



BALANS IN BEWEGING

DR. F.W.G. LEEBEEK

BALANS IN BEWEGING

Oplage 1000
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 978-90-779-0668-2

© Dr. F.W.G. Leebeek, oratiereeks Erasmus MC
5 februari 2010

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

BALANS IN BEWEGING

REDE

Rede uitgesproken bij de aanvaarding
van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht hemostase en trombose
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 5 februari 2010

door

DR. F.W.G. LEEBEEK

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit,
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Mijnheer de Decaan,
Leden van het Bestuur van de Vereniging Trust Fonds Erasmus Universiteit Rotterdam,
Collegae van de afdeling Hematologie en andere afdelingen binnen het Erasmus MC,
Studenten, vrienden, familie en andere toehoorders.*

Inleiding

In deze eerste openbare les wil ik u kennis laten maken met de wereld van de hemostase, de bloedstolling, een bijzonder onderdeel van de fysiologie van het menselijk lichaam. Bloedstolling heeft door de tijden heen gefascineerd. Vooral de aanblik van bloed heeft voor velen een alarmerend effect, al is de aandacht die er aan wordt besteed soms afhankelijk van de persoon bij wie de bloeding optreedt.

Om mijn betoog goed te kunnen volgen heb ik gemeend u het proces van de bloedstolling kort uiteen te zetten. Het stollingsmechanisme is een zeer complex proces waar zowel de bloedvaatwand, de bloedplaatjes en bloedstollingseiwitten, de zogenaamde stollingsfactoren bij zijn betrokken. Bij de eerste fase van bloedstolling spelen de bloedplaatjes de belangrijkste rol. Indien een verwonding ontstaat hechten de bloedplaatjes zich aan de beschadigde vaatwand en aan elkaar en wordt een bloedplaatjesplug gemaakt. De hechting van bloedplaatjes kan alleen goed plaatsvinden in de aanwezigheid van het bloedstollingseiwit von Willebrand factor. Deze eerste fase leidt tot een stolsel wat relatief zwak is en versterkt dient te worden. Hiervoor dient de tweede fase van bloedstolling. Deze fase wordt in gang gezet door weefselfactor wat vrijkomt als een verwonding optreedt. Weefselfactor activeert stollingsfactor VII en op zijn beurt activeert dit andere stollingsfactoren. Uiteindelijk resulteert dit in de vorming van fibrine, het eindproduct van de bloedstolling. Dit vormt een netwerk waardoor het stolsel wordt verstevigd. Het stolsel zorgt ervoor dat een bloeding wordt gestopt en dat het onderliggende beschadigde weefsel kan worden hersteld. Als de

wond is genezen heeft fibrine haar functie vervuld en dient het stolsel weer te worden afgebroken. Dit proces van fibrineafbraak wordt fibrinolyse genoemd. Er bestaat een delicate balans tussen de verschillende processen die stolling bevorderen en processen die de stolling remmen. Indien deze balans uit evenwicht raakt ontstaat er ziekte.

Hemofilie

An de hand van erfelijke aandoeningen kan worden herleid hoe belangrijk een goed functionerend proces van bloedstolling is. Jongens die geboren worden met hemofilie hebben een erfelijk tekort aan stollingsfactor VIII of IX. Hierdoor is de vorming van fibrine verminderd, wat resulteert in een ernstige bloedingsneiging. De eerste beschrijving van hemofilie dateert uit de 4e eeuw na Christus. In de Babylonische Talmud is het volgende advies geschreven: "Indien zij haar eerste zoon besnijdt en hij sterft, en haar tweede zoon sterft ook, dan moet zij haar derde zoon niet besnijden". Sinds die tijd is er veel veranderd in de behandeling en de adviezen, maar niet in het klinisch beeld. Hemofilie uit zich in spontane bloedingen in gewrichten en spieren en bloedingen bij operaties. De ziekte komt bijna uitsluitend voor bij mannen en wordt door vrouwen, die draagsters zijn van de ziekte, doorgegeven aan hun zonen. De bekendste draagster van hemofilie is ongetwijfeld de Britse Queen Victoria. Een van haar nazaten Aleksej, zoon en beoogd troonopvolger van de Russische Tsaar Nicolas II, had ernstige hemofilie. In tegenstelling tot veel hemofiliepatiënten in die tijd, overleed hij niet aan een bloeding. Hij werd, evenals de overige familieleden, omgebracht door de Bolsjewieken. Recent zijn de overblijfselen van de familie opgegraven en is uit het skelet erfelijk materiaal, DNA, geïsoleerd. Men heeft inmiddels de oorzaak van de hemofilie in de familie ontrafeld. Het betrof een ernstige vorm van hemofilie B. Dit werd veroorzaakt door een afwijking in het factor IX gen wat leidt tot een vroegtijdig stopteken, waardoor dit stollingseiwit niet wordt aangemaakt.

Tot enkele decennia geleden was voor hemofilie geen goede behandeling mogelijk. Patiënten waren vroeg geïnvaleideerd door weerkerende bloedingen in gewrichten en spieren en zij overleden vaak op jonge leeftijd door niet te stelpen bloedingen. Nederland heeft onder andere door het baanbrekend wetenschappelijk werk van professor Van Creveld uit Amsterdam altijd een vooraanstaande plaats gehad in de behandeling van hemofilie. Van Creveld isoleerde antihemofiliefactor, factor FVIII, uit bloedplasma en behandelde hiermee in 1947 de eerste patiënten. Dit leidde direct tot stoppen van ernstige bloedingen. Later stichtte een speciale hemofiliekliniek, nu de van Creveld Kliniek genoemd. Hij beschreef zijn wetenschappelijk werk over hemofilie in een indrukwekkend oeuvre van meer dan 70 artikelen, voornamelijk in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. U moet zich bedenken dat dit in een tijdperk gebeurde ruim voordat de prestatiefinanciering, de impact factor en de Hirsh-factor het aanzien van een wetenschapper bepaalde. Zijn onderzoek was van groot belang voor de hemofiliepatiënten in binnen- en buitenland. Toch werd pas in 1966 behandeling met stollingsfactorconcentraten bereid uit bloed van bloeddonoren voor hemofiliepatiënten op grote schaal mogelijk. In 1974 werd onder andere door Dr. Stibbe in het toenmalige Dijkzigt ziekenhuis te Rotterdam thuisbehandeling met stollingsfactoren voor hemofilie geïntroduceerd. Dit heeft een grote verandering gegeven in de prognose van de ziekte en de levensverwachting van de patiënt. Anno 2010 behandelen bijna alle ernstige hemofiliepatiënten zichzelf thuis met stollingsfactoren en kunnen daardoor

een zo normaal mogelijk leven leiden. De ouders van jonge kinderen of de patiënten zelf dienen drie keer per week via een ader stollingsfactor toe en voorkomen daarmee bloedingen.

Aan het begin van de tachtiger jaren werd de vooruitgang in de hemofiliebehandeling overschaduwd door virusinfecties, zoals HIV en hepatitis C ten gevolge van besmette bloedproducten. Wereldwijd overleden tienduizenden hemofiliepatiënten aan AIDS. Ook nu nog lijdt een deel van de hemofiliepatiënten aan een chronische leverziekte. De zorg voor patiënten met hemofilie in Nederland was een voorbeeld voor vele omliggende landen. Onder aanvoering van professor Briët uit Leiden verenigden de behandelend artsen zich in de Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars, de NVHB, en werden nationale richtlijnen voor de behandeling van hemofilie geschreven in samenwerking met de Nederlandse Vereniging van Hemofiliepatiënten. De introductie van middels recombinant DNA technieken bereide stollingsfactoren en verbetering van plasmaproducten heeft de behandeling van hemofilie verder geoptimaliseerd.

Behoeft de zorg voor hemofiliepatiënten geen verbetering meer, immers als de ontbrekende stollingsfactor wordt toegediend is de ziekte verholpen? Nee !

In 1999 schreef de toenmalige Minister van VWS, mevrouw Dr. E. Borst-Eilers de beleidsvisie hemofilie, waarin werd vastgelegd dat de zorg voor de 1600 patiënten met hemofilie, maar ook met andere erfelijke stollingsstoornissen, werd geconcentreerd in zestien hemofiliebehandelcentra verspreid over Nederland. Hiermee beoogde zij de kwaliteit van de zorg te optimaliseren.

In 2002 werden de handen ineen geslagen en is in het Erasmus MC gesteund door de Raad van Bestuur een hemofiliebehandelcentrum opgericht voor nu bijna 300 patiënten met hemofilie en 400 patiënten met andere erfelijke stollingsstoornissen in onze regio. Er is een hemofiliebehandelteam, bestaande uit hematologen, kinderartsen, hemofilieverpleegkundigen, en diverse andere medici en paramedici. Ook is er een hemostaselaboratorium wat 24-uurs zorg levert. Voor alle patiënten is een individueel behandelprotocol opgesteld. Er is een optimale samenwerking gecreëerd tussen de hemofiliebehandelaars van kinderen in de Sophia-locatie en van volwassenen in de Centrumlocatie. Een uniek transitietraject opgezet door de hemofilieverpleegkundigen heeft de overgang van kinder- naar volwassenenzorg voor de hemofiliepatiënten verbeterd.

Inmiddels zijn we ruim 10 jaar na de invoering van de beleidsvisie hemofilie en is het de vraag of de behandeling inderdaad geoptimaliseerd is. Van de 16 oorspronkelijke behandelcentra zijn er nog 13 over. In de afgelopen jaren heeft de NVHB gepoogd om de zorg te verbeteren. Een nieuwe richtlijn hemofiliebehandeling is in 2009 gepubliceerd.

Andere initiatieven zijn het ontwikkelen van een kwaliteitssysteem voor hemofilie en het opzetten van een centrale registratie van alle patiënten in Nederland. Het doel van deze registratie is niet alleen om inzicht te verkrijgen hoeveel patiënten er zijn en hoe zij worden behandeld, maar ook in de complicaties van behandeling. Een nauwkeurige registratie is een voorwaarde voor goed wetenschappelijk onderzoek en voor een noodzakelijke evaluatie van de kwaliteit van zorg. Op dit moment kunnen wij als een van de weinige ontwikkelde landen in de wereld geen landelijke gegevens aanleveren over de aantallen patiënten en hun behandeling. Door verschillende oorzaken heeft het opzetten van een kwaliteitssysteem vertraging opgelopen. We dreigen achterop te raken, wat een zeer zorgelijke situatie is. Gelukkig kan de NVHB in samenwerking met de stichting Harmonisatie Kwaliteitsbeoordeling in de Zorgsector, dankzij een recent toegekende subsidie van het Ministerie van VWS alsnog een kwaliteitssysteem gaan opzetten. Er zullen normeringen worden vastgesteld waaraan de hemofiliebehandelcentra moeten voldoen en deze centra zullen ook worden gevisiteerd. Dit zal ook een investering vragen van de verschillende behandelcentra. Mogelijk dat we ook doelmatiger kunnen gaan werken. De kosten van stollingsfactoren zijn extreem hoog. Alleen in Nederland bedragen de kosten ruim 100 miljoen euro per jaar. Een paar procent doelmatiger werken kan al gauw miljoenen besparen. Ik nodig ZonMW, maar ook de ziektekostenverzekeraars uit om onderzoek naar doelmatiger toediening van stollingsfactoren te financieren om zo te komen tot een kostenbesparing zonder verlies van kwaliteit van zorg.

Over kostenbesparing gesproken! Door marktwerking in de zorg te introduceren probeert de Minister van VWS te komen tot beheersing van kosten. Hiervoor is enkele jaren geleden het systeem van diagnosebehandelingcombinatie, DBC, geïntroduceerd. Hierbij wordt aan een combinatie van ziekte en behandeling een bepaalde vergoeding toegekend. De zorgverzekeraars betalen per ziektegeval één prijs voor de totale zorg die wordt verleend aan een patiënt: de DBC. Zorgaanbieders moeten onderhandelen over de prijs die de zorgverzekeraar vergoed. Helaas heeft dit nog niet geleid tot beheersing van kosten. In Nederland zijn in 2009 de kosten van de gezondheidszorg tot bijna 80 miljard euro gestegen (www.cbs.nl). Deze stijging wordt deels veroorzaakt door het ondeugdelijke en ondoorzichtige DBC systeem. Zorgaanbieders kunnen financieel zo gunstig mogelijke combinaties van diagnoses en behandelingen registreren. Ook zijn door het DBC systeem inkomens van sommige groepen medisch specialisten fors gestegen. Om zijn balans in evenwicht te houden zal de Minister moeten bezuinigen. Dure geneeskunde, waaronder de gespecialiseerde zorg voor zeldzame ziekten, zal hierbij niet buiten schot blijven. Dit vormt een reële bedreiging voor de positie van de academische ziekenhuizen in Nederland. Dat deze gedachte niet helemaal ongegrond is blijkt uit de recente introductie van de postcodegeneeskunde door één van de academische centra.

Patiënten met ernstige stollingsziekten behoren zorg te krijgen in goed geoutilleerde centra en niet te worden gestuurd naar de goedkoopste aanbieder. Deze zorg vraagt expertise en een hoog gemotiveerd en kundig behandelteam. Zeer recent is een verandering doorgevoerd in de financiering van de hemofiliezorg en de vergoeding van de behandeling van deze patiëntengroep. Het is uitermate teleurstellend en onbegrijpelijk dat diverse organisaties, waaronder de orde van medisch specialisten en DBC onderhoud, zonder enige inhoudelijke medische kennis van zaken de financieringsstructuur proberen te wijzigen, zonder overleg te voeren met medische experts die de zorg aanbieden of de patiënten die de zorg ontvangen. Ik zal mij blijven inzetten om de zorg voor deze kwetsbare patiëntengroep te waarborgen.

Overige bloedingsziekten

Terug naar de patiënten met bloedingsproblemen. Naast de patiënten met hemofilie, zijn er andere erfelijke stollingsstoornissen die leiden tot een bloedingsneiging. De meest voorkomende aandoening is de ziekte van von Willebrand. Deze erfelijke aandoening wordt veroorzaakt door een tekort aan von Willebrand factor. Door een tekort aan van Willebrand factor wordt geen goede bloedplaatjesplug gevormd en kunnen bloedingen optreden. Dit ziektebeeld werd in 1926 voor het eerst beschreven door de Finse arts Erik von Willebrand. Op de Åland-eilanden, prachtig gelegen in de Botnische Golf tussen Finland en Zweden, kwam hij op het spoor van de stollingsziekte. Hij onderzocht een 5-jarig meisje, Hjordis geheten, omdat zij overmatig bloedde na een relatief kleine verwonding aan haar lip. Ze had ook last van neusbloedingen en bloedend tandvlees. Zij was de negende van elf kinderen en zeven van hen vertoonden dezelfde klachten van wie er enkele al op jonge leeftijd gestorven waren aan niet te stelpen bloedingen. Enkele jaren later is ook Hjordis als tiener doodgebloed tijdens haar vierde menstruatie. Erik Von Willebrand was gegrepen door de geschiedenis van de familie en reisde af naar de Åland-eilanden om zich nader in de ziekte te verdiepen. Hij bracht vier generaties van de familie in kaart en concludeerde dat 23 familieleden een stoornis in de bloedstolling hadden. Onder hen waren meer vrouwen dan mannen, wat er op wijst dat er sprake moest zijn van een andere stollingsziekte dan de klassieke hemofilie, die vrijwel uitsluitend voorkomt bij mannen. Hij noemde de aandoening “pseudohemofilie”. In 1972 werd de oorzaak gevonden door de Amerikaanse onderzoekers Owen en Wagner, die von Willebrand factor scheidden van FVIII. De bloedingsziekte veroorzaakt door een tekort aan von Willebrand factor werd de ziekte van Von Willebrand genoemd.

Ondanks de vroege beschrijving van de ziekte van von Willebrand en het frequent voorkomen, is dit ziektebeeld lang onderbelicht geweest in de wetenschappelijke literatuur. Kijkend naar het aantal PubMed citaties in de afgelopen decennia, is er ruim drie maal zoveel gepubliceerd over hemofilie dan over de ziekte van von Willebrand. Gelukkig wordt er de laatste jaren steeds meer onderzoek verricht naar deze aandoening. Ongeveer 1 op de 100 mensen heeft een verlaagd van Willebrand factor gehalte in het bloed en heeft daardoor een verhoogd risico op bloedingen. Ernstiger vormen van de ziekte, veroorzaakt door sterk verlaagde von Willebrand factor spiegels in het bloed komen bij ongeveer 1 op de 10.000 individuen voor. Dit betekent dat in Nederland ongeveer 1600 patiënten zijn, vergelijkbaar met het aantal hemofiliepatiënten. Om meer gegevens te verkrijgen over de klinische gevolgen en de ziektelast die von Willebrand ziekte met zich meebrengt zijn wij in 2008 gestart met de Willebrand in Nederland studie, de WiN studie. Dit betreft een groots opgezet onderzoek bij patiënten die bekend zijn met matig-ernstige of ernstige von Willebrand ziekte in Nederland. Onder aanvoering van Eva de Wee, werkzaam binnen onze onderzoeksgroep, werden door artsen en hemofilieverpleegkundigen uit alle Nederlandse hemofiliebehandelcentra, ruim 800 patiënten in het onderzoek

geïnccludeerd. Er is bij deze patiënten bloed afgenomen, DNA geïsoleerd en een zeer uitgebreide vragenlijst ingevuld over de bloedingsproblemen. Ook werd de kwaliteit van leven bij deze patiënten gemeten. De eerste resultaten van deze studie zijn recent geaccepteerd voor publicatie. Onze studie toonde voor de eerste keer aan dat de kwaliteit van leven duidelijk minder was bij patiënten met von Willebrand ziekte in vergelijking met de gezonde bevolking, vooral bij vrouwen en kinderen. Dit blijkt sterk gerelateerd te zijn aan de ernst van de bloedingen en het type von Willebrand ziekte. Het WiN onderzoek maakt het ook mogelijk inzicht te verkrijgen in de huidige behandeling van de ziekte en in de lange termijn gevolgen van zowel de ziekte als de behandeling. In de komende jaren zullen wij meer onderzoek gaan verrichten binnen deze patiëntengroep, onder andere naar de oorzakelijke genetische afwijkingen in relatie tot de ernst van bloedingen. Het WiN onderzoek toont aan hoe belangrijk een goede samenwerking tussen de verschillende hemofiliebehandelcentra is voor het verrichten van grootschalig en hoogstaand wetenschappelijk onderzoek.

Desondanks is Nederland soms te klein om specifieke onderzoeksvragen te beantwoorden. In een wereldwijd onderzoek in samenwerking met onderzoeksgroepen verspreid over Europa en Noord-Amerika, onderzoeken wij of preventieve toediening van stollingsfactorconcentraat bij patiënten met ernstige ziekte van von Willebrand, die veel bloedingen hebben, zinvol is en wat de juiste dosering moet zijn.

Veneuze trombose

U heeft nu geleerd wat er gebeurt bij een tekort aan stollingsfactoren en de bloedingsproblemen die daardoor kunnen ontstaan. Maar wat gebeurt er als de hemostatische balans naar de andere kant doorslaat. Ook dan kunnen grote problemen ontstaan. Teveel stolling kan leiden tot bloedstolsels op plaatsen waar deze niet horen. We spreken dan van trombose. Indien trombose ontstaat in een ader, een vene, spreken we over veneuze trombose. Meestal is er sprake van een trombosebeen. Dit wordt veroorzaakt door een bloedstolsel in één van de diep gelegen venen in het been. Als een stukje bloedstolsel loslaat kan dat vastlopen in de longslagader en een longembolie veroorzaken, een potentieel dodelijke aandoening.

In de Verenigde Staten komt veneuze trombose ongeveer 500.000 keer per jaar voor. Naar schatting 100.000 patiënten overlijden direct of indirect aan de gevolgen ervan. Daarom heeft de Surgeon General Steve Galson in 2008 een Call for Action doen uitgaan om aandacht te vragen voor dit gezondheidsprobleem.

In Nederland komt veneuze trombose ongeveer bij 60.000 mensen per jaar voor. Het is van groot belang om een juiste diagnose te stellen, zodat adequate behandeling met antistollingsmiddelen kan worden gestart of de diagnose uit te sluiten en veilig antistollingsbehandeling te onthouden. In Nederland wordt in verschillende ziekenhuizen onderzoek verricht naar de beste diagnostiek en behandeling van veneuze trombose. Binnen onze groep heeft Marieke Kruij de afgelopen jaren haar onderzoek toegespitst op de diagnostiek van longembolie. Zij heeft onder andere in samenwerking met 13 andere ziekenhuizen onderzoek gedaan naar een nieuwe strategie voor diagnostiek van longembolie, binnen het zogenaamde Christopher onderzoek, wat geleid werd door Dr. Huisman uit Leiden en Professor Büller uit Amsterdam. In dit onderzoek werd een strategie onderzocht die gebruik maakte van klinische waarschijnlijkheid, d-dimeer bepaling, gevolgd door een CT scan. Deze strategie bleek zeer goed te gebruiken en veilig en is nu binnen Nederland en daarbuiten de standaard geworden voor de diagnostiek van longembolie.

Als de juiste diagnose is gesteld is het van groot belang om trombose goed te behandelen. Dit berust op het remmen van de bloedstolling door het verminderen van de werkzaamheid van stollingsfactoren. Rond 1940 werd ontdekt dat remming van vitamine K de werkzaamheid van sommige stollingsfactoren in het bloed vermindert en daarmee stolling kan worden geremd. In 1960 schreven de Britse artsen Barritt en Jordan in de Lancet een baanbrekend artikel over de waarde van antistollingsbehandeling bij longembolie. Bij patiënten die een longembolie hadden werd geloot tussen geen behandeling of behandeling bestaande uit heparine en een remmer van vitamine K gedurende een periode van in totaal twee weken. Deze studie laat zelfs vandaag nog het hart van een wetenschappelijk onderzoeker sneller kloppen. Niet alleen omdat het één van de eerste gerandomiseerde onderzoeken ooit betrof, maar

met name door de in dit onderzoek gevonden p-waarde. De studie stelde onomstotelijk vast dat behandeling met antistollingsmiddelen veel beter is dan niet behandelen. Nu, bijna 60 jaar later zijn deze medicijnen, hetzij met enkele aanpassingen van dosering en duur van behandeling, nog steeds de belangrijkste middelen bij de behandeling van veneuze trombose.

U zult zich direct afvragen of we de eerder genoemde hemostatische balans niet verstoren met het gebruik van antistolling. Jazeker, antistollende medicijnen hebben als belangrijkste nadeel het optreden van bloedingen. Dit werd recent nog eens benadrukt door het HARM onderzoek, wat in Nederland, onder andere in het Erasmus MC, is uitgevoerd. Hieruit bleek meer dan 20% van medicijn-gerelateerde ziekenhuisopnames werd veroorzaakt door antistollingsmiddelen.

Wordt het na 60 jaar gebruik van de oude middelen met deze aanzienlijke bijwerkingen niet eens tijd voor nieuwe en veiligere middelen om trombose te behandelen? In de afgelopen decennia is hard gezocht naar nieuwe antistollingsmiddelen. Er zijn specifieke remmers van geactiveerde stollingsfactoren ontwikkeld en op werkzaamheid onderzocht. Grote studies met duizenden patiënten hebben laten zien dat middelen als orale stollingfactor Xa en IIa remmers tenminste even effectief zijn in het voorkomen van veneuze trombose na operaties, en als behandeling van veneuze en arteriële trombose. De eerste resultaten van deze studies zijn beschreven in toonaangevende bladen als de New England Journal of Medicine en de Lancet, wat het belang aangeeft van deze nieuwe ontwikkelingen. Waarom zijn deze middelen nog niet in gebruik? Eerst zal aanvullend onderzoek moeten uitwijzen hoe veilig deze medicijnen zijn. Hebben deze medicijnen meer of minder bloedingen tot gevolg en hoe kunnen deze bloedingen het beste behandeld worden? Kunnen de medicijnen veilig worden gebruikt bij oudere patiënten, of patiënten met een slechte lever- of nierfunctie? Pas als deze vragen beantwoord zijn, kunnen deze middelen veilig worden toegepast in de algemene praktijk.

Arteriële trombose

Een bloedstolsel kan zich ook vormen in een slagader, een arterie. We spreken dan van arteriële trombose. Voorbeelden van een arteriële trombose zijn een hartinfarct of een herseninfarct. Vaak is er sprake van atherosclerose, in de volksmond aderverkalking genoemd. In de vernauwde bloedvaten treedt stolselvorming op. Het bloedvat wordt door het stolsel afgesloten en de bloedstroom naar de hersenen of het hart schiet tekort, met als gevolg een herseninfarct of hartinfarct, zoals hier te zien is. Ondanks het feit dat door verbetering in lifestyle, zoals gezonder eten, minder roken en meer bewegen, het aantal hartinfarcten de afgelopen decennia is afgenomen, is het nog altijd één van de belangrijkste doodsoorzaken in Nederland. Het zijn niet altijd oudere, ongezonde mensen die een hartinfarct krijgen. Ook op jonge leeftijd kan arteriële trombose optreden. De reden waarom mensen op jonge leeftijd arteriële trombose krijgen is nog grotendeels onbekend. Uit eerder onderzoek is bekend dat erfelijke, genetische factoren een rol spelen. Sommige erfelijke afwijkingen in de bloedstolling veroorzaken een toegenomen stollingsneiging en vormen daarmee wellicht een risicofactor voor het ontstaan van arteriële trombose. In de afgelopen jaren hebben wij een belangrijk deel van ons onderzoek gericht op de rol van afwijkingen in de bloedstolling bij het ontstaan van arteriële trombose op jonge leeftijd binnen de ATTAC studie. Dit onderzoek is opgezet in samenwerking met Dr. Deckers en Professor Simoons van de afdeling cardiologie, Dr. Dippel en Professor Koudstaal van de neurologie en Professor Poldermans van de vaatchirurgie, ondersteund door subsidies van het Erasmus MC, ZonMw en de Nederlandse Hartstichting. Tot heden hebben we meer dan 1100 mensen in de ATTAC studie geïncludeerd, mannen onder de 45 jaar en vrouwen onder de 55 jaar met een hart- of herseninfarct en gezonde controle personen. Uit de studie blijkt dat de bekende factoren, zoals hoge bloeddruk, roken en suikerziekte bij jonge patiënten het risico op een hart- of herseninfarct verhogen.

Maar ook afwijkingen in de bloedstolling hebben een invloed op het risico. Wij hebben aangetoond dat afwijkingen in de fibrinolyse, het proces van het oplossen van een bloedstolsel, een hogere kans geven op het ontstaan van een infarct. Emile de Bruijne en Ana Guimaraes van onze afdeling hebben vastgesteld dat bij ongeveer 10% van de bevolking bij wie het oplossen van het stolsel sterk vertraagd is, ruim tweevoudig verhoogde kans is op het ontstaan van arteriële trombose. Hierbij speelt een verhoging van de plasmaspiegel van de recent ontdekte remmer van de fibrinolyse TAFI, een belangrijke rol. In deze studie is ook aangetoond dat genetische veranderingen in eiwitten op bloedplaatjes, die leiden tot sneller aggregeren of klonteren van bloedplaatjes, gepaard gaan met een hogere kans op het ontstaan van arteriële trombose. Dit is door Goran Rudez beschreven in zijn proefschrift, waarop hij enkele maanden geleden is gepromoveerd.

Een interessante hypothese is dat verhoogde waarden van stollingsfactoren leiden tot een verhoogde kans op arteriële trombose. Zoals eerder besproken, geeft een

verlaagde hoeveelheid van von Willebrand factor een grotere kans op bloedingen. Geven verhoogde waarden dan een grotere kans op trombose? In twee onderzoeken, waaronder de ATTAC studie hebben wij inderdaad aangetoond dat de kans op een herseninfarct of hartinfarct sterk verhoogd is bij mensen die een hoog von Willebrand factor gehalte in het bloed hebben in vergelijking met mensen die een laag gehalte hebben. De studies hebben een case-control opzet, dat wil zeggen dat patiënten met arteriële trombose werden vergeleken met gezonde controle personen zonder arteriële trombose. Het nadeel van de opzet van dit soort onderzoek is dat het bloed wordt afgenomen nadat de trombose is opgetreden en een oorzakelijk verband tussen de stollingsfactorniveaus en het optreden van het hart- of herseninfarct niet zeker is. Daarom is in samenwerking met onderzoekers van de afdeling Epidemiologie, onder andere professor Breteler en Witteman, in een prospectieve studie onderzocht of von Willebrand factor niveaus het risico van een herseninfarct bepaalt. Hierbij werd bevestigd dat een individu met een hoog von Willebrand factor gehalte inderdaad een toegenomen kans heeft op het ontstaan van een herseninfarct.

Waarom heeft iemand hoge niveaus van von Willebrand factor in het bloed? Er zijn een aantal bekende oorzaken, zoals stress, hormonale invloeden en de bloedgroep. Een aantal arts-onderzoekers binnen onze onderzoeksgroep heeft zich de afgelopen jaren met de vraag beziggehouden of er andere belangrijke factoren zijn. Mogelijk dat hoge plasma niveaus mede worden veroorzaakt door een verlaging van een eiwit dat von Willebrand factor in het bloed afbreekt, ADAMTS13. Dit recent ontdekte eiwit zorgt ervoor dat zeer actieve grote VWF moleculen worden geknipt tot minder actieve Von Willebrand factor fragmenten. Onze hypothese was dat een tekort aan ADAMTS13 leidt tot meer werkzaam von Willebrand factor en daardoor tot een hogere kans op trombose, meer specifiek het herseninfarct. Tamara Bongers heeft in twee onafhankelijke onderzoeken aanwijzingen gevonden dat deze hypothese juist is. Zo leidde de combinatie van lage ADAMTS13 niveaus en hoge VWF niveaus in het bloed tot een ruim zevenvoudig verhoogd risico op arteriële trombose. We hopen deze bevindingen in de komende jaren in een prospectieve studie binnen de Rotterdam studie van het Erasmus MC te bevestigen.

Nader onderzoek naar factoren die de concentratie en werkzaamheid van von Willebrand factor in het bloed beïnvloeden is belangrijk. Marianne van Schie heeft aangetoond dat enkele veelvoorkomende veranderingen in het von Willebrand factor gen een relatie hebben met VWF niveaus en dat dit ook kan leiden tot een hogere kans op arteriële trombose. Recent hebben we in het wereldwijde CHARGE onderzoeksconsortium onderzocht of variaties in genen coderend voor andere eiwitten VWF niveaus beïnvloeden. Hiertoe werd bij meer dan 23.000 mensen, van wie ruim 7.000 uit Rotterdam, von Willebrand factor gemeten en de genetische variatie bepaald. Hierdoor hebben wij diverse nieuwe, interessante genen ontdekt die plasmaniveaus

van von Willebrand factor in meer of mindere mate bepalen. Janine van Loon gaat in de komende jaren de rol van deze genetische veranderingen bij het ontstaan van hart- en vaatziekte verder onderzoeken. Het resultaat van bovengenoemde studies kan in de toekomst mogelijk leiden tot een meer op het individu toegespitste behandeling van arteriële trombose.

Toekomst

Wat brengt de toekomst in het vakgebied van de hemostase en trombose? Als we ons eerst concentreren op de bloedingsziekten zijn er veel veranderingen te verwachten. Voor jongens met hemofilie is het nu noodzakelijk om zichzelf drie keer per week intraveneus te prikken om stollingsfactor toe te dienen en zo bloedingen te voorkomen. Er wordt gewerkt aan nieuwe lang-werkzame stollingsfactorconcentraten, waarbij toediening van stollingsfactor éénmaal per week mogelijk wordt. In de nabije toekomst zullen ook onze Rotterdamse patiënten mee kunnen doen aan onderzoek naar deze nieuwe medicijnen om het aantal toedieningen terug te kunnen brengen. Andere behandelingsmogelijkheden liggen in het verschiet. Bij sommige patiënten wordt hemofilie veroorzaakt door een genetische afwijking die leidt tot een vroegtijdig stopteken, waardoor de vorming van het stollingseiwit niet plaatsvindt. Dit was ook de oorzaak van de hemofilie bij Aleksej. Een recent ontwikkeld medicijn zorgt ervoor dat over dit vroegtijdige stopteken in het genetisch materiaal kan worden heen gelezen. Hierdoor kan mogelijk in deze patiënten toch in beperkte mate stollingsfactor VIII of IX worden aangemaakt. Patiënten worden dan van een ernstige hemofiliepatiënt met frequente spontane bloedingen tot een milde hemofiliepatiënt met weinig bloedingen. Deze nieuwe ontwikkelingen zijn veelbelovend en zeer de moeite waard om te onderzoeken. Ook gentherapie kan mogelijk in de toekomst worden toegepast, maar is nog steeds in ontwikkeling.

We leven in Nederland in rijkdom, zeker qua gezondheidszorg. Patiënten met hemofilie of de ziekte van von Willebrand worden tegenwoordig nauwelijks meer geremd in hun ontwikkeling en leiden een zo normaal mogelijk leven. De beschikbaarheid van stollingsfactoren is echter in een groot deel van de wereld geen vanzelfsprekendheid. Vijfzeventig procent van de patiënten met ernstige, zeldzame stollingsaandoeningen in de wereld kunnen niet behandeld worden omdat er geen stollingsfactoren beschikbaar zijn of doordat deze onbetaalbaar zijn. Deze schaarste is deels te verklaren door een gebrek aan bloedplasma waaruit stollingsfactoren worden gezuiverd, maar deels ook door een zeer beperkte productie van recombinant stollingsfactoren. In de komende decennia moet dit veranderen. Inmiddels zijn nieuwe productiemogelijkheden voor FVIII in onderzoek, waarmee de behandeling van hemofilie goedkoper en voor meer patiënten bereikbaar kan worden. Misschien zijn andere opties mogelijk. Professor van Creveld noemde het gebruik van moedermelk al in 1947 als een reële mogelijkheid voor de behandeling van hemofilie. Ik citeer: "Moedermelk, met welk product in gedroogden toestand wij uitwendige bloedingen bij haemophilie met succes behandelden en wat een stollingsbevorderende werking op haemophilie bloed uitoefende". Inmiddels zijn studies verricht naar de productie van stollingsfactoren uit moedermelk van genetisch gemodificeerde transgene varkens. Berekningen hebben aangetoond dat voor alle 3000 ernstige hemofilie B patiënten in de Verenigde Staten, jaarlijks slechts de melk van 60 genetische gemodificeerde varkens nodig is. Deze ontwikkelingen worden deels geremd door veiligheidsaspecten. Hier dient opnieuw een balans te worden opgemaakt.

Wegen de extreme veiligheidsprocedures voor de huidige stollingsfactorproducten wel op tegen het ontbreken van medicatie voor potentieel dodelijke bloedingen bij het overgrote deel van de patiënten.

Met betrekking tot trombose zal er in de nabije toekomst veel gaan veranderen. Nieuwe antistollingsmiddelen zullen hun intrede doen in de klinische praktijk indien de hordes van veiligheidsaspecten zijn genomen. Ook zullen veel nieuwe bloedplaatjesremmende medicijnen worden geïntroduceerd, die effectiever zijn bij het voorkomen van arteriële trombose en veiliger met betrekking tot bloedingen. Wij zullen een actieve bijdrage blijven leveren aan dit onderzoek.

De toekomst in het Erasmus MC:

Binnen het Erasmus MC zal de zorg voor de kwetsbare patiënten met stollingsstoornissen moeten worden gewaarborgd. Wij zijn verantwoordelijk voor een groot adherentiegebied met patiënten in het Rijnmond gebied, Zeeland en West-Brabant. Deze zorg van gespecialiseerde artsen, verpleegkundigen en andere zorgverleners dient behouden te blijven, ook in tijden van DBC en marktwerking. Dit geldt zowel voor de volwassen hemofiliepatiënt, als de kinderen met hemofilie binnen het Erasmus MC.

Het klinisch onderzoek binnen het Erasmus MC staat hoog aangeschreven en we zijn volgens de Times zelfs de beste van Europa, al wordt dit niet gestaafd door onze plaats in de AD top100 of de Elsevier. De hoge kwaliteit van onderzoek moet in de toekomst worden gegarandeerd en gelet op de ambities van de dekaan van de medische faculteit zelfs verbeterd. Hiertoe zal ook het Erasmus MC als organisatie moeten blijven investeren in jonge onderzoekers en onderzoeksgroepen. Het Revolving fund en MRACE programma van het Erasmus MC heeft voor onze onderzoeksgroep en mij persoonlijk veel betekend en heeft het mogelijk gemaakt om het genoemde onderzoek naar de rol van de bloedstolling bij het ontstaan van arteriële trombose op te zetten en uit te voeren. Hierdoor konden vervolgsubsidies worden geworven uit andere geldstromen. Het is voor andere startende onderzoekers en onderzoeksgroepen van groot belang dat deze wijze van subsidiering van onderzoek dient te worden hervat in 2010. Een deel van onze plannen voor toekomstig onderzoek heb ik al genoemd. Het is van groot belang dat wij zowel klinisch, translationeel als basaal onderzoek blijven verrichten.

Het onderwijs aan medisch studenten over hemostase en trombose dient te worden uitgebreid. Nu wordt slechts een beperkt aantal uren onderwijs gegeven tijdens het eerste en tweede jaar van het medisch curriculum. Een klein aantal studenten kan zich verder verdiepen in de hemostase en trombose tijdens het door ons georganiseerde keuzeonderwijs in het tweede jaar. Gezien de centrale rol van de bloedstolling bij vele ziektebeelden dient de kennis van basisartsen opgeleid aan onze medische faculteit te worden bevorderd.

Afsluitend zie ik een toekomst waarin nog veel werk verzet moet worden binnen de patiëntenzorg, het wetenschappelijk onderzoek en het onderwijs op het gebied van hemostase en trombose. Hopelijk kan dit de komende jaren gebeuren in een prachtig nieuw ziekenhuis in het hart van Rotterdam.

Dankwoord

Graag wil ik enkele woorden van dank uitspreken.

Mijn opleiders, die mij tot internist, hematoloog en vasculair geneeskundige opleidde, Professor Paul Wilson, Dr. Rob Ouwendijk en professor Bob Löwenberg en de vele andere artsen die mij vormde, zowel in het toenmalige Dijkzigt ziekenhuis en het Ikazia ziekenhuis, ben ik veel dank verschuldigd. Professor Bob Löwenberg wil ik bedanken voor het opzetten van een uitstekend functionerende afdeling hematologie en voor zijn inspanningen om de Hematologie leerstoel Hemostase en Trombose in het Erasmus MC in te stellen.

Diegene die mij hebben begeleid bij het onderzoek op het gebied van de bloedstolling, zowel tijdens mijn studie als mijn promotie, wijlen Dr. Jeanne Stibbe, Professor Kees Kluft en Dr. Eddy Knot wil ik bedanken. Ook Dr. Dana Fowlkes die mij introduceerde in de moleculaire biologie tijdens mijn post-doc fellowship in Chapel Hill, North-Carolina, het Mekka van de bloedstolling. Professor Robert Porte wil ik hier noemen. Samen waren wij medisch student, promovendus, specialist, nu ook hoogleraar, maar bovenal goede vrienden. Ook collega-onderzoekers uit het Erasmus MC, waarvan een aantal al bij naam genoemd zijn, wil ik bedanken. Hierbij wil ik Professor Harry Jansen betrekken, met wie wij gezamenlijk onderzoek doen naar oorzaken van trombose in de buikvenen.

Collegae in andere academische centra in Nederland wil ik bedanken voor de samenwerking bij verschillende onderzoeksprojecten, in het bijzonder wil ik noemen alle mede-onderzoekers bij de WiN-studie.

De collegae van de hemostase researchgroep, in het bijzonder Dr. Moniek de Maat en Dr. Dick Rijken, die ruim 5 jaar geleden besloten om van Leiden naar Rotterdam te komen. Jullie zijn beide van groot belang geweest bij het opzetten van een onderzoeksgroep. De vele motiverende discussies en werkbeprekingen, ieder met haar of zijn eigen invalshoek en bijdrage, hebben hun vruchten afgeworpen. Maar het belangrijkste is de uitstekende en plezierige samenwerking, waardoor klinisch en laboratorium onderzoek worden verbonden.

Alle promovendi en gepromoveerden, analisten, studenten en stagiaires die in onze onderzoeksgroep werken of gewerkt hebben, jullie hebben misschien wel de belangrijkste werkzaamheden verricht, dank daarvoor.

Alle medewerkers van het hemostaselaboratorium, waar veel van het stollingsonderzoek voor het Erasmus MC wordt verricht, wil ik danken voor de fijne samenwerking.

De leden van het hemofiliebehandelcentrum, de hemofilieverpleegkundigen Floor Balkestein en Greta Mulders, medisch specialisten en betrokkenen van andere afdelingen. Hierbij wil ik in het bijzonder Drs. Arja de Goede-Bolder, die al ruim

25 jaar de hemofiliepatiënten in het Sophia behandelt, bedanken voor haar goede zorg en de prettige samenwerking. Ook Dr. Evelien Mauser en Dr. Paul Brons, mijn medebestuurleden van de NVHB wil ik danken voor hun constructieve en plezierige wijze van werken.

De collegae van de afdeling hematologie, dank voor jullie collegialiteit en de support. Samen leveren we topzorg voor patiënten met een breed scala van hematologische aandoeningen. Ik wil Dr. Marieke Kruip apart noemen en bedanken. Een hele fijne collega met wie ik de zorg voor de hemofiliepatiënten en de patiënten met trombose deel. Jouw komst naar onze afdeling is van groot belang geweest en ik hoop dat wij nog lang voor deze patiëntengroep kunnen zorgen en onderzoek kunnen doen. Het secretariaat van de afdeling hematologie, met name Arzu Kocak-Doganguzel, bedankt voor jullie inzet en hulp.

De Raad van Bestuur van het Erasmus MC en in het bijzonder de decaan van de medische faculteit, Professor Huib Pols, voor het inzien van het belang van deze leerstoel voor het onderzoek, patiëntenzorg en onderwijs binnen het Erasmus MC. Dank voor de steun en het vertrouwen.

De Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam wil ik bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen.

Tot slot mijn familie, mijn broer, zus, schoonfamilie voor de belangstelling, de steun en de mogelijkheid om soms te relativeren. Mijn ouders wil ik bedanken voor de mogelijkheid die zij mij gegeven hebben om te kunnen studeren en naast mijn studie al wetenschappelijk onderzoek te doen. De liefde en belangstelling, vroeger en nu, zijn cruciaal geweest om te komen tot vandaag. Ik ben heel blij dat jullie beiden deze dag mee kunnen maken en getuige zijn van mijn oratie.

En dan onze kinderen Sarah, Thijs en Aron, jullie zijn mijn grootste helden. Alledrie al opgegroeid tot kleine grote mensen met veel humor, respect, ondeugd, liefde en een eigen wil. Wat lijken jullie soms al veel op je vader en moeder. Als ik thuis kom ben ik altijd weer blij jullie vrolijk aan te treffen en in mijn armen te sluiten. Met jullie gaan we mooie jaren tegemoet.

Anja, jou wil ik als laatste bedanken. Zonder jouw onvoorwaardelijke liefde had ik hier nooit kunnen staan. Ik geniet dagelijks van jouw enorme passie voor ons gezin, maar ook voor je werk en andere activiteiten. Samen hebben we veel mooie dingen beleefd. Laten we blijven genieten nu en in de toekomst. Jij zorgt voor de balans in mijn leven.

Ik heb gezegd!

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-90-779-0668-2

