

Verslag vEDS patiëntendag

Samenvatting en vertaling van de vEDS patiëntendag in Rotterdam op 18 juni 2022. Vertaald door redactie vertalingen.

De incidentie (het aanwezig zijn binnen de bevolking) van vEDS wordt geschat 1 op de 50.000-100.000. In Nederland zijn er 200-250 patiënten bekend. Van alle EDS types is ongeveer 5% vasculair EDS. In ongeveer 50% van de gevallen betreft het een nieuwe mutatie, dus is het niet overgeërfd van vader of moeder. VEDS komt dus vaak bij meerdere mensen binnen één familie voor.

Presentatie Expertisecentra dr. Marlies Kempers (klinisch geneticus, RadboudUMC, Nijmegen) en dr. Demirdas (Erasmus MC, Rotterdam)

Bij alle academische centra kun je terecht als patiënt met vEDS. Radboudumc heeft een officiële erkenning als expertisecentrum voor vEDS en Erasmus MC voor alle vormen van EDS. Expertisecentra in het buitenland zijn te vinden via de VASCERN-website of op te vragen bij een van de Nederlandse expertisecentra.

Uitkomsten landelijke cohortstudie Lisa van de Berselaar (arts-onderzoeker, Erasmus MC, Rotterdam)

Bij vEDS is er sprake van een verstoorde aanmaak van type 3 collageen waardoor onder andere bloedvaatwanden minder stabiel zijn. Het is een erfelijke aandoening, een genmutatie bekend als COL3A1-mutatie. Er zijn twee soorten:

- dominant negatief: verstoorde vouwing van de collageen triple helix. Dan zijn de collageenstrengen niet stevig met elkaar verbonden en daardoor niet stabiel. Dit is de meest voorkomende mutatie, ook wel bekend onder de naam glycine substitutie, d.w.z. een ander aminozuur dan glycine is ingebouwd in het molecuul. De kwaliteit van het collageen is slechter.
- haplo-insufficiënt: er wordt wel normaal collageen aangemaakt, maar te weinig. De kwantiteit is het probleem. Dit wordt ook wel 0-mutatie genoemd.

VEDS wordt autosomaal-dominant overgeërfd. Elk gen bestaat uit twee strengen (moleculen). Eén streng erf je van de vader en één van de moeder. Als in een van de vier strengen (twee van de moeder en twee van de vader) een mutatie zit, is de kans dus 50% dat vEDS overgedragen wordt aan het kind. Als de persoon drager is dan heeft hij de ziekte. Mannen en vrouwen hebben evenveel kans, omdat de mutatie niet ligt op een geslachtschromosoom.

Om andere dragers op te sporen wordt familieonderzoek geadviseerd. Dat houdt in dat wanneer er bij een patiënt vEDS is vastgesteld er dan nagegaan kan worden of familieleden (ouders, broers, zussen, kinderen) ook drager zijn van de genmutatie COL3A1. Ervan weten dat je drager bent van

deze mutatie kan gevolgen hebben bij de aanvraag van een verzekering. Dat kan voor de verzekeringsmaatschappij reden zijn een verzekering te weigeren.

Bij 85% van de patiënten kan de diagnose vEDS niet gebaseerd worden op uiterlijke kenmerken, te weten: dieperliggende wat naar voor staande ogen, dunne neus, wat ingevallen wangen, dunne doorschijnende huid waarbij de vaten zijn te zien, snel blauwe plekken, op jonge leeftijd spataderen, wat ouder uitziende handen. 70% van de patiënten heeft echter wel minimaal een van deze kenmerken.

De grote problemen (major events) die kunnen ontstaan bij vEDS zijn: vaatverwijding (aneurysma), vaatscheuring (dissectie), vaatbreuken (rupturen), klaplong, scheuren van een ander orgaan of een herseninfarct. Binnen de dominant negatieve groep vEDS-patiënten is al op de leeftijd van 41 jaar bij 50% sprake van het optreden van een ernstige complicatie. Bij de haplo-insufficiënte groep is dat bij 50% op 49-jarige leeftijd. Op latere leeftijd is er geen sprake meer van leeftijdsverschillen in optreden van grote problemen tussen beide groepen. Vooral een klaplong vindt veelal plaats op jongere leeftijd.

Dit zijn de eerste resultaten. Er is nog meer uitgezocht en dat zal later gepubliceerd worden. De vraag ligt voor of er onderscheid gemaakt moet gaan worden in de behandeling tussen beide typen mutaties.

Informatie over de fase III klinische studie Prof. dr. Loeyts (Radboudumc, Nijmegen/ Universitair Ziekenhuis Antwerpen) [zie PowerPoint](#)

Bij vEDS zijn er tekorten of is er sprake van slechte kwaliteit van het collageen typenummer 3. Drie moleculen zijn om elkaar gebonden en moeten een stevige structuur vormen. Bij haplo-insufficiëntie wordt maar de helft van de normale hoeveelheid collageen aangemaakt. Bij de dominant negatieve mutatie worden collageenstrengen van slechte kwaliteit aangemaakt. Maar 12,5% van de strengen is optimaal.

Uit een Franse studie die 17 jaar duurde bleek dat ongeveer de helft van de patiënten een vaatafwijking had. Overigens leidt niet elke vaatafwijking tot problemen.

Een Amerikaanse studie stelde vast dat bij de haplo-insufficiënte groep rond de leeftijd van 50 jaar ongeveer 20% van de patiënten een ernstige vaatafwijking optrad. Bij patiënten met de andere mutatie was dat rond de 50-jarige leeftijd ongeveer 70%.

Zoals voor elke vasculaire aandoening geldt dat klassieke levensstijlfactoren aandacht verdienen, te weten:

- niet roken
- voldoende bewegen
- normaal lichaamsgewicht
- normale bloedcholesterolwaarden
- normale bloeddruk

Medicaties die bij de behandeling van vEDS gebruikt worden zijn:

- celiprolol
- bloeddrukverlagende medicijnen als bètablokkers en sartanen. Ze hebben ook een gunstig effect op de kwaliteit van de aortawand bij andere aandoeningen en ze vertragen de groei van aneurysmata.

Uit Franse Celiprolol-studies (2010) bleek het minder optreden van vasculaire complicaties, scheuren van de darm en van de baarmoeder. Echter er volgde veel kritiek op de opzet van deze studie. Vandaar dat onderzoek naar medicatie verdergaat. Er is een studie bij muizen gaande die genetisch zijn gemanipuleerd tot 'dominant negatieve vEDS-muizen'. Daar zien onderzoekers vergelijkbare complicaties als bij mensen optreden. De aortawand is opgebouwd uit twee belangrijke moleculen: elastinevezels en collageenvezels. (red.: elastine zorgt ervoor dat de verschillende soorten bindweefsels hun oorspronkelijke vorm en grootte terugkrijgen, na uitgerekt, ingedrukt of vervormd te zijn geweest). In de aortawand van de muizen zien ze dat de elastine breuken vertoont en dat de hoeveelheid collageen is verminderd. Het effect van medicijnen die bij mensen wordt gebruikt is bij die muizen onderzocht. Het bleek dat geen van de medicijnen een positief effect hadden. Het betrof losartan, propranolol, atenolol en amlodipine. Voor wat betreft celiprolol was het zelfs zo dat toedienen leidde tot meer sterfte dan in de controlegroep.

Er wordt een andere behandelingsweg gezocht. Het maken van collageen door het lichaam bestaat uit meerdere stappen. Een eiwit dat daarbij een belangrijke rol speelt is PKC- β . De aanwezigheid van dat eiwit maakt dat cellen niet goed weten hoe ze stevig collageen en stevig elastine kunnen maken. Een medicijn wat de werking van dit eiwit blokkeert is enzastaurin (ruboxistaurin). Dit is een reeds bekend medicijn welke weinig bijwerkingen geeft. De muizen die het medicijn kregen hadden een normale overlevingskans, dus gelijk aan gezonde muizen. Muizen zijn echter geen mensen dus er moet nog degelijk internationaal onderzoek plaatsvinden naar de effectiviteit bij mensen met de dominant negatieve mutatie. Het wachten is op goedkeuring voor een dergelijk onderzoek.

Informatie van internist-vasculair geneeskundige dr. S.P. Janssen (UMCU, Utrecht) [zie PowerPoint](#)

In de PowerPointpresentatie wordt de geschiedenis en naamgeving van EDS toegelicht. UMCU is een erkend expertisecentrum voor zeldzame vaatziekten waaronder vEDS.

COLA1 is de afkorting voor Collageen, type III, alpha 1. De afwijking komt voor op chromosoom 17. 5% van alle EDS betreft vEDS.

Blauwe plekken en bloedingen komen vaak voor bij vEDS. Gezond bindweefsel is essentieel voor goede bloedstolling. Een probleem doet zich voor bij de eerste fase van de bloedstolling. De bloedvatwand is minder stevig, het bindweefsel functioneert minder goed en het geeft minder signalen af als het beschadigd is om stolselvorming te laten plaatsvinden. Verder is er een veranderde wisselwerking tussen de Von Willebrand factoren, bloedplaatjes (trombocyten) en bindweefsel. Trombocyten zijn voor 50% afwijkend.

- Cardiovasculaire risicofactoren verdienen bij vEDS extra aandacht. Atherosclerose moet voorkomen worden. Verder, onderkennen van de risicofactoren behandelen daarvan:
- Hoge bloeddruk: streven naar lager dan 130/ 80 mmHG
- Suikerziekte type 2
- Hoog bloedcholesterol: streven naar LDL-c minder dan 2,6 mmol/L
- Roken stoppen
- Genetische factoren
- Overgewicht

Er zijn nog veel lacunes bij de controle en behandeling van vEDS.

Praktische leef adviezen:

- Geen contactsporten, zoals voetbal, hockey en rugby
- Geen krachtsporten, zoals gewichtheffen
- Geen sporten met acceleratie/decelaratie of kortdurend hoog intensief, zoals squash, interval looptraining, sprinten, atletiek
- Wel hardlopen/ fietsen/ tennis/ curling
- Geen hobby's met hoog risico op verwonding
- Geen hobby's met sterke acceleratie/ decelaratie: Achtbanen, autoracen, bungeejumping, parachutespringen
- Niet zware arbeid, zoals zwaar tillen, zware inspanning, zwaar persen
- Zorg dat je herkenbaar bent als vEDS-patiënt
- Zo weinig mogelijk opereren, noodzakelijke chirurgische ingrepen in expertisecentrum
- Colonoscopie valt af te raden
- Bij plotseling optredende pijnklachten in buik, borst of hoofd, naar de spoedeisende hulp
- Antistollingsmedicatie (her)overwegen

Informatie van vaatchirurg Prof. Dr. Kak Khee Yeung, (AUMC, Amsterdam) [zie PowerPoint](#)

50% van de aneurysmata komen voor in de buik. Bij 5-5,5 cm diameter 5% kans per jaar dat die scheurt. Bij groei van het aneurysma neemt de kans op scheuren toe. Een operatie is heftig en wil je eigenlijk liever niet doen zeker niet bij vEDS patiënten. Stents zijn ook geen veilige keuze. Dan worden bloedvaten beschadigd en dat wil je niet. Bij een acute situatie is de overweging anders, want dan gaat het om overleven. Ook bij organen is het een lastige plek om te opereren, dan wordt een aneurysma liever dichtgeschroeid. Als er geopereerd moet worden dan bij voorkeur een zgn. open operatie. Belangrijk is een regelmatige follow-up met beeldvorming (MRI, CTA-scan, echo). Het effect van een plotselinge bloeddrukverhoging op vaatrisico's is niet goed in te schatten. Een dissectie kan herstellen of stabiliseren, vooral in de kleinere vaten want daar zit minder druk op. Wel regelmatige follow-up.

Uit een wereldwijde VEDS Collaborative Research Study (2019-2021) onder 345 mensen, 40% man, gemiddelde leeftijd 31 jaar bleek:

- Gemiddelde leeftijd met klachten 40 jaar
 - 10% Buik aorta ziekte (33 mensen), 50% had klachten, 80% dissectie met een diameter van 3 cm

(66% iliacaal, redactie = bekkenslagaders)

- Kwart geopereerd, meestal open > herstel. 1 x stent > meer dissectie
- 10 mensen kregen ruptuur (vaatscheuring)

Amsterdam Cohort, opgedane bevindingen:

- 19 mensen met vEDS bij vaatchirurg
- 19-66 jaar in follow up (gem. 45 jaar)
- 1 persoon geopereerd met acute bloeding in de milt i.v.m. milt slagader aneurysma
- 1 overleden zonder bekende oorzaak
- 2 minimale groei van aneurysma
- 7 aneurysma in de aorta of iliacaal in de buik

Follow-up en adviezen:

- Na constateren van een dissectie of aneurysma, dan jaarlijks beeldvorming
- Bij alleen diagnose vEDS: 5-jaarlijks beeldvorming
- Voorkomen van contactsporten
- Zo weinig mogelijk in de vaten opereren
- Indien operatie noodzakelijk dan liefst een open operatie
- Vasculaire internist consulteren voor medicatie

© VED, 10-10-2023

De VED is niet verantwoordelijk voor de juistheid van vertalingen van artikelen, video's of enig ander materiaal dat op de website of aan de VED gerelateerde bronnen gepubliceerd/uitgegeven wordt.