Nieuwsbrief 3e editie 2024

www.rownederland.nl

Welkom bij de derde ROW-nieuwsbrief van 2024!

Deze editie zit weer boordevol interessant nieuws: een update van de internationale ROW-conferentie van oktober dit jaar, het verslag van de ROW-lotgenoten-/informatiedag én een korte samenvatting van de enquête over gezinsplanning en seksualiteit. Daarnaast willen we je eraan herinneren om je zorgverzekering te controleren: heeft jouw zorgverzekeraar de juiste contracten? Zo niet, dan is dit hét moment om over te stappen!

Veel leesplezier en bedankt voor uw voortdurende steun.
Met vriendelijke groet,

Ria Blom
Voorzitter Stichting ROW/HHT Nederland

Gezinsplanning en seksuele activiteit bij de ziekte van Rendu-Osler-Weber: een Europese vragenlijststudie

De ziekte van Rendu-Osler-Weber (ROW) is een genetisch overdraagbare ziekte, gekenmerkt door herhaaldelijke bloedneuzen en afwijkende bloedvaten in de organen. De ernst van de ziekte is erg wisselend, zowel tussen families als binnen dezelfde familie. Eerder onderzoek heeft laten zien dat de ziekte een effect kan hebben op de kwaliteit van leven en op sociale relaties, vooral door de bloedneuzen. In samenwerking met de Europese patiëntenvereniging (HHT Europe) en de Europese ROW-werkgroep (VASCERN) is een vragenlijstonderzoek verricht met als doel meer te weten te komen over de invloed van ROW op gezinsplanning en seksuele activiteit.

Voor dit onderzoek is een specifieke vragenlijst (patiënten- en partnerversie) ontwikkeld en vertaald in 10 verschillende talen. De vragenlijst is ingevuld door 572 deelnemers met een definitieve ROW-diagnose, gebaseerd op de klinische criteria. De meerderheid van de deelnemers gaf aan dat ROW geen invloed had op beslissingen omtrent relaties (in 62%), op beslissingen omtrent zwangerschap en kinderen (in 50%) en op seksuele activiteit (in 57%).

Echter, 28% van de deelnemers met ROW gaf aan invloed op de seksuele activiteit te ervaren: vooral door (angst voor) bloedneuzen. Verbetering van bewustzijn van partner(s) en behandelopties voor bloedneuzen zouden behulpzaam kunnen zijn.

Josefien Hessels, arts-onderzoeker, St. Antonius Ziekenhuis

ROW-Patiëntendag 2024

Het was best wel een beetje spannend: als kersverse, zelfstandige patiëntenstichting organiseerden we voor het eerst officieel onze eigen lotgenotendag, die eigenlijk al de dertiende was. Maar liefst zo'n 130 ROW-patiënten wisten, ondanks het feit dat 26 oktober j.l. een prachtige herfstdag was waarop je ook iets heel anders kon gaan doen, de weg naar het Kontakt der Kontinenten in Soesterberg te vinden. Ook on-line werd er meegekeken. En dat programma bleek ook nog eens zeer gevarieerd en informatief. We mogen dus niet alleen met enige opluchting maar zeker ook met gepaste trots op onze ROW-patiëntendag 2024 terugblikken. En dankzij de feedback van de bezoekers (zie onderaan dit verslag) gaan we proberen het de volgende keer nog beter, nog gevarieerder te doen.

Na de opening door **Ria Blom**, onze voorzitster, stonden we stil bij het overlijden van dr. Kees Westermann. Kees Westermann overleed in februari 2024, 85 jaar oud. Dr. Hans-Jurgen Mager riep zijn levensloop en vele verdiensten in herinnering. Samen met Bob White van Yale University behoorde Kees Westermann tot de pioniers van het onderzoek naar ROW. In het St. Antoniusziekenhuis in Nieuwegein heeft hij vele ROW-patiënten ontvangen en begeleid, en met het UMC Leiden bouwde hij een unieke en belangrijke samenwerking op. We herdachten zijn overlijden niet met de gebruikelijke minuut stilte, maar met een applaus, waaruit een diepe dankbaarheid voor zijn werk en inzet sprak.

Vrijwilligster **Dorieke** legde daarna uit waarom een patiëntendag van belang is. Als patiëntenstichting willen we een platform van kennis en informatie over ROW zijn, de bekendheid met ROW bevorderen, over de laatste stand van zaken van het onderzoek naar ROW informeren en de praktische informatie verstrekken die kan bijdragen aan een betere kwaliteit van leven. Longarts en tevens dagvoorzitster drs. Sanne Boerman bracht een kort verslag uit van het tweejaarlijks wereldcongres over ROW (in Cannes) en noemde wat zij daar heeft gehoord en geleerd 'inspirerend en hoopgevend'.

De nieuwe stichting heeft inmiddels een eigen website (rownederland.nl) en heeft de noodzakelijke subsidies aangevraagd om haar werk te kunnen doen. De werkgroep communicatie van de patiëntenstichting brengt een nieuwsbrief uit, verzorgt webinars en is actief op de sociale media. ROW/HHT Nederland heeft inmiddels een deskundige Raad van Advies en is blij met de goede samenwerking met het ROW-expertisecentrum in het St. Antonius in Nieuwegein.

KNO-arts **dr. Rick Nelissen** verzorgde een presentatie met praktische tips en trucs bij de omgang met bloedneuzen. Op de landelijke studiedag van Nederlandse KNO-artsen heeft hij recent ook een causerie gehouden – wat van belang is omdat de ziekte nog altijd niet bij alle KNO-artsen bekend is en de behandeling als gevolg daarvan wel eens te wensen overlaat.

Longarts **dr. Hans-Jurgen Mager** gaf een lezing over een recent en hoopvol stemmend experiment met het medicijn VAD-44, dat het eiwit AKT in de cel afremt en de bloedvaten daarmee stabiliseert. Na vooronderzoek door Frank Lebrin in het UMC Leiden (waar het nieuwe medicijn op muizen is getest) is wereldwijd een groep van zo'n 80 patiënten geselecteerd (waarvan zo'n 30 in Nederland) om het medicijn op mensen te testen en te zien of het effectief en veilig is. De resultaten zijn vooralsnog zonder meer bemoedigend. De bijwerkingen zijn gering en het effect is aanzienlijk. Bij gebruik van de 40mg-tablet daalt het aantal bloedneuzen met 32.8 procent (bij 30 mg. met 15.9 procent), en ook de intensiteit van de bloedneuzen daalt aanzienlijk (18.1 procent bij 30 mg., 48 procent bij 40 mg.). Al met al komt dit neer op een gemiddelde daling van 415 minuten per patiënt per maand aan bloedneuzen. De teleangiectasieën in het gezicht werden ook zichtbaar minder. Ruim 60 procent van de patiënten voelt zich beter na gebruik van het medicijn, bijna een kwart voelt zich een beetje beter (40 mg.) 'Het is nog niet hét wondermedicijn, maar beter dan alles wat we tot nog toe hebben geprobeerd', aldus dr. Mager. In 2025 begint fase-III van het onderzoek naar VAD-44.

Longarts **drs. Josefien Hessels** bracht een uitgebreid verslag uit van het tweejaarlijkse internationale ROW-congres. Ze beschreef de vele ontwikkelingen in het onderzoek naar de ziekte en naar de medicijnen die kunnen helpen om de ziekte te bestrijden (tranexaminezuur, bevacizumab, pomalidomide). Ook deelde zij de resultaten die zijn behaald bij het onderzoek naar de vraag welk ijzerinfuus het beste werkt (Monofer of Cosmofer). Een belangrijk aandachtspunt is de bekendheid van de ziekte van ROW onder tandartsen. Vaak weten zij weinig tot niets over deze ziekte en schrijven zij bijvoorbeeld geen antibiotica voor (bij patiënten met een vaatafwijking in de longen), wat tot hersenabcessen kan leiden. Er wordt gewerkt aan een speciale informatiefolder voor tandartsen, en patiënten wordt aangeraden altijd een zakkaartje bij zich te hebben dat via een QR-code toegang biedt tot de essentiële informatie over ROW.

Een deel van het eigen onderzoek van Josefien Hessels richt zich op de vraag naar de consequenties van ROW voor seksualiteit en gezinsplanning. Zij heeft onder 572 patiënten een vragenlijst uitgezet, en uit de respons blijkt dat ROW geen invloed heeft op relatievorming en dat het in niet meer dan 28 procent van de gevallen de seksualiteit beïnvloedt als gevolg van angst voor bloedneuzen. Het helpt erg wanneer die seksuele relatie is aangegaan met een begripvolle partner. (Zie verder het artikel van Josefien Hessels in deze nieuwsbrief.)

In de daaropvolgende eerste vraag- en antwoord-sessie (waarbij ook kinderarts **dr. Walter Balemans** en dermatoloog **dr. Amber Goedkoop** aanschoven) werd onder andere het belang van screening bij jonge kinderen (vanaf vier jaar) benadrukt, en werd ingegaan op de gevolgen van bloedverdunners en de invloed van een laag ijzergehalte op trombose en infecties (bijvoorbeeld longontsteking).

En toen was het woord aan de hogere wetenschap. **Finn Timmermans** en **Sebastiaan van Kampen** (beide als promovendi werkzaam bij het laboratorium van het LUMC) gaven korte presentaties die zonder meer duizelingwekkend waren – zowel qua geleerdheid als qua schoonheid van de getoonde beelden. In de volgende Nieuwsbrief komt een interview met Finn en Sebastiaan, waarin zij over hun werk in het laboratorium van het LUMC vertellen.

Dr. Monique Wong Loi Sing, longarts op Curaçao en Bonaire, de Caraïbische eilanden waarop zij werkzaam is (geweest). Zoals bekend, komt ROW op deze eilanden veel frequenter voor dan elders op de wereld, waarschijnlijk als gevolg van de enthousiaste levensstijl van een zeventiende-eeuwse zeeman uit de gelederen van de WIC. Er zijn inmiddels 12 families met 121 patiënten geregistreerd; 28 procent van hen heeft PAVM's. Sinds september 2021 zijn in het Curaçao Medical Centre in Willemstad embolisaties mogelijk, en er is inmiddels, sinds 2019, ook een eigen stichting (Antillean Foundation of Rendu Osler = AFRO; zie rowantias.org).

En toen was het tijd voor de laatste vragenronde (met ook ROW-verpleegkundige **Ingrid Verheul**). Het ging daarbij over de relatie tussen ROW en hoofdpijn (die is er: bij ROW-patiënten met PAVM's ligt het migraine-percentage op 38 procent, landelijk is dit 13 procent), over de moeizame manier waarop soms vanuit landelijke ziekenhuizen de doorverwijzingen naar het St. Antonius tot stand komen (lichtpuntje: ROW zit nu in de opleiding van alle longartsen), en over het belang van goede voeding en een bepaalde levensstijl voor ROW-patiënten (vooral voeding met een hoge concentratie salicylaten is nadelig.)

In de evaluatie van deze lotgenotendag is naar voren gekomen dat velen graag een iets meer interactieve bijeenkomst zouden zien, waarbij de inzet van workshops/werkgroepen een goede vorm zou zijn. Als onderwerpen waaraan op toekomstige lotgenotendagen aandacht zou moeten worden besteed, werden genoemd: het effect van ROW op de mentale gezondheid van patiënten, ROW en voeding en ROW en seksualiteit.

De volgende lotgenotendag zal eind september/begin oktober 2025 worden gehouden in Leiden, waar **Frank Lebrin** van het LUMC onze gastheer zal zijn. Maar voordat het zover is, willen we als patiëntenstichting in het voorjaar nog een webinar organiseren. De voorbereidingen daarop zijn in volle gang.

dr. Bart Jan Spruyt bestuurslid

In oktober 2024 kwamen wetenschappelijke onderzoekers, artsen en patiënten uit de hele wereld samen voor de vierdaagse conferentie over Rendu-Osler-Weber (ROW), ook bekend als Hereditaire Hemorrhagische Teleangiëctasieën (HHT). Tijdens de bijeenkomst werden voortgang en belangrijke doorbraken gedeeld in het onderzoek naar het onderliggende defect en de complexe mechanismen achter ROW.

Achtergrond en Mechanisme

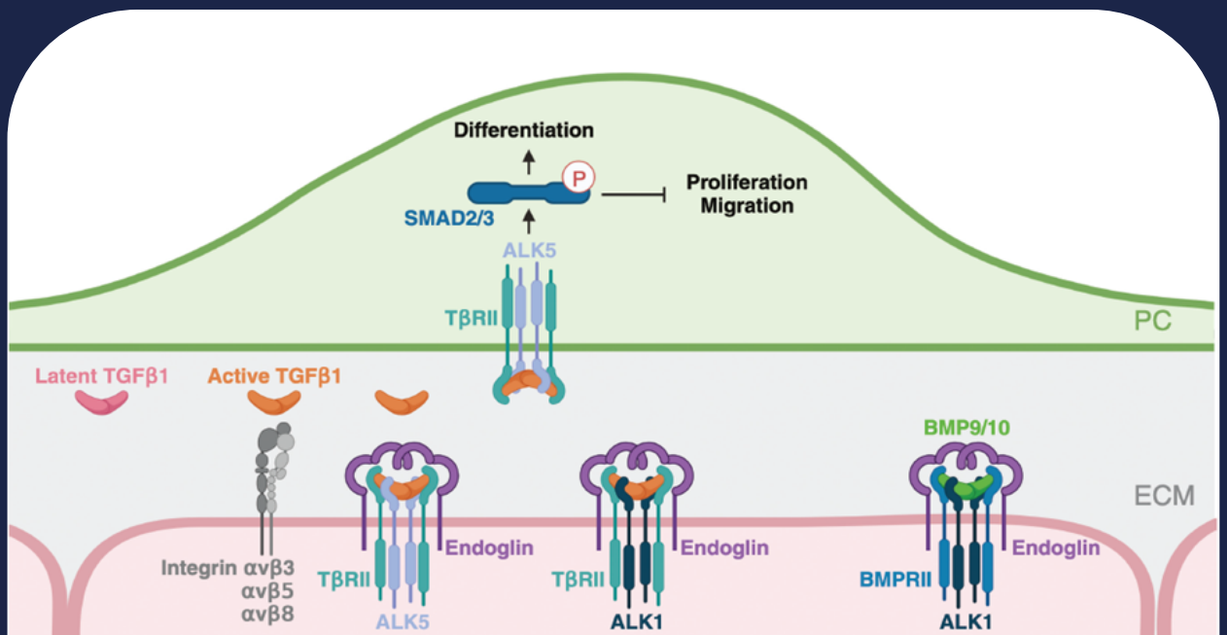
HHT is een dominant erfelijke vaataandoening die wordt gekenmerkt door kleine, verwijde en gegroepeerde haarvaten (teleangiëctasieën) en grotere viscerale arterioveneuze malformaties (AVM's), waarbij slagaders direct verbonden zijn met aders. Deze fragiele structuren zijn vatbaar voor ruptuur, wat leidt tot terugkerende neusbloedingen, inwendige bloedingen en andere complicaties.

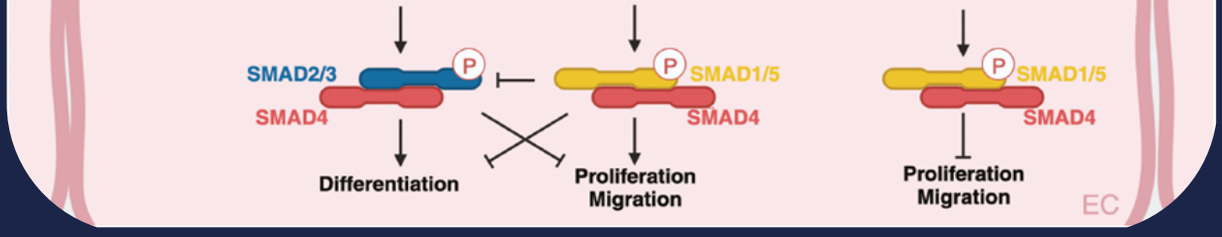
Belangrijke betrokken genen zijn ENG (codeert voor het eiwit Endoglin), ACVRL1 (codeert voor het eiwit activin-like kinase 1 = ALK1) en SMAD4. Deze genen maken deel uit van de signaalroutes van Bone Morphogenetic Protein 9 (BMP9) en BMP10. Mutaties in deze genen veroorzaken verschillende HHT-subtypes, zoals HHT1, HHT2 en het gecombineerde HHT-juveniele polyposis (JP) subtype. HHT komt wereldwijd voor bij ongeveer 1 op de 5000 mensen.

De mutaties die HHT veroorzaken, verstoren belangrijke signaalroutes. Dit leidt onder andere tot een verhoogde productie van de Vasculaire Endotheliale Groei Factor (VEGF). VEGF stimuleert een overmatige celgroei in de vaatwanden, waardoor verwijde en misvormde vaten ontstaan. Daarnaast veroorzaken defecten in BMP9- en BMP10-eiwitten een verminderde stabiliteit van de vaatwanden, wat bijdraagt aan de fragiele en afwijkende vaatstructuren die typerend zijn voor HHT.

Er is nu aangetoond dat met name de afwezigheid van BMP10 van grote invloed is op verzwakte spiercellen in de vaatwanden en daarmee het ontstaan van vaatafwijkingen. Ook is de second hit theorie verder aangetoond: Individuen met aangeboren HHT kunnen vaatafwijkingen ontwikkelen door een extra mutatie tijdens het leven bijvoorbeeld door een ontsteking of door UV-licht.

Dankzij nieuwe inzichten in deze signaalroutes wordt het mogelijk om medicijnen te ontwikkelen die gericht ingrijpen op specifieke punten in de signaaltransductie. Een van de doelen is het remmen van de overproductie van VEGF om de vorming en groei van teleangiëctasieën en AVM's te vertragen of te voorkomen. Al deze ontwikkelingen bieden hoop op gerichte behandelingen en verbetering van de kwaliteit van leven van HHT-patiënten.





Een versimpelde weergave van de signaal transductie in de cellen in de bloedvat wand. PC is pericyt, ECM is extracellulair matrix, EC is endotheelcel. Figuur van Jérémy H. Thalgott, Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia: From Physiopahtology To Future Treatments (2024).

Ontwikkeling van medicatie: hoopvolle stappen in preklinisch onderzoek Tijdens de HHT-conferentie werden enthousiaste updates gedeeld over de ontwikkeling van nieuwe medicijnen, die zich nu in de preklinische onderzoeksfase bevinden.

Het Amerikaanse bedrijf Diagonal Therapeutics presenteerde hun veelbelovende resultaten. Zij hebben met behulp van een innovatief computationeel platform een antilichaam ontwikkeld dat twee belangrijke receptoren, Endoglin en ALK-1, tegelijk kan binden en activeren. Dit lijkt een veelbelovende stap richting een nieuwe therapie voor HHT. Het antilichaam wordt momenteel verder getest in laboratoria. Als deze tests succesvol zijn, zullen klinische studies volgen.

Daarna sprak Franck Lebrin over zijn spin-off Rouge Therapeutics, die hij samen met Jérémy Thalgott heeft opgericht. Dit is het eerste Nederlandse farmaceutische bedrijf dat zich richt op medicatie voor HHT-patiënten. Gebaseerd op jarenlang onderzoek naar de stoffen Pomalidomide en Thalidomide, werken zij nu aan een veiliger alternatief. Dit nieuwe medicijn moet dezelfde positieve effecten hebben, maar met minder bijwerkingen. De eerste preklinische tests met diermodellen laten veelbelovende resultaten zien. Rouge Therapeutics speelt een belangrijke rol in het verder ontwikkelen van deze medicijnen en het versnellen van de stap naar klinisch onderzoek.

Deze ontwikkelingen geven hoop voor nieuwe behandelmogelijkheden voor HHT in de toekomst.

Klinisch onderzoek: bijwerkingen en doses van behandelmethodes Naast preklinisch onderzoek werden tijdens de conferentie ook belangrijke updates gedeeld over lopend klinisch onderzoek. Hier een samenvatting van enkele hoogtepunten:

· Intravenous Bevacizumab Multicenter Studie in Frankrijk: Uit eerdere studies blijkt dat Bevacizumab de hartfunctie verbetert en neusbloedingen vermindert, maar lange termijn gegevens ontbraken. Deze studie toont aan dat Bevacizumab op lange termijn goed wordt verdragen en leidt tot verbeterde behandelrichtlijnen.

· Fase 2 Studies in Toronto: De studie met laaggedoseerde Tacrolimus liet een significante afname zien in de duur van neusbloedingen per week. Bovendien werden er geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd, wat de behandeling veelbelovend maakt. Ook Sirolimus liet een afname zien in de tijdsduur van neusbloedingen. Beide studies waren klein (10 deelnemers), maar vormen een waardevol startpunt voor grotere onderzoeken met een placebo-groep.

Het belang van placebo-onderzoek Tijdens de conferentie werd benadrukt hoe belangrijk een placebo-groep is in vervolgstudies. Dit kwam onder andere naar voren in een uitgebreide Pomalidomide-studie uit de VS. In de eerste 8 weken van deze studie was het effect van de placebo op de ernst en duur van neusbloedingen even groot als dat van het medicijn. Pas daarna werd verschil zichtbaar. Dit sterke placebo-effect moet in toekomstige studies worden meegenomen.

VAD044: een nieuw medicijn in proof-of-concept-studie Hans-Jurgen Mager presenteerde de resultaten van de eerste studie met VAD044, bedoeld om de veiligheid en effectiviteit te testen. Het medicijn bleek vrijwel even veilig en goed te verdragen als de placebo. Bij een hogere dosering werden klinisch relevante verbeteringen gezien wat betreft de ernst en duur van neusbloedingen.

Deze studies bieden belangrijke inzichten en vormen een stap vooruit in het verbeteren van behandelmethoden voor HHT.

Finn Timmermans PhD student LUMC & Ria Blom Voorzitter Stichting ROW/HHT Nederland

Uw steun is essentieel!

Heeft u zich nog niet geregistreerd?

Donaties en bijbehorende registraties zijn een must voor het voortbestaan en de activiteiten van ROW/HHT Nederland!

Handige tip:
ROW/HHT Nederland is aangemerkt als een Algemeen Nut Beogende Instelling (ANBI) waardoor giften en schenkingen aan de stichting onder de geldende voorwaarden van de Belastingdienst fiscaal aftrekbaar zijn.

Dus Registreer en Doneer!

Steun ROW/HHT Nederland

Meegewerkt aan deze nieuwsbrief:

Communicatiecommissie stichting ROW/HHT Nederland: Bart Jan Spruyt, Ingrid Verheul, Ria Blom, Finn Timmermans, Remco van Essen en Bas van Leeuwen

Artikel: Josefien Hessels

in samenwerking met Dr. J.J. Mager, longarts ROW expertisecentrum St. Antonius Ziekenhuis