

RICHTLIJN MARFAN SYNDROOM

5

INITIATIEF

Vereniging Klinische Genetica Nederland

10

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Cardiologie

Nederlands Oogheelkundig Gezelschap

15 Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Orthopaedische Vereniging

Patiëntenvereniging Contactgroep Marfan Nederland

Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek

20 Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

MET ONDERSTEUNING VAN

Orde van Medisch Specialisten

25 **FINANCIERING**

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN MARFAN SYNDROOM

© 2013 Vereniging Klinische Genetica Nederland

Postbus 2296

5 3500 GG Utrecht

Tel.: 030-6868769

e-mail: secretariaat VKGN

Website: <http://www.vkgn.org/>

10

15

20

25

30

35 Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk

40 of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenstelling van de werkgroep:

Y. Hilhorst-Hofstee, klinisch geneticus, VKGN (voorzitter)

J.M. Cobben, klinisch geneticus, NVK

M. Kempers, ass klinische genetica, VKGN

5 J.Lind, gynaecoloog, NVOG

B.J. Mulder, cardioloog, NVvC

F.M.L.J. Oorthuys, vice-voorzitter Contactgroep Marfan Nederland

G. Pals, klinisch moleculair geneticus, VKGL

M.E.B. Rijlaarsdam, kindercardioloog, NVK

10 M.L. Sminia, oogarts, NOG

P.A.A. Struijs, orthopedisch chirurg, NOV

M.Swart-van den Berg, oogarts, NOG

M.I.M. Versteegh, cardio-thoracaal chirurg, NVT

M.A. Pols, senior adviseur, Afdeling OPK, Orde van Medisch Specialisten

15

Klankbordgroep:

J.P. van Tintelen, klinisch geneticus

M.P. van den Berg, cardioloog

A. Reimer, kindercardioloog

20 J. Timmermans, cardioloog

B.J. van Royen, orthopedisch chirurg

Inhoudsopgave

	Samenvatting van de aanbevelingen	5
	Hoofdstuk 1 Algemene inleiding	12
	Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling.....	14
5	Hoofdstuk 3 Diagnostiek	18
	Hoofdstuk 4 Beeldvormende diagnostiek van aortaworteldilatatie.....	26
	Hoofdstuk 5 Differentiaaldiagnose.....	31
	Hoofdstuk 6 Behandeling van skeletafwijkingen	40
	Hoofdstuk 7 Medicamenteuze therapie	45
10	Hoofdstuk 8 Timing van aortachirurgie bij volwassenen	49
	Hoofdstuk 9 Timing van aortachirurgie bij kinderen.....	54
	Hoofdstuk 10 Controles.....	57
	Hoofdstuk 11 Familieonderzoek	61
	Hoofdstuk 12 Zwangerschap en bevalling.....	63
15	Hoofdstuk 13 Prenatale diagnostiek en pre-implantatiediagnostiek	77
	Hoofdstuk 14 Leefstijladviezen	81
	Hoofdstuk 15 Organisatie van zorg	85
	Hoofdstuk 16 Voorlichting voor patiënten	88
	Bijlage 1 Uitgangsvragen	93
20	Bijlage 2 Samenvatting van de Gent II Criteria.....	94
	Bijlage 3 Kenmerken van Marfan syndroom.....	96
	Bijlage 4 Overzicht belangenverklaringen.....	98
	Bijlage 5 Samenvatting focusgroepbijeenkomst.....	99
	Bijlage 6 Zoekstrategie	101
25	Bijlage 7 Indicatoren.....	105
	Bijlage 8 Kennislacunes	107

Samenvatting van de aanbevelingen

Diagnostiek

- 5
- I. Verwijs in elk geval patiënten met de volgende kenmerken voor diagnostiek naar Marfan syndroom naar een specialist verbonden aan een marfanpoli of een specialist met expertise op het gebied van Marfan syndroom (bijvoorbeeld een klinisch geneticus of kinderarts met aandachtsgebied erfelijke en aangeboren aandoeningen (EAA)):
- 10
- Aortaworteldilatatie of dissectie van de thoracale aorta zonder duidelijke oorzaak, óf
 - (Sub)luxatie van de ooglens, of
 - Eerstegraads familielid met Marfan syndroom.
- 15
- II. Verwijs patiënten met minder specifieke kenmerken van Marfan syndroom naar een specialist met expertise op het gebied van Marfan syndroom, die op geleide van de kenmerken bepaalt welk diagnostisch traject gevolgd wordt.
- 20
- III. Criteria die worden gehanteerd om de diagnose Marfan syndroom te stellen:
De Gent II criteria worden gehanteerd met de volgende kanttekeningen:
- Striae op het midden van de rug, op de heupen en de lumbale regio worden niet meegeteld als systemisch criterium. Striae op de schouders, bovenarmen en rond de oksels tellen wel mee indien niet geassocieerd met gewichtsverandering.
 - Bij de volwassen populatie worden de absolute waarden gebruikt voor diagnose van aortaworteldilatatie. Zie hiervoor hoofdstuk 4.
- 25
- IV. Aangewezen diagnostisch onderzoek bij verdenking Marfan syndroom:
Doe bij voldoende verdenking op Marfan syndroom de volgende onderzoeken:
- Volledig lichamelijk onderzoek en familieanamnese;
 - Cardiologisch onderzoek inclusief echocardiografie van hart en thoracale aorta;
 - Oogheelkundig onderzoek, inclusief spleetlamponderzoek in volledige mydriasis en meting van de refractieafwijking;
 - DNA-analyse.
- 30
- V. Diagnostiek bij kinderen
- Doe bij een kind met 50% kans op Marfan syndroom, bij wie de *FBN1*-mutatie bij vader of moeder bekend is, in het eerste levensjaar DNA-onderzoek om de diagnose Marfan syndroom uit te sluiten of aan te tonen.
Dit kan via de klinisch geneticus of kinderarts, al dan niet betrokken bij een marfanpoli. Verwijs een kind met een bewezen *FBN1*-mutatie in het eerste levensjaar naar een marfanpoli voor de eerste onderzoeken en controles.
 - Indien bij een kind met 50% kans op Marfan syndroom de diagnose niet met zekerheid aangetoond of uitgesloten kan worden, onderzoek dan het kind rond de leeftijd van 5, 12 en 17 jaar nogmaals.
 - Een neonaat met uitgesproken uiterlijke kenmerken van Marfan syndroom moet bij eerste gelegenheid door een kindercardioloog onderzocht worden vanwege verdenking op neonataal Marfan syndroom.
- 35
- 40
- 45

Beeldvormende diagnostiek van aortaworteldilatatie

- 5 Verricht echocardiografische aortametingen in de 2D parasternale lange as op 4 niveaus, loodrecht op de richting van de bloedstroom. Streef er hierbij naar de maximale doorsnede van de aortawortel in beeld te brengen.
Bekijk ook in de korte as de asymmetrie van de wortel. Vervolg bij de follow-up de grootste diameter goed.
- 10 Volg in het kader van standaardisatie voor volwassenen de richtlijnen van de American Society of Echocardiography en verricht de echocardiografische metingen in een diastolisch stopframe, leading edge to leading edge.
- 15 Beschouw een aortaworteldiameter van meer dan 40 mm bij een volwassene in het algemeen als verwijd. Houd bij de beoordeling van de aortaworteldiameter altijd rekening met leeftijd, geslacht en BSA van de patiënt. Afhankelijk hiervan kunnen kleinere diameters al als abnormaal beschouwd worden. Het gebruik van een Z-score kan dan behulpzaam zijn.
- 20 Druk bij kinderen de bij echocardiografie verkregen waardes uit in Z-scores met behulp van gepubliceerde nomogrammen cq digitale rekenformules. Documenteer hierbij welke meettechniek is gehanteerd en gebruik de bijpassende nomogrammen.
- Breng bij volwassen marfanpatiënten de gehele aorta in beeld met MRI zodra de diagnose is gesteld. De frequentie van vervolgmri's is afhankelijk van de uitgangssituatie.

25

Differentiaaldiagnose

Overweeg indien er sprake is van een kenmerk dat niet past bij het Marfan syndroom (zoals in tabel 5.1 in oranje weergegeven), andere diagnoses.

30

Behandeling van skeletafwijkingen

- Behandel afwijkingen aan het bewegingsapparaat bij patiënten met Marfan syndroom in de regel niet anders dan bij patiënten zonder Marfan syndroom.
- 35 Weeg bij marfanpatiënten met een scoliose tussen de 20 en 45 graden en een nog niet uitgerijpt skelet het (lage) verwachte succespercentage van een brace af tegen de belasting en de voor- en nadelen van operatie.
- 40 Consulteer vóór het plaatsen van een Nuss-bar een (kinder)cardioloog.
- Klachten van het bewegingsapparaat bij patiënten met Marfan syndroom worden behandeld door een specialist met ervaring op het gebied van de betreffende musculoskeletale problemen. Het is niet noodzakelijk om dit binnen een marfanteam te doen.

45

Medicamenteuze therapie

- 5 Continuëer voorsnog profylactisch gebruik van bètablokkers bij volwassen patiënten met Marfan syndroom.
- Schrijf bij kinderen met Marfan syndroom bètablokkers niet routinematig voor, maar weeg voor- en nadelen zorgvuldig af op individueel niveau. Bij kinderen met evidente aortaworteldilatatie is het gebruikelijk om wel bètablokkers voor te schrijven.
- 10 Betrach voorsnog terughoudendheid bij het voorschrijven van Losartan.

Timing van aortachirurgie bij volwassenen

- 15 Stel bij asymptomatische marfanpatiënten de indicatie voor een electieve chirurgische vervanging van de aortawortel en/of aorta ascendens bij een diameter van >45 mm op CT (interne diameter) of >50 mm op echo of MRI (leading edge tot leading edge). Stel de indicatie voor chirurgie (enkele mm's) eerder als er sprake is van:
- een snelle toename van de diameter (>5 mm per jaar) en/of
 - een familieanamnese van aortadissecties en/of
 - 20 – een belangrijke aortaklepinsufficiëntie en/of
 - zwangerschapswens.
- Ga al bij een minder sterk gedilateerde aortawortel en/of ascendens over tot vervanging als een patiënt reeds om een andere reden een hartoperatie moet ondergaan.
- 25 Hanteer bij asymptomatische marfanpatiënten met dilatatie van de aortaboog, aorta descendens of thoraco-abdominale aorta een diameter van 55 mm of groter als indicatie voor chirurgisch ingrijpen. Stel bij snelle groei (>5 mm per jaar), positieve familieanamnese van dissecties of zwangerschapswens de indicatie voor chirurgische correctie bij een diameter van 50 mm of zelfs 45 mm.
- 30 Bij iedere patiënt met een symptomatische aortadilatatie is een operatieve correctie in combinatie met optimale medicamenteuze behandeling geïndiceerd, zeker als deze niet snel reageert op een intraveneuze antihypertensieve therapie.
- 35 Een acute dissectie type A is een absolute indicatie voor een spoedoperatie.
- Behandel patiënten met een ongecompliceerde acute dissectie type B conservatief met optimale medicamenteuze therapie. In de acute fase van de dissectie is het risico van een operatieve correctie hoog en is een operatie dus alleen gerechtvaardigd bij complicaties.
- 40 Hanteer bij een chronische dissectie de indicaties als bij dilatatie van de aorta.
- Voor postoperatieve controles: zie hoofdstuk 'Controles'.

45

Timing van aortachirurgie bij kinderen

- 5 Voer bij kinderen met Marfan syndroom met sterk gedilateerde aortawortel preventieve aortachirurgie uit. Criteria die hierbij een rol spelen zijn, naast de z-score, toename van de aortaworteldiameter met meer dan 8-10 mm per jaar en/of het ontstaan van aortainsufficiëntie. Gezien het ontbreken van goede evidence zal het besluit hiertoe bij het behandelteam liggen.

Controles

- 10 **Kinderen**
Kinderen met het Marfan syndroom worden gecontroleerd door een multidisciplinair team op een marfanpoli.
- 15 Indien kindergeneeskundige controles frequenter nodig zijn dan kindercardiologische controles, kan in goed overleg een deel van de kindergeneeskundige controles en zorg bij een regionale kinderarts plaatsvinden.
- Bij kinderen dient in elk geval iedere 2 jaar een controle bij de oogarts plaats te vinden.
- 20 Controles na aortachirurgie:
Bij kinderen kan de postoperatieve follow-up meestal met echo gebeuren.
- 25 **Volwassenen**
Volwassen marfanpatiënten worden gedurende het leven gecontroleerd door een cardioloog verbonden aan een marfanpoli of in goed overleg afwisselend bij de regionale cardioloog en de cardioloog betrokken bij de marfanpoli.
- 30 Controles door een oogarts of orthopedisch chirurg vinden plaats op indicatie. Overweeg een periodiek onderzoek van de oogdruk en van het aspect van de oogzenuw.
- 35 **Familieonderzoek**
Controles na aortachirurgie:
Maak bij volwassenen een uitgangs-CT/MRI vóór ontslag na de operatieve ingreep. Herhaal deze na 6 maanden, 1 jaar, 2 jaar en 3 jaar. Vervolgens bij stabiele diameters elke 2 jaar. Intensiveer de controles zodra weer groei wordt waargenomen om de groeisnelheid vast te stellen.
- 40 Voer onderzoek bij familieleden van marfanpatiënten indien mogelijk uit door middel van DNA-diagnostiek, en anders met klinische diagnostiek. Pas hierbij “cascadescreening” toe: verticale eerstegraads familieleden (die at risk zijn) het eerst.
- 40 Voer DNA-diagnostiek bij familieleden uit in een klinisch genetisch centrum. Klinische diagnostiek - indien aangewezen - in een multidisciplinaire marfanpolikliniek.

Zwangerschap en bevalling

Risico's van zwangerschap en bevalling voor moeder en kind

- 5 Raad vrouwen met Marfan syndroom die een aortaworteldiameter hebben van minder dan 40 mm niet af om zwanger te worden.
- Houd bij een aortaworteldiameter van 40-45 mm bij de besluitvorming rekening met individuele risicofactoren.
- 10 Raad patiënten met een aortawortel >45 mm aan een electieve aortawortelvervanging te ondergaan alvorens zwanger te worden.
- Adviseer patiënten die een aortadissectie hebben gehad af te zien van een zwangerschap.
- 15 Spoor hoge bloeddruk actief op en behandel deze.
- Continueer tijdens een zwangerschap een profylactische behandeling met bètablokkers of stel deze in.

20 Begeleiding van de zwangerschap en bevalling

- Bij marfanpatiënten met zwangerschapswens zijn een (multidisciplinair) preconceptioneel consult en een multidisciplinair behandelplan belangrijk.
- 25 Overweeg naast de routine foetale echografie een zogenaamde GUO type 1 (geavanceerd ultrageluid onderzoek) van de foetus rond 20 weken en rond 30-34 weken zwangerschap.
- Controleer zwangere marfanpatiënten in de tweede of derde lijn. Voer hierbij periodieke controle van de aortadiameter uit (vóór de zwangerschap, bij 20-24 weken, bij 36 weken, 2 dagen postpartum en 6 weken postpartum). Afhankelijk van anamnese en bevindingen kunnen eventueel frequentere controles geïndiceerd zijn. Vervolg bij hoogrisico-patiënten ook het abdominale aortatraject goed.
- 30
- Patiënten met antistolling moeten afhankelijk van hun situatie gecounseld worden. Controleer bij therapeutisch gebruik van LMWH de stolling op geleide van de anti-Xa-activiteit. Als de bevalling plaatsvindt onder gebruik van orale anticoagulantia is een sectio caesarea geïndiceerd.
- 35
- Adviseer patiënten met een laag risico (aortadiameter <40 mm en geen haemodynamische afwijkingen) een vaginale bevalling in de tweede lijn mits afspraken met een derdelijnscentrum zijn gemaakt voor het geval van problemen of complicaties. Ga hierbij laagdrempelig om met epidurale anesthesie en het gebruik van forceps en vacuümpomp om de effecten op de bloeddruk te beperken en de uitdrijvingsfase te bespoedigen.
- 40
- Overweeg bij de partus van patiënten met een matig risico (aortadiameter 40-45 mm of één maal electieve aortaoperatie gehad of hartklepvervanging gehad met stabiel hemodynamisch resultaat) een primaire kunstverlossing (vacuumextractie/forcipale extractie) onder gefractioneerd toegediende epidurale anaesthesie met hemodynamische bewaking. Overweeg afhankelijk van de individuele omstandigheden ook een sectio caesarea.
- 45

Verricht bij een hoog risico (aortadiameter >45 mm of acute aortadissectie gehad of haemodynamische beperkingen) een electieve sectio caesarea onder intensieve maternale monitoring en indien mogelijk onder gefractioneerd toegediende epidurale anaesthesie met hemodynamische bewaking, in aanwezigheid van een ervaren team.

5

Laat patiënten met een matig of hoog risico bevallen in een derdelijnscentrum met cardiovasculaire chirurgische mogelijkheden.

Maak de keuze voor de manier van bevallen in overleg met de patiënt.

10

Bij gebruik van medicatie door de moeder tijdens de zwangerschap is na de bevalling een consult door de kinderarts geïndiceerd.

15 Prenatale diagnostiek en pre-implantatiediagnostiek

Wanneer bij een ouder met Marfan syndroom de mutatie in de familie bekend is, is het doen van prenatale of pre-implantatie genetische diagnostiek mogelijk.

20

Bied (opnieuw) genetische counseling aan aan jongvolwassenen (man/vrouw) met het Marfan syndroom. Bespreek tijdens deze preconceptionele counseling zaken als herhalingsrisico, cardiale situatie vóór en tijdens de zwangerschap en reproductieve opties.

Plaats bij IVF niet meer dan één embryo terug.

25

De risico's van PND en IVF ten behoeve van PGD zouden in grotere series onderzocht moeten worden.

Leefstijladviezen

30

Spits adviezen met betrekking tot deelname aan sport toe op het individu. Houd daarbij rekening met bijvoorbeeld de toestand van de aorta en het gebruik van antistolling.

35

Betracht terughoudendheid met betrekking tot wedstrijdsporten, grote piekinspanningen en intensieve statische inspanningen.

Deelname aan recreatieve laag- tot matig-intensieve sporten kan in de regel worden toegestaan.

40

Kinderen moeten zoveel mogelijk normaal deel kunnen nemen aan schoolgym en buitenspeelactiviteiten. Raad kinderen aan niet tot het uiterste te gaan bij intensieve sporttesten als Coopertest of piepjestest; raad deelname af bij forse aortaworteldilatatie.

Er is geen reden om marfanpatiënten normale dagelijkse activiteiten (waaronder ook seksuele activiteiten) te ontraden.

45

Organisatie van zorg

Elk marfanteam heeft een coördinator die door patiënten en verwijzers te benaderen is. De contactgegevens van de coördinator zijn bekend bij patiënten en verwijzers.

5 Streef ernaar om de klinische diagnose Marfan syndroom te stellen binnen 3 maanden na verwijzing door de (huis)arts.

10 Maak duidelijk voor verwijzers hoe en naar wie de verwijzing plaatsvindt, bijvoorbeeld door een duidelijke link op de website van het Academisch Ziekenhuis.

Controles vinden plaats op geleide van de gevonden afwijkingen.

15 Zorg ervoor dat er bij de overgang van kindercardioloog naar de cardioloog een gesprek met de klinisch geneticus plaatsvindt.

Een zwangerschap bij een marfanpatiënte vereist multidisciplinaire zorg die gecoördineerd wordt door de gynaecoloog en de cardioloog.

Voorlichting voor patiënten

20 Een goede voorlichting aan marfanpatiënten gedurende de diagnose, controle en behandeling is essentieel voor zowel het welslagen van de medische zorgverlening als het welbevinden van de patiënten. Op het terrein van de te geven voorlichting zijn de volgende aanbevelingen te geven.

Na het stellen van de diagnose:

- 25
- Vraag na hoe de aanpak door het medisch team in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt en/of de naasten is ervaren.
 - Toets in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
 - Ga na of de noodzaak van familie onderzoek door de patiënt en naasten is begrepen en of over de uitvoering daarvan voldoende uitleg is gegeven.

30

Gedurende controle en behandeling:

- 35
- Introduceer één zorgcoördinator voor de patiënt die als aanspreekpunt voor de patiënt en zijn/haar ouders fungeert.
 - Maak aan de patiënt duidelijk hoe de verantwoordelijkheden zijn verdeeld onder de behandelende specialisten.
 - Overtuig een marfanpatiënt die een klepprothese heeft er van dat er een vergrote kans op endocarditis bestaat en dat endocarditisprofylaxe is geïndiceerd. Het is van groot belang dat cariës en paradontitis worden voorkomen. De tandarts en/of mondhygiënist spelen hierbij een belangrijke voorlichtende rol. De NHG Richtlijn Endocarditisprofylaxe geeft duidelijkheid onder welke andere omstandigheden endocarditisprofylaxe nog meer is geïndiceerd.
 - Geef leefstijladvies en sportadvies, indien relevant.
 - Geef op psychosociaal terrein speciale aandacht aan:
 - o Specifieke problemen in relatie tot de leeftijd;
 - o Gezin en familie;
 - o Arbeid en verzekeringen.
- 45

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

5 Over de geboorteprevalentie van het Marfan syndroom zijn weinig oorspronkelijke gegevens in de medische literatuur te vinden. Oorspronkelijk werd de geboorteprevalentie geschat op ongeveer 1/10.000 en de prevalentie op 1/14.217 (Gray et al., 1994), maar latere schattingen gaan uit van een prevalentie van 2-3 per 10.000 (Judge & Dietz, 2005; Pyeritz, 2000), terwijl niet duidelijk is waarop deze hogere schattingen gebaseerd zijn. Uitgaand van de cijfers van Gray (1994) en een mediane levensverwachting voor personen met Marfan syndroom van 70 jaar (Silverman et al., 1995) komt men voor Nederland op ongeveer 1200-1300 patiënten, 18 nieuw geboren kinderen per jaar. Het Marfan syndroom is een autosomaal dominante multisysteemaandoening waarbij de belangrijkste aangedane orgaansystemen zijn: het hart en de aorta, het skelet en de ogen. Door de diverse uitingsvormen, de grote variabiliteit en het erfelijke karakter van de aandoening zijn er vaak verschillende specialisten betrokken bij een patiënt met Marfan syndroom. Omdat de aandoening relatief zeldzaam is, zijn er op dit moment 15 4 expertisecentra (marfanpoliklinieken) in Nederland. Deze centra bieden diagnostiek naar Marfan syndroom indien op klinische gronden de diagnose wordt vermoed en zorgen voor adequate controles en behandeling. De marfanpoliklinieken onderhouden nauwe contacten met elkaar, desondanks bestaan er verschillen in de aanpak en organisatie van de zorg. Bovendien is 20 er geen uniform verwijfsbeleid vanuit de eerste en tweede lijn naar een marfanpolikliniek. Om tot een eenduidig landelijk geldend beleid te komen ten aanzien van de verwijzing, diagnostiek en behandeling van marfanpatiënten hebben de wetenschappelijke verenigingen betrokken bij de zorg voor marfanpatiënten, op initiatief van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN), besloten een richtlijn te ontwikkelen met uniforme aanbevelingen die zoveel mogelijk 25 evidence based zijn.

De ontwikkeling van de richtlijn is gefinancierd door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De afdeling Ondersteuning Professionele Kwaliteit van de Orde van Medisch Specialisten verleende methodologische ondersteuning.

30 1.2 Doel van de richtlijn

De richtlijn geeft aanbevelingen voor verwijzers ten aanzien van verwijfsbeleid, waarin onder andere richtlijnen worden gegeven bij welke kenmerken een verwijzing naar een marfanpolikliniek geïndiceerd is. Daarnaast worden aanbevelingen gegeven voor zorgverleners van de marfanpoliklinieken ten aanzien van de diagnostische procedure en de logistiek daarvan, 35 controles en behandeling van marfanpatiënten en familieonderzoek. Ook worden specifieke aanbevelingen gedaan ten aanzien van prenatale diagnostiek, zwangerschap en bevalling. Voor de behandeling van afwijkingen of problemen die vaker dan in de normale populatie bij Marfan syndroom voor kunnen komen, maar die geen andere behandeling behoeven dan wanneer het probleem voorkomt bij een niet marfanpatiënt, worden geen aanbevelingen gedaan.

40 De patiënten met Marfan syndroom, georganiseerd in de Contactgroep Marfan Nederland, zijn betrokken bij het tot stand komen van deze richtlijn en hebben aanbevelingen gedaan ten aanzien van de organisatie van de zorg.

Met deze richtlijn hoopt de werkgroep een handvat te bieden voor uniforme zorg op het gebied van de zorg voor marfanpatiënten.

45

1.2 Afbakening van de richtlijn

Probleemomschrijving en uitgangsvragen

- 5 De werkgroep heeft een aantal uitgangsvragen geformuleerd (zie bijlage 1) die de basis vormen voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. De richtlijn heeft niet tot doel het volledige zorgproces te beschrijven, maar richt zich op specifieke knelpunten. De richtlijn betreft diagnostiek en behandeling van patiënten met Marfan syndroom en gaat uit van de in 2010 opgestelde nieuwe criteria “the revised Ghent nosology for the Marfan syndrome” (Loeys et al., 2010), vanaf hier Gent II criteria genoemd. Deze criteria zijn samengevat in bijlage 2. De oorspronkelijke Gentse criteria worden in deze richtlijn Gent I criteria genoemd (De Paepe et al., 1996).

1.3 Beoogde gebruikers van de richtlijn

- 15 De richtlijn is primair bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de herkenning, de diagnostiek, controles en behandeling van patiënten met Marfan syndroom: huisartsen, (kinder)cardiologen, kinderartsen, thoraxchirurgen, klinisch genetici, oogartsen, gynaecologen, orthopedisch chirurgen, verloskundigen, jeugdartsen en consultatiebureauartsen. De richtlijn is dus niet alleen bedoeld voor specialisten die betrokken zijn bij een marfanpolikliniek. De
20 secundaire doelgroep betreft de patiënten met Marfan syndroom.

Literatuur

- 25 De Paepe, A., Devereux, R.B., Dietz, H.C., Hennekam, R.C., & Pyeritz, R.E. (1996). Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*, 62, 417-426.
- Gray, J.R., Bridges, A.B., Faed, M.J., Pringle, T., Baines, P., Dean, J., & Boxer, M. (1994). Ascertainment and severity of Marfan syndrome in a Scottish population. *J Med Genet*, 31, 51-54.
- Judge, D.P. & Dietz, H.C. (2005). Marfan's syndrome. *Lancet*, 366, 1965-1976.
- 30 Loeys, B.L., Dietz, H.C., Braverman, A.C., Callewaert, B.L., De, B.J., Devereux, R.B., Hilhorst-Hofstee, Y., Jondeau, G., Faivre, L., Milewicz, D.M., Pyeritz, R.E., Sponseller, P.D., Wordsworth, P., De Paepe, A.M. (2010). The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 47, 476-485.
- Pyeritz, R.E. (2000). The Marfan syndrome. *Annu Rev Med*, 51, 481-510.
- 35 Silverman, D.I., Burton, K.J., Gray, J., Bosner, M.S., Kouchoukos, N.T., Roman, M.J., Boxer, M., Devereux, M.B., Tsipouras, P. (1995). Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 75, 157-160.

Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling

2.1 AGREE

5 Deze richtlijn is opgesteld aan de hand van het “Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II” (AGREE II) instrument (www.agreecollaboration.org). Dit is een internationaal breed geaccepteerd instrument voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen.

2.2 Werkgroep

10 Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2010 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met de indicatiestelling en zorg van Marfan syndroom te maken hebben. De werkgroep bestond uit klinisch genetici, cardiologen, een cardiothoracaal chirurg, oogartsen, een gynaecoloog, een kinderarts/-cardioloog, orthopedisch chirurgen, een moleculair geneticus en een anesthesioloog (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

15 De werkgroepleden werden door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn.

2.3 Belangenverklaring

20 Werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Een overzicht hiervan is te vinden in bijlage 4.

2.4 Patiëntenparticipatie

25 Gedurende de ontwikkeling van de richtlijn is nadrukkelijk aandacht besteed aan het in kaart brengen van het patiëntenperspectief. In de werkgroep heeft een vertegenwoordiger van de patiëntenvereniging Contactgroep Marfan Nederland zitting genomen. Daarnaast is een patiëntenfocusgroep georganiseerd. Van de bespreking met de focusgroep is een verslag gemaakt en aan de leden voorgelegd ter verifiëring en eventuele aanvulling. Een samenvatting van dit verslag is opgenomen als bijlage 5 en is door de werkgroep gebruikt bij het opstellen van de richtlijn. Tot slot zijn de leden van de focusgroep gevraagd om commentaar te leveren op de conceptrichtlijn.

2.5 Knelpuntenanalyse

35 Tijdens de voorbereidende fase zijn in samenwerking met de voorzitter van de werkgroep de knelpunten geïnventariseerd. De knelpunten zijn met de werkgroep besproken en op basis hiervan zijn er uitgangsvragen geformuleerd.

2.6 Uitgangsvragen en uitkomstmaten

40 Aan de hand van de knelpunten werden door de werkgroep uitgangsvragen geformuleerd. Indien mogelijk werden per uitgangsvraag de belangrijkste en voor de patiënt relevante uitkomstmaten vastgesteld.

2.7 Strategie voor zoeken naar literatuur

45 De onderbouwing van de richtlijn is gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Voor de oriënterende search werd gezocht in de Cochrane Library en werd specifiek gezocht naar al bestaande richtlijnen in online raadpleegbare (inter)nationale guideline clearinghouses.

Omdat niet alle uitgangsvragen zich leenden voor een systematische literatuursearch is afgesproken om alleen de vragen met betrekking tot behandeling en met betrekking tot zwangerschap en bevalling aan de hand van een systematische literatuursearch te beantwoorden.

- 5 Voor deze uitgangsvragen werd aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases Medline en Embase. Indien nodig werd aanvullend gezocht naar studies. In eerste instantie werd gezocht naar (systematische reviews of meta-analyses van) gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCTs). In afwezigheid van RCTs werd verder gezocht naar prospectieve vergelijkende
10 gecontroleerde onderzoeken en prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken. De taal werd gelimiteerd tot Nederlands, Engels en Duits. De gebruikte zoekstrategieën staan in bijlage 6. De werkgroepleden selecteerden artikelen op relevantie. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur. Dit leverde bij enkele uitgangsvragen nog aanvullende artikelen op. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de
15 uitgangsvraag te beantwoorden.
- Voor de overige uitgangsvragen bleek onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing voorhanden. Voor het beantwoorden van deze uitgangsvragen is gebruik gemaakt van de expertise van de werkgroepleden, ondersteund door wetenschappelijke literatuur waar beschikbaar. Omdat het Marfan syndroom een zeldzame aandoening is, is de beschikbare
20 literatuur vaak beperkt tot case series en kleine patiëntengroepen.

2.8 Strategie voor het beoordelen van literatuur

- Beoordeling van literatuur werd gedaan aan de hand van de EBRO methodiek. Individuele studies werden beoordeeld op onderzoeksopzet/design. Naar aanleiding van deze beoordeling
25 werd het bewijsniveau van studies bepaald volgens de classificatie in tabel 2.1 en tabel 2.2. Een samenvatting van de literatuur en het bewijsniveau van de relevante studies zijn in de richtlijntekst terug te vinden onder de kopjes 'samenvatting van de literatuur' en 'conclusie'.

Tabel 2.1. EBRO indeling van de kwaliteit van individuele studies

Bewijs niveau	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Meta-analyse van min. 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau	
A2	Onderzoek t.o.v. een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Onderzoek t.o.v. een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek	

30

Tabel 2.2: Niveau van bewijs van de conclusie

Conclusie gebaseerd op

- | | |
|----------|--|
| 1 | Onderzoek van niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 |
| 2 | Eén onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B |
| 3 | Eén onderzoek van niveau B of C |
| 4 | Mening van deskundigen |

2.9 Overwegingen

5 Voor een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs nog andere aspecten van belang, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische facetten. Deze aspecten worden, voor zover niet wetenschappelijk onderzocht, vermeld onder het kopje ‘overwegingen’.

2.10 Formuleren van aanbevelingen

10 De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen.

2.11 Indicatorontwikkeling

15 Er bestaat al een neurochirurgische kwaliteitsregistratie (Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceprichtlijn werden er indicatoren ontwikkeld (zie bijlage 7). Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

2.12 Kennislacunes

20 Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoeken waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor onderzoek staat in bijlage 8.

2.13 Commentaar- en autorisatiefase

30 De conceprichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceprichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de besturen van de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen verstuurd voor autorisatie.

2.14 Implementatie

35 Tijdens de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn is verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en instellingen. Van deze richtlijn zal een elektronische versie worden gepubliceerd. De elektronische versie is te downloaden vanaf de website van de VKGN en andere participerende verenigingen en van de Kwaliteitskoepel: www.kwaliteitskoepel.nl. Er wordt een samenvatting van de richtlijn aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor

Geneeskunde en in relevante vaktijdschriften. Om de richtlijn onder de aandacht van de doelgroep te brengen wordt een symposium georganiseerd.

2.15 Juridische betekenis van richtlijnen

- 5 Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op ‘evidence’ gebaseerde inzichten en
aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen.
Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op ‘algemeen bewijs voor optimale
zorg voor de gemiddelde patiënt’, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele
autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan
10 in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit
beargumenteerd en gedocumenteerd te worden en waar relevant in overleg met de patiënt.

2.16 Herziening

- 15 Uiterlijk in 2017 bepaalt het bestuur van de VKGN of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt
een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn
komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te
starten.

- 20 De Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) is als houder van deze richtlijn de
eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn
deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de
verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen
binnen hun vakgebied.

Hoofdstuk 3 Diagnostiek

Inleiding

5

Het Marfan syndroom is een multisysteem aandoening met een zeer wisselende expressie. Dit maakt herkenning en het stellen van de diagnose gecompliceerd. De diagnose Marfan syndroom wordt gesteld aan de hand van klinische en genetische bevindingen. Er wordt daarbij uitgegaan van de Gent II criteria (Loeys et al., 2010). Deze criteria zijn een revisie van de Gent I criteria (De Paepe et al., 1996) en zijn samengevat in bijlage 2. Op grond van deze criteria en de kritische kanttekeningen daarbij, worden aanbevelingen gedaan op basis waarvan de diagnose Marfan syndroom gesteld kan worden.

10

Vanuit de vraag welk diagnostisch onderzoek is aangewezen komt de vraag voort bij welke kenmerken op zijn minst diagnostiek geïndiceerd is. Ook hiervoor worden aanbevelingen gedaan evenals voor welk diagnostische traject gevolgd moet worden.

15

Samenvatting van de literatuur

20

Wat zijn de diagnostische kenmerken van het Marfan syndroom?

De kenmerken die voor kunnen komen bij Marfan syndroom worden opgesomd in bijlage 3. In deze tabel wordt aangegeven welke kenmerken gebruikt worden in de Gent I (De Paepe et al, 1996) en in de Gent II criteria (Loeys et al, 2010). De lijst beoogt niet volledig te zijn. Niet alle kenmerken worden gebruikt in de Gent criteria, echter deze kunnen wel bijdragen aan de herkenning van het Marfan syndroom.

25

Sponseller et al. (2010) heeft de frequentie van voorkomen van een aantal Gent-criteria (m.n. gelaat- en skeletafwijkingen) bij genetisch bevestigde marfanpatiënten (n=183) en een controlegroep (n=1257) met elkaar vergeleken en op basis daarvan sensitiviteit en specificiteit van de verschillende kenmerken bepaald.

30

1. Gelaatskenmerken

Alle gelaatskenmerken zijn subjectief en worden vrijwel nooit geobjectiveerd in maat of getal. Desondanks zijn faciale kenmerken wel sensitief. Een hoog palatum met irregulaire dentitie komt als diagnostisch criterium niet meer voor in de Gent II criteria vanwege een te lage specificiteit.

35

2. Skeletkenmerken

Skeletkenmerken zijn voor een deel objectief vast te stellen door middel van metingen en röntgenonderzoek. Dat geldt voor arachnodactylie waarbij gebruik gemaakt wordt van het pols- en duimteken. Het duimteken is positief als de distale phalanx van de duim voorbij de ulnaire rand van de hand steekt bij maximale adductie. Het polsteken wordt positief bevonden als de top van de duim de gehele nagel van de pink overlapt bij het omvatten van de pols.

40

Lichaamsproporties kunnen worden gemeten waarbij een spanwijdte/lengte ratio van 1,05 of meer wordt beschouwd als afwijkend in afwezigheid van scoliose. In de Gent II criteria worden voor het vaststellen van relatief lange benen normaalwaarden voor de upper en lower ratio gegeven echter zonder literatuurreferentie. Voor protrusio acetabuli en scoliose worden gestandaardiseerde metingen gebruikt op een röntgenopname van het bekken respectievelijk de wervelkolom (Sponseller et al., 2006).

45

3. Cardiovasculaire kenmerken

5 In de nieuwste criteria wordt aan een verwijding van de aortawortel of een aortadissectie type A het meeste gewicht toegekend. De combinatie van een verwijde aortawortel en een verwijding van de arteria pulmonalis is sterk verdacht voor Marfan syndroom (Nollen et al., 2002). Mitralisprolaps wordt in de systemische score meegeteld. In een studie van 52 relatief jonge patiënten met Marfan syndroom met een leeftijd tussen 3 en 28 jaar werd in 43 patiënten (83%) aortaworteldilatatie en bij 46 (88%) mitralisprolaps vastgesteld (van Karnebeek et al., 2001).

10 Voor de uitvoering en interpretatie van de cardiovasculaire beeldvorming wordt verwezen naar hoofdstuk 4.

4. Oogheekkundige kenmerken

15 Tot voor kort vond de diagnostiek plaats aan de hand van Gent I criteria volgens de major en minor criteria score waarin diverse oogheekkundige afwijkingen diagnostische waarde hadden. In de Gent II criteria is het aantal oogheekkundige afwijkingen dat bijdraagt aan de diagnostiek van het Marfan syndroom sterk verminderd. Uitsluitend lens(sub)luxatie en myopie meer dan drie dioptriën worden hierin genoemd. In zowel de Gent I als Gent II criteria is lens(sub)luxatie het enige major oogheekkundig criterium.

20 Nemet et al. (2006) beschrijft in een literatuurreview de belangrijkste oculaire kenmerken van het Marfan syndroom. Maumenee (1981) beschrijft oogafwijkingen in een populatie van 160 marfanpatiënten van 0-60 jaar. Lens(sub)luxatie of *ectopia lentis* is een bekend kenmerk van het Marfan syndroom. De gerapporteerde incidentie varieert van 50 tot 87% (Nemet et al., 2006). De luxatie is meestal (maar niet altijd) bilateraal en naar temporaal-boven (Maumenee, 1981; Nemet et al., 2006). In zeldzame gevallen (2-3%) is er sprake van een volledige *luxatio lentis*, waarbij de lens in het glasvocht ligt en er een (niet iatrogene) afakie bestaat (Nemet et al., 2006). Dureau (2008) beschrijft in een literatuurreview de pathofysiologie van de *lens(sub)luxatie* en geeft aan dat deze het gevolg is van de slechte kwaliteit van de zonulavezels. Bij het Marfan syndroom zijn deze uitgerekt of zelfs

25 gebroken, waardoor de lens kan luxeren (Dureau, 2008). Myopie van meer dan 3D is weinig kenmerkend en wordt in de Gent II criteria als een minder belangrijk criterium gebruikt in de systemische score. Er wordt aangenomen dat myopie voorkomt bij 34-44% van marfanpatiënten, in vergelijking met 4,8% in de normale populatie (Nemet et al., 2006). In een studie naar de hoogte van de myopie bij patiënten met Marfan syndroom werd bij 50% van de patiënten een myopie van meer dan 3D of meer gemeten (Nemet et al., 2006).

30 Andere oogheekkundige kenmerken die vaak voorkomen in ogen van patiënten met het Marfan syndroom zijn irishyoplasie, irisdiaphanie en iridodonesis. Een vlak hoornvlies is ook beschreven in ogen van patiënten met het Marfan syndroom. Heur (2008) vergeleek uitkomsten van keratometrie en centrale corneadikte (CCT) tussen 62 marfanpatiënten (gemiddelde leeftijd 22,3 jaar) en 98 controles (gemiddelde leeftijd 19,3 jaar).

40 Marfanpatiënten hadden een significant lagere uitkomst van de keratometrie en CCT dan de controles. Perifere retinadegeneraties en netvliesloslatingen komen voor bij 5-25,6% van de patiënten met Marfan syndroom. Deze complicatie komt meer voor in ogen met een lens(sub)luxatie en/of een lange aslengte (Nemet et al., 2006).

5. Longen

45 Spontane pneumothorax telt mee in de systemische score. In een retrospectieve studie van 166 patiënten van 13 jaar of ouder had 4,8% één of meerdere malen een pneumothorax doorgemaakt. Twee van deze 8 patiënten hadden twee keer of meerdere malen een pneumothorax doorgemaakt (Karpman et al., 2011).

6. *Huid:*

Opvallende striae op bijzondere plaatsen worden in de systemische score meegeteld. Voorwaarde is dat de striae niet het gevolg zijn van significante gewichtsverandering of zwangerschap. In de Gent II criteria worden als bijzondere plaatsen aangemerkt het midden van de rug, de lumbale regio, bovenarm, oksel regio en heupen (Loeys et al., 2010).

7. *Dura:*

Lumbosacrale durale ectasieën worden in de nieuwste criteria meegeteld in de systemische score. De in Nederland veel gebruikte methode om durale ectasieën vast te stellen is die van Oosterhof (Oosterhof et al., 2001) die een hoge sensitiviteit en specificiteit vond van respectievelijk 95% en 98%. Gouden standaard was de aanwezigheid (n=44) of afwezigheid (n=44) van Marfan syndroom gebaseerd op klinische en genetische criteria. Echter bij vergelijking van de methode van Oosterhof met 2 andere methodes werden opvallend veel durale ectasieën in de controle groep gevonden. Met de methode van Oosterhof werd door Weigang een sensitiviteit van 94% en een specificiteit van 57% gevonden (Weigang et al., 2006). Sheikzadeh vond in een observationele studie bij 33 patiënten met kenmerken van Marfan of Loeys-Dietz maar zonder genetische afwijkingen ook veel durale ectasieën bij personen met specifieke bindweefselkenmerken zonder Marfan syndroom (Sheikzadeh et al., 2010).

8. *Andere orgaansystemen:*

Recidiverende lies- of navelbreuken, littekenbreuken, verminderde vet- en spieropbouw zijn niet specifiek maar komen wel veelvuldig voor bij Marfan syndroom. Deze kenmerken maken echter geen onderdeel meer uit van de diagnostische criteria.

9. *Familie:*

Het hebben van een eerstegraads familielid met Marfan syndroom telt significant mee in de Gent II criteria.

10. *DNA:*

Marfan syndroom wordt meestal veroorzaakt door mutaties in het *FBN1* gen, dat codeert voor het eiwit fibrilline-1. In een recente publicatie van Sheikzadeh wordt een *FBN1* mutatie vastgesteld bij 80% van de patiënten die voldoen aan de originele ofwel de nieuwe ofwel beide Gentse criteria (Sheikzadeh et al., 2011). In de Gent II criteria wordt veel gewicht toegekend aan oorzakelijke mutaties in het *FBN1* gen.

Neonataal Marfan syndroom

In de literatuur is de discussie nog niet gesloten of het neonatale Marfan syndroom als aparte entiteit moet worden gezien of als een zeer ernstige vorm van Marfan syndroom. Hennekam geeft argumenten om de term neonataal Marfan syndroom te reserveren voor de pasgeborenen met ernstige mitralisklep en/of tricuspidalisklep insufficiëntie en infantiel longemfyseem (Hennekam, 2005). Door progressieve klepdysfunctie en hartfalen overlijden deze kinderen vrijwel altijd voor het 2^e levensjaar. Kinderen met een ernstige expressie van Marfan syndroom kunnen net als kinderen met neonataal Marfan syndroom ernstige skeletafwijkingen, lens(sub)luxatie, aortaworteldilatatie en een elastische huid hebben, maar bijna nooit de levensbedreigende klepdysfuncties. Neonataal Marfan syndroom (zoals gedefinieerd door Hennekam) is vrijwel altijd de novo (Stheneur et al., 2011).

Wat is het beleid bij een pasgeborene met 50% risico op Marfan syndroom?

Uit deze vraag komt de vraag voort wat de vroegste leeftijd is waarop Marfan syndroom zich kan uiten met kenmerken die al behandeling behoeven. Uit de literatuur blijkt dat het zeer uitzonderlijk is dat een kind met klassiek Marfan syndroom een cardiovasculaire operatie moet

5 ondergaan in het eerste levensjaar. Everitt et al. (2009) deden een retrospectieve studie bij kinderen met het Marfan syndroom. Van 196 kinderen met het Marfan syndroom werden 18 (9%) geopereerd op de kinderleeftijd. De jongste leeftijd ten tijde van de eerste cardiovasculaire operatie was 8 jaar. Dit in tegenstelling tot 1 jaar bij neonataal Marfan syndroom en Loeys-Dietz syndroom (Everitt et al., 2009).

Conclusies

Niveau 4	<p>De klinisch diagnostische criteria voor Marfan syndroom bevatten afwijkingen van het gelaat, het skelet, het cardiovasculaire systeem, de ogen, de longen, de huid en de dura. Hiernaast zijn DNA-afwijkingen (pathogene mutaties in <i>FBN1</i>) en de familieanamnese van belang.</p> <p>Aortaworteldilatatie, lens(sub)luxatie, een eerstegraads familielid met Marfan syndroom en een pathogene mutatie zijn de belangrijkste items waarop de diagnose gesteld kan worden.</p> <p>D Loeys et al., 2010</p>
-----------------	---

10

Overwegingen

Voor de diagnostiek naar Marfan syndroom wordt in deze richtlijn uitgegaan van de Gent II criteria. Daarbij worden de volgende overwegingen meegenomen:

15

1. Algemeen

Om onnodige diagnostiek te voorkomen kan overwogen worden om mensen met aspecifieke kenmerken van Marfan syndroom eerst door een klinisch geneticus betrokken bij een marfanpoli te laten onderzoeken. Deze kan beoordelen of aanvullende diagnostiek noodzakelijk is. Bij specifieke kenmerken zoals een aortaworteldilatatie of -dissectie zonder duidelijke oorzaak, of een lens(sub)luxatie is uitgebreid onderzoek geïndiceerd.

20

2. Lichamelijk onderzoek

Het lichamelijk onderzoek vindt bij voorkeur plaats door een specialist met ervaring op het gebied van Marfan syndroom. De meeste uiterlijke kenmerken van Marfan syndroom zijn aspecifiek en alleen subjectief vast te stellen. In bijlage 3 worden de lichamelijke kenmerken van Marfan syndroom beschreven.

25

Voor het vaststellen van relatief lange benen wordt in Gent II uitgegaan van de upper/lower segment ratio maar deze is moeilijk te meten. De voorkeur van de werkgroep gaat uit naar het meten van de zithoogte/lengte ratio, waarvoor goede normaalwaarden beschikbaar zijn (Talma, 2010).

30

Striae komen volgens de werkgroep in de normale populatie veelvuldig voor in het midden van de rug, op de heupen en de lumbale regio. De werkgroep plaatst daarom een kanttekening bij de hantering van dit criterium in de Gent II criteria en adviseert om striae te laten gelden als een systemisch criterium indien aanwezig op plekken anders dan op bovengenoemde locaties en niet geassocieerd met gewichtsverandering. Bij Marfan syndroom komen striae vooral voor op de schouders, bovenarmen en rond de oksels.

35

3. Oogheekundig onderzoek

Volgens de Gent II criteria scoren slechts 2 oogheekundige afwijkingen punten voor de diagnose, namelijk lens(sub)luxatie en een myopie van meer dan drie dioptrieën. Het beoordelen van de positie van de lens dient in maximale mydriasis te gebeuren met spleetlamponderzoek. Alleen dan is met zekerheid vast te stellen of er sprake is van een lens(sub)luxatie, die zich zeer discreet kan manifesteren. Soms is er slechts sprake van een onregelmatige lensrand (notching) als gevolg van slechts een enkele uitgerekte zonulavezel.

Bij alle patiënten dient een refractieonderzoek plaats te vinden. De sterkte van bestaande bril of contactlenzen dient hierbij vaak als uitgangspunt. Bij jonge kinderen, waar subjectief visus en refractie meten niet mogelijk is, dient skiaskopie in cycloplegie te worden verricht om de objectieve refractie vast te stellen. Om de mate van myopie te bepalen wordt het sferisch equivalent van de gevonden cylinder bij de sferische waarde van de refractie opgeteld.

4. DNA-onderzoek

De pathogene effecten van mutaties en dus het oorzakelijk zijn van een mutatie bij Marfan syndroom, wordt onvolledig besproken in de Gent II criteria.

Indien de aanwezigheid van een *FBN1* mutatie van belang is voor de diagnostiek, dan kan dit alleen worden meegewogen als het, naar het oordeel van een ter zake kundig klinisch moleculair geneticus, een pathogene mutatie betreft. Bij twijfel over de pathogeniciteit van de mutatie wordt deze niet meegewogen in de diagnostische criteria. Bij niet duidelijk pathogene mutaties kan aanvullend onderzoek worden overwogen, zoals analyse van mRNA of eiwit uit gekweekte fibroblasten, of DNA-onderzoek van de mutatie in de familie. Als er geen duidelijk pathogene mutatie in *FBN1* wordt gevonden, dan dient in de eerste plaats de diagnose Marfan syndroom sterk betwijfeld te worden en kan differentiaal diagnostisch worden bekeken of er aanleiding is om andere genen te onderzoeken.

5. Röntgendiagnostiek

Röntgendiagnostiek naar protrusio acetabuli en scoliose is meestal niet noodzakelijk in het kader van diagnostiek, maar kan bij klachten of ten behoeve van therapie wel geïndiceerd zijn.

6. Diagnostiek bij kinderen

Het uitsluiten van de diagnose Marfan syndroom bij kinderen op alleen klinische gronden is niet mogelijk of moeilijk, zeker bij jonge kinderen, omdat symptomen nog later in het leven kunnen ontstaan.

a. Kind met ouder met Marfan syndroom en mutatie in *FBN1*

Bij kinderen van wie één van de ouders een pathogene mutatie in het *FBN1*-gen heeft, kan door middel van DNA-onderzoek bepaald worden of zij Marfan syndroom zullen ontwikkelen. Het DNA-onderzoek kan aangeboden worden in het eerste levensjaar zodat na een aangetoonde mutatie een eerste kindercardiologisch onderzoek kan plaatsvinden ter uitsluiting van zeldzame aorta- of klepproblemen die al in het eerste levensjaar zorg behoeven. Indien mogelijk kan dan ook het eerste lichamelijke en oogheekundige onderzoek plaatsvinden op de marfanpoli.

Medisch gezien is een eerste oogheekundig onderzoek in het eerste levensjaar geïndiceerd om een ernstige lensluxatie met gevaar voor amblyopie in een vroeg stadium op te sporen. Afhankelijk van de bevindingen zal het kind meer of minder frequent gecontroleerd worden.

- b. Kind met ouder met Marfan syndroom zonder bekende mutatie in *FBN1*
Bij kinderen die 50% kans hebben op Marfan syndroom maar waarbij geen mutatie in het *FBN1* gen is gevonden bij de aangedane ouder, wordt geadviseerd om het eerste onderzoek te laten plaatsvinden in het eerste levensjaar (lichamelijk, kindercardiologisch en oogheelkundig onderzoek). Als daarbij geen aanwijzingen worden gevonden wordt geadviseerd om het kind rond de leeftijd van 5, 12, en 17 jaar nogmaals te onderzoeken (Canadas et al., 2010). Zijn er dan nog geen aanwijzingen voor Marfan syndroom, dan wordt het kind na multidisciplinair overleg uit de controles ontslagen of kan besloten worden om afhankelijk van de presentatie in de familie, deze persoon elke 5 jaar door een perifeer cardioloog te laten controleren. Worden er rond de eerste verjaardag wel aanwijzingen gevonden voor Marfan syndroom, dan worden frequentere controles afgesproken afhankelijk van de bevindingen.
- c. Kind met negatieve familieanamnese
In niet-familiaire gevallen van kinderen die verdacht worden van Marfan syndroom en bij wie geen DNA-afwijking gevonden wordt, wordt geadviseerd om, bij voldoende klinische verdenking, het klinisch onderzoek te herhalen op de leeftijd van 5, 12 en 17 jaar. Gezien de hoge sensitiviteit van de DNA-analyse bij het stellen van de diagnose Marfan syndroom, zal dit dus een zeer kleine groep kinderen betreffen. Indien een *FBN1* mutatie wordt vastgesteld wordt het kind gecontroleerd als hebbende Marfan syndroom ook al voldoet het (nog) niet aan de klinische criteria. In de Gent II wordt dit 'potential Marfan syndroom' genoemd, een verwarrende term.

25 Aanbevelingen

- I. Verwijs in elk geval patiënten met de volgende kenmerken voor diagnostiek naar Marfan syndroom naar een specialist verbonden aan een marfanpoli of een specialist met expertise op het gebied van Marfan syndroom (bijvoorbeeld een klinisch geneticus of kinderarts met aandachtsgebied erfelijke en aangeboren aandoeningen (EAA)):
- Aortaworteldilatatie of dissectie van de thoracale aorta zonder duidelijke oorzaak, óf
 - (Sub)luxatie van de ooglenzen, of
 - Eerstegraads familielid met Marfan syndroom.
- II. Verwijs patiënten met minder specifieke kenmerken van Marfan syndroom naar een specialist met expertise op het gebied van Marfan syndroom, die op geleide van de kenmerken bepaalt welk diagnostisch traject gevolgd wordt.
- III. Criteria die worden gehanteerd om de diagnose Marfan syndroom te stellen:
De Gent II criteria worden gehanteerd met de volgende kanttekeningen:
- Striae op het midden van de rug, op de heupen en de lumbale regio worden niet meegeteld als systemisch criterium. Striae op de schouders, bovenarmen en rond de oksels tellen wel mee indien niet geassocieerd met gewichtsverandering.
 - Bij de volwassen populatie worden de absolute waarden gebruikt voor diagnose van aortaworteldilatatie. Zie hiervoor hoofdstuk 4.
- IV. Aangewezen diagnostisch onderzoek bij verdenking Marfan syndroom:
Doe bij voldoende verdenking op Marfan syndroom de volgende onderzoeken:
- Volledig lichamelijk onderzoek en familieanamnese;

- Cardiologisch onderzoek inclusief echocardiografie van hart en thoracale aorta;
- Oogheelkundig onderzoek, inclusief spleetlamponderzoek in volledige mydriasis en meting van de refractieafwijking;
- DNA-analyse.

5

V. Diagnostiek bij kinderen:

- Doe bij een kind met 50% kans op Marfan syndroom, bij wie de *FBN1*-mutatie bij vader of moeder bekend is, in het eerste levensjaar DNA-onderzoek om de diagnose Marfan syndroom uit te sluiten of aan te tonen.

10

Dit kan via de klinisch geneticus of kinderarts al dan niet betrokken bij een marfanpoli. Verwijs een kind met een bewezen *FBN1*-mutatie in het eerste levensjaar naar een marfanpoli voor de eerste onderzoeken en controles.

15

- Indien bij een kind met 50% kans op Marfan syndroom de diagnose niet met zekerheid aangetoond of uitgesloten kan worden, onderzoek dan het kind rond de leeftijd van 5, 12 en 17 jaar nogmaals.
- Een neonaat met uitgesproken uiterlijke kenmerken van Marfan syndroom moet bij eerste gelegenheid door een kindercardioloog onderzocht worden vanwege verdenking op neonataal Marfan syndroom.

20

Literatuur

Canadas, V., Vilacosta, I., Bruna, I., & Fuster, V. (2010). Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol*, 7, 256-265.

25

De Paepe, A., Devereux, R.B., Dietz, H.C., Hennekam, R.C., & Pyeritz, R.E. (1996). Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*, 62, 417-426.

Dureau, P. (2008). Pathophysiology of zonular diseases. *Curr Opin Ophthalmol*, 19, 27-30.

30

Everitt, M.D., Pinto, N., Hawkins, J.A., Mitchell, M.B., Kouretas, P.C., & Yetman, A.T. (2009). Cardiovascular surgery in children with Marfan syndrome or Loeys-Dietz syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137, 1327-1332.

Hennekam, R.C. (2005). Severe infantile Marfan syndrome versus neonatal Marfan syndrome. *Am J Med Genet A*, 139:1.

35

Heur, M., Costin, B., Crowe, S., Grimm, R.A., Moran, R., Svensson, L.G., & Traboulsi, E.I. (2008). The value of keratometry and central corneal thickness measurements in the clinical diagnosis of Marfan syndrome. *Am J Ophthalmol*, 145, 997-1001.

Karpman, C., Aughenbaugh, G.L., & Ryu, J.H. (2011). Pneumothorax and bullae in Marfan syndrome. *Respiration*, 82, 219-224.

40

Loeys, B.L., Dietz, H.C., Braverman, A.C., Callewaert, B.L., De, B.J., Devereux, R.B., Hilhorst-Hofstee, Y., Jondeau, G., Faivre, L., Milewicz, D.M., Pyeritz, R.E., Sponseller, P.D., Wordsworth, P., De Paepe, A.M. (2010). The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 47, 476-485.

Maumenee, I.H. (1981). The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 79, 684-733.

45

Nemet, A.Y., Assia, E.I., Apple, D.J., & Barequet, I.S. (2006). Current concepts of ocular manifestations in Marfan syndrome. *Surv Ophthalmol*, 51, 561-575.

- Nollen, G.J., Groenink, M., van der Wall, E.E., & Mulder, B.J. (2002). Current insights in diagnosis and management of the cardiovascular complications of Marfan's syndrome. *Cardiol Young*, 12, 320-327.
- 5 Oosterhof, T., Groenink, M., Hulsmans, F.J., Mulder, B.J., van der Wall, E.E., Smit, R., & Hennekam, R.C. (2001). Quantitative assessment of dural ectasia as a marker for Marfan syndrome. *Radiology*, 220, 514-518.
- 10 Sheikhzadeh, S., Kade, C., Keyser, B., Stuhmann, M., Arslan-Kirchner, M., Rybczynski, M., Bernhardt, A.M., Habermann, C.R., Hillebrand, M., Mir, T., Robinson, P.N., Berger, J., Detter, C., Blankenberg, S., Schmidtke, J., von, K.Y. (2011). Analysis of Phenotype and Genotype Information for the Diagnosis of Marfan Syndrome. *Clin Genet*. Epub ahead of print.
- Sheikhzadeh, S., Rybczynski, M., Habermann, C.R., Bernhardt, A.M., Arslan-Kirchner, M., Keyser, B., Kaemmerer, H., Mir, T.S., Staebler, A., Oezdal, N., Robinson, P.N., Berger, J., Meinertz, T., von, K.Y. (2010). Dural ectasia in individuals with Marfan-like features but exclusion of mutations in the genes FBN1, TGFBR1 and TGFBR2. *Clin Genet.*, 79, 568-74.
- 15 Sponseller, P.D., Erkula, G., Skolasky, R.L., Venuti, K.D., Dietz, & H.C., III. (2010). Improving clinical recognition of Marfan syndrome. *J Bone Joint Surg Am*, 92, 1868-1875.
- Sponseller, P.D., Jones, K.B., Ahn, N.U., Erkula, G., Foran, J.R., Dietz, & H.C., III. (2006). Protrusio acetabuli in Marfan syndrome: age-related prevalence and associated hip function. *J Bone Joint Surg Am*, 88, 486-495.
- 20 Stheneur, C., Faivre, L., Collod-Beroud, G., Gautier, E., Binquet, C., Bonithon-Kopp, C., Claustres, M., Child, A.H., Arbustini, E., Ades, L.C., Francke, U., Mayer, K., Arslan-Kirchner, M., De, P.A., Chevallier, B., Bonnet, D., Jondeau, G., Boileau, C. (2011). Prognosis factors in probands with an FBN1 mutation diagnosed before the age of 1 year. *Pediatr Res*, 69, 265-270.
- 25 Talma, H. (2010). Groeidiagrammen - 2010. Handleiding bij het meten en wegen van kinderen en het invullen van groeidiagrammen. TNO.
- van Karnebeek, C.D., Naeff, M.S., Mulder B.J., Hennekam, R.C., & Offringa, M. (2001). Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Arch Dis Child*, 84, 129-137.
- 30 Weigang, E., Ghanem, N., Chang, X.C., Richter, H., Frydrychowicz, A., Szabo, G., Dudeck, O., Knirsch, W., von, S.P., Langer, M., Beyersdorf, F. (2006). Evaluation of three different measurement methods for dural ectasia in Marfan syndrome. *Clin Radiol*, 61, 971-978.

Hoofdstuk 4 Beeldvormende diagnostiek van aortaworteldilatatie

Inleiding

5

Bij de diagnostiek, follow-up en behandeling van patiënten met het Marfan syndroom neemt de aanwezigheid en mate van aortaworteldilatatie een centrale plaats in. Verschillende niet-invasieve technieken worden gebruikt voor beeldvorming van de aorta. Echocardiografie is het basisonderzoek, MRI- en CT-onderzoek leveren zonnodig aanvullende informatie. Aangezien absolute afkapwaarden worden gebruikt zowel voor de diagnose van aortaworteldilatatie als voor de indicatie tot preventieve aortawortelvervanging zijn gestandaardiseerde meetmethodes en uniforme normaalwaarden van groot belang.

15 Samenvatting van de literatuur

Echocardiografie

Internationale richtlijnen voor het uitvoeren van echocardiografisch onderzoek zijn beschikbaar zowel voor volwassenen als voor kinderen (Lang et al., 2005; Lopez et al., 2010).

20 In de parasternale lange-asdoorsnede wordt het proximale deel van de aorta ascendens afgebeeld. Diameters worden gemeten op niveau van de aorta-annulus, aortawortel (grootste diameter ter hoogte van de sinus van Valsalva), sinotubulaire (ST)-junctie en de aorta ascendens één centimeter boven de ST-junctie. Verwarrend is dat deze metingen volgens de richtlijnen van de American Society of Echocardiography (Lang et al., 2005) bij volwassenen in einddiastole 25 gedaan moeten worden, terwijl de pediatrie richtlijn (Lopez et al., 2010) van dezelfde American Society adviseert de dimensies te meten tijdens mid-systole. Ook bestaat er nog steeds discussie over het wel of niet meemeten van de voorwand van de aorta. Deze wordt meegemeten bij de *leading edge to leading edge* meting en niet bij de *inner edge to inner edge* meettechniek. Veel gebruikte normaalwaardecurves, zoals die van Roman (Roman et al., 1989), 30 berusten op *leading edge to leading edge* metingen en dit lijkt de voornaamste reden waarom deze meettechniek geadviseerd wordt in de bestaande echocardiografierichtlijnen voor volwassenen (Lang et al., 2005). De pediatrie richtlijn adviseert daarentegen de *inner edge to inner edge* meettechniek (Lopez et al., 2010).

35 De internationale richtlijnen (Lang et al., 2005; Lopez et al., 2010) geven de voorkeur aan tweedimensionele aortametingen boven M-mode metingen, omdat tijdens de cardiale cyclus de aortawortel zich verplaatst ten opzichte van de cursorline met als resultaat een systematische onderschatting (van 2 mm) van de maximale diameter van de aortawortel op niveau van de sinus van Valsalva (Roman et al., 1989). Deze observatie werd overigens niet bevestigd in de studie van Rozendaal et al. uit 1998.

40

De normale aortaworteldimensies bij volwassenen zijn verschillend voor mannen en vrouwen en worden tevens beïnvloed door het postuur en de leeftijd. Desondanks worden meestal absolute afkapwaarden gebruikt voor de diagnose aortaworteldilatatie of voor de indicaties tot aortawortelvervanging. Biaggi et al. (2009) analyseerde echocardiografische gegevens (*leading edge to leading edge* in eindsystole) van 1799 patiënten zonder cardiologische aandoeningen en 45 vond dat een afmeting van ≥ 46 mm bij mannen en ≥ 43 mm bij vrouwen abnormaal was. Volgens de curves van Biaggi is de maximale P95 diameter voor mannen 42 mm (leeftijd 70 jaar, BSA 2,1) en vrouwen 38 mm (leeftijd 70 jaar, BSA 1,9). Afhankelijk van leeftijd en BSA kunnen kleinere diameters al als abnormaal beschouwd worden. Pelliccia et al. (2010) onderzocht 2317 atleten

en vond dat een diameter van >40 mm bij mannen en >34 mm bij vrouwen buiten de normale range viel (leading edge to leading edge in einddiastole). Radonic et al. (2011) onderzocht 38 gezonde personen met een grote BSA en vond een maximale aortaworteldiameter van 38 mm (echo, leading edge to leading edge in einddiastole). Op grond van deze bevindingen en de literatuur suggereert zij dat een aortawortel van >40 mm altijd verwijd is. Daarom zou volgens Radonic bij gebruik van Z-scores, zoals in de Gent-II-criteria wordt aanbevolen, de diagnose Marfan syndroom ten onrechte gemist kunnen worden bij patiënten met een grote BSA. Een studie uit 1993 bij 182 grote mannen en vrouwen toonde aan dat de aortaworteldiameter niet lineair toeneemt bij een lengte >P95 en dat de aortawortel diameter bij een grote BSA niet meer toeneemt. De P95 komt niet boven 39 mm uit (Reed et al., 1993). Kinoshita et al. (2000) onderzocht de prevalentie van aorta dilatatie onder 1929 atleten (met name basketballers) en stelde ook vast dat de relatie tussen aorta wortel diameter in relatie tot de BSA niet lineair toeneemt. De vastgestelde P95 was kleiner dan 39 mm. Zij beschouwden een aortawortel >40 mm als pathologisch en stelden dit vast bij 7 van de 1929 atleten waarvan bij twee de diagnose Marfan syndroom werd vastgesteld. Alle andere metingen waren <40 mm. Bij kinderen worden de gemeten dimensies normaal gesproken wel in Z-scores uitgedrukt. Standaardiseren naar lichaamsoppervlakte is gebruikelijk, hoewel aortaworteldimensies ook een goede correlatie lijken te hebben met de lengte (Sheil et al., 1995). Ook zijn er aparte nomogrammen ontwikkeld voor lange kinderen en adolescenten, aangepast aan de specifieke lichaamsbouw van deze groep (Rozendaal et al., 1998). De recent gepubliceerde nomogrammen van Gautier en van Pettersen voor kinderen zijn gebaseerd op metingen bij grotere groepen kinderen dan de oorspronkelijke nomogrammen van Roman (353 resp 782 versus 53) (Gautier et al., 2010; Pettersen et al., 2008). De nomogrammen van Roman en Gautier zijn ontwikkeld op basis van leading edge to leading edge metingen in diastole, overeenkomstig de richtlijnen voor volwassenen van de American Society for Echocardiography. De nomogrammen van Pettersen zijn gebaseerd op inner edge to inner edge metingen in systole, conform de pediatrie richtlijnen. Z-scores kunnen eenvoudig berekend worden via www.parameterz.blogspot.com of via www.marfan.org.

30

Conclusies

Niveau 4	<p>Richtlijnen voor volwassenen en kinderen bevelen aan bij echocardiografisch onderzoek van de aortawortel bij patiënten verdacht van Marfan syndroom in de parasternale lange-asdoorsnede te meten. Diameters worden gemeten op niveau van de aorta-annulus, aortawortel, ST-junctie en de aorta ascendens één centimeter boven de ST-junctie.</p> <p>D Lang et al., 2005; Lopez et al., 2010</p>
Niveau 3	<p>In de literatuur worden verschillende grenswaarden vermeld voor het vaststellen van aortaworteldilatatie bij volwassenen met een normaal postuur, waarbij een aortaworteldiameter van meer dan 40 mm meestal als abnormaal wordt beschouwd. Afhankelijk van leeftijd en BSA kunnen kleinere diameters al als abnormaal beschouwd worden.</p> <p>C Biaggi et al., 2009; Pellicia et al., 2010; Radonic et al., 2011; Kinoshita et al., 2000</p>

Niveau 4	De meeste normaalwaarden in de literatuur voor echocardiografie bij volwassenen zijn gebaseerd op leading edge to leading edge metingen in diastole. D Lang et al., 2005; Roman et al., 1989
Niveau 4	Bij echocardiografie bij kinderen is het uitdrukken van gemeten dimensies in Z-scores gebruikelijk. Voor kinderen gepubliceerde nomogrammen verschillen in meetmethoden. D Lopez et al., 2010; Gautier et al., 2010; Pettersen, 2008
Niveau 4	Er zijn specifieke nomogrammen ontwikkeld voor echocardiografisch gemeten aortaworteldimensies bij lange kinderen en adolescenten. D Rozendaal et al., 1998

5

Overwegingen

10 In de Gent II-criteria nemen aortawortel Z-scores een centrale plaats in. Naast het bepalen van de absolute diameter kan het soms nuttig zijn om de gemeten aortaworteldiameter ook in een gestandaardiseerde Z-score uit te drukken met behulp van één van de gepubliceerde nomogrammen, waarbij de gebruikte meetmethode dient overeen te komen met die van het gebruikte nomogram. De Z-score is echter onbetrouwbaar bij mensen met groot lichaamsoppervlak (>2 m²), zoals bij Marfan syndroom vaak het geval is (Radonic et al., 2011). Een aortaworteldiameter >40 mm is naar de mening van de werkgroep altijd verwijd, terwijl dit op de geëxtrapoleerde data in de nomogrammen van Roman dan nog binnen de norm kan vallen. Bij een normaal postuur is de aortawortel gewoonlijk kleiner dan 38 mm. Bij twijfel over een verwijding kunnen de vorm van de aortawortel (peervorm) en de verhouding van de aortawortel tot de directe omgeving, linker boezem en aorta ascendens, mede bepalend zijn voor de diagnose aortaworteldilatatie.

20

In de parasternale korte-asdoorsnede worden de drie sinus van Valsalva in beeld gebracht. Bij aortaworteldilatatie valt de typische klaverbladvorm met soms asymmetrische dilatatie van de sinus van Valsalva op. Hier kan blijken dat de diameter op de lange as niet de maximale diameter is.

25

Beeldvorming van de aorta mbv cardiovasculaire MRI (CMR) en/of CT

30 Met behulp van magnetische resonantietechnieken kan de gehele aorta in beeld gebracht worden. Dit is vooral van belang bij volwassen marfanpatiënten, omdat aortaverwijding ook op kan treden in de distale aorta, dus voorbij de aortawortel, vooral na aortawortelvervangings en met toenemende leeftijd. Bij volwassen marfanpatiënten dient daarom de gehele aorta in beeld gebracht te worden met MRI zodra de diagnose is gesteld. De frequentie van vervolgm-RMIs is afhankelijk van de uitgangssituatie. Bij jonge kinderen kan men meestal de hele aorta goed in beeld brengen met de echo. Bovendien komt verwijding van de distale aorta bij jonge kinderen vrijwel nooit voor. MRI onderzoek wordt in deze leeftijdsgroep verricht op indicatie.

Volgens algemene richtlijnen voor MRI wordt de aortawortel op getriggerde MRI-beelden gemeten in de korte as, van leading edge to leading edge. Bij magnetische resonantie angiografie (MRA) wordt alleen het aortalumen afgebeeld, waardoor deze techniek niet

5

betrouwbaar is om de aortaworteldiameter te meten. MRI verdient de voorkeur voor routinecontrole bij (jong) volwassenen. Het voordeel van MRI is dat elk doorsnedevlak kan worden gekozen om de aortadiameter loodrecht op de lengteas te meten dit is van belang bij aorta's met veel tortuositas. Bovendien wordt stralenbelasting en contrasttoediening vermeden.

10

Voor frequentie van controles wordt verwezen naar hoofdstuk 10.

Postoperatieve controles

Omdat bij MRI de gekozen projectievlakken bij opeenvolgende onderzoeken niet altijd exact hetzelfde worden gekozen is het beoordelen van eventuele toename van de diameter van de aorta soms beter te beoordelen met CT-scans. Om die reden heeft de CT-scan de voorkeur in sommige klinieken voor de postoperatieve controles (bijvoorbeeld na een type A-dissectie of controle op groei van de aorta descendens bij een persisterende type B-dissectie). Ook het eventuele ontstaan van pseudo-aneurysmata na de operatie kan met een CT-scan in een vroeg stadium worden vastgesteld. Als er bij een patiënt sprake is van een contrast-allergie heeft de

15

20

Aanbevelingen

Verricht echocardiografische aortametingen in de 2D parasternale lange as op 4 niveaus, loodrecht op de richting van de bloedstroom. Streef er hierbij naar de maximale doorsnede van de aortawortel in beeld te brengen.

25

Bekijk ook in de korte as de asymmetrie van de wortel. Vervolg bij de follow-up de grootste diameter goed.

Volg in het kader van standaardisatie voor volwassenen de richtlijnen van de American Society of Echocardiography en verricht de echocardiografische metingen in een diastolisch stopframe, leading edge to leading edge.

30

Beschouw een aortaworteldiameter van meer dan 40 mm bij een volwassene in het algemeen als verwijd. Houd bij de beoordeling van de aortaworteldiameter altijd rekening met leeftijd, geslacht en BSA van de patiënt. Afhankelijk hiervan kunnen kleinere diameters al als abnormaal beschouwd worden. Het gebruik van een Z-score kan dan behulpzaam zijn.

35

Druk bij kinderen de bij echocardiografie verkregen waardes uit in Z-scores met behulp van gepubliceerde nomogrammen cq digitale rekenformules. Documenteer hierbij welke meettechniek is gehanteerd en gebruik de bijpassende nomogrammen.

40

Breng bij volwassen marfanpatiënten de gehele aorta in beeld met MRI zodra de diagnose is gesteld. De frequentie van vervolgmri's is afhankelijk van de uitgangssituatie.

45

Literatuur

- Biaggi, P., Matthews, F., & Braun, J. (2009). Gender, age, and body surface area are the major determinants of ascending aorta dimensions in subjects with apparently normal echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*, 22, 720-725.
- 5 Gautier, M., Detaint, D., & Fermanian, C. (2010). Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*, 105, 888-894.
- Kinoshita, N., Mimura, J., Obayashi, C., Katsukawa, F., Onishi, S., & Yamazaki, H. (2000). Aortic root dilatation among young competitive athletes: echocardiographic screening of 1929 athletes between 15 and 34 years of age. *Am Heart J.*, 139(4), 723-8.
- 10 Lang, R.M., Bierig, M., & Devereux, Rb. (2005). Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 18, 1440-1463.
- 15 Lopez, L., Colan, S.D., & Frommelt, P.C. (2010). Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the pediatric measurements writing group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*, 23, 456-495.
- 20 Pellicia, A., Di Paolo, F.M., & De Blasiis, E. (2010). Prevalence and clinical significance of aortic root dilation in highly trained competitive athletes. *Circulation*, 112, 698-706.
- Pettersen, M.D., Du, W., Skeens, M.E., & Humes, R.A. (2008). Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*, 21,922-934.
- 25 Radonic, T., de Witte, P., & Groenink, M. (2011). Critical appraisal of the revised Ghent criteria for diagnosis of Marfan syndrome. *Clinical Genetics*, 80, 346-353.
- Reed, C.M., Richey, P.A., Pulliam, D.A., Somes, G.W., & Alpert, B.S. (1993). Aortic dimensions in tall men and women. *Am J Cardiol*, 71, 608-610.
- Roman, M.J., Devereux, R.B., & Kramer-Fox, R. (1989). Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*, 64, 507-512.
- 30 Rozendaal, L., Groenink, M., & Naeff, M.S.J. (1998). Marfan syndrome in children and adolescents: an adjusted nomogram for screening aortic root dilatation. *Heart*, 79, 69-72.
- Sheil, M.L., Jenkins, O., & Sholler, G.F. (1995). Echocardiographic assessment of aortic root dimensions in normal children based on measurement of a new ratio of aortic size independent of growth. *Am J Cardiol*, 75, 711-715.

35

Hoofdstuk 5 Differentiaaldiagnose

Inleiding

5 De diagnose Marfan syndroom wordt gesteld aan de hand van internationaal opgestelde criteria. De nieuwste criteria zijn in juli 2010 verschenen (Loeys et al., 2010; Dietz et al., 1993). Op grond van een combinatie van cardiologische, oogheelkundige, systemische (inclusief skelet) kenmerken en moleculaire analyse wordt de diagnose Marfan syndroom gesteld. Deze 'revised Ghent criteria' (Gent II criteria) staan nog ter discussie en er is nog geen consensus over bereikt.

10 Aangezien geen enkel symptoom specifiek is voor het Marfan syndroom, dienen ook altijd andere diagnoses te worden overwogen. Dit geldt ook voor personen met Marfan syndroom, bij wie geen pathogene *FBN1*-mutatie gevonden wordt. De Gent II criteria incorporeren ook de criteria voor Ectopia Lentis syndroom (ELS), Myopia-Mitral valve prolapse-borderline and non-progressive Aortic root dilatation-Skeletal findings-Striae (MASS) en Mitral Valve Prolaps syndroom (MVPS) (zie tabel 5.1). Daarnaast dienen, in geval van een aortaworteldilatatie en ectopia lentis of aortaworteldilatatie en een hoge systemische score, aanwijzingen voor andere syndromen afwezig te zijn om de diagnose Marfan syndroom te kunnen stellen.

20 Dit onderscheid dient ook een klinisch belang, omdat de verschillende diagnoses een andere overerving, prognose en begeleiding hebben. Kennis van differentiaal diagnostische overwegingen is dus van essentieel belang.

25 Samenvatting van de literatuur

Voor het beschrijven van aandoeningen die betrokken moeten worden in de differentiaal diagnose is een alternatieve literatuursearch gedaan omdat wetenschappelijke onderbouwing bij dit onderdeel niet zozeer op de voorgrond staat.

30 Er is gebruik gemaakt van twee kernartikelen, namelijk van Loeys et al. (2010) en Dietz et al. (1993) om een tabel op te stellen, waarin in de eerste kolom de kenmerken van het Marfan syndroom worden weergegeven. Daarnaast zijn voor de andere syndromen de specifieke kenmerken weergegeven (en zijn kernartikelen gezocht over deze syndromen). Meestal is uitgegaan van genereviews.org (ook via Pubmed beschikbaar).

35 De tabel beoogt voor de belangrijkste kenmerken bij het Marfan syndroom, namelijk de aortaworteldilatatie en ectopia lentis, een overzicht te geven van de alternatieve diagnoses. Aangezien de meeste verwijzingen naar de marfanpolikliniek - met de vraag of er sprake is van Marfan syndroom - zijn op basis van het bestaan van een aortaworteldilatatie of -dissectie, ectopia lentis en opvallende habitus (meestal lange gestalte), is ook marfanoïde habitus als item opgenomen in de tabel, met bijbehorende differentiaaldiagnose. In blauw worden de kenmerken gegeven passend bij Marfan syndroom. In oranje worden kenmerken gegeven passend bij (één van de) differentiaaldiagnoses. Bij aanwezigheid van een oranje kenmerk is heroverweging van de diagnose Marfan syndroom nodig.

45

Aanbeveling

Overweeg indien er sprake is van een kenmerk dat niet past bij het Marfan syndroom (zoals in tabel 5.1 in oranje weergegeven), andere diagnoses.

Tabel 5.1. Differentiaaldiagnostische overwegingen bij Marfan syndroom

	Marfan	ELS	MASS	MVPS	SGS	LDS	AOS	CCA	FTAAD	WMS	EDS-KT	EDS-HT	EDS-VT	EDS-KST	HHC	Stickler	FraX	Lujan-Fryns	AT	Cutis Laxa
Aorta dilatatie en/of dissectie											⊗	⊗								
Ectopia lentis																				
Marfanoïde habitus [^] (lange gestalte, lange benen)																				
Mitralisklepprolaps																				
Skeletkenmerken [#]	alle			pe, sc, ar	pe, sc, ar	pe, sc, ar, pl	pe, Sc, ar, pl	sc, ar						sc	pe, sc					pe, ar
Myopie																				
Faciale kenmerken*	alle				d											m		m		m, r
Huidafwijkingen [@]																				
Contracturen																				
Hypermobiliteit																				
Craniosynostose																				
Ontwikkelingsachterstand																				
Chiari malformatie																				
Rib anomalieën																				
Klompvoet																				
Hypertelorisme																				
Bifide uvula/ gehemeltepleet																				
Blauwe sclerae																				
Arteriële tortuositas																				
Organruptuur																				
Trombose																				
Gehoorsproblemen																				
Skeletdysplasie/arthritis																				

	ELS	: Ectopia Lentis Syndrome.
	MASS	: Myopia, Mitral valve prolaps, borderline Aortic root dilatation, Striae, Skeletal features.
	MVPS	: Mitral Vave Prolapse syndrome.
	SGS	: Sprintzen-Goldberg syndroom.
5	AOS	: Aneurysms-Osteoarthritis syndrome
	LDS	: Loeys-Dietz syndroom.
	CCA	: Congenital Contractural Arachnodactyly.
	FTAAD	: Familiaire Thoracale Aorta Aneurysma's Dissectie.
	WMS	: Weill-Marchesani syndroom
10	EDS-KT	: Ehlers-Danlos Syndroom, klassieke type.
	EDS-HT	: Ehlers-Danlos Syndroom, hypermobiele type.
	EDS-VT	: Ehlers-Danlos Syndroom, vasculaire type.
	EDS-KST	: Ehlers-Danlos Syndroom, kyphoscoliose type.
	HHC	: Hyperhomocysteinurie.
15	FraX	: Fragiele-X syndroom
	AT	: Arteriële Tortuositas

^ Overweeg ook MEN2B, Cohen, en sommige genen betrokken bij X-linked mentale retardatie (SMS, ZDHC9)

* faciale kenmerken: d=dolicocephalie, e=enophthalmos, pf=downslant ooglidspalten, m= hypoplasia malae, r=retrognatie

20 # Skeletkenmerken: pd=pols/duimteken, pe=pectus, pl=platvoeten, sc=scoliose/kyfose, ar=arachnodactylie

& McDonnell et al (2006) beschrijft een mild gedilateerde aortawortel bij EDS klassiek type en EDS hypermobilitetype patiënten; het is echter een klein cohort, aortadiameters werden niet genormaliseerd naar BSA, en het Marfan syndroom is niet uitgesloten in de patiënten met een aortaworteldilatatie. Bovendien, deze publicatie lijkt de enige te zijn die een aortaworteldilatatie beschrijft.

25 Donkergrijs: frequent/uitgesproken.

Lichtgrijs: minder frequent/minder uitgesproken.

Van elk syndroom worden de kenmerken zo mogelijk geassocieerd als overlappend met Marfan syndroom, of specifiek voor dit syndroom.

Ectopia Lentis syndroom (ELS) (Ades et al., 2004; Aragon-Martin et al., 2010)

- 5 Autosomaal dominante en recessieve overerving (dominant: soms *FBN1*, die niet geassocieerd is met aortaworteldilatatie/recessief: *LTBP2* en *ADAMTSL4* mutaties).
Overlappende kenmerken: lensluxatie, skeletkenmerken.
Specifieke kenmerken: geen, de lensluxatie is doorgaans bilateraal en congenitaal, zonder ectopia pupillae. N.B. of er op lange termijn in geval van *FBN1* mutatie toch een
10 risico bestaat op aortaworteldilatatie is onduidelijk.

Myopia-Mitral valve prolapse-borderline and non-progressive Aortic root dilatation-Skeletal findings-Striae (MASS) (Loeys et al., 2010)

- Autosomaal dominante overerving.
15 *Overlappende kenmerken:* Myopie, Mitralisklepprolaps, Borderline en niet-progressieve Aortaworteldilatatie, huid (Skin) en Skeletkenmerken.
Specifieke kenmerken: geen.

Mitralisklep prolaps syndroom (MVPS) (Loeys et al., 2010)

- 20 Autosomaal dominante overerving.
Overlappende kenmerken: Mitralisklepprolaps, (subtiële) skeletkenmerken.
Specifieke kenmerken: geen.

Shprintzen Goldberg syndroom (SGS) (Greally, 2010)

- 25 Overerving onzeker (enkele maal *FBN1*- of *TGFBR2*-mutatie beschreven).
Overlappende kenmerken: fenotype: dolichostenomelia, arachnodactylie, pectus, scoliose, aortaworteldilatatie(zelden), hoog palatum.
Specifieke kenmerken: Craniosynostose, mentale retardatie, Chiari malformatie, hypertelorisme, proptose, rib anomalieën, klompvoet.

30 Loeys-Dietz syndroom (LDS) (Loeys & Dietz, 2008)

Type 1

- Autosomaal dominante overerving (mutaties *TGFBR1*, *TGFBR2*).
Overlappende kenmerken: lang gelaat, aflopende ooglidspleet, hoog palatum, malar hypoplasie, micrognatie, retrognatie, pectus, scoliose, arachnodactylie, hypermobiliteit, durale ectasie, aortaworteldilatatie of -dissectie.
35 *Specifieke kenmerken:* hypertelorisme, brede, bifide uvula, gehemertespleet, leerproblemen, hydrocephalus, chiari malformatie, blauwe sclerae, exotropie, craniosynostosis, cervicale wervelkolom instabiliteit, talipes, zachte pasteuze huid,
40 doorschijnende huid, snel blauwe plekken, gegeneraliseerde arteriele tortuositeit en aneurysmata en/of -dissectie.

Type 2 (vroeger: Marfan syndroom type 2)

- Autosomaal dominante overerving (mutaties *TGFBR1*, *TGFBR2*).
Afwezige LDS type 1 kenmerken: arteriele tortuositeit en bijna alle andere specifieke
45 kenmerken, behalve aneurysmata en/of dissectie van aorta en andere arteriën.
Overlappende kenmerken met Marfan syndroom: soms marfanoïde habitus en arachnodactylie.
Afwezige marfan kenmerken: ectopia lentis.

Aneurysms-Osteoarthritis Syndrome (van de Laar et al., 2011)

Autosomaal dominante overerving (mutaties *SMAD3*).

Overlappende kenmerken: aortadilatatie, mitralisklepprolaps, hypermobiliteit, marfanoïde habitus, pectus afwijkingen, scoliose.

- 5 *Specifieke kenmerken:* hypertelorisme, gespleten palatum/uvula, uitgesproken osteoarthritisklachten.

Congenitale Contracturen en Arachnodactylie (Godfrey, 2012)

Autosomaal dominante overerving (heterozygote mutaties in *FBN2*).

- 10 *Overlappende kenmerken:* lang, dunne vingers en tenen, kyphose, scoliose, aortaworteldilatatie (soms).

Specifieke kenmerken: vormafwijking oren ('crumpled ears', 'folded upper helix'), contracturen knieën en enkels, flexiecontracturen in de proximale interphalangeale gewrichten van vingers en tenen, heupcontracturen, adductie duimen, klompvoeten, spierhypoplasie.

15

(Familiaire) thoracale aorta aneurysmata en dissecties ((F)TAAD) (Milewicz & Regalado, 2012)

Autosomaal dominante overerving (mutaties *MYH11*, *ACTA2*, *TGFBR1/2*, *MYLK* en nog onontdekte genen). (F)TAAD geassocieerd met mutaties in *TBFBR1/2* zonder LDS kenmerken wordt ook wel LDS type 2 of Marfan syndroom type 2 genoemd.

20

Overlappende kenmerken: aortadilatatie (maar doorgaans van aorta ascendens en niet van de aortawortel).

Specifieke kenmerken: geen.

25

Weill-Marchesani syndroom (WMS) (Tsilou & MacDonald, 2007)

Autosomaal dominante en recessieve overerving (mutaties *ADAMTS10*).

Overlappende kenmerken: lensluxatie, myopie, contracturen.

Specifieke kenmerken: kleine gestalte, microspherophakie, brachydactylie.

30

Ehlers-Danlos syndroom (EDS) klassiek type, type 1 (Malfait et al., 2011)

Autosomaal dominante overerving (mutaties *COL5A1*, *COL5A2*).

Overlappende kenmerken: hypermobiliteit (echter meer op de voorgrond bij EDS).

Specifieke kenmerken: hyperelastische huid, abnormale wondheling, zachte pasteuze huid.

35

EDS hypermobiele type, type III (Levy, 2010)

Autosomaal dominante overerving.

Overlappende kenmerken: hypermobiliteit.

- 40 *Specifieke kenmerken:* Geen, er is overlap met familiäre en fysiologische hypermobiliteit.

EDS vascular type, type IV (Pepin & Byers 2011)

Autosomaal dominante overerving (mutaties *COL3A1*).

Overlappende kenmerken: hypermobiliteit (echter beperkt tot distale vingergewrichten), Ao aneurysma/dissectie.

45

Specifieke kenmerken: dunne huid (donker onder de ogen), snel blauwe plekken, wijde dystrofische littekens, Faciaal: prominente ogen, spitse gelaatstreken, orgaanrupturen, arterie dilatatie/dissectie, met name aorta abdominalis (gegeneraliseerd).

Afwezige marfankenmerken: Marfanoïde habitus.

- EDS kyphoscoliotic type, type VI (Yeowell et al., 2008)
 Autosomaal recessieve overerving (mutaties *PLOD1*, *CHST14*).
Overlappende kenmerken: kyphoscoliosis, hypermobiliteit, hypotonie, soms
 5 oogproblemen (sclerae zwakte met ruptuur globe, myopie), MVP.
Specifieke kenmerken: ruptuur middelgrote arteriën.
- Homocysteinurie (HHC) (Picker & Levy, 2011)
 Autosomaal recessieve overerving (mutaties *CBS*).
 10 *Overlappende kenmerken:* myopie, ectopia lentis, skeletafwijkingen, lichaamsbouw,
 pectus excavatum/carinatum, scoliose, mitralisklepprolaps, hoog palatum, hernia
 inguinalis.
Specifieke kenmerken: mentale retardatie, intravasculaire trombose, tromboembolie.
- 15 Stickler syndroom (Robin et al., 2011)
 Autosomaal recessieve overerving (mutaties *COL2A1*, *COL11A1*, *COL11A2*).
Overlappende kenmerken: myopie, retina loslating, hypoplasie middengelaat.
Specifieke kenmerken: gehoorsverlies, gehemertespleet, spondyloepiphyseale dysplasie,
 20 premature arthritis, congenitaal afwijkend glasvocht.
- Fragiele X syndroom (Saul & Tarleton, 2012)
 Geslachtsgebonden overerving (mutaties *FMR1*).
Overlappende kenmerken: lang gelaat, hypermobiliteit.
Specifieke kenmerken: milde/matige mentale retardatie, groot hoofd, prominent
 25 voorhoofd en kin, grote oren, grote testes, gedragsproblemen.
- Lujan-Fryns syndroom (van Buggenhout & Fryns, 2006)
 Geslachtsgebonden overerving, vooral bij mannen tot uiting.
Overlappende kenmerken: lang smal gelaat, maxillaire hypoplasie, kleine onderkaak,
 30 lange gestalte, marfanoïde habitus.
Specifieke kenmerken: prominent voorhoofd, mentale retardatie, gedragsproblemen.
- Arteriële Tortuositas (Canadas et al., 2010; Callewaert et al., 2008)
 Autosomaal dominante overerving (mutaties *GLUT10*).
 35 *Overlappende kenmerken:* lang gelaat, verwijde arteriën en aorta, hypermobiliteit.
Specifieke kenmerken: tortuositeit van aorta en grote arteriën.
- Cutis Laxa (Loeys B, 2011 ; Callewaert et al., 2012)
 Autosomaal recessieve overerving (mutaties *FBNL4/EFEMP2*), autosomaal dominante
 40 overerving (mutaties *ELN*)
Overlappende kenmerken: aorta aneurysmata, hypermobliteit, retrognatie,
 arachnodactylie, pectus, malae hypoplasie, hoog palatum.
Specifieke kenmerken: huidfenotype, arteriële tortuositeit, longemfyseem.
- 45

Literatuur

- Ades, L.C., Holman, K.J., Brett, M.S., Edwards, M.J., & Bennetts, B. (2004). Ectopia lentis phenotypes and the FBN1 gene. *Am J Med Genet A*, 126A, 284-9.
- 5 Aragon-Martin, J.A., Ahnood, D., Charteris, D.G., Saggarr, A., Nischal, K.K., & Comeglio, P. (2010). Role of ADAMTSL4 mutations in FBN1 mutation-negative ectopia lentis patients. *Hum Mutat*, 31, E1622-E1631.
- van Buggenhout, G., & Fryns, J.P. (2006). Lujan-Fryns syndrome (mental retardation, X-linked, marfanoid habitus). *Orphanet J Rare Dis*, 1, 26.
- 10 Callewaert, B.L., Willaers, A., Kerstjens-Frederikse, W.S., De Backer, J., Devriendt, K., Albrecht, B., Ramos-Arroyo, M.A., Doco-Fenzy, M., Hennekam, R.C.M., Pyeritz, R.E., Krogmann, O.N., Gillissen-Kaesbach, G., Wakeling, E.L., Nik-Zainal, S., Francannet, C., Mauran, P., Booth, C., Barrow, M., Dekens, R., Loeys, B.L., Coucke, P.J., De Paepe, A.M. (2008). Arterial Tortuosity Syndrome: Clinical and molecular findings in 12 newly identified families. *Human Mutation*, 29, 150-158.
- 15 Callewaert, B., Su, C.T., van Damme, T., Vlummens, P., Malfait, F., Vanakker, O., Schulz, B., Mac Neal, M., Davis, E.C., Lee, J.G.H., Slahi, A., Unger, S., Heimdal, K., De Almeida, S., Kornak, U., Gaspar, H., Bresson, J., Prescott, K., Gosendi, M.E., Mansour, S., Pierard, G.E., Madan-Khetarpal, S.M., Scirba, F.C., Symoens, S., Coucke, P.J., Van Maldergem, L., Urban, Z., De Paepe, A. (2012). Comprehensive Clinical and Molecular Analysis of 12
20 families with Type 1 Recessive Cutis Laxa. *Human Mutation*, 0, 1-12
- Canadas, V., Vilacosta, I., Bruna, I., & Fuster, V. (2010). Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol*, 7, 256-65.
- Dietz, H.C. (1993). Marfan Syndrome. www.genereviews.org
- Greally, M.T. Shprintzen-Goldberg Syndrome. www.genereviews.org 2006; Last Update:
25 November 16, 2010.
- Godfrey, M. Congenital Contractural Arachnodactyly. www.genereviews.org 2001; Last Update: February 23, 2012.
- 30 Van de Laar, I.M.B.H., van der linde, D., Oei, E.H.G., Bos, P.K., Bessems, J.H., Bierma-Zeinstra, S.M., van Meer, B.L, Pals, G., Oldenburg, R.A., Bekker, J.A., Moelker, A., De Graaf, B.M., Matyas, G., Frohn-Mulder, I.M.E., Timmermans, J., Hilhorst-Hofstee, Y., Cobben, J.M., Bruggenwirth, H.T., van Laer, L., Loeys, B., De Backer, J., Coucke, P.J., Dietz, H.C., Willems, P.J., Oostra, B.A., De Paepe, A., Roos-Hesselink, J.W., Bertoli-Avella, A.M., Wessels, M.W. (2011). Phenotypic spectrum of the SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome. *J Med Genetics*. 49, 47-57
- 35 Levy, H.P. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type. www.genereviews.org 2004; Last Revision: December 14, 2010.
- Loeys, B.L., Dietz, H.C., Braverman, A.C., Callewaert, B.L., De, B.J., & Devereux, R.B. (2010). The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 47, 476-85.
- 40 Loeys, B.L., Dietz, H.C. Loeys-Dietz Syndrome. www.genereviews.org 2008; Last Revision: April 29, 2008.
- Loeys, B.L., de Paepe, A.D., & Urban, Z. (2011). EFEMP2-Related Cutis Laxa. www.genereviews.org

- Malfait, F., Wenstrup, R., & De Paepe, A. Ehlers-Danlos Syndrome, Classic Type. www.genereviews.org 2007; Last Update: August 18, 2011.
- McDonnell, N.B., Gorman, B.L., Mandel, K.W., Schurman, S.H., Ssanah-Carroll, A., & Mayer, S.A. (2006). Echocardiographic findings in classical and hypermobile Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet A*, 140, 129-36.
- Milewicz, D.M., & Regalado, E. Thoracic Aortic Aneurysms and Aortic Dissections. www.genereviews.org 2003; Last Revision: January 12, 2012.
- Pepin, M.G., & Byers, P.H. Ehlers-Danlos Syndrome, Type IV (Vascular Type). www.genereviews.org 1999; Last Update: May 3, 2011.
- 10 Picker, J.D., & Levy, H.L. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. www.genereviews.org 2004; Last Update: April 26, 2011.
- Robin, N.H., Moran, R.T., Warman, M., & Ala-Kokko, L. Stickler Syndrome. www.genereviews.org 2000; Last Update: November 3, 2011.
- Saul, R.A., & Tarleton, J.C. FMR1-Related Disorders (Fragile X). www.genereviews.org 1998; Last Revision: April 26, 2012.
- 15 Tsilou, E., & MacDonald, I.M. (2007). Weill-Marchesani Syndrome. www.genereviews.org 2007.
- Yeowell, H.N., & Steinmann, B. Ehlers-Danlos Syndrome, Kyphoscoliotic Form. www.genereviews.org 2000; Last Update: February 19, 2008.

20

Hoofdstuk 6 Behandeling van skeletafwijkingen

Inleiding

5 Afwijkingen aan het bewegingsapparaat zijn veelvuldig aanwezig bij patiënten met het Marfan syndroom. De meest voorkomende problemen zijn:

- Scoliose;
- Spondylolisthesis;
- Pectus excavatum / pectus carinatum;
- 10 - Instabiliteit (multidirectioneel) van de schouder;
- Instabiliteit carpometacarpale (CMC) 1 gewricht;
- Protrusio Acetabuli;
- Patella instabiliteit;
- Pes planovalgus;
- 15 - Hamer-/klauwtenen.

De vraag is of de behandeling van skeletafwijkingen bij marfanpatiënten anders is dan bij patiënten zonder Marfan syndroom.

20 Samenvatting van de literatuur

Scoliose

Scoliose is een veel voorkomend orthopedisch probleem bij patiënten met het Marfan syndroom. Bij ongeveer 62% van de patiënten wordt een scoliose gezien, waarbij een curve groter dan 40° een grote kans op progressie laat zien na uitrijping van het skelet (Sponseller et al., 1995). Opvallend is dat de curves vaak meer rigide zijn in vergelijking met een idiopathische scoliose. Dit maakt de succeskans voor bracebehandeling wellicht geringer.

Een brace is de enige niet-invasieve methode die beschikbaar is om een eventuele progressie van een scoliose tegen te gaan. Omdat het gebruik van een brace aanzienlijke impact heeft op het leven van een patiënt, is het van belang een uitspraak te kunnen doen over het effect van de behandeling.

Bij de idiopathische scoliose is bekend dat behandeling met een brace gunstiger is dan het natuurlijk beloop bij patiënten met een curve tussen de 20 en 45 graden bij wie het skelet nog niet is uitgerijpt (Risserstadium kleiner of gelijk aan 2). Bij ongeveer 60-80% neemt de curve minder dan 5 graden toe gedurende de behandeling waardoor vaak een operatie kan worden voorkomen (Emans et al., 1986; Nachemson & Peterson, 1995; Rowe et al., 1997).

Slechts 2 retrospectieve studies beschrijven de behandeling van scoliose bij marfanpatiënten. Sponseller et al. (2000) laten zien dat het effect van een Bostonbrace beperkt is. Van de 24 patiënten (aangetoond Marfan syndroom, curve van 20-45°, Risser 0-2 bij begin bracebehandeling) konden 22 het braceprogramma continueren, de overige twee tolereerden het dragen van de brace niet. Patiënten werden minimaal twee jaar vervolgd (tot uitrijping skelet of tot operatie). Tijdens follow-up bleek bij 4 van de 24 patiënten (17%) dat de curve minder dan 5 graden was toegenomen en de curve kleiner dan 45 graden was. Bij 15 patiënten werd operatief ingegrepen en bij de overige 5 was er een operatie-indicatie maar was nog geen operatie gedaan.

Birch & Herring (1987) behandelden 8 marfanpatiënten (diagnose o.b.v. kliniek, geen DNA-test) met een Boston of Milwaukee brace en zagen bij 1 patiënt een stabilisatie van

de curve. Zij was echter reeds 3 maanden postmenarchaal. Zes werden operatief behandeld na progressie van de curve, één patiënt weigerde een operatie (Birch & Herring, 1987).

5 **Spondylolisthesis**

Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van het voorkomen van een spondylolisthesis en de ernst van de slip iets hoger zijn dan bij patiënten zonder Marfan syndroom (Sponseller et al., 1995). Er is geen bewijs dat de behandeling afwijkt van die van patiënten zonder Marfan syndroom.

10

Pectus excavatum

Er zijn geen aanwijzingen in de literatuur dat er redenen zijn om marfanpatiënten met een pectus excavatum anders te behandelen dan niet-marfanpatiënten, noch wat betreft de indicatie voor operatie, noch wat betreft de timing van een eventuele chirurgische correctie.

15

Overige afwijkingen

Er is geen literatuur gevonden die aanwijzingen geeft dat de behandeling af zou moeten wijken van de behandeling van de in de inleiding genoemde afwijkingen bij patiënten zonder het Marfan syndroom.

20

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij marfanpatiënten met een nog niet uitgerijpt skelet (Risser 2 of minder) en curve scoliose tussen 20 en 45 graden het dragen van een brace een operatieve ingreep kan voorkomen bij een klein deel van de patiënten. C Sponseller et al., 2000; Birch & Herring, 1987
-----------------	--

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het percentage patiënten bij wie van een brace een operatieve ingreep kan voorkomen lager is bij marfanpatiënten dan bij niet-marfanpatiënten. C Sponseller et al., 2000; Birch & Herring, 1987
-----------------	---

25

Niveau 4	Er is onvoldoende literatuur voorhanden om andere skeletafwijkingen bij het Marfan syndroom anders te behandelen dan bij patiënten zonder Marfan syndroom. D Mening van de werkgroep
-----------------	---

Overwegingen

30 Uit de studies naar de effecten van het dragen van een brace is niet op te maken of zonder brace de scoliose zodanig zou zijn toegenomen dat een operatie noodzakelijk zou zijn, met andere woorden of de brace het natuurlijk beloop beïnvloedt. Goede afweging

van voor- en nadelen van het dragen van een brace en van operatie moet daarom altijd plaatsvinden samen met patiënt en eventueel de ouders.

5 Bij een pectus excavatum wordt de indicatie voor operatie gevormd door de psychische bezwaren bij de patiënt met deze deformiteit. Meestal beginnen deze problemen rond de adolescentietijd. Dit is voor marfanpatiënten niet anders dan bij niet-marfanpatiënten.

10 Er zijn geen aanwijzingen in de literatuur dat er redenen zijn om marfanpatiënten met een pectus excavatum anders te behandelen dan niet-marfanpatiënten, noch wat betreft de indicatie voor operatie, noch wat betreft de timing van een eventuele chirurgische correctie (Scherer et al., 1988; Jaroszewski et al., 2011).

15 In de literatuur wordt melding gemaakt van verbetering van de cardiale en pulmonale conditie. Lange tijd kon dit niet worden geobjectiveerd (Morshuis et al., 1994), doch werd dit effect toegeschreven aan het fenomeen dat betrokkene na de correctie meer durft te participeren in gymnastiek, sport, etcetera. De laatste tijd zijn er toch wel aanwijzingen voor een meetbaar beter inspanningsvermogen na de operatieve correctie van een ernstige pectus excavatum (Malek et al., 2006). Ook op dit gebied lijken er geen verschillen te zijn tussen patiënten met Marfan syndroom en patiënten met andere aandoeningen.

20 Ook ten aanzien van de te gebruiken operatietechnieken zijn er geen verschillen tussen marfan- en niet-marfanpatiënten.

Publicaties over gecombineerde correctie van de borstwand deformiteit en een hartoperatie (bijvoorbeeld aortawortelvervang) beperken zich tot casuïstiek.

25 Als men voor de pectus-correctie gebruik wil maken van een Nuss-bar dient men zich te realiseren dat een hartoperatie met dit device in situ niet mogelijk is. Voorafgaand onderzoek door een (kinder)cardioloog om een inschatting te hebben van de kans op een cardiale operatie in de periode van de Nuss-bar wordt dus aanbevolen.

30 De werkgroep is van mening dat bij marfanpatiënten de musculoskeletale afwijkingen die worden gevonden zouden moeten worden behandeld als bij patiënten zonder het Marfan syndroom. De behandeling moet worden uitgevoerd door een chirurg met specifieke ervaring op betreffend gebied.

35

Aanbevelingen

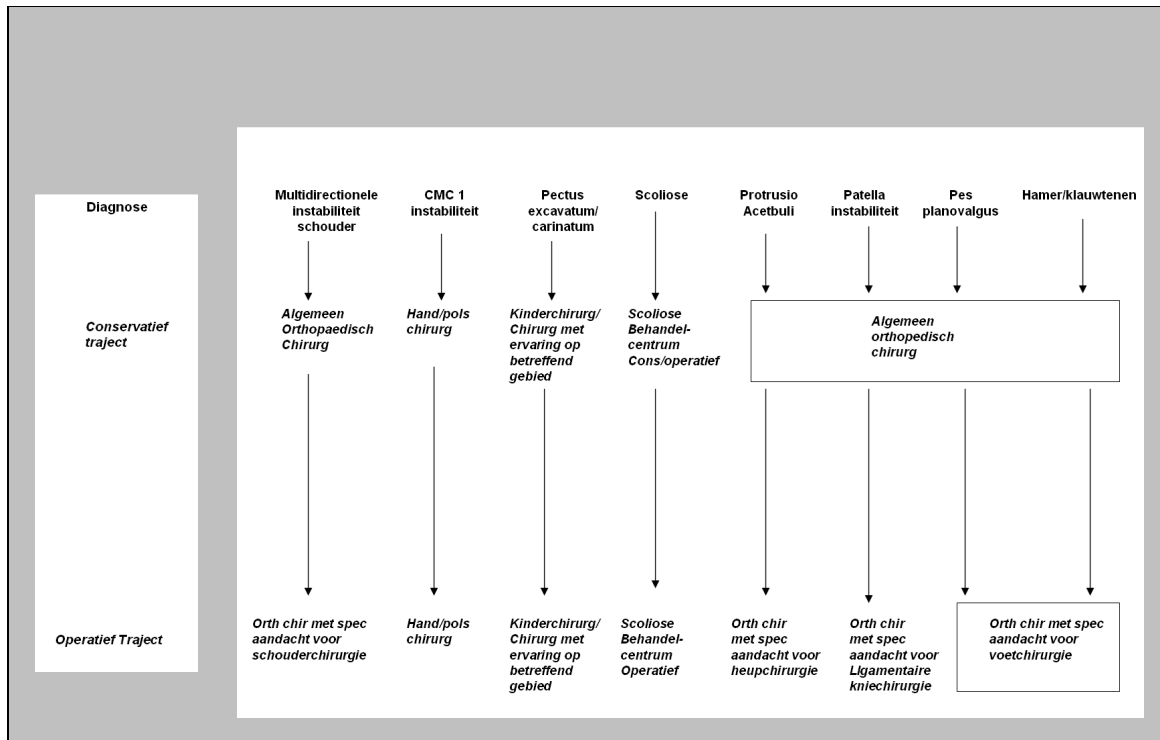
Behandel afwijkingen aan het bewegingsapparaat bij patiënten met Marfan syndroom in de regel niet anders dan bij patiënten zonder Marfan syndroom.

Weeg bij marfanpatiënten met een scoliose tussen de 20 en 45 graden en een nog niet uitgerijpt skelet het (lage) verwachte succespercentage van een brace af tegen de belasting en de voor- en nadelen van operatie.

Consulteer vóór het plaatsen van een Nuss-bar een (kinder)cardioloog.

Klachten van het bewegingsapparaat bij patiënten met Marfan syndroom worden behandeld door een specialist met ervaring op het gebied van de betreffende

musculoskeletale problemen. Het is niet noodzakelijk om dit binnen een marfanteam te doen.



5

Literatuur

- Birch, J.G., & Herring, J.A. (1987). Spinal deformity in Marfan syndrome. *J Pediatr Orthop.*, 7(5), 546-52.
- Emans, J.B., Kaelin, A., Bancel, P., Hall, J.E., & Miller, M.E. (1986). The Boston bracing system for idiopathic scoliosis. Follow-up results in 295 patients. *Spine (Phila Pa 1976)*, 11(8), 792-801.
- Jaroszewski, D.E., Fraser, J.D., & Notrica, D.M. (2011). Pectus excavatum in the adult: current treatment modalities. In: Ferguson, M.K. *Difficult decisions in Thoracic Surgery*. Springer-Verlag London Limited.
- 10 Malek, M.H., Berger, D.E., Housh, T.J., Marelich, .W.D, Coburn, .J.W, & Beck, T.W. (2006). Cardiovascular Function Following Surgical Repair of Pectus Excavatum: A Metaanalysis. *Chest*, 130(2), 506-516.
- Morshuis, W., Folgering, H., Barentsz, I., van Lier, H., & Lacquet, L. (1994). Pulmonary function before surgery for pectus excavatum and at long-term follow-up. *Chest*, 105(6), 1646-1652.
- 15 Nachemson, A.L., & Peterson, L.E. (1995). Effectiveness of treatment with a brace in girls who have adolescent idiopathic scoliosis. A prospective, controlled study based on data from the Brace Study of the Scoliosis Research Society. *J Bone Joint Surg Am.*, 77(6), 815-22.
- 20 Rowe, D.E., Bernstein, S.M., Riddick, M.F., Adler, F., Emans, J.B., & Gardner-Bonneau, D. (1997). A meta-analysis of the efficacy of non-operative treatments for idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.*, 79(5), 664-74.
- Scherer, L.R., Am, P.H., Dressel, D.A., Pyeritz, R.M., & Haller, J.A. Jr. (1988). Surgical management of children and young adults with Marfan syndrome and pectus excavatum. *J Pediatr Surg*, 23, 1169-1172.
- 25 Sponseller, P.D., Bhimani, M., Solacoff, D., & Dormans, J.P. (2000). Results of brace treatment of scoliosis in Marfan syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*, 15;25(18), 2350-4.
- Sponseller, P.D., Hobbs, W., Riley, L.H. 3rd, & Pyeritz, R.E. (1995). The thoracolumbar spine in Marfan syndrome. *J Bone Joint Surg Am.*, 77, 867-76.

30

Hoofdstuk 7 Medicamenteuze therapie

Inleiding

5

De huidige medicamenteuze therapie bij Marfan syndroom is gericht op het vertragen van aortaworteldilatatie door verlaging van hemodynamische stress in de aorta, voornamelijk met behulp van bètablokkers. Er zijn echter steeds meer aanwijzingen dat het renine-angiotensine-systeem (RAAS) een rol speelt bij het ontstaan van aneurysma's. Blokkade van het RAAS systeem verlaagt niet alleen de bloeddruk, maar grijpt ook aan op de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan aneurysma ontwikkeling, zoals de TGF- β cascade en de zogenaamde extracellular-signal-regulated kinases (ERKs).

10

15

Samenvatting van de literatuur

Het eerste open label gerandomiseerde onderzoek naar het effect van medicamenteuze therapie bij marfanpatiënten werd gepubliceerd in 1994 (Shores et al., 1994). Zeventig marfanpatiënten tussen 12 and 50 jaar werden behandeld met de bètablokker propranolol. Na 4 jaar follow-up had de behandelde groep een 73% lagere snelheid van aortaworteldilatatie en een lagere mortaliteit. Mechanische gevolgen van de bètablokkade werden beschouwd als oorzaak van het gunstige effect van bètablokkers. Verlaging van bloeddruk en een verminderde contractiliteit van de linker ventrikel leiden tot een afname van de hemodynamische stress in de aorta. Hoewel het nut van bètablokkers nooit onomstotelijk is bewezen in prospectief dubbelblind gerandomiseerd onderzoek, is het gebruik van bètablokkade momenteel standaardtherapie bij patiënten met Marfan syndroom en wordt het in alle richtlijnen aanbevolen (Baumgartner et al., 2010; Hiratzka, 2010; Silversides et al., 2010; Regitz-Zagrosek et al, 2011).

20

25

30

Cysteuze mediadegeneratie in de aortawand bij aneurysma's gaat gepaard met apoptose en verlies van gladde spiercellen, degeneratie van elastische vezels en ophoping van proteoglycaan, een belangrijk bestanddeel van de extracellulaire matrix. Angiotensine II draagt hieraan bij via angiotensine II type 1 of 2 (AT1- en/of AT2)-receptoren. De laatste jaren zijn er meerdere onderzoeken gepubliceerd over het effect van verschillende antihypertensiva. In twee kleine studies werd het effect van ACE-remmers en bètablokkers vergeleken. ACE-remmers verlaagden arteriële stijfheid, verbeterden aortadistensibiliteit en vertraagden de groeisnelheid van de aorta meer dan een bètablokker (Ahimastos, 2007; Yetman, 2005).

35

40

In 2006 werd een gunstig effect van Losartan, een AT1-receptor blokker, gevonden op de structuur van de aortawand en op aortagroei bij muizen met een *FBN1* mutatie (Habashi & Loeys, 2006). In een kleine retrospectieve cohortstudie bij 18 kinderen met een ernstige vorm van Marfan syndroom en snelle aortagroei bij wie een AT1 blokker aan de bestaande medicatie was toegevoegd werd de groei van de aorta gevolgd gedurende 12-47 maanden. Na behandeling met Losartan werd een significante vertraging van aortagroei gezien, gecorrigeerd voor leeftijd en BSA (Brooke et al., 2008).

45

Bij kinderen met Marfan syndroom is het profylactisch gebruik van bètablokkers nog steeds thema van discussie. In de meeste gepubliceerde studies is steeds slechts een gering aantal kinderen geïnccludeerd, op grond waarvan geen uitspraak gedaan kan worden over het effect van bètablokkers bij kinderen met Marfan syndroom. In een retrospectief onderzoek van Selamet Tierney (2007) bij 63 kinderen tot en met 18 jaar met Marfan syndroom kon het gunstig effect van bètablokkers op snelheid van aortaworteldilatatie na 6 jaar follow-up niet aangetoond worden (Selamet Tierney, 2007). Het retrospectieve design met mogelijke selectiebias en de kleine patiëntenaantallen maken het trekken van definitieve conclusies onmogelijk. Daarentegen liet de eveneens retrospectieve studie van Ladouceur et al. (2007) bij 115 kinderen jonger dan 12 jaar, van wie 77 behandeld werden met bètablokkade, een afname zien in de snelheid van aortaworteldilatatie van 0,16 mm/jaar in de behandelde groep vergeleken met de niet behandelde groep (Ladouceur et al., 2007). De auteurs concluderen dat het raadzaam is bètablokkade te starten op het moment van het stellen van de diagnose. Selectiebias lijkt aannemelijk, omdat de behandelde groep meer aortaworteldilatatie had dan de niet-behandelde groep.

Conclusies

<p>Niveau 3</p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat bij marfanpatiënten boven de 12 jaar bètablokkers een remmende invloed hebben op de groei van de aortadiameter.</p> <p>B Shores et al, 1994 D Baumgartner et al, 2010; Hiratzka, 2010; Silversides et al, 2010; Regitz-Zagrosek et al, 2011</p>
<p>Niveau 2</p>	<p>Resultaten met betrekking tot het effect van bètablokkers op aortagroei bij kinderen zijn tegenstrijdig.</p> <p>B Selamet Tierney, 2007; Ladouceur et al., 2007</p>
<p>Niveau 3</p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat Losartan bij kinderen met Marfan syndroom de groei van de aortawortel vertraagt.</p> <p>C Brooke et al., 2008</p>

Overwegingen

Hoewel de studie van Brooke aanwijzingen geeft dat Losartan een gunstig effect kan hebben op de aortagroei, dient dit gunstige effect bevestigd te worden door middel van prospectief gerandomiseerde trials voordat definitieve conclusies getrokken kunnen worden. Meerdere trials met verschillende variaties in het design zijn momenteel wereldwijd gaande. Zolang er geen duidelijkheid is over de effecten van Losartan op het beloop van het Marfan syndroom, dient voornamelijk terughoudendheid te worden betracht met het voorschrijven van Losartan.

Ook andere potentieel gunstige medicamenten, zoals doxycycline (Chung, 2008) en pravastatine worden momenteel in muismodellen onderzocht.

5 Bètablokkers kunnen bijwerkingen hebben zoals bronchospasme, vermoeidheid, depressie, slapeloosheid en gedragsproblemen, die met name bij kinderen onacceptabel zijn als het nuttige effect van deze medicatie op de remming van de aortagroei niet onomstotelijk bewezen is.

10 Omdat in de huidige internationale richtlijnen een aanbeveling omtrent het profylactisch gebruik van bètablokkers bij kinderen met Marfan syndroom ontbreekt, lijkt het verstandig de voor- en nadelen van het gebruik van bètablokkers voor individuele patiënten zorgvuldig af te wegen, en niet routinematig voor te schrijven. Bij kinderen met evidente aortaworteldilatatie is het in Nederland algemeen gebruikelijk om wel bètablokkers voor te schrijven.

15 Medicatie met Losartan is in Nederland bij kinderen met Marfan syndroom niet gebruikelijk. Bovendien is Losartan in ons land niet geregistreerd als bloeddrukverlagend middel bij kinderen <6 jaar. Omdat ook het effect van Losartan op het beloop van het Marfan syndroom onbewezen is, dient vooralsnog terughoudendheid te worden betracht met het voorschrijven van Losartan aan kinderen.

20

Aanbevelingen

25 Continueer vooralsnog profylactisch gebruik van bètablokkers bij volwassen patiënten met Marfan syndroom.

Schrijf bij kinderen met Marfan syndroom bètablokkers niet routinematig voor, maar weeg voor- en nadelen zorgvuldig af op individueel niveau. Bij kinderen met evidente aortaworteldilatatie is het gebruikelijk om wel bètablokkers voor te schrijven.

30 Betracht vooralsnog terughoudendheid bij het voorschrijven van Losartan.

Literatuur

- 5 Ahimastos, A.A. (2007). Effect of perindopril on large artery stiffness and aortic root diameter in patients with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 298, 1539-1547.
- 10 Baumgartner, H., Bonhoeffer, P., De Groot, N.M., de Haan, F., Deanfield, J.E., Galie, N., Gatzoulis, M.A., Gohlke-Baerwolf, C., Kaemmerer, H., Kilner, P., Meijboom, F., Mulder, B.J., Oechslin, E., Oliver, J.M., Serraf, A., Szatmari, A., Thaulow, E., Vouhe, P.R., Walma, E. (2010). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*, 31(23), 2915-57.
- Brooke, B.S., Habashi, J.P., Judge, D.P., Patel, N., Loeys, B., & Dietz, III H.C. (2008). Angiotensin II blockade and aortic root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 358, 2787-2795.
- 15 Chung, A.W. (2008). Long-term doxycycline is more effective than atenolol to prevent thoracic aortic aneurysm in marfan syndrome through the inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9. *Circ Res*, 102, e73-85.
- Habashi, J.P., & Loeys, B.L. (2006). Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*, 312, 117-121.
- 20 Hiratzka, L.F. (2010). Guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease. *Circulation*, 121, e266-369.
- Ladouceur, M., Fermanian, C., Lupoglazoff, J., Edouard, T., Dulac, Y., Acar, P., Magnier, S., & Jondeau, G. (2007). Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 99, 406-409.
- 25 Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. (2011). ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*;32(24), 3147-97.
- 30 Selamet Tierney, E.S., Feingold, B., Printz, B.F., Park, S.C., Graham, D., Kleinman, C.S., Mahnke, C.B., Timchak, D.M., Neches, W.H., Gersony, W.M. (2007). Beta-blocker therapy does not alter the rate of aortic root dilation in pediatric patients with Marfan syndrome. *J Pediatr.*, 150(1), 77-82.
- Shores, J., Berger, K.R., Murphy, E.A., & Pyeritz, R.E. (1994). Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 12;330(19), 1335-41.
- 35 Silversides, C.K., Kiess, M., Beauchesne, L., Bradley, T., Connelly, M., Niwa, K., Mulder, B., Webb, G., Colman, J., & Therrien, J. (2010). Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: outflow tract obstruction, coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot, Ebstein anomaly and Marfan's syndrome. *Can J Cardiol.*, 26(3), e80-97.
- 40 Yetman, A.T. (2005). Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 95, 1125-1127.

Hoofdstuk 8 Timing van aortachirurgie bij volwassenen

Inleiding

5

Een aortadissectie of symptomatisch aneurysma van de aorta is een potentieel levensbedreigende aandoening. Het risico op ruptuur is sterk afhankelijk van de diameter. Zo heeft een aneurysma met een diameter van >60 mm een 25 maal hogere kans op ruptuur dan wanneer de diameter van het aneurysma tussen 40 en 49 mm is (Davies et al., 2002). De keus om te opereren is altijd een afweging tussen het risico op ruptuur en het operatierisico. Electieve ingrepen aan de aorta descendens hebben een aanzienlijke morbiditeit en in mindere mate mortaliteit (10,9%) (Davies et al., 2002), doch nog altijd minder dan wanneer deze ingrepen onder spoedomstandigheden moeten worden uitgevoerd. Electieve operaties aan de ascenderende aorta (en boog) hebben daarentegen een lage mortaliteit (2,5%) en morbiditeit, zeker in centra met een ruime ervaring op dit gebied (Davies et al., 2002). Dit operatierisico wordt geaccepteerd in het licht van een sterk verbeterde levensverwachting na operatie.

10

15

20

25

De diameter van de aorta kan op verschillende manieren gemeten worden (zie ook de tekst over beeldvormende diagnostiek). In de chirurgische literatuur wordt over het algemeen CT-onderzoek beschreven en wordt de interne diameter gebruikt (binnenzijde wand tot binnenzijde wand), terwijl de cardiologische literatuur veelal betrekking heeft op echocardiografie en gebruik maakt van de zogenaamde “leading edge to leading edge” methode (voorkant wand tot voorkant wand, hierbij wordt dus één wanddikte meegemeten). Tenzij nadrukkelijk anders aangegeven zijn de hieronder genoemde diameters van de aorta de interne diameters.

Samenvatting van de literatuur

30

De meeste artikelen gaan over kleine patiëntengroepen en focussen niet speciaal op de marfanpopulatie. Gerandomiseerde onderzoeken zijn vrijwel niet beschikbaar en ook prospectieve studies zijn schaars en bevatten veelal kleine aantallen patiënten. De werkgroep baseert haar aanbevelingen voor een groot deel op de Amerikaanse (Hiratzka et al., 2010) en Europese (Baumgartner et al., 2010) richtlijnen, waarin de meest relevante literatuur is verwerkt.

35

Asymptomatische aortawortel- en/of ascendensdilatatie:

De meest recent gepubliceerde Amerikaanse richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met thoracale aortapathologie stelt dat de indicatie bij marfanpatiënten voor een electieve chirurgische vervanging van de aortawortel en/of aorta ascendens over het algemeen gesteld wordt bij een interne diameter van >45 mm (overeenkomend met een externe diameter van ≥ 50 mm) (Hiratzka et al., 2010; Pearson et al., 2008).

45

Verder wordt ook een operatieve correctie geïndiceerd geacht als er sprake is van een interne diameter van de aortawortel en/of ascendens <45 mm in combinatie met

- Een snelle toename van de diameter (gedefinieerd als >5 mm per jaar) en/of;
- Een familieanamnese van aortadissecties en/of;
- Een belangrijke aortaklepinsufficiëntie;

- Zwangerschapswens.

In de Europese richtlijn (Baumgartner et al., 2010) worden eveneens grenswaarden genoemd van 50 mm als absolute indicatie en 45 mm bij bovengenoemde risicofactoren, al wordt daar niet bij vermeld of het om de externe of interne diameter gaat.

- 5 De genoemde grenswaarden liggen ongeveer 5 mm lager dan bij de niet-marfanpatiënten.

Asymptomatische dilatatie van de aortaboog, descendens of thoraco-abdominale aorta:

- 10 Voor deze patiënten wordt een diameter van 55 mm of groter gehanteerd als indicatie voor chirurgisch ingrijpen. Bij snelle groei (>5 mm per jaar), positieve familieanamnese van dissecties of zwangerschapswens wordt de indicatie voor chirurgische correctie doorgaans gesteld bij een diameter van 50 mm of zelfs 45 mm (Hiratzka et al., 2010).
15 Ook een recente studie, specifiek bij marfanpatiënten, toonde een sterke stijging van het risico op ruptuur of dissectie, als de diameter 50 mm of groter is (Jondeau et al., 2012).

Symptomatische aortadilatatie:

- 20 Net als bij patiënten zonder het Marfan syndroom is een operatieve correctie in combinatie met optimale medische behandeling geïndiceerd bij iedere symptomatische aortadilatatie (Hiratzka et al., 2010), zeker als deze niet snel reageert op een intraveneuze antihypertensieve therapie. Indien de aorta niet duidelijk gedilateerd is dient wel aannemelijk gemaakt te kunnen worden dat de klachten door de aortapathologie veroorzaakt worden.

25

Acute dissectie type A:

Iedere patiënt met een acute dissectie type A (Stanfordclassificatie type A; DeBakey-classificatie type I en II) heeft een absolute indicatie voor een spoedoperatie (Hiratzka et al., 2010), ongeacht of hij of zij het Marfan syndroom heeft.

- 30 N.B. Een intramuraal hematoom dient behandeld te worden als een acute dissectie (Hiratzka et al., 2010).

Acute dissectie type B:

Het beleid bij patiënten met een acute dissectie type B (Stanfordclassificatie type B; DeBakey-classificatie type I en III) is in de literatuur enkele jaren niet eenduidig geweest. De ervaringen met het plaatsen van een endoprothese in de acute fase zijn echter beperkt gebleven, omdat zij geassocieerd lijken met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Mede op basis van deze ervaringen is, ook volgens de laatste inzichten, het algemeen geadviseerde beleid:

- 40 Bij een ongecompliceerde dissectie (zonder ischemie van de eindorganen, zonder lekkage uit de valse mantel, zonder onbehandelbare hypertensie of persisterende pijn) wordt een conservatief beleid met optimale medicamenteuze behandeling (onder andere intraveneuze antihypertensieve therapie) aanbevolen. In de acute fase van de dissectie is het morbiditeits- en mortaliteitsrisico van een operatieve correctie (open of
45 endovasculair) hoog en dus alleen gerechtvaardigd bij complicaties (Hiratzka et al., 2010).

Chronische dissectie:

Bij een patiënt met een chronische dissectie worden de indicaties gehanteerd als bij dilatatie van de aorta (zie aldaar) (Hiratzka et al., 2010).

5 **Overwegingen**

Vanwege de verhoogde kans op ruptuur of dissectie bij grotere diameters van de aorta met de daaraan verbonden risico's (onder andere overlijden) versus de risico's van een electieve operatie, worden, ondanks het lage level of evidence, bovenstaande
10 aanbevelingen uit de internationale richtlijnen als standaard beschouwd.

Mensen met een kleiner lichaamsoppervlak (BSA) hebben doorgaans ook een kleinere aortadiameter. Zo hebben vrouwen in het algemeen een 5 mm kleinere aortadiameter dan mannen (deels samenhangend met een kleinere BSA). De grenzen die hier
15 aanbevolen worden moeten uiteraard met verstand worden toegepast. Dat betekent dat men soms iets agressiever mag zijn met het stellen van de indicatie tot operatie als het gaat om een patiënt met een heel kleine BSA en iets terughoudender indien het gaat om een patiënt met een zeer grote BSA.

20 *Enkele opmerkingen over chirurgische procedures:*

Bij de operatieve correctie van een aortawortelaneurysma of type A-dissectie is, in ervaren centra, veelal een klepsparende procedure mogelijk, hetgeen in beginsel altijd de voorkeur verdient. Bij electieve chirurgie wordt doorverwijzing naar een centrum met ervaring in klepsparende chirurgie daarom aanbevolen. Vanwege de voortgaande
25 neiging tot annulusdilatatie bij patiënten met Marfan syndroom dient deze procedure dan niet volgens de remodelingtechniek (volgens Yacoub) uitgevoerd te worden maar door middel van een gemodificeerde reïmplantatietechniek (volgens David) (Hiratzka et al., 2010; Kallenbach et al., 2007).

30 Bij patiënten met het Marfan syndroom wordt vooralsnog niet aanbevolen om bij aneurysmata van de aorta descendens een endoprothese te gebruiken (Nordon et al., 2009). Dit in verband met de te verwachten verdere dilatatie van de aorta, waardoor op een gegeven moment een type I of V endoleak kan ontstaan, hetgeen een indicatie voor een heringreep is.

35 Als een patiënt reeds om een andere reden een hartoperatie moet ondergaan, bijvoorbeeld vanwege een mitraalklepinsufficiëntie, kan overwogen worden al bij een minder sterk gedilateerde aorta ascendens over te gaan tot vervanging. Een extra argument daarbij is het feit dat ook de beschadigingen van de aorta (aortacanule, aortawortelcanule en aortaklem) een bron kunnen zijn van waaruit een dissectie kan optreden bij een slechte weefselkwaliteit.

Aanbevelingen

45 Stel bij asymptomatische marfanpatiënten de indicatie voor een electieve chirurgische vervanging van de aortawortel en/of aorta ascendens bij een diameter van >45 mm op CT (interne diameter) of >50 mm op echo of MRI (leading edge tot leading edge).

Stel de indicatie voor chirurgie (enkele mm's) eerder als er sprake is van:

- een snelle toename van de diameter (>5 mm per jaar) en/of
- een familieanamnese van aortadissecties en/of
- een belangrijke aortaklepinsufficiëntie en/of
- zwangerschapswens.

5

Ga al bij een minder sterk gedilateerde aortawortel en/of ascendens over tot vervanging als een patiënt reeds om een andere reden een hartoperatie moet ondergaan.

10 Hanteer bij asymptomatische marfanpatiënten met dilatatie van de aortaboog, aorta descendens of thoraco-abdominale aorta een diameter van 55 mm of groter als indicatie voor chirurgisch ingrijpen. Stel bij snelle groei (>5 mm per jaar), positieve familieanamnese van dissecties of zwangerschapswens de indicatie voor chirurgische correctie bij een diameter van 50 mm of zelfs 45 mm.

15 Bij iedere patiënt met een symptomatische aortadilatatie is een operatieve correctie in combinatie met optimale medicamenteuze behandeling geïndiceerd, zeker als deze niet snel reageert op een intraveneuze antihypertensieve therapie.

Een acute dissectie type A is een absolute indicatie voor een spoedoperatie.

20 Behandel patiënten met een ongecompliceerde acute dissectie type B conservatief met optimale medicamenteuze therapie. In de acute fase van de dissectie is het risico van een operatieve correctie hoog en is een operatie dus alleen gerechtvaardigd bij complicaties.

25 Hanteer bij een chronische dissectie de indicaties als bij dilatatie van de aorta.

Voor postoperatieve controles: zie hoofdstuk 'Controles'.

30

Literatuur

- 5 Baumgartner, H., Bonhoeffer, P., De Groot, N.M., de Haan, F., Deanfield, J.E., Galie, N., Gatzoulis, M.A., Gohlke-Baerwolf, C, Kaemmerer, H., Kilner, P., Meijboom, F., Mulder, B.J., Oechslin, E., Oliver, J.M., Serraf, A., Szatmari, A., Thaulow, E., Vouhe, P.R., Walma, E. (2010). (The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) (Endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*, 31, 2915-2957.
- 10 Davies, R.R., Goldstein, L.J, Coady, M.A, Tittle, S.L., Rizzo, J.A., Kopf, G.S., & Elefteriades, J.A. (2002). Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg*, 73, 17-28.
- 15 Hiratzka, L.F., Bakris, G.L., Beckman, J.A., Bersin, R.M., Car, V.F., Casey, Jr D.E., Eagle, K.A., Hermann, L.K., Isselbacher, E.M., Kazerooni, E.A., Kouchoukos, N.T., Lytle, B.W., Milewicz, D.M., Reich, D.L., Sen, S., Shinn, J.A., Svensson, L.G., Williams, D.M. (2010).ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional radiology, Society of Thoracic Surgeons and Society for Vascular Medicine. *Circulation*, 121, e266-e369.
- 20 Jondeau, G., Detaint, D., Tubach, F., Arnoult, F., Milleron, O., Raoux, F., Delorme, G., Mimoum, L., Krapf, L., Hamroun, D., Beroud, C., Roy, C., Vahanian, A., Boileau, C. Aortic event rate in the Marfan population, a cohort study. *Circulation*, 125, 226-232.
- 25 Kallenbach, K., Baraki, H., & Khaladj, N. (2007). Aortic valve-sparing operation in Marfan syndrome: what do we know after a decade? *Ann Thorac Surg*, 83, S764-8.
- 30 Nordon, I.M., Hinchcliffe, R.J., Holt, P.J., Morgan, R., Jahangiri, M., Loftus, I.M., &Thompson, M.M. (2009). Endovascular management of chronic aortic dissection in patients with Marfan syndrome. *J Vasc Surg*, 50, 987-991.
- Pearson, G.D., Devereux, R., & Loeys, B. (2008). Report of the National Heart, Lung and Blood Institute and National Marfan Foundation working group on research in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation*, 118, 785-791.

Hoofdstuk 9 Timing van aortachirurgie bij kinderen

Inleiding

5

Terwijl bij volwassenen de discussie over het optimale moment van aortachirurgie zich centreert rond de vraag bij welke absolute aortaworteldiameter de kans op dissectie of ruptuur zo hoog wordt, dat preventieve aortawortelvervangings gerechtvaardigd is, wordt er bij het groeiende kind gezocht naar criteria, die gerelateerd kunnen worden

10

aan de lichaamsproporties (gewicht, lengte, lichaamsoppervlakte). Aortadissectie is uiterst zeldzaam onder leeftijd van 10 (Gillinov et al., 1997) of 12 jaar (Zanotti et al., 2008). Dit betekent, dat er geen indicatie zou zijn bij jonge kinderen voor preventieve aortawortelvervangings. Zanotti et al. (2008) zijn dan ook van mening, dat het gebruik van z-scores bij kinderen jonger dan 12 jaar als indicator voor operatie niet nodig is, omdat dissectie zeldzaam is, ongeacht de mate van aortaworteldilatatie. Deze mening wordt ook teruggevonden in een recenter artikel (Everitt et al., 2009). Dit in tegenstelling tot de kinderen met Loeys-Dietz syndroom, waarbij een z-score van groter of gelijk 3,5 gehanteerd wordt als operatie-indicatie.

15

20

Samenvatting van de literatuur

Het natuurlijk beloop van de aortaworteldilatatie bij het groeiende kind met Marfan syndroom wordt in enkele publicaties beschreven. Westaby (1999) beschrijven hoe de aortawortel reeds in de vroege jeugd begint te dilateren met een maximale toename van de diameter tussen de leeftijd van 6 en 14 jaar. Daarna neemt de dilatatie snelheid af. Bij vrouwen is deze dan gemiddeld 0,38 mm/jaar, bij mannen 0,42 mm/jaar

25

(Meyboom et al., 2005). Karnebeek et al. (2001) volgden 52 kinderen en adolescenten met Marfan syndroom gedurende gemiddeld 7,9 jaar. In de studiegroep ontwikkelde 83% van de jongeren aortaworteldilatatie, bij 25% was er ook sprake van aorta-insufficiëntie. Acht patiënten ondergingen aortawortelvervangings, twee wegens acute dissectie. De meeste publicaties (Gillinov et al., 1997; Carrel et al., 2003) zijn afkomstig van cardiochirurgische groepen en beschrijven de resultaten van aortawortelchirurgie bij relatief kleine aantallen kinderen met het Marfan syndroom (21 en 13 patiënten resp)

30

zonder deze te vergelijken met de uitkomst van ongeopereerde patiënten. De door Cattaneo et al. (2004) beschreven groep van 45 marfanpatiëntjes overlapt deels met de populatie van Gillinov (Cattaneo et al., 2004). De meest recente studie van Everitt en collega's beschrijft een groep van 204 kinderen jonger dan 18 jaar, van wie 30 tijdens follow-up een aortaworteloperatie ondergingen (Everitt et al., 2009).

35

In bovenstaande publicaties is de indicatie voor aortawortelchirurgie reeds van tevoren gedefinieerd voornamelijk op ervaringsgronden (expert opinion). Tussen de verschillende chirurgische groepen verschilt de indicatiestelling overigens weinig, waardoor een "common practice" ontstaat (Zanotti et al., 2008).

40

De indicatie voor preventieve aortawortelchirurgie bij kinderen kan op grond hiervan als volgt geformuleerd worden:

45

- 1) De aanwezigheid van een "giant aneurysma", dat voldoet aan de criteria voor interventie bij volwassenen, of;
- 2) Een snelle toename van de aortaworteldiameter (8-10 mm/jaar) en/of;
- 3) Snel progressieve aorta-insufficiëntie.

Davies (2006) introduceert op basis van database gegevens van 410 patiënten (volwassenen en kinderen met en zonder Marfan syndroom) met aneurysmata van de thoracale aorta een “aortic-size index” (gemeten absolute aneurysma-diameter in cm gedeeld door lichaamoppervlakte uitgedrukt in m²) en formuleert 3 niveaus van risico op complicaties (ruptuur, dissectie, dood). Laag risico bij aortadiameter kleiner dan 2,75 cm/m² BSA, matig risico bij diameter van 2,75 tot 4,25 cm/m² BSA en hoog risico op complicaties bij geïndexeerde aortadiameter hoger dan 4,25 cm/m² BSA. Slechts 23 patiënten hadden bewezen Marfan syndroom, deze waren significant jonger, maar het aantal geïnccludeerde kinderen wordt niet vermeld. Deze index lijkt niet van toepassing op jonge kinderen met het Marfan syndroom, bij wie aortaworteldiameters groter dan 2,75 cm/m² BSA normaal zijn.

Conclusies

15

Niveau 4	<p>Er bestaat een indicatie voor preventieve aortawortelvervangning bij een kind met Marfan syndroom bij aanwezigheid van een “giant aneurysma”, dat voldoet aan de criteria voor interventie bij volwassenen of in geval van een snelle toename van de aortawortel (8-10 mm/jaar) of bij snel progressieve aorta-insufficiëntie.</p> <p>D Gillinov et al., 1997; Carrel et al., 2003; Zanotti et al., 2008; Everitt et al., 2009</p>
-----------------	---

Overwegingen

20 Er is alleen niveau 4 bewijsvoering voor het vaststellen van de indicatie voor aortawortelvervangning bij een kind met Marfan syndroom. Deze indicatiestelling wordt door verschillende kindercardiochirurgische groepen uniform gehanteerd en krijgt daardoor meer zeggingskracht.

Op basis van literatuur is het niet mogelijk om een z-score aan te geven waarboven bij kinderen een absolute indicatie voor operatie bestaat.

25 Bij sterk aangedane kinderen met Marfan syndroom staat vaak de mitralisinsufficiëntie op de voorgrond. Deze kan reeds op jonge leeftijd reden zijn tot chirurgische interventie. Gelijktijdige aortawortelchirurgie kan dan overwogen worden. De kans op een tweede cardiale interventie is het grootst bij een eerste operatie op jonge leeftijd en bij de aanwezigheid van significante mitralisinsufficiëntie (Gillinov et al., 1997; Everitt et al., 2009).

Klepsparende technieken van aortawortelvervangning vereisen een functioneel niet of weinig aangedane aortaklep. Dit kan reden zijn om te besluiten tot aortachirurgie, voordat bij verdere toename van de aortaworteldiameter aortaklepinsufficiëntie ontstaat.

35 De keuze van operatietechniek wordt bepaald door multi-pele factoren. In hoeverre te verwachten groei in deze keuze een rol dient te spelen is niet duidelijk. In de studie van Cattaneo et al. (2004) ondergingen 26 kinderen een Bentall-operatie. Tijdens follow-up ontwikkelde geen van de survivors outflowobstructie ten gevolge van een te kleine aortakunstklep.

40 Geopereerde kinderen met Marfan syndroom hebben een hogere incidentie van reoperatie dan volwassen patiënten (Gillinov et al., 1997). Meer dan de helft zal een reoperatie moeten ondergaan binnen 10 jaar.

Aanbevelingen

Voer bij kinderen met Marfan syndroom met sterk gedilateerde aortawortel preventieve aortachirurgie uit. Criteria die hierbij een rol spelen zijn, naast de z-score, toename van de aortaworteldiameter met meer dan 8-10 mm per jaar en/of het ontstaan van aortainsufficiëntie. Gezien het ontbreken van goede evidence zal het besluit hiertoe bij het behandelteam liggen.

5

Literatuur

- Carrel, T., Berdat, P., & Pavlovic, M. (2003). Surgery of the dilated aortic root and ascending aorta in pediatric patients: techniques and results. *Eur J Cardiothorac Surg*, 24, 249-254.
- Cattaneo, S.M., Bethea, B.T., & Alejo, D.E. (2004). Surgery for aortic root aneurysm in children : a 21-year experience in 50 patients. *Ann Thorac Surg*, 77, 168-76.
- Davies, R.R., Gallo, A., & Coady, M.A. (2006). Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg*, 81, 169-77.
- Everitt, M.D., Pinto, N., & Hawkins, J.A. (2009). Cardiovascular surgery in children with Marfan syndrome or Loeys-Dietz syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137, 1327-1333.
- Gillinov, A.M., Zehr, K.J., & Redmond, M. (1997). Cardiac operations in children with Marfan's syndrome: indications and results. *Ann Thorac Surg*, 64, 1140-45.
- Karnebeek, C.D.M. van, Naeff, M.S.J., & Mulder, B.J.M. (2001). Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Arch Dis Child*, 84, 129-137.
- Meijboom, L.J., Timmermans, J., & Zwindermann, A.H. (2005). Aortic root growth in men and women with Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 96, 1441-1444.
- Westaby, S. (1999). Aortic dissection in Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg*, 67, 1861-1870.
- Zanotti, G., Vricella, L., & Cameron, D. (2008). Thoracic aortic aneurysm syndrome in children. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatric Card Surg Ann.*, 11, 11-21.

Hoofdstuk 10 Controles

Inleiding

- 5 Er is geen wetenschappelijke literatuur over de noodzaak en het interval van medische controles bij kinderen of volwassenen met Marfan syndroom.

Kinderen

- 10 Kinderen met Marfan syndroom worden hun hele jeugd periodiek gezien door een aantal medisch specialisten, bij voorkeur verbonden aan en in het kader van een multidisciplinair spreekuur speciaal voor deze kinderen.

15 Frequentie van controles: deze wordt meestal bepaald door de kindercardiologische situatie:

Bij stabiele niet-verwijde aortawortel: na 2 jaar.

Bij verwijde aortawortel ($Z < +3$): na 1 jaar.

Bij verwijde aortawortel ($Z > +3$): na een half jaar.

Bij instellen bètablokker medicatie: na 3-6 maanden.

- 20 Een kinderarts, kinderendocrinoloog of coördinerend arts ziet het kind bij iedere controle. Bij elke controle vindt een volledig algemeen lichamenlijk onderzoek plaats. Bij extreme lengtegroei en als de lengte 150 cm bereikt heeft, wordt een lengtevoorspelling gemaakt met behulp van een skeletleeftijd door kinderarts of kinderendocrinoloog.

- 25 Indien frequentere kindergeneeskundige controles gewenst zijn dan bepaald door de kindercardiologische situatie, kan overwogen worden om in goed overleg een deel van de zorg bij een regionaal kinderarts te laten plaatsvinden.

- 30 Kindercardioloog: ziet het kind bij elke controle. Echocardiografie bij elke controle. ECG en MRI aorta op indicatie.

Kinderorthopedisch chirurg: ziet het kind op indicatie, namelijk bij klachten van het bewegingsapparaat of op instigatie kinderarts/coördinator.

- 35 Klinisch geneticus: ziet het kind bij stellen diagnose, bij uitslag DNA diagnostiek en daarna op indicatie.

- 40 Kinderoogarts: ziet het kind bij eerste controle, daarna indien geen oogheeskundige afwijkingen van belang, elke twee jaar. Indien wel oogafwijkingen van belang (meestal lens(sub)luxatie)) frequentie van controle afhankelijk van oogafwijkingen. Als het eerste onderzoek plaatsvindt in het eerste levensjaar, dan binnen een jaar herhalen.

Controles na aortachirurgie:

Bij kinderen kan de postoperatieve follow-up meestal met echo gebeuren.

45

Tabel 10.1 Controleschema kinderen met Marfan syndroom

Specialist	Aard reguliere controle	Frequentie
kindercardioloog	echocardiografie, ECG	stabiele niet verwijde aortawortel 2-jaarlijks; verwijde aortawortel maar Z <+3 na 1 jaar; verwijde aortawortel Z >+3 na 1/2 jaar
coördinerend arts ¹	lichamelijk onderzoek; lengtevoorspelling (bij 150 cm of bij extreme lengtegroei); signaleren psychosociale problemen; coördinatie van zorg	elke controle op geleide kindercardioloog ²
kinder oogarts	refractiebepaling, spleetlamponderzoek in maximale mydriasis	indien geen belangrijke oogafwijkingen 2-jaarlijks; indien oogafwijkingen van belang controles afhankelijk van de bevindingen
kinderorthopedisch chirurg	lichamelijk onderzoek, röntgenonderzoek	op indicatie
klinisch geneticus	stellen diagnose, uitslag DNA-onderzoek	op indicatie

¹dit kan een algemeen kinderarts, klinisch geneticus of kinderendocrinoloog zijn

²indien frequentere controles nodig zijn kan in goed overleg een deel van de zorg bij een regionaal kinderarts plaatsvinden

Volwassenen

5

Levenslange en regelmatige controle wordt verricht in een marfan centrum waar specialisten met ruime expertise op dit gebied betrokken zijn. Meestal zijn jaarlijkse controles bij de cardioloog voldoende. Bij patiënten die een operatie aan de thoracale aorta gehad hebben is het van belang dat de cardioloog en de cardio-thoracaal chirurg onderling afstemmen wie van hen de patiënt vervolgt ten aanzien van specifieke aortaproblematiek. Op indicatie vindt verwijzing plaats naar andere specialisten. Hier zal specifiek onderzoek plaatsvinden afhankelijk van de klachten.

10

Oogarts:

15

Er zijn aanwijzingen dat primair open kamerhoek glaucoom vaker voorkomt bij patiënten met Marfan syndroom (Izquierdo et al., 1992; Nahum & Spierer, 2008). Daarom kan een periodiek onderzoek van de oogdruk en van het aspect van de oogzenuw door een oogarts overwogen worden. In de meeste gevallen kan de oogarts in de eigen regio hierbij worden ingeschakeld.

20

Echocardiografie:

Bij stabiele patiënten wordt een jaarlijkse poliklinische controle aangeraden met echocardiografie van de aortawortel. Ook klepinsufficiënties en ventrikelfunctie kunnen goed worden vervolgd met echocardiografie.

25

MRI:

5 Een uitgangs-MRI met afbeelding van de gehele aorta wordt verricht bij de eerste controle en minstens elke 5 jaar herhaald als de dimensies voorbij de aortawortel normaal zijn. Indien er sprake is van aneurysmavorming in de distale aorta is tenminste jaarlijkse herhaling van de MRI geïndiceerd. CT-scintigrafie kan in plaats van MRI gebruikt worden als er een contra-indicatie is voor MRI, zoals claustrofobie of het dragen van een pacemaker. Ook voor het vroegtijdig opsporen van complicaties na chirurgie aan de aorta kan CT soms meer aangewezen zijn dan een MRI. Zie hiervoor de overwegingen in het hoofdstuk Beeldvorming.

10 Bij een chronische dissectie van de aorta dient de patiënt jaarlijks gecontroleerd te worden met behulp van een CT-scan (of MRI), zodat aneurysmavorming bijtijds wordt gesignaleerd (Hiratzka et al., 2010).

15 Met MRI kan ook de elasticiteit van de aorta worden gemeten. Elasticiteit van de thoracale aorta descendens kan een voorspellende waarde hebben voor het optreden van progressieve groei ter plaatse (Nollen et al., 2004).

20 Indien er een indicatie is voor electieve operatie kan met behulp van een CT-scan de waarschijnlijkheid van coronarialijden worden beoordeeld, omdat katheterinterventies een zeker risico met zich meebrengen bij patiënten met een gedilateerde en verzwakte aortawand. Indien de CT-scan wel aanwijzingen laat zien voor coronarialijden, dient de katheterisatie echter alsnog plaats te vinden.

25 Om herhaalde metingen goed te kunnen vergelijken moeten de controles van de aortadiameter steeds met dezelfde techniek worden uitgevoerd.

Controles na aortachirurgie

30 Bij volwassenen wordt een uitgangs-CT/MRI gemaakt vóór ontslag na de operatieve ingreep. Deze wordt herhaald na 6 maanden, 1 jaar, 2 jaar en 3 jaar. Vervolgens bij stabiele diameters elke twee jaar. Zodra weer groei wordt waargenomen moeten de controles geïntensiveerd worden om de groeisnelheid vast te stellen.

Aanbevelingen

35 **Kinderen**

Kinderen met het Marfan syndroom worden gecontroleerd door een multidisciplinair team op een marfanpoli.

40 Indien kindergeneeskundige controles frequenter nodig zijn dan kindercardiologische controles, kan in goed overleg een deel van de kindergeneeskundige controles en zorg bij een regionale kinderarts plaatsvinden.

Bij kinderen dient in elk geval iedere 2 jaar een controle bij de oogarts plaats te vinden.

45 **Controles na aortachirurgie:**

Bij kinderen kan de postoperatieve follow-up meestal met echo gebeuren.

Volwassenen

Volwassen marfanpatiënten worden gedurende het leven gecontroleerd door een cardioloog verbonden aan een marfanpoli of in goed overleg afwisselend bij de regionale cardioloog en de cardioloog betrokken bij de marfanpoli.

5

Controles door een oogarts of orthopedisch chirurg vinden plaats op indicatie.

Overweeg een periodiek onderzoek van de oogdruk en van het aspect van de oogzenuw.

10

Controles na aortachirurgie:

Maak bij volwassenen een uitgangs-CT/MRI vóór ontslag na de operatieve ingreep. Herhaal deze na 6 maanden, 1 jaar, 2 jaar en 3 jaar. Vervolgens bij stabiele diameters elke 2 jaar. Intensiveer de controles zodra weer groei wordt waargenomen om de groeisnelheid vast te stellen.

15

Literatuur

Hiratzka, L.F., Bakris, G.L., Beckman, J.A., Bersin, R.M., Car, V.F., Casey, jr D.E., Eagle, K.A., Hermann, L.K., Isselbacher, E.M., Kazerooni, E.A., Kouchoukos, N.T., Lytle, B.W., Milewicz, D.M., Reich, D.L., Sen, S., Shinn, J.A., Svensson, L.G., Williams, D.M. (Writing group members). 2010. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional radiology, Society of Thoracic Surgeons and Society for Vascular Medicine. *Circulation*, 121, e266-e369.

20

25

Izquierdo, N.J., Traboulsi, E.I., Enger, C., & Maumenee, I.H. (1992). Glaucoma in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc.*, 90, 111–122.

30

Nahum, Y., & Spierer, A. (2008). Ocular features of Marfan syndrome: diagnosis and management, *Isr Med Assoc J.*, 10, 179-181.

Nollen, G.J., Groenink, M., Tijssen, J.G., Van Der Wall, E.E., & Mulder, B.J. (2004). Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome. *Eur Heart J.*, 25(13), 1146-52.

35

Hoofdstuk 11 Familieonderzoek

Inleiding

5

Vanwege de dominante overerving van Marfan syndroom is familieonderzoek belangrijk. Vanwege de intrafamiliaire variabiliteit van de aandoening is het niet altijd duidelijk welke familieleden wel of niet aangedaan zijn. Het familieonderzoek is voor Marfan syndroom niet anders dan voor andere erfelijke aandoeningen met name niet als de mutatie in het *FBN1*-gen bekend is. De vraag is hoe familieonderzoek wordt uitgevoerd en bij welke familieleden, en waar het onderzoek dient plaats te vinden.

10

Samenvatting van de literatuur

15

Met de originele "Ghent criteria" (De Paepe et al., 1996) werd in 91% van de aan de diagnose Marfan syndroom voldoende personen een *FBN1* mutatie gevonden, waarmee de diagnose op genetisch niveau bevestigd werd (Loeys et al., 2004). In een recente publicatie van Sheikhzadeh wordt een *FBN1* mutatie vastgesteld bij 80% van de patiënten die voldoen aan de originele ofwel de nieuwe ofwel beide Gentse criteria (Sheikhzadeh et al., 2011).

20

Er bestaat geen specifieke literatuur over het doen van familie-onderzoek bij Marfan syndroomFS.

25

Conclusies

Niveau 3	Bij de meeste patiënten met Marfan syndroom kan een mutatie in het <i>FBN1</i> - gen worden aangetoond. C Loeys et al., 2004; Sheikhzadeh et al., 2011
-----------------	---

Overwegingen

30

Wanneer bij de indexpatiënt de pathogene mutatie in het *FBN1*-gen is vastgesteld wordt gebruik gemaakt van de in de klinische genetica gebruikelijke "cascade-screening", waarbij in eerste instantie (verticale) eerstegraads familieleden worden onderzocht. Het familieonderzoek breidt zich vervolgens uit afhankelijk van de positie van het positief geteste familielid. Broers en zussen van de aangedane persoon worden onderzocht als één van de ouders Marfan syndroom blijkt te hebben of als er anamnestic

35

aanwijzingen zijn voor Marfan syndroom bij de broers of zussen. Alvorens tot bloedafname over te gaan, dienen familieleden een informatief gesprek te hebben met een klinisch geneticus of genetisch consulent over de implicaties van eventuele uitslagen van de DNA-diagnostiek, zeker indien het om ogenschijnlijk gezonde familieleden gaat (presymptomatische DNA-diagnostiek).

40

Afhankelijk van de op dat moment geldende uitslagtermijn van DNA diagnostiek in geval van een nieuwe indexpatiënt, kan men overwegen om in voorkomende gevallen eerstegraads familieleden van de indexpatiënt echocardiografisch te laten onderzoeken

als er sterke verdenking bestaat op Marfan syndroom bij een familielid of als er sterke ongerustheid bestaat.

5 Wanneer bij de indexpatiënt geen pathogene mutatie in het *FBN1*-gen is vastgesteld wordt diagnostisch onderzoek ingezet zoals beschreven in het hoofdstuk Diagnostiek. Daarbij wordt in elk geval lichamelijk, cardiologisch en oogheelkundig onderzoek verricht.

10 In de praktijk verdient het sterke aanbeveling om familieleden van een patiënt met Marfan syndroom voor de nodige diagnostiek te verwijzen naar een gespecialiseerde marfanpolikliniek in Nederland (waar een klinisch geneticus deel van uit maakt).

Aanbevelingen

15 Voer onderzoek bij familieleden van marfanpatiënten indien mogelijk uit door middel van DNA-diagnostiek, en anders met klinische diagnostiek. Pas hierbij “cascadescreening” toe: verticale eerstegraads familieleden (die at risk zijn) het eerst.

20 Voer DNA-diagnostiek bij familieleden uit in een klinisch genetisch centrum. Klinische diagnostiek - indien aangewezen - in een multidisciplinaire marfanpolikliniek.

Literatuur

25 De Paepe, A., Devereux, R.B., Dietz, H.C., Hennekam, R.C., & Pyeritz, R.E. (1996). Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*, 62, 417-426.

Loeys, B., De Backer, B.J., Van Acker, A.P., Wettinck, K., Pals, G., Nuytinck, L., Coucke, P., & De Paepe, P.A. (2004). Comprehensive molecular screening of the *FBN1* gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat*, 24, 140-146.

30 Sheikhzadeh, S., Kade, .C, Keyser, B., Stuhmann, M., Arslan-Kirchner, M., Rybczynski, M., Bernhardt, A.M., Habermann, C.R., Hillebrand, M., Mir, T., Robinson, P.N., Berger, J., Detter, C., Blankenberg, S., Schmidtke, J., von, K.Y. (2011). Analysis of Phenotype and Genotype Information for the Diagnosis of Marfan Syndrome. *Clin Genet.*, 26. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01771.x. [Epub ahead of print]

35

Hoofdstuk 12 Zwangerschap en bevalling

5 Inleiding

Literatuur en harde gegevens met betrekking tot zwangerschap en bevalling en het Marfan syndroom zijn relatief schaars. De vragen die centraal staan in dit hoofdstuk zijn: 'Wat zijn de risico's van zwangerschap en bevalling voor moeder en kind?' en 'Wat zijn de aanbevelingen voor begeleiden van de zwangerschap en bevalling?'.
10

De meeste literatuur betreft case reports, grote gerandomiseerde studies ontbreken. Dit maakt dat er veel ruimte is voor expert opinion in de aanbevelingen voor de behandeling van zwangeren met het Marfan syndroom. Er is vooruitgang geboekt in de behandeling en meer inzicht ontstaan in de genetische aspecten en het natuurlijk
15

beloop. Met name onderzoeken naar de effecten van bètablokkers tijdens de zwangerschap in dit verband zijn veelbelovend, maar nog niet afgerond. Belangrijk zijn de multidisciplinaire benadering en samenwerking en het opstellen van een duidelijk behandelplan bij zwangere vrouwen met het Marfan syndroom. Het hoofdstuk is in twee subhoofdstukken verdeeld. Het eerste subhoofdstuk betreft de
20

25 1. Risico's van zwangerschap en bevalling voor moeder en kind

Samenvatting van de literatuur

Er werden slechts enkele reviews en onderzoeken in patiëntengroepen gevonden. Het merendeel van de literatuur bestond uit case reports.
30

De belangrijkste complicaties voor zwangere vrouwen met Marfan syndroom zijn cardiovasculaire incidenten. Met name aortadissecties worden beschreven. De fysiologische veranderingen van de zwangerschap (toegenomen cardiac output (30-50%) en toename bloedvolume) betekenen een extra belasting voor het hart en de grote
35

bloedvaten. Tijdens de baring neemt de cardiac output met nog eens 20% toe tijdens contracties en ook vlak na de bevalling is er een extra belasting (Hyttén & Paitin, 1963; Wallenburg, 1990; Silversides et al., 2010). Daarnaast hebben de hormonale veranderingen tijdens de zwangerschap een negatieve invloed op de sterkte van de aortawand (Manola-Estrella & Barker, 1967).
40

1.1 Aortadissecties

De incidentie van aortadissectie in de algemene populatie is ongeveer 2-3/100.000. Het risico bij zwangere marfanpatiënten wordt geschat op 1-5% (Pacini et al., 2009; Lind & Wallenburg, 2001; Canadas, 2010). Deze lijkt echter afhankelijk van factoren als
45

aortadiameter, groei van de aortadiameter, familieanamnese en eerdere operaties aan de aorta. (Preconceptionele) counseling maakt daarom een belangrijk deel uit van de zorg voor zwangere vrouwen met het Marfan syndroom.

De kans op een aortadissectie tijdens de zwangerschap

De gemiddelde leeftijd waarop een dissectie ontstaat bij marfanpatiënten is ongeveer 30-32 jaar (Murdoch et al., 1972; Silverman, 1995). Bij zwangeren kan de dissectie in ieder trimester ontstaan met een voorkeur voor het laatste trimester en het kraambed.

5 Uit twee cases series van 57 (Husebeye et al., 1958) respectievelijk 51 patiënten (Konishi et al., 1980) en een literatuuroverzicht van Lind (2000) blijkt dat ongeveer 5% van de dissecties in het eerste trimester plaatsvindt, 10% in het tweede trimester, 50% in het derde trimester, 15% tijdens de bevalling en 20% postpartum. Er zijn in de literatuur maar een relatief beperkt aantal dissecties beschreven (500-600).

10

Meijboom (2005) volgde het verloop van de aortadiameter gedurende gemiddeld 6,4 jaar in een groep van 127 vrouwelijke marfanpatiënten. Binnen deze groep kon bij 31 zwangerschappen (22 vrouwen) het verloop van de aortaworteldiameter gevolgd worden. Deze werd vergeleken met die bij 22 gematchte patiënten die niet zwanger werden gedurende de follow-upperiode. In de zwangere groep werd geen significante verandering gevonden in aortaworteldiameter gedurende de periode voor, tijdens en na de zwangerschap. Ook was er geen significant verschil in verloop van de diameter tussen de vrouwen die wel en die niet zwanger werden. Wel was er binnen de 'zwangere' groep een significant verschil in toename van de aortaworteldiameter tussen vrouwen met een initiële aortaworteldiameter van ≥ 40 mm en vrouwen met een diameter < 40 mm. Ook was er een significant verschil in toename van de aortaworteldiameter op langere termijn tussen 'zwangere' vrouwen met een initiële aortaworteldiameter van ≥ 40 mm en gematchte controles. In de groep zwangeren met een aortaworteldiameter van 40-45 mm en geen haemodynamische afwijkingen (n=9, 11 zwangerschappen) werden geen dissecties of aortacomplicaties gevonden.

15

20

25

Een aortaworteldiameter van < 40 mm wordt aangehouden als een relatief veilige grens voor vrouwen met het Marfan syndroom die zwanger willen worden.

De Europese richtlijn (Regitz-Zagrosek et al, 2011) houdt ook deze grens van 40 mm aan. Verder geeft deze richtlijn aan dat:

30

a. Een aortaworteldiameter van > 40 mm en een toename van de aortaworteldiameter tijdens de zwangerschap risicofactoren voor dissectie zijn bij zwangere vrouwen met het Marfan syndroom;

b. Een zwangerschap wordt ontraden bij een aortaworteldiameter van meer dan 45 mm;

35

c. Bij de counseling van vrouwen met Marfan syndroom en een aortaworteldiameter van 40-45 mm rekening gehouden moet worden met risicofactoren als groei van de aorta en een familieanamnese met dissecties.

De Canadese richtlijn (Silversides et al., 2010) gaat tot 44 mm als grens waarboven een zwangerschap wordt afgeraden.

40

In nagenoeg alle literatuur wordt aangegeven dat ook bij een aortaworteldiameter < 40 mm er geen garantie is dat er geen dissectie optreedt.

Patiënten die een type B dissectie hebben gehad, wordt een zwangerschap ontraden (Regitz-Zagrosek et al, 2011).

45

Mogelijkheden voor preventie van aortadissectie

Bètablokkers zouden mogelijk de kans op aortadilatatie verkleinen (Regitz-Zagrosek et al, 2011). Er wordt geadviseerd een profylactische behandeling met bètablokkers te

5 continueren of in te stellen, ongeacht de aortadiameter of zwangerschapsduur (Regitz-Zagrosek et al, 2011; Goland et al., 2009; Canadas, 2010; Pacini et al., 2009). Bij bètablokkers zijn foetale groeiretardatie en neonatale bradycardie, hypoglycemie, hyperbilirubinemie en apneu beschreven, maar over het algemeen komen deze complicaties weinig voor. De maternale klinische voordelen wegen ruim op tegen deze bezwaren (Magee & Dukey, 2003).
In de praktijk wordt metoprolol het meest voorgeschreven, bij atenolol wordt vaker foetale groeiretardatie beschreven (Hogstedt et al., 1985).
10 De opsporing en behandeling van te hoge bloeddruk is belangrijk. Bètablokkers zijn niet aangewezen voor de behandeling van zwangerschapshypertensie, met uitzondering van labetalol. Dit laatste middel heeft selectieve postsynaptische α_1 - en niet-selectieve β -sympathicolytische eigenschappen (NVOG, 2005). Andere middelen die gebruikt kunnen worden voor de behandeling van zwangerschapshypertensie/pre-eclampsie zijn methyldopa, nifedipine en nicardipine.
15 ACE-remmers en AT1-receptorblokkers zijn gecontraïndiceerd in de zwangerschap wegens teratogene effecten (Cooper et al., 2006; Alwan et al., 2005).

20 De ESC richtlijn 2011 en de Canadese richtlijn adviseren preventief preconceptioneel te opereren bij een aortaworteldiameter boven de 45 mm (leading edge tot leading edge) wanneer een zwangerschapswens bestaat.

Behandeling van aortadissectie tijdens de zwangerschap

In de acute situaties betreft het meestal een type A dissectie (aorta ascendens), die direct geopereerd moet worden.
25 Bij een type A dissectie is de zwangerschapsduur van belang in de afweging of de zwangerschap getermineerd moet worden. Bij een zwangerschapsduur van meer dan 30 weken wordt meestal een sectio gedaan en direct daarop een operatie van de aorta. Tussen 24-30 weken is een discutabel gebied. Meestal wordt een spoedsectio verricht met aansluitend een operatie, maar soms wordt gekozen de zwangerschap te
30 continueren wegens de extreme prematuriteit en de operatie uit te voeren onder foetale bewaking en aanpassingen in anesthesie en hypothermie. De kans op ernstige neonatale morbiditeit is ongeveer 3-6% en de foetale sterfte hoog (Chambers, 1994). Indien een dissectie ontstaat bij een zwangerschapsduur van minder dan 24 weken zijn dezelfde dilemma's aanwezig.

35 De type B dissecties (aorta ascendens niet betrokken) worden over het algemeen conservatief medicamenteus behandeld onder regelmatige controle door middel van MRI. Bij een symptomatische dilatatie van de aorta descendens kan een operatie geïndiceerd zijn. Als de foetus levensvatbaar is beveelt de Europese richtlijn aan eerst
40 een sectio te doen en aansluitend behandeling van de aorta (Regitz-Zagrosek et al, 2011).

1.2 Andere complicaties van zwangerschap en bevalling

45 De kans op een spontane miskraam is bij vrouwen met Marfan syndroom mogelijk iets verhoogd (15-20%, normaal 10-15%) (Meijboom et al., 2006; Lind, 2000; Lind et al., 2001; Rossiter et al., 1995).

Ook partus prematurus en dysmaturus komen wat vaker voor (respectievelijk 5-30% en 10-15%, normaal ongeveer 8% en 10%) (Lind et al., 2001; Rossiter et al., 1995; Lipscomb et al., 1997).

- 5 Over de incidentie van het optreden van nabloedingen, manuele placentaverwijderingen en totaalrupturen bij Marfan syndroom in vergelijking met de normale populatie zijn weinig gegevens bekend, maar deze lijkt niet veel af te wijken van die in een normale populatie (Lind, 2000; Lind et al., 2001).
- 10 Specifieke literatuurgegevens omtrent zwangere vrouwen met Marfan syndroom en een scoliose ontbreken. Het percentage sectio's bij niet-marfanpatiënten met een scoliose is niet hoger dan in de normale populatie (Betz et al., 1987; Orvomaa et al., 1997).

- 15 De neonatale uitkomst is gecorreleerd aan de maternale conditie. Als er geen hart- of vaatoperaties/-complicaties tijdens de zwangerschap zijn, is de neonatale uitkomst te vergelijken met die van een normale populatie (Regitz-Zagrosek et al, 2011).

Conclusies

Niveau 2	Aortadissectie is een belangrijke complicatie van de zwangerschap bij vrouwen met het Marfan syndroom en komt voor in 1-5%. B Lind et al., 2001; Pacini et al., 2009 D Canadas, 2010
-----------------	--

Niveau 3	De meeste aortadissecties komen in het 3 ^e trimester, bij de bevalling en postpartum voor. C Husebeye et al., 1958; Konishi et al., 1980
-----------------	--

20

Niveau 3	De kans op een aortadissecties tijdens de zwangerschap is klein bij een stabiele aorta diameter van minder dan 40-45 mm. B Meijboom et al., 2005
-----------------	---

Niveau 4	Internationale richtlijnen bevelen aan om ter preventie van aortadissectie zwangere marfanpatiënten te behandelen met bètablokkers. D Regitz-Zagrosek et al, 2011
-----------------	--

Niveau 4	Een type A-dissectie is een indicatie voor een spoedoperatie. Een type B-dissectie wordt in de regel conservatief behandeld. Afhankelijk van bevindingen en klachten wordt een type B dissectie, soms met behulp van een stent of chirurgisch behandeld. D Regitz-Zagrosek et al, 2011
-----------------	---

Niveau 3	De kans op een spontane miskraam of vroeggeboorte is bij vrouwen met Marfan syndroom mogelijk iets verhoogd. C Meijboom et al., 2006; Lind et al., 2001; Rossiter et al., 1995; Lipscomb et al., 1997
-----------------	--

Overwegingen

5

De kans op een aortadissectie in de zwangerschap is na een electieve aortaoperatie in de anamnese kleiner dan na een acute aortadissectie-operatie. Alhoewel er geen onderzoeken en literatuur bekend zijn, wordt algemeen aangenomen, dat het risico op dissectie in de zwangerschap na een electieve aorta operatie acceptabel is. In geval van een acute aortadissectie-operatie in de anamnese is er sprake van een bewezen slechte aorta met verhoogd risico op een nieuwe dissectie. In dit geval wordt een zwangerschap ontraden.

10

15 Aanbevelingen

Raad vrouwen met Marfan syndroom die een aortaworteldiameter hebben van minder dan 40 mm niet af om zwanger te worden.

20

Houd bij een aortaworteldiameter van 40-45 mm bij de besluitvorming rekening met individuele risicofactoren.

Raad patiënten met een aortawortel >45 mm aan een electieve aortawortelvervanging te ondergaan alvorens zwanger te worden.

25

Adviseer patiënten die een aortadissectie hebben gehad af te zien van een zwangerschap.

Spoor hoge bloeddruk actief op en behandel deze.

30

Continueer tijdens een zwangerschap een profylactische behandeling met bètablokkers of stel deze in.

2. Begeleiding van de zwangerschap en bevalling

35

Samenvatting van de literatuur

2.1 Zwangerschap

Er is weinig tot geen wetenschappelijke literatuur over de begeleiding van de zwangerschap bij marfanpatiënten. De aanbevelingen betreffen dan ook met name de mening van de werkgroep.

40

2.2 Anticoagulantia tijdens de zwangerschap

Voor een deel van de marfanpatiëntes zijn anticoagulantia geïndiceerd vanwege klepafwijkingen of na een cardiovasculaire operatie.

Het is niet beschreven dat het gebruik van anticoagulantia bij een zwangere patiënte met het Marfan syndroom specifieke verhoogde risico's met zich meebrengt. Orale anticoagulantia geven een verhoogde kans op miskramen en hemorrhagische complicaties bij de zwangere (Schaefer et al., 2006).
Patiënten met antistolling moeten afhankelijk van hun situatie gecounseld worden. Bij coumarinederivaten zijn congenitale afwijkingen beschreven, bij heparine en low molecular weight heparine (LMWH) derivaten niet (deze stoffen passeren de placenta niet). Het heeft de voorkeur, als er reeds voor de zwangerschap sprake is van gebruik van orale anticoagulantia (Marcoumar/Sintromitis), in het eerste en eind 3^e trimester Heparine/LMWH te gebruiken en in de periode daartussen coumarine derivaten voor te schrijven. Bij dagelijks gebruik van <2 mg Sintromitis zijn over het algemeen geen teratogene effecten beschreven. Er kan dan overwogen worden om sintromitis gedurende de gehele zwangerschap te continueren. LMWH gedurende de gehele zwangerschap blijkt een iets verhoogde kans op trombose te geven bij niet-biologische kunstkleppen (Yinon et al., 2009). Tijdens de zwangerschap kunnen de concentraties van LMWH fluctueren, waardoor anti-Xa-activiteit onder de therapeutische waarde kan komen (Friedreich & Hameed, 2010; Barbour et al., 2004).
Bij langdurig gebruik van ongefractioneerde heparine moet gedacht worden aan de complicaties zoals osteoporose en "heparine induced trombocytopenia".
Er is geen bezwaar tegen het gebruik van ascal, als hiervoor een indicatie bestaat (NICE 2010).

2.2 Bevalling

Er zijn geen wetenschappelijke studies gevonden naar de risico's van vaginaal bevallen vergeleken met sectio's bij vrouwen met Marfan syndroom. Reviews en richtlijnen geven wel aanbevelingen maar die zijn met name gebaseerd op expert opinion.

De European Society of Cardiology (Regitz-Zagrosek et al, 2011) komt tot aanbevelingen en adviezen voor de partus op basis van de WHO risicoclassificatie. Zie tabellen 12.1, 12.2 en 12.3.

Tabel 12.1 Gemodificeerde WHO-classificatie van maternaal cardiovasculair risico: principes

Risicoklasse	Risico van zwangerschap bij deze aandoening
I	Geen aantoonbaar verhoogd risico op maternale mortaliteit en geen of kleine toename in morbiditeit.
II	Licht verhoogd risico op maternale mortaliteit of matige toename in morbiditeit.
III	Significant verhoogd risico op maternale mortaliteit or ernstige morbiditeit. Counseling door expert vereist. Als besloten wordt tot zwangerschap is intensieve specialistische cardiologische en obstetrische monitoring noodzakelijk gedurende zwangerschap, bevalling en kraambed.
IV	Extreem hoog risico op maternale mortaliteit of ernstige morbiditeit: zwangerschap gecontraïndiceerd. In geval van zwangerschap moet afbreken overwogen worden. Als zwangerschap doorgaat begeleiding als bij klasse III.

5 Tabel 12.2: Risicoclassificatie bij verschillende cardiovasculaire afwijkingen die kunnen voorkomen bij het Marfan syndroom

Risico klasse	Aandoening
WHO II-III	Milde linkerventrikeldysfunctie. Marfan syndroom zonder aortadilatatie.
WHO III	Mechanische klep. Marfan syndroom en aorta 40-45 mm.
WHO IV	Marfan syndroom en aorta >45 mm.

Tabel 12.3 : Aanbevelingen op basis van risicoclassificatie

Aanbeveling	Graad van aanbeveling ^a	Graad van bewijs ^b
Marfan en aorta >45 mm: voor de zwangerschap opereren	I	C
Aorta ascendens <40 mm: vaginale partus voorkeur	I	C
In geval van ernstige hypertensie: vaginale partus met epiduraal en eventueel electieve kunstverlossing	IIa	C
Bij Marfan en aorta 40-45 mm: vaginale partus met epiduraal en electieve kunstverlossing overwegen	IIa	C
Bij Marfan en aorta 40-45 mm: sectio caesarea overwegen	IIb	C
Aorta >45 mm en Marfan syndroom: sectio caesarea	I	C
Type B dissectie of type B dissectie in de anamnese: zwangerschap afraden*	III*	C
Sectio caesarea indien gebruik van orale anticoagulantia ten tijde van bevalling	I	C

^agraad van aanbeveling

- I : aanbevolen/geïndiceerd
 10 II A : moet overwogen worden
 II B : kan overwogen worden
 III : niet aanbevolen
 * zwangerschap wordt dus afgeraden

^bGraad van bewijs

- A: Data afkomstig van clinical trials
 B: Data afkomstig van één gerandomiseerde trial of van grote niet-gerandomiseerde onderzoeken
 C: Consensus van experts en/of kleine studies, retrospectieve studies, registraties

15

Twee niet-systematische reviews geven aan dat vrouwen met een laag risico in principe vaginaal kunnen bevallen, mits er geen obstetrische of andere contra-indicaties zijn (Canadas et al., 2010(II), Golland et al., 2009).

20

Zowel Golland et al. (2009) als Canadas et al. (2010) bevelen aan bij een vaginale bevalling laagdrempelig om te gaan met epidurale anesthesie en gebruik van forceps en vacuümpomp, om de effecten op de bloeddruk te beperken en de uitdrijvingsfase te bespoedigen.

Tijdens de weeën geeft een positie op de linkerzij of halfzittend de minste belasting van de aorta (Regitz-Zagrosek et al, 2011).

25

In geval van hoog risico wordt meestal gekozen voor een gecontroleerde setting en wordt een primaire sectio verricht met intensieve maternale monitoring en indien

mogelijk gefractioneerd toegediende epidurale anaesthesie met hemodynamische bewaking (Canadas et al., 2010; Goland et al., 2009).

5 De mogelijkheid tot het geven van epidurale of spinale anaesthesie kan soms beperkt worden door durale ectasieën (Goland et al., 2009; Canadas et al., 2010), eerdere rugoperaties, scoliose of een verlengde bloedingstijd (anticoagulantia). Durale ectasieën veroorzaken een falen van een spinaal blok door verdunning van het lokaal anestheticum en zijn verantwoordelijk voor een grotere kans op een *dural tap* bij epidurale punctie.

10

Patiënten die orale anticoagulantia (oac) gebruiken en in partu komen, wordt een sectio caesarea aangeraden om intracranieële bloedingen te voorkomen bij de foetus. De oac passeren de placenta en ook de stolling van de foetus is verlengd (Regitz-Zagrosek et al, 2011).

15

Conclusies

Niveau 3	Tijdens de zwangerschap kunnen de concentraties van LMWH fluctueren, waardoor anti-Xa-activiteit onder de therapeutische waarde kan komen. C Friedreich & Hameed, 2010; Barbour et al., 2004
-----------------	---

Niveau 4	Bij patiënten met een laag risico (aortadiameter <40 mm en geen haemodynamische afwijkingen) is een vaginale bevalling veilig. Bij een matig verhoogd risico kan volgens de richtlijn van de ESC zowel een vaginale partus als een sectio worden overwogen, afhankelijk van de individuele situatie. Bij een hoog risico (aortadiameter >45 mm of acute aortadissectie gehad of haemodynamische beperkingen) wordt meestal een primaire sectio verricht met intensieve maternale monitoring en indien mogelijk gefractioneerd toegediende epidurale anaesthesie met hemodynamische bewaking . D Canadas et al., 2010 II; Goland et al., 2009; Regitz-Zagrosek et al, 2011
-----------------	--

20

Niveau 4	In de literatuur wordt geadviseerd bij een vaginale bevalling laagdrempelig om te gaan met epidurale anesthesie en het gebruik van forceps en vacuümpomp om de cardiovasculaire belasting tijdens de uitdrijvingsfase te beperken. D Goland et al., 2009; Canadas et al., 2010
-----------------	---

25

Overwegingen

- Een preconceptioneel consult is belangrijk. Hierbij dienen betrokken te worden: gynaecoloog, klinisch geneticus, cardioloog en kinderarts. In dit consult kunnen de gevaren, de strategie en het behandelingsplan van tevoren worden bepaald en doorgenomen. Een anesthesioloog kan preconceptioneel of in elk geval voor de bevalling geconsulteerd worden.
- Indien geen preconceptioneel consult heeft plaatsgevonden, dan dienen bovengenoemde consulten zo vroeg mogelijk in de zwangerschap plaats te vinden en dient alsnog een schriftelijk behandelingsplan opgesteld te worden.
- De zwangerschapscontroles kunnen in principe op de reguliere momenten plaats vinden zoals beschreven in de NVOG-protocollen. Frequentere controle vanaf 28 weken lijkt op theoretische gronden logisch.
- Naast de routine 1^e trimester foetale echografie (termijn, 11-14 weken scan) kan een zogenaamde GUO type 1 (geavanceerd ultrageluid onderzoek) van de foetus rond de 20 weken zwangerschap en herhaling hiervan bij 30-34 weken overwogen worden. Hoewel de kans op congenitale echografisch zichtbare afwijkingen bij een aangedane foetus erg klein is, zijn er case reports en persoonlijke mededelingen bekend van grote aortadiameters antenataal. Bovendien is het ongewenst om bij een zwangerschap die toch al riskant is een foetale afwijking over het hoofd te zien.
- Uiteraard moet bij de zwangere vrouw periodieke controle van de aortadimensies plaatsvinden. In de literatuur worden geen eenduidige schema's aangegeven voor de frequentie van dit onderzoek; over het algemeen wordt aangehouden: vóór de zwangerschap, bij 20-24 weken, bij 36 weken, 2 dagen postpartum en 6 weken postpartum. Afhankelijk van anamnese en bevindingen kunnen eventueel frequentere controles geïndiceerd zijn. Bij hoog-risico patiënten moet ook het abdominale aortatraject goed vervolgd worden.
- De keuze voor de manier van bevallen hangt niet alleen af van het risico, maar ook van de individuele omstandigheden en de voorkeur van de patiënt. De patiënt moet goed geïnformeerd worden over de risico's van de verschillende mogelijkheden. De veiligheid van de moeder en het kind moeten bij het maken van de keuze leidend zijn.
- De partus dient afhankelijk van de cardiovasculaire status van de patiënt en behandelingsmogelijkheden van het ziekenhuis, in tweede of derde lijn plaats te vinden. Bij patiënten met een laag risico (aortadiameter <40 mm) kunnen de controles en bevalling in de tweede lijn plaatsvinden, maar er moeten duidelijke afspraken met een cardiochirurgisch centrum gemaakt worden over controles, behandeling en maatregelen bij de partus en duidelijk moet zijn besproken in welke gevallen verwezen moet worden. Een behandelingsplan voor eventuele calamiteiten is belangrijk. Patiënten met een matig of hoog risico moeten bevallen in een derdelijns centrum met mogelijkheden voor cardiovasculaire chirurgie. Bij vrouwen met een hoog risico tijdens de bevalling moet een ervaren team aanwezig zijn.
- Afhankelijk van de conditie en bevindingen bij cardiologisch onderzoek kan bij de medium risk situatie (aortadiameter 40-45 mm of 1x electieve aorta-operatie gehad of hartklepvervanging gehad met stabiel hemodynamisch resultaat) gekozen worden voor

een vaginale partus met geleidelijke epidurale anesthesie, basale maternale monitoring en eventueel een primaire vaginale kunstverlossing (forceps/vacuümextractie).

- 5 Bij gebruik van medicatie door moeder tijdens de zwangerschap is na de bevalling een consult door de kinderarts geïndiceerd.

Aanbevelingen

- 10 Bij marfanpatiënten met zwangerschapswens zijn een (multidisciplinair) preconceptioneel consult en een multidisciplinair behandelplan belangrijk.
- 15 Overweeg naast de routine foetale echografie een zogenaamde GUO type 1 (geavanceerd ultrageluid onderzoek) van de foetus rond 20 weken en rond 30-34 weken zwangerschap.
- 20 Controleer zwangere marfanpatiënten in de tweede of derde lijn. Voer hierbij periodieke controle van de aortadiameter uit (vóór de zwangerschap, bij 20-24 weken, bij 36 weken, 2 dagen postpartum en 6 weken postpartum). Afhankelijk van anamnese en bevindingen kunnen eventueel frequentere controles geïndiceerd zijn. Vervolg bij hoogrisico-patiënten ook het abdominale aortatraject goed.
- 25 Patiënten met antistolling moeten afhankelijk van hun situatie gecounseld worden. Controleer bij therapeutisch gebruik van LMWH de stolling op geleide van de anti-Xa-activiteit. Als de bevalling plaatsvindt onder gebruik van orale anticoagulantia is een sectio caesarea geïndiceerd.
- 30 Adviseer patiënten met een laag risico (aortadiameter <40 mm en geen haemodynamische afwijkingen) een vaginale bevalling in de tweede lijn mits afspraken met een derdelijnscentrum zijn gemaakt voor het geval van problemen of complicaties. Ga hierbij laagdrempelig om met epidurale anesthesie en het gebruik van forceps en vacuümpomp om de effecten op de bloeddruk te beperken en de uitdrijvingsfase te bespoedigen.
- 35 Overweeg bij de partus van patiënten met een matig risico (aortadiameter 40-45 mm of één maal electieve aortaoperatie gehad of hartklepvervanging gehad met stabiel hemodynamisch resultaat) een primaire kunstverlossing (vacuümextractie/forcipale extractie) onder gefractioneerd toegediende epidurale anaesthesie met hemodynamische bewaking. Overweeg afhankelijk van de individuele omstandigheden ook een sectio caesarea.
- 40 Verricht bij een hoog risico (aortadiameter >45 mm of acute aortadissectie gehad of haemodynamische beperkingen) een electieve sectio caesarea onder intensieve maternale monitoring en indien mogelijk onder gefractioneerd toegediende epidurale anaesthesie met hemodynamische bewaking, in aanwezigheid van een ervaren team.
- 45 Laat patiënten met een matig of hoog risico bevallen in een derdelijnscentrum met cardiovasculaire chirurgische mogelijkheden.
- Maak de keuze voor de manier van bevallen in overleg met de patiënt.

Bij gebruik van medicatie door de moeder tijdens de zwangerschap is na de bevalling een consult door de kinderarts geïndiceerd.

5

Checklist zwangere met Marfan syndroom

Preconceptioneel consult:

- cardiovasculaire evaluatie;
- 10 - medicatie aanpassingen: antistolling, ace-remmers, bètablokkers;
- r/ foliumzuur;
- overleg cardioloog en eventueel ander specialisme afhankelijk van conditie;
- zwangerschap liefst op jongere leeftijd;
- prenatale diagnostiek, consult klinisch geneticus;
- 15 - algemeen lichamelijk onderzoek;
- uitleg kans aortadissectie, preventie, behandeling, complicaties;
- eventuele leefregels;
- controle zwangerschap in 2^e /3^e lijn afhankelijk conditie.

20 Zwangerschap:

- cardiovasculaire evaluatie;
- uitleg kans aortadissectie, preventie, behandeling, complicaties;
- aortacontrol (bij 20-24 weken en bij 36 weken);
- eventuele leefregels;
- 25 - consult cardiologie, anesthesiologie en eventueel ander specialisme afhankelijk van conditie;
- overleg cardiochirurgisch centrum;
- prenatale diagnostiek;
- echografisch onderzoek: termijn, 11-13 wk scan, 20 wk echo/GUO 1, 30-34 wk scan, groeiconrole;
- 30 - geboorteplan maken;
- overleg kinderarts;
- medicatie (antistolling, bètablokkers e.d.);
- algemeen lichamelijk onderzoek;
- 35 - vanaf ongeveer 28 weken i.v.m. bloeddruk frequentere controles.

Bevalling:

- indien laag risico en aortadiameter <40 mm: 2^e /3^e lijn, vaginale partus;
- indien matig verhoogd risico (bepaald in multidisciplinair overleg): vaginale partus, 3^e lijn, maternale monitoring, epidurale anesthesie en primaire vaginale kunstverlossing of sectio caesarea;
- 40 - indien high risk: 3^e lijn, intensieve maternale monitoring, epidurale anesthesie indien mogelijk een primaire sectio caesarea.

45 Postpartum:

- anticonceptie;
- neonaat evaluatie;
- controle echo aorta (2 dagen en 6 weken postpartum).

50

Literatuur

- Alwan, S., Polifka, J.E., & Friedman, J.M. (2005). Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 73, 123-130.
- 5 Barbour, L.A., Oja, J.L., & Schultz, L.K. (2004). A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol.*, 191, 1024-9.
- Betz, R.R., Bunnell, W.P., Lambrecht-Mulier, E., & MacEwen, G.D. (1987). Scoliosis and pregnancy. *J Bone Joint Surg Am.*, 69(1), 90-6.
- 10 Canadas, V., Vilacosta, I., Bruna, I., & Fuster, V. (2010). Marfan syndrome. Part 2. Treatment and management of patients. *Nat Rev Cardiol*, 7, 266-76.
- Chambers, C.E., & Clark, S.L. (1994). Cardiac surgery during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 37, 316-23.
- Cooper, M., Hernandez-Diaz, S., Arbogast, P.G., Dudley, J.A., Dyer, S., & Gideon, P.S. (2006). Major congenital malformations after exposition to ACE inhibitors. *N Engl J Med*, 354, 2443-51.
- 15 Friedriech, E., & Hameed, A.B. (2010). Fluctuations in anti-factor Xa levels with therapeutic enoxaparin anticoagulation in pregnancy. *J Perinatol.*, 30, 253-7.
- Goland, S., Barakat, M., Khatri, N., & Elkayam, U. (2009). Pregnancy in Marfan Syndrome. Maternal and Fetal Risk and Recommendations for Patient Assessment and Management. *Cardiol in Review*, 17, 253-62.
- 20 Hogstedt, S., Lindeberg, S., Axelsson, O., Lindmark, G., Rane, A., Sandstrom, B., & Lindberg, B.S. (1985). A prospective controlled trial of metoprolol-hydralazine treatment in hypertension during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scan*, 64, 505-10.
- 25 Husebye, K.O., Wolff, H.J., & Freidman, L.L. (1958). Aortic dissection in pregnancy: a case of Marfan's syndrome. *Am Heart J.*, 55(5), 662-76.
- Hytten, F.E., & Paitin, D.B. (1963). Increases in plasma volume during normal pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*, 70, 402-7.
- Konishi, Y., Tasuta, N., Kumada, K. (1980). Dissecting aneurysm during pregnancy and the puerperium. *Jpn Circ J*, 44, 726-33.
- 30 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose. 2008.
- Lind, J. (2000). The Marfan and Ehlers-Danlos syndromen and pregnancy. Thesis Erasmus University Rotterdam.
- 35 Lind, J., & Wallenburg, H.C.S. (2001). The Marfan syndrome and pregnancy: a retrospective study in a Dutch population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 98, 25-31.
- Lipscomb, K.J., Smith, J.C., Clarke, B., Donnai, P., & Harris, R. (1997). Outcome of pregnancy in women with Marfan's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*, 104, 201-6.
- 40 Manola-Estrella, P., & Barker, A.E. (1967). Histopathologic findings in human aortic media associated with pregnancy. *Arch Pathol*, 83, 336-41.

- Magee, L.A., & Dukey, L. (2003). Oral betablockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD002863.
- Meijboom, L.J., Vos, F.E., Timmermans, J., Boers, G.H., Zwinderman, A.H., & Mulder, B.J.M. (2005). Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *European Heart Journal*, 26, 914-20.
- Meijboom, L.J., Drenthen, W., Pieper, P.G., Groenink, M., van der Post, J.A., Timmermans, J., Voors, A.A., Roos-Hesselink, J.W., van Veldhuisen, D.J., Mulder, B.J. ZAHARA investigators. (2006). Obstetric complications in Marfan syndrome. *Int J Cardiol.* 7;110(1), 53-9.
- 10 Murdoch, J.L., Walker, B.A., Halpern, B.L., Kuzma, J.W., & Mckusick, V.A. (1972). Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med*, 286, 804-8.
- NICE clinical guideline 107 Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. (2010).
- NVOG Richtlijn Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. (2005).
- 15 Orvomaa, E., Hiilesmaa, V., Poussa, M., Snellman, O., & Tallroth, K. (1997). Pregnancy and delivery in patients operated by the Harrington method for idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.*, 6(5), 304-7.
- Pacini, L., Gigne, F., Boumendil, A., Muti, C., Detaint, D., Boileau, B., & Jondeau, G. (2009). Maternal complications of pregnancy in Marfan syndrome. *International J Cardiol*, 136, 156-51.
- 20 Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. (2011) ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*;32(24), 3147-97.
- 25 Rossiter, P.R., Repke, J.T., Morales, A.J., Murphey, E.A., & Pyeritz, R.E. (1995). A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 173, 1599-606.
- Schaefer, C., Hannemann, D., Meister, R., Elefant, E., Paulus, W., Vial, T., Reuvers, M., Robert-Gnansia, E., Arnon, J., De Santis, M., Clementi, M., Rodriguez-Pinilla, E., Doli, A. (2006). Vitamin K antagonists and pregnancy outcome - A multi-centre prospective study. *Thrombosis and Haemostasis*, 95, 949-57.
- 30 Silverman, D.I., Burton, K.J., Gray, J., Bosner, M.S., Kouchoukos, N.T., Roman, M.J., Boxer, M., Devereux, R.B., & Tsipouras, P. (1995). Life expectancy in the Marfan Syndrome. *Am J Cardiol*, 75, 157-60.
- 35 Silversides, C.K., Kiess, M., Beauchesne, L., Bradley, T., Connelly, M., Niwa, K., Mulder, B., Webb, G., Colman, J., & Therrien, J. (2010). Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the Management of adults with congenital heart disease: outflow tract obstruction, coartation of the aorta, tetralogy of Fallot, Ebstein anomaly and Marfan's syndrome. *Can J Cardiol*, 26, 80-97.
- 40 Wallenburg, H.C.S. (1990). Maternal haemodynamics in pregnancy. *Fetal-Maternal Med Rev*, 2, 45-66.

Yinon, Y. , Siu, S.C., Warshafsky, C., Maxwell, C. , mcLeod, A., Colman, J.M., Sermer, M., &Silversides, C.K. (2009). Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am J Cardiol.*, 104, 1259-63.

5

10

Hoofdstuk 13 Prenatale diagnostiek en pre-implantatiediagnostiek

5 Inleiding

Door de goede behandel mogelijkheden van patiënten met Marfan syndroom bereiken veel patiënten in goede conditie de reproductieve leeftijd. Veelvuldig komen patiënten met vragen over kindwens, complicaties van de zwangerschap, en de gevolgen voor het kind. Aangezien het om een autosomaal dominante aandoening gaat, is de kans voor een ouder met Marfan syndroom 50% dat het kind ook Marfan syndroom heeft. Momenteel wordt in een groot percentage van de marfanpatiënten een moleculaire oorzaak gevonden. Dit biedt mogelijkheden tot het doen van prenatale diagnostiek (PND) of preimplantatie genetische diagnostiek (PGD).

15

Korte uitleg procedure prenatale diagnostiek/pre-implantatie genetische diagnostiek

Bij *prenatale diagnostiek* kan bij een reeds bestaande zwangerschap door middel van een vlokkentest of vruchtwaterpunctie materiaal van de foetus worden onderzocht op een bepaalde aandoening. Een vlokkentest kan via de buikwand of vaginaal plaatsvinden, rond de 11^e week van de zwangerschap. Een vruchtwaterpunctie kan pas vanaf de 16^e week worden verricht. Het doen van PND brengt bepaalde risico's met zich mee. In het algemeen is het risico op een miskraam ten gevolge van een vlokkentest/vruchtwaterpunctie ongeveer 0.3-0.4%.

Bij *pre-implantatie genetische diagnostiek* vindt een IVF-procedure plaats waarbij voorafgaand aan terugplaatsing van het embryo genetische diagnostiek gebeurt. Alleen de embryo's zonder mutatie zullen worden teruggeplaatst. Als het paar kiest voor PGD is het nodig om in het laboratorium voorbereidend genetisch onderzoek te doen bij de aanstaande ouders zelf, hun eventuele kinderen en bij familieleden. De duur van het voorbereidend onderzoek varieert van enkele weken tot een jaar. Aangezien er geen hotspot mutaties zijn in het *FBN1* gen maar elke afzonderlijke familie zijn eigen mutatie heeft, wordt meestal gekozen voor markeranalyse (Spits et al., 2006; Kilpatrick et al., 1996).

35

Het traject van deze onderzoeken (voorbereiding, puncties, uitslag, psychosociale aspecten) wordt door gynaecoloog, klinisch geneticus en maatschappelijk werk met het ouderpaar besproken.

40

Samenvatting van de literatuur

In de literatuur is gezocht of er specifieke risico's zijn in het kader van het Marfan syndroom bij het doen van PND of PGD. Indien de aanstaande vader het Marfan syndroom heeft, is het niet te verwachten dat het doen van PND/PGD een hoger risico met zich meebrengt dan bij een andere indicatie voor PND/PGD; de zwangere zelf is immers gezond. Echter, in het geval dat de vrouw zelf Marfan syndroom heeft en zwanger wil worden/is, zijn er theoretisch wel extra risico's te bedenken zoals: het

45

ondergaan van puncties (vlokkentest / vruchtwaterpunctie / eicelpunctie), hormonale stimulatie bij PGD, meerlingzwangerschap bij PGD, gebruik van antistolling.

De specifieke risico's die een vrouw met Marfan syndroom heeft ten aanzien van haar cardiale situatie in een zwangerschap worden in hoofdstuk 12 behandeld.

5

De literatuur over prenatale/pre-implantatie genetische diagnostiek bij Marfan syndroom beperkt zich tot individuele case reports (Blaszczyk et al., 1998, Godfrey et al., 1993; Harton et al., 1996, Kilpatrick et al., 1996; Smith et al., 2010) en een enkele kleine serie (Loeys et al., 2002; Toudjarska et al., 2001; Spits et al., 2006). In deze artikelen wordt beschreven dat het mogelijk is om prenatale/pre-implantatiediagnostiek te doen maar wordt geen aandacht besteed aan eventuele risico's.

10

Het is niet onderzocht of het doen van een amniocentese/chorion villus sampling/eicelpunctie bij een aanstaande moeder met Marfan syndroom een hoger risico op miskraam met zich meebrengt dan in de algemene populatie. Complicaties van deze procedures werden niet gevonden in de literatuur.

15

Nadelige gevolgen van ovariële stimulatie in het kader van een IVF-procedure bij vrouwelijke marfanpatiënten werden niet beschreven in de literatuur.

20

In de literatuur wordt niet beschreven dat een meerlingzwangerschap extra risico's met zich meebrengt voor een marfanpatiënte. In de richtlijn die is opgesteld voor het doen van PGD bij Marfan syndroom wordt geen opmerking gemaakt over het aantal terug te plaatsen embryo's. In het algemeen geldt echter dat rekening gehouden wordt met de cardiale situatie van een patiënt (ook bij andere indicaties dan Marfan syndroom), waarna in overleg met klinische geneticus, cardioloog en gynaecoloog wordt bepaald of er 1 of 2 embryo's worden teruggeplaatst.

25

Indien er een punctie wordt verricht bij een vrouw die antistollingsmedicatie gebruikt dient overlegd te worden met de cardioloog. Complicaties ten gevolge van antistollingsmedicatie bij een zwangere patiënt met het Marfan syndroom zijn niet beschreven.

30

35 Conclusies

Niveau 3	Prenatale diagnostiek bij zwangerschappen met een verhoogd risico op Marfan syndroom is mogelijk als de mutatie in de familie bekend is (of als er linkage is); er kan gekozen worden voor een vlokkentest (10-12 weken zwangerschap) of vruchtwaterpunctie (15-18 weken zwangerschap). C Loeys et al, 2002; Toudjarska et al., 2001; Spits et al., 2006
-----------------	---

Niveau 3	Pre-implantatie genetische diagnostiek bij een verhoogd risico op Marfan syndroom is mogelijk als de mutatie in de familie bekend is. C Loeys et al., 2002; Toudjarska et al., 2001
-----------------	--

Niveau	Het is uit de literatuur niet bekend of voor een ouderpaar met Marfan syndroom het doen van invasieve diagnostiek (vlokkentest/vruchtwaterpunctie/eicelpunctie) meer risico's met zich meebrengt dan in de algemene populatie.
	Geen literatuur

Niveau	Het is niet bekend of hormoonstimulatie bij IVF verhoogde risico's met zich meebrengt voor marfanpatiënten.
	Geen literatuur

5 Overwegingen

Er is geen wetenschappelijke literatuur op basis waarvan geconcludeerd kan worden dat PND of IVF ten behoeve van PGD gecontraïndiceerd is voor marfanpatiëntes. Andersom kan ook niet geconcludeerd worden dat er geen extra risico is. Op grond van kleine series en eigen ervaring lijkt PND en PGD geen groot risico met zich mee te brengen voor een zwangere marfanpatiënte.

De klinische variabiliteit in Marfan syndroom maakt reproductieve opties echter complex, aangezien een moleculaire diagnose niet de ernst van de symptomen voorspelt.

Theoretisch is een tweelingzwangerschap minder gewenst wegens de extra cardiovasculaire belasting. Dit is onder meer belangrijk in geval van situaties waarbij ovulatie-inductie of IVF (met/zonder pre-implantatie diagnostiek) wordt toegepast en daardoor een grotere kans op meerlingen bestaat.

20

Aanbevelingen

Wanneer bij een ouder met Marfan syndroom de mutatie in de familie bekend is, is het doen van prenatale of pre-implantatie genetische diagnostiek mogelijk.

Bied (opnieuw) genetische counseling aan aan jongvolwassenen (man/vrouw) met het Marfan syndroom. Bespreek tijdens deze preconceptionele counseling zaken als herhalingsrisico, cardiale situatie vóór en tijdens de zwangerschap en reproductieve opties.

Plaats bij IVF niet meer dan één embryo terug.

De risico's van PND en IVF ten behoeve van PGD zouden in grotere series onderzocht moeten worden.

35

Literatuur

- Blaszczyk, A., Tang, Y.X., Dietz, H.C., Adler, A., Berkeley, A.S., & Krey, L.C. (1998).
5 Preimplantation genetic diagnosis of human embryos for Marfan's syndrome. *J Assist
Reprod Genet*, 15, 281-4.
- Godfrey, M., Vandemark, N., Wang, M., Velinov, M., Wargowski, D., & Tsipouras, P.
(1993). Prenatal diagnosis and a donor splice site mutation in fibrillin in a family with
Marfan syndrome. *Am J Hum Genet*, 53, 472-80.
- Harton, G.L., Tsipouras, P., Sisson, M.E., Starr, K.M., Mahoney, B.S., & Fugger, E.F.
10 (1996). Preimplantation genetic testing for Marfan syndrome. *Mol Hum Reprod*, 2, 713-
5.
- Kilpatrick, M.W., Harton, G.L., Phylactou, L.A., Levinson, G., Fugger, E.F., & Schulman,
J.D. (1996). Preimplantation genetic diagnosis in Marfan syndrome. *Fetal Diagn Ther*, 11,
402-6.
- 15 Loeys, B., Nuytinck, L., Van, A.P., Walraedt, S., Bonduelle, M., & Sermon, K. (2002).
Strategies for prenatal and preimplantation genetic diagnosis in Marfan syndrome
(MFS). *Prenat Diagn*, 22, 22-8.
- Smith, L.P., Hughes, M.R., Thirumoorthi, I., Proud, V.K., & Penzias, A.S. (2010). Avoiding
20 transmitting identified mutations to offspring using preimplantation genetic diagnosis.
Obstet Gynecol, 115, 460-2.
- Spits, C., De, R.M., Verpoest, W., Lissens, W., Van, S.A., & Liebaers, I. (2006).
Preimplantation genetic diagnosis for Marfan syndrome. *Fertil Steril*, 86, 310-20.
- Toudjarska, I., Kilpatrick, M.W., Lembessis, P., Carra, S., Harton, G.L., & Sisson, M.E.
(2001). Novel approach to the molecular diagnosis of Marfan syndrome: application to
25 sporadic cases and in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet*, 99, 294-302.

Hoofdstuk 14 Leefstijladviezen

Inleiding

- 5 In de internationale richtlijnen betreffende het Marfan syndroom (Maron et al., 2004; Pelliccia et al., 2005; Maron et al., 2005a) wordt patiënten geadviseerd hun leefstijl aan te passen. Deze adviezen betreffen vooral de sportbeoefening. Adviezen omtrent dagelijkse activiteiten en beroepskeuze zijn minder uitgewerkt. Uitgangspunt voor de leefstijladviezen is het verminderen van de hemodynamische stress op de aortawand.
- 10 Verhoging van hartfrequentie, bloeddruk en slagvolume tijdens intensieve activiteit zou het ontstaan van aneurysmata van de aorta bevorderen en de snelheid van aortadilatatie doen toenemen. Bij progressieve aortadilatatie neemt de distensibiliteit af en de wandspanning toe, waardoor de aortawand nog minder in staat is de effecten van hemodynamische stress tijdens inspanning op te vangen. De kans op aortadissectie of
- 15 ruptuur neemt hierdoor toe (Elefteriades, 2008). Niet alleen inspanning, maar ook heftige emoties lijken een rol te spelen bij het optreden van aortadissecties (Hatzaras et al., 2007).
- Bij kinderen en jongeren met Marfan syndroom is het beperken van de normale sportbeoefening ingrijpend, een negatief effect hiervan op het lichamelijk en
- 20 psychosociaal welbevinden van het kind is niet ondenkbaar. Volwassen marfanpatiënten ervaren de verplichte aanpassing van hun activiteitenpatroon als negatief voor hun kwaliteit van leven (Peters et al., 2001).

25 Samenvatting van de literatuur

- In een *scientific statement* van de American Heart Association in 2004 (Maron et al., 2004) zijn adviezen te lezen wat betreft lichamelijke activiteit en **recreatieve** sportbeoefening voor jongeren met genetische hartaandoeningen, waaronder het
- 30 Marfan syndroom. Deze adviezen zijn voornamelijk gebaseerd op ervaring en inzichten van de panelleden (expert opinion). Citaat: *“There is a paucity of precise published evidence. Indeed, the panel encountered few absolute and truly quantitative data...”*. Bij de geformuleerde adviezen hebben de panelleden er naar gestreefd een evenwicht te vinden tussen het positieve effect van sportbeoefening enerzijds en het risico ervan voor
- 35 deze specifieke patiëntengroep anderzijds.
- Deelname aan sporten met snelle acceleraties en deceleraties (bijv. basketbal, squash, tennis) en aan die met intensieve isometrische (= statische) inspanningen wordt afgeraden voor alle personen met Marfan syndroom.
- Speciale aandacht wordt besteed aan de gymlessen op school. Schoolgym en activiteiten
- 40 tijdens het buitenspelen mogen te allen tijde toegestaan worden voor basisschoolkinderen. Competitieve sporttesten op de middelbare school zijn niet geschikt.
- Bovenstaande adviezen zijn niet van toepassing op reeds geopereerde marfanpatiënten, voor wie in de regel strengere adviezen gelden.
- 45 De European Society of Cardiology (ESC) heeft in 2005 adviezen gepubliceerd voor sportdeelname in **wedstrijdverband** (Pelliccia et al., 2005) eveneens op niveau van expert opinion.

Wedstrijdsport wordt afgeraden voor marfanpatiënten van alle leeftijden. Laag intensieve, **recreatieve** sportbeoefening is toegestaan. Contactsporten worden afgeraden wegens het risico op beschadiging van aorta of ogen. Bij normale aortaworteldimensies wordt matig intensieve, recreatieve sportbeoefening toegestaan.

5 Er zijn ook adviezen geformuleerd voor personen met klinische verdenking op Marfan syndroom zonder definitieve genetische bevestiging.

10 In de aanbevelingen geformuleerd op de 36^e Bethesda Conference (BC#36) van de American College of Cardiology (ACC) gehouden in 2005 neemt de aortaworteldiameter een centrale plaats in. Deelname aan laag en matig intensieve statische en laag dynamische **wedstrijdsport** wordt toegestaan in geval van een aortaworteldiameter onder de 40mm of onder de 2SD bij kinderen in afwezigheid van hemodynamisch significante mitralisinsufficiëntie en een familie-anamnese van aortadissectie of plotse dood. Geadviseerd wordt wel halfjaarlijks de diameter van de aortawortel te meten met

15 behulp van echocardiografie. Marfanpatiënten met een aortaworteldiameter boven de 40 mm of boven 2SD bij kinderen, met eerdere aortachirurgie, chronische aortadissectie, matige tot ernstige mitralisinsufficiëntie en/of een familieanamnese met dissectie of plotse hartdood, mogen alleen deelnemen aan laag intensieve wedstrijdsport. Deelname aan contactsporten wordt afgeraden voor een ieder met aortadilatatie, en in

20 het bijzonder voor patiënten met antistollingsmedicatie (Maron & Zipes, 2005b). Er zijn verschillende lijstjes gepubliceerd die een indeling geven van de mate van intensiteit van sporten. Het schema uit Mitchell et al. (2005) kan behulpzaam zijn maar het advies ten aanzien van sporten is voor een groot deel afhankelijk van de individuele situatie van de patiënt (Mitchell et al., 2005).

25 De adviezen van de ESC en die van de ACC werden met elkaar vergeleken in 2008 door Pelliccia et al. (2008). Het verschil centreert zich rond het al dan niet toestaan van deelname aan wedstrijdsport bij (nog) normale aortaworteldimensies.

30 Sportadviezen gericht op het ontzien van de gewrichten worden gegeven op het niveau van "gezond verstand" ("*Although there have been no trials to investigate the effectiveness of sports limitation to avoid joint damage, common sense suggest that activities likely to stress the joints should be avoided.*") (Dean, 2007).

In verband met een verhoogd risico op pneumothorax wordt scubaduiken ontraden.

35

Conclusie

Niveau 4	<p>De meeste richtlijnen ontraden deelname aan sporten met snelle acceleraties en deceleraties, aan sporten met intensieve statische inspanningen en aan contactsporten.</p> <p>Deelname aan recreatieve laag- tot matig-intensieve sporten wordt in de meeste richtlijnen toegestaan.</p> <p>Richtlijnen adviseren kinderen zoveel mogelijk normaal deel te laten nemen aan schoolgym en buitenspeelactiviteiten. Deelname aan intensieve sporttesten als Coopertest of piepjestest wordt afgeraden.</p> <p>D Maron et al., 2004; Maron & Zipes, 2005b; Pelliccia et al., 2005; Pelliccia et al., 2008</p>
-----------------	---

Overwegingen

- 5 In de internationale literatuur staan duidelijke adviezen ten aanzien van de sportbeoefening van patiënten met Marfan syndroom. Deze adviezen zijn enerzijds gebaseerd op het theoretische en deels onderzochte effect van hemodynamische stress op de aortawand, met name wanneer er al sprake is van dilatatie en afgenomen distensibiliteit. Anderzijds op retrospectieve observaties omtrent de omstandigheden
- 10 waaronder patiënten een aortadissectie of ruptuur ontwikkelden. De adviezen van de expert panels van ESC en ACC verschillen op detail wat betreft de marfanpatiënt zonder aortaworteldilatatie. De adviezen dienen op het individu toegespitst te worden, waarbij vooral aan kinderen zo weinig mogelijk beperkingen moeten worden opgelegd. Voor niet-sportgerelateerde (dagelijkse) activiteiten gelden dezelfde adviezen met betrekking
- 15 tot inspanning als voor sport. Naar de mening van de werkgroep is er geen reden om marfanpatiënten normale dagelijkse activiteiten (waaronder ook seksuele activiteiten) te ontraden.
- Nationale marfanorganisaties hebben een belangrijke ondersteunende functie bij de verspreiding van de geadviseerde leefregels.
- 20

Aanbevelingen

- 25 Spits adviezen met betrekking tot deelname aan sport toe op het individu. Houd daarbij rekening met bijvoorbeeld de toestand van de aorta en het gebruik van antistolling.
- Betracht terughoudendheid met betrekking tot wedstrijdporten, grote piekinspanningen en intensieve statische inspanningen. Deelname aan recreatieve laag- tot matig-intensieve sporten kan in de regel worden toegestaan.
- 30 Kinderen moeten zoveel mogelijk normaal deel kunnen nemen aan schoolgym en buitenspeelactiviteiten. Raad kinderen aan niet tot het uiterste te gaan bij intensieve sporttesten als Coopertest of piepjestest; raad deelname af bij forse aortaworteldilatatie.
- 35 Er is geen reden om marfanpatiënten normale dagelijkse activiteiten (waaronder ook seksuele activiteiten) te ontraden.

40

Literatuur

- Dean, J.C.S. (2007). Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*, 15, 724-733.
- 5 Elefteriades, J.A. (2008). Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy's playbook. *Curr Probl Cardiol.*, 33, 203-77.
- Hatzaras, I.S., Bible, J.E., & Koullias, G.J. (2007). Role of exertion or emotion as inciting events for acute aortic dissection. *Am J Cardiol*, 100, 1470-1472.
- 10 Maron, B.J., Chaitman, B.R., & Ackerman, M.J. (2004). Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation*, 109, 2807-2816.
- Maron, B.J., Ackerman, M.J., & Nishimura, R.A. (2005a). Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 45, 1340-1345.
- 15 Maron, B.J., & Zipes, D.P. (2005b). 36th Bethesda Conference: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol*, 45, 2-64.
- Mitchell, J.H., Haskell, W., Snell, P., & Van Camp, S.P. (2005). Task Force 8: classification of sports. *J Am Coll Cardiol.*, 45, 1364-7.
- 20 Pelliccia, A., Fragard, R., & Bjørnstad, H.H. (2005). Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 26, 1422-1455.
- Pelliccia, A., Zipes, D.P., & Maron, B.J. (2008). Bethesda Conference #36 and the European Society of Cardiology Consensus recommendations revisited. A comparison of U.S. and European criteria for eligibility and disqualification of competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol.*, 52, 1990-1996.
- 25 Peters, K.F., Horne, R., & Kong, F. (2001). Living with Marfan syndrome II. Medication adherence and physical activity modification. *Clin Genet*, 60, 283-292.

Hoofdstuk 15 Organisatie van zorg

Inleiding

5

De zorg voor marfanpatiënten is georganiseerd in marfanpoliklinieken. In deze centra bevindt zich een team van medisch specialisten met expertise op het gebied van het Marfan syndroom. Dit hoofdstuk beoogt een beschrijving te geven waaraan een marfanpolikliniek zou moeten voldoen en aanbevelingen voor de organisatie van diagnostiek, controles en behandeling.

10

Literatuur

15

Er bestaat geen wetenschappelijke literatuur waarin bewezen wordt dat de zorg voor marfanpatiënten in een expertisecentrum beter is dan daarbuiten. Desalniettemin is de werkgroep van mening dat voor een relatief zeldzame multisysteemaandoening als het Marfan syndroom een multidisciplinaire benadering door specialisten die expertise hebben op het gebied van Marfan syndroom, noodzakelijk is. Een multidisciplinaire benadering is in overeenstemming met de aanbeveling die in de literatuur worden gedaan: *“The diagnosis and management of Marfan syndrome requires a multidisciplinary team approach, in view of its multisystem effects and phenotypic variability”* (Dean, 2007). Dit wordt onderschreven door de patiëntenvereniging “Contactgroep Marfan Nederland”.

20

25

Poliklinieken

30

Elke polikliniek heeft tenminste één coördinator. Dit kan een arts zijn, maar ook een genetisch consulent of een gespecialiseerde verpleegkundige. De zorgcoördinator draagt zorg voor de organisatorische kanten van de marfanpoli en kan een rol spelen bij informatieoverdracht naar de patiënt. Een marfanteam bestaat tenminste uit een cardioloog, kindercardioloog, cardio-thoracaal chirurg, kinderarts, klinisch geneticus en een oogarts. Een kinderendocrinoloog, orthopedisch chirurg, gynaecoloog en een fysiotherapeut kunnen deel uit maken van het team of op consultatieve basis bijdragen. Aanbevolen wordt dat elk marfanteam via de website van het betreffende Universitair Medisch Centrum een link heeft waarop voor verwijzers duidelijk is naar wie en hoe zij kunnen verwijzen en wie de coördinator of contactpersoon is.

35

40

Werkwijze

Verwijzing

45

Een patiënt komt bij de (huis)arts met kenmerken mogelijk passend bij Marfan syndroom. Zie hiervoor ook het hoofdstuk “Diagnostiek”. Aanbevolen wordt om bij een sterke verdenking op Marfan syndroom (bijvoorbeeld bij dilatatie of dissectie van de aortawortel zonder duidelijke oorzaak, bij lens(sub)luxatie of bij een eerstegraads familielid met Marfan syndroom) te verwijzen naar een marfanpolikliniek. Patiënten met minder specifieke kenmerken van Marfan syndroom worden na aanmelding beoordeeld

door de coördinator die vervolgens het traject bepaalt. Het moet voor een verwijzer duidelijk zijn hoe en naar wie verwezen moet worden.

De eerste afspraak dient plaats te vinden binnen 4-8 weken na verwijzing. Indien deze termijn niet haalbaar is dan wordt aanbevolen om de patiënt te adviseren alvast een echo van het hart te laten maken in een perifeer ziekenhuis ter uitsluiting van ernstige pathologie.

Indien op grond van de beoordeling van de verwijzend arts ernstige pathologie wordt vermoed dan kan de patiënt vanzelfsprekend ofwel naar de spoedeisende hulp verwezen worden ofwel rechtstreeks naar een ter zake kundig specialist.

Diagnose

Op een marfanpolikliniek vinden alle voor het stellen van de diagnose benodigde onderzoeken in één dag (deel) plaats. Dat zal in de praktijk betekenen:

(familie)anamnese en lichamelijk onderzoek door de klinisch geneticus en onderzoek door (kinder)cardioloog en oogarts. Bij voldoende verdenking wordt bloed afgenomen door de klinisch geneticus voor DNA-onderzoek. Hoewel in de meeste gevallen de uitslag van de DNA-diagnostiek lang kan duren (maanden of langer) is er aan het eind van dit eerste bezoek meestal wel een waarschijnlijkheidsuitspraak mogelijk of de verwezen persoon wel of geen Marfan syndroom heeft. Deze voorlopige uitslag wordt bij voorkeur aan het einde van de diagnosedag besproken met de patiënt door de coördinerend arts, en binnen 2-4 weken bevestigd met een brief die in kopie naar de betrokken specialisten, verwijzend arts en huisarts gaat.

De coördinator/klinisch geneticus van het marfanteam trekt de definitieve conclusies na het bekend worden van de DNA-diagnostiek. Dit wordt in een eindgesprek aan de patiënt meegedeeld, het controlebeleid op de marfanpolikliniek wordt daaraan indien nodig aangepast. Daarna volgt schriftelijke berichtgeving aan patiënt, huisarts en betrokken specialisten.

Indien op grond van de klinische onderzoeken onvoldoende aanwijzingen worden gevonden voor Marfan syndroom, dan worden alternatieve diagnoses overwogen zie hoofdstuk "Differentiaal diagnose".

Controles

Zie hiervoor het hoofdstuk "Controles". De frequentie van de controles wordt bepaald door de klinische bevindingen. Kinderen worden bij voorkeur gecontroleerd in een multidisciplinaire zitting op één dag door specialisten die deel uit maken van het marfanteam. Volwassenen worden in de praktijk alleen gecontroleerd door de cardioloog en na een cardiovasculaire operatie door de cardio-thoracaal chirurg. Controles door andere specialisten vinden alleen plaats op indicatie. Er zijn lokaal duidelijke afspraken nodig voor de overdracht van de kindercardioloog naar de cardioloog. Het moet duidelijk zijn wanneer de cardioloog de jongvolwassene voor de eerste controle moet oproepen en er moet een duidelijke schriftelijke overdracht zijn.

De overgang van kindercardioloog naar cardioloog is een goed moment om de jongvolwassenen een afspraak aan te bieden met de klinisch geneticus/coördinator om de genetische aspecten te bespreken en de patiënt te wijzen op de mogelijkheid om een afspraak te maken met de klinisch geneticus bij kinderwens.

Behandeling

Zie hiervoor de hoofdstukken 6 tot en met 8, waarin specifiek aandacht geschonken wordt aan medicamenteuze therapie, aortachirurgie en behandeling van aandoeningen van het bewegingsapparaat. De behandeling is de verantwoordelijkheid van de behandelende specialist.

Zwangerschap en bevalling

Zie hiervoor hoofdstuk 12 "Zwangerschap en bevalling". Patiënten moeten er door de klinisch geneticus of coördinator van het marfanteam op gewezen worden dat zij bij kinderwens contact opnemen met de coördinator zodat een multidisciplinair behandelplan opgesteld kan worden indien de vrouw het Marfan syndroom heeft. Bij een reeds zwangere patiënt wordt dit behandelplan in een zo vroeg mogelijk stadium van de zwangerschap opgesteld. De aspecten die daarin de aan de orde komen staan in de checklist "Zwangere met Marfan syndroom". Tijdens de zwangerschap zijn de gynaecoloog en cardioloog de primair verantwoordelijke artsen.

Aanbevelingen

Elk marfanteam heeft een coördinator die door patiënten en verwijzers te benaderen is. De contactgegevens van de coördinator zijn bekend bij patiënten en verwijzers.

Streef ernaar om de klinische diagnose Marfan syndroom te stellen binnen 3 maanden na verwijzing door de (huis)arts.

Maak duidelijk voor verwijzers hoe en naar wie de verwijzing plaatsvindt, bijvoorbeeld door een duidelijke link op de website van het Academisch Ziekenhuis.

Controles vinden plaats op geleide van de gevonden afwijkingen.

Zorg ervoor dat er bij de overgang van kindercardioloog naar de cardioloog een gesprek met de klinisch geneticus plaatsvindt.

Een zwangerschap bij een marfanpatiënte vereist multidisciplinaire zorg die gecoördineerd wordt door de gynaecoloog en de cardioloog.

Literatuur

Dean, J.C. (2007). Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*, 15, 724-733.

Hoofdstuk 16 Voorlichting voor patiënten

Inleiding

5

In veel gevallen zal de eerste confrontatie met een (mogelijke) diagnose “Marfan syndroom” voor een patiënt dan wel zijn of haar naaste familie, veel onzekerheid oproepen. Het is bekend dat diegenen die met het internet vertrouwd zijn vrijwel direct een ware speurtocht starten met “Marfan” en “Marfan syndroom” als zoektermen.

10

Gelukkig is het tegenwoordig zo dat veel bruikbare voorlichtende informatie direct voorhanden is waarmee de allereerste informatiehonger enigszins te stillen is. Echter, vertaling van de algemene informatie zoals die bijvoorbeeld op het internet te vinden is, naar de eigen persoonlijke situatie, blijkt voor veel patiënten toch lastig te zijn en geeft een onzeker en onduidelijk beeld over de status en toekomst van het leven met het

15

Marfan syndroom.

De website van de Contactgroep Marfan Nederland (www.marfansyndroom.nl) biedt op een breed voorlichtend terrein een schat aan toegankelijke informatie. Tevens is de Contactgroep goed en op diverse manieren bereikbaar voor alle vragen die de eerste confrontatie met het Marfan syndroom op kan roepen. Bij gebleken behoefte van de patiënt aan “lotgenotencontact” kan de behandelde arts doorverwijzen naar de Contactgroep.

20

Diagnose

25

Het mag duidelijk zijn dat voorlichting door het medisch team over het te doorlopen proces om de diagnose definitief te kunnen stellen voor de patiënt van groot belang kan zijn. Naast het onderzoek bij de patiënt kan ook het onderzoek van familieleden essentieel zijn. Met deze voorlichting kan veelal de bestaande onzekerheid bij de patiënt en naasten niet (volledig) worden weggenomen, maar is het doorgaans wel mogelijk om een meer acceptabel perspectief te bieden.

30

In de voorlichting is het van belang dat de afspraken tussen het medisch team en de patiënt en/of de naasten duidelijk worden gesteld. Hierbij gaat het zowel over de taakverdeling tussen de behandelaars in het medisch team en de huisarts als over de zorgcoördinatie. Tevens is het van belang dat de patiënt geïnformeerd wordt over de tijdsduur die nodig is om de diagnose te kunnen stellen. Bovendien moet duidelijk worden wat gedurende het verloop van het diagnose proces van het medisch team verwacht kan worden aan behandeling en begeleiding.

35

40

Controle en behandeling

Gedurende het verloop van de controle en behandeling van de patiënt met het Marfan syndroom zal het geven van een gefaseerde, tijdige en doelgerichte voorlichting in begrijpelijke taal aan de patiënt en/of de naaste familie, continu een belangrijke leidraad moeten zijn en blijven voor de betrokken behandelaars in het medisch team.

45

Transitie van “diagnose” naar “controle en behandeling”

Net zoals in de fase van het diagnose proces zullen de patiënt en/of naasten voorgelicht dienen te worden over de afspraken met de behandelaars in het medisch team. Dit geldt vooral als het team een ander team is dan tijdens de diagnose. Hierbij gaat het zowel over de taakverdeling tussen de behandelaars in het medisch team en de huisarts als over de zorgcoördinatie. De patiënt moet duidelijkheid verkrijgen over wie de zorgcoördinator is en wie tijdens een specifiek behandelingstraject het eerste aanspreekpunt is. Bovendien moet duidelijk worden wat gedurende het verdere verloop van het medisch team verwacht kan worden aan behandeling en begeleiding.

Regelmatige controles

Marfanpatiënten dienen vanwege de cardiale problematiek regelmatig (halfjaarlijks tot eens per enkele jaren) gecontroleerd te worden. Het is gewenst dat patiënten en naasten door middel van gerichte en tijdige voorlichting over de noodzaak van de regelmatige controles goed doordrongen blijven. Het kunnen terugvallen op één coördinerende contactpersoon in het medische team van het onderzoeksinstituut dan wel de marfanpolikliniek, blijkt niet alleen een duidelijke wens van individuele marfanpatiënten maar kan ook een belangrijke stimulans geven aan de medisch gezien gewenste controle- en therapietrouw. Deze contactpersoon kan bovendien een coördinerende rol vervullen bij de voorlichting aan de patiënt waar het de resultaten van de verrichte controles betreft.

Coördinerende voorlichting over medische consequenties

Marfanpatiënten blijken een duidelijke behoefte te hebben aan praktische adviezen en voorlichting. Naast de voor de hand liggende voorlichting over consequenties op cardiologisch gebied en op het terrein van oogafwijkingen, is er zeker ook behoefte aan voorlichting over consequenties ten aanzien van spierklachten, orthopedische afwijkingen, durale ectasie, longafwijking(en) en gevolgen voor het dagelijks leven. Vooral praktische adviezen voor het dagelijkse leven zijn van belang. De hiervoor aangehaalde coördinerende contactpersoon in het medische team kan bij het geven van voorlichting een essentiële rol vervullen.

Leefstijladvies

In verband met de cardiale problematiek en de longproblemen is bij marfanpatiënten aandacht voor o.a. hypertensie en roken van belang. De behandelende specialist kan hierbij een rol spelen door bijvoorbeeld het geven van leefstijladviezen en/of doorverwijzing voor begeleiding bij het stoppen met roken en/of adequate behandeling van hypertensie. Ook ten aanzien van oogheelkundige en orthopedische problematiek zijn leefstijladviezen mogelijk.

Sportadvies (zie ook hoofdstuk 14)

De behandelende specialist kan doorverwijzen naar een sportarts als een patiënt (intensief) wil sporten. Een sportarts kan de patiënt op basis van de individuele situatie adviseren welke tak van sport beoefend kan worden. Het is aan te bevelen dat de patiënt ook altijd advies van de cardioloog inwint alvorens hij/zij actief een sport gaat beoefenen.

Psychosociale aspecten

Algemeen

5 Het kan niet genoeg worden benadrukt dat zorgverleners aan psychosociale aspecten bij
patiënten met het Marfan syndroom speciale aandacht in de vorm van voorlichting
dienen te geven. Door de complexiteit van de symptomen zijn deze aspecten voor de
patiënt veelal moeilijk te onderscheiden. Daar boven op geldt als extra verzwaring van
de situatie het ongeneeslijk karakter van het Marfan syndroom. Ondanks de
10 psychosociale belasting van de aandoening staan marfanpatiënten vaak heel positief in
het leven, zo is de ervaring van de Nederlandse patiëntenvereniging.
Signalen die kunnen wijzen op een te grote lichamelijke en/of psychische belasting van
de patiënt, zijn of haar partner en/of het gezin, dienen door de zorgcoördinator te
worden opgemerkt. Deze kan de patiënt begeleiden door een luisterend oor te bieden
en voor praktische handvatten naar een psycholoog of het maatschappelijk werk door te
15 verwijzen.
Overigens speelt ook de huisarts bij het onderkennen van overmatige psychosociale
belasting een belangrijke rol.

Jonge kinderen, hun ouders en het gezin

20 De psychosociale opvang van jonge kinderen met Marfan syndroom, hun ouders en het
gezin krijgt in de specifieke marfankinderpoliklinieken veel aandacht. In andere situaties
is de noodzakelijke voorlichting van vooral de ouders dringend gewenst. Naar
regelmatige terugkoppeling vanuit de jonge marfanpatiënt en mogelijk andere kinderen
uit het gezin dient gestreefd te worden.

25

Adolescentie

De soms extreme lengtegroei en de uiterlijke kenmerken, maar ook de impact van de
behandelingen zoals hormonale of operatieve lengtereductie of de cardiologische
operatie kunnen vooral bij (pre-)adolescenten oorzaak van psychosociale problematiek
30 zijn. Zij kunnen in een sociaal isolement raken. Ook kunnen adolescenten uit
opstandigheid het belang van regelmatige controles ontkennen. De zorgcoördinator
dient zich ervan bewust te zijn dat er tijdens het contact met de patiënt in deze
levensfase (verzelfstandiging) speciale informatieve aandacht gegeven wordt aan het
belang van de controles en therapietrouw, leefstijladviezen te geven en aandacht te
35 hebben voor eventuele psychosociale problematiek. Eventuele problemen die zich in
schoolverband kunnen voordoen (introductie van noodzakelijke aanpassingen van
meubilair en/of leerhulpmiddelen, aanpassing van gymnastieklessen, noodzakelijke
extra onderwijsondersteuning) kunnen door gerichte voorlichting door de behandelende
arts (deels) ondervangen worden.
40 De overgang van de adolescent naar de volwassenen fase vraagt in voorlichtende zin
extra aandacht van de zorgcoördinator.

Oudere marfanpatiënt (50+)

45 Voorlichting over de consequenties van specifieke symptomen waarmee de oudere
patiënt met Marfan syndroom te maken kan krijgen is gewenst. Bij voorkeur dient deze
voorlichting aansluiting te vinden bij de regelmatige (jaarlijkse) controles en zou dan
verzorgd kunnen worden door de zorgcoördinator.

Partner van marfanpatiënt

De partner van een marfanpatiënt kan een belangrijke rol in het nazorgtraject spelen. Het blijkt gewenst dat bij de voorlichting aan de patiënt zijn/haar eventuele partner mede wordt ingeschakeld. Dit geldt te meer als blijkt dat de partner zelf (grote) behoefte heeft aan psychosociale ondersteuning en voorlichting.

Psychosociale ondersteuning

De patiënt met het Marfan syndroom zal zich, gezien de fysieke beperkingen die het ziektebeeld met zich meebrengt, moeten aanpassen aan zijn omstandigheden. Dit kunnen bijvoorbeeld de opleidings- en beroepskeuze of de verdeling van de beperkte energie over (dagelijkse) activiteiten zijn. Daarnaast zijn er patiënten die problemen met hun uiterlijk ervaren of die op onbegrip uit de omgeving stuiten. Door chronische vermoeidheid en andere als gevolg van het Marfan syndroom optredende klachten zal de patiënt geregeld een beroep op de naaste omgeving (moeten) doen.

Arbeidsomstandigheden

In de werkomstandigheden kunnen er zich voor marfanpatiënten beperkingen openbaren (o.a. uithoudingsvermogen, belastbaarheid gewrichten). In welke mate de (werk)omgeving in te lichten over de beperkingen en waarvan deze het gevolg zijn kan een serieus dilemma voor marfanpatiënten blijken te zijn. In dergelijke situaties kan de behandelende specialist de patiënt er op wijzen om de huisarts en/of de bedrijfsarts om hulp en advies te consulteren.

Verzekeringen

De behandelende specialist(en) kan(kunnen), wanneer de patiënt problemen ervaart bij het afsluiten van verzekeringen, de verzekeringsarts nader informeren.

Aanbevelingen

Een goede voorlichting aan marfanpatiënten gedurende de diagnose, controle en behandeling is essentieel voor zowel het welslagen van de medische zorgverlening als het welbevinden van de patiënten. Op het terrein van de te geven voorlichting zijn de volgende aanbevelingen te geven.

Na het stellen van de diagnose:

- Vraag na hoe de aanpak door het medisch team in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt en/of de naasten is ervaren.
- Toets in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
- Ga na of de noodzaak van familie onderzoek door de patiënt en naasten is begrepen en of over de uitvoering daarvan voldoende uitleg is gegeven.

Gedurende controle en behandeling:

- Introduceer één zorgcoördinator voor de patiënt die als aanspreekpunt voor de patiënt en zijn/haar ouders fungeert.
- Maak aan de patiënt duidelijk hoe de verantwoordelijkheden zijn verdeeld onder de behandelende specialisten.

- 5
- Overtuig een marfanpatiënt die een klepprothese heeft er van dat er een vergrote kans op endocarditis bestaat en dat endocarditisprofylaxe is geïndiceerd. Het is van groot belang dat cariës en paradontitis worden voorkomen. De tandarts en/of mondhygiënist spelen hierbij een belangrijke voorlichtende rol. De NHG Richtlijn Endocarditisprofylaxe geeft duidelijkheid onder welke andere omstandigheden endocarditisprofylaxe nog meer is geïndiceerd.
 - Geef leefstijladvies en sportadvies, indien relevant.
 - Geef op psychosociaal terrein speciale aandacht aan:
 - o Specifieke problemen in relatie tot de leeftijd;
 - o Gezin en familie;
 - o Arbeid en verzekeringen.
- 10

15 **Literatuur**

Algemene website met informatie over het Marfan syndroom en links naar buitenlandse sites: www.marfansyndroom.nl

Informatie voor de huisarts over het Marfan syndroom 2009. Brochure samengesteld door Hart & Vaatgroep, Contactgroep Marfan Nederland, VSOP en Nederlands Huisartsen Genootschap.

20

NHG Richtlijn Endocarditisprofylaxe oktober 2008 (eerste herziening december 2009): http://download.nhg.org/FTP_NHG/standaarden/FTR/Endocarditisprofylaxe_text.html

Preventie bacteriële Endocarditis 2008 (RP54): <http://www.webshop.hartstichting.nl/producten/producten.aspx?CatID=71&PID=3765>

25

Bijlage 1 Uitgangsvragen

Hoofdstuk 3 Diagnostiek

- 5
- Welke symptomen wijzen op Marfan syndroom en welk diagnostisch onderzoek is aangewezen?
 - Wat is het beleid bij een pasgeborene met 50% risico op Marfan syndroom?

Hoofdstuk 4 Beeldvormende diagnostiek

- 10
- Welk beeldvormend onderzoek is aangewezen en hoe wordt het uitgevoerd?

Hoofdstuk 5 Differentiaal diagnose

- Welke alternatieve diagnoses dienen te worden overwogen en wat zijn de criteria hiervoor?

15

Hoofdstuk 6 Behandeling van skeletafwijkingen

- Hoe worden skeletafwijkingen bij marfanpatiënten behandeld?
- Kan een behandeling met brace in vergelijking met een natuurlijk beloop een operatieve interventie voorkomen?

20

Hoofdstuk 7 Medicamenteuze behandeling

- Wat is het effect van medicamenteuze behandeling op de verwijding van de aortawortel?

Hoofdstuk 8 Timing van aortachirurgie bij volwassenen

- 25
- Wat is het optimale moment voor preventieve aortachirurgie bij volwassenen?

Hoofdstuk 9 Timing van aortachirurgie bij kinderen

- Wat is het optimale moment voor preventieve aortachirurgie bij kinderen?

30

Hoofdstuk 10 Controles

- Wat is de frequentie en aard van de controles bij volwassenen en kinderen?

Hoofdstuk 11 Familie-onderzoek

- 35
- Hoe wordt familieonderzoek uitgevoerd, waar, bij welke familieleden en op welk tijdstip?

Hoofdstuk 12 Zwangerschap en bevalling

- 40
- Wat zijn de risico's van een zwangerschap en bevalling bij een patiënte met Marfan syndroom?
 - Wat is de aard en frequentie van zwangerschapscontroles?
 - Waar en hoe dient de bevalling plaats te vinden?

Hoofdstuk 13 Prenatale diagnostiek en pre-implantatie diagnostiek

- 45
- Welke mogelijkheden zijn er voor prenatale diagnostiek /pre-implantatie diagnostiek en zijn er specifieke risico's?

Hoofdstuk 14 Leefstijladviezen

- Welke leefregels zijn belangrijk voor patiënten met Marfan syndroom?

Bijlage 2 Samenvatting van de Gent II Criteria

Het volgende overzicht is gebaseerd op “the revised Ghent nosology for the Marfan syndrome” (Loeys et al., 2010). Zie het hoofdstuk ‘Diagnostiek’ voor kanttekeningen van de werkgroep.

Diagnostische criteria voor Marfan syndroom

De diagnose Marfan syndroom kan worden gesteld indien aan de volgende criteria kan worden voldaan.

- 10 In afwezigheid van een onafhankelijk gediagnosticeerd familielid:
1. Aortawortel Z-score ≥ 2 **EN** lens(sub)luxatie
 2. Aortawortel Z-score ≥ 2 **EN** pathogene mutatie in *FBN1*
 3. Aortawortel Z-score ≥ 2 **EN** systemische score ≥ 7 punten
 4. Lens(sub)luxatie **EN** mutatie in *FBN1* die in een andere familie geassocieerd is met een aortaworteldilatatie
 - 15 5. Lens(sub)luxatie **EN** een onafhankelijk gediagnosticeerd familielid met Marfan syndroom
 6. Systemische score ≥ 7 punten **EN** een onafhankelijk gediagnosticeerd familielid met Marfan syndroom
 - 20 7. Aortawortel Z-score ≥ 2 indien ouder dan 20 jaar, ≥ 3 indien jonger dan 20 jaar **EN** een onafhankelijk gediagnosticeerd familielid

Diagnostische criteria voor alternatieve diagnoses

De alternatieve diagnoses Ectopia Lentis syndroom (ELS), Myopia-Mitral valve prolapse-borderline and non-progressive Aortic root dilatation-Skeletal findings-Striae (MASS) en Mitralisklep syndroom (MVPS) worden gesteld op basis van de volgende criteria :

- 25 ELS: Lens(sub)luxatie, al dan niet met systemische kenmerken **EN** mutatie in *FBN1* die in een andere familie niet geassocieerd is met een aortaworteldilatatie of bij afwezigheid van een mutatie in *FBN1*
- 30 MASS : Aortawortel Z-score < 2 **EN** systemische score ≥ 5 punten **ZONDER** lens(sub)luxatie
- MVPS: Mitraliskleprolaps **EN** aortawortel Z-score < 2 **EN** systemische score < 5 punten **ZONDER** lens(sub)luxatie

35 Voor een uitgebreide differentiaal diagnose wordt verwezen naar hoofdstuk 5.

Systemische score

- Pols- EN duimteken – **3** (pols OF duim sign – **1**)
- Pectus carinatum – **2** (pectus excavatum of asymmetrie van de borstkas – **1**)
- 40 • Knikplatvoeten – **2** (doorgezakt voetgewelf – **1**)
- Pneumothorax – **2**
- Durale ectasiën – **2**
- Protrusio acetabuli – **2**
- Afgenomen upper segment/lower segment ratio **EN** toegenomen spanwijdte/lengthe ratio **EN** geen ernstige scoliose – **1**
- 45 • Scoliose or thoracolumbale kyphose – **1**
- Afgenomen extensie van een elleboog – **1**
- Faciale kenmerken (3/5) – **1** (dolichocephalie, enophthalmos, downslant van ooglidspalten, hypoplasie van de malae, retrognathie)

- Striae – 1
- Myopie > 3 dioptrie – 1
- Mitralisklepprolaps (alle types) – 1

5 De maximale score is 20 punten. Een systemische score van ≥ 7 wordt beschouwd als systemische betrokkenheid.

Literatuur

10 Loeys, B.L., Dietz, H.C., Braverman, A.C., Callewaert, B.L., De, B.J., Devereux, R.B., Hilhorst-Hofstee, Y., Jondeau, G., Faivre, L., Milewicz, D.M., Pyeritz, R.E., Sponseller, P.D., Wordsworth, P., De Paepe, A.M. (2010). The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 47, 476-485.

Bijlage 3 Kenmerken van Marfan syndroom

	Gent II criteria (Loeys et al, 2010)	Gent I criteria (De Paepe A. et al, 1996)
Gelaatskenmerken	+	+
dolichocephalie	+	+
enophthalmos	+	+
antimongoloïde oogstand	+	+
malar hypoplasia	+	+
retrognathia	+	+
hoog gothisch palatum	-	+
irregulaire dentitie	-	+
langwerpig gelaat	-	-
Skeletkenmerken		
arachnodactylie (pos. pols en/of duimteken)	+	+
pectus carinatum	+	+
pectus excavatum	+	+
asymmetrie borstkas	+	-
knikplatvoeten	+	+
doorgezakt voetgewelf	+	+
protrusio acetabuli	+	+
lange armen en benen	+	+
contracturen van ellebogen	+	+
scoliose	+	+
thoracolumbale kyphose	+	+
hypermobiele gewrichten	-	+
navelteken	-	-
Cardiovasculaire kenmerken		
aortaworteldilatatie of -dissectie	+	+
mitralisklepprolaps	+	+
tricuspidalisprolaps	-	-
arteria pulmonalis dilatatie	-	-
aortadilatatie of -dissectie distal van de aortawortel	-	-
Oogheelkundige kenmerken		
lens(sub)luxatie	+	+
myopie	+	+
toegenomen oogbollengte	+	-
hypoplastische iris of ciliaire spier	+	-
afplatting cornea	+	-
cataract	-	-
netvliesloslatingen	-	-
Familiegeschiedenis		
een familielid die voldoet aan de criteria	+	+

Andere kenmerken

pneumothorax	+	+
apicale blebs	-	+
emfyseem	-	-
durale ectasieën	+	+
striae	+	+
recidiverende liesbreuken	-	+
recidiverende navelbreuken	-	+
litttekenbreuken	-	+
verminderde vet- en spieropbouw	-	-
Grote lengte ten opzichte van eerste grads		
familieleden	-	-

+ kenmerk maakt deel uit van de criteria

- kenmerk maakt geen deel uit van de criteria

5 Literatuur

De Paepe, A., Devereux, R.B., Dietz, H.C., Hennekam, R.C., Pyeritz, R.E. (1996). Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 62, 417-426.

- 10 Loey, B.L., Dietz, H.C., Braverman, A.C., Callewaert, B.L., De, .B.J., Devereux, R.B., Hilhorst-Hofstee, Y., Jondeau, G., Faivre, L., Milewicz, D.M., Pyeritz, R.E., Sponseller, P.D., Wordsworth, P., De Paepe, A.M. (2010). The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 47, 476-485.

Bijlage 4 Overzicht belangenverklaringen

	Werkgroep lid	Belangen afgelopen vijf jaar en/of gedurende looptijd van het project
5	Cobben, J.M. dr.	nee
	Hilhorst-Hofstee, drs. Y.	nee
	Kempers, dr. M.J.E.	nee
	Lind, dr. J.	nee
	Mulder, prof.dr. B.J.	nee
10	Pals, dr. G.	nee
	Rijlaarsdam, drs. M.E.B.	nee
	Sminia, drs. M.L.	nee
	Struijs, dr. P.A.A.	nee
	Swart-Van den Berg, drs. M.	nee
15	Versteegh, drs. M.I.M.	nee
	Klankbordgroep lid	
	Berg, van den, prof.dr. M.P.	nee
	Royen, dr. B.J. van	nee
20	Reimer, dr. A.	niet bekend
	Tintelen, van, drs. J.P.	niet bekend

Bijlage 5 Samenvatting focusgroepbijeenkomst

Vijf mensen hebben deel genomen aan de focusgroep voor de richtlijn Marfan. Drie hadden zelf Marfan syndroom, twee hadden een kind met Marfan syndroom; een patiënt met Marfan syndroom had ook een kind met Marfan syndroom. Drie patiënten hebben op basis van vooraf gestuurde vragen een ervaringsrapportage ingestuurd. De leeftijd waarop Marfan syndroom werd ontdekt varieerde van de leeftijd van 3 tot 60 jaar. Meerdere patiënten hebben voorafgaand aan de diagnose directe familieleden verloren aan waarschijnlijk de symptomen van Marfan syndroom. De snelheid van de diagnose varieerde derhalve sterk, en leek met name af te hangen van de bekendheid met Marfan syndroom van de behandelend arts. In de bekendheid met Marfan syndroom bij artsen is ruimte voor verbetering.

De volgende punten zijn aan bod gekomen:

15 **Communicatie over Marfan syndroom – is duidelijk verteld wat het inhoudt?**

Alle deelnemers uiten hun ontevredenheid over dit aspect. Er is duidelijk uitgelegd wat de consequenties zijn op cardiologisch gebied, en ook de oogafwijkingen zijn even aangetipt. Echter, de andere afwijkingen als gewrichts/spierklachten, durale ectasie, longafwijking en gevolgen voor het dagelijks leven wordt weinig tot niet belicht. De meeste informatie halen zij van de website van de patiëntenvereniging en uit gesprekken met andere mensen met Marfan syndroom.

25 **Hebben jullie beperkingen gehoord wat bij het Marfan syndroom wel en niet mag?**

Sommige patiënten hebben geen adviezen meegekregen, anderen dat ze geen zware inspanningen mogen verrichten, en geen duursporten doen. Ze geven allemaal aan dat ze wel inlichting krijgen over de theoretische risico's, maar dat de vertaalslag naar praktische adviezen voor het dagelijks leven mist. Echter, de individualiteit van de patiënt mag niet uit het oog worden verloren. De grenzen van het kunnen zullen van persoon tot persoon verschillen.

30

Hoe ervaren jullie de organisatie van zorg – samenwerking tussen disciplines?

De patiënten zijn tevreden over de marfan klinieken in Nederland, en worden daar ook het liefst behandeld. Ze geven wel aan een centraal persoon te missen. Specialististen geven tegengestelde adviezen over wat wel of juist niet te doen.

35

Hoe is de overgang kinderarts – meerdere specialisten bij volwassene?

De overgang van de warme omgeving van kinderafdeling naar een anonieme, afstandelijke omgeving van de volwassenenafdeling is enorm. Bij de kinderpoli wordt je opgeroepen wanneer het nodig is, als volwassene moet je alles ineens zelf doen. Ze missen een transitieperiode waarin kinderen worden begeleid naar zelfstandigheid als patiënt. Graag zien ze dat transitie verpleegkundigen geïntegreerd worden in de marfan polikliniek.

40

Wat zijn typische symptomen bij de oudere marfanpatiënt?

Het is zowel artsen als patiënten onbekend wat een ouderdomskwaal is en wat gerelateerd is aan Marfan syndroom. Dit is een aandachtspunt waar zij graag onderzoek naar gedaan zien worden.

45

Wat is juist goed aan de zorg?

Een ieder is zeer tevreden over de kinderpoli's.

Wat zijn de belangrijkste verbeterpunten?

- 5 (Ouders van) patiënten ontvangen graag zelf ook een kopie van de brief die naar de huisarts gaat na een bezoek aan de specialist.
De samenwerking tussen de specialisten kan worden verbeterd door 1 coördinator aan te stellen. Daardoor krijg je het idee dat alle problematiek in beeld is.
Sommige patiënten zien steeds een andere oogarts en cardioloog. Waarom kan dit niet
10 gewoon elke keer dezelfde zijn?
Bij klachten die betrekking hebben op andere lichaamsdelen/organen dan het hart zou zorgvuldig geluisterd moeten worden, zodat indien nodig de patiënt doorverwezen kan worden naar een andere specialist. Klachten worden wel besproken maar niet voldoende opgepakt/serieus genomen.
15 Er wordt voor het consult te weinig ingelezen, ook door co-assistenten. Misschien kunnen de artsen in de status een uittreksel maken met alle belangrijke informatie samengevat.
Net als bij de kinderpoli is het ook bij volwassenen gewenst dat de onderzoeken zo veel mogelijk op één dag vallen.

20

Zijn er nog vragen / punten die niet aan bod zijn gekomen?

- De partners van marfanpatiënten spelen een belangrijke rol in het nazorgtraject, maar worden nu niet genoeg betrokken. Als de partner aanwezig is bij een gesprek kan hij of zij eveneens helpen om alle informatie compleet te krijgen, zowel tijdens als na afloop van het gesprek.
25

Verbeterpunten op een rij:

- ◆ Betere voorlichting over wat Marfan syndroom inhoudt; wat wel en niet mag wordt niet consequent gecommuniceerd.
- 30 ◆ Een centraal contactpersoon boven alle specialisten is zeer gewenst.
- ◆ Bij voorkeur alleen behandeld worden door artsen in een marfan(poli)kliniek.
- ◆ De overgang van zorg bij kinderen naar volwassenen is te abrupt. Een transitieverpleegkundige is gewenst om de overgang te versoepelen.
- ◆ Partners van patiënten moeten ook in de nazorg betrokken worden.
- 35 ◆ Verbetering van de herkenning door 'gewone' artsen bijvoorbeeld in een tijdschrift wat door veel dokters gelezen wordt.

Bijlage 6 Zoekstrategie

Onderwerp	Database	Zoektermen	Aantal hits
P		9 Marfan Syndrome/ (4367) 10 marfan*.ti,ab. (4555) 11 9 or 10 (5610)	
7. Medicament euz therapie			
a. Beta- blokkers	Medline (OVID) 1980- augustus 2010 Engels Embase (Elsevier)	12 exp Adrenergic beta-Antagonists/ (71843) 13 Adrenergic beta-Antagonists/ (33009) 14 "beta blocker*".ti,ab. (19431) 15 13 or 14 (42973) 16 11 and 15 (97) 17 aorta.ti,ab. (65948) 18 exp Aortic Aneurysm/ (34359) 19 Aortic Valve Insufficiency/ (10633) 20 exp Heart Failure/ (69553) 21 exp Aneurysm, Dissecting/ (11377) 22 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (169204) 23 16 and 22 24 systematische review (zoekfilter) (2) 53 zoekfilter RCT (20) 78 exp Mortality/ (224981) 81 24 or 53 (21) 84 aortic.ti,ab. (127861) 88 78 or 84 (346824) 89 88 and 16 (73) 90 89 not 81 (53) 91 limit 90 to (english language and yr="1980 -Current") (37) 92 from 52 keep 1-2 (2) 93 from 82 keep 1-19 (19) 94 from 91 keep 1-53 (35) (('marfan syndrome'/exp OR marfan*.ti,ab.) AND ('beta adrenergic receptor blocking agent'/exp OR 'beta blocker':ab,ti) AND ('aorta'/exp OR 'dissecting aneurysm'/exp OR 'aorta aneurysm'/exp OR 'aorta valve regurgitation'/exp OR 'heart failure'/exp OR aortic:ab,ti) SR en RCT 64 referenties, 47 uniek	103
b. Losartan	Medline (OVID) 2000 augustus 2010 Engels, Nederlan ds Embase (Elsevier)	5 Losartan/ (4857) 6 losartan.ti,ab. (5611) 7 5 or 6 (6595) 8 3 and 7 (32) 9 limit 8 to (yr="2000 -Current" and (dutch or english)) (29) ((('marfan syndrome'/exp OR marfan*.ti,ab.) AND (('losartan'/exp OR losartan:ab,ti) OR ('angiotensin ii receptor blocker':ab,ti AND [2000-2011]/py))) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2000-2011]/py 67 unieke referenties	96
8. Timing chirurgie	Medline (OVID) 2000 augustus 2010 Engels, Nederlan ds	6 surgery.fs. (1336228) 7 exp Cardiac Surgical Procedures/ (138051) 8 6 or 7 (1422522) 9 3 and 8 (1647) 10 timing.ti,ab. (60509) 11 Age Factors/ (322615) 12 Time Factors/ (863554) (dit blijkt geen geschikte MESH-term, geeft veel ruis)	164

		<p>15 10 or 11 (380933) 16 9 and 15 (41) 17 (early or late).ti. (211155) 18 9 and 17 (63) 21 timely.ti,ab. (20176) 22 9 and 21 (10) 23 prevention control.fs. (836166) 24 9 and 23 (67) 25 16 or 22 or 24 (115) 26 zoekfilter systematische reviews (3) 55 limit 25 to (clinical trial, all or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or evaluation studies or government publications or guideline or meta analysis or multicenter study or practice guideline or randomized controlled trial or "research support, american recovery and reinvestment act" or research support, nih, extramural or research support, nih, intramural or research support, non us gov't or research support, us gov't, non phs or research support, us gov't, phs or "review" or technical report) (47) 56 limit 55 to (yr="1990 -Current" and (dutch or english)) (34) 57 from 54 keep 1-3 (3) 58 from 56 keep 1-34 (34)</p> <p>Embase (Elsevier) 2000-2010 2010 timing:ab,ti OR timely:ab,ti AND [2000-2011]/py AND ('marfan syndrome'/exp OR marfan*.ti,ab.) AND (surgery:lnk AND [2000-2011]/py OR 'aorta surgery'/exp) OR ('elective surgery'/exp AND ('marfan syndrome'/exp OR marfan*.ti,ab.) AND (surgery:lnk AND [2000-2011]/py OR 'aorta surgery'/exp)) OR ('marfan syndrome'/exp OR marfan*.ti,ab. AND (surgery:lnk AND [2000-2011]/py OR 'aorta surgery'/exp) AND prevention:lnk AND [2000-2011]/py) OR ('marfan syndrome'/exp OR marfan*.ti,ab. AND (surgery:lnk AND [2000-2011]/py OR 'aorta surgery'/exp) AND 'medical decision making'/exp) 131 unieke referenties,</p>	
12. Zwangerschap en bevalling	Medline (OVID) 1980 augustus 2010 Engels, Nederlands	<p>6 Abortion, Spontaneous/et [Etiology] (3141) 7 Abortion, Spontaneous/ (12725) 8 Marfan Syndrome/co [Complications] (1846) 9 gestational age/ (58015) 10 obstetric labor, premature/ (11104) 11 pregnancy outcome/ (30063) 12 pregnancy complications/ (63111) 13 uterine cervical incompetence/ (1050) 14 Aortic Aneurysm/ (16200) 15 exp Aortic Diseases/ (47884) 16 Postpartum Hemorrhage/ (3721) 17 Morbidity/ (20458) 18 exp Mortality/ (224462) 19 Cesarean Section/ (29536) 20 uterine inversion/ (123) 21 pregnancy/ (613390) 22 3 and 21 (281) 23 11 or 12 (87208) 24 Risk/ (82753) 25 or/6-20 (454703) 26 24 or 25 (530516) 27 22 and 26 (203) 28 Female/ (5482459) 29 Adult/ (3362487) 30 28 or 29 (6345777) 31 27 and 30 (198) 63 exp epidemiologic studies/ (1248876) 64 31 and 63 (19) 65 limit 64 to (yr="1980 -Current" and (dutch or english or french or german)) (18) 66 limit 31 to (yr="1980 -Current" and (dutch or english or french or german)) (141) 67 limit 66 to (clinical trial, all or clinical trial or multicenter study or "research support, american recovery and reinvestment act" or research support, nih, extramural or research support,</p>	62

		nih, intramural or research support, non us gov't or research support, us gov't, non phs or research support, us gov't, phs) (19) 68 64 or 67 (30) 69 65 or 67 (29) 70 *Marfan Syndrome/ or marfan*.ti. (3440) 71 *pregnancy/ (44734) 72 pregnan*.ti. (150343) 73 71 or 72 (167074) 74 70 and 73 (87) 75 66 and 74 (42) 76 75 not 69 (34)	
a.IVF	Medline (OVID) 1980 augustus 2010 Engels, Nederland Embase	1 Marfan Syndrome/ (4460) 2 marfan*.ti,ab. (4663) 3 1 or 2 (5740) 12 exp Fertilization in Vitro/ (23970) 13 (IVF or "in vitro fertilisation" or "in vitro fertilization").ti,ab. (20320) 14 12 or 13 (29901) 15 3 and 14 (7) 'marfan syndrome'/exp OR marfan*.ti,ab. AND ('fertilization in vitro'/exp OR 'in vitro fertilisation':ab,ti OR 'fertilisation in vitro':ab,ti OR ivf:ab,ti) 7 unieke referenties	14
b Hormonale stimulatie	Medline (OVID) 1980 augustus 2010 Engels, Nederland	4 exp Ovulation Induction/ (9451) 5 ("ovarian stimulation*" or "ovulation induction*").ti,ab. (5726) 6 4 or 5 (11897) 7 3 and 6 (0) 8 "hormonal stimulation".ti,ab. (1639) 9 3 and 8 (0)	0
c.Prenatale diagnostiek	Medline (OVID) 1980 augustus 2010 Engels, Nederland	4 pregnancy outcome/ (30089) 5 pregnancy complications/ (63140) 6 pregnancy/ (613696) 7 Prenatal diagnosis of Marfan syndrome.m_titl. (2) 8 (Strategies for prenatal and preimplantation genetic diagnosis in Marfan syndrome).m_titl. (1) 9 7 or 8 (3) 10 4 or 5 or 6 (619341) 11 3 and 10 (282) 12 pregnan*.ti. (150430) 13 10 or 12 (631400) 14 10 or 13 (631400) 15 11 and 14 (282) 16 exp Ultrasonography/ (206339) 17 exp Echocardiography/ (85449) 18 Prenatal Diagnosis/ (27887) 19 16 or 17 or 18 (228037) 20 15 and 19 (52) 21 (prenatal* adj2 diagnos*).ti,ab. (18017) 22 19 or 21 (233069) 23 15 and 22 (59) 24 23 not 20 (7) 25 (prenatal* adj2 (diagnos* or test* or screening)).ti,ab. (20536) 26 19 or 25 (234414) 27 15 and 26 (59) 57 18 or 25 (37842) 58 3 and 57 (46) 59 27 or 58 (75) 60 limit 59 to (clinical trial, all or clinical trial or comparative study or evaluation studies or government publications or guideline or meta analysis or multicenter study or practice	40

	Embase	<p>guideline or randomized controlled trial or "research support, american recovery and reinvestment act" or research support, nih, extramural or research support, nih, intramural or research support, non us gov't or research support, us gov't, non phs or research support, us gov't, phs or "review" or technical report or twin study or validation studies) (42) 61 from 60 keep 1-42 (42)</p> <p>4 amniocentesis/ or chorionic villi sampling/ (8133) 5 chorionic villi.ti,ab. (1907) 6 (amniocentesis or amniocenteses).ti,ab. (6190) 7 4 or 5 or 6 (12363) 8 3 and 7 (11) 9 (Choriocentesis or Choriocenteses).ti,ab. (14) 10 4 or 5 or 6 or 9 (12363) 11 3 and 10 (9)</p> <p>'marfan syndrome'/exp OR marfan*.ti,ab. AND ('fertilization in vitro'/exp OR 'in vitro fertilisation':ab,ti OR 'fertilisation in vitro':ab,ti OR ivf:ab,ti) 5 unieke referenties</p>	14
d. Epidurale anesthesierisicofactoren	Medline (OVID) 1980 augustus 2010 Engels, Nederlands, Frans, Duits	<p>4 Anesthesia, Epidural/ (10467) 5 "epidural anesthesia".ti,ab. (4381) 6 4 or 5 (11930) 7 3 and 6 (8) 8 epidural*.mp. (34054) 9 3 and 8 (28) 10 (epidural* adj anesthesia).ti,ab. (4381) 11 3 and 10 (5) 12 7 or 11 (8) 20 "Anesthesia, Obstetrical"/ (10754) 21 3 and 20 (16) 22 12 or 21 (19) 23 limit 22 to (yr="1980 -Current" and (dutch or english or french or german)) (14) 24 from 23 keep 1-14 (14)</p>	14
g. Tweelingen		<p>4 exp Pregnancy, Multiple/ (26477) 5 ("multiple pregnanc*" or twin*).ti,ab. (41816) 6 4 or 5 (48828) 7 3 and 6 (32) 8 "multiple pregnanc*".ti,ab. (3323) 9 (twin* adj8 pregnan*).ti,ab. (6119) 10 8 or 9 (8850) 11 4 or 10 (29782) 12 3 and 11 (20) 13 from 12 keep 1-20 (20), 17 uniek.</p>	17
14. Leefregels sport en inspanning	Medline (OVID) 1948-augustus 2010 Embase (Elsevier)	<p>6 "Exercise and the Marfan syndrome".ti. (1) 10 exp Sports/ or sport*.ti,ab. (104397) 11 exp exercise/ or physical exertion/ or (exercise or exertion).ti,ab. (187760) 12 10 or 11 (263611) 13 3 and 12 (110) 36 limit 13 to (dutch or english) (92)</p> <p>((('marfan syndrome'/exp OR marfan*.ti,ab.) AND (('sport'/exp OR 'exercise'/exp) OR (sport*:ab,ti OR exercise*:ab,ti OR exertion:ab,ti AND [2000-2011]/py))) AND (aort*:ab,ti AND [2000-2011]/py) OR (((('marfan syndrome'/exp OR marfan*.ti,ab.) AND (('sport'/exp OR 'exercise'/exp) OR (sport*:ab,ti OR exercise*:ab,ti OR exertion:ab,ti AND ('risk'/exp OR (risk:ab,ti.))</p> <p>52 unieke referenties</p>	144

Bijlage 7 Indicatoren

Inleiding

Om te kunnen monitoren in hoeverre de aanbevelingen uit de richtlijn worden gevolgd, kunnen indicatoren worden gebruikt. Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorgverlening.

Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

Een aanbeveling in een richtlijn geeft aan wat gedaan moet (of kan) worden om de beste zorguitkomst te kunnen krijgen. Aanbevelingen in een richtlijn geven dus 'norm' aan het zorgproces en aan de zorgstructuur.

Een indicator dient in het algemeen aan een aantal eisen te voldoen:

- relevant zijn voor het proces van klinisch handelen;
- verband hebben met de uitkomst van patiëntenzorg;
- kunnen leiden tot verbeteracties;
- specifiek en sensitief genoeg zijn voor het beoogde doel;
- zo gemakkelijk mogelijk meetbaar zijn;
- beschikbaar zijn voor directe feedback;
- zo breed mogelijk toepasbaar zijn.

Voor het monitoren van de kwaliteit van zorgverlening is een meetsysteem noodzakelijk. Ook dit systeem moet valide en betrouwbaar zijn. Een meetsysteem vereist:

- definitie(s) van teller en (meestal) noemer van de indicatoren;
- procedure(s) voor meting van de indicatoren;
- procedure voor interpretatie van gegevens;
- procedure voor terugrapportage naar diegenen die maatregelen kunnen treffen;
- systematisch gebruik van indicatoren voor initiatief tot en evaluatie van verbeteracties;
- continu meetsysteem.

Het ontwikkelen van een meetsysteem valt buiten de 'scope' van de richtlijnwerkgroep.

Werkwijze ontwikkeling indicatoren op basis van de richtlijn

De door de werkgroep ontwikkelde indicatoren hebben tot doel om de eigen zorgverlening te kunnen meten en zo verbetermogelijkheden op te sporen. Het zijn dus indicatoren die gebruikt kunnen worden door een individuele zorgverlener of een maatschap of afdeling. De indicatoren zijn niet opgesteld ter externe verantwoording. Aanbevelingen die processtappen beschrijven die het meest relevant zijn voor de uitkomst van de patiëntenzorg en daarnaast berusten op voldoende wetenschappelijk bewijs, zijn geschikt om indicatoren te ontwikkelen. Verder moet de aanbeveling uit te drukken zijn in meetbare termen (bijvoorbeeld: een percentage).

De werkgroep heeft een selectie gemaakt uit de aanbevelingen. Daarbij heeft de vraag centraal gestaan of op de betreffende onderdelen 'winst' is te behalen ten opzichte van de uitgangssituatie. De volgende stap in de indicatorontwikkeling is het benoemen van de concrete indicator uit de gekozen aanbevelingen. Tot slot moeten praktijktests uitwijzen hoe betrouwbaar de ontwikkelde indicatoren zijn: leiden herhaalde metingen

tot dezelfde resultaten en ondersteunen de resultaten de evaluatie en besluitvorming in het kwaliteitsbeleid?

Hfst 3 Diagnostiek:

Aanbeveling:

De Gent II criteria worden gehanteerd met de volgende kanttekeningen:

- Striae op het midden van de rug, op de heupen en de lumbale regio worden niet meegeteld als systemisch criterium. Striae op de schouders, bovenarmen en rond de oksels tellen wel mee indien niet geassocieerd met gewichtsverandering.
- Bij de volwassen populatie worden de absolute waarden gebruikt voor diagnose van aortaworteldilatatie.

Indicator:

Percentage patiënten bij wie bij de diagnostiek in een klinisch genetisch centrum de Gent II criteria zijn gebruikt en gedocumenteerd.

Teller: aantal patiënten bij wie in het verslagjaar de diagnose Marfan syndroom is gesteld en bij wie de Gent II criteria zijn gedocumenteerd in het dossier.

Noemer: aantal patiënten bij wie in het verslagjaar de diagnose Marfan syndroom is gesteld.

Hfst 4 Beeldvormende diagnostiek aorta:

Aanbeveling:

Bij volwassen marfanpatiënten dient de gehele aorta in beeld gebracht te worden met MRI zodra de diagnose is gesteld.

Indicator:

Percentage volwassen marfanpatiënten bij wie een MRI van de gehele aorta is gedaan (cardioloog, cardio-thoracaal chirurg).

Teller: aantal nieuw gediagnosticeerde volwassen marfanpatiënten bij wie een MRI van de gehele aorta is gedaan binnen één jaar nadat de diagnose gesteld is.

Noemer: aantal nieuw gediagnosticeerde volwassen marfanpatiënten in een bepaald kalenderjaar.

Hfst 13 Prenatale diagnostiek en pre-implantatiediagnostiek

Aanbeveling:

Het verdient aanbeveling om (opnieuw) genetische counseling aan te bieden aan jongvolwassenen (man/vrouw) met het Marfan syndroom. Tijdens deze preconceptionele counseling dienen zaken als herhalingsrisico, cardiale situatie voor en tijdens de zwangerschap en reproductieve opties besproken te worden.

Indicator:

Percentage patiënten dat op jongvolwassen leeftijd genetische counseling heeft gehad bij overgang van kinder- naar volwassen poli.

Teller: Aantal patiënten dat in het afgelopen kalenderjaar overgegaan is van kinder- naar volwassen poli en dat genetische counseling heeft gehad.

Noemer: Aantal patiënten dat in het afgelopen kalenderjaar overgegaan is van kinder- naar volwassen poli.

Hfst 15 Organisatie van zorg

Aanbeveling:

Er wordt naar gestreefd om de klinische diagnose Marfan syndroom te stellen binnen 3 maanden na verwijzing door de (huis)arts.

Indicator (hiervan afgeleid en op basis van Treeknorm):

Hoeveel procent van de patiënten kan binnen 6 weken gezien worden op de marfanpolikliniek?

Bijlage 8 Kennislacunes

Door de werkgroep zijn de volgende onderwerpen genoemd als belangrijke lacunes in kennis, waar wetenschappelijk onderzoek aangewezen zou zijn:

1. Relatie tussen genotype en fenotype

Hoewel er wel enige relatie is aan te geven tussen het genotype en het fenotype, is er een enorme variatie in de aard en de ernst van de kenmerken tussen familieleden.

Kennis van modificerende factoren kan leiden tot het ontwikkelen van nieuwe therapeutische toepassingen.

2. Langetermijneffecten van aortachirurgie

Door verbeterde chirurgische technieken is de levensverwachting van Marfanpatiënten drastisch gestegen. Het is van belang om de langetermijngevolgen van (aorta-)chirurgie te onderzoeken, zodat hierop geanticipeerd kan worden

3. Indicatiestelling voor medicamenteuze therapie (bijvoorbeeld Losartan)

Momenteel lopen er wereldwijd trials die het effect van Losartan al dan niet in combinatie met bètablokkers, onderzoeken. In de toekomst zal het van groot belang zijn om te onderzoeken voor welke indicatie welke medicamenteuze therapie geïndiceerd is.

4. Effecten van ouder worden bij marfanpatiënten

Door de toenemende levensverwachting van marfanpatiënten zullen patiënten en behandelaars in toenemende mate geconfronteerd worden met ouderdomskwalen.

Onderzoek naar de effecten van veroudering in relatie tot Marfan syndroom is van belang voor de begeleiding en behandeling van de ouder wordende patiënt.

Bijlage 9 Adressen

**Polikliniek voor Marfan syndroom en (familiaire) thoracale aneurysma's en dissecties
Leiden**

Leids Universitair Medisch Centrum

Afdeling Klinische Genetica, K5R

Postbus 9600

2300 RC Leiden

Coördinator Mw. Y. Hilhorst-Hofstee, klinisch geneticus

Aanmeldingen via het secretariaat Klinische Genetica:

Tel. 071-5268033

Fax 071-5266749

E-mail secretariaat.kg@lumc.nl

Marfanpolikliniek Groningen

Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)

Afdeling Genetica, huispostno. CB50

Hanzeplein 1

9713 GZ Groningen

Coördinator Mw. A. Medema

Afspraken via de coördinator:

Tel. 050-3617229 (ma-di-do)

Marfanpolikliniek Nijmegen - volwassenen

Functie-afdeling Cardiologie (721)

Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

Coördinator Mw. M. Vink-Knuist

Tel. 024-3614534

Marfanpolikliniek Nijmegen - kinderen

Afdeling Klinische Genetica (849)

Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

Coördinator Mw. Dr. M. Kempers, klinisch geneticus i.o.

Aanmeldingen via secretaresse Mw. M. van der Linde:

Tel. 024-3610734 (ma, wo, do)

Marfanpolikliniek AMC – volwassenen

Polikliniek Klinische Genetica

Academisch Medisch Centrum

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

Afspraken via secretariaat afdeling Klinische Genetica, Mw. J. Uiterloo:

Tel. 020-5667754 (van 8.30-12.30 uur)

Website: <http://www.amc.nl/web/Zorg/Patient/Patienteninformatie/Marfanteam-voor-volwassenen.htm>

Marfanpolikliniek AMC – kinderen

Polikliniek Kindergeneeskunde

Academisch Medisch Centrum

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

Afspraken via secretariaat afdeling Kindergeneeskunde, Mw. C. Jonker:

Tel. 020-5664204

E-mail: c.jonker-hardebol@amc.uva.nl

Contactgroep Marfan Nederland

Postbus 1809

3800 BV Amersfoort

Bezoekadres:

Stationsstraat 79G

3811 MH Amersfoort

Tel: 033-4226546

E-mail: contact@marfansyndroom.nl

Website: <http://www.marfansyndroom.nl/>

Pre-implantatie genetische diagnostiek

Contactgegevens via website: <http://www.pgdnederland.nl>