

40e jaargang  
nummer 1, 2012

### Inhoudsopgave

#### Redactie

- 1 Redactie neemt afscheid van Felix van der Meer

#### Medisch

- 5 Het eiwit glyoproteïne: Iba als doelwit voor antistolling  
9 Hormonen en stolling: wat is er bekend over de invloed van schildklierhormoon en corticosteroiden?

#### Algemeen

- 2 Op weg naar een standaard trombosezorg  
13 Verslag FNT Nascholingsdag 2012

#### RELAC

- 19 Zes jaar validering van CoaguChek XS teststrips

### Colofon

Redactie  
dr. A.M.H.P. van den Besselaar, biochemicus  
drs. A. Horikx, apotheker  
dr. F.J.M. van der Meer, internist  
mw. O.D.M. Paauwe-Insinger  
drs. M. Piersma-Wichers, internist

Wetenschappelijk eindredacteur  
dr. K. Hamulyák, internist

Redactieadres  
Bureau Federatie van Nederlandse Trombosediensten  
Postbus 100, 2250 AC Voorschoten

Sluitingsdatum voor het indienen van kopij voor Tromnibus 2-2012  
1 juni 2012  
ISSN: 1380-2232

## De redactie van Tromnibus neemt afscheid van Felix van der Meer na 12 jaar. Margriet Piersma volgt Felix van der Meer op in de redactie.

**dr. Felix van der Meer, internist, directeur van de Stichting Trombosedienst Leiden en Omstreken, medisch leider Stichting Medial Hoofddorp en lid van het Bestuur van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten trad in juni 2000 toe tot de redactie van Tromnibus.**

Na ruim 12 jaar redacteurschap besloot Felix, mede onder druk van zijn andere werkzaamheden, zijn functie in de redactie neer te leggen. Tijdens de periode 2000 tot heden passeerden meer dan 180 artikelen de redactie: van wetenschappelijk tot verpleegkundig, van laboratoriumtechnische artikelen (RELAC) tot verslagen van nascholingsdagen en stukken van algemene aard. De redactie is Felix dankbaar voor zijn positief kritische manier van redigeren waardoor hij een belangrijke inbreng tijdens de redactievergaderingen heeft gehad. Vanzelfsprekend heeft de redactie begrip voor het besluit van Felix, hetgeen niet wegneemt dat de redactie een gewaardeerd lid zal missen. De redactie is zeer verheugd dat Margriet Piersma, internist en medisch directeur van Lab Noord te Groningen en lid van het bestuur van de FNT bereid is gevonden Felix van der Meer in de redactie op te volgen.

### De redactie.

#### Introductie Margriet Piersma

Mijn naam is Margriet Piersma. Ik ben sinds 1990 verbonden aan de Trombosedienst Groningen. Na mijn studie geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen heb ik gedurende een jaar als onderwijscoördinator



Margriet Piersma - Wichers, internist

voor coassistenten gewerkt en aansluitend heb ik de opleiding Interne Geneeskunde in Groningen gevolgd. Na afronding van deze opleiding was ik vier jaar als onderzoeker medisch specialist in dienst van de afdeling Interne Geneeskunde van de RUG, specialisatie Hematologie met aandachtsgebied hemostase en rheologie. Vanaf 1991 ben ik medisch leider van de Trombosedienst Groningen en vanuit die positie mag ik bijdragen aan wetenschappelijk onderzoek van de afdeling Hematologie Universitair Medisch centrum Groningen (UMCG). Sinds 2005 ben ik tevens medisch hoofd van een Diabetesdienst, een Astma/ COPD-dienst en een Cardiovasculaire Risicodienst, opgezet vanuit het Huisartsenlaboratorium ter ondersteuning van de eerste lijn. Sinds 1 januari 2010 ben ik medisch directeur van LabNoord, de koepel waaronder de Trombosedienst Groningen, het Huisartsenlaboratorium Noord en ook het Medisch Laboratorium Noord vallen. Ik ben tevens parttime werkzaam als internist op de afdeling Hematologie sectie Stolling van het UMCG en sinds 1986 ingeschreven in het Register van erkende Medische Specialisten.

Lees verder op pagina 2.

Lees verder van pagina 1.

Sinds november 2010 ben ik lid van het Bestuur van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten.

Ik ben gevraagd om deel uit te gaan maken van de redactie van Tromnibus en ik hoop vanuit mijn positie in de huidige 'roerige' tijden voor de trombosediensten aan de verwachting te kunnen voldoen. Ik ben erg geïnteresseerd in de ontwikkeling van de Keten Trombosezorg en hoop daaraan vanuit verschillende invalshoeken bij te kunnen dragen. Vooral de komst van nieuwe antistollingsmiddelen neemt binnen dit traject een bijzondere plaats in.

In mijn vrije tijd en vooral in de zomermaanden ben ik te vinden op de concoursvelden, waar ik de serieuze taak van jurylid in de tuigpaardensport op mij neem. Ik zie een mooie parallel tussen deze sport en de Keten Trombosezorg: alleen goede samenwerking en 'de neuzen in dezelfde richting' kunnen leiden tot de hoogste kwaliteit!

## Op weg naar een standaard trombosezorg

**Ada de Bruijn, beleidsmedewerker FNT en secretaris Stuurgroep Keten Antistollingsbehandeling**

### Aanleiding

Onder de titel 'vaart in de samenwerking' verscheen in 2008 in Tromnibus<sup>1</sup> een eerste artikel over ketenzorg en ketensamenwerking in relatie tot de antistollingsbehandeling. De aanleiding hiervoor was het HARM-wrestling rapport<sup>2</sup> dat volgde op de HARM-studie<sup>3</sup> naar medicatiegerelateerde ziekenhuisopnames. In het rapport werden aanbevelingen gedaan en tal van initiatieven werden toen geïnitieerd waarover ik al eerder schreef in Tromnibus<sup>4-5</sup>. In vervolg op deze studie heeft de Inspectie voor Gezondheidszorg (IGZ) specifiek onderzoek gedaan naar de trombosezorg in Nederland. Dit onderzoek heeft geleid tot het Inspectierapport met de titel 'Keten Trombosezorg niet sluitend'<sup>6</sup>. Dit rapport verscheen in oktober 2010 en heeft meer (tijds)druk gelegd op de toen reeds lopende activiteiten. Karly Hamulyak, internist/hematoloog, Universitair Medisch Centrum Maastricht, publiceerde een samenvatting van dit rapport<sup>7</sup>. Wat is de status van die activiteiten anno april 2012?

### Activiteiten in de keten

Vanuit verschillende perspectieven heeft het bestuur na het verschijnen van het Harm-Wrestling rapport initiatieven bepleit en ondernomen. De leden trombosediensten zijn opgeroepen met ketenpartners regionale afspraken te maken en te komen tot uitwisseling van klinisch relevante gegevens. Het werkboek 'Ketenontwikkeling antistollingsbehandeling' werd in samenwerking met het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) ontwikkeld en dit bleek een bruikbaar instrument voor het opzetten van regiotafels. Daarnaast werd in 2008 een landelijke multidisciplinaire Stuurgroep ingesteld (zie tabel 1) waarin partijen zijn vertegenwoordigd die betrokken zijn bij de antistollingsbehandeling. De bedoeling van deze Stuurgroep was om op koepelniveau multidisciplinaire afspraken te maken over de antistollingsbehandeling.

Toen in het najaar van 2010 het IGZ-rapport verscheen heeft het bestuur van de FNT in haar reactie aangegeven dat een groot deel van de conclusies uit het rapport wordt onderschreven (Tromnibus, december 2010)<sup>8</sup>. Na het verschijnen van dit rapport is het Ministerie van VWS eind 2010 aangeschoven bij de al in 2008 ingestelde Stuurgroep.



De afgevaardigden van het Ministerie benadrukken telkens opnieuw in deze Stuurgroep dat niet langer sprake is van vrijblijvendheid maar dat iedere beroepsgroep in zowel de 1e als de 2e lijn een verantwoordelijkheid heeft om concrete activiteiten te ontwikkelen die leiden tot het terugdringen van de knelpunten en risico's rond de antistollingsbehandeling. Met het verschijnen van het IGZ-rapport en participatie van het Ministerie in de Stuurgroep wijzigde de taakopdracht van de Stuurgroep. Concreet luidt deze taakopdracht als volgt:

- *het bevorderen van de kwaliteit en veiligheid van de antistollingsbehandeling in zowel de 1e als de 2e lijn voor zowel de huidige als nieuwe antistollingsmedicatie*
- *het uitwerken van de aanbevelingen die gedaan zijn in het IGZ-rapport*
- *het leveren van een bijdrage aan de ontwikkeling van een standaard trombosezorg en het bevorderen van de implementatie daarvan*
- *het bevorderen van de kennis over antistollingsbehandeling onder ketenpartners door middel van opname van de antistollingsthematiek in de nascholingsprogramma's van de medische beroepsgroepen.*

De Stuurgroep ontwikkelt en voert een stappenplan uit om te komen tot implementatie van richtlijnen en protocollen die leiden tot het oplossen van knelpunten rondom:

1. *de uitwisseling van informatie in de keten van de antistollingsbehandeling inclusief de rol van de patiënt hierin*
2. *eenheid in behandelbeleid onder alle betrokken behandelaren*

3. *eenduidige registratie en analyse van complicaties door alle ketenpartners in de antistollingsbehandeling*
4. *de bereikbaarheid van de trombosediensten*
5. *de beschikbaarheid/inzet van doseerartsen*

### Standaard trombosezorg

Het Ministerie van VWS heeft, na een aanbestedingsprocedure in december 2011, aan het CBO kwaliteitsinstituut de opdracht gegeven een standaard trombosezorg te ontwikkelen ten behoeve van patiënten en 1e en 2e lijn zorgaanbieders. In deze standaard zullen onder andere de hierboven genoemde richtlijnen en protocollen worden opgenomen. Het CBO wordt ondersteund door een begeleidingsgroep die is samengesteld uit afgevaardigden van de beroepsorganisaties die ook in de Stuurgroep participeren. De begeleidingsgroep is voor het eerst op 24 januari 2012 bijeen geweest. Het is de bedoeling van VWS, en de Stuurgroep heeft dat onderschreven, dat de voornoemde standaard uiteindelijk een veldnorm wordt. Tevens zal het CBO bevorderen dat, vanuit ieders verantwoordelijkheid op basis van de standaard, prestatie-indicatoren zullen worden geformuleerd. Conform de opdracht zal de standaard eind juni 2012 aan de opdrachtgever, het Ministerie van VWS, en de Stuurgroep worden aangeboden. Voor de afvaardigingen van de beroepsgroepen in de Stuurgroep en de begeleidingsgroep zie tabel 1.

Het IGZ heeft bij haar aanbevelingen die in het rapport worden gemeld, aangegeven in november 2011 al te gaan toetsen op ingezette verbeterlijnen. In gesprek met IGZ,

**Tabel 1. Samenstelling landelijke multidisciplinaire stuurgroep FNT in 2012**

| Beroepsvereniging / organisatie   | Stuurgroep   | Begeleidingsgroep                   |
|---|--|-------------------------------------|
| Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)                                  | Dhr. H.J. Blom   | Mw. G. Piersma-Wichers              |
| Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC)                            | Dhr. G.A.M. Pop  | Dhr. G.A.M. Pop                     |
| Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)                                   | Mw. J. van Balen   | Mw. S. M. Labots-Vogelansang        |
| Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) | Mw. A. Horikx  | Mw. P. Schul en Dhr. A. Prins       |
| Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Tandheelkunde (NMT)       | Mw. J. van der Ven,<br>Dhr. R. Sonneveld   | Mw. D.E. van Diemen                 |
| Patiëntenvereniging De Hart - en Vaatgroep                                | Mw. A.M.H.J. Auwerda   | Dhr. H. van Laarhoven               |
| Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)                         | Mw. A.W.M.M.<br>Koopman-van Gemert   | Mw. M.C.O. van den<br>Nieuwenhuyzen |
| Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH)                              | Dhr. P. de Smit  | vacant                              |
| Nederlandse vereniging voor Neurologie                                    | Dhr. E.J. van Dijk   | Dhr. P.M.N.Y.H Go                   |
| Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuis Apothekers (NVZA)                  | Dhr. E. Wiltink  | Mw. N. Khorsand                     |
| Vereniging specialisten in ouderengeneeskunde (VERENSO)                   | Dhr. M.W.F. van Leen   | Dhr. P.J. Schimmel                  |
| Nederlandse vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)                       | Mw. I.M. Appel   | Mw. C.H. van Ommen                  |
| Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT)                          | Mw. A.T.N.M. van Holten-<br>Verzantvoort,<br>Dhr. F.J.M. van der Meer,<br>Mw. O.D.M. Paauwe-Insinger | Mw. M.T.H. Albers-Akkers            |
| Zorgverzekeraars Nederland (ZN)   | Dhr. G.W. Salemink   |                                     |
| Ministerie van VWS  | Dhr. H.R. Hurts<br>Mw. L. Leeuwis  | Mw. L. Leeuwis                      |
| Voorzitter  | Dhr. H. ten Cate   |                                     |
| Secretaris  | Mw. A. de Bruijn   |                                     |
| Projectleider CBO   |  | Mw. Y. Salfischberger               |

de voorzitter van de Stuurgroep (prof. dr. H. ten Cate), het Ministerie van VWS en de FNT, zijn echter duidelijk signalen afgegeven dat in de gehele keten van trombosezorg verbeteringen noodzakelijk zijn en dat daar momenteel hard aan gewerkt wordt. IGZ toonde met het oog op de diverse lopende activiteiten hiervoor begrip en zal dan ook enige coulance betrachten bij haar toetsing op de door haar geformuleerde eindpunten. In 2012 zullen echter wel verbeteringen in de praktijk moeten worden aangetoond evenals de stappen die hiertoe zijn gezet.

#### **Wat betekent dit concreet?**

Het blijft van belang dat trombosediensten overleg initiëren met ketenpartners over de wederzijds ervaren risico's en knelpunten rondom de huidige antistollingsbehandeling en hoe deze zijn op te lossen. IGZ verwacht dat trombosediensten hieromtrent de regierol pakken in de keten. Het maken van afspraken over wie wanneer verantwoordelijk is voor de antistollingsbehandeling is hierbij essentieel en het document 'Behandelaarschap = Meesterschap = Vakmanschap + Samenwerking' kan daarbij behulpzaam zijn. In de CCKL praktijkrichtlijn is in 2011 een hoofdstuk 'Ketensamenwerking' toegevoegd waarmee het belang van het samenwerken met ketenpartners en het maken van ketenafspraken wordt onderstreept.

Wat betreft de aanbevelingen van IGZ met betrekking tot de bereikbaarheid van de trombosediensten en de beschikbaarheid/ inzet van doseerartsen zijn de 'Richtlijn

minimale bereikbaarheid' en de veldnorm 'beschikbaarheid arts-trombosedienst' respectievelijk in maart 2010 en november 2011 door de Ledenvergadering aangenomen.

Daarnaast is het belangrijk medewerkers (na) te scholen en eveneens de kennis over de antistollingsbehandeling bij ketenpartners te vergroten. De hiervoor ontwikkelde lesmodules kunnen daarvoor worden gebruikt. Zij zijn te benaderen via de website van de FNT: [www.fnt.nl](http://www.fnt.nl). Deze modules zijn bij de FNT-leden maar ook bij de diverse beroepsgroepen onder de aandacht gebracht zodat ook zij de kennis over de antistollingsbehandeling bij hun achterban kunnen bevorderen.

De introductie van nieuwe medicatie is een thema dat zowel bij de Stuurgroep als het CBO is geagendeerd. Op welke wijze deze thematiek en alles wat hier aanhangt concreet wordt ingevuld is op dit moment nog niet duidelijk. Alle partners zijn het erover eens dat grote zorgvuldigheid en ook enige terughoudendheid moet worden betracht bij de introductie. Over de wijze waarop patiënten worden gevolgd en eventuele complicaties worden geregistreerd bestaat nog geen duidelijkheid. Of onderzoek hierover kan worden gestart wordt momenteel onderzocht. Het Ministerie van VWS heeft over de introductie van nieuwe antistollingsmedicatie advies gevraagd bij de Gezondheidsraad. Dit advies wordt binnenkort verwacht.



## 4

### **Referenties**

1. Bruijn de A. , Van Woerkom M., Vaart in de samenwerking. *Tromnibus*, 2009; 1,11-13.
2. Harm-wrestling rapport. Een voorstel van de Expertgroep Medicatieveiligheid m.b.t. concrete interventies die de extramurale medicatieveiligheid op korte termijn kunnen verbeteren. Ministerie van VWS, december 2008.
3. Harm-studie. Hospital Admissions Related to Medication, Een prospectief, multicenter onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Utrecht: Division of Pharmacoepidemiology & Pharmacotherapy, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, 2006.
4. Bruijn de A. , Voortgang in de samenwerking-vervolg. *Tromnibus*, 2009, 3-56,58
5. Bruijn de A. , Ketenontwikkeling antistollingsbehandeling. *Tromnibus*, 2010-1,3
6. Inspectie voor de Gezondheidszorg, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Keten Trombosezorg niet sluitend, 2010
7. Hamulyak, Samenvatting Keten Trombosezorg niet sluitend, *Tromnibus*, 2010, 3-41,44
8. Reactie Bestuur FNT. *Tromnibus*, 2010,3-45

# Het eiwit glycoproteïne Ib $\alpha$ als doelwit voor antistolling

Anne Marieke Schut, PhD student,  
Prof. Dr. Ton Lisman  
Chirurgisch Onderzoekslaboratorium,  
Universitair Medisch Centrum Groningen

## Inleiding

Bloedstolling is zeer nauwkeurig geregeld in het lichaam. In een ingewikkeld samenspel tussen bloedplaatjes, bloedstollingsfactoren, remmers van de stolling en het fibrinolytisch systeem wordt een beschadigde vaatwand afgesloten en uiteindelijk weer gerepareerd. Bloedplaatjes hebben een essentiële rol in de hemostase en daarbij bij het ondersteunen van stollingsreacties. Wanneer bloedplaatjes geactiveerd raken vindt er een fosfolipidenherverdeling plaats in het membraan van de bloedplaatjes. Hierdoor worden de negatief geladen fosfolipiden (waaronder fosfatidylserine of PS) die normaal alleen aan de binnenkant van het bloedplaatjesmembraan aanwezig zijn, aan de buitenkant van het membraan gepresenteerd<sup>1</sup>. Stollingsfactoren kunnen aan dit negatief geladen oppervlak binden, waardoor aan het oppervlak van bloedplaatjes stollingsreacties kunnen plaatsvinden. Voor deze binding is het essentieel dat de stollingsfactoren voldoende gecarboxyleerd zijn, waar tevens voldoende

vitamine-K voor nodig is. Echter, uit onderzoek is gebleken dat niet alleen het negatief geladen oppervlak een rol speelt in het ondersteunen van stollingsreacties, maar ook de aanwezigheid van receptoren op het membraan van bloedplaatjes. Het GPIb-IX-V complex is het op één na meest voorkomende receptorcomplex op bloedplaatjes. Het GPIb-IX-V complex bestaat uit de moleculen GPIb $\alpha$ , GPIb $\beta$ , GPIX en GPV in de verhouding 2:2:2:1 (figuur 1<sup>2</sup>), waarin GPIb $\alpha$  het belangrijkste ligand bindende molecuul is.

Wanneer de bloedstolling ontregeld is, kan een stolsel ontstaan. Arteriële trombose in bijvoorbeeld een kransslagader van het hart kan leiden tot een hartinfarct, diep veneuze trombose in bijvoorbeeld de benen zorgt voor een verminderde bloedafvoer. Het gevaar van een veneuze trombose is het losschieten van een dergelijk stolsel wat kan leiden tot een longembolie. Bij beide is snelle behandeling vereist.

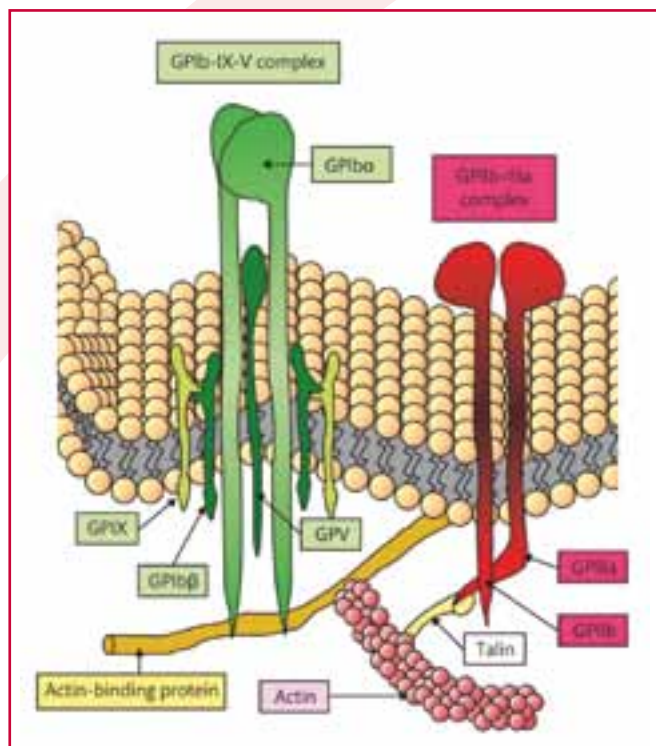
Op dit moment veel gebruikte antitrombotica voor patiënten met arteriële trombose zijn bloedplaatjesaggregatieremmers zoals acetylsalicylzuur (Aspirine, Ascal) en clopidogrel (Plavix). Daarnaast worden ook vitamine K-antagonisten (VKA) voorgeschreven. In acute situaties wordt ook ongefractioneerde heparine of laag-moleculair gewicht heparine (LMWH) gegeven om de stolling te remmen. Aspirine remt de activiteit van het enzym cyclo-oxygenase. Hierdoor wordt er geen tromboxaan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) gemaakt en is activatie van de bloedplaatjes geremd gedurende hun levensduur van 5-9 dagen. P2Y<sub>12</sub> remmers zoals clopidogrel blokkeren de ADP-receptor op het membraan van bloedplaatjes waardoor activatie en aggregatie wordt geremd. Ongefractioneerde heparine bindt aan antitrombine wat vervolgens de activiteit van factor IIa (trombine) en factor Xa remt. LMWH bindt ook aan antitrombine en remt met name factor Xa.

Huidige antistollingsmiddelen voor patiënten met veneuze trombose zijn VKA's en LMWH. VKA's gaan de werking van vitamine K tegen waardoor er minder carboxylering van de stollingsfactoren in de lever plaatsvindt. Hierdoor kunnen de stollingsfactoren FII, FVII, FIX, en FX in mindere mate aan het negatief geladen oppervlak van bloedplaatjes binden. In Nederland worden aan patiënten met een veneuze trombose VKA's voorgeschreven, zoals acenocoumarol of fenprocoumon (merknaam Marcoumar®). De dosering en het daarbij behorende effect moeten echter regelmatig gecontroleerd worden door de trombosedienst, want een te lage INR (International Normalized Ratio) geeft een verhoogd risico op trombose terwijl een te hoge INR een risico op bloedingen geeft. Deze medicijnen werken pas beschermend een aantal dagen na de start van de behandeling als de INR stabiel en in het streefgebied is. Daarentegen biedt LMWH een directe bescherming tegen trombose.

De constante noodzaak voor controle op de dosering van VKA's, het strikte schema om de geneesmiddelen in te nemen, de vele interacties met andere geneesmiddelen en







Figuur 1. Het eiwitcomplex GPIb-IX-V en GPIIb/IIIa (de meest voorkomende receptor) op het membraan van een bloedplaatje

het risico op bloedingen maken deze behandeling lastig voor arts en patiënt. Daarnaast wordt het effect van VKA's beïnvloed door het dieet. Groene bladgroentes (zoals sla en spinazie) en koolachtige (zoals broccoli, witte kool, spruiten en bloemkool) bevatten vitamine K die het effect van VKA's kunnen verminderen. Ook de bloedplaatjesaggregatiemmers hebben nadelen zoals een verhoogde kans op bloedingen. Naar aanleiding hiervan wordt er veel onderzoek gedaan naar nieuwe antistollingsmiddelen die niet of minder frequent gecontroleerd moeten worden en een bredere therapeutische range hebben. In de afgelopen jaren is uitgebreid onderzoek verricht naar nieuwe klassen antitrombotica waarin de interactie van bloedplaatjes met de (beschadigde) vaatwand geremd wordt (arteriële trombose) of de stollingsfactoren en daarbij horende stollingsreacties (veneuze trombose). Dit artikel zal ingaan op recent onderzoek naar de mogelijke rol van het eiwit glycoproteïne Ib op het bloedplaatje als nieuw target voor antitrombotische therapieën.

### Onderzoek naar nieuwe antitrombotica tegen arteriële trombose

Er is veel onderzoek gedaan naar de remming van de binding van VWF aan GPIIb/IIIa, waardoor de interactie van bloedplaatjes met de (beschadigde) vaatwand wordt geremd. Geneesmiddelen met deze functie kunnen mogelijk belangrijke remmers van arteriële trombose zijn. De remming van deze binding kan plaatsvinden vanuit de kant van GPIIb/IIIa, zoals bijvoorbeeld een anti-GPIIb/IIIa monoklonaal antilichaam of componenten uit slangengif die de VWF-bindingsplaats op GPIIb/IIIa afschermen. Echter de remming van de VWF-GPIIb/IIIa binding kan ook plaatsvinden aan de kant van VWF, zoals door VWF-fragmenten of peptiden die concurreren met de bindingsplek van VWF aan GPIIb/IIIa, of door antilichamen,

nanobodies, of aptameren die de bindingsplaats voor GPIIb/IIIa in het VWF molecuul afschermen. Een voorbeeld van een monoklonaal antilichaam dat concurreert met het VWF A1-bindingsdomein in GPIIb/IIIa is het Fab-fragment van het antilichaam 6B4. Uit onderzoek is gebleken dat de humane recombinante versie h6B4-Fab een sterke remmer is van de VWF-GPIIb/IIIa interactie waarin het de vorming van een trombus voorkwam in een verwonde en vernauwde liesslagader bij proefdieren, zonder extra bloedverlies of verlenging van de bloedingstijd<sup>3</sup>. Een voorbeeld om de interactie van VWF-GPIIb/IIIa te remmen vanuit de kant van VWF is de aptameer ARC1779. Aptameren zijn synthetisch gemaakte gemodificeerde DNA/RNA moleculen die zeer specifiek aan een ligand binden. ARC1779 bindt aan het A1-domein van VWF dat voorkomt dat de interactie tussen VWF en GPIIb/IIIa kan plaatsvinden. In 2007 is het onderzoek gepubliceerd waarin de eerste klinische studie in mensen met dit antitrombotica werd geëvalueerd<sup>4</sup>. Uit deze studie bleek dat ARC1779 een dosis- en concentratie-afhankelijke remming van de VWF-activiteit en bloedplaatjesfunctie gaf. VWF-antagonisten zoals ARC1779 zouden een goed antitrombotisch geneesmiddel kunnen zijn voor patiënten met een hartinfarct en voor patiënten die een dotterbehandeling ondergaan<sup>4</sup>. Dit antitromboticum wordt momenteel verder getest in klinische onderzoeken<sup>5</sup>.

Er zijn meer mogelijkheden onderzocht voor de ontwikkeling van nieuwe antitrombotica, zoals het remmen van de interactie tussen trombine en GPIIb/IIIa. Eind jaren 70 werden de eerste bewijzen gevonden dat de GPIIb/IIIa receptor een ondersteunende rol heeft in de activatie van bloedplaatjes door trombine. Later werd vastgesteld dat het GPIIb/IIIa gesulfateerde tyrosine residu 276 (Tyr276) essentieel is voor de binding van trombine aan GPIIb/IIIa. Uit experimenten waarin transgene muizen met een gemuteerd Tyr276 residu werden vergeleken met wild-type muizen kon worden geconcludeerd dat het Tyr276 residu een belangrijke rol speelt in arteriële trombose. Tussen de twee muismodellen werd geen verminderde bloedplaatjesaggregatie waargenomen, de trombus werd even snel gevormd en was in beide gevallen van gelijke maximale grootte. Echter, de trombus, gevormd in de muizen met het gemuteerde Tyr276 residu, was minder stabiel en werd sneller afgebroken. *In vivo* is er dus bewezen dat het Tyr276 residu in GPIIb/IIIa fysiologisch belangrijk is omdat het de vorming van een stabiele trombus ondersteunt<sup>6</sup>. Remmers van de interactie tussen trombine en GPIIb/IIIa, bijvoorbeeld remmers gericht tegen het Tyr276 residu, zouden dus klinisch relevant kunnen zijn.

In de jaren 90 werden de protease-geactiveerde receptoren ofwel de PAR-receptoren ontdekt. Op het menselijk bloedplaatjesmembraan zijn de PAR-receptoren 1 (PAR-1) en 4 (PAR-4) geïdentificeerd. De PAR-receptoren behoren tot de familie van de G-proteïne gekoppelde receptoren en worden geactiveerd wanneer ze worden geknipt door trombine. Dat leidt tot bloedplaatjesaggregatie. In totaal zijn er nu dus drie trombinereceptoren op bloedplaatjes geïdentificeerd die onderling interacties hebben met elkaar: PAR-1, PAR-4, en GPIIb-IX-V (zie voor een review<sup>7</sup>). Met de binding van trom-





zullen vormen of dat deze in combinatie gegeven zullen worden met de huidige medicijnen voor patiënten met arteriële trombose (aspirine, clopidogrel, VKA's) of veneuze trombose (VKA's, LMWH's). In ons laboratorium zullen we ons concentreren op GPIIb $\alpha$  en zijn modulerende rol in stollings-

reacties en op de mogelijkheid om de interactie tussen GPIIb $\alpha$  en stollingfactoren juist te remmen of te stimuleren.

Op deze manier hopen wij een goede balans te vinden tussen bloedingen en trombose hetgeen mogelijk kan leiden tot een nieuw antistollingsmiddel.

## Referenties

1. Bevers EM, Comfurius P, Zwaal RFA. Changes in membrane phospholipid distribution during platelet activation. *Biochim Biophys Acta* 1983;736:57–66.
2. Moore G, Knight G, Blann A. Fundamentals of Biomedical Science: Haematology. Oxford University Press; 2010. (Figure adapted from ch.13, figure 13.3).
3. Fontayne A, Meiring M, Lamprecht S, Roodt J, Demarsin E, Barbeaux P, Deckmyn H. The humanized anti-glycoprotein Ib monoclonal antibody h6B4-Fab is a potent and safe antithrombotic in a high shear arterial thrombosis model in baboons. *Thromb Haemost* 2008;100:670–7.
4. Gilbert JC, DeFeo-Fraulini T, Hutabarat RM, Horvath CJ, Merlino PG, Marsh HN, Healy JM, Boufakhreddine S, Holohan TV, Schaub RG. First-in-human evaluation of anti von Willebrand factor therapeutic aptamer ARC1779 in healthy volunteers. *Circulation* 2007;116:2678–86.
5. Jilma-Stohlawetz P, Gilbert JC, Gorczyca ME, Knöbl P, Jilma B. A dose ranging phase I/II trial of the von Willebrand factor inhibiting aptamer ARC1779 in patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 2011;106:539–47.
6. Guerrero JA, Shafirstein G, Russell S, Varughese KI, Kanaji T, Liu J, Gartner TK, Bäuml W, Jarvis GE, Ware J. In vivo relevance for platelet glycoprotein Ib $\alpha$  residue Tyr276 in thrombus formation. *J Thromb Haemost* 2008;6:684–91.
7. De Candia E. Mechanisms of platelet activation by thrombin: A short history. *Thromb Res* 2012;129:250–6.
8. De Candia E, Hall SW, Rutella S, Landolfi R, Andrews RK, De Cristofaro R. Binding of thrombin to glycoprotein Ib accelerates the hydrolysis of Par-1 on intact platelets. *J Biol Chem* 2001;276:4692–8.
9. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000;407:258–64.
10. Kosoglou T, Reyderman L, Tiessen RG, van Vliet AA, Fales RR, Keller R, Yang B, Cutler DL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the novel PAR-1 antagonist vorapaxar (formerly SCH 530348) in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:249–58.
11. O'Donoghue ML, Bhatt DL, Wiviott SD, Goodman SG, Fitzgerald DJ, Angiolillo DJ, Goto S, et al. Safety and tolerability of atopaxar in the treatment of patients with acute coronary syndromes: the lessons from antagonizing the cellular effects of Thrombin–Acute Coronary Syndromes Trial. *Circulation* 2011;123:1843–53.
12. Wiviott SD, Flather MD, O'Donoghue ML, Goto S, Fitzgerald DJ, Cura F, et al. Randomized trial of atopaxar in the treatment of patients with coronary artery disease: the lessons from antagonizing the cellular effect of Thrombin–Coronary Artery Disease Trial. *Circulation* 2011;123:1854–63.
13. Clemetson KJ, Clemetson JM. Platelet GPIIb complex as a target for anti-thrombotic drug development. *Thromb Haemost* 2008;99:473–9.
14. Berny MA, White TC, Tucker EI, Bush-Pelc LA, Di Cera E, Gruber A, et al. Thrombin mutant W215A/E217A acts as a platelet GPIIb antagonist. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:329–34.
15. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342–52.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
17. Turpie AGG, Lassen MR, Eriksson BI, Gent M, Berkowitz SD, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost* 2011;105:444–53.
18. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
19. Imberti D, Gallerani M, Manfredini R. Therapeutic potential of apixaban in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee replacement surgery. *J Thromb Thrombolysis* 2012, in press.
20. Niespialowska-Studen MM, Markides V, Gorog DA. Novel antithrombotic agents for atrial fibrillation. *Pharmacol Ther* 2012, in press.
21. De Marco L, Mazzucato M, Masotti A, Ruggeri ZM. Localization and characterization of an alpha-thrombin-binding site on platelet glycoprotein Ib alpha. *J Biol Chem* 1994 4;269:6478–84.
22. Weeterings C, de Groot PG, Adelmeijer J, Lisman T. The glycoprotein Ib-IX-V complex contributes to tissue factor-independent thrombin generation by recombinant factor VIIa on the activated platelet surface. *Blood* 2008;112:3227–33.
23. Baglia FA, Badellino KO, Li CQ, Lopez JA, Walsh PN. Factor XI binding to the platelet glycoprotein Ib-IX-V complex promotes factor XI activation by thrombin. *J Biol Chem* 2002;277:1662–8.
24. Bradford HN, Pixley RA, Colman RW. Human factor XII binding to the glycoprotein Ib-IX-V complex inhibits thrombin-induced platelet aggregation. *J Biol Chem* 2000;275:22756–63.
25. Joseph K, Nakazawa Y, Bahou WF, Ghebrehiwet B, Kaplan AP. Platelet Glycoprotein Ib $\alpha$ : A Zinc-Dependent Binding Protein for the Heavy Chain of High-Molecular-Weight Kininogen. *Mol Med* 1999;5:555–63.
26. White TC, Berny MA, Tucker EI, Urbanus RT, de Groot PG, Fernández JA, et al. Protein C supports platelet binding and activation under flow: role of glycoprotein Ib and apolipoprotein E receptor 2. *J Thromb Haemost* 2008;6:995–1002.
27. Lisman T. Factor XI binding to platelets: glycoprotein Ib $\alpha$  has an accomplice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1409–10. (Figure adapted from panel C of the figure).



# Hormonen en stolling: wat is er bekend over de invloed van schildklierhormoon en corticosteroiden?

**Victor Gerdes, internist,  
Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam  
Victor.Gerdes@slz.nl**

## Samenvatting

Het is al lang bekend dat oestrogenen invloed op hemostase uitoefenen. Het bekendste voorbeeld is het verhoogde tromboserisico bij pilgebruik. Ook schildklierhormoon en het bijnierhormoon cortisol blijken een belangrijke invloed hierop te hebben. Hyperthyreoïdie leidt tot verhoogde waarden van verschillende stollingsfactoren en tot een verhoogd risico op trombose. Omgekeerd leidt hypothyreoïdie tot een verhoogde bloedingsneiging, onder andere door een verlaagde concentratie van von Willebrand Factor verworven ziekte van von Willebrand. Endogeen hypercortisolisme gaat gepaard met verhoogde waarden van factor VIII, factor IX en von Willebrand Factor, en ook met een verhoogd tromboserisico. Of exogeen hypercortisolisme, bijvoorbeeld door het gebruik van prednison, ook tot een verhoogd tromboserisico leidt is onduidelijk. Dit is lastig te onderzoeken omdat prednison en vergelijkbare corticosteroiden naast de mogelijk prothrombotische invloeden ook sterke anti-inflammatoire eigenschappen hebben. Hierdoor valt het netto effect op tromboserisico mogelijk mee.

## Introductie

Hemostase is een essentieel proces voor de integriteit van ons vaatstelsel. Aan de ene kant is de vorming van het stolsel van groot belang bij een bloeding, aan de andere kant zorgen de regulerende factoren ervoor dat stolselvorming in allerlei situaties binnen de perken blijft en trombose voorkomen wordt. Hemostase is een complex proces waarin diverse stollingsfactoren, regulerende factoren, trombocyten maar ook de vaatwand en de bloedstroom een rol spelen. Bovendien worden al deze elementen weer beïnvloed door omgevingsfactoren en (tijdelijke) aandoeningen.

Hormonen kunnen een rol spelen bij het ontstaan van trombose. Het is al decennia bekend dat de orale anticonceptiepillen een risicofactor is voor het optreden van veneuze trombose en longembolie<sup>1</sup>. Dat geldt ook voor postmenopausale hormoonsubstitutie en de zwangerschap. Overigens zijn er bij de zwangerschap naast de hormonale veranderingen ook mechanische factoren, zoals de grote uterus die drukt op de venen in het kleine bekken, die bijdragen aan het ontstaan van trombose.

Het is aannemelijk dat ook andere hormonen een invloed hebben op hemostase en het risico op trombose of bloeding. Immers, receptoren van verschillende hormonen zijn in de lever en de vaatwand te vinden. Van twee hormonen, schildklierhormoon en corticosteroiden, is duidelijk geworden dat er klinisch relevante invloeden op de hemostase zijn.

## Schildklierhormoon

### *Hyperthyreoïdie*

Hyperthyreoïdie kan veroorzaakt worden door verschillende aandoeningen. De ziekte van Graves (auto-immuun hyperthyreoïdie), een toxisch multinodulair struma of een toxische nodus zijn de bekendste factoren. Het teveel aan schildklierhormoon bij deze verschillende vormen van hyperthyreoïdie kan atriumfibrilleren veroorzaken en op die manier het risico op een ischemisch CVA verhogen<sup>2</sup>. In de laatste decennia zijn er diverse case reports gepubliceerd over patiënten met hyperthyreoïdie en een trombotische complicatie, opvallend vaak een cerebrale sinustrombose<sup>3</sup>. Dat is onafhankelijk van de aanwezigheid van oogsymptomen.

In een systematische beoordeling van de literatuur bleek dat er voldoende bewijs is dat hyperthyreoïdie gepaard gaat met een kortere bloedingstijd, een hogere factor VIII activiteit, een hoger von Willebrand Factor antigeen en mogelijk een hoger fibrinogeen<sup>4</sup>. Ook zijn er invloeden op weefsel plasminogeen activator (tPA) en plasminogeen activator inhibitor 1 (PAI-1) waarneembaar waarbij het onduidelijk is of deze bij deze patiënten ook hypofibrinolyse veroorzaken. Wij hebben het effect van teveel schildklierhormoon onderzocht in gezonde vrijwilligers. Twee weken teveel levothyroxine leidde bij deze personen tot een stijging van fibrinogeen van 17%, von Wil-





Oogsymptomen bij hyperthyreoïdie

lebrand Factor activiteit van 24%, factor VIII van 19%, factor IX van 14%, PAI-1 van 116% en clot lysis tijd van 14% in vergelijking met de controle situatie<sup>5</sup>. Op grond hiervan kan men veronderstellen dat hyperthyreoïdie niet alleen een stijging van diverse stollingsfactoren, maar ook hypofibrinolyse veroorzaakt. Het valt daarbij op dat PAI-1 veel sterker stijgt dan andere factoren, wij hebben hier niet een eenduidige verklaring voor. Omdat het een relatief kleine studie is, en omdat de verandering van clot lysis tijd minder sterk stijgt, menen wij dat het te vroeg is om hierover teveel te speculeren.

In verschillende studies die de laatste jaren zijn uitgevoerd in het Slotervaartziekenhuis, Leids Universitair Medisch Centrum, Academisch Medisch Centrum en het Universiteitsziekenhuis Varese (Italië) is er een relatie tussen hogere waarden van het schildklierhormoon vrij T4 en de kans op trombose aangetoond. Bijzonder is dat de kans al blijkt toe te nemen bij hogere waarden binnen het normale bereik van T4<sup>6,7</sup>. Vervolgens hebben wij in dezelfde ziekenhuizen een retrospectief onderzoek uitgevoerd. Bij de 587 patiënten met bewezen hyperthyreoïdie in een vooraf gedefinieerde periode, werd onderzocht of zij een trombose of longembolie in de zes maanden voor of na de diagnose hadden gekregen. Hierbij vonden wij een incidentie van 8,7 (95% CI 2,8 – 20,2) per 1,000 persoon-jaren, wat veel hoger is dan de 0,7 tot 1,8 die je in de gewone bevolking verwacht<sup>8</sup>. Een goede prospectieve studie waarin een betere inschatting van het absolute risico op trombose kan worden gemaakt, moet nog worden uitgevoerd.

#### Hypothyreoïdie

In diverse studies is de relatie tussen (subklinische) hypothyreoïdie en de individuele stollingsfactoren bestudeerd.

Bij systematisch beoordelen van de literatuur hierover viel op dat de methodologie van veel studies bepaald niet optimaal was. Bij het beoordelen van de betere studies blijkt dat hypothyreoïdie gepaard gaat met een verlengde aPTT en PT, een verlengde bloedingstijd, lagere waarden van von Willebrand Factor activiteit en antigeen, een lagere factor VIII activiteit en mogelijk een lager fibrinogeen<sup>4</sup>.

In verschillende handboeken staat hypothyreoïdie ook al lang vermeld als mogelijke oorzaak van een verworven ziekte van von Willebrand. Echter, hoe vaak hypothyreoïdie tot zo lage von Willebrand Factor waarden leidt dat er sprake is van een verhoogde bloedingsneiging, is onvoldoende onderzocht. In de verschillende case reports over deze associatie worden met name huid- en slijmvliesbloedingen beschreven en hadden de patiënten een mediane von Willebrand Factor antigeen waarde van 28 U/dL (range 4-45 U/dL). De verhoogde bloedingsneiging en de afwijkende von Willebrand Factor waarden herstellen bij behandeling van de hypothyreoïdie<sup>9</sup>.

Hypothyreoïdie of schildklierhormoonwaarden laag in het normale bereik leiden wellicht tot een hoger bloedingsrisico bij gebruikers van vitamine K-antagonisten. In een studie waarin patiënten die een ernstige bloeding hadden ten tijde van het gebruik van vitamine K-antagonisten, werden vergeleken met personen bij wie dat niet gebeurde bleek dat personen met een vrij T4 waarde onder de 13,3 pmol/l een vijfvoudig hoger risico op bloedingen hadden (odds ratio 5,1 95%CI 0,9 – 28,6)<sup>10</sup>. Evenals de studies naar het trombose-risico geeft deze studie opnieuw aan dat het niveau van vrij T4 waarden binnen het normale bereik van belang zijn voor het stollingssysteem. Lang werd gedacht dat het niveau van hormonen binnen het normale bereik weinig invloed had op fysiologische processen, en werd vooral onderzocht welke invloed er is bij een tekort of teveel van een hormoon. Het blijkt dat dit echter meer als continuüm gezien moet worden.

#### Consequenties voor kliniek

De onderzoeken laten duidelijk een beeld zien van een protrombotische situatie bij hyperthyreoïdie en een verhoogde bloedingsneiging bij hypothyreoïdie. Opvallend is dat de risico's al oplopen binnen het normale bereik. Er moeten nog meer studies volgen om zorgvuldiger een inschatting te kunnen maken van de risico's en de klinische gevolgen. Het is nu onduidelijk of bepaalde patiënten met hyperthyreoïdie tromboseprofylaxe nodig hebben, en of er in sommige gevallen bij hypothyreoïdie maatregelen ter voorkoming van een bloeding nodig zijn.

In elk geval is het van belang rekening te houden met hypothyreoïdie en het risico op bloedingen. Met name als iemand een trauma heeft, een operatie moet ondergaan of antistolling gebruikt, bijvoorbeeld een therapeutische dosis (laag moleculair gewicht) heparine of vitamine K antagonist. Als iemand zich presenteert met een trombose of longembolie is het mijns inziens niet alleen zinvol om te beoordelen of sprake is van onderliggende aandoeningen zoals een maligniteit of een ernstige infectie, maar ook of er sprake kan zijn van hyperthyreoïdie. Als een trombose of longembolie wordt vastgesteld bij iemand met hyperthyreoïdie kan dat gezien worden als een

uitgelokte trombose. Dat is van belang voor het inschatten van de kans op een recidief trombose. Dat kan consequenties hebben voor de duur van behandeling met antistolling.

## Corticosteroiden

Teveel cortisol of corticosteroiden wordt hypercortisolisme genoemd. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen de endogene en exogene vorm. Endogeen hypercortisolisme wordt meestal veroorzaakt door een ACTH producerend adenoom van de hypofyse. Minder vaak wordt dit veroorzaakt door een primair verhoogde productie van cortisol door een of twee bijnieren. De geschatte incidentie van endogeen hypercortisolisme is 1 à 2 per miljoen personen per jaar. Het is dus een zeldzame aandoening.

Exogeen hypercortisolisme, het toedienen van corticosteroiden om een aandoening te bestrijden, komt daarentegen veel voor. Jaarlijks krijgt ongeveer 1 % van de volwassenen corticosteroiden. Meestal wordt dit gedaan om een inflammatoire aandoening te bestrijden, maar soms ook bij de behandeling van kanker. De doses en schema's van toediening van corticosteroiden verschillen enorm. Het varieert van een zeer hoge dosis gevolgd door langdurig gebruik tot een korte kuur met een lage dosis.

## Endogeen hypercortisolisme

Hoewel endogeen hypercortisolisme zeldzaam is, zijn er toch gegevens over effecten op hemostase en tromboserisico. In de literatuur blijkt dat patiënten verhoogde concentraties van von Willebrand Factor, factor VIII, factor IX en een kortere aPTT hebben<sup>11</sup>. De invloed op fibrinolyse is minder duidelijk. Een groot percentage van de patiënten krijgt te maken met overgewicht, diabetes, hoge bloeddruk en cardiovasculaire complicaties zoals myocard infarct of herseninfarct. Dit wordt door de behandelaars erkend en behandeld, echter, voornamelijk is er onder endocrinologen weinig aandacht voor het risico op veneuze trombose.

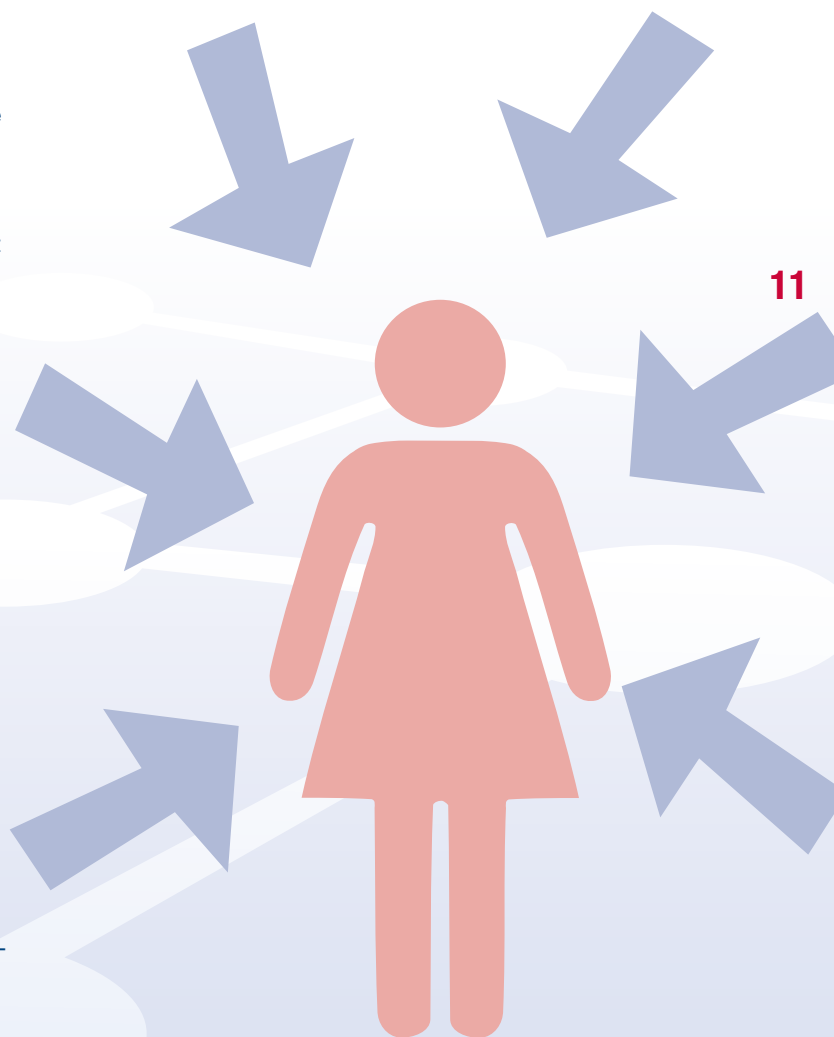
Er zijn veel case reports van patiënten met endogeen hypercortisolisme en veneuze trombose. Het was al duidelijk dat het tromboserisico na een transsfenoïdale operatie van de hypofyse voor een ACTH producerend adenoom verhoogd kan zijn, ondanks tromboseprofylaxe. De incidentie van veneuze trombose of longembolie na deze ingrepen varieert van 0 tot 5,6%. In de acht Nederlandse universitaire medische centra is van alle patiënten met endogeen hypercortisolisme bekeken of zij voor of na de hypofyseoperatie trombose kregen. De gemiddelde leeftijd was 42 jaar, en voor de operatie hadden deze relatief jonge patiënten een hoog risico op trombose (incidence rate 12,9 (95% CI 7,5-12,6) per 1000 persoon-jaren<sup>12</sup>. Ook na de operatie had

3,4% (95% CI 2,0-5,9) van de patiënten een trombose, ondanks tromboseprofylaxe. Dit is vergelijkbaar met de frequenties zoals na heup- en knieprotheseoperaties, ingrepen met een hoog tromboserisico. Na een heup- en knieprotheseoperatie wordt meestal 6 weken tromboseprofylaxe gegeven. Het is aannemelijk dat ook na deze hypofyse-operaties een langere duur van tromboseprofylaxe gewenst is.

## Exogeen hypercortisolisme

Corticosteroiden worden gegeven voor aandoeningen die zelf gepaard gaan met een verhoogd tromboserisico. Dat bij epidemiologisch onderzoek het gebruik van corticosteroiden geassocieerd is met myocardinfarct en veneuze trombose is dan ook geen bewijs voor een causaal verband. Als corticosteroiden in een hoge dosis worden gegeven aan gezonde vrijwilligers stijgen individuele stollingsfactoren zoals factor VII, factor VIII, factor XI en von Willebrand Factor<sup>13</sup>.

Echter, deze effecten zijn anders in patiënten met inflammatoire aandoeningen waarin het effect van corticosteroiden werd onderzocht. Hier bleken von Willebrand Factor en fibrinogeen juist te dalen in vergelijking met patiënten die geen corticosteroiden kregen, maar PAI-1 wel licht te stijgen<sup>13</sup>. De verklaring hiervan is onzeker, maar wij veronderstellen dat corticosteroiden aan de ene kant een protrombotisch effect kunnen hebben, en misschien meer stijging van PAI-1 dan van von Willebrand Factor en fibrinogeen veroorzaken, terwijl het anti-inflammatoire effect van corticosteroiden dit in elk geval voor von Willebrand Factor en fibrinogeen teniet lijkt te doen. Als echter corticosteroiden langdurig in een hoge dosis worden gebruikt, zullen de effecten vermoedelijk vergelijkbaar zijn aan die bij patiënten met endogeen hypercortisolisme.



## Conclusie

Niet alleen oestrogenen zijn geassocieerd met veranderingen in hemostase. Hyperthyroïdie en hoog normale vrij T4 waarden zijn geassocieerd met een verhoogd tromboserisico. Of dit risico zoveel verhoogd is dat het ook klinische consequenties heeft, is nog onduidelijk en moet beter worden onderzocht. Bij een patiënt met trombose moet de arts alert te zijn op klachten en symptomen van hyperthyroïdie. Daarentegen kan hypothyroïdie een verhoogde bloedingsneiging veroorzaken, hierbij speelt een verlaagde von Willebrand Factor activiteit een rol. Dit is mogelijk van belang voor mensen met hypothyroïdie die een ongeval hebben, een therapeutische dosis (laag moleculair gewicht) heparine of vitamine K antagonist gebruiken of geopereerd moeten worden.

Endogeen hypercortisolisme is geassocieerd met een sterk verhoogd tromboserisico, zowel zonder operatie als na de operatie van de hypofyse. Mogelijk moeten deze patiënten na

de operatie langer tromboseprofylaxe gebruiken, net als de patiënten na een heup- en knieprothese. Er zijn aanwijzingen dat reguliere profylaxe tekort schiet. Het is aan te bevelen dit in een Europese studie nader te onderzoeken. Bij exogeen hypercortisolisme zijn er aanwijzingen dat de anti-inflammatoire effecten opwegen tegen de protrombotische effecten van corticosteroiden. Corticosteroiden worden gebruikt bij aandoeningen die zelf een behoorlijk tromboserisico hebben.

## Dankwoord

De meeste studies genoemd in dit artikel zijn uitgevoerd in een waardevol samenwerkingsverband van het Slotervaartziekenhuis, LUMC, AMC en het universiteitsziekenhuis in Varese, Italië. Mijn dank gaat dan ook uit naar de velen die zo positief hieraan bijgedragen hebben. Daarnaast heeft de samenwerking van de endocrinologen van alle Nederlandse academische centra de studie naar het voorkomen van trombose bij endogeen hypercortisolisme mogelijk gemaakt.

## Referenties

1. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:221-31.
2. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116:1725-35.
3. Squizzato A, Gerdes VEA, Brandjes DPM, Büller HR, Stam J. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke* 2005;36:2302-10.
4. Squizzato A, Romualdi E, Büller HR, Gerdes VEA. Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2415-20.
5. Van Zaane B, Squizzato A, Debeij J, Dekkers OM, Meijers JC, Van Zanten AP, Büller HR, Gerdes VE, Cannegieter SC, Brandjes DP. Alterations in coagulation and fibrinolysis after levothyroxine exposure in healthy volunteers: a controlled randomized crossover study. *J Thromb Haemost* 2011;9:1816-24.
6. Cannegieter SC, Debeij J, Dekkers OM, Christiansen SC, Naess I, Asvold BO, Hammerstrom J, Rosendaal FR. Increased levels of thyroxine increase the risk of venous thrombosis. *J of Thromb Haemost* 2009;7(suppl2):205.
7. van Zaane B, Squizzato A, Huijgen R, van Zanten AP, Fliers E, Cannegieter SC, Büller HR, Gerdes VE, Brandjes DP. Increasing levels of free thyroxine as a risk factor for a first venous thrombosis: a case-control study. *Blood* 2010;115:4344-9.
8. Kootte RS, Stuijver DJ, Dekkers OM, van Zaane B, Fliers E, Cannegieter SC, Gerdes VE. The incidence of venous thromboembolism in patients with overt hyperthyroidism. A retrospective multicentre cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107:417-22
9. Franchini M, Montagnana M, Manzato F, Vescovi PP. Thyroid dysfunction and hemostasis: an issue still unresolved. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:288-94.
10. Debeij J, Cannegieter SC, van Zaane B, van Zanten APS, Rosendaal FR, Gerdes VEA, Reitsma PH, Dekkers OM. Major bleeding during vitamin K antagonist treatment: the influence of thyroid hormone. *J Thromb Haemost* 2011;9 (suppl 2):285.
11. Van Zaane B, Nur E, Squizzato A et al. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2743-50.
12. Stuijver DJ, van Zaane B, Feelders RA, Debeij J, Cannegieter SC, Hermus AR, van den Berg G, Pereira AM, de Herder WW, Wagenmakers MA, Kerstens MN, Zelissen PM, Fliers E, Schaper N, Drent ML, Dekkers OM, Gerdes VE. Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3525-32.
13. van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Gerdes VE, Büller HR, Dekkers OM, Brandjes DP. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. *J Thromb Haemost* 2010;8:2483-93.



## Breed en gevarieerd programma FNT Nascholingsdag 2012

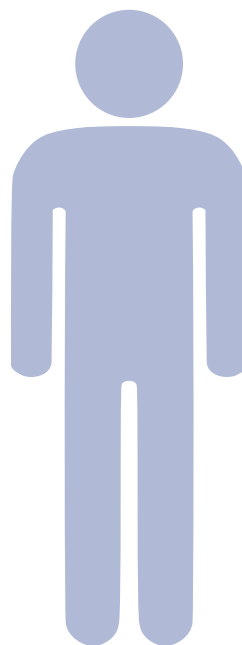
**Esmeralda Wybrands, beleidsmedewerker  
Trombosestichting Nederland**

**Prof.dr. Hugo ten Cate viel met zijn neus in de boter. Als kersverse voorzitter van het bestuur van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) zat hij op zaterdag 24 maart jl. de drukstbezochte editie ooit van de FNT Nascholingsdag voor. Voor het eerst werd namelijk de magische grens van duizend deelnemers bereikt. En niet alleen hierdoor werd het een bijzondere editie van het jaarlijkse evenement voor trombosedienstmedewerkers. Voor mevrouw Odette Paauwe-Insinger was het de laatste nascholingsdag die zij als directeur van de FNT organiseerde. Gezien de vele positieve reacties aan het eind van de dag, kan zij terugkijken op een geslaagd evenement.**

Zoals gebruikelijk opende Odette Paauwe-Insinger de FNT Nascholingsdag, die net zoals andere jaren in theater Orpheus in Apeldoorn plaatsvond. Een apart woord van welkom richtte zij tot Sientje Richardson. Sientje is in dienst bij de trombosedienst van Curaçao en was speciaal overgekomen voor deze nascholingsdag. Voor zoveel betrokkenheid met de antistollingszorg ontving ze een terecht applaus. Paauwe stipte in haar voorwoord een aantal onderwerpen aan dat momenteel de volle aandacht heeft van de FNT en haar bestuur. Natuurlijk wijdde ze daarbij kort uit over de introductie van de nieuwe antitrombotica. Een traject om de introductie van deze middelen te begeleiden en te vervolgen lijkt hier onontbeerlijk, zo vertelde ze, en inmiddels buigen



Sientje Richardson uit TD Curaçao volgt de FNT Nascholingsdag 2012



**FNT  
Nascholings-  
dag  
2012**

diverse disciplines zich dan ook over de vraag hoe zo'n traject eruit moet zien. Een ander actueel onderwerp is ketenzorg rond de antistollingspatiënt. Op dit gebied zijn onder andere de stuurgroep van de FNT en het kwaliteitsinstituut CBO zeer actief. Belangrijkste doelen van hun inspanningen zijn het aantal antitromboticagerelateerde ziekenhuisopnamen terug te dringen en een duidelijke communicatie op gang te brengen over deze patiënten tussen de tweede en eerste lijn. Paauwe schetste vervolgens een beeld van het programma. De organisatie had gestreefd naar een breed en gevarieerd programma en Paauwe kon dan ook met trots een mix aankondigen van medisch-inhoudelijke lezingen, praktische presentaties en zelfs een heus toneelstuk. Omdat deze nascholingsdag voor het laatst onder haar hoede werd georganiseerd, vertelde Paauwe tot slot dat zij de toehoorders graag allemaal persoonlijk een boeket voorjaarsbloemen had willen overhandigen. Omdat er echter geen bloemist was te vinden die daar op korte termijn duizend van kon maken, projecteerde ze een symbolisch boeket op het scherm achter haar. Uiteraard, zo vertelde ze, zou ze de aanwezigen na haar vertrek als directeur van de FNT op 1 maart 2013 erg missen. Op dat moment is Paauwe 33 jaar werkzaam geweest voor de FNT en na haar aankondiging van haar vertrek ontving ze dan ook een warm applaus van de aanwezigen. Formeel neemt Paauwe op 1 juni 2013 afscheid van de FNT, maar door een hoog aantal zogenaamde 'PLB-uren' zal Paauwe haar werkzaamheden per 1 maart 2013 beëindigen. Overigens blijft ze daarna nog wel gewoon actief in de antistollingswereld. Vanaf 1 juni 2013 zal zij namelijk haar directieschap voor de Trombosestichting uitbreiden naar een functie van vijftig procent



Geesje Tomassen over laaggeletterdheid

14

(was dertig procent). Prof.dr. Hugo ten Cate overhandigde haar namens het bestuur van de FNT een boeket welverdiende rode rozen.

### Begrijpt uw patiënt u?

Na een korte introductie van Ten Cate was vervolgens het woord aan drs. Geesje Tomassen. Tomassen is senior adviseur en coach bij het gezondheidsinstituut NIGZ en is gespecialiseerd in de communicatie met laaggeletterden en analfabeten. Deze groep blijkt in Nederland enorm groot: maar liefst anderhalf miljoen volwassenen (dertien procent!) kan niet of slechts een klein beetje lezen en schrijven. Dat zoiets een probleem is bij bijvoorbeeld de antistollingsbehandeling, liet Tomassen aan de hand van een aantal voorbeelden zien. Wat bijvoorbeeld te denken van het voorlichtingsmateriaal dat wij patiënten vaak aanbieden? Regelmatig is die doorregen met woorden die laaggeletterden helemaal niet kennen. Wat heb je dan aan die voorlichting als je meer dan tien procent van de woorden in de tekst niet begrijpt? Niets dus, en dat liet Tomassen op overtuigende wijze zien.

Welke enorme impact laaggeletterdheid heeft toonde Tomassen onder andere aan de hand van filmpjes waarin voormalig laaggeletterden aan het woord kwamen. Laaggeletterdheid, zo vertelde ze, leidt tot onvoldoende functioneren in het dagelijks leven, tot angst en heeft ook

een directe relatie met gezondheid. Zo blijken laaggeletterden ongezonder (onder andere een veel grotere kans op hart- en vaatziekten), maken ze vaker gebruik van zorg, zijn ze minder in staat tot zelfmanagement (therapietrouw!) en is er sprake van een slechtere communicatie tussen hen en de zorgverlener (veroorzaakt door het niet begrijpen van de informatie en de behandeling). Tomassen gaf in haar lezingen een aantal handvatten hoe trombosediensten met name het laatste punt kunnen verbeteren. Een eerste belangrijke stap is het herkennen van laaggeletterden. Deels kun je je daarbij baseren op eigen ervaring en kennis, maar dat is niet altijd voldoende. Met name autochtone laaggeletterden (tweederde van alle laaggeletterden in Nederland) schamen zich doorgaans erg en verzinnen soms smoezen om hun laaggeletterdheid te verdoezelen, zoals 'ik heb mijn leesbril niet bij me'. Herkenning kan dan moeilijk zijn en daarom adviseerde Tomassen de aanwezigen om een training te volgen over signalen van laaggeletterdheid. Een tweede stap in een betere communicatie is het verbeteren van de informatie die je mondeling geeft. Praat rustig, gebruik begrijpelijke woorden en leg alles goed uit. De informatie komt dan veel beter over en er is nog een leuk neveneffect: mensen zullen je sneller als 'aardig' betitelen. Ook de schriftelijke communicatie is een punt dat trombosediensten onder de loep kunnen nemen. Kijk bijvoorbeeld eens naar je website, zo adviseerde Tomassen, en kijk dan wat goed gaat en wat beter kan.

De website [www.zoekenoudigewoorden.nl](http://www.zoekenoudigewoorden.nl) kan helpen te bepalen hoe begrijpelijk een tekst is voor laaggeletterden. Een belangrijke andere tip die Tomassen gaf is dat beeldmateriaal een goede ondersteuning biedt bij de informatie die je mondeling of schriftelijk geeft. Mensen onthouden door deze visuele ondersteuning de informatie spectaculair beter, zo blijkt uit onderzoek. Al met al zijn er tal van mogelijkheden om als organisatie meer rekening te houden met laaggeletterden. Tomassen hield dan ook een slotpleidooi waarin ze de toehoorders overtuigde de communicatie van hun eigen trombosedienst tegen het licht te houden, eventuele aanpassingen voor laaggeletterden door te voeren en op die manier ook laaggeletterden als organisatie te verwelkomen.

### Schuldig of niet schuldig?

Paauwe had het in haar voorwoord al aangekondigd: de toehoorders konden rekenen op een pittige ochtend. Daarin kreeg ze gelijk want het tweede deel van het ochtendprogramma bestond uit een indrukwekkende toneelvoorstelling van theatergroep Plezant. Ingeleid door drs. Anneke Venema, projectleider bij het project 'Zorg voor Veilig', werd door hen het toneelstuk 'Oog in oog' opgevoerd waarin de thema's patiëntveiligheid en veilig incident melden op een bijzondere wijze centraal stonden. De toehoorders maakten kennis met Arthur Rosenberg. Rosenberg is huisarts bij een gezondheidscentrum en staat op het punt gehoord te worden tijdens een openbare zitting voor de rechtbank. De vrouw van één van zijn patiënten heeft hem aangeklaagd omdat zij hem verantwoordelijk acht voor de dood van haar man. In een aangrijpende eenakter maakte Rosenberg de toehoorders deelgenoot van zijn gedachten vlak vóór de zitting. De zaal zag hem worstelen met gevoelens van eenzaamheid, twijfel (over schuldvraag, eigen motieven, verantwoordelijkheid) en angst. Ook zijn verhouding met collega's kwam uitgebreid voor het voetlicht. Rosenberg weet feilloos te omschrijven op welke manier zijn collega's bij het 'incident' betrokken waren en vraagt zich voortdurend af waarom zij hem niet op tijd hebben gewaarschuwd. "Zijn wij wel een team?", vraagt hij zich wanhopig af.

En waarom heeft maatschappelijk werkster Lisa het incident gemeld via de 'Veilig-incident-melden-bus' (VIM-bus)? Kon zij dat niet zelf met hem bespreken? Wat is eigenlijk een garantie voor patiëntveiligheid? Een diploma? Aan het eind van het stuk bereiken de gedachten van Rosenberg een climax en dat is het moment dat de weduwe van zijn patiënt haar gevoelens uitspreekt. Zij blijkt helemaal niet voor een schuldvraag te komen, maar wil weten waarom Rosenberg heeft gehandeld zoals hij heeft gehandeld. En bovenal wil zij dat haar verhaal en dat van haar man ertoe doet.

Op die manier hoopt zij beter om te kunnen gaan met de ongelofelijke pijn die ze voelt: "van folterpijn tot baringspijn". Na een staande ovatie legde Anneke Venema uit wat de aanwezigen met dit stuk konden doen. "Deze voorstelling gaat over ons allemaal. We maken allemaal fouten, en dit stuk dient dan ook als inspiratiebron, onder andere voor patiëntveiligheid en het veilig melden van incidenten." Venema noemde vier punten om te werken aan patiëntveiligheid: benoem risico's en doe hier wat aan, werk volgens de richtlijnen en afspraken, bespreek het met uw team als

er iets misgaat en laat het management ondersteunend zijn aan dit proces. Maar naast deze organisatorische punten gaat het, zo vertelde Venema, ook om de cultuur binnen de organisatie. "Het gaat om jullie, over mensen die met hart en ziel binnen de zorg werken. Neem deze voorstelling dan ook mee in jullie werk, denk erover na".

Met deze boodschap konden de aanwezigen een en ander laten beklijven tijdens de lunchpauze. Theater Orpheus had weer voor een prima lunch gezorgd en ook had de FNT wederom een groot aantal sponsors bereid gevonden om tijdens deze tussenstop een presentatie van hun producten of diensten te geven. Volstaan begonnen de deelnemers dan ook aan het middagdeel van het nascholingsprogramma, dat in het teken stond van de nieuwe antitrombotica.



### Nieuwe middelen: de theorie

De lezingenreeks over de nieuwe antitrombotica werd afgetrapt door prof.dr. Joost Meijers, biochemicus aan het Academisch Medisch Centrum (AMC) Amsterdam. Meijers is 'stollingsfanaat' en wist zijn enthousiasme over dit onderwerp over te brengen aan het publiek. Stap voor stap legde hij de aanwezigen het krachtige stollingsproces uit. Die komt simpel gezegd op het volgende neer: na vaatwandschade trekken de spiercellen in het vat direct samen en blijven er bloedplaatjes kleven op de plaats van de wond. Deze zorgen ervoor dat er weer extra bloedplaatjes bij de wond samenkomen en dat een prop wordt gevormd. De prop wordt vervolgens steviger gemaakt met fibrine, dat door een door weefselfactor (tissue factor) veroorzaakte ketenreactie van stollingsfactoren uit fibrinogeen wordt gevormd. Eigenlijk is die ketenreactie, de stollingscascade, heel simpel, vertelde Meijers: een enzym knipt een substraat waardoor een nieuw enzym ontstaat, en dat dan een paar keer herhaald. Meijers legde dit systeem van bloedstelping uit als introductie op de werking van de nieuwe orale antitrombotica. In tegenstelling tot de huidige vitamine K-antagonisten (VKA's) grijpen de



16 nieuwe orale middelen specifiek in op één van de enzymen van het bloedstollingssysteem. Om te onthouden op welk enzym elk middel ingrijpt kwam Meijers met een handig ezelsbruggetje: alle middelen met de combinatie 'xa' in hun naam (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) remmen de stollingsfactor Xa. De middelen met de letters 'tr' in hun naam (dabigatran) remmen de stollingsfactor IIa (trombine). Na een korte introductie van de kenmerken van deze middelen, ging Meijers in op een aantal vragen dat momenteel rond de nieuwe middelen speelt. Hoe kan bijvoorbeeld het effect van de nieuwe middelen effectief worden gecoupeerd? Meijers liet zien dat er nog geen specifiek antidotum voor de nieuwe antitrombotica beschikbaar is, maar dat protrombineconcentraten bij sommige middelen (rivaroxaban) wel enige invloed hebben op de stoltijd en hier dus als soort antidotum zouden kunnen fungeren. Echter, zo vertelde Meijers, protrombinecomplex is wel weer erg duur, dus is het de vraag of dit middel grootschalig zal worden ingezet voor coupering. Ook op het gebied van meten bestaan momenteel nog vragen. Monitoring van het antistollende effect met testen zou bij de nieuwe antitrombotica niet nodig zijn. Het probleem is dan echter, vertelde Meijers, dat je dan ook niet weet of patiënten het middel wel volgens voorschrift innemen. Er wordt daarom dus wel degelijk gekeken of er testen zijn die het effect van de middelen kunnen meten. Voor de Xa-remmers zou de protrombinetijd een bruikbare test kunnen zijn, maar onderzoek laat zien dat deze stoltijd maar weinig verlengd is en deze test daardoor eigenlijk niet bruikbaar is. Er is ook een goede anti-Xa-test, alleen is die niet overal beschikbaar. Voor trombineremmers zijn wel weer goede testen voor handen. Tot slot ging Meijers in op de vraag welke middelen voor welke patiënt geschikt zijn. Wat te denken bijvoorbeeld van mensen met nier- of leverfunctieproblemen? Kunnen de nieuwe antitrombotica veilig worden ingezet bij deze mensen? Dit punt zal in de toekomst echt nader moeten worden uitgezocht, concludeerde Meijers.

### Nieuwe middelen: de praktijk

Waar Meijers gevraagd was in te gaan op de theorie achter de nieuwe middelen, was dr. Victor Gerdes (internist in het Slotervaart Ziekenhuis in Amsterdam) juist door de FNT uitgenodigd om iets over de praktijk te vertellen. Gerdes merkte op dat hij dit graag deed, maar dat er eigenlijk nog niet veel praktijkervaringen zijn omdat een aantal nieuwe middelen nog maar net is geregistreerd en dus nog niet grootschalig wordt voorgeschreven. Daarom besprak hij enige studieresultaten op dit gebied. Studies suggereren dat bij de inzet van nieuwe antitrombotica als profylactisch middel bij grote knie- en heupoperaties deze middelen het wat beter doen dan de huidige VKA's: er ontstaan net wat minder tromboses, terwijl dat niet met meer bloedingen gepaard gaat. Bij de behandeling van een trombosebeen en/of longembolie blijkt dabigatran even effectief te zijn als de VKA warfarine, terwijl er minder bloedingen ontstaan. Voor rivaroxaban geldt in dit geval dat dit middel iets effectiever is dan warfarine, bij niet meer bloedingen dan warfarine. Bij de antitrombotische behandeling van patiënten met atriumfibrilleren (AF) scoren de nieuwe middelen wisselend.

Rivaroxaban lijkt iets effectiever, bij niet meer bloedingen. Apixaban lijkt ook iets effectiever, terwijl bij dit middel het aantal bloedingen iets minder hoog is. Bij dabigatran is de effectiviteit en het bloedingsrisico afhankelijk van de dosis (110 mg of 150 mg). Overigens waarschuwde Gerdes dat niet iedereen met AF een structureel risico heeft op een cerebrovasculair accident (CVA). Artsen zouden dus eerst goed het CVA-risico van hun AF-patiënten moeten inschatten voordat ze deze patiënten jarenlang op de antistolling zetten. Ook plaatste Gerdes een kanttekening bij de opzet van de besproken studies: er zijn door strenge exclusiecriteria nogal wat patiënten die niet aan deze studies mochten meedoen. Gerdes schatte in dat deze groep overeenkomt met zo'n vier tot vijf procent van de patiëntenpopulatie van trombosediensten. De studieresultaten zijn dus niet zomaar door te trekken naar de patiëntgroepen die nu door de trombosediensten worden behandeld. Een ander punt is de compliantie: van VKA's zijn veel data op dit gebied bekend, terwijl bij de nieuwe antitrombotica het effect van de middelen nog moeilijk is te monitoren en de controles van de trombosedienst wegvallen. Bij middelen tegen hoge bloeddruk en hoog cholesterol zien we, aldus Gerdes, dat circa vijftig procent van de patiënten deze niet trouw inneemt, en dit gegeven baart natuurlijk zorgen voor de nieuwe orale antitrombotica.

Wat konden volgens Gerdes de aanwezigen nu met al deze informatie? Als een patiënt bij hen met vragen komt over de effectiviteit van nieuwe middelen, dan zou je volgens Gerdes in grote lijnen kunnen zeggen dat ze inderdaad effectief zijn, met niet meer bloedingen dan de huidige VKA's. Vergoeding vindt alleen plaats als het middel profylactisch wordt voorgeschreven bij grote knie- en heupoperaties. In andere gevallen betaalt de patiënt zelf of wordt gebruik gemaakt van regelingen. Met behandeling van kwetsbare patiënten met nieuwe antitrombotica is nog niet veel ervaring. Deze moet er in de toekomst snel komen, zeker omdat er nog geen goed antidotum beschikbaar is. En tot slot is compliantie een belangrijk punt van aandacht, aldus Gerdes. Bij potentieel incompliance patiënten zou goed moeten worden afgewogen of het voorschrijven van nieuwe middelen de meest verstandige keuze is.

### Discussie

Tsja, en dan is het natuurlijk leuk om een theorie- en een praktijkman bij elkaar te zetten en dan te kijken wat dat oplevert, moet de FNT-organisatie vast gedacht hebben. Tijd dus voor een discussie tussen Meijers en Gerdes over de nieuwe antitrombotica. De zaal had hierbij volop de kans vragen te stellen en dat gebeurde ook. Een greep uit de vragen.

*Hoe zou men moeten omgaan met de grote groep AF-patiënten die nu goed is ingesteld op VKA's?*

De sprekers gaven aan te verwachten dat een deel van deze mensen geen behoefte zal hebben aan de nieuwe middelen omdat ze de behandeling bij de trombosedienst niet als grote last ervaren (of zelfs plezierig vinden). De vraag is dan of je ze dan wel kost wat kost moet overzetten naar een nieuw middel. Bovendien kun je je afvragen hoeveel artsen bereid



zijn om een even effectief middel in te zetten dat (momenteel) echter minder monitoringsmogelijkheden en geen breed toepasbaar antidotum kent. Gerdes en Meijers concludeerden: moet je het kind wel met het badwater weggooien?

*Gaan de Xa-remmers het winnen van de IIa-remmers?*

Deze vraag kon eigenlijk niet goed worden beantwoord omdat de aangrijpingspunten van beide middelen verschillen en het daarmee erg moeilijk te voorspellen is welke het in de praktijk het beste zal doen.

*Is er plaats voor de trombosediensten na de introductie van de nieuwe antitrombotica?*

Zowel Gerdes als Meijers beantwoordden deze vraag positief. Trombosediensten werken compliantiebevorderend, kunnen dienen als vraagbaak, als informatiecentrum en als centrum voor cardiovasculair risicomanagement. Er kan dus zeker een plaats blijven bestaan voor trombosediensten.

*Over het ontbreken van een antidotum lijkt wel erg makkelijk heen te worden gestapt?*

Dit blijft inderdaad een punt van zorg, aldus de sprekers. Aan de andere kant is er voor laagmoleculairgewichtsheparines (Imwh's) ook geen ideaal antidotum beschikbaar, terwijl

deze wel veel worden voorgeschreven. In de praktijk valt het omgaan met Imwh-bloedingen toch mee, alhoewel het wel meer bloed en duurdere tegenmiddelen kost.

### **Trombose na een griepje**

Na een korte theepauze was het woord aan drs. Vladimir Tichelaar, arts-onderzoeker bij de afdeling Hematologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Ten Cate kondigde aan dat Tichelaar de aankomende week hoopte te promoveren en vroeg de zaal hem daarom een beetje vriendelijk te behandelen. Die oproep bleek gelukkig niet nodig, want Tichelaar had een interessant verhaal over de relatie tussen trombose en ontsteking, en de aanwezigen luisterden dan ook geboeid naar zijn relaas. Tichelaar liet zien dat de Duitse arts Virchow al in de negentiende eeuw een relatie vermoedde tussen trombose en de conditie van de vaatwand. Echter, Virchow concentreerde zich daarbij vooral op een relatie tussen vaatwandschade en het ontstaan van arteriële trombose, zoals een hart- of herseninfarct. Langzamerhand ontstond in de twintigste eeuw echter het idee dat een slechte vaatwandconditie ook een rol zou kunnen spelen in de vorming van veneuze trombose. Deze gedachte werd gevoed door een aantal waarnemingen, zoals de ontdekking dat een groep HIV-patiënten al op



De medewerkers genieten van het voorjaarsweer tijdens de lunch en de theepauze

jonge leeftijd ernstige atherosclerose had in de coronairen. Omdat er bij hen geen sprake was van de op dat moment daarvoor bekende risicofactoren, zoals een erfelijk verhoogd cholesterol, vermoedde men dat misschien de infectie zelf een rol speelde bij de slechte vaatwandconditie (en daarmee op de hogere kans op trombose). Omdat er nog niet veel vergelijkende studies waren naar dit verschijnsel, hebben de hematologen mevrouw prof.dr. Hanneke Kluin-Nelemans en mevrouw dr. Karina Meijer van het UMCG samen met Tichelaar een studie opgezet met als hypothese: 'ontstekingen geven in mensen een verhoogd risico op veneuze trombose'. De resultaten van het inventariserende literatuuronderzoek bleken frappant. Infecties en ontstekingen bleken inderdaad gepaard te gaan met een verhoogde kans op veneuze trombose. Zo bleken chronische darmziekten als colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn het risico met twee tot acht keer te verhogen, zorgen urineweginfecties en longontsteking voor een verdubbeling van het risico en leidt vaatontsteking zelfs tot een tot tien keer verhoogd risico. Na deze bevindingen is Tichelaar gaan onderzoeken of de mensen die met een verdenking op veneuze trombose op de spoedeisende hulp van het UMCG waren terechtgekomen, symptomen van infectie of ontsteking (diarree, een 'hoestje', griep en dergelijke) hadden gehad in de vier voorafgaande weken. Dat bleek bij opvallend veel mensen inderdaad het geval, en Tichelaar kon dan ook concluderen dat infecties en ontstekingen een tweeëneenhalf keer zo groot risico geven op veneuze trombose.

Wat kunnen we nu volgens Tichelaar met deze informatie in de praktijk? Allereerst is het van belang dit gegeven (hoger

tromboserisico bij infectie en ontsteking) bekender te maken in de maatschappij. Hoe meer mensen zich bewust zijn van dit risico, zo vertelde Tichelaar, des te meer kans er is dat ze bij alarmsymptomen voor veneuze trombose op tijd aan de bel trekken. Een ander belangrijk aspect dat uit deze studie komt voortrollen is het gegeven dat artsen meer opties in handen krijgen voor een adequate individuele risico-inschatting. Naast de al bekende risicofactoren (bedrust, leeftijd, hormoongebruik en dergelijke) kan de arts nu immers ook aan de hand van (het gevaar op) infectie en ontsteking inschatten of hun patiënt tijdelijk meer risico loopt op veneuze trombose. Dit zou betekenen dat in de toekomst gericht tromboseproylaxe zou kunnen worden gegeven.

### Flauwvallen bij bloedafname

Dr. Wouter Wieling, gepensioneerd internist aan het AMC en initiatiefnemer van de Syncope Unit in dit ziekenhuis, was hekkensluiter van de dag. Zijn lezing over flauwvallen tijdens bloedafname bleek erg herkenbaar voor de aanwezigen, getuige de vele reacties uit de zaal. Flauwvallen komt dan ook erg vaak voor, zo vertelde Wieling. Maar liefst veertig tot vijftig procent van de mensen zegt wel eens flauw te zijn gevallen voor hun veertigste levensjaar en hierbij bestaat een directe relatie met bloedafname. Wieling ging in op een aantal aspecten hiervan, zoals het moment van flauwvallen rond de bloedafname, het herkennen van de voorverschijnselen en het voorkomen van een wegraking. In een later nummer van Tromnibus zal Wieling een artikel over dit voor velen zo herkenbare onderwerp publiceren.



# Zes jaar validering van CoaguChek XS teststrips

**Ton van den Besselaar**  
RELAC laboratorium, Afdeling Trombose en Hemostase, LUMC, Leiden

## Inleiding

Zelfmeting van de INR en zelfmanagement van behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) door gemotiveerde en competente patiënten is een geaccepteerde praktijk geworden. In vrijwel alle gevallen wordt voor zelfmeting gebruik gemaakt van Point-of-Care (POC) testsystemen. Een POC testsysteem bestaat uit een klein, draagbaar meetinstrument en teststroken of testcuvetten waarmee een druppel bloed wordt geanalyseerd. De teststrook of testcuvet bevat onder andere weefselfactor (Tissue Factor) die de stollingsreactie in het bloed in gang zet. Binnen enkele minuten verschijnt de uitslag van de analyse op de display van het meetinstrument, meestal uitgedrukt als INR.

De juistheid en de precisie van de uitslag is afhankelijk van de kwaliteit van het meetinstrument en de teststroken of testcuvetten. De fabrikant is verantwoordelijk voor de kalibratie van het systeem. Bij de CoaguChek XS is de kalibratie vastgelegd in een code chip die bij iedere batch teststroken wordt gevoegd. De gebruiker plaatst de juiste code chip in het meetinstrument en de code wordt vervolgens op de display bevestigd.

Bij de introductie van het CoaguChek XS systeem in 2006 werd afgesproken dat het RELAC laboratorium iedere nieuwe batch zou valideren bestemd voor de Nederlandse markt. De leverancier van CoaguChek XS heeft vanaf het

begin in 2006 alle nieuwe batches teststrips aan RELAC aangeboden voor validatie. Er werd afgesproken dat de gemiddelde INR bepaald met de aangeboden batch niet meer dan 10% zou mogen afwijken van de waarde bepaald met de Internationale Standaard methode<sup>1</sup>.

In een vorig nummer van Trombnibus werden de resultaten van de validatie van de eerste negen batches gerapporteerd<sup>1</sup>. In de huidige bijdrage worden de resultaten van alle 53 batches gerapporteerd die tot en met februari 2012 in Nederland zijn ingevoerd.

## Materialen en Methoden

De validering van een nieuwe batch teststrips wordt in twee stappen uitgevoerd. In eerste instantie wordt een bepaalde batch teststrips uitgekozen als referentiebatch. De referentiebatch wordt ongeveer een jaar gebruikt om volgende nieuwe batches te valideren. De referentiebatch wordt door het RELAC laboratorium direct vergeleken met een Internationale Standaard voor tromboplastine (recombinant human Tissue Factor). De Internationale Standaard voor tromboplastine kan worden beschouwd als de gouden standaard voor de juistheid van de INR bepaling. Voor de vergelijking van de referentiebatch met de Internationale Standaard worden verse bloedmonsters gebruikt van 60 patiënten die met VKA worden behandeld. De INR uitslagen verkregen met de referentiebatch zijn gecorreleerd met de INR uitslagen van de Internationale Standaard. De relatie tussen de uitslagen van de 60 monsters kan goed worden beschreven met een orthogonale regressielijn van de vorm:

$\text{Log}_e(\text{INR}_{IS}) = a + b \times \text{log}_e(\text{INR}_{XSR})$  waarin  $\text{INR}_{IS}$  en  $\text{INR}_{XSR}$  de uitslagen met de Internationale Standaard en de referentiebatch voorstellen.

In de tweede fase wordt een volgende nieuwe batch teststrips vergeleken met de referentiebatch. Deze stap wordt uitgevoerd in samenwerking met drie externe trombose-dienstlaboratoria. Iedere trombose-dienst analyseert verse bloedmonsters van acht patiënten met de referentiebatch en de nieuwe batch. De bloedmonsters worden verkregen door middel van een vingerprik. Bij vier patiënten wordt de eerste druppel geanalyseerd met de referentiebatch en de tweede druppel met de nieuwe batch. Bij de volgende vier patiënten is de volgorde omgekeerd: eerste druppel op de nieuwe strips en de tweede druppel op de referentiestrips. De uitslagen worden naar het RELAC laboratorium gezonden. De INR uitslagen met de referentiebatch worden omgerekend naar de INR waarden met de Internationale Standaard met behulp van bovengenoemde orthogonale regressielijn. Tenslotte worden de INR uitslagen met de nieuwe batch teststrips vergeleken met de berekende INR waarden van de Internationale Standaard, en wordt het gemiddelde INR verschil berekend.

## Resultaten

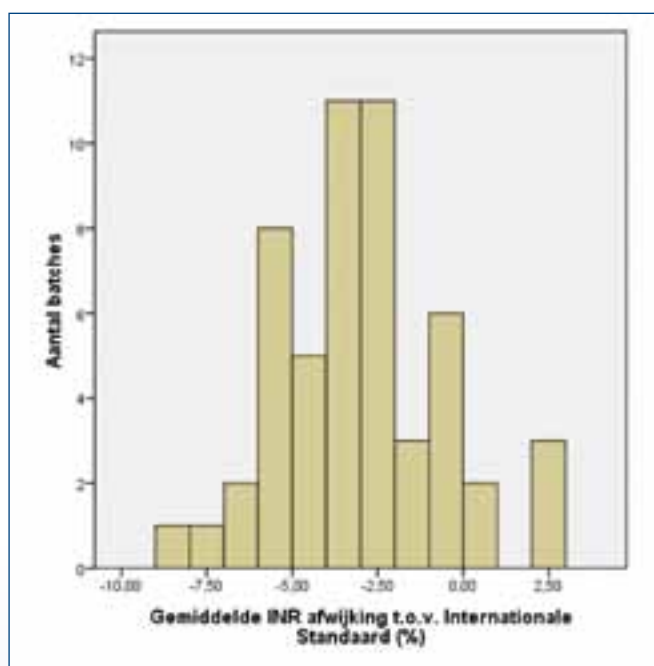
Vanaf het begin in 2006 zijn er zes referentiebatches gevalideerd door directe vergelijking met de Internationale Standaard in het RELAC laboratorium. De eerste vijf batches





werden met Internationale Standaard rTF/95 gevalideerd en de laatste batch met Internationale Standaard rTF/09 (opvolger van rTF/95). Het gemiddelde verschil in INR tussen een referentiebatch en de Internationale Standaard varieerde van -7,3% tot +1,8%.

In totaal werden 53 nieuwe batches gevalideerd door vergelijking met de betreffende referentiebatches. Voor iedere nieuwe batch werd het gemiddelde INR verschil met de Internationale Standaard berekend. Een histogram van het gemiddelde INR verschil is weergegeven in Figuur 1. Het gemiddelde verschil van alle 53 batches was -3,1%, waarbij het gemiddelde verschil per batch varieerde van -8,2% tot +2,6%. Alle 53 batches werden geaccepteerd aangezien het afgesproken acceptatiecriterium  $\pm 10\%$  bedraagt.



**Figuur 1.** Histogram van gemiddelde INR verschil (%) tussen CoaguChek XS en Internationale Standaard tromboplastin, recombinant, human

### Verskil tussen eerste en tweede druppel bloed

Bij de validatie van nieuwe batches tegen de referentiebatch is aangenomen dat het werkelijke verschil in INR tussen de eerste druppel vingerprikbloed en de tweede druppel verwaarloosbaar klein is. Alleen dan kan men het schijnbare verschil tussen de twee batches goed bepalen. Het grote aantal waarnemingen van de afgelopen zes jaar werd gebruikt om onze aanname te toetsen. Hierbij moet men zich realiseren dat de waarnemingen op 12 of meer verschillende meetinstrumenten zijn uitgevoerd. Wij gebruikten verschillende statistische toetsen, namelijk de Student t-toets op gepaarde waarnemingen en een non-parametrische toets volgens Wilcoxon. Bij een totaal aantal van 759 vingerprikken was de gemiddelde INR van de eerste druppel 3,03 en die van de tweede druppel 3,02. Dit verschil was statistisch significant ( $P < 0,05$ ) maar is voor de praktijk te verwaarlozen. Voor zover bekend is het INR verschil tussen eerste en tweede druppel bloed in één andere publicatie gemeld, maar dit werd met andere instrumenten (i-STAT System) bepaald<sup>2</sup>.

Het gemiddelde INR verschil in laatstgenoemde publicatie was veel groter (0,1) dan in ons onderzoek.

### Conclusie en samenvatting

Vanaf het begin van de introductie van het CoaguChek XS systeem in 2006 werden 53 batches teststrips direct of indirect gevalideerd tegen de Internationale Standaard voor tromboplastin, recombinant, human. Het gemiddelde verschil in INR tussen CoaguChek XS batch en Internationale Standaard was -3,1% (bereik: -8,2% tot +2,6%). Het acceptatiecriterium voor het gemiddelde verschil is  $\pm 10\%$ . Alle batches werden geaccepteerd.

### Dankwoord

Teststrips voor de CoaguChek XS werden ter beschikking gesteld door de firma Roche Diagnostics Nederland BV. De volgende personen hebben meegewerkt aan de validatie van de teststrips: E. Witteveen en C. Abdoel (RELAC laboratorium); M. Ebben, C. Ceelen, N. Péquériau (Trombosedienst 's-Hertogenbosch); M. Ganzeboom, I. Hesselink (Trombosedienst ASCON, Enschede); F. Postema, L.M. Geven-Boere (Trombosedienst Leeuwarden); K. de Jong, F. van der Meer (Trombosedienst Leiden); J. van Ooijen, C. van Onna (Trombosedienst Nijmegen); J. van der Feest (SALTRO, Utrecht).

### Referenties

1. Van den Besselaar T. Kwaliteitscontrole van CoaguChek XS teststroken. *Tromnibus* 2007; 35:57-59.
2. Boehlen F, Reber G, De Moerloose P. Agreement of a new whole-blood PT/INR test using capillary samples with plasma INR determinations. *Thromb Res* 2005; 115:131-134.