

Informatie voor de
huisarts over

de ziekte van Rendu Osler Weber



VSOP



De Hart & Vaatgroep
VAN EN VOOR MENSEN MET EEN HART- OF VAATZIEKTE

nhg
nederlands huisartsen
genootschap

Algemene aandachtspunten bij de begeleiding van patiënten met zeldzame ziekten

Afhankelijk van het ziektebeeld kunnen bepaalde aandachtspunten in het overzicht *niet of minder* van toepassing zijn. Verschillende van de hieronder genoemde aandachtspunten zijn vanzelfsprekend, maar voor de volledigheid opgenomen. Het overzicht is voortgekomen uit meningsvormend onderzoek naar de taakopvatting van huisartsen op het gebied van neuromusculaire ziekten* en geschikt gemaakt voor zeldzame ziekten in het algemeen.

Na het stellen van de diagnose

- De patiënt op korte termijn actief benaderen zodra de specialistische diagnose bekend is.
- Zonodig navragen hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt en/of de ouders is ervaren; nagaan of iets in die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie negatief beïnvloed heeft.
- Toetsen in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
- Navragen welke afspraken met de patiënt en/of de ouders gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreken met de patiënt en/of de ouders wat van de huisarts verwacht kan worden aan behandeling en begeleiding.

Gedurende de ziekte

- Afspreken met betrokken behandelaars wie hoofdbehandelaar is en het beloop van de ziekte bewaakt.
- Beleid afspreken en blijven afstemmen met hoofdbehandelaar (en overige specialisten).
- Eerste aanspreekpunt zijn voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Zelf behandelen/begeleiden/verwijzen bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziektegebonden risico's, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Kennis hebben van de effecten van de ziekte op gewone aandoeningen zoals longontsteking, blaasontsteking, griep(vaccinatie).
- Bewust zijn van extra ziektegebonden risico's en de patiënt en de betrokkenen daarop attenderen.
- Doorverwijzen naar de juiste hulpverleners bij complicaties.
- Alert zijn op fysieke of emotionele uitputting van de naaste omgeving bij (zwaarder wordende) mantelzorgtaken.
- Signaleren van en anticiperen op niet-medische vragen en problemen ten gevolge van diagnose en ziekte.
- Ondersteunen bij praktische en psychosociale hulpvragen (aanpassingen, voorzieningen).
- Anticiperen op vragen rondom het levenseinde.

Rondom het levenseinde

- Bewust zijn van en de patiënt en de betrokkenen attenderen op extra ziektegebonden risico's in deze fase.
- Wensen rond levenseinde tijdig bespreken en alert zijn op mogelijke (latere) veranderingen hierin.
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte in deze fase met zich meebrengt.
- Beleid afspreken voor crisissituaties.
- Zonodig inschakelen van thuiszorg.
- Anticiperen op een eventuele opname in een ziekenhuis, verpleeghuis of hospice, mochten de omstandigheden in de overlijdensfase dit noodzakelijk maken.
- Verlenen van palliatieve zorg/ stervensbegeleiding.
- Verlenen van nazorg aan nabestaanden.

* *Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk' 2006 E.C. Eijssens.*

De ziekte van Rendu Osler Weber

De ziekte van Rendu Osler Weber (ROW), oftewel hereditaire haemorrhagische teleangiëctasieën (HHT), is een autosomale, dominant-erfelijke ziekte van de bloedvaten. De ziekte komt meestal op de kinderleeftijd tot uiting. Het eerste symptoom is vaak een spontane, recidiverende bloedneus (epistaxis).

De genetische afwijking is in alle bloedvaten aanwezig, maar leidt in bepaalde voorkeursgebieden tot symptomatische vaatafwijkingen onder invloed van uitwendige en inwendige factoren. De typische vaatafwijkingen worden gekenmerkt door het ontbreken van de haarvaten en het bestaan van kleine (teleangiëctasieën) of grotere arterioveneuze malformaties (AVM's).

Teleangiëctasieën komen vooral voor op de huid van gezicht en handen, op het slijmvlies van mond en neus en in de tractus digestivus. De grotere AVM's worden vooral gezien in de lever, de longen en de hersenen. Deze AVM's zijn vaak asymptomatisch, maar kunnen tot belangrijke complicaties leiden. Presymptomatische screening van familieleden wordt daarom aanbevolen.

De vaatafwijkingen nemen vaak in aantal en grootte toe met het ouder worden.

Er bestaat momenteel geen causale – genetische – therapie. De behandeling van AVM's in longen of hersenen is goed mogelijk met de moderne chirurgische en radiologische interventietechnieken. De behandeling van de meest voorkomende klacht, epistaxis, is vaak teleurstellend.

ENKELE FEITEN

Vóórkomen

- **Historie** ROW werd voor het eerst beschreven door de Franse arts Henri Rendu in 1896. Nederlands stamboomonderzoek laat zien dat ROW al enkele eeuwen eerder in Nederland voorkwam.
- **Prevalentie** De prevalentie wordt geschat op 1/5000 inwoners, d.w.z. '0,5 patiënt' per huisartsen-normpraktijk (2500 patiënten). Door het familiale aspect zullen er soms meerdere patiënten per praktijk zijn. De hoogste bekende prevalentie is op Curaçao en Bonaire: 1/1300 inwoners.
- **Incidentie** ROW wordt jaarlijks bij ongeveer 100 nieuwe patiënten in Nederland vastgesteld.
- **Geslachtverdeling** ROW komt even vaak bij mannen als bij vrouwen voor.
- **Etniciteit** ROW is bij vrijwel alle rassen en volken beschreven.
- **Geografische verspreiding** ROW komt in een aantal vormen voor. Deze vormen komen later ter sprake. In Noordelijk Europa, waaronder Nederland, komt ROW-1 vaker voor dan ROW-2. In Zuidelijk Europa is de verhouding omgekeerd. Met de Hugenoten zijn er enkele zuidelijke families met ROW-2 vooral in Zeeland, Noord-Brabant en Limburg terecht gekomen. We vinden in deze provincies relatief veel ROW-2.

Erfelijkheid en etiologie

- **Genetische factoren** Bij 94% van de mensen met ROW is er sprake van een mutatie van het gen voor het eiwit endoglin of activin receptorlike kinase-1. ROW-1 wordt veroorzaakt door mutaties van het gen voor endoglin op chromosoom 9 en ROW-2 door mutaties van het gen voor activin receptorlike kinase-1 op chromosoom 12. Endoglin en activin receptorlike kinase-1 zijn beide receptoren die een belangrijke rol spelen bij de proliferatie en differentiatie van endotheelcellen en gladde spiercellen. Door ontregeling van dit proces ontstaan de vaatafwijkingen. Het uiteindelijke fenotype wordt mogelijk mede bepaald door andere genetische factoren, omdat binnen één familie met dezelfde mutatie zeer verschillende fenotypen voorkomen. Er zijn heden 78 verschillende mutaties van endoglin en 58 mutaties van activin receptorlike kinase-1 in Nederland bekend, verspreid over 150 families. Dergelijke mutaties zijn meestal familie-specifiek. ROW is dominant erfelijk. Als één van de ouders de ziekte heeft, heeft elk kind 50% kans om ook ROW te krijgen. Homozygote dragers zijn niet levensvatbaar.
- **Endogene factoren** Waarschijnlijk spelen ook endogene factoren een rol, zoals oestrogenen. Enerzijds komen lever- en long- AVM's significant vaker voor bij vrouwen. Anderzijds hebben supplementaire oestrogenen vaak een gunstige invloed op de bloedingen.

- **Exogene factoren** Ook exogene factoren bepalen het fenotype. Men denkt dat de in aanleg kwetsbare bloedvaten bij ROW een onvoldoende herstelvermogen hebben bij beschadiging. Dergelijke beschadigingen kunnen zijn: zonlicht (huid), temperatuursverschillen en verkoudheden (neus), kauwen (mond) en wellicht longontsteking (long) en commotio cerebri (hersenen).

Varianten

- **ROW-1** ROW-1 is een ernstiger vorm dan ROW-2. De bloedneuzen beginnen eerder en AVM's van de longen (48 vs. 5%) en van de hersenen (15 vs. 1%) komen vaker voor.
- **ROW-2** Lever-AVM's worden vaker gevonden bij ROW-2 dan bij ROW-1 (41 vs. 9%). Ook is ROW-2 soms geassocieerd met primaire pulmonale hypertensie.
- **ROW-3** ROW-3, waarvan het genetisch defect nog niet is vastgesteld, lijkt qua presentatie op ROW-1.
- ROW-1 en ROW-2 vormen 94% van de totale groep. ROW-3 is zeldzaam.
- De combinatie van ROW met juveniele polyposis coli, veroorzaakt door een mutatie van SMAD 4 (ook bekend als MADH-4) op chromosoom 18, is in Nederland zeer zeldzaam. Het komt o.a. in Suriname en België voor. Herkenning van deze combinatie is echter belangrijk, omdat hier een vroegtijdige colectomie dient te worden overwogen.

Beloop

- Bij de geboorte zijn er meestal geen verschijnselen van de ziekte.
- De bloedneuzen presenteren zich gewoonlijk voor de puberteit, wat eerder bij ROW-1 dan bij ROW-2. Deze zijn meestal progressief.
- De teleangiëctasieën van de huid en de mucosa van neus en mond worden enkele jaren later zichtbaar en zijn progressief.
- Pulmonale AVM's (PAVM) worden vooral na de puberteit gezien en vaker bij vrouwen dan bij mannen. Deze PAVM's kunnen in grootte toenemen in de zwangerschap en bij het ouder worden.

- Cerebrale AVM's (CAVM) worden op alle leeftijden gezien.
- Hepatische AVM's (HAVM) worden vooral op volwassen leeftijd gediagnosticeerd.
- Symptomatische teleangiëctasieën en AVM's van het maagdarm kanaal komen vooral na het 50^e levensjaar voor.

Diagnose

- De klinische diagnose berust op de zgn. Curaçao criteria:
 1. Eerstegraads familielid met ROW
 2. Spontane, recidiverende epistaxis
 3. Typische teleangiëctasieën op de typische plaatsen: op de huid van handen en gelaat en op de mucosa van mond en neus (zie bijlage 2)
 4. Viscerale AVM's (zie bijlage 2).
 De diagnose is klinisch zeker, wanneer drie van deze vier criteria aanwezig zijn. Het moment van optreden van symptomen is afhankelijk van de leeftijd. ROW kan daarom op jong volwassen leeftijd op klinische gronden nooit volledig worden uitgesloten. Dit laatste speelt vooral een rol bij kinderen en bij ROW-2.
- De genetische diagnose berust op het aantonen van een oorzakelijke mutatie. Dit is in Nederland mogelijk bij 95% van de patiënten. Slechts bij 5% van de patiënten met klinisch ROW kon tot op heden geen mutatie worden gevonden. Binnen een familie met ROW zal bij een klinisch verdacht familielid alleen naar de familiemutatie worden gezocht. Een 'de novo' mutatie is zeer ongewoon (< 1%).
- Het is van belang dat bij een patiënt met klinisch ROW ook de genetische achtergrond bekend is. Immers, de prevalentie van AVM's van long, lever en hersenen verschilt significant tussen ROW-1 en ROW-2. Het type ROW bepaalt mede de uitgebreidheid van de screening.
- Capillairscopie is een onderzoek, waarbij met een microscoop met opvallend licht de haarvaten in de nagelriem zichtbaar worden gemaakt. Het onderzoek laat bij ROW-patiënten in 87% afwijkende haarvaten zien. Dit is vooral van belang voor de diagnosestelling, wanneer elders geen teleangiëctasieën worden waargenomen.

SYMPTOMEN

- **Epistaxis** Spontane, recidiverende epistaxis is gewoonlijk het eerste symptoom van ROW en komt uiteindelijk voor bij 95% van de patiënten. Epistaxis komt echter vaak voor op de kinderleeftijd en is op zich onvoldoende voor de diagnose bij een kind uit een ROW-familie. De bloedneuzen kunnen zeer hinderlijk zijn en/of lang aanhouden. Het bloedverlies kan zowel qua duur als qua hoeveelheid tussen patiënten maar ook per bloeding sterk verschillen. Ze kunnen leiden tot bloedarmoede (waarvoor soms bloedtransfusie nodig is), arbeidsongeschiktheid

en sociale vereenzaming. In acute situaties kan het bloedverlies zo hevig zijn dat de patiënt in korte tijd collabeert of in shock raakt.

- **Teleangiëctasieën van de huid** De teleangiëctasieën ontstaan meestal voor de puberteit en nemen in aantal toe met het ouder worden. Op de volwassen leeftijd heeft vrijwel elke ROW-patiënt deze afwijkingen. Ze worden vooral gezien in het gelaat en op de handen. Ze kunnen tot cosmetische bezwaren leiden. Bloedingen zijn ongewoon.

- **Symptomen pulmonale AVM's** Pulmonale AVM's (PAVM) zijn in 95% het gevolg van ROW. Een PAVM wordt vaak bij toeval of bij screening gevonden. Meestal zijn de klachten bij een PAVM niet aan de longen gerelateerd.
 - **Hypoxaemie** Omdat de patiënt aan de hypoxaemie gewend is geraakt, ontbreken vaak klachten van kortademigheid. De lichte of ernstige hypoxaemie is het gevolg van een zgn. recht-links shunt die ontstaat door het ter plaatse ontbreken van de longcapillairen.
 - **Bloedingen** Haemoptoë kan optreden wanneer de dunne wand van een PAVM in zeldzame gevallen barst. Een bloeding van een PAVM kan leiden tot een gevaarlijke haematothorax. Haemoptoë is overigens meestal het gevolg van teleangiëctasieën in de bronchiaalboom of van aspiratie van bloed uit de neus-/keelholte.
 - **CVA** Niet zelden is een TIA, herseninfarct of hersenabces het eerste symptoom van een PAVM. Herseninfarcten worden gevonden bij 51% van de patiënten met onbehandelde PAVM. De PAVM vormt namelijk een gat in het capillaire filter van de long, waardoor paradoxale - en al dan niet septische - embolieën in de systemische circulatie terecht kunnen komen.
 - **Migraine** Ook migraine met aura komt vaker voor bij patiënten met een PAVM. Vermoedelijk is passage van vaso-actieve stoffen of micro-embolieën door de PAVM hiervan de oorzaak. Migraine bij ROW patiënten kan wijzen op een PAVM of, wanneer migraine weer optreedt na embolisatie, op een recidief van het PAVM.
- **Symptomen cerebrale AVM's** Cerebrale AVM's (CAVM) kunnen bestaan uit grote arterioveneuze fistels, kleine AVM's of teleangiëctasieën. De grote fistels komen voornamelijk op de kinderleeftijd voor en zijn symptomatisch: epilepsie, hoofdpijn, vergrote schedel, bloeding. De kleinere AVM's en teleangiëctasieën worden meestal bij toeval of bij screening gevonden. De bloedingskans wordt geschat op < 2% per jaar.
- **Symptomen hepatische AVM's** Hepatische AVM's (HAVM) komen relatief vaak voor, vooral bij ROW-2 en bij vrouwen. Deze leiden slechts in 8% van de gevallen tot symptomen. HAVM's kunnen zeer groot zijn: soms stroomt meer dan 50% van het bloedvolume door de HAVM. Het hartminuutvolume neemt toe, terwijl er (m.n. postprandiaal) minder bloed voor de darmcirculatie beschikbaar is. Hierdoor kan er postprandiale buikpijn ontstaan. Het klachtenpatroon is verder afhankelijk van de betrokken bloedvaten: a. hepatica, v. porta, v. hepatica. Symptomen kunnen zijn: oesophagus-bloedingen en ascites bij portale hypertensie, kortademigheid en rechts-decompensatie bij pulmonale hypertensie en icterus en jeuk bij biliaire ischaemie.
- **Folliculaire nodulaire hyperplasie** Dit komt voor bij 2,9 % van de ROW patiënten. Dit is 100 maal vaker dan normaal. Meestal zijn er geen symptomen en betreft het een toevalsbevinding, waarbij differentiaal diagnostisch wordt gedacht aan een hepatocellulair carcinoom.
- **Symptomen gastro-intestinale AVM's** De exacte prevalentie is niet bekend. Symptomatische ROW van het maagdarm kanaal komt vooral boven de leeftijd van 50 jaar voor. Het enige verschijnsel is een anemie die niet in verhouding staat tot het bloedverlies uit de neus. Melaena komt zelden voor.
- **Symptomen overige orgaanlokalisaties** Het genetische defect is in alle bloedvaten aanwezig en daarom kunnen ook andere organen (nier, blaas, vagina, coronaire vaten, myocard, parathyroid, skelet en myelum) zijn aangedaan.
 - De AVM van het myelum (spinale AVM) is belangrijk omdat het tot een dwarslaesie kan leiden. Dit is zeldzaam (1-2%) en komt meestal op de kinderleeftijd tot uiting.
 - Vaatafwijkingen van de conjunctivae komen relatief vaak voor: bij 28% van de patiënten. Dit kan leiden tot bloederige tranen.
 - Sommige vrouwen rapporteren overvloedige bloedingen bij menstruaties en heftige nabloedingen na bevallingen. Het is niet bekend of dit het gevolg is van ROW.

BELEID

Algemeen

- **Multidisciplinaire behandeling** Er is tot op heden geen causale behandeling beschikbaar. De behandeling is symptomatisch en specialistisch. Specialisten die betrokken zijn bij de behandeling van ROW zijn vooral de longarts, de KNO-arts, de gastro-enteroloog, de dermatoloog en de neuroloog. Deze specialisten dienen ervaring te hebben met ROW en behandeling in een ROW-centrum verdient daarom de voorkeur (zie Consultatie en verwijzing).
- **Vervolgonderzoek** Na het vaststellen van de diagnose in een ROW centrum zijn ook vervolgspraken aldaar gewenst. Volwassen patiënten met alleen afwijkingen van de huid en slijmvliezen worden eens per vijf jaar opnieuw onderzocht (juist ook met betrekking tot de andere orgaanlokalisaties). Volwassenen met een lokalisatie in longen, hersenen, maag, darmen of lever worden éénmaal per jaar gecontroleerd.

Kinderen zonder symptomen (waarbij ROW niet is uitgesloten door DNA onderzoek) moeten nog eens worden onderzocht na de puberteit en rond het 18e levensjaar. Kinderen met een lokalisatie in de long komen jaarlijks op controle en kinderen met de ziekte, maar zonder longlokalisatie, eens per vijf jaar.

Behandeling symptomen

• **Epistaxis: Profylactische maatregelen**

Voorzorgsmaatregelen zijn het voorzichtig snuiten, vermijden van peuteren, behandeling van een eventuele allergie en het bevochtigen van de neus met vette zalven, fysiologisch zout of Sofradex oordruppels (!). Bloedneuzen kunnen toenemen bij hypertensie. Adequate behandeling van de bloeddruk is van belang.

- **Acute Epistaxis** De bloedneuzen kunnen soms lang duren en een ernstige mate van bloedverlies geven. In de thuissituatie is de behandeling het dichtdrukken van de neusvleugels, maar dit helpt alleen als het bloedend vat voor in de neus zit. In andere gevallen moet druk van binnenuit worden toegepast door het inbrengen van vochtig of vet materiaal zoals natte watten of een neustampon. Bij een ernstige of een persisterende bloeding is hulp van de (in ROW gespecialiseerde) KNO-arts nodig. Afhankelijk van de gemaakte afspraken zal de patiënt meestal direct contact opnemen met de hoofdbehandelaar. Wanneer de huisarts in voorkomende spoedsituaties is geconsulteerd, is het aangewezen vitale functies te controleren, zo mogelijk bloedingstelpende maatregelen (neustampon) te treffen en zonodig een spoedtransport te organiseren.
- **Specialistische behandeling epistaxis** Soms is specialistische behandeling door een KNO-arts (bij voorkeur met ruime ervaring in ROW) aangewezen. Helaas is de behandeling van epistaxis vaak teleurstellend. Lasercoagulatie en in ernstiger gevallen huidplastiek bieden vaak slechts tijdelijk soelaas. In noodsituaties is embolisatie van de toevoerende slagaders door een ervaren interventieradioloog aangewezen. Andere medicamenteuze behandelopties van de KNO arts zijn:
 - oestrogenen in de vorm van de anticonceptiepil. Deze hebben bij vrouwen soms een verrassend gunstig effect zonder dat het therapeutische mechanisme bekend is.
 - acetylcysteïne, 3 dd 600 mg. Dit liet in een niet gerandomiseerde studie een goed effect zien op de ernst en de frequentie van de bloedneuzen. Het mechanisme berust vermoedelijk op het wegvangen van zuurstofradicalen.
 - thalidomide (Softenon), 1 dd 100 mg. Dit deed bij een kleine groep ernstige patiënten de transfusie behoefte afnemen. Het mechanisme lijkt versteviging van de vaatwand te zijn. Dit middel is experimenteel.
- **Anemie** Zowel recidiverende epistaxis als chronisch bloedverlies in het maagdarm kanaal kunnen tot een anemie leiden. IJzersuppletie en jaarlijkse controle van het

Hb door de behandelend specialist of de huisarts is dan aangewezen. De huisarts en de specialist kunnen hierover concrete afspraken maken. De controlefrequentie kan, afhankelijk van de ernst van de anemie en de gemaakte afspraken, afwijken.

- **Teleangiëctasieën van de huid** Behandeling van teleangiëctasieën door de dermatoloog met coagulatie of laserstralen is gewoonlijk effectief, maar soms kan een plastische correctie nodig zijn.
- **Pulmonale AVM's** PAVM's komen vanwege de grote kans op complicaties bijna altijd voor behandeling in aanmerking. Deze behandeling bestaat tegenwoordig uit embolisatie van het toevoerende bloedvat. Dit leidt tot verschrompeling van de PAVM. De behandeling vindt onder plaatselijke verdoving plaats en de resultaten zijn in handen van een ervaren interventieradioloog goed. Indien een PAVM bestaat of niet is uitgesloten, dan is antibiotische profylaxe volgens de richtlijnen van de Nederlandse Hartstichting geïndiceerd bij niet-steriele ingrepen. De antibiotische profylaxe dient ter voorkoming van abscessen die kunnen ontstaan door systemische verspreiding (richtlijn: zie Consultatie en verwijzing).
- **Cerebrale AVM's** De noodzaak tot behandeling van de CAVM is afhankelijk van de symptomen en de angio-architectuur. De behandeling kan bestaan uit embolisatie, radiochirurgie of een operatie en moet plaatsvinden in een gespecialiseerd centrum.
- **Hepatische AVM's** De behandeling door de gastro-enteroloog is waar mogelijk symptomatisch. Levertransplantatie is echter soms aangewezen. Embolisatie van HAVM's staat nog in de kinderschoenen. Recent heeft Bevacizumab (Avonlin), een antilichaam tegen "vascular endothelial growth factor (VEGF)", in enkele case-reports tot een belangrijke verbetering van de klachten geleid.
- **Folliculaire nodulaire hyperplasie van de lever** Een leverbiopsie (ter uitsluiting van een hepatocellulair carcinoom) wordt i.v.m. de kans op bloedingen i.h.a. ontraden.
- **Gastro-intestinale AVM's** Bij (anemie door) bloedingen moet een ulcus of een tumor worden uitgesloten. De behandeling van het AVM door de gastro-enteroloog bestaat uit coagulatie via de endoscoop. De resultaten hiervan zijn teleurstellend omdat het vaak gaat om tientallen afwijkingen tot diep in de dunne darm. Oestrogeen-suppletie en mogelijk thalidomide kunnen tot vermindering van het bloedverlies leiden.
- **Overige orgaanlokalisaties** Hiervoor is altijd specialistische diagnostiek, behandeling en controle noodzakelijk, bij voorkeur in een ROW-centrum.
- **Migraine** De migraineklachten gerelateerd aan het PAVM verdwijnen meestal na embolisatie van het PAVM. De medicamenteuze behandeling van de klachten van migraine kan door de huisarts worden gedaan (NHG-Standaard Hoofdpijn).

ERFELIJKHEID, SCREENING, ZWANGERSCHAP EN BEVALLING

- **Screening** Kinderen, broers en zusters van de patiënt hebben een kans van 50% om de ziekte te hebben. Screening van eerstegraads familieleden op de aanwezigheid van de ziekte en vooral op PAVM's wordt aanbevolen, bij voorkeur vóór een eventuele zwangerschap.
- **Prenatale diagnostiek** Prenatale diagnostiek d.m.v. een vruchtwaterpunctie of een vlokkentest is mogelijk.
- **Pre-implantatie genetische diagnostiek.** Wanneer wordt overwogen om na pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) zwanger te raken kan worden verwezen naar de klinisch geneticus voor een voorlichtings-/ adviesgesprek (zie Consultatie en verwijzing). Met een IVF procedure worden embryo's verkregen. Voor terugplaatsing van de embryo's worden enkele cellen van een embryo afgenomen en onderzocht op de bekende mutaties (PGD onderzoek). Een of twee niet-aangedane embryo's worden in de baarmoeder teruggeplaatst.
- **Zwangerschapsbegeleiding** Meestal leidt een zwangerschap bij een ROW patiënte niet tot problemen. Overleg met de ROW specialist over de individuele situatie is noodzakelijk. Afhankelijk hiervan kan de zwangerschapsbegeleiding in principe plaatsvinden door de verloskundige. De indicaties voor de gynaecologische begeleiding liggen niet vast, maar zijn gerelateerd aan de aanwezigheid van grotere AVM's (PAVM/CAVM). Tijdens de zwangerschap bestaat er een licht vergrote kans op groei en bloeding van eventuele PAVM's. Controle door de longarts in het tweede en derde trimester wordt daarom aanbevolen. Overigens is embolisatie van PAVM's in de zwangerschap goed mogelijk.
- **Bevalling** Een bevalling in het ziekenhuis (bijvoorbeeld poliklinisch) heeft de voorkeur o.a. vanwege de kans op neusbloedingen tijdens het persen. Ook de oxygenatie van de baby kan (i.v.m. een eventueel PAVM) worden gecontroleerd. Epiduraal anesthesie is mogelijk mits men alert is op een AVM van het ruggenmerg. Bij een CAVM is meestal epiduraal anesthesie met een verkorte uitdrijvingsperiode (vacuümextractie) aangewezen.

AANDACHTSPUNTEN

- **Kennis** ROW-patiënten zijn via familieleden en voorlichting vaak goed geïnformeerd over hun ziekte. Patiënten stellen het op prijs indien hiermee in gesprekken en met betrekking tot hun wensen rekening gehouden wordt.
- **Verwijzing** Verwijzing voor diagnostiek of voor vermoedelijk aan ROW gerelateerde klachten dient bij voorkeur te geschieden naar een ROW-centrum. Naar zorgverleners buiten het ROW-centrum altijd schriftelijke informatie over ROW meesturen. Andere zorgverleners kunnen in het beleid dan zonnodig anticiperen. Voorbeeld voor anesthesiologen: orale intubatie heeft de voorkeur boven nasale intubatie.
- **Leeftijdsafhankelijke penetrantie** Het optreden van de symptomen is van de leeftijd afhankelijk. ROW kan daarom op jong volwassen leeftijd op klinische gronden nooit volledig worden uitgesloten. Honderd procent zekerheid kan wel worden verkregen met DNA-onderzoek, als de familie-mutatie bekend is.
- **Epistaxis** De kwaliteit van leven kan door de ernst van de bloedneuzen in het geding komen. In acute situaties kan de bloedneus zo hevig zijn dat de patiënt in korte tijd in shock raakt. Behandeling in een ROW expertise-centrum is dan aangewezen. Er is een folder "Bloedneuzen bij de ziekte van Rendu Osler Weber" beschikbaar (zie Consultatie en verwijzing).
- **Hypertensie** Hoge bloeddruk moet adequaat worden behandeld, omdat het de bloedneuzen kan doen toenemen.
- **Geneesmiddelen** Geneesmiddelen die de stolling (kunnen) beïnvloeden, zoals coumarines, salicylaten en andere prostaglandinesynthetase remmers zijn relatief gecontraïndiceerd. Voor pijnbestrijding is paracetamol een veilig alternatief. Vaatverwijdende medicatie (calciumantagonisten, nitraten) kan theoretisch de epistaxis verergeren. Voorzichtigheid is dus geboden.
- **Antibiotische profylaxe** Antibiotische profylaxe volgens de richtlijnen van de Nederlandse Hartstichting is geïndiceerd bij niet-steriele ingrepen (bijvoorbeeld tandarts) wanneer er een PAVM bestaat of niet is uitgesloten. De richtlijnen hiervoor kunnen worden opgevraagd bij de Nederlandse Hartstichting, De Hart&Vaatgroep en de beide ROW-centra (Zie Consultatie en verwijzing).
- **Psychosociale begeleiding** Soms is psychosociale begeleiding nodig. Tevens is aandacht voor de mantelzorg van belang i.v.m. het risico op psychische overbelasting en overbelasting door zorgtaken.
- **Patiëntenvereniging** Lotgenotencontact kan worden bewerkstelligd via de De Hart&Vaatgroep (zie Consultatie en verwijzing).
- **Medisch paspoort** Aan ROW-patiënten wordt geadviseerd een medisch paspoort bij zich te dragen met informatie over het type ROW, de lokalisatie van ROW en de bloedgroep.
- **Verzekeringen** De ROW-centra kunnen bij problemen met het afsluiten van verzekeringen de verzekeringsarts nader informeren. Ook het kenniscentrum Welder kan worden ingeschakeld voor advies (zie Consultatie en verwijzing).

CONSULTATIE EN VERWIJZING

- **Diagnostiek** Klinische diagnostiek: de ROW-centra: de afdelingen longziekten en KNO van het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein en het Martini ziekenhuis te Groningen*.
DNA-diagnostiek: de klinisch-genetische centra van de Academische Ziekenhuizen*
 - **Behandeling en begeleiding** Hiervoor zijn de beide ROW-centra het best geoutilleerd*. Wetenschappelijk onderzoek en trials worden door het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein geïnitieerd.
 - **Erfelijkheid** Voorlichting/advisering: Klinische genetische centra*. Intake en laboratoriumonderzoek voor PGD vindt plaats op de afdeling Klinische Genetica van het Universitair Medisch Centrum Maastricht (MUMC+). De IVF-behandeling kan worden verricht in Maastricht en daarnaast in de academische centra van Groningen en Utrecht*.
 - **Patiëntenvereniging** ROW-patiënten behoren tot de doelgroep van De Hart&Vaatgroep te Bilthoven. Deze patiëntenorganisatie heeft een patiëntenbrochure over ROW, meldt nieuws over ROW op de website en in haar periodiek, heeft een informatielijn en organiseert patiëntendagen. ROW patiënten en hun familieleden kunnen lid worden van De Hart&Vaatgroep. Voor meer informatie over de patiëntenvereniging: zie pagina 9.
 - **Welder** Welder -voorheen Breed Platform Verzekerden en Werk- geeft als landelijk onafhankelijk kenniscentrum informatie over werk, uitkeringen en verzekeringen in relatie tot gezondheid en handicap.
Het onderdeel VraagWelder is bereikbaar via telefoon: 0900 480 03 00 (30 cent/minuut) of website: www.weldergroep.nl.
- * Zie Adressenlijst. Actuele adresgegevens zijn beschikbaar op de website van de patiëntenorganisatie (www.hartenvaatgroep.nl) of op de website van het St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein (www.renduoslerweber.nl).
- **Achtergrondinformatie**
 - Website (Nederlands- en Engelstalig) met informatie over het ziektebeeld, geïnitieerd door de afdeling Longziekten van het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein: www.renduoslerweber.nl.
 - Patiëntenbrochure: "Hersenonderzoek bij de ziekte van Rendu Osler Weber". *Uitgave van de afdeling patiëntenvoorlichting St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein.*
 - Website van De Hart&Vaatgroep: www.hartenvaatgroep.nl.
Via deze website zijn gratis één of meerdere exemplaren op te vragen van:
 - de patiëntenbrochure over de ziekte van Rendu Osler Weber,
 - de brochure "Bloedneuzen bij de ziekte van Rendu Osler Weber",
 - de brochure "ROW folder voor kaakchirurgen en tandartsen".
 - Richtlijn Preventie bacteriële Endocarditis 2008 (RP54): www.hartstichting.nl (onder richtlijnen en kwaliteitseisen).
 - Algemene website met informatie over erfelijkheid en genetica: www.erfelijkheid.nl.
 - Brochure Wil ik het wel weten?: over de gang van zaken en keuzes bij voorspellend DNA-onderzoek. Handreiking voor risicodragers en hun partners. H.G.Spijker, B.A.W. Rozendal 2003 ISBN 90-9009430-X
Uitgave Klinisch genetisch centrum Nijmegen.

Literatuurlijst

1. Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J* 2003;79:18-24.
2. Cole SG, Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT-3) maps to chromosome 5. *J Med Genet* 2005;42:577-82.
3. Cutsem E van, Rugeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet* 1990;335:953-5.
4. Fiorella ML, Ross D, Henderson KJ, White RI Jr. Outcome of septal dermoplasty in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2005;115:301-5.
5. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet* 2004;363:852-9.
6. Garcoa-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B, et al. Liverdisease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2000;343:931-6.
7. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *New Eng J Med* 1995;333:918-24.
8. Haitjema TJ, Balder W, Disch FJM, Westermann CJJ. Epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Rhinology*;1996;34:176-8
9. Haitjema TJ, Disch F, Overtoom TThC, Westermann CJJ. Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med* 1995;99:519-24.
10. Koch HJ, Escher GC, Lewis JS. Hormonal management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *JAMA* 1952;149:1376-80.
11. Kurstin R. Using Thalidomide in patients with epitheloid leiomyosarcoma and Osler-Weber-Rendu disease. *Oncology* 2002;16:21-2.
12. Letteboer TGW, Mager JJ, Snijder RJ, Koeleman BPC, Lindhout D, Ploos van Amstel JK, Westermann CJJ. Genotype-phenotype relations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Gen* 2006;43:371-7.
13. Letteboer TGW, Zewald RA, Kamping EJ, Haan G de, Mager JJ, Snijder RJ, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: ENG and ALK-1 mutations in Dutch patients. *Hum Genet* 2005;116:8-16.
14. Mager JJ, Overtoom TTC, Blauw J, Lammers J-WJ, Westermann CJJ. Embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: long term results in 112 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15: 451-6.
15. Mager JJ, Westermann CJJ. Value of capillary microscopy in the diagnosis of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Arch Dermat* 2000;136:732-4.
16. Mitchell A, Adams LA, MacQuillan G, Tibalis J, Driessen R vanden, Delriviere L. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transplantation* 2008; 14: 210-3.
17. Muster A, Oosterwijk C, Repping S, Twisk M, Goddijn M, Korevaar JC, Veen van der F, Leschot NJ. Doelgroep is onwetend. *Medisch Contact* 2008 63: 980-3.
18. Post MC, Letteboer TGW, Mager JJ, Plokker TH, Kelder JC, Westermann CJJ. A pulmonary right-to-left shunt in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia is associated with an increased prevalence of migraine. *Chest* 2005;128:2484-9.
19. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Nyland RH, Westermann CJJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu Osler Weber syndrome). *Amer J Med Gen* 2000;96:66-7.
20. Thrembath R, Thomson JR, Machado RD. Clinical and molecular features of pulmonary hypertension in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Eng J Med* 2001;345:325-34.
21. Tuyl SA van, Letteboer TG, Rogge-Wolf C, Kuipers EJ, Snijder RJ, Westermann CJJ, et al. Assessment of intestinal vascular malformations in patients with hereditary hemorrhagic teleangiectasia and anemia. *Eur J Gastroent & Hepatology* 2007; 19(2):153-8.
22. Westermann CJJ, Rosina AF, Vries V de, Mager JJ. Hoge prevalentie van de ziekte van Rendu-Osler-Weber in de Afro-Caribische bevolking van de Nederlandse Antillen: een familie onderzoek. *Ned Tijdsch Geneeskd* 2003;147:1595-1600.
23. Willemsse RB, Mager JJ, Westermann CJJ, Overtoom TTC, Mauser H, Wolbers. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 2000;92:779-84.

Bijlagen

Bijlage 1

Afkortingenlijst

AVM:	arterioveneuze malformatie
CAVM:	cerebrale arterioveneuze malformatie
HAVM:	hepatische arterioveneuze malformatie
HHT:	hereditaire haemorrhagische teleangiectasieën
PAVM:	pulmonale arterioveneuze malformatie
ROW:	ziekte van Rendu Osler Weber

Bijlage 2



Foto 1: teleangiëctasieën op de bovenlip en de tong.



Foto 2: teleangiëctasieën op de vinger (nagelriem).



Foto 3: teleangiëctasieën op het ooglid (conjunctiva).



Foto 4: angiografie van een pulmonale arterioveneuze malformatie (PAVM).

Verantwoording

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen De Hart&Vaatgroep, de VSOP en het Nederlands Huisartsen Genootschap, met speciale dank aan de heer dr. C.J.J. Westermann, longarts van het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein.

De Hart&Vaatgroep

Van en voor mensen met een hart- of vaatziekte

De Hart&Vaatgroep is een patiëntenorganisatie van en voor mensen met een hart- of vaatziekte en is ontstaan uit de Vereniging van Vaatpatiënten, Stichting Hart in Beweging, Stichting Bloedlink, Vereniging Hartzorg en Stichting Hoofd Hart en Vaten. Zowel landelijk als regionaal richt De Hart&Vaatgroep zich op informatievoorziening, lotgenotencontact, leefstijlmanagement en collectieve belangenbehartiging.

De Hart&Vaatgroep
Postbus 132
3720 AC Bilthoven
Telefoon 030 659 46 57
E-mail: info@hartenvaatgroep.nl
www.hartenvaatgroep.nl

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties VSOP

Binnen de VSOP werken ongeveer 60 patiëntenorganisaties -voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter- samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen door o.a. stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken.

Deze huisartsenbrochure maakt deel uit van een serie brochures over zeldzame aandoeningen die mede onder verantwoordelijkheid van de VSOP zijn gerealiseerd.

VSOP – Alliantie voor Erfelijkheidsvraagstukken
Koninginnelaan 23
3762 DA SOEST
Telefoon 035 603 40 40
Fax 035 602 74 40
E-mail: vsop@vsop.nl
www.vsop.nl

Het Nederlands Huisartsen Genootschap

Het Nederlands Huisartsen Genootschap bestaat sinds 1956 en is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Belangrijkste doelstelling van het NHG is de bevordering en ondersteuning van een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts. Met het kwaliteitsbeleid, waarvan de standaardenontwikkeling, de deskundigheidsbevordering en de bevordering van een goede praktijkvoering de hoofdbestanddelen zijn, levert het NHG een belangrijke bijdrage aan de professionalisering van de beroepsgroep.

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Postbus 3231
3502 GE UTRECHT
Telefoon 030 282 35 00
Fax 030 282 35 01
E-mail: info@nhg.org
www.nhg.org

Redactie

Mevrouw M.L. Alaverdy-van der Knijff, ROW-patiënt /lid
De Hart&Vaatgroep
Mevrouw drs. I. van den Broek, adviseur Belangenbehartiging
De Hart&Vaatgroep
Mevrouw drs. S.A. Hendriks, arts/auteur VSOP
Mevrouw drs. M.C. de Man, huisarts/wetenschappelijk medewerker Sectie Implementatie NHG
Dr. C.J.J. Westermann, longarts/auteur, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Sectie Richtlijnontwikkeling en Wetenschap NHG

De tekst is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van mevrouw drs. M. Vreeburg, klinisch geneticus, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+) Maastricht.

De tekst is becommentarieerd door diverse huisartsen en patiënten.

Deze brochure is tot stand gekomen mede dankzij de financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, 2009

