



Universiteit
Leiden

The Netherlands

De waarheid ligt zelden in het midden

Rosendaal, F.R.

Citation

Rosendaal, F. R. (1998). *De waarheid ligt zelden in het midden*.

Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/5357>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License:

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/5357>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

De waarheid ligt zelden in het midden

Rede uitgesproken door

F.R. Rosendaal

bij de openlijke aanvaarding van het ambt
van gewoon hoogleraar in de Klinische Epidemiologie,
in het bijzonder van Hemostase en Trombose,
op 18 december 1998 te Leiden.

Welkom

Dames en heren,

Hartelijk dank dat u hier allen bijeen gekomen bent. U vraagt zich wellicht af waarom u een uitnodiging ontvangen hebt, en wat u hier doet. Welnu, u bent allen deelnemer in een wetenschappelijk onderzoek. Het is me een groot genoegen u welkom te heten op deze voorlichtingsmiddag, waar we u zullen inlichten over de aard van dit onderzoek. Ik waardeer het buitengewoon dat u in zo groten getale bereid bent als proefpersoon op te treden, en ook dat u vanuit zoveel verschillende geledingen aanwezig bent:

Mijnheer de rector magnificus, dames en heren bestuurderen van de universiteit en van het Leids Universitair Medisch Centrum, dames en heren leden van het wetenschappelijk personeel, het ondersteunend en het beheerspersoneel, dames en heren studenten, collegae, familie, en vrienden, kortom gij allen die door uw aanwezigheid blijk geeft van uw belangstelling.

Wat is trombose?

Het onderzoek waaraan u deelneemt, is een onderzoek naar de oorzaken van veneuze trombose. Men spreekt van trombose wanneer het bloed stolt terwijl dit niet nodig is voor het stoppen van een bloeding. Het stolsel dat dan ontstaat, sluit het bloedvat af, hetgeen leidt tot de symptomen van trombose. Het is belangrijk een onderscheid te maken tussen arteriële trombose (hartinfarct, beroerte) en veneuze trombose (trombosebeen, longembolie). Bij beide speelt het stollingssysteem een belangrijke rol, dit is immers een vereiste voor de vorming van het stolsel.

Dit bleek bijvoorbeeld in het onderzoek *Hemofilie in Nederland 4*, dat Mattanja Triemstra uitvoerde: hemofiliepatiënten bij wie de stolling zo ernstig ontregeld is dat zij spontane bloedingen krijgen, krijgen slechts zeer zelden een hartinfarct.¹ Toch springt de rol van het stollingssysteem vooral in het oog bij veneuze trombose. Het is aannemelijk dat dit verschil komt door de rol van andere oorzaken: bij arteriële ziekten zijn hypertensie, hypercholesterolemie, roken en diabetes mellitus van groot belang. Van zo'n groot belang dat de rol van de stollingsfactoren minder evident is. Deze bekende ziekte-oorzaken leiden tot aderverkalking, en arteriële trombose ontstaat dan ook als een interactie tussen vaatwand en de stollingsfactoren van het bloed. Bij veneuze trombose spelen noch aderverkalking, noch de oorzaken daarvan een rol.

Dit past in de indeling van Virchow², midden vorige eeuw: hij schreef trombose toe aan drie oorzaken: de stroming van het bloed, de samenstelling van het bloed, en de vaatwand. Het gewicht van deze groepen verschilt al naar gelang het type trombose: de vaatwand is vooral belangrijk bij arteriële trombose, stroming (of het gebrek daaraan: stase) en stolling bij veneuze trombose.

Ons onderzoek

Het onderzoek dat wij uitvoeren richt zich zowel op veneuze trombose (trombose-been, longembolie) als arteriële trombose (hartinfarct, herseninfarct) als ook bloedingsneiging (hemofilie). Ik zal het vandaag vooral hebben over ons onderzoek naar veneuze trombose, met af en toe, ter illustratie, een zijstapje naar arteriële trombose of bloedingsneigingen. Waar ik het met u over wil hebben, is over oorzaken van ziekte, waarbij we een subtiel onderscheid kunnen maken in: wáárom worden mensen ziek, hetgeen vooral een vraag voor biochemici is, en wíe wordt ziek, hetgeen vooral een vraag voor epidemiologen is. De twee vragen liggen zeer dicht bijeen, en convergeren uiteindelijk naar één punt.

Oorzaken van trombose

Tegenwoordig worden de risicofactoren voor trombose doorgaans verdeeld in erfelijke en verworven oorzaken. Verworven oorzaken hangen samen met verminderde stroming van het bloed, zoals bedlegerigheid, verlamming, operaties, gipsspalken e.d., welke alle sterke risicofactoren zijn. Andere verworven oorzaken hangen samen met de samenstelling van het bloed, zoals het lupus anticoagulans, zwangerschap, orale anticonceptie, maligniteiten.³

Sommige van deze verworven oorzaken zijn overigens al eeuwen bekend: zo wordt in oude geschriften gesproken van het “melk been”: de trombose die kan optreden in het kraambed, en die men, ten onrechte, met het zogen in verband bracht.⁴

De erfelijke oorzaken zijn pas veel korter bekend: in 1965 beschreef Egeberg een familie met familiale trombofilie - een tromboseneiging - waar een tekort aan antitrombine bestond.⁵ Antitrombine is één van de natuurlijke stollingsremmers. Later bleek dat ook tekorten van andere eiwitten betrokken bij de remming van de stolling, zoals proteïne C en proteïne S, tot trombose konden leiden. Immers, een tekort aan een stollingsremmer leidt tot een overmaat aan stollingsactiviteit, en dus tot een verhoogde kans op trombose. Deze afwijkingen zijn overigens buitengewoon zeldzaam, en komen slechts bij tienden van procenten van de algemene bevolking voor.^{6,7} Gedurende de laatste vijf jaar zijn echter een aantal frequent voorkomende risicofactoren beschreven, die onze visie op trombose totaal hebben veranderd.

Een onderzoeksdesign

Alvorens over die recente doorbraken te spreken, wil ik nu nog even met u verder gaan over het onderzoek waaraan u zelf deelneemt. Dat kunnen wij immers op verschillende manieren uitvoeren, en het is conform ethische richtlijnen dat u goed geïnformeerd bent. Een voor de hand liggend ontwerp zou zijn u door de tijd te volgen. In een dergelijk vervolg- of follow-up onderzoek zouden wij u allen, vanaf dat u hier de zaal verlaat, volgen op het optreden van trombose. Wij zouden elk jaar met u, of uw huisarts contact opnemen, en zo te weten komen wie wel, en wie geen trombose gehad heeft. Na enkele jaren zullen er een aantal gevallen zijn opgetreden, en kun-

nen we een schatting maken van de incidentie van trombose. Wij stellen dan bijvoorbeeld vast dat er per 1000 mensen drie per jaar trombose ontwikkelen.

Een dergelijk incidentiecijfer, drie per 1000 per jaar, geldt voor de gehele groep, het is een soort gemiddelde. Het probleem met dit soort schattingen is dat zij per definitie onwaar zijn; de waarheid ligt namelijk niet in het midden. Zoals Lord Byron heeft gezegd: “Science is an exchange of ignorance for that which is another kind of ignorance”, ofwel, wetenschap is het vervangen van de ene vorm van onwetendheid door de andere. Alleen voor u als groep geldt die drie per 1000 per jaar, maar voor ieder van u als individu geldt het juist niet: u heeft of een veel hoger, of een veel lager risico, en dat hangt af van uw genen, uw levensomstandigheden, en uw gedrag.

Hetgeen waar is voor de groep, is onwaar voor het individu, en daarop richt zich ons onderzoek. Idealiter bepalen wij op individueel niveau wie wanneer trombose ontwikkelt - en wie niet. Dat is niet zo eenvoudig, en daarom beginnen wij met groepjes te zoeken, groepjes met hoog risico, en groepjes met laag risico - kortom, we proberen door het identificeren van risicofactoren het gemiddelde uiteen te trekken naar de extremen. Aangezien het gemiddelde voor niemand van u zal gelden, zijn wij er niet in geïnteresseerd. U had dat wellicht niet gedacht toen u hier binnenkwam, maar u bestaat uit extremen, en in de extremen ligt de waarheid, en dus is ons onderzoek erop gericht die extremen vast te stellen.

De waarheid ligt zelden in het midden

De waarheid ligt zelden in het midden, en dit is een belangrijk gegeven. Het heeft relevantie voor verschillende aspecten van ons onderzoek. Soms is dit gegeven niet zozeer doel, als wel een middel. Een voorbeeld daarvan, waarbij de extremen als model gebruikt worden, is het reeds genoemde onderzoek naar hartziekten bij hemofiliepatiënten. Nadat we gevonden hadden dat hemofiliepatiënten slechts zeer zelden een hartinfarct kregen, vroegen wij ons af of zij ook minder aan aderverkalking zouden lijden dan anderen. Dit is het onderzoek dat Alexandr Šrámek uitvoert, door bij mensen met hemofilie de vaatwanddikte te meten. De eigenlijke vraag strekt zich uit buiten alleen hemofiliepatiënten, en is: is het stollingssysteem van belang bij aderverkalking? Hemofilie is hierbij een model, een extreem, namelijk van een sterk gereduceerde activiteit van het stollingssysteem. Vinden we hier niets, dan wordt het onaanmerkelijk dat de veel geringere variaties in stollingsactiviteit bij mensen zonder hemofilie een rol spelen bij de ontwikkeling van aderverkalking.

Maar we gaan weer verder met de opzet van het onderzoek waar u aan deelneemt, en waarin we zoeken naar extremen, m.a.w. extremen als doel hebben, om zo te bepalen wie een hoog risico op trombose heeft.

Contrasterende groepen

Wij zouden u in contrasterende groepen kunnen verdelen, bij het begin van de follow-up, bijvoorbeeld door straks bij de borrel wat bloed van u af te nemen, en u te verdelen in een groep met, en een groep zonder een genetische stollingsafwijking,

zoals factor V Leiden. Dit is de mutatie in het factor V gen die leidt tot APC-resistentie^{8,9}, waarbij geen tekort aan proteïne C bestaat, maar een ongevoeligheid voor proteïne C, hetgeen eveneens de kans op trombose verhoogt. In tegenstelling tot de eerder bekende protrombotische afwijkingen, komt factor V Leiden zeer vaak voor, namelijk bij zo'n 5 procent van de bevolking. En dus ook bij 5 procent van u.

In het vervolgonderzoek zouden we zien hoeveel tromboses optraden bij die 5 procent met factor V Leiden, en de groep zonder. Gemiddeld blijft het 3 per 1000 per jaar, maar nu zal het in de groep met factor V Leiden wat hoger zijn, bv. tegen de 1 procent per jaar, en bij degenen zonder deze genetische afwijking wat minder. Factor V Leiden blijkt dan in ons onderzoek een oorzaak van trombose.

Naast genetische factoren kunnen we verworven factoren vastleggen, en nagaan hoe het gaat met degenen die al dan niet orale anticonceptie gebruiken, operaties ondergaan etcetera. Bij niet-genetische factoren moeten we rekening houden met versturende variabelen. Pilgebruik hangt nauw samen met leeftijd en geslacht, die ieder apart weer samenhangen met het risico op trombose. We moeten er dus rekening mee houden dat wanneer wij pilgebruik vastleggen, we ook het effect van leeftijd en geslacht bekijken. Correctie voor deze *confounders* gebeurt door het effect te bekijken gegeven de versturende variabele: we beperken het deel van het onderzoek tot vrouwen, en kijken per leeftijdsklasse naar het effect van de pil: restrictie en stratificatie.

Zo zoeken we dus voor genetische en verworven factoren naar extremen: de groepen met het hogere en het lagere risico. En dit gaat natuurlijk steeds verder: wanneer we weten dat bij dragerschap van factor V Leiden het risico op trombose 1 procent per jaar is, verkeren we, om met Byron te spreken, weer in een nieuwe toestand van onwetendheid; ook die 1 procent is weer een gemiddelde dat per definitie onwaar is. We zouden nu binnen de groep met factor V Leiden verder willen zoeken naar groepen met een nog hoger risico, steeds verdere extremen. Hierover straks meer.

Het vervolgonderzoek dat ik zojuist heb beschreven zou een prachtig onderzoek zijn, waar men zich een leven lang aan zou kunnen wijden. Maar laat ik u gerust stellen, wij zullen het niet uitvoeren. Het is namelijk nodeloos inefficiënt. Als de incidentie van trombose 1-3 gevallen per 1000 mensen per jaar is, dan zouden wij u tien jaar moeten volgen om een handvol tromboses tegen te komen. De overgrote meerderheid van u zal nooit trombose ontwikkelen, en er ontstaat een scheve balans van een klein aantal mensen met trombose, tegenover een zeer groot aantal mensen zonder trombose.

Keuze van een onderzoeksdesign

Wellicht dus, is een vervolgonderzoek hier niet zo'n goede keuze. Wat zijn de mogelijkheden voor de opzet van een onderzoek? Er zijn er maar twee: vervolgonderzoek en patiënt-controle onderzoek, ook wel cohort-onderzoek en case-control onderzoek genoemd.

Het vervolgonderzoek kent nog een aantal onderverdelingen: men kan het observationeel uitvoeren, en naar keuze een cohort retrospectief of prospectief vaststellen. Wanneer ik u ga volgen, dan is het een prospectief vervolgonderzoek. Ga ik terug naar de archieven van de pedel, en zoek ik de mensen uit die de duo-oratie van Ernest Briët en Rogier Bertina een kleine tien jaar geleden bijwoonden, dan kan ik hen van toen tot nu volgen, en is het een retrospectief vervolgonderzoek. U voelt dat dat al een stuk handiger is.

Naast het observationele vervolgonderzoek, kan men ook een experimenteel vervolgonderzoek uitvoeren, waarbij de onderzoeker daadwerkelijk intervineert. De onderzoeker zou dan, bijvoorbeeld in een onderzoek naar het effect van postmenopausale hormoonsubstitutie op het optreden van een hartinfarct, zelf actief het medicijngebruik gaan toewijzen: u wel, u niet. Om hierbij te voorkomen dat de onderzoeker toch wellicht de ene vrouw wat liever het middel zou geven dan de andere, of de ene vrouw dit zelf wat liever zou willen gebruiken dan de andere, wordt deze toewijzing in dit soort onderzoeken doorgaans door het lot bepaald. Men spreekt dan van een gerandomiseerd onderzoek - in het jargon de *randomised controlled trial*.

Wat is nu de beste keuze? In algemene zin die opzet die op de meest efficiënte wijze het meest betrouwbare resultaat oplevert. Dit kan van geval tot geval verschillen, en dus moet het ook van geval tot geval benaderd worden. Het recent in de mode geraakte systeem van een rangorde van onderzoeksdesigns, die met punten gewaardeerd worden van IA tot IIIC, heeft een aantrekkelijke simpelheid, maar ook weinig meer. Er zal nagedacht moeten worden.

In vele gevallen zal een gerandomiseerd onderzoek onmogelijk zijn, hetzij op theoretische gronden (men kan niet door het lot beslissen wie factor V Leiden krijgt en wie niet), hetzij op praktisch-ethische gronden (zelfs als men een genafwijking kon toebedelen, zouden medisch-ethici de wenkbrauwen fronsen bij dergelijke omgekeerde genterapie). In feite valt dit onderzoeksdesign af voor alle vormen van etiologisch onderzoek. Maar zelfs als het wel zou kunnen, is het goed te bekijken welk probleem de randomisatie nu eigenlijk beoogt op te lossen.

Wat is de indicatie voor randomisatie? Dit is het probleem van onvergelykbaarheid van groepen, een gevaar dat op de loer ligt wanneer de arts (of de patiënt) kan kiezen voor een bepaalde optie. Wanneer er naar postmenopauzale hormoonsubstitutie gekeken wordt, is het denkbaar dat juist actieve, gezondheidsbewuste vrouwen dit zullen gebruiken, vrouwen die sowieso al een lagere kans op ziekte hadden. Of, in algemener zin, als artsen geloven in een bepaald middel, dan is het denkbaar dat zij juist dit middel aan de patiënten met het slechtste risicoprofiel voorschrijven. Er ontstaat dus door de indicatie een onvergelykbaarheid tussen de groepen, en het middel komt er in het observationale onderzoek ten onrechte te goed, of te slecht, vanaf. Dit heet *confounding by indication*. De randomisatie is bedoeld om dit op te heffen: de loting verwijdert de voorkeuren van arts of patiënt, hetgeen vervolgens gegarandeerd wordt door de studie dubbel-blind te doen verlopen.

Deze constatering impliceert dat wanneer er geen *confounding by indication* kan

zijn, randomisatie overbodig is. *Confounding by indication* ontstaat doordat de arts een verwachting heeft omtrent het bedoelde effect van de interventie. Wanneer de uitkomst onverwacht of onbedoeld is, kan hij hiermee geen rekening gehouden hebben, en wordt *confounding* onaannemelijk. De arts kan bij het voorschrijven geen rekening houden met effecten die hij niet kent, en dus geen onvergelijkbaarheid creëren.

Dit is in feite de basis van het epidemiologisch onderzoek uit de jaren 60 naar de relatie tussen roken en longkanker: dit werd vanzelfsprekend niet in een gerandomiseerd onderzoek bekeken, waarin mensen door het lot verdeeld werden in rokers en niet-rokers. Dat was echter geen enkel probleem, omdat longkanker niet het bedoelde effect is van roken, en mensen zich niet verdelen in rokers en niet-rokers op grond van hun kans op longkanker. Men wist zelfs niet van deze bijwerking.

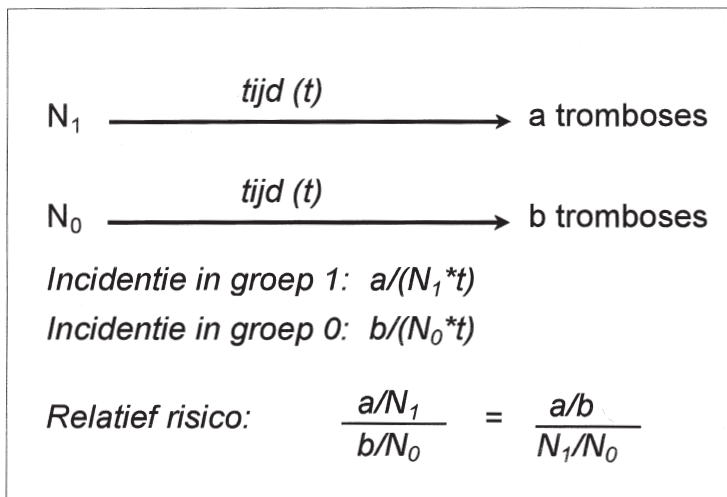
Zo kan gereedeneerd worden over vrijwel al het etiologisch onderzoek, onderzoek naar oorzaken van ziekte: of het nu gaat om schadelijke effecten van roken, van genetische factoren, of om bijwerkingen van geneesmiddelen, in alle gevallen zijn dit onbedoelde, onverwachte effecten, en is *confounding by indication* onaannemelijk. Gerandomiseerd onderzoek is dan niet nodig.

Dan kan men kiezen voor een observationeel vervolgonderzoek of een patiënt-controle onderzoek. Zoals wij al bespraken bij de keuze van de opzet van het onderzoek waarin u zult participeren, is een vervolgonderzoek niet erg efficiënt. We moeten vele mensen vele jaren volgen om een klein aantal trombozes tegen te komen. Verreweg de meest efficiënte vorm is het patiënt-controle onderzoek. Hierbij wordt het vervolgonderzoek op zijn kop gezet. Bij het vervolgonderzoek gaan we uit van een grote groep mensen - u in deze zaal - van wie een deel een afwijking zoals factor V Leiden heeft. Na de langdurige follow-up zijn er een aantal mensen die trombose ontwikkeld hebben, van wie er weer een aantal factor V Leiden heeft, en een aantal niet. Indien een factor het risico op trombose verhoogt, dan mag men verwachten dat deze in die patiënten relatief vaker voorkomt dan in de gehele groep waarmee we begonnen. Die twee verhoudingen, percentage met de risicofactor in de patiënten, versus percentage risicofactor in de uitgangsbepvolking, is eigenlijk waar het om gaat: dit bepaalt het relatieve risico. Dus, als we die percentages van een risicofactor onder patiënten en in de bevolking weten, dan kunnen we uitrekenen hoeveel maal groter de kans op ziekte is voor degenen met zo'n factor dan voor degenen zonder zo'n factor.

Patiënt-controle onderzoek is de meest directe manier om dit te weten te komen: we verzamelen patiënten met trombose, en bepalen hoe vaak bij hen de factor voorkomt waarin we geïnteresseerd zijn. We verzamelen tevens een steekproef uit de bevolking, de zgn. controles, en bepalen eveneens de frequentie van die risicofactor. Komt de factor bij patiënten en controles even vaak voor, dan is zo'n factor blijkbaar irrelevant voor trombose - het is geen ziekte-oorzaak, en het relatieve risico is 1. Komt de factor vaker voor bij de patiënten dan in de bevolking, dan is het mogelijk een ziekte-oorzaak, en kan het relatieve risico berekend worden uit het vóórkomen

van die factor bij patiënten en controles, net zo als bij het vervolgonderzoek. Dit is weergegeven in figuur 1.

Figuur 1. Relatief risico in vervolgonderzoek en patiënt-controle onderzoek



In een vervolgonderzoek kunnen direct risico's (incidenties) berekend worden voor de groep met een risicofactor (N_1) en voor de groep zonder deze risicofactor (N_0). De ratio van de twee risico's is het relatief risico, dat aangeeft hoeveel malen de kans op ziekte verhoogd is in aanwezigheid van de factor. Het relatief risico kan op eenvoudige wijze herschreven worden zoals in de figuur aangegeven, waarbij a/b het vóórkomen van de factor onder patiënten weergeeft, en N_1/N_0 in de populatie als geheel.

In een patiënt-controle onderzoek worden direct patiënten (cases) verzameld, en kan a/b onder hen vastgesteld worden; tevens wordt een steekproef uit de populatie getrokken (controles), en N_1/N_0 geschat. Het resultaat, het relatief risico, is daarmee exact hetzelfde als dat uit het vervolgonderzoek.

De uitkomst is dus hetzelfde, maar de efficiëntie is wel enorm veel hoger. Immers, ik moest u allen verscheidene jaren volgen om drie gevallen van trombose tegen te komen. Nu, met het patiënt-controle onderzoek kunnen we snel een veel groter aantal patiënten met trombose includeren, en de balans in het onderzoek tussen mensen met trombose (cases), en mensen zonder trombose (controls) veel beter in evenwicht brengen, hetgeen de statistische stabiliteit van de schattingen ten goede komt. En, wel het allerbelangrijkste, ik hoef niet te wachten tot u eindelijk eens trombose krijgt. De factor tijd is verdwenen - althans, ogenschijnlijk; daar kom ik aan het einde op terug.

Het moge duidelijk zijn dat het patiënt-controle onderzoek wat mij betreft de

standaardbenadering dient te zijn, de *default*. Zijn er dan nog redenen om vervolgonderzoek te doen? Ja, en wel twee. De eerste is wanneer men niet alleen relatieve risico's, maar ook absolute risico's wil weten, dus zo'n incidentiecijfer van bv. 3 per 1000 per jaar. Over het algemeen is dat geen zwaarwegende reden. Een tweede reden is gelegen in het feit dat men bij een patiënt-controle onderzoek de meting verricht nádat de patiënt trombose gehad heeft - daarvoor kenden wij hem immers nog niet als 'patiënt'. Maar ook al doen we die meting na de trombose, de assumptie is dat we daarmee de toestand van voor de trombose te weten komen. Als nu de factor waarin wij geïnteresseerd zijn, beïnvloed wordt door de trombose, dan geldt deze assumptie niet meer. Dit zou bijvoorbeeld kunnen optreden wanneer wij in een patiënt-controle onderzoek wilden nagaan of spataderen tot trombose aanleiding geven. Wij zouden zeker vinden dat patiënten met trombose vaker spatadaren hebben dan gezonde controles, maar dit zou heel goed het gevolg van de trombose kunnen zijn, en niet de oorzaak - de trombose kan immers de kleppen in de vaten beschadigen. In zo'n geval is de enige oplossing mensen met en zonder spataderen te volgen op het ontstaan van trombose.

Of dit punt een probleem is, hangt af van de factor waarin men geïnteresseerd is. Voor de meeste verworven risicofactoren die ik u genoemd heb, zoals maligniteiten, pilgebruik, zwangerschap, kraambed, orthopedische operaties, immobilisatie, is het niet erg aannemelijk dat zij optreden als het gevolg van trombose. Voor de erfelijke factoren is dit zelfs theoretisch uitgesloten: het erfelijk materiaal ligt bij de geboorte onveranderlijk vast.

Met andere woorden, het patiënt-controle onderzoek is de standaard, en lijkt bij uitstek toepasbaar op etiologische vragen naar veneuze trombose.

LETS

Wij hebben zo'n patiënt-controle onderzoek naar trombose uitgevoerd, de Leiden Erfelijke Trombose Studie, oftewel LETS.¹⁰ In dit onderzoek, waarop Ted Koster gepromoveerd is, zagen wij - zag hij, beter gezegd - zo'n 500 patiënten met een trombose en 500 controlepersonen. Dat is een groot aantal patiënten, die wij benaderden via de Trombosedienst - want daar worden alle patiënten met trombose behandeld met antistollingstabletten. Ik heb gezegd dat patiënt-controle onderzoek efficiënt is, maar toch moet u de hoeveelheid werk niet onderschatten: hieraan is door een groep onderzoekers, datamanagers en analisten, een aantal jaren gewerkt. U kunt zich echter, bij een frequentie van 1 tot 3 per 1000 mensen per jaar, voorstellen hoe groot een vervolgonderzoek geweest had moeten zijn om 500 patiënten te omvatten.

In het LETS onderzoek zijn een groot aantal risicofactoren voor trombose onderzocht, en daarvan wil er nu slechts een paar noemen. Dat zijn risicofactoren die wij toen het onderzoek begon nog niet kenden: APC-resistentie door factor V Leiden^{11,12}, hoge niveaus van stollingsfactor VIII¹³, hyperhomocysteinemie¹⁴, en een mutatie in het protrombine gen (factor II 20210A).¹⁵ De kracht van het patiënt-controle onder-

zoek moge eruit blijken dat deze factoren ofwel via dit onderzoek ontdekt zijn, dan wel dat de eerste goede risicoschatting uit dit onderzoek komt. Wat echter van eminent belang is, is dat deze afwijkingen allemaal veel voorkomen. Ze komen voor bij twee (PT20210A) tot 10 procent (hoog FVIII) van de gezonde bevolking, en zes tot 25% van patiënten met trombose.

Vóór het LETS onderzoek kenden wij een aantal krachtige risicofactoren, zoals een erfelijk tekort aan proteïne C, proteïne S of antitrombine, die echter alle zeer zeldzaam zijn, hooguit voorkomend bij tienden van procenten in de bevolking. De nieuwe, veel voorkomende afwijkingen zijn ook sterke risicofactoren, die de kans op trombose twee- tot zesvoudig verhogen. Met name hoge spiegels van factor VIII zijn zeer belangrijk: ze komen voor bij meer dan 10 procent van de bevolking en verhogen de kans op trombose zesvoudig. Dit betekent dat een belangrijk deel van alle tromboses aan hoge factor VIII niveaus geweten kan worden.

Zoals in het begin gezegd, voegt dit weer toe aan onze onwetendheid, want nog steeds krijgen veel mensen met hoog factor VIII geen trombose. Nu echter, met deze veel voorkomende afwijkingen, beginnen we te begrijpen hoe dit komt. Wanneer afwijkingen veel voorkomen, zullen ook met enige regelmaat mensen twee of meer afwijkingen tegelijk hebben. Dit kunnen combinaties van genetische afwijkingen zijn, of van verworven risicofactoren, of van beide.

Wat gebeurt er als iemand twee risicofactoren heeft? Dit gingen we na voor factor V Leiden, de meest voorkomende genetische afwijking, en het gebruik van orale anti-conceptie, vanzelfsprekend bij vrouwen in de leeftijd waarin pilgebruik voorkomt.¹⁶ Hierbij bleek dat vrouwen met alléén factor V Leiden een zevenvoudig verhoogde kans op trombose hadden, vrouwen die alléén de pil gebruikten een viervoudig verhoogde kans, maar dat vrouwen die én factor V Leiden hadden én de pil gebruikten, een vele malen hoger risico hadden (ca 35-maal). Blijkbaar versterkten deze twee factoren elkaar - een voorbeeld van gen-omgevingsinteractie. Alvorens meer te zeggen over interactie, wil ik eerst enige opmerkingen plaatsten bij orale anticonceptiva als risicofactor voor trombose, of, meer algemeen, medicijngebruik als oorzaak van ziekte.

Orale anticonceptie en trombose

In het LETS onderzoek vonden we een verhoogd risico op trombose bij pilgebruikers. Dit is al sinds de eerste melding van een longembolie bij een pilgebruiker, door Jordan in 1961, bekend.¹⁷

Later vonden wij, gelijktijdig met verscheidene andere onderzoeken waaronder één van de World Health Organisation (WHO), aanwijzingen dat het type pil een rol speelt bij de kans op trombose.¹⁸⁻²⁰ Terwijl voorheen de trombose geassocieerd werd met het oestrogeengehalte, bleek ook de progestageencomponent een rol te spelen. Uit deze studies kwam steeds precies hetzelfde naar voren: de nieuwste orale anticonceptiva, die een zogenaamd derde generatie progestageen bevatten, hadden het hoogste risico op trombose. Verhoogden de oudere pillen de kans 4-voudig, deze nieuwere pillen met de progestagenen desogestrel of gestodeen (dat zijn bv.

Marvelon, Mercilon, Minulet, Triminulet, Harmonet, Femodeen, Triodeen, Ovidol, Meliane) verhoogden de kans achtvoudig.

Wanneer een aantal grote onderzoeken ongeveer hetzelfde aantonen, zou je verwachten dat daarmee de kous wel af was, maar niets was minder waar. De zaak leidde tot een hoog oplopende controverse, die nog steeds voortduurt, ook al is door Jan Rosing in Maastricht aangetoond dat deze derde generatiepillen het stollingssysteem in ernstiger mate verstoren dan vorige generaties pillen.²¹

De farmaceutische industrie houdt vol dat er niets aan de hand is: in plaats van de ondeugdelijke pillen van de markt te halen, zijn de marketing activiteiten om ze te verkopen verhevigd. Inmiddels is door de WHO een onafhankelijke commissie benoemd die een rapport geschreven heeft waarin alles op een rijtje gezet wordt, en waarin men de uitkomsten van de oorspronkelijke onderzoeken onderschrijft.²² Ook dit heeft de producenten niet aangezet tot wijzigingen in het beleid. Het zou te ver voeren hier deze discussie over te doen, die ook zeer technisch geworden is ^{23,24}, maar het leek me goed enige woorden te wijden aan bijwerkingen van geneesmiddelen in het algemeen.

Bijwerkingen van geneesmiddelen

Medicijnen zijn een belangrijke bron van ziekte, bijwerkingen komen nu eenmaal veel voor.²⁵ Aangezien veel mensen medicijnen gebruiken, is het van evident belang dat artsen en patiënten van de mogelijke risico's goed op de hoogte zijn. Hierin heeft de farmaceutische industrie een belangrijke maatschappelijke verantwoordelijkheid, die zij echter niet neemt.

Ter illustratie het verhaal van de Ford Pinto, die eind jaren 60 in de Verenigde Staten op de markt werd gebracht.²⁶ Er waren een aantal ongelukken met deze auto, die opvallend vaak in brand vloog, met ernstige gevolgen, waaronder enige tientallen dodelijke ongevallen. Het bleek een ontwerpfout te zijn: de benzinetank was op een zo kwetsbare plaats gelocaliseerd, dat deze al eenvoudig doorboord werd bij een vrij zachte aanrijding van achteren. Dit leidde vanzelfsprekend uiteindelijk tot rechtszaken voor schadevergoeding. Hierbij kwam naar voren dat een extra uitgave van slechts \$ 10,- per auto het mankement had kunnen verhelpen. Ford moest miljoenen dollars aan schadevergoeding uitkeren, en werd door de Amerikaanse overheid gedwongen 1,5 miljoen Pinto's terug te halen. Het meest schokkend was een document dat in 1977 boven water kwam. Het betrof een intern memo van Ford, waaruit bleek dat zij van begin af aan van de ontwerpfout op de hoogte waren geweest; tevens bevatte dit memo een kosten-batenanalyse waarin was uitgerekend dat het herstellen van de fout duurder zou zijn dan het risico te nemen.

Decennia later, ontwikkelt Mercedes de zogenaamde Baby Benz, een wagentje dat er on-Mercedes-achtig vrolijk uitziet. Bij testen door consumentenorganisaties blijkt bij plotseling scherp uitwijken - in Zweden de elandtest genaamd - de auto om te vallen. Mercedes erkent de ontwerpfout, haalt de auto's terug, en verandert iets aan de wielbasis waardoor de balans beter wordt.

De auto-industrie heeft blijkbaar het een en ander geleerd in de laatste decennia, hetgeen bij de farmaceutische industrie niet het geval is. Ik ben zelf betrokken geweest in twee tamelijk grote controverses rond geneesmiddelen: de reeds genoemde derde generatiepillen die trombose als bijwerking hebben, en, een onderzoek vanuit Seattle, waaruit bleek dat bepaalde bloeddrukverlagende middelen, de zgn calcium-antagonisten, de kans op een hartinfarct verhoogden, terwijl zij vanzelfsprekend bedoeld waren deze te verlagen.^{27,28} Hoe verschillend de middelen en bijwerkingen ook, de reactie van de producenten was vrijwel identiek. Ook bij andere bijwerkingenaffaires kan men eenzelfde stramen waarnemen:²⁹

De eerste reactie is ontkenning: nog dezelfde avond dat een bijwerking in het nieuws komt, verschijnt iemand van de firma op televisie die zegt dat het niet waar is. Deze voert aan dat deze bijwerking onbewezen is, en ook geheel onverwacht. Iets later weet men een professor te vinden die dat ook zegt. Dan volgen een aantal retorische argumenten:

- het zou ook kunnen dat.... (en dan volgt iets volstrekt onwaarschijnlijk)
- er zitten veel meer kanten aan dit probleem
- er zijn ook andere problemen
- we weten helemaal niet wat het biologische mechanisme is van deze bijwerking
- onderzoekers creëren paniek, en dat is veel erger
- er zijn ergere dingen dan deze bijwerking
- het is heel duur om geneesmiddelen te ontwikkelen, en misschien stoppen we er wel mee

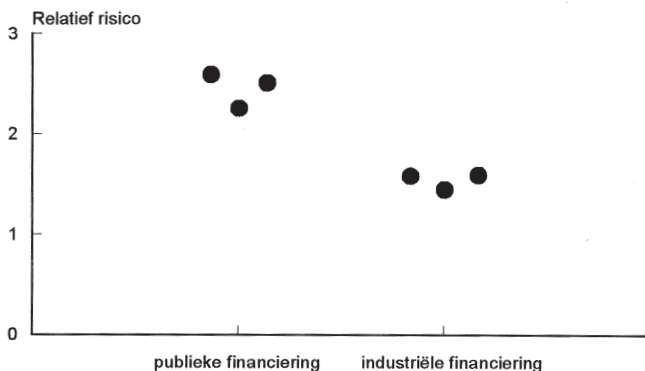
Als dat allemaal het niet doet overwaaien, maar er bewijzen blijven komen, zoals bij de derde generatiepillen en de calciumantagonisten, onderneemt men hardere actie: er worden symposia georganiseerd met paneldiscussies, tussen zorgvuldig geselecteerde panelleden; er worden supplementen bij tijdschriften geschreven, door op gelijkaardig nauwkeurige wijze geselecteerde auteurs, hordes artsenbezoekers worden langs huisartsen gestuurd om te zeggen dat er niets aan de hand is, en als het echt moeilijk wordt, wordt er besloten dat er onderzoek naar gedaan moet worden, worden brieven door juristen geschreven, en wordt bedreigd met rechtszaken.

Er is helaas geen andere conclusie mogelijk dan dat er rookgordijnen worden opgeworpen. De zaak, die eenvoudig was, wordt zo gecompliceerd gemaakt dat alleen nog het handjevol betrokken onderzoekers het kan volgen - en zeker niet de voorschijvend arts. De industrie rekent erop dat deze hooguit zal denken: de waarheid zal wel ergens in het midden liggen, en daarom gaat de industrie nog meer naar één kant hangen. Maar, zoals ik u al zei, de waarheid ligt maar zelden in het midden.

Desniettemin wordt de waarheid wel ernstig geweld aangedaan. In beide controverses bestaat enig empirisch inzicht in hoe dat in zijn werk gaat. Wat betreft de derde generatie pil en veneuze trombose zijn inmiddels zes studies gepubliceerd. Hiervan zijn er drie door onafhankelijke instanties gefinancierd (zoals de World Health Organisation en de Nederlandse Hartstichting), en drie zijn uitgevoerd met directe sponsoring door de farmaceutische industrie. Wanneer men deze groepen

vergelijkt, zijn de uitkomsten statistisch significant verschillend: de drie studies met onafhankelijke subsidiegevers vonden alledrie dat de derde generatiepillen iets meer dan tweemaal zo vaak trombose veroorzaakten als de oudere anticonceptiva. De drie industrie-gesponsorde studies vonden echter nauwelijks verhoogde risico's.³⁰ Dit is weergegeven in figuur 2.

Figuur 2. Studies naar het tromboserisico van orale contraceptiva met derde-generatie progestagenen, ingedeeld naar financieringsbron



Zes gepubliceerde studies waarin het tromboserisico van orale anticonceptiva met een derde generatie progestageen (desogestrel/gestodeen) werd vergeleken met dat van orale anticonceptiva met een tweede generatie progestageen (levonorgestrel). Per studie is het relatief risico aangegeven, d.w.z. het risico op trombose van derde generatie anticonceptiva ten opzichte van tweede generatie anticonceptiva. De studies zijn verdeeld in die welke uit publieke middelen gefinancierd werden, en die welke direct door de farmaceutische industrie gesponsord werden ($p < 0.01$). Overgenomen met toestemming uit The Lancet³⁰

Wat betreft de affaire rond de calciumblokkers is door een Canadese groep een enquête gehouden onder auteurs van alle artikelen die zij maar konden vinden over de relatie calciumblokkers en hartinfarct.³¹ Zij vroegen met een anonieme enquête aan deze auteurs aan te geven of men de laatste jaren geld voor onderzoek, congresbezoek of anderszins had ontvangen van farmaceutische industrieën, en met name van producenten van calciumantagonisten. Vervolgens zette men dit uit tegen de conclusie in de artikelen van die onderzoekers. Het bleek dat degenen die op een of andere wijze sponsoring hadden ontvangen, zelden iets negatiefs over deze middelen schreven.

Dames en heren, wanneer medicijnen op de markt worden toegelaten door de overheid, zijn zij niet voldoende getest. Er zijn strenge eisen, en er is allerlei onder-

zoek nodig voordat een middel wordt geregistreerd, maar dat is nooit genoeg om relatief zeldzame en onverwachte bijwerkingen te detecteren. Wanneer middelen op de markt komen, staat de veiligheid niet vast. Dit kan pas blijken pas als geneesmiddelen door zeer grote groepen mensen gebruikt worden. Het zou niet redelijk zijn een middel pas toe te laten wanneer die veiligheid vast staat, omdat er dan zeer grote vertragingen zouden ontstaan. Het is wél nodig dat er veel meer aandacht komt voor wat er gebeurt nadat een geneesmiddel op de markt komt. De overheid zou kunnen overgaan tot tijdelijke en voorwaardelijke registratie, en producenten zouden hun maatschappelijke verantwoordelijkheid moeten nemen om serieus post-marketing onderzoek te verrichten, in plaats van moord en brand te schreeuwen wanneer door anderen wordt vastgesteld dat hun middelen niet deugen.

Ik denk dat het goed is dat we ons realiseren dat bijwerkingen voor een specifiek middel onverwacht mogen zijn - anders zou het middel al niet door de preregistratie studies gekomen zijn - maar dat in het algemeen bijwerkingen frequent voorkomen. Wanneer er steeds nieuwe middelen ontwikkeld worden, met steeds een andere chemische samenstelling, is het niet meer dan logisch dat een deel daarvan bijwerkingen blijkt te vertonen. Dit behoeft dan ook niemand te verrassen.

interactie van risicofactoren

We gaan terug naar de risicofactoren voor trombose. Deze kunnen, zo hebben we vastgesteld, genetisch en verworven zijn. Bij deze laatste behoren tevens geneesmiddelen die als bijwerking trombose veroorzaken. We hebben gezien hoe risicofactoren in feite mensen verdelen in groepjes van extremen, en dat we deze extremen willen vinden in de zoektocht naar oorzaken van trombose. Tenslotte hebben we gezien hoe er in vrij korte tijd een aantal risicofactoren zijn bijgekomen, die alle redelijk vaak voorkomen, bij enige procenten tot zelfs meer dan tien procent van de algemene bevolking. Zulke frequent voorkomende factoren zullen ook regelmatig in combinaties bij mensen voorkomen. In dit geval, zoals bij de pil en factor V Leiden, is het mogelijk dat factoren gezamenlijk een veel sterker effect hebben dan ieder afzonderlijk.

Dit soort interacties is ook aangetoond voor combinaties van genetische factoren: onderzoek door Bobby Koeleman, Hester van Boven en Ruud Lensens heeft aangetoond dat in families met een erfelijke tromboseneiging door een tekort aan antitrombine, of proteïne C, of proteïne S, trombose vooral optreedt bij mensen die ook een tweede afwijking hebben, zoals factor V Leiden.³²⁻³⁵ In deze families blijken twee of meer afwijkingen ook zeer vaak voor te komen, hetgeen we nu pas kunnen zien, nu we die afwijkingen kennen. Deze gen-gen en gen-omgevingsinteracties hebben ons duidelijk gemaakt dat hier de extremen zich bevinden waar wij naar op zoek moeten, en dat combinaties van afwijkingen de verklaring voor het ontstaan van trombose zullen leveren.^{36,37}

MEGA studie

Wij willen daarom een onderzoek gaan doen om uit te zoeken wat het risico op

trombose is bij combinaties van risicofactoren. Dit zal de MEGA studie worden, een patiënt-controle onderzoek, dat, mede gefinancierd door de Nederlandse Hartstichting en het Koningin Wilhelmina Fonds, binnenkort van start zal gaan. MEGA staat voor "Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for thrombosis", maar staat bovenal voor 'groot'. Dit wordt een zeer groot onderzoek. Dat is noodzakelijk, omdat we voor allerlei combinaties van risicofactoren zowel patiënten als controlepersonen willen includeren met geen van beide, één van de beide, en beide afwijkingen. En zelfs als factoren bij enige procenten van de mensen voorkomen, zal iedere specifieke combinatie toch maar bij enige promillen voorkomen, een aantal mensen per 1000. Daarom zullen wij tenminste 2500 patiënten en 2500 controles in het onderzoek includeren. Wij zullen dit onderzoek uitvoeren in samenwerking met de collegae van het Leyenburg Ziekenhuis, van het Radboudziekenhuis, en van de trombosediensten van Leiden, Rotterdam, Amsterdam, Den Haag en Utrecht. De dagelijkse leiding zal berusten bij een door de wol geveerd drietal, ons MEGA-team: Carine Doggen, Thea Visser en Ank Schreijer.

Dit wordt een patiënt-controle onderzoek, dat wil zeggen dat wij patiënten met trombose zullen opnemen die de komende jaren gediagnostiseerd worden in de verzorgingsgebieden van deze trombosediensten. De 2500 patiënten met trombose komen voort uit enige miljoenen mensen, zoals u kunt uitrekenen bij een kans op trombose van 1-3 per 1000 per jaar - mensen die nu nog geen trombose hebben, maar eigenlijk al deel uitmaken van ons onderzoek.... Eerder zei ik u dat de tijdsfactor in patiënt-controle onderzoek ogenschijnlijk verdwenen was; ogenschijnlijk, want de tijd tikt nu in het inclusiegebied van ons onderzoek, bij al die miljoenen mensen die uiteindelijk patiënten en controles zullen opleveren voor ons onderzoek.

Dit is dan uiteindelijk dat onderzoek waar u aan deelneemt, voorzover u althans in deze regio's woont: indien u de komende jaren trombose ontwikkelt, wat ik u niet toewens, zult u een uitnodiging van ons ontvangen voor het MEGA onderzoek.

Ik wil u allen die deelneemt aan dit onderzoek, daarvoor hartelijk bedanken, en ben verheugd dat u op deze voorlichtingsmiddag bent verschenen.

dankwoord

Dames en heren,

Aan het einde gekomen van mijn rede, wil ik enige woorden van dank, en waar nodig aanmoediging, spreken. Ik hoop dat u mij vergeeft dat ik niet heb uitgewijd over wat klinische epidemiologie is, waarin zij zich onderscheidt van algemene epidemiologie of andere methodologische disciplines, en of zij wel bestaansrecht heeft. Ik herinner mij dat ik toen ik op de middelbare school zat jarenlang gemeend heb dat paranormale verschijnselen wel moesten bestaan, aangezien er ergens in den lande een leerstoel voor was. Wel, gemeten aan die maatstaf bestaat de Klinische Epidemiologie in Nederland, en nu wel bij uitstek in Leiden met twee hoogleraren.

Het college van bestuur, en het bestuur van de faculteit, ben ik erkentelijk voor de

benoeming tot hoogleraar. Ik acht het een voorrecht benoemd te zijn aan een publieke en onafhankelijke universiteit. Ik wil er graag op vertrouwen dat u, met plannen van privatisering, sponsoring, en concurrentie, er voor zorg zult dragen dat wij door kunnen gaan met vrijelijk onderzoek doen dat van wetenschappelijk en publiek belang is, en onderwijs te verzorgen aan alle studenten die daarvoor in aanmerking komen.

Binnen het Leidse, wil ik alle stafleden, promovendi, medewerkers met wie ik de laatste jaren heb samengewerkt bedanken en, zonder anderen te kort te willen doen, in het bijzonder noemen, voor een al vele jaren durende plezierige samenwerking: Felix van der Meer, Rudi Westendorp en Frans Helmerhorst.

Buiten de Leidse universiteit wil ik de collegae zowel in de Hemostase en Trombose als in de Epidemiologie in den lande bedanken. Ik beschouw het als een bijzonder gelukkige omstandigheid in twee vakgebieden werkzaam te zijn waar wordt samengewerkt, en niet meer animositeit heerst dan enige gezonde concurrentie. Dat is elders wel eens anders. Daarnaast, en ik vermoed wel enige causale relatie, is op beide gebieden de kwaliteit van het onderzoek in Nederland hoog, en zijn er verscheidene instituten toonaangevend in de wereld.

There are two groups outside of the Netherlands I wish to thank, for a long lasting and fruitful collaboration. First, I wish to thank my colleagues from Seattle, Professors Noel Weiss, Tom Koepsell, David Siscovick and Bruce Psaty for their hospitality during my stays in Seattle, and for our joint efforts in studies in the epidemiology of thrombosis. Secondly, I wish to thank the deans of the University of Washington for appointing me Affiliate Professor of Epidemiology. I do hope we will be able to continue our collaboration.

Closer to home, I wish to thank Professor Eric Preston, of the Royal Hallamshire Hospital and University of Sheffield, in the United Kingdom. I am especially pleased that you are here today, Eric, as your usual colourful self. I am grateful for the international mentorship you have given me over the last years. I hope the Leiden-Sheffield link will last, including our conferences in those places and in Kinsale.

Geachte dames en heren studenten,

Wanneer u onderzoek wilt gaan doen, houd u dan voor dat onderzoek er niet om gaat te weten te komen hoe de wereld in elkaar zit, maar na te gaan dat de wereld zo in elkaar zit als u denkt. Gebruik uw studie om dat laatste te weten te komen, in alle opzichten.

Hooggeleerde Willemze, beste Roel,

Jij laat niet na te benadrukken dat ik ook half bij de Hematologie hoor, en zo is het ook, en ik ben daar trots op. Ik ben je dankbaar voor de wijze waarop je de bloei van

beide secties gelijkelijk mogelijk maakt, en wil met jou blijven streven naar eenheid in verscheidenheid.

Hooggeleerde Loeliger, beste Fredy

Ik heb jou maar een maand in functie, en inmiddels bijna 15 jaar in emeritaat mee-gemaakt. In al die jaren ben jij betrokken gebleven bij de afdeling, en heb je ons met raadgevingen terzijde gestaan. Ga dus door met je hoofd om de hoek van mijn kamer te steken, zelfs als het is om me te zeggen dat ik weer eens een umlaut in een referentie vergeten bent.

Hooggeleerde Bertina, beste Rogier

De laatste jaren slagen wij steeds beter in een vervlechting van epidemiologisch en laboratoriumwerk te verwezenlijken, in een samenwerking die ik ook persoonlijk als zeer plezierig ervaar.

Hooggeleerde Briët, beste Ernest

Jij hebt me in 1985 in Leiden aangenomen. We hebben sinds die tijd van alles meege-maakt, en je bent zowel vriend als raadgever geworden. Ik kan, ook nu je in Amsterdam bent, nog altijd voor hulp bij je terecht, en je helpt me vaker dan je weet, omdat ik me regelmatig afvraag: Hoe zou Ernest dat gedaan hebben?

Hooggeleerde Vandenbroucke, beste Jan

Het was jouw concept hoe Klinische Epidemiologie zou moeten functioneren, en we hebben dat samen gerealiseerd. Je weet dat ik de laatste jaren wel eens buiten Leiden geneusd heb; één van de redenen om niet te gaan, was voor mij onze samenwerking. Duo's, dat leidt wel eens tot breuken, maar dus soms ook tot hechting - ik hoop zo samen door te gaan.

Mijn ouders

wil ik bedanken voor de vormgeving van de eerste jaren, en de steun in alle jaren daarna.

Astrid, Joris, Tommie, Guido

Hier zeg ik tegen jullie het minst, maar jullie zeggen mij het meest.

Ik heb gezegd.

F.R. Rosendaal
Leiden, 1998

Literatuur

- 1 Triemstra M, Rosendaal FR, Smit C, Van der Ploeg HM, Briët E. Mortality in patients with hemophilia: changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986. *Ann Intern Med* 1995; 123: 823-827.
- 2 Virchow R. Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt, Staatsdruckerei, 1856.
- 3 Carter CJ. The natural history and epidemiology of venous thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 36: 423-438.
- 4 White C. An inquiry into the nature and cause of that swelling in one or both the lower extremities which sometimes happens to lying-in women together with the propriety of drawing the breasts of those who do and also those who do not give suck. London, Warrington, 1784.
- 5 Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516.
- 6 Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlbäck B, Ginter EK, Miletich JP, Rosendaal FR, Seligsohn U. Inherited Thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 1996; 76: 651-662.
- 7 Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlbäck B, Ginter EK, Miletich JP, Rosendaal FR, Seligsohn U. Inherited Thrombophilia: Part 2. *Thromb Haemost* 1996; 76: 824-834.
- 8 Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004.
- 9 Bertina RM, Koeleman RPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, Ronde H de, Van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-67.
- 10 Van der Meer FJM, Koster T, Vandenbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1997; 78: 631-635.
- 11 Koster T, Rosendaal FR, De Ronde H, Briët E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to a poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503.
- 12 Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; 85: 1504.
- 13 Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 152.

- 14 Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759-762.
- 15 Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698.
- 16 Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453-1457.
- 17 Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961; ii: 1146.
- 18 Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346: 1593
- 19 Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589.
- 20 World Health Organization. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995; 346: 1582.
- 21 Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, Thomassen MC, van Oerle R, van der Ploeg PM, Heijen P, Hamulyak K, Hemker HC. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *British Journal of Haematology* 1997; 97: 233-238.
- 22 World Health Organization. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series, no. 877. World Health Organization. Geneva 1998.
- 23 Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR. Third generation oral contraceptives and deep venous thrombosis: from epidemiologic controversy to new insight in coagulation. *Am J Obst Gyn* 1997; 177: 887-891.
- 24 Walker AM. Newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1998; 57: 169-181.
- 25 Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JE, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 301-306.
- 26 Dowie M. Pinto Madness. *Mother Jones Magazine*. Sept/Oct 1977 (http://bsd.mojones.com/mother_jones/SO77/dowie.html)

- 27 Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, Rosendaal FR, Lemaitre RN, Smith NL, Wahl PW, Wagner EH, Furberg CD. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 520-525.
- 28 Rosendaal FR, Psaty BM, Furberg CD. Calciumantagonisten: veilig of onveilig? *Ned Tijdsch Geneesk* 1996; 140: 916-918.
- 29 Moore TJ. *Deadly Medicine*. Simon and Schuster. New York 1995.
- 30 Vandenbroucke JP. Medical journals and the shaping of knowledge. *Lancet* 1998; 352: 2001- 2006.
- 31 Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N Engl J Med* 1998;338: 101-106.
- 32 Koeleman BPC, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM. APC-resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C deficient families. *Blood* 1994; 84: 1031-1035.
- 33 Koeleman BPC, van Rumpft D, Hamulyak K, Reitsma PH, Bertina RM. factor V leiden: an additional risk factor in protein S deficient families? *thromb haemost* 1995; 74: 580-583.
- 34 Van Boven HH, Reitsma PH, Rosendaal FR, et al. Factor V Leiden (FV R506Q) in families with inherited antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 1996; 75: 417.
- 35 Lensen RPM, Rosendaal FR, Koster T, Allaart CF, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Apparent different thrombotic tendency in patients with factor V Leiden and protein C deficiency due to selection of patients. *Blood* 1996; 88: 4205-4208.
- 36 Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk and interaction. *Semin Hematol* 1997; 34: 171-187.
- 37 Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999 (in press).

