

41e jaargang
Nummer 1, 2013

Inhoudsopgave

Algemeen

- 1 Odette Paauwe neemt afscheid na 33 jaar
- 6 Landelijke Standaard Keten zorg een feit

Medewerkers

- 8 Diëtisten melden drinkvoeding met vitamine K aan de trombose-diensten

Medisch

- 9 Genetische risicoscore verbetert de predictie van het risico op veneuze trombose.

RELAC

- 12 Variatie van INR bij zelfmeet-patiënten. Voorstel en oproep voor onderzoek

Trombosediensting Nederland

- 14 De subsidieronde 2012 van de TSN

Colofon

Redactie
dr. A.M.H.P. van den Besselaar, biochemicus
drs. A. Horikx, apotheker
drs. M. Piersma, internist

Wetenschappelijk eindredacteur
dr. K. Hamulyak, internist

Redactieadres:
Bureau Federatie van Nederlandse Trombosediensten
Postbus 100, 2250 AC VOORSCHOTEN

Sluitingsdatum voor het indienen
Van kopij voor Tromnibus 2-2013
21 mei 2013
ISSN: 1380-2232

Odette Paauwe-Insinger neemt na 33 jaar afscheid van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten

Warm afscheid Odette Paauwe-Insinger

Esmeralda Wybrands, beleidsmedewerker Trombosediensting Nederland

Zelf moet ze er niets van horen. Elke vergelijking met de op handen zijnde abdicatie van Koningin Beatrix vindt ze ongepast. Maar wie de afgelopen periode de berichten rond de vervroegde pensionering van Odette Paauwe-Insinger van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) een beetje heeft gevolgd, ziet toch een aantal amusante parallellen.

Zo kwam de mail van Paauwe (63) over de wijziging van haar e-mailadres van de FNT naar de Trombosediensting - hierover later meer - exact drie minuten voordat de Rijksvoorlichtingsdienst aankondigde dat Koningin Beatrix die avond een toespraak zou houden. Inmiddels is de inhoud van die toespraak eenieder bekend en ook Paauwe kondigde aan dat ze na een lange en intensieve periode afscheid zou nemen van haar functie, namelijk die van directeur van de FNT. Daarmee komt een einde aan een dienstverband van ruim 33 jaar bij de federatie. Een periode waarin Paauwe zich met hart en ziel heeft ingezet voor de FNT en de Nederlandse trombosediensten en trombosezorg.

Zuster Van Dijk en de beginjaren

Wie zo lang zo enthousiast voor een organisatie heeft gewerkt kan natuurlijk veel vertellen en dat is ook precies wat gebeurt: Paauwe praat in korte tijd een heel notitieblok aan aantekeningen vol. En of het nu gaat om de verhalen over de beginperiode, over de resultaten die de FNT heeft geboekt of over de huidige ontwikkelingen in de trombosezorg, uit alles blijkt de grote geestdrift van Paauwe voor haar vak.

Hoe begon haar carrière nu eigenlijk?

Paauwe vertelt: "Mijn eerste baan was in het toenmalige Academisch Ziekenhuis Leiden, het AZL. Daar ben ik 1968 begonnen als secretaresse van dokter W.A.L. Dekker, destijds een bekendheid in de laboratoriumwereld. Hij was klinisch chemicus en had een uitstekende analistenopleiding in het ziekenhuis opgezet. Ik heb een tijdje voor hem gewerkt. Vervolgens kwam ik als secretaresse terecht bij de afdeling Heelkunde Vrouwen, dat toen nog gescheiden van opzet was. In die tijd hadden we 21 vrouwen op zaal.



Zichtbaar ontroerd ontvangt Odette Paauwe de Jordanprijs uit handen van prof.dr. Hugo ten Cate, voorzitter FNT.

Op die afdeling deed ik naast de secretariële werkzaamheden iedere dag ook wat paramedisch werk; draaide elektrocardiogrammen, verzorgde de opnamen, maakte een inventarisatie van dieetwensen en deed ook weer de ontslagprocedure. In die tijd had ik al heel veel contact met de Leidse trombosedienst. Sommige patiënten moesten namelijk naar de trombosedienst en dan regelde ik bij hun ontslaggesprek dat het doseerschema voor hen was opgeschreven en dat een afspraak was gemaakt met de trombosedienst. In Leiden had je dan te maken met zuster Van Dijk. Zij was een verpleegkundige die was opgeleid door een pionier in de trombosezorg, professor Loeliger. Zuster Van Dijk was een niet te onderschatten persoonlijkheid. Ze voedde de chirurgen echt op en hield vast aan een ijzeren planning!”, herinnert Paauwe zich lachend.



Odette Paauwe staat te genieten van de humoristische en hartverwarmende speeches.

Passie voor wetenschappelijk onderzoek

“Na enige tijd ben ik van de afdeling naar de operatiekamer gegaan. Dat vond ik een ontzettend leuke baan. Ik managede samen met mijn dierbare collega George de Jong de OK en het OK-programma. In deze functie ben ik ook erg betrokken geweest bij de implementatie van het OPERA-programma, destijds ontwikkeld in het ziekenhuisinformatiesysteem ZIS. Voor de eerste keer werd in dit programma alles rond een operatie vastgelegd; hoeveel materialen er waren gebruikt, hoe lang de operatie had geduurd, of er bijzonderheden waren bij de patiënt, enzovoort. Behalve dat dit systeem belangrijk was voor de logistiek - je kon bijvoorbeeld beter voorspellen hoeveel materialen je in moest kopen - was het

ook nuttig voor het wetenschappelijk onderzoek. Dat laatste vond ik erg belangrijk. Onderzoek, zo vond ik toen al, moet gemakkelijk en goed uitgevoerd kunnen worden en erop gericht zijn de patiëntveiligheid te vergroten.”

Die betrokkenheid van Paauwe bij het wetenschappelijk onderzoek lijkt niet vanzelfsprekend. Toch heeft zij er wel een verklaring voor: “Mijn opa was internist, mijn moeder medisch-analist en een oom van me, professor Maarten Vink, was hoogleraar Heelkunde in het AZL. Met die achtergrond krijg je de passie voor het onderzoek met de paplepel ingegoten en onderzoek heeft dan ook altijd mijn speciale interesse gehad.”

Niet zweverig

Ondanks de leuke functie, vond Paauwe het na tien jaar operatiekamer tijd worden voor iets anders. “Ik kwam toen als hoofd secretariaat terecht bij de Buitenkliniek in Noordwijk voor kinderen met psychosomatische problemen. Daar heb ik onder andere veel met Han de Koning gewerkt. In de kliniek zaten naast kinderen met psychosomatische problemen ook veel oncologische patiëntjes. Gaandeweg kwam ik er toch achter dat dit toch niets voor me was. Ik hield niet van de zweverigheid van de ‘psychologische aanpak’ en het was me ook te kneuterig in die kliniek. Er zat bijvoorbeeld maar één andere medewerker op het secretariaat. Ik werd daar echt helemaal kriebelig van en dacht ‘ik moet hier weg’.”

Paauwe pakte haar voornemen voortvarend op en schreef vijf ziekenhuizen aan, waaronder het toenmalige Rode Kruis Ziekenhuis in Den Haag. Daar zocht men een secretaresse voor het bureau van de FNT. “Ik werd uitgenodigd voor een gesprek en ontmoette toen Conny van Dijk-Wierda, directeur van de FNT, en Henk Schippers, destijds voorzitter van het bestuur van de FNT. Door mijn voorgaande functies kende ik veel mensen uit de stollingswereld en natuurlijk had ik ook al veel contact gehad met de bloedbanken en trombosediensten. Het werd dan ook een goed gesprek en binnen vier dagen had ik de baan.”

Trombosediensten bezoeken

Op 1 juni 1980 begon Paauwe in haar nieuwe functie bij de FNT. “Mijn eerste taak was het notuleren van de ledenvergadering, dus ik werd meteen in het diepe gegooid. Ik weet nog wel: het ging over automatiseringssystemen en ik had echt geen idee waar ze het over hadden. Maar met hulp van de opnamebandjes en met de duidelijke uitleg van Conny van Dijk is het me toch redelijk gelukt een verslag te maken.”

Conny van Dijk blijkt ook op andere manieren erg belangrijk te zijn geweest voor de vorming van Paauwe, die in 1999 zelf directeur werd van de FNT. Zo legde Van Dijk Paauwe alles uit over de vele commissies en instanties die een relatie hebben met de FNT, zoals de RELAC, de Subcommissie Stolling van de CCKL, ECAT en de Trombosestichting Nederland. Ook nam ze Paauwe geregeld mee bij haar bezoeken aan trombosediensten door heel Nederland.



Odette Paauwe luistert met aandacht naar de speech van Hugo ten Cate. Op de achtergrond haar dochter Madelon.

Paauwe: “In die tijd was er nog een aantal ‘witte plekken’ in Nederland. Dit waren locaties die nog niet werden gedekt door één van de trombosediensten, en waar de trombosezorg dus nog niet zo was geregeld als de FNT die voorstaat. Ik denk dan bijvoorbeeld aan Sneek, Heerenveen, Hoorn, Terneuzen, Venlo en Venray. Gelukkig is het Conny en later ook Tineke Gerrits-Drabbe (Van Dijks opvolger, red.) en mijzelf gelukt die plekken op te vullen, waardoor een landelijke dekking is ontstaan.”

Resultaten FNT

Het opvullen van gaten ten behoeve van een landelijke dekking is bepaald niet het enige wat Paauwe en haar voorgangers via de FNT hebben bereikt. Paauwe somt een aantal belangrijke resultaten op. “Als ik denk aan die 33 jaar FNT zijn bijvoorbeeld de 60-plus-studie en later de ASPECT-studie begin jaren tachtig belangrijke onderzoeken gebleken. Onder auspiciën van de FNT heeft toen een aantal wetenschappers, onder wie professor Loeliger en later ook Jan Jonker, in samenwerking met een zestal trombosediensten onderzoek gedaan naar de waarde van langdurige orale antistolling bij met name oudere patiënten die een ongecompliceerd myocardinfarct hadden ondergaan. De resultaten waren opzienbarend: intensieve, langdurige orale antistollingsbehandeling bleek infarctrecidieven bij deze patiënten in belangrijke mate te kunnen voorkomen, onafhankelijk van de behandelingsduur. De uitkomsten van deze studies hebben destijds echt een verbetering betekend voor de behandeling van myocardinfarctpatiënten.”

Een ander belangrijke ontwikkeling in de jaren dat Paauwe en haar voorgangers de FNT bestierden was de implementatie van het zelfmeetapparaat. “Dat was natuurlijk fantastisch voor de patiënt!” vertelt Paauwe stralend. “Eindelijk

waren zij niet meer per se gebonden aan bezoeken aan de trombosedienst, maar konden zij op een veel vrijere manier een goed gecontroleerde antistollingsbehandeling ondergaan. Nog steeds is zelfmanagement de meest optimale vorm van behandeling en ik ben er natuurlijk best trots op dat wij dit als FNT, samen met een aantal trombosewetenschappers, voor de patiënten hebben kunnen bereiken.”

Kwaliteitsdenken

Paauwe vertelt dat veel ontwikkelingen binnen de FNT samenhangen met het streven naar kwaliteitsdenken en procesgericht werken dat zij en haar voorgangers hebben ingezet. “Denk bijvoorbeeld aan de ontwikkeling van het ‘Vademecum voor poliklinische behandeling met anticoagulantia’; de voorganger van het boek ‘De kunst van het doseren’. Hiermee hebben we op een heel praktische manier vorm weten te geven aan ons streven om meer uniformiteit te krijgen in de orale antistollingsbehandeling in Nederland.” Ook de FNT-opleiding ‘Doseeradviseur’ en de cursus Algemeen Medewerker Trombosedienst, beter bekend als de AMTD-cursus, passen binnen deze ambitie. Van deze opleidingen en uitgaven, waarvoor met name wijlen dr. Anke van Geest-Daalderop zich buitengewoon heeft ingespannen, wordt tot op de dag van vandaag veel gebruikgemaakt en ze kunnen een van de katalysators worden genoemd voor de professionalisering van de Nederlandse trombosezorg.

“In mijn jaren binnen de FNT heb ik ook altijd erg genoten van de uitreikingen van de Jordanprijs,” vertelt Paauwe. “Deze prijs hebben we vernoemd naar de oprichter van de eerste Nederlandse trombosedienst, professor Jordan. Personen die zich buitengewoon verdienstelijk hebben gemaakt voor de FNT krijgen deze prijs uitgereikt en ik



De receptie was vol en goed bezocht. Hier Jan Rosing, voorzitter van de Wetenschappelijke Adviesraad, in gesprek met Odette.

4 vond het geweldig om te zien hoe het bestuur van de FNT altijd kritisch nadacht over de juiste bestemming. Wat ik ook erg goed vond was de patiënteninformatiemarkt, de PIM. Deze informatiedag werd georganiseerd door de Trombosestichting Nederland, en de aan de FNT verbonden trombosediensten bleken altijd massaal bereid hun medewerking te verlenen aan de invulling van deze dag. Mede door hen zijn dit altijd erg geslaagde evenementen geworden.”

Trombosestichting

De samenwerking met de Trombosestichting noemt de op wetenschap gerichte Paauwe sowieso belangrijk. “In 1974 werd de Trombosestichting opgericht vanuit de FNT om het wetenschappelijk onderzoek naar trombose te stimuleren. Toen ik directeur van de FNT werd, ben ik tegelijk ook directeur van de Trombosestichting geworden. De Trombosestichting komt dus echt voort uit de FNT; het is het eigen wetenschappelijk instituut voor de trombosediensten. In die zin heeft het me altijd erg verbaasd dat de fondsenwervende activiteiten van de Trombosestichting - het geld moet natuurlijk ergens vandaan komen - bij sommige trombose-diensten niet in goede aarde vallen. Ik vind dat standpunt echt niet meer van deze tijd. Ziekenhuizen werven tegenwoordig op vele manieren onder hun patiënten, maar

sommige trombosediensten lijken op dit punt soms roomser dan de paus. Zij vinden bijvoorbeeld dat het ethisch niet verantwoord is om hun patiënten een brief te sturen waarin ze hen op het bestaan van de Trombosestichting attenderen. Maar waarom zou je je patiënten niet laten zien dat je niet alleen voor de pillen bent, maar dat je bijvoorbeeld ook gaat voor het wetenschappelijk onderzoek? De overheid doet op dit gebied nauwelijks wat en bij de Hartstichting is het voor onderzoekers lastiger geworden om een projectsubsidie gehonoreerd te krijgen. En dat voor een aandoening waarmee één op de drie Nederlanders te maken krijgt. We laten het echt met z'n allen gebeuren,” zegt Paauwe bezorgd.

Toekomstvisie

Dat steeds meer Nederlanders te maken zullen krijgen met een vorm van trombose noemt Paauwe sowieso zorgwekkend. “Door de vergrijzing zal de behoefte aan antistollingsbehandeling alleen maar toenemen. In die zin staat er nog veel te gebeuren. Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft de afgelopen jaren al een bijzondere aandacht getoond voor orale antistollingsbehandeling. Er is kritisch gekeken naar het functioneren van trombosediensten, en de introductie van de nieuwe orale anticoagulantia, de NOAC's, heeft ook de volle aandacht.”



Paauwe sluit zich overigens niet direct aan bij de verwachting van het ministerie dat het aantal patiënten van de trombosedienst spoedig zal dalen. “Ik durf dat serieus te betwijfelen. Kijk, we hebben er steeds zó op gehamerd dat antistollingstabletten geen snoepjes zijn, dat ik denk dat patiënten niet zomaar voor de NOAC’s kiezen. Ze zijn zich terdege bewust van de risico’s van zowel de oude als nieuwe middelen en zullen misschien eerder uit een soort veiligheidsgevoel nog een tijdje bij de oude blijven. De NOAC’s zijn wat dat betreft ook nog kwetsbaar; zo hebben ze momenteel nog geen antidotum. Ik verwacht echter dat zo’n antidotum er over niet al te lange tijd wel is en dan is het alleen maar fijn dat de NOAC’s het arsenaal aan behandelmethoden voor patiënten vergroten.”

In de tussentijd zal de FNT druk zijn met een aantal belangrijke zaken. Paauwe: “De Inspectie voor de Gezondheidszorg heeft enige tijd geleden de verbetering van de ketenzorg rond orale antistollingsbehandeling bij ons neergelegd. Het is goed dat dit is gebeurd en we zijn als FNT dan ook erg druk bezig met de uitwerking hiervan. Daarvoor is het wel nodig dat de FNT-leden het domeindenken verlaten; willen we stappen kunnen maken dan zullen we wel móeten samenwerken. Op die manier kunnen we bijvoorbeeld ook serieus bekijken of we naar minder, maar grotere trombosediensten toe moeten en hoe we de diensten zouden kunnen omvormen naar trombose-expertise-centra. Het ministerie vindt dat de klok op dit gebied op twee over twaalf staat, maar wat mij betreft staat die zelfs op vijf voor half een. De laatste tijd is het FNT-bestuur en het bureau dan ook erg hard bezig geweest om toekomst-scenario’s en strategieën te ontwikkelen. Hoewel het ministerie het soms niet snel genoeg lijkt te gaan, kunnen we als FNT echt aantonen dat we hier serieus mee bezig zijn.”

En nu?

Terugkijkend op 33 jaar FNT concludeert Paauwe dat het een zware baan was, die haar echter veel genoeg en voldoening heeft gegeven. “Zonder de ondersteuning van de medewerkers van het bureau, zoals nu Fanny Versluijs en Ada de Bruijn mij die geven, zou het echter onmogelijk zijn om alles voor elkaar te krijgen. Je moet je voorstellen: toen ik directeur werd van zowel de FNT als de Trombosestichting was mijn dochter Madelon nog klein. Je hebt dan echt mensen nodig die bepaalde werkzaamheden voor je kunnen opvangen, anders red je het niet. Gelukkig is er altijd wel een vast en klein team om mij heen geweest waarmee ik bergen werk hebben kunnen verzetten. Ook de samenwerking met het bestuur van de FNT vond ik altijd erg prettig. Wat dat betreft prijs ik mijzelf echt gelukkig.”

Wie denkt dat de energieke Paauwe nu als fulltime ‘pensio-nada’ door het leven gaat, heeft het mis. “Hoewel ik de FNT helemaal verlaat, wordt mijn functie als directeur van de Trombosestichting per 1 juni aanstaande uitgebreid van dertig procent naar vijftig procent. Ik verheug me daar bijzonder op. We gaan alles op alles zetten om meer geld beschikbaar te laten komen voor het wetenschappelijk onderzoek naar trombose, want dat is hard nodig.

Het werven van fondsen via evenementen is één van de zaken die daarom de komende tijd mijn volle aandacht heeft, net als de werving via het bedrijfsleven. Gelukkig staan we daarin niet alleen, en mogen we bijvoorbeeld gebruikmaken van het netwerk van de Nederlandse Vereniging voor Trombose en Hemostase. Hopelijk hebben al deze inspanningen een goed resultaat en is de Trombosestichting in 2015, als ik echt volledig met pensioen ga, een fonds van aanzienlijke omvang. Ik ga ervoor!”

Foto's: Leo de Jong Fotografie

Jordanprijs voor Odette Paauwe-Insinger

Een tomeloze energie, gedreven tot op het bot, streng maar tegelijkertijd ook een gouden hart; zomaar wat typering die vaak te horen waren tijdens de receptie ter gelegenheid van het afscheid van Odette Paauwe-Insinger als directeur van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Op donderdag 14 maart jl. kwamen ruim 170 relaties uit de wereld van de trombosezorg bijeen om samen met Paauwe haar prepensionering te ‘vieren’. FNT-bestuursvoorzitter prof.dr. Hugo ten Cate en beleidsmedewerker Ada de Bruijn-Wentink openden de feestelijke receptie in restaurant Het Bergpaviljoen met twee hartverwarmende speeches, waarin ze de vele werkzaamheden van Paauwe voor de FNT bespraken, maar ook op humoristische wijze de duidelijke karaktertrekken van de scheidend FNT-directeur belichtten. De Bruijn en FNT-office-manager Fanny Versluijs hadden zonder dat Paauwe het wist (en dat is op zich al een kunst, red.) een speciale editie van Tromnibus gemaakt, waarin vele (oud)-bestuursleden en medewerkers een persoonlijke brief aan Paauwe hadden geschreven waarin zij terugkeken op de afgelopen 33 jaar. Deze Tromnibus was geheel gesponsord door drukkerij Samplonius, waarmee Paauwe en de FNT al vele jaren een goed contact onderhouden. Elke aanwezige mocht aan het eind van de receptie een exemplaar van deze speciale Tromnibus-uitgave meenemen. Tot grote verrassing van Paauwe kondigde Ten Cate in zijn slotwoord aan dat het bestuur van de FNT had besloten de prestigieuze Jordanprijs uit te reiken aan Paauwe. Deze prijs wordt uitgereikt aan diegenen die zich buitengewoon verdienstelijk hebben gemaakt voor de Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Sinds 1981 is de prijs slechts elf keer uitgereikt. Eerder viel Han Roos, Fredi Loeliger, Joop Meilof, Anke Rot, Tineke Gerrits, Conny van Dijk, Henk Schippers, Jeanne Stibbe, Anke van Geest en Ton van den Besselaar deze eer te beurt. Paauwe was zichtbaar ontroerd en dankte aan het slot van de receptie alle aanwezigen voor hun aanwezigheid en de fijne samenwerking die zij met hen had ervaren. Daarna sprak zij een speciaal dankwoord uit aan Conny van Dijk-Wierda, Tineke Gerrits-Drabbe, Guus Sturk en Frits Schuurman en het bestuur van de FNT, dat besloten had haar de Jordanprijs uit te reiken. Met recht een kroon op haar werk!

Landelijke Standaard Ketenzorg Antistolling een feit

Ada de Bruijn
Beleidsmedewerker FNT



6 In Tromnibus 1, 2012 berichtte ik u in het artikel 'Op weg naar een standaard trombosezorg' over de ontwikkelingen en activiteiten die vanuit de Stuurgroep Keten Antistollingsbehandeling worden ondernomen ter verbetering van de patiëntveiligheid. Begin 2012 waren we nog 'op weg' naar een standaard en op 13 december 2012 vond de bestuurlijke ondertekening plaats op het ministerie van VWS van de definitieve standaard; de LSKA. LSKA staat voor Landelijke Standaard Ketenzorg Antistolling.

De standaard beoogt heldere communicatie over anti-stollingsbeleid tussen de verschillende behandelaars te bevorderen. De antistollingsbehandeling is complex en de patiënten en hun dossiers zijn heel divers. Dat vereist nauwkeurige afstemming tussen ketenpartners. Iedere interventie - aanpassing indicatie, ingreep, leefomstandigheden, medicatiewijziging - die van invloed is op deze behandeling moet worden gecommuniceerd met de overige behandelaars van de patiënt, maar ten minste met de trombosediensten die de behandelingen met vitamine K-antagonisten coördineren.

Ongeveer gelijktijdig met de bestuurlijke ondertekening van de LSKA, die nadrukkelijk bedoeld was voor de vitamine K-antagonisten, kwam de formele vergoeding voor de Nieuwe Orale Anticoagulantia (NOAC's) tot stand.

Voor een veilige introductie van deze nieuwe medicijnen op de Nederlandse markt is door een werkgroep NOAC's van de wetenschappelijke verenigingen en Orde van Medisch Specialisten, een leidraad opgesteld; Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen. In de werkgroep waren de NVVC, NIV, NVN, NOV, VAL/NVVC, NVZA en KNMP vertegenwoordigd en later is in een separate bijeenkomst deze leidraad nog besproken met de NHG.

In de praktijk is gebleken dat het bestaan van deze twee documenten naast elkaar niet praktisch is. Om die reden wordt nu hard gewerkt aan een ineenvlechting van beide documenten. We houden u hierover uiteraard op de hoogte.



Voor de FNT tekende dr. F.J.M. Van der Meer de LSKA.



Hierbij tekenen onderstaande partijen voor de bestuurlijke bekrachtiging van de Landelijke Standaard Keten Antistolling (LSKA) en geven daarmee aan de implementatie van deze standaard te zullen ondersteunen en te stimuleren.

Den Haag, 13 december 2012

Namens de Federatie Nederlandse Trombosediensten,


Dr. F.J.M. van der Meer


Namens De Hart & Vaat Groep,


Mw. M. Weerts

Namens de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie,


Dr. R.P. Dessing

Namens het Nederlands Huisartsen Genootschap,


drs. JAM van Balen

Namens de Nederlandse Internisten Vereniging,


Dr. F.H. Bosch

Namens de Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde,


Mw. N.M. Kroezen

Namens de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie,


Mw. A.W.M.M. Koopman-van Gemert

Namens de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde,


Dr. B. Straver

Namens de Nederlandse Vereniging voor Neurologie,


Prof. dr. B.M.J. Uitdehaag

Namens de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie,


Dr. V.A.W.M. Umans

Namens de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde,


Prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar

Namens de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers,


Mw E. Helfrich

Namens Verenso,


Dhr. Drs. M.W.F van Leen

Namens het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,


drs. L.A.M. van Halder

Diëtisten melden drinkvoeding met vitamine K aan de trombosediens

Annemieke Horikx, apotheker
Commissie interacterende medicatie cumarines

Veel geneesmiddelen kunnen de werking van cumarine-derivaten versterken of verminderen. Dit kan leiden tot een hogere of lagere INR en daarmee het risico op bloedingen of trombose verhogen. Als een patiënt, die een cumarinederivaat gebruikt, een geneesmiddel krijgt dat invloed heeft op de werking het cumarinederivaat, meldt de apotheek dat aan de trombosediens. Zo kan de trombosediens anticiperen op eventuele wijzigingen in de INR.

Niet alleen geneesmiddelen kunnen de werking van cumarinederivaten beïnvloeden. Ook voedingssupplementen met vitamine K kunnen de werking van cumarinederivaten beïnvloeden. Drinkvoeding is zo'n voedings supplement waarin vitamine K kan zitten.

Wisselwerking met cumarinederivaten

Patiënten die ondervoed zijn of ondervoed dreigen te worden, kunnen drinkvoeding krijgen als aanvulling of als vervanging op hun gewone eten. Ondervoede patiënten hebben vaak ook een tekort aan vitamine K. Daarom bevat drinkvoeding vaak vitamine K. Drinkvoeding verhoogt de vitamine K-status in het lichaam. Hierdoor kan de werking van het cumarinederivaat worden verminderd en daardoor de INR worden verlaagd.

8

Om deze reden is het belangrijk dat de trombosediens op de hoogte wordt gesteld als een patiënt start met drinkvoeding die vitamine K bevat. Gebruik van drinkvoeding die geen vitamine K bevat hoeft niet gemeld te worden aan de trombosediens.

Ook via een diëtist kan patiënt drinkvoeding krijgen

De apotheek informeert de trombosediens als een patiënt via de apotheek de drinkvoeding met vitamine K ontvangt. Echter niet alle drinkvoeding wordt geleverd via een apotheek. Er zijn ook bedrijven die rechtstreeks aan de patiënt thuis leveren, dus zonder tussenkomst van een apotheek. Dit gebeurt door een zogenaamd facilitair bedrijf. Hierdoor weet de apotheek niet dat een patiënt is gestart met drinkvoeding met vitamine K en kan daarom de trombosediens hiervan niet op de hoogte brengen.

De facilitaire bedrijven beschikken niet over het medicatiegebruik van de patiënten en kunnen daarom ook niet het gebruik van drinkvoeding melden aan de trombosediens. Het is wel belangrijk dat de trombosediens weet of een patiënt is gestart met drinkvoeding. Daarom is afgesproken dat de diëtist de start met drinkvoeding meldt aan de trombosediens als de drinkvoeding niet via een apotheek wordt geleverd.

Diëtisten melden zelf

Als het facilitair bedrijf de drinkvoeding levert, meldt de diëtist dit aan de trombosediens. Als de apotheek de drinkvoeding levert, meldt de apotheek dit aan de trombosediens. Voor diëtisten is een meldingsformulier beschikbaar. Op dit formulier vermeldt de diëtist om welke drinkvoeding het gaat. De diëtist zal alleen de start van de drinkvoeding melden. Bij een wijziging van de hoeveelheid te gebruiken drinkvoeding of bij staken hiervan, is de instructie aan de patiënt om dit zelf door te geven aan de trombosediens. Hier wordt dezelfde procedure gevolgd als bij wijzigingen of staken van interacterende geneesmiddelen.

Drinkvoeding voorgeschreven in het ziekenhuis

Als de patiënt in het ziekenhuis is opgenomen en daar start met drink- of sondevoeding, licht de diëtist de trombosediens niet automatisch in. Voor een goede afstemming is het daarom noodzakelijk dat in het ziekenhuis artsen, ziekenhuisapothekers en diëtisten afspraken maken over de controle van patiënten die cumarinederivaten en drinkvoeding krijgen. Bij ontslag uit het ziekenhuis moet de trombosediens worden geïnformeerd. Als de apotheek levert, zal de apotheek dit melden aan de trombosediens. Als een facilitair bedrijf de voeding gaat leveren, dan is de diëtist er verantwoordelijk voor dat de trombosediens op de hoogte wordt gebracht van het gebruik van drinkvoeding

Hieronder zijn voorbeelden van drinkvoedingen opgenomen. Deze lijst is niet compleet. Let op dat bepaalde varianten van een merk GEEN vitamine K hoeven te bevatten.

- Cenaman
- Ensure
- Forticare
- Fresubin
- Isosource
- Nutridrink
- Nutrilon
- Nutrison
- Oral-Impact
- Paediasure
- Pro-vitt
- Resource
- Respifor



Genetische risicoscore verbetert de predictie van het risico op veneuze trombose

Hugoline de Haan

Afdeling Klinische Epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Nederland

Samenvatting

Het risico op het ontwikkelen van een eerste episode van veneuze trombose kan in de individuele patiënt nog niet goed voorspeld worden. Ons doel was daarom om te onderzoeken of trombose-geassocieerde polymorfismen* het voorspellen van veneuze trombose kan verbeteren.

* Een polymorfisme is een verandering van de nucleotidencode in het DNA. Deze verandering komt dusdanig vaak voor (in minstens 1% van de algehele bevolking) dat er van een DNA variant en niet van een mutatie gesproken wordt. Een polymorfisme kan zich binnen een gen bevinden waardoor mogelijk de functie van het gen verstoord wordt. Daarnaast kan een polymorfisme zich ook buiten een gen bevinden (bijvoorbeeld in de promotor regio) en zodoende de transcriptie van het gen beïnvloeden.

We berekenden een genetische risicoscore door het aantal risico-allelen per persoon te tellen bij de deelnemers van een groot patiënt-controle onderzoek (2712 patiënten met veneuze trombose en 4634 controles). Een genetische risicoscore op basis van vijf polymorfismen had dezelfde voorspellende waarde als een genetische risicoscore op basis van 31 polymorfismen ('area under receiver operating characteristic (ROC) curve' (AUC) = 0,69; 95% BI 0,67-0,70 versus AUC = 0,71; 95% BI 0,69-0,72). Het samenvoegen van de genetische risicoscore met een niet-genetische risicoscore verhoogde de voorspellende waarde significant tot een AUC van 0,82 (95% BI 0,81-0,83), wat kenmerkend is voor goede diagnostische nauwkeurigheid. In de kliniek kan een genetische risicoscore in combinatie met een risicoscore op basis van omgevingsfactoren mogelijk bijdragen aan risicostratificatie binnen risicogroepen voor veneuze trombose.

Introductie

Veneuze trombose is een multifactoriële aandoening die wordt veroorzaakt door een combinatie van genetische en omgevingsfactoren. Genetische factoren verklaren ongeveer 60% van het risico op veneuze trombose zoals gebleken in familie- en tweelingstudies.^{1,2} Door de jaren heen zijn vele mutaties, voornamelijk polymorfismen, ontdekt die het risico op veneuze trombose verhogen.³ Het effect van de meeste polymorfismen is gering, waardoor ook hun voorspellende waarde beperkt is. Echter, mogelijk kan de combinatie van polymorfismen wel bijdragen aan

het voorspellen van veneuze trombose. Het accuraat voorspellen van veneuze trombose zou, in het bijzonder, klinisch relevant zijn voor mensen die zijn blootgesteld aan bekende, niet-genetische risicofactoren voor veneuze trombose, zoals kankerpatiënten en mensen die voor langere tijd geïmmobiliseerd zijn. In dit artikel worden de resultaten van een onderzoek naar de voorspellende waarde van trombose-geassocieerde polymorfismen in de algehele populatie en risicogroepen besproken.

Methoden

Studie populatie en risicogroepen

Voor dit onderzoek werd gebruik gemaakt van de 'Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis study' (MEGA). MEGA is een populatie-gebaseerd onderzoek bij achtereenvolgende patiënten met veneuze trombose en gezonde controles. De opzet en uitvoering van MEGA is eerder al uitvoerig beschreven.⁴ Voor deze analyse hebben we gebruik gemaakt van 2712 patiënten met een eerste trombose in het been of de arm (met of zonder een longembolie) en 4634 controles. Om de klinische toepasbaarheid van de risicoscores nader te onderzoeken, hebben we ook het onderscheidend vermogen van de verschillende risicoscores onderzocht bij mensen die recent waren blootgesteld aan één (of meerdere) van de volgende risicofactoren: operatie, gips, ziekenhuisopname, anticonceptiegebruik, hormoonvervangende therapie, zwangerschap (of postpartum), leeftijd boven de 50 jaar, reizen langer dan vier uur, positieve familiegeschiedenis en kanker.

Genetische risicoscore

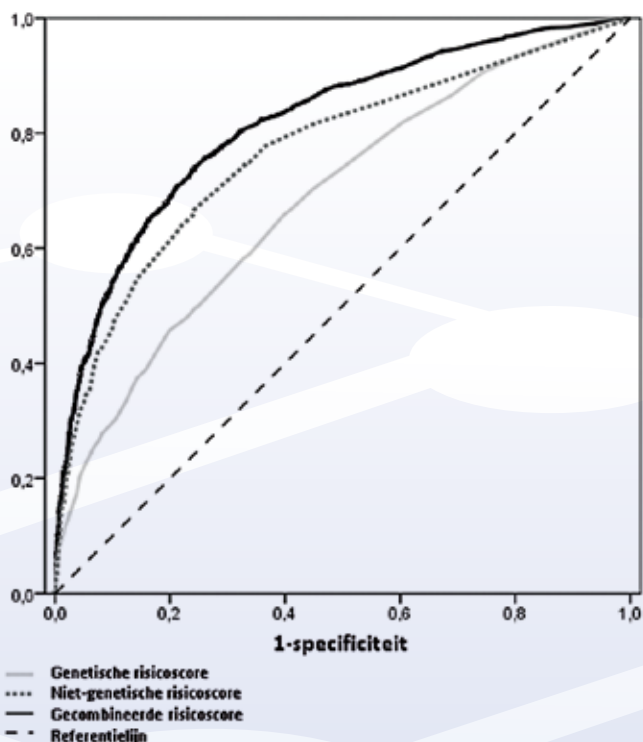
Op basis van de literatuur werden 40 polymorfismen geselecteerd die geassocieerd zijn met veneuze trombose.⁵⁻⁹ Deze polymorfismen hebben we bestudeerd op 'linkage disequilibrium', dat wil zeggen koppeling van twee of meer polymorfismen door fysieke nabijheid op het genoom waardoor ze samen overerven, en gecorrigeerd indien meerdere polymorfismen op hetzelfde gen lagen. In totaal werden negen polymorfismen uitgesloten omdat ze verklaard konden worden door andere polymorfismen. De overige 31 polymorfismen werden gebruikt voor de genetische risicoscore.

Eerst hebben we een simpele genetische risicoscore gemaakt door het aantal risico-allelen per persoon te tellen. Aangezien sommige polymorfismen een sterkere associatie met veneuze trombose hebben dan andere polymorfismen, hebben we ook een gewogen genetische risicoscore

gemaakt waarbij we de logaritme van de gemiddelde effectmaat in de literatuur als gewicht hebben gebruikt. Ter bevordering van de klinische toepasbaarheid van de genetische risicoscore hebben we ook een genetische risicoscore gemaakt met minder polymorfismen. Om te bepalen welke polymorfismen in de risicoscore kwamen, hebben we de polymorfismen één-voor-één toegevoegd, op volgorde van effect grootte, en gekeken of er een beter onderscheid kon gemaakt worden tussen patiënten met veneuze trombose en controles.

Niet-genetische en gecombineerde risicoscore

Aangezien veneuze trombose een multifactoriële ziekte is, waarbij omgevingsfactoren ook een grote rol spelen, hebben we ook een risicoscore geformuleerd op basis van de volgende risicofactoren: recente beenblessure, ondergaan van operatie, zwangerschap (inclusief postpartum periode), immobilisatie (dat wil zeggen been in het gips, een ziekenhuisopname of bedlegerigheid thuis), lange reis (langer dan vier uur), gebruik van anticonceptie of hormoontherapie, obesitas, kanker en veneuze trombose in de familiegeschiedenis. Aangezien sommige risicofactoren een sterker effect op veneuze trombose hebben, werden de risicofactoren gewogen door middel van de logaritme van de betreffende effectmaat in MEGA. Voor de uiteindelijke score werden de gewogen risicofactoren geteld per persoon. Daarnaast hebben we ook een gecombineerde risicoscore gemaakt met daarin zowel de genetische als de niet-genetische risicoscore met behulp van een logistisch regressiemodel.



Figuur 1. ROC (AUC) curven van de genetische risicoscore (bestaande uit vijf polymorfismen; lichtgrijze lijn), de niet-genetische risicoscore (grijs gestippelde lijn) en de gecombineerde score (zwarte lijn). De gestreepte lijn geeft de referentie lijn weer, waarbij er geen onderscheid gemaakt kan worden tussen patiënten en controles (AUC = 0,5).

Statistiek

Om te kijken hoe goed de risicoscores patiënten met veneuze trombose kunnen onderscheiden van controles, hebben we de 'area under the receiver-operating characteristic (ROC) curve (AUC)' berekend. Hierbij wordt gekeken naar de sensitiviteit en de a-specificiteit van de risicoscores. De AUC van de ROC (zie figuur 1) kan variëren tussen 0,5 (geen onderscheid tussen patiënten en controles) en 1,0 (perfect onderscheid tussen patiënten en controles). Odds ratio's (OR) en 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI) zijn berekend met behulp van logistische regressies. Voor alle analyses is er gebruik gemaakt van SPSS versie 17.0.2 voor Windows.

Resultaten

Genetische risicoscore

Allereerst hebben we gekeken hoeveel polymorfismen in de genetische risicoscore moesten worden gestopt om op de beste wijze patiënten van controles te kunnen onderscheiden. Een genetische risicoscore op basis van vijf polymorfismen had dezelfde voorspellende waarde als een genetische risicoscore op basis van 31 polymorfismen (AUC = 0,69; 95% BI 0,67-0,70 versus AUC = 0,71; 95% BI 0,69-0,72).

Dit betekent dat een toevallig gekozen patiënt in 69% van de gevallen een hogere risicoscore zal hebben dan een toevallig gekozen controlepersoon. De vijf polymorfismen in de risicoscore waren: Factor V Leiden (rs6025), protrombine polymorfisme (FII 20210, rs1799963), polymorfisme in ABO (bepalend voor bloedgroep O, rs8176719), polymorfisme in het gen voor fibrinogeen gamma (FGG 10034 C>T, rs2066865) en een polymorfisme in Factor XI (rs2036914). Het aantal risico-allelen per persoon varieerde tussen 0 (OR = 0,37; 95% BI 0,26-0,53) en 8 (OR = 7,48; 95% BI 4,49-12,46), met twee risico-allelen als mediaan in de controles (figuur 2). De relatieve toename in risico per risico-allel was 1,61 (95% BI 1,54-1,68), wat overeenkomt met 100-voudig verschil in risico tussen het laagste en hoogste aantal risico-allelen. We vonden geen verschil in het onderscheidend vermogen van de genetische score tussen mannen en vrouwen. Wel vonden we dat er een beter onderscheid gemaakt kon worden tussen patiënten met veneuze trombose in het been (met of zonder longembolie) en controles dan tussen patiënten met veneuze trombose in de arm en controles. Dit laatste kan mogelijk verklaard worden doordat trombose in de arm vaak veroorzaakt wordt door een katheter. Om de klinische toepasbaarheid van de genetische risicoscore nader te bestuderen, hebben we ook gekeken in groepen personen die blootgesteld zijn aan bekende, niet-genetische risicofactoren. Met uitzondering van kankerpatiënten was de voorspellende waarde van de genetische score hetzelfde in deze hoge-risico groepen als in de gehele studiepopulatie.

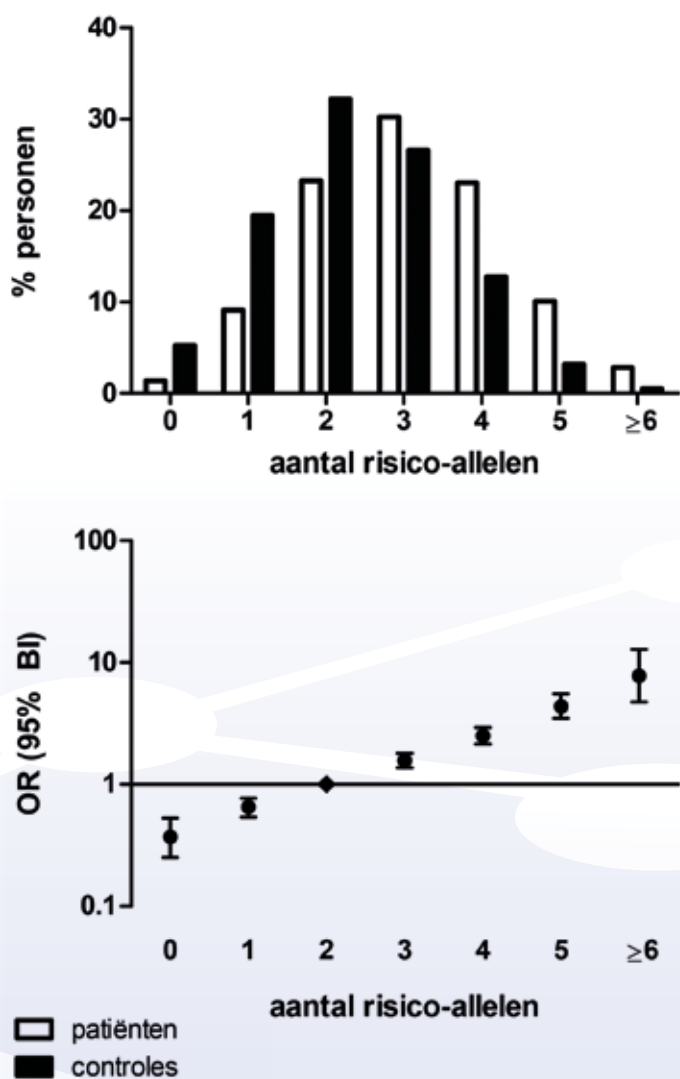
Niet-genetische en gecombineerde risicoscore

In de kliniek wordt meestal de familiegeschiedenis van de patiënt gebruikt om zijn of haar risico op veneuze trombose



te schatten. De voorspellende waarde van familiegeschiedenis bedroeg 0,58 (95% BI 0,57-0,60), wat significant lager is dan het onderscheidend vermogen van de genetische risicoscore. Deze observatie was hetzelfde voor alle subgroepen met personen met een verhoogd risico op veneuze trombose. Het onderscheidend vermogen van de niet-genetische risicoscore bedroeg 0,77 (95% BI 0,76-0,78; figuur 2). Samenvoegen van de genetische en niet-genetische risicoscore tot de gecombineerde risicoscore verhoogde het onderscheidend vermogen significant tot 0,82 (95% BI 0,81-0,83; $p < 0,0001$; figuur 1). In de risicogroepen zagen we eenzelfde trend; de AUC verbeterde significant na toevoegen van de genetische score aan de niet-genetische score bij vrouwen die anticonceptie gebruiken, personen met een positieve familiegeschiedenis en bij personen boven de 50 jaar.

Om de risicoscores te valideren hebben we het onderscheidend vermogen van de verschillende risicoscores ook getest in een andere studiepopulatie, namelijk de Leiden Thrombophilia studie (LETS).¹⁰ LETS is ook een populatie-gebaseerd patiënt-controle onderzoek, waarbij voor dit onderzoek gegevens van 443 achtereenvolgende patiënten met een eerste diep veneuze trombose in het been (met of zonder longembolie) en 453 controles werden gebruikt. Mensen met een verleden van kanker waren uitgesloten van deelname aan LETS en ook gegevens over een aantal andere niet-genetische risicofactoren ontbreken. Het onderscheidend vermogen van de genetische risicoscore bedroeg 0,67 (95% BI 0,64-0,71), wat nagenoeg hetzelfde is als in MEGA. De niet-genetische risicoscore kon in LETS een minder goed onderscheid maken tussen patiënten en controles (AUC = 0,71; 95% BI 0,68-0,74). Na het combineren van de genetische en niet-genetische risicoscore, verbeterde het onderscheidend vermogen tot 0,77 (95% BI 0,74-0,80).



Figuur 2. Verdeling van het aantal risico-allelen en het bijbehorende risico bij patiënten met veneuze trombose en controles. ORs (95% BI) voor veneuze trombose zijn berekend ten opzichte van de mediane score in de controle (score 2; bovenste panel). Personen met 6 of meer risico-allelen zijn samengevoegd vanwege het kleine aantal personen met dit aantal of meer risico-allelen (onderste panel).

Discussie

Om de voorspelbaarheid van het risico op veneuze trombose te verbeteren, en daarmee onnodig gebruik van anticoagulantia te voorkomen, hebben we een genetisch risicoscore geformuleerd op basis van trombose-geassocieerde polymorfismen. Uit de risicoscore bleek dat naarmate er meer risico-allelen aanwezig zijn, er een hoger risico op veneuze trombose is. Een genetische risicoscore op basis van vijf polymorfismen had dezelfde voorspellende waarde als een genetische risicoscore op basis van 31 polymorfismen. Deze voorspellende waarde was significant hoger dan de voorspellende waarde van familiegeschiedenis, wat op dit moment in de kliniek gebruikt wordt om het risico op veneuze trombose in te schatten. De niet-genetische risicoscore was een betere voorspeller dan de genetische risicoscore. Mogelijk is de voorspellende waarde van de niet-genetische risicoscore overschat aangezien we de effectmaten uit MEGA als gewichten gebruikten.

De genetische risicoscore dient nog verbeterd te worden. Gen-gen en gen-omgeving interacties hebben we niet meegenomen in de risicoscore, terwijl deze wel bestaan zoals de interactie tussen Factor V Leiden en de anticonceptiepil.¹¹ Daarnaast kan toevoegen van nieuwe polymorfismen de voorspellende waarde van de genetische risicoscore verder verbeteren. Simulatiestudies hebben aangetoond dat de hoogte van de voorspellende waarde van een genetische risicoscore bepaald wordt door het aantal polymorfismen in de score, de grootte van de effecten van de polymorfismen en de frequenties van de risico-allelen. Daarnaast is de erfelijkheid van de ziekte bepalend voor de maximaal haalbare hoogte van de voorspellende waarde. Gezien veneuze trombose een erfelijkheid van 60% kent, zou een voorspellende waarde van boven 0,90 behaald kunnen worden indien alle genetische risicofactoren voor trombose in de risicoscore zitten.^{12,13}



Het samenvoegen van de genetische en niet-genetische risicoscore gaf een voorspellende waarde van 0,82, wat een sterke verbetering is ten opzichte van een risicoscore op basis van familiegeschiedenis of alleen niet-genetische factoren. Hoewel de genetische risicoscore nog verbeterd kan worden, laat dit onderzoek zien dat genotypering mogelijk kan helpen bij het voorspellen van veneuze

trombose in de algemene bevolking dan wel in risicogroepen. De plaats van dit soort genotypering in de klinische praktijk dient nader te worden aangetoond.

Nawoord

De resultaten van dit onderzoek zijn in een andere vorm gepresenteerd in Blood.¹⁴

Referenties

1. Souto CS, Almasy L, Borrell M et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: The Gait study. *Am J Hum Genet* 2000; 67:1452-1459.
2. Larsen TB, Sorensen HT, Skytthe A et al. Major genetic susceptibility for venous thromboembolism in men: a study of Danish twins. *Epidemiology* 2003;14:328-332.
3. Bezemer ID, Rosendaal FR. Predictive genetic variants for venous thrombosis: what's new? *Semin Hematol* 2007;44:85-92.
4. Van Stralen KJ, Rosendaal FR, Doggen CJM. Minor injuries as a risk factor for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2008; 168:21-26.
5. Smith NL, Hindorff LA, Heckbert SR et al. Association of genetic variations with nonfatal venous thrombosis in postmenopausal women. *JAMA* 2007;297:489-498.
6. Smith NL, Rice KM, Bovill EG et al. Genetic variation associated with plasma von Willebrand factor levels and the risk of incident venous thrombosis. *Blood* 2011;117:6007-6011.
7. Bezemer ID, Bare LA, Doggen CJM et al. Gene variants associated with deep vein thrombosis. *JAMA* 2008;299:1306-1314.
8. Li Y, Bezemer ID, Rowland CM et al. Genetic variants associated with deep vein thrombosis: the F11 locus. *J Thromb Haemost* 2009;7:1802-1808.
9. Morange PE, Bezemer ID, Saut N et al. A follow-up study of a genome-wide association scan identifies a susceptibility locus for venous thrombosis on chromosome 6p24.1. *Am J Hum Genet* 2010;86:592-595.
10. Koster T, Rosendaal FR, De Ronde H et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993;342:1503-1506.
11. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-1457.
12. Janssens AC, Aulchenko YS, Elefante S et al. Predictive testing for complex diseases using multiple genes: fact or fiction? *Genet Med* 2006;8:395-400.
13. Janssens AC, Moonesinghe R, Yang Q et al. The impact of genotype frequencies on the clinical validity of genomic profiling for predicting common chronic diseases. *Genet Med* 2007;528-535.
14. De Haan, HG, Bezemer ID, Doggen CJM et al. Multiple SNP testing improves risk prediction of first venous thrombosis. *Blood* 2012;120:656-663.

12

Variatie van INR bij zelfmeetpatiënten Voorstel en oproep voor onderzoek

Ton van den Besselaar

RELAC laboratorium, Afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum

Inleiding

Veel patiënten, die langdurig vitamine K-antagonisten (VKA) gebruiken, bepalen zelf hun INR met behulp van zelfmeetapparatuur zoals de CoaguChek XS. Voorgaande studies hebben aangetoond dat de therapeutische kwaliteit van zelfmetende patiënten tenminste even hoog is als die met laboratoriumcontrole.¹ Naast therapeutische kwaliteitscontrole is analytische kwaliteitscontrole van belang. Analytische precisie en juistheid van de bepalingen door de patiënten met zelfmeetapparatuur dienen aan dezelfde minimale eisen te voldoen als die van bepalingen door het laboratorium.

Precisie van bepalingen met zelfmeetapparatuur kan op verschillende manieren worden vastgesteld. De eerste manier is bij iedere patiënt twee bepalingen uit vingerprik-

bloed of uit veneus bloed direct na elkaar uit te voeren. Men spreekt dan over herhaalbaarheid, ter onderscheiding van reproduceerbaarheid die met een bepaald controlemonster op verschillende dagen wordt bepaald. Bij zelfmeetapparatuur is de herhaalbaarheid het meest van belang omdat deze betrekking heeft op verse bloedmonsters. Controlemonsters voor PT/INR zelfmeetapparatuur zijn kunstmatige monsters die vóór gebruik gecalificeerd moeten worden en misschien andere resultaten geven dan natief bloed. De herhaalbaarheid van de CoaguChek XS is berekend uit duplo-waarnemingen door patiënten zelf uitgevoerd.² In een andere studie werd de herhaalbaarheid van de CoaguChek XS berekend uit duplo-waarnemingen bij patiënten uitgevoerd door professionals.³ De herhaalbaarheid is in deze gevallen een combinatie van pre-



analytische variabelen en de zuiver analytische variabelen van het meetsysteem. In het algemeen is de herhaalbaarheid van de CoaguChek XS met veneus bloed beter dan de herhaalbaarheid met capillair bloed.³ Dit zou verklaard kunnen worden door grotere variatie in de pre-analytische fase bij het verkrijgen van capillair bloed.

Wat zijn nu de minimale eisen waaraan precisie en juistheid van de bepaling moeten voldoen? Deze eisen zijn afgeleid van de biologische variatie binnen en tussen individuen.⁴ Als de variatie binnen een individu relatief groot is, heeft het weinig zin om een uiterst precieze bepaling uit te voeren. Een minder precieze bepaling zou dan ook goed kunnen voldoen. Er is algemene consensus dat de eisen die aan de analytische precisie van een meetsysteem worden gesteld, bij voorkeur worden afgeleid van de biologische intra-individuele variatie.⁴

In voorgaande studies van de intra-individuele variatie van de INR is gebleken dat deze afhangt van het gebruikte middel (acenocoumarol of fenprocoumon) en van het gebruikte protrombinetijdsysteem.^{5,6} Men kan zich afvragen of de intra-individuele of binnen-patiënt variatie (BPV) van de INR bij zelfmetende patiënten op hetzelfde niveau ligt als bij patiënten die laboratoriumcontrole ondergaan. Hoe dan ook, het is van belang de BPV bij zelfmeting te kennen en aan de hand daarvan de minimale eisen voor de precisie te kunnen vastleggen.

Vraagstelling

Hoe groot is de gemiddelde intra-individuele variatie (BPV) van de INR bij zelfmeting door stabiel ingestelde patiënten, bijzonderlijk bij acenocoumarol en fenprocoumon gebruikers?

Hieronder wordt een onderzoek voorgesteld met het doel een antwoord op bovengenoemde vraag te geven.

Plan van aanpak

1. De studie betreft een retrospectieve evaluatie van de INR uitslagen van zelfmetende patiënten. Alleen patiënten met stabiele antistolling zonder dosisverandering zullen worden geïncludeerd.
2. De voorgestelde studie is een multi-center studie door Nederlandse trombosediensten. Iedere Nederlandse trombosedienst met zelfmetende patiënten kan deelnemen. Een medewerker van de trombosedienst selecteert patiënten die aan de inclusiecriteria voldoen en maakt per patiënt een lijst van opvolgende INR uitslagen.

3. De inclusiecriteria zijn: (a) een behandelperiode van 6 maanden of langer; (b) gedurende zes opvolgende INR bepalingen geen VKA dosisverandering; (c) het interval tussen opvolgende INR bepalingen was 2 weken of langer; (d) geen veranderingen in omstandigheden die de INR kunnen beïnvloeden zoals intercurrente ziekten, invasieve procedures, starten of stoppen van geneesmiddelen die interacteren met acenocoumarol of fenprocoumon.
4. Het aantal te includeren patiënten per deelnemende trombosedienst is beperkt tot bijvoorbeeld 10 om de werklast per dienst aanvaardbaar te houden.
5. De inclusie van patiënten dient te gebeuren op basis van de alfabetische volgorde van de familienamen. Op deze wijze wordt selectie-bias op basis van andere biologische kenmerken (leeftijd, indicatie voor antistollingsbehandeling, etc.) vermeden.
6. De gegevens van de deelnemende trombosediensten worden centraal geanalyseerd.

Indien alle trombosediensten deelnemen, zal een ruime representatieve steekproef van de bedoelde patiëntenpopulatie worden verkregen. Het voornemen is om alle Nederlandse trombosediensten in de komende maanden te benaderen met het verzoek aan de studie deel te nemen.

Referenties

1. Gadisseur AP, Breukink-Engbers WG, van der Meer FJ, van den Besselaar AM, Sturk A, Rosendaal FR. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2639-46.
2. Braun S, Watzke H, Hasenkam JM, Schwab M, Wolf T, Dovifat C, Völler H. Performance evaluation of the new CoaguChek XS system compared with the established CoaguChek system by patients experienced in INR-self management. *Thromb Haemost* 2007; 97:310-4.
3. Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N, Dikkeschei LD, Cervero A, Perez PL, van den Besselaar AM. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. *Thromb Res* 2008; 123:381-9.
4. Fraser CG. Optimal analytical performance for point of care testing. *Clin Chim Acta* 2001; 307:37-43.
5. Van Geest-Daalderop JH, Péquériau NC, van den Besselaar AM. Variability of INR in patients on long-term treatment with phenprocoumon and acenocoumarol and implications for analytical quality requirements. *Thromb Haemost* 2009; 102:588-92.
6. Van Geest-Daalderop JH, Kraaijenhagen RJ, van der Meer FJ, van den Besselaar AM. Intraindividual variation of the international normalized ratio in patients monitored with a recombinant human thromboplastin. *Thromb Haemost* 2010; 8:1641-2.

De subsidieronde 2012 van de Trombosestichting Nederland

Prof.dr. Jan Rosing, Maastricht
Voorzitter Wetenschappelijke Adviesraad

Een van de doelstellingen van de Trombosestichting Nederland (TSN) is het bevorderen van (medisch) wetenschappelijk onderzoek op het gebied van trombose en hemostase. Dat doet zij door ieder jaar subsidies te verlenen aan onderzoekers in dit onderzoeksgebied. Aangezien de TSN geen overheidssubsidie ontvangt, is zij wat betreft de financiële middelen die ingezet worden voor de ondersteuning van wetenschappelijk onderzoek afhankelijk van donateurs en giften van particulieren en particuliere instellingen.

In het kader van de aan het begin van dit jaar georganiseerde subsidieronde werden 28 aanvragen ontvangen die voldeden aan de subsidiecriteria van de TSN dat wil zeggen onderzoeken gerelateerd aan de preventie en bestrijding van hemostase-afwijkingen (bloedingen en trombose). In eerste ronde werden de subsidieaanvragen inhoudelijk en cijfermatig beoordeeld door twee externe referenten. Vervolgens is de aanvraag voorzien van het oordeel van de externe referenten en een eventuele reactie van de aanvrager daarop voorgelegd aan de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van de TSN.

De WAR heeft tijdens haar vergadering medio mei 2012 in Utrecht de subsidieaanvragen en de beoordeling van de externe referenten uitvoerig besproken en vervolgens een prioriteitsadvies voor subsidiëring voorgelegd aan het bestuur van de TSN.

Op basis van het advies van de WAR en de beschikbare financiële middelen heeft het bestuur van de TSN besloten dit jaar 3 onderzoeksprojecten te subsidiëren te weten:

1. 'A mouse model for the antiphospholipid syndrome' ingediend door prof.dr. Ph.G. de Groot, Universitair Medisch Centrum, Universiteit Utrecht. De aanvraag betreft financiering (€ 242.371,-) voor een promovendus plus materiële kosten, duur 4 jaar (gehonoreerd met een bedrag van € 175.429,-).
2. 'Klinische beslisregel en D-dimeer concentratie bij patiënten met verdenking op cerebrale veneuze sinus-trombose' ingediend door drs. J. Coutinho, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam. De aanvraag betreft gedeeltelijke financiering (€ 50.302,-) voor een onderzoeksverpleegkundige plus materiële kosten, duur 2 jaar (gehonoreerd met € 50.302,-).
3. 'Assessing cleavage in von Willebrand factor: a new diagnostic tool for bleeding and thrombosis?' ingediend door prof.dr. J.C.M. Meijers, Academisch Medisch Centrum Universiteit van Amsterdam. De aanvraag

betreft financiering (€ 68.119,-) voor een laboratoriummedewerker plus materiële kosten, duur 1 jaar (gehonoreerd met € 68.119,-).

Een muismodel voor het antifosfolipidesyndroom

Patiënten met antifosfolipidesyndroom (APS) hebben een verhoogd risico op veneuze trombose, wat geassocieerd is met circulerende antifosfolipide auto-antilichamen. Algemeen wordt aangenomen dat met name auto-antilichamen gericht tegen β 2-glycoproteïne I (β 2-GPI) verantwoordelijk zijn voor het verhoogde tromboserisico. De onderzoeksgroep van prof. dr. de Groot heeft eerder laten zien dat β 2-GPI een eiwit is dat verschillende vormen kan aannemen waarvan de zogenaamde gesloten circulaire en de open vorm van belang zijn voor het met antifosfolipide antilichamen geassocieerde tromboserisico. Het vrij in plasma circulerende molecuul β 2-GPI is een in gesloten circulaire vorm waarin het zogenaamde domein I van het eiwit een interactie is aangegaan met domein V. Binding van β 2-GPI domein V aan negatief geladen (fosfolipide) oppervlakken verbreekt deze interactie en resulteert in de expositie van een eerder binnen domein I gemaskeerd epitoom waartegen vervolgens pathogene auto-antilichamen worden geproduceerd. Dit model werd bevestigd in experimenten waarin werd aangetoond dat injectie van domein I van muis β 2-GPI in muizen resulteerde in de vorming van auto-antilichamen tegen β 2-GPI. Dit ging samen met een verhoging van de hoeveelheid thrombine-antithrombine-complexen in de circulatie, wat indicatief is voor een protrombotische toestand.

De vorming van antifosfolipide antilichamen is naar alle waarschijnlijkheid geassocieerd met ontstekingsproblemen. Prof.dr. de Groot en medewerkers hebben laten zien dat verschillende eiwitten van *S. pyogenes* binden aan β 2-GPI, maar dat alleen de binding van zogenaamde proteïne H leidt tot de open vorm van β 2-GPI. Verder toonden zij aan, dat in muizen die geïmmuniseerd worden met proteïne H, auto-antilichamen gevormd worden en dat in een trombose-model een verkorte occlusietijd wordt gemeten. Hiermee heeft de Utrechtse onderzoeksgroep als eerste een muismodel voor het antifosfolipidesyndroom ontwikkeld. Daarnaast hebben zij of zullen zij op korte termijn modellen ontwikkelen waarmee zij de synthese van β 2-GPI in de lever kunnen reduceren (specifieke anti-sense oligonucleotiden) of volledig blokkeren (β 2-GPI -/- knockout muizen) en verwachten zij binnen afzienbare tijd specifieke ELISA's opgezet te hebben waarmee zij de open en gesloten vormen van β 2-GPI onafhankelijk van elkaar in plasma kunnen kwantificeren.

Met dit panel nieuwe technieken hebben de onderzoekers als doel een aantal fundamentele vragen met betrekking tot de klinische relevantie van β 2-GPI en tegen β 2-GPI gerichte antilichamen te beantwoorden zoals:

1. zijn de auto-antilichamen die tijdens een ontsteking worden geproduceerd functioneel identiek aan de permanent aanwezige auto-antilichamen?
2. wat is de minimum hoeveelheid β 2-GPI antilichamen die nodig is voor het ontstaan van trombose?
3. is er een relatie tussen de titer van de antilichamen en het tromboserisico?
4. verdwijnen de antilichamen nadat de immunisering stopt?
5. kan het muismodel worden gebruikt voor het ontwikkelen van nieuwe behandelingsmethoden voor trombose geassocieerd met het antifosfolipidesyndroom?
6. kunnen fragmenten van domein I en domein V de binding van β 2-GPI aan antilichamen en fosfolipiden verhinderen en daarmee worden gebruikt in de behandeling van trombose?

Samengevat verwachten de onderzoekers nieuwe inzichten te verkrijgen in de fundamentele achtergronden van het met APS geassocieerd tromboserisico en een bijdrage te leveren aan de ontwikkeling van nieuwe methoden om het tromboserisico in APS-patiënten te verminderen.



Klinische beslisregel en D-dimeerconcentratie bij patiënten met verdenking op cerebrale veneuze sinustrombose

Cerebrale veneuze sinustrombose (CVT), kortweg sinus-trombose, is een zeldzame vorm van trombose waarvan de incidentie geschat wordt op 2-5 per miljoen persoonsjaren. Aangezien de klinische verschijnselen van een sinus-trombose zeer divers zijn, wordt een patiënt relatief vaak verdacht van het hebben van een sinustrombose. Echter, slechts in een beperkt aantal gevallen (10-15%) wordt deze diagnose bevestigd na aanvullende diagnostiek. Echter, de diagnostische methoden (MRI of een CT-venografie van de hersenen) om een CVT aan te tonen of uit te sluiten zijn kostbaar, tijdrovend en moeilijk in te passen in de acute fase.

In het geval van diepveneuze trombose van het been zijn een bepaling van de concentratie D-dimeren in het plasma van de patiënt en een klinische beslisregel zoals de Wells-criteria belangrijke hulpmiddelen in de diagnose. Over de waarde van de D-dimeer bepaling in de diagnose van CVT is weinig bekend en ook is er voor CVT geen klinische beslisregel gedefinieerd.

De aanvragers van deze subsidie willen het volgende onderzoeken:

1. wat de gevoeligheid (sensitiviteit) en de negatief voorspellende waarde van de D-dimeer bepaling is in een patiëntencohort die verdacht wordt op het hebben van sinustrombose;
2. welke klinische variabelen kunnen worden gebruikt voor de risicostratificatie van patiënten die worden verdacht op het hebben van sinustrombose.

Hiertoe zullen in een prospectief multicentercohortonderzoek 500 patiënten met de verdenking sinustrombose worden geïncludeerd. Naar verwachting betekent dat dat tussen de 50 en 75 patiënten daadwerkelijk een sinus-trombose zullen hebben. Alleen patiënten bij wie aanvullend radiologisch onderzoek (MRI of CT-venografie) is uitgevoerd, komen voor inclusie in aanmerking. Van iedere patiënt zal tijdens de inclusie (baseline) een bloedmonster afgenomen en wordt een casereport opgesteld met daarin gegevens over demografie, risicofactoren, medicatie, klinische verschijnselen en de radiologische bevindingen. In het bloedmonster zullen naast de D-dimeer bepaling nog een aantal andere stollingstesten worden verricht (PT, aPTT, fragment 1+2 en PAP).

Elke patiënt wordt na 6 maanden teruggezien en dan wordt bepaald wat de definitieve diagnose is. Vervolgens zal aan de hand van de baselinegegevens worden getracht, analoog aan de Wells-criteria bij DVT, een beslisregel op te stellen en zal door middel van statistische analyse de sensitiviteit, specificiteit, en de positief en negatief voorspellende waarde van de D-dimeerconcentratie in de diagnose van sinustrombose worden bepaald.

Uit dit onderzoek zal blijken of de D-dimeerbepaling in combinatie met een klinische beslisregel kan worden gebruikt om patiënten met een lage verdenking op sinus-

trombose uit te sluiten. Dit zou leiden tot zowel een besparing in de gezondheidszorg als een verminderde belasting van de patiënt.

Het bepalen van splitsing in von Willebrand factor: een nieuw hulpmiddel in de diagnose van bloeding en trombose?

Von Willebrand factor (vWF) is een hoogmoleculairgewicht glycoproteïne dat wordt gesynthetiseerd en opgeslagen in megakaryocyten en endotheelcellen. vWF speelt een belangrijke rol in de adhesie van bloedplaatjes aan de beschadigde vaatwand en in de daaropvolgende activatie en aggregatie van bloedplaatjes. vWF bestaat uit een serie multimeren met moleculaire massa's > 20.000 kDa die zijn opgebouwd uit 50-100 monomeren. Na activatie van de endotheelcellen worden de vWF-multimeren uitgescheiden en komen in de circulatie. Het zijn met name de multimeren van vWF met hoge molecuulgewichten (ultra-vWF, UL-vWF) die de plaatjesadhesie, -activatie en -aggregatie faciliteren. Echter bloed bevat een metalloprotease (ADAMTS13) dat UL-vWF splitst in kleinere fragmenten en vWF onwerkzaam maakt in de trombus-vorming.

vWF-deficiëntie en een tekort aan of een verhoogde afbraak van vWF-multimeren is geassocieerd met een bloedingsneiging terwijl een verminderde afbraak van vWF-multimeren bijvoorbeeld als gevolg van ADAMTS13-deficiëntie is geassocieerd met een protrombotische toestand die kan leiden tot thrombotische thrombocytopenische purpura (TTP).

Dikwijls wordt gesuggereerd dat er een direct verband bestaat tussen ADAMTS13-activiteit in het bloed en het TTP risico. Echter er zijn patiënten met TTP met normale ADAMTS13 spiegels en niet iedereen met ADAMTS13-deficiëntie heeft TTP. Dit betekent dat er mogelijk andere enzymen betrokken zijn bij de afbraak van de vWF-multimeren in het bloed. Prof. dr. Meijers en collega's stellen daarom voor dat het kwantificeren van de splitsing in het A2-domein van vWF beter inzicht zal geven in het trombose-risico dan het meten van de ADAMTS13-activiteit.

Met behulp van commercieel verkrijgbare antilichamen gericht tegen vWF hebben prof. dr. Meijers en medewerkers een enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) ontwikkeld waarmee zij de hoeveelheid in het A2-domein gesplitst vWF, dat in het bloed circuleert, kunnen kwantificeren. In deze test wordt een monoclonaal antilichaam, dat de C-terminus van een van de splitsingsproducten van het A2-domein herkent, gebruikt als zogenaamde 'catching antibody' en wordt een polyclonaal antilichaam, gericht tegen vWF, gebruikt voor de detectie van het aan het 'catching antibody' gebonden fragment van het A2-domein. De reproduceerbaarheid van de test is verhoogd via normalisering van de meting met behulp van een parallelle meting van gesplitst vWF in een normaal plasmapool. De gemeten hoeveelheid gesplitst vWF wordt tenslotte gecorrigeerd voor de totale hoeveelheid vWF aanwezig in het plasmamonster. Het uiteindelijke testresultaat is dus gesplitst vWF uitgedrukt als % van totaal vWF-antigeen in plasma.

De eerste resultaten met deze test geven aan dat er geen correlatie was tussen de hoeveelheden gesplitst vWF en de ADAMTS13-concentratie in plasma van TTP patiënten. Dit is een aanwijzing dat de test niet specifiek is voor splitsing van vWF door ADAMTS13 en dat andere proteasen een rol spelen in de splitsing van vWF.

In het door de TSN gesubsidieerde onderzoeksproject zullen de onderzoekers via een in vitro-benadering andere proteasen die betrokken zijn bij de splitsing van vWF trachten te identificeren. Hiervoor zullen zij gebruik maken van zowel commercieel verkrijgbare proteasen (bijvoorbeeld elastase, proteïnase 3, cathepsine G) als proteasen die worden uitgescheiden door geïsoleerde monocyten of neutrofiële granulocyten.

Er zijn aanwijzingen dat verminderde splitsing van vWF is geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombose. Voor het testen van deze hypothese zullen de plasmamonsters van de SMILE (Study on Myocardial Infarction in Leiden) waarin meer dan 550 mannen met myocardinfarct en 640 controles zijn geïncludeerd met de nieuw ontwikkelde test worden doorgemeten. Wanneer deze metingen de hypothese ondersteunen zal een aantal andere in Leiden verzamelde patiëntcohorten zoals de RATIO (Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives) en de MEGA (Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis) worden geanalyseerd.

De aanvragers van deze subsidie verwachten dat hun onderzoek een belangrijke bijdrage zal leveren aan de inzichten met betrekking tot de rol van vWF bij zowel bloedingsproblemen als trombose.

