of pain on the health-related quality of life was explored. In a prospective cross-sectional study including 164 patients, approximately one-half of the patients (52%) reported pain in the past four weeks and 57% of these patients reported pain daily or several times a week. Female sex ($P = .009$), lesions located in the upper extremity ($P < .001$) or lower extremity ($P < .001$), and intramuscular/intraosseous lesions ($P = .004$)

were independently associated with the presence of pain. The following health-related quality of life domains were diminished in patients who experienced pain in comparison with patients who did not: pain interference with daily activities ($P < .001$), physical functioning ($P < .001$), and social participation ($P < .001$) in adults, and pain interference ($P = .001$), mobility ($P = .001$), and anxiety ($P = .020$) in children. In conclusion, pain is a frequently reported complaint in patients with vascular malformations and is present in approximately half of the patients. Patients with lesions located in the upper or lower extremity, intramuscular/intraosseous lesions, and female patients are more likely to experience pain. The presence of pain negatively impacted patients' health-related quality of life. Although vascular malformations are a benign condition and expectative management is frequently applied, our study showed that pain is a serious concern and needs to be actively assessed. Pain is a sign of various etiologies and the pain etiology should be examined in order to properly treat the pain.

In **chapter 10**, a cross-sectional study was performed in 184 patients with peripheral vascular malformations to examine appearance-related concerns and their impact on health-related quality of life. In total, 121 patients (66%) reported that one or more appearance-outcome was severely affected, and the following factors statistically significant associated with more appearance-related concerns: capillary/combined origin, facial localization, subcutaneous tissue involvement, larger lesion size, overgrowth, and diagnosis of a syndrome. In adults, dissatisfaction with appearance and reduced self-esteem due to the vascular malformation correlated with more anxiety and depression symptoms. Reduced self-esteem due to the vascular malformation correlated with less social-participation. In children, bodily-distortion and being stared at were correlated with less peer relationships, possibly due to stigma and bullying, making them feel less accepted by peers. The results of this study highlight the importance of paying attention to patients' perception of their aesthetic appearance. By assessing appearance-related concerns, physicians can offer interventions to potentially improve satisfaction with appearance and monitor for signs of psychosocial impairment. If necessary, they should refer patients to peer support groups or professional psychological support.

Part V: General discussion and future perspectives.

In **chapter 11**, the research results described in this thesis were discussed in the view of contemporary literature, and relevant future perspectives are illustrated. With the realization of this thesis, a more personalized approach to the management of vascular malformations is feasible, while including various aspects of the condition, e.g. genetic bases, clinical characteristics, symptoms, and health-related quality of life. The first steps were taken to incorporate the genotype of vascular malformations in their classification, diagnosis, and management. Additionally, we depict how these changes will continue

to crystallize and eventually result in an ever-increasing role for the genotype in the management of vascular malformations.

The development and quality assessment of the OVAMA questionnaire and the OVAMA Treatment Outcomes scales allow for the assessment of the impact of the disease on the patient and enable precise measurement of the effect of treatment on symptoms. PROMs can be an important and fundamental tool to measure the extensiveness of the disorder as well as the effect of treatment at the individual level because they reflect the self-reported health state of the patient directly. Evaluation of the disease status and treatment with these newly developed measurement instruments facilitates a more personalized approach to the management of vascular malformations. The work presented in this thesis resolves the essential knowledge gaps in the field of vascular malformations and personalized medicine, with the fundamental goal of improving the care for patients with vascular malformations.

NEDERLANDSE SAMENVATTING (DUTCH SUMMARY)

Deel I: Algemene introductie

Vasculaire malformaties zijn complexe aangeboren laesies van het vasculaire of lymfatische systeem bestaande uit verwijde en disfunctionele vaten die meestal een kronkelige structuur hebben. De laesies vertonen een breed klinisch spectrum met heterogeniteit in het aangedane vaattype, anatomische locatie, weefsel betrokkenheid en laesiegrootte. Afhankelijk van deze klinische karakteristieken kunnen vasculaire malformaties een verscheidenheid aan symptomen veroorzaken waaronder functionele problemen, pijn, een aangetast uiterlijk en psychosociale problemen. Deze verschillen tussen patiënten vragen om een geïndividualiseerde benadering van de behandeling.

Dit proefschrift richtte zich op verschillende aspecten van een gepersonaliseerde behandeling van vasculaire malformaties. Recente ontdekkingen hebben aangetoond dat vasculaire malformaties worden veroorzaakt door somatische en kiembaanmutaties in verschillende genen die de celgroei reguleren. Echter, bestonden er nog hiaten in de kennis over hoe deze onderliggende mutaties kunnen leiden tot klinische verschillen tussen patiënten en hoe de onderliggende genetica moet worden geïntegreerd in de behandeling van vasculaire malformaties. Ten tweede, patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs) geven direct de zelf gerapporteerde gezondheidstoestand van de patiënt weer en ze zijn in staat om het effect van behandeling op individueel niveau te meten. Voor vasculaire malformaties bestonden er nog geen gevalideerde PROMs om de ziekte-specifieke kern-uitkomst domeinen (CDS) te evalueren. Tot slot was het onbekend hoe de specifieke laesie karakteristieken leiden tot bepaalde symptomen en hoe dit vervolgens de kwaliteit van leven van de individuele patiënt beïnvloedt. In dit proefschrift werden deze hiaten in de huidige kennis onderzocht en de samengevatte resultaten van de studies die in dit proefschrift zijn opgenomen, worden hieronder gepresenteerd.

Deel II: Vasculaire malformaties en weefsel overgroei aandoeningen: van genotype tot fenotype.

De ontdekking van verschillende onderliggende genetische mutaties laat zien dat vasculaire malformaties nog meer heterogeniteit vertonen dan eerder bekend was op basis van alleen de klinische karakteristieken. Het is echter nog onduidelijk hoe de genetische mutaties zich precies verhouden tot de fenotype kenmerken. Daarnaast zouden de genetische ontdekkingen een prominentere rol moeten gaan spelen bij de classificatie en behandeling van vasculaire malformaties, wat uiteindelijk zal moeten resulteren in een meer gepersonaliseerde behandeling.

In **hoofdstuk 2** werd een systematisch literatuur onderzoek uitgevoerd om een overzicht te geven van de causatieve genetische mutaties bij vasculaire malformaties en om de correlaties tussen de genetische mutaties en klinische fenotype bloot te leggen. Het literatuuronderzoek leverde 5667 studies op, waarvan 69 studies werden geïnccludeerd, waarin moleculaire analyse werd gerapporteerd bij een totaal 4261 patiënten, en in 1686 (40%) patiënten met perifere vasculaire malformaties werd een causatieve genetische mutatie aangetoond. Het onderzoek liet zien dat de onderliggende genetische mutaties bijdragen aan de zeer variabele klinische kenmerken van vasculaire malformaties en er werden genotype-fenotype correlaties gevonden. Daarnaast liet het literatuur onderzoek zien dat sommige gemuteerde genen leiden tot een uniform fenotype, terwijl andere gemuteerde genen tot meer variërende fenotypes leiden. Daarentegen kunnen verschillende gemuteerde genen leiden tot vergelijkbare fenotypes en resulteren in bijna niet van elkaar te onderscheiden vasculaire malformaties. Vasculaire malformaties worden momenteel geïnclassificeerd op basis van klinische en histopathologische kenmerken, maar de bevindingen van dit systematische literatuuronderzoek suggereren een grotere rol voor het genotype in de huidige diagnostiek en classificatie.

Moleculaire diagnostiek zal in toenemende mate worden uitgevoerd om het genotype te integreren in de diagnose, classificatie en behandeling van vasculaire malformaties. Voor het uitvoeren van moleculaire diagnostiek moet er echter een weefselbiopt van de laesie worden afgenomen, wat een lastig proces is. In **hoofdstuk 3** werd een prospectieve case-serie uitgevoerd om een minimaal-invasief alternatief te onderzoeken voor het afnemen van materiaal voor moleculaire analyse. Bloed en lymfevocht werden lokaal afgenomen uit veneuze, lymfatische en gecombineerde malformaties tijdens sclerotherapie behandeling. Uit het afgenomen materiaal werd cel-vrij DNA geïsoleerd en met Next-Generation Sequencing geanalyseerd op vasculaire malformatie-geassocieerde genen. Somatische PIK3CA- en TIE2-mutaties werden gedetecteerd in cel-vrij DNA van patiënten met veneuze (5/14) en lymfatische malformaties (5/8). Bij twee patiënten met gecombineerde malformaties konden geen somatische mutaties worden gedetecteerd. We concludeerden dat cel-vrij DNA verkregen tijdens sclerotherapie behandeling van veneuze en lymfatische malformaties een uitstekend alternatief is voor weefselbiopten om moleculaire analyse uit te voeren. Met name voor diep of moeilijk gelokaliseerde vasculaire malformaties of andere onuitvoerbare weefselbiopten biedt cel-vrij DNA een oplossing. De bevindingen in deze studie zijn een waardevolle bijdrage aan een veld waarin genetica steeds belangrijker wordt en waar het uitvoeren moleculaire diagnostiek onvermijdelijk wordt.

Op dit moment is er beperkt diepgaand inzicht in de pathofysiologie en een gebrek aan preklinische onderzoek benaderingen van capillaire en andere typen vasculaire

malformaties. In **hoofdstuk 4** streefden we ernaar om primaire endotheelcellen van capillaire malformaties met genetische mutaties te isoleren en te laten groeien om deze vervolgens te gebruiken om de endotheelcelfunctie van capillaire malformaties te vergelijken met gezond weefsel. In een prospectieve studie van 17 volwassen patiënten met capillaire malformaties vonden we somatische mutaties in de GNAQ [p.R183Q, p.R183G of p.Q209R] of GNA11 [p.R183C] genen. We ontwikkelden een endotheel-selectief cel-isolatie protocol om primaire endotheelcellen te kweken van huidbiopten van deze patiënten. We laten zien dat cellen afkomstig van patiënten kunnen groeien op kweek, waarbij de endotheel specificiteit wordt behouden zoals wordt aangetoond door Vasculair Endotheel (VE)-cadherine immunokleuring. Daarnaast vonden we dat de angiogene capaciteit van de endotheelcellen van een patiënt met een GNAQ[p.R183G]-mutatie is verhoogd in vergelijking met controle-endotheelcellen van de normale huid. Deze proof-of-principle resultaten laten zien dat primaire cellen geïsoleerd uit capillaire malformaties een zeer waardevol onderzoekmodel kunnen zijn om de rol van endotheliale somatische mutaties in de etiologie van capillaire malformaties te onderzoeken en ook kunnen dienen als hulpmiddel voor het preklinisch testen van geneesmiddelen. Toekomstige grootschaligere studies zijn nodig om te onderzoeken hoe mutaties in de GNAQ en GNA11 genen leiden tot de ontwikkeling van capillaire malformaties en hoe de genetische mutaties zich uiteindelijk verhouden tot klinische kenmerken bij patiënten.

Vasculaire malformaties kunnen gepaard gaan met overgroei van weke delen of bot en recente ontdekkingen toonden aan dat beide aandoeningen een vergelijkbare oorsprong hebben en voortkomen uit mutaties in dezelfde genen. De somatische PIK3CA-mutatie is geïdentificeerd in vasculaire malformaties, weefsel overgroei stoornissen en in syndromen die bestaan uit beide klinische kenmerken, wat resulteerde in de classificatie van alle PIK3CA-gerelateerde aandoeningen binnen het PIK3CA-gerelateerde overgroeispectrum (PROS). In **hoofdstuk 5** beschreven we de lange termijn progressie van de PIK3CA-gerelateerde overgroei stoornis macrodactylie bij vier patiënten. Alle patiënten werden chirurgisch behandeld tijdens hun kindertijd en vertoonden progressie van weefsel overgroei tijdens hun volwassen leven. Daarnaast vertoonden moleculair gediagnosticeerde patiënten somatische PIK3CA-mutaties. Alle patiënten ontwikkelden ernstige secundaire degeneratieve botveranderingen in de door macrodactylie aangestaste ledematen en uiteindelijk leidden de voortdurende weefsel overgroei en degeneratieve botveranderingen tot functionele problemen.

Deel III: Ontwikkeling en kwaliteit validatie van ziekte-specifieke patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten in patiënten met perifere vasculaire malformaties.

Om de behandeling op de individuele patiënt af te stemmen, moet er een uitgangswaarde van de gezondheidsstatus van symptomen en de kwaliteit van leven worden vastgesteld en moeten patiënten de behandeling vanuit hun eigen perspectief kunnen evalueren. PROMs zijn een waardevolle methode om het effect van behandeling op individueel niveau te meten. In 2016 is het OVAMA-project (Outcome measures for VAscular MALformations) gestart om uniforme uitkomstmaten te definiëren in klinisch onderzoek naar vasculaire malformaties, waarin ook het perspectief van de patiënt wordt betrokken. In een eerdere studie werd een set van kern uitkomstdomeinen (CDS) voor perifere vasculaire malformaties bepaald, dit is een minimale set uitkomstdomeinen die gemeten zouden moeten worden bij het evalueren van het effect van een behandeling bij een specifieke aandoening. De CDS voor vasculaire malformaties bestaat uit ziekte-specifieke kern uitkomstdomeinen, welke de ziekte-specifieke symptomen, zorgen over het uiterlijk en tevredenheid met de behandeling en behandeluitkomst omvat. Echter, waren er geen meetinstrumenten beschikbaar om deze ziekte-specifieke kern uitkomstdomeinen te meten.

Hoofdstuk 6 beschrijft een kwalitatieve en aansluitend cross-sectionele studie voor het ontwikkelen van een PROM die symptomen en zorgen over het uiterlijk meet in patiënten met perifere vasculaire malformaties. Volledig gebaseerd op de internationaal ontwikkelde set van kern uitkomstdomeinen (CDS) werd er een eerste concept van de PROM gemaakt. In cognitieve interviews met 14 patiënten werd de inhoud en begrijpelijkheid van de eerste opzet uitgebreid beoordeeld en aangepast tot een tweede opzet. In een daaropvolgende cross-sectionele studie werd de tweede versie in de praktijk getest en werd de constructvaliditeit geëvalueerd door dertien vooraf gedefinieerde hypothesen over verschillen tussen bekende groepen te testen. Daarnaast werd de interne consistentie (Cronbach's $\alpha > 0,7$) van groepen items geëvalueerd om samengestelde scores te vormen. De inhoudsvaliditeit van de PROM bleek adequaat in de cognitieve patiëntinterviews en resulteerde in een PROM genaamd de OVAMA-vragenlijst, bestaande uit zes items over algemene problemen, acht items over hoofd- en nekklachten en negen items over uiterlijke aspecten. Tevens bleek ook de constructvaliditeit adequaat, gebaseerd op tien van de dertien bevestigde hypothesen over bekende-groepsverschillen. Daarnaast konden er twee samengestelde scores worden gemaakt volgens een adequate Cronbach's α voor een algemene symptomen score (0,88) en een uiterlijk score (0,85). De ontwikkeling van de OVAMA vragenlijst maakt het nu mogelijk om de behandeling van vasculaire malformaties te evalueren vanuit het perspectief van de patiënt.

Om de OVAMA vragenlijst in een longitudinale setting te kunnen gebruiken en het effect van behandeling te kunnen beoordelen, moet de OVAMA vragenlijst responsief zijn voor veranderingen in symptomen en uiterlijk om te kunnen bepalen of de ziektestatus is veranderd sinds de behandeling. In **hoofdstuk 7** trachten we de responsiviteit van de OVAMA vragenlijst te beoordelen bij patiënten met vasculaire malformaties. In een prospectieve studie werd de responsiviteit geëvalueerd volgens de criterion methode door het testen van vooraf gedefinieerde hypothesen over verwachte relaties tussen de OVAMA-vragenlijst en de Global Rating of Change scales, die dezelfde constructen meten. De OVAMA-vragenlijst werd als responsief beschouwd als $\geq 75\%$ van de hypothesen werd bevestigd. Achtennegentig patiënten uit een centrum voor vasculaire afwijkingen in Nederland werd benaderd om te participeren in de studie, waarvan 63 patiënten de vragenlijsten invulden tijdens de nulmeting en de follow-up. In totaal werden vijftien constructen van de OVAMA-vragenlijst beoordeeld voor vijf hypothesen. Van deze 75 hypothesen werden 63 (84%) hypothesen bevestigd, waarmee werd aangetoond dat de OVAMA-vragenlijst responsief is voor verandering. Naast het bepalen van een uitgangswaarde van symptomen en uiterlijk, kan de OVAMA-vragenlijst nu worden gebruikt om het effect van de behandeling vanuit het perspectief van de patiënt te evalueren.

De domeincategorie 'tevredenheid' uit de CDS, die verwijst naar tevredenheid met de behandelingsuitkomst en de behandeling op zichzelf, werd niet geïncludeerd in de OVAMA-vragenlijst omdat deze alleen relevant is bij follow-up. **Hoofdstuk 8** rapporteert de ontwikkeling van een PROM om de tevredenheid met de uitkomst van behandeling en tevredenheid met de behandeling te meten bij patiënten met vasculaire malformaties. Tevens hadden we hier als doel om relevante meeteigenschappen van de PROM te onderzoeken en om preliminaire resultaten van tevredenheid met behandeluitkomsten te evalueren. Volledig gebaseerd op de internationaal gevestigde CDS werd een eerste concept van de PROM gemaakt, genaamd de OVAMA-Treatment Outcome scales. In cognitieve interviews met 14 patiënten werd de inhoudsvaliditeit beoordeeld, wat leidde tot een tweede concept. In een cross-sectionele studie werd de constructvaliditeit van de OVAMA-Treatment Outcome onderzocht door negen vooraf gedefinieerde hypothesen te testen over verwachte relaties met de Global Rating of Changes scales, die vergelijkbare constructen meten. In univariate analyse met behulp van de Kruskal-Wallis test werd de tevredenheid met het resultaat van de behandeling vergeleken tussen patiënten die verschillende behandelingen hadden ondergaan. Er werd voldoende inhoudsvaliditeit gevonden in de patiënten interviews, en dit resulteerde in vijf items die betrekking hadden op tevredenheid met de uitkomst van de behandeling en verandering in verschillende symptomen, en twee items die verwezen naar de verdraagzaamheid van de behandeling. In totaal vulden 104 patiënten de OVAMA-Treatment Outcome scales en de Global Rating of Change scales in, en alle negen hypothesen over

verwachte relaties met de Global Rating of Change scales werden bevestigd, waarmee de constructvaliditeit adequaat bleek te zijn. Patiënten die chirurgisch werden behandeld waren over het algemeen het meest tevreden over het effect van de behandeling. Tevredenheid met de behandeluitkomst kan nu adequaat worden gemeten vanuit het perspectief van de patiënt en de OVAMA Treatment Outcome scales kunnen worden gebruikt in klinisch onderzoek om uniformiteit te bereiken in de rapportage van behandeluitkomsten. Dit zijn cruciale stappen voor evidence-based richtlijnen voor patiënten met vasculaire malformaties.

Deel IV: Het definiëren van de ernst van de ziekte bij perifere vasculaire malformaties.

Er bestaan grote verschillen tussen patiënten met vasculaire malformaties in de symptomen die aanwezig zijn en de daaropvolgende impact op de kwaliteit van leven. Vervolgens verschillen ook de redenen om behandeling te zoeken tussen patiënten en zou de behandeling moeten worden aangepast op de individuele patiënt. Er waren echter beperkte gegevens beschikbaar over de relatie tussen de klinische presentatie van vasculaire malformaties en de ervaren symptomen, en het was onbekend welke subgroepen van patiënten gevoeliger waren voor het ontwikkelen van bepaalde symptomen en een verminderde kwaliteit van leven. Dit zijn cruciale stappen om de juiste behandeling voor de individuele patiënt te vinden.

Hoofdstuk 9 was gericht op het onderzoeken van pijn bij patiënten met perifere vasculaire malformaties en het bepalen van factoren die samenhangen met een verhoogd risico op pijn. Daarnaast werd de impact van pijn op de kwaliteit van leven onderzocht. In een prospectief cross-sectioneel onderzoek met 164 patiënten rapporteerde ongeveer de helft van de patiënten (52%) pijn in de afgelopen vier weken en 57% van deze patiënten meldde dagelijks of meerdere keren per week pijn. Het vrouwelijk geslacht ($P = .009$), laesies in de bovenste extremiteit ($P < .001$) of onderste extremiteit ($P < .001$), en intramusculaire/intraosseuze laesies ($P = .004$) waren onafhankelijk geassocieerd met de aanwezigheid van pijn. De volgende domeinen van kwaliteit van leven waren verminderd bij patiënten die pijnklachten hadden in vergelijking met patiënten die geen pijnklachten hadden: pijn interferentie met dagelijkse activiteiten ($P < .001$), lichamelijk functioneren ($P < .001$), en sociale participatie ($P < .001$) bij volwassenen, en pijn interferentie ($P = .001$), mobiliteit ($P = .001$), en angst ($P = .020$) bij kinderen. Concluderend, pijn is een frequent gerapporteerde klacht bij patiënten met vasculaire malformaties en is aanwezig bij ongeveer de helft van de patiënten. Patiënten met laesies in de bovenste of onderste extremiteit, intramusculaire/intraosseuze laesies en vrouwelijke patiënten ervaren vaker pijn. De aanwezigheid van pijn had een negatieve invloed op de kwaliteit van leven van patiënten. Hoewel vasculaire malformaties een goedaardige aandoening

zijn en er vaak een expectatief beleid wordt gevolgd, toonde onze studie aan dat pijn een serieus probleem is en actief zou moet worden beoordeeld door de clinicus. Pijn is een teken van verschillende etiologieën en de etiologie van de pijn moet worden onderzocht om de pijn op de juiste manier te behandelen.

In **hoofdstuk 10** werd een cross-sectionele studie uitgevoerd bij 184 patiënten met perifere vasculaire malformaties om de zorgen over het uiterlijk en de impact op de kwaliteit van leven te onderzoeken. In totaal rapporteerden 121 patiënten (66%) dat één of meer uiterlijke kenmerken ernstig was aangetast, en de volgende factoren waren statistisch significant geassocieerd met meer uiterlijke kenmerken: capillaire/gecombineerde oorsprong, lokalisatie in het gelaat, betrokkenheid van subcutaan weefsel, grotere laesie, overgroei van weke delen of bot en de diagnose van een geassocieerd syndroom. Bij volwassenen hielden ontevredenheid over het uiterlijk en een verminderd zelfvertrouwen als gevolg van het uiterlijk van de vasculaire malformatie verband met meer angst- en depressiesymptomen. Tevens correleerde een verminderd zelfvertrouwen als gevolg van de vasculaire malformatie met minder sociale participatie. Bij kinderen waren lichamelijke vervorming en worden aangestaard gecorreleerd met minder relaties met leeftijdsgenoten, mogelijk als gevolg van stigmatisering en pesten, waardoor ze zich minder geaccepteerd voelden door leeftijdsgenoten. De resultaten van dit onderzoek benadrukken het belang van aandacht voor de perceptie van het esthetische uiterlijk van patiënten. Door de zorgen over het uiterlijk te beoordelen, kunnen artsen interventies aanbieden om de tevredenheid met het uiterlijk mogelijk te verbeteren en controleren op tekenen van psychosociale achteruitgang. Indien nodig moeten ze patiënten doorverwijzen naar lotgenotengroepen of professionele psychologische ondersteuning.

Deel V: Algemene discussie en toekomstperspectieven.

In **hoofdstuk 11** werden de onderzoeksresultaten die zijn beschreven in dit proefschrift besproken in het licht van de hedendaagse literatuur en werden relevante toekomstperspectieven geïllustreerd. Met de realisatie van dit proefschrift is een meer gepersonaliseerde benadering van de behandeling van vasculaire malformaties haalbaar, waarbij verschillende aspecten van de aandoening worden meegenomen, zoals de genetische basis, klinische kenmerken, symptomen en de kwaliteit van leven. De eerste stappen werden gezet om het genotype van vasculaire malformaties te integreren in de classificatie, diagnose en behandeling van vasculaire malformaties. Daarnaast laten we zien hoe deze veranderingen zich verder zullen uitkristalliseren en uiteindelijk zullen resulteren in een steeds grotere rol voor het genotype in de behandeling van vasculaire malformaties.

De ontwikkeling en kwaliteitsvalidatie van de OVAMA-vragenlijst en de OVAMA-Treatment Outcome scales maken het mogelijk om de impact van de ziekte op de patiënt te beoordelen en het effect van de behandeling op de symptomen nauwkeurig te meten. PROMs kunnen een belangrijk en fundamenteel instrument zijn om de ziektelast van de aandoening en het effect van de behandeling op individueel niveau te meten, omdat ze de zelf gerapporteerde gezondheidstoestand van de patiënt rechtstreeks weerspiegelen. Evaluatie van de ziektestatus en behandeling met deze nieuw ontwikkelde meetinstrumenten vergemakkelijkt een meer gepersonaliseerde aanpak van de behandeling van vasculaire malformaties. Het in dit proefschrift gepresenteerde werk lost essentiële kennislacunes op het gebied van vasculaire malformaties en gepersonaliseerde geneeskunde op, met als fundamenteel doel het verbeteren van de zorg voor patiënten met vasculaire malformaties.