



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Veneuze trombo-embolie anno 2023: mag het een onsje minder wezen?

Klok, E.

Citation

Klok, E. (2023). *Veneuze trombo-embolie anno 2023: mag het een onsje minder wezen?*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3564472>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3564472>

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

Prof.dr. Erik Klok

Veneuze trombo-embolie anno 2023: mag het een onsje minder wezen?



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Veneuze trombo-embolie anno 2023: mag het een onsje minder wezen?

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. Erik Klok

bij de aanvaarding van hoogleraar in de
interne geneeskunde
aan de Universiteit van Leiden
op 10 maart 2023.



**Universiteit
Leiden**

Mevrouw de rector magnificus, geacht faculteitsbestuur, zeer gewaardeerde toehoorders.

Een oratie met de titel ‘mag het een onsje minder wezen’ trekt volle zalen in deze barre tijden van oorlog, hoge energieprijzen en bezuinigingen. Ik moet u echter teleurstellen als u hier kwam voor een verhandeling over het isoleren van uw huis om het gasverbruik te drukken, de steeds hoger wordende gemiddelde BMI van ons Nederlanders en de bijbehorende uitdaging rondom cardiovasculaire gezondheid, het nieuwe curriculum geneeskunde in Leiden waarbij contacturen als colleges worden vervangend door team based learning, of een kritische blik op 2 jaar lang bezuinigingen in het LUMC.

Nee, ik wil met u doornemen hoe de zorg voor patiënten met veneuze trombo-embolie als *pars pro toto* van de Nederlandse gezondheidszorg, toekomstbestendig kan worden gemaakt, waarbij slimmere keuzes, moderne diagnostische technieken en op de individuele patiënt afgestemde behandeling en begeleiding moet kunnen resulteren in zowel kostenbesparing als betere zorguitkomsten. Dat is de uitdaging waar wij als gezondheidszorgprofessionals en feitelijk als hele maatschappij voor staan. Voor we deze complexe vraagstukken bespreken, neem ik u graag mee in de fascinerende wereld van bloedstolling. Deze wereld bestaat een prachtig samenspel tussen de bloedvatwand, bloedcellen, stoleiwitten, antistollingseiwitten, ontstekingseiwitten, afweercellen, afweereiwitten, ziektekiemen en bloedzouten. Al deze zaken zijn nodig voor een gezonde balans in de stolling. Die balans is nodig om te zorgen dat bij beschadiging van een bloedvat, dus als u in uw vinger snijdt of zoals bij mij thuis met regelmaat gebeurt klim- in valpartijen veranderen, deze schade snel hersteld wordt zodat het bij een kleine blauwe plek blijft, maar ook te zorgen dat er geen onterechte stolsels ontstaan die de bloedstroom in de aders blokkeert of die met de bloedstroom mee drijven en vastlopen in de longen.

Stollingsfysiologie

De bloedstolling wordt ook wel hemostase genoemd. Net als veel processen in het lichaam bestaat het een ingewikkeld cascadeproces waarbij stap voor stap verschillende cellen en stoleiwitten worden geactiveerd die op hun beurt weer volgende cellen en stoleiwitten activeren. Net zolang totdat een stevig stolsel het gat in de bloedvatwand afsluit. Hoe gaat dat nu in zijn werking? Een gezonde vaatwand beschermd tegen stolselvorming. Er is een continu interactie met het voorbij stromende bloed en op de oppervlakte zit een soort van teflon laag van slimme moleculen die een antistollingseffect hebben: dat zijn onder andere trombomoduline, Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI), heparine sulfaat, stikstofmonoxide en prostacyclines. Het stollingssysteem krijgt feitelijk geen kans om tot stolselvorming te kunnen komen. Bij beschadiging aan de bloedvatwand worden bepaalde zeer reactieve moleculen aan het langsstromende bloed blootgesteld die ogenblikkelijk een kettingreactie veroorzaken, als ware het een nucleaire explosie. Dit betreft met name collageen, de bindweefselvezels die stevigheid geven aan de bloedvatwand. Collageen evenals het aan collageen gebonden von Willebrandfactor binden snel aan specifieke receptoren op nietsvermoedende voorbijrijvende bloedplaatjes waardoor er een directe verbinding ontstaat tussen de bloedvatwand en het bloedplaatje. Dit leidt tot een spectaculaire vormverandering van het geactiveerde bloedplaatje tot een monster met veel tentakels. In dit proces keert het plaatjesmembraan zich om waardoor veel meer en andere receptoren plots beschikbaar komen om de stolselvorming verder te stimuleren, waarbij de bloedplaatjes onderling verbinding maken en aggregeren. Tijdens het activeren van de bloedplaatjes treedt er een scala aan biochemische reacties in het bloedplaatje op. Onder andere worden moleculen die het proces van stolselvorming exponentieel versnellen uitgestoten uit de blaasjes of granulae waarin ze opgeslagen liggen. Belangrijke voorbeelden zijn adenosinedifosfaat, collageen, adrenaline en trombine. En hier komt het bruggetje naar de tweede maar cruciale stap in de vorming van een stabiel functioneel

stolsel: de vorming van het onoplosbare fibrine dat een stevig netwerk vormt rondom de geaggregeerde bloedplaatjes.

Fibrine wordt gevormd uit fibrinogeen en is het eindpunt van de stollingscascade die omgekeerd genummerd is. Fibrine is namelijk stollingsfactor nummer I, dat wordt geactiveerd door stollingsfactor nummer II, het eerdergenoemde trombine. Trombine is het sleutel-enzym voor het bereiken van adequate stolling. Echter, het uit de bloedplaatjes vrijgekomen trombine heeft een veel te lage concentratie om echt zoden aan de dijk te zetten: er is dus meer voor nodig. Bij het ontstaan van schade aan de bloedvatwand komt niet alleen collageen maar ook tissue factor in aanraking met de omgeving en het voorbij stromende bloed. Tissuefactor kan het in het bloed circulerende inactieve stollingsfactor nummer VII activeren en vormt daar een complex mee. Door te binden aan stollingsfactor nummer X wordt deze laatste geactiveerd. Met een beetje hulp van stollingsfactor nummer V wordt een nieuw complex gevormd, het zogenaamde prothrombinase, welke het proces van omzetting van protrombine in trombine katalyseert. Deze cruciale stap in de stollingscascade kan alleen plaatsvinden binnen specifieke omstandigheden, namelijk op een negatief geladen fosfolipiden membraan in de aanwezigheid van voldoende calcium en een beetje geactiveerd trombine. Het is vast geen toeval dat een geactiveerd bloedplaatje de perfecte voedingsbodem voor dit proces is, wat maar weer eens laat zien hoe mooi het allemaal in elkaar zit, maar ook hoe kleine verstoringen in de concentraties stollingseiwitten en bloedplaatjesfunctie of aantal kunnen leiden tot serieuze verstoringen en dus ziekmakend kunnen zijn. Daarover later meer.

Deze eerste stappen van het stollingsproces verlopen in een relatief rustig tempo om te voorkomen dat het zijn doel voorbijschiet en ongebreideld zijn gang kan gaan. Als het inderdaad serieuze schade aan de bloedvaten betreft en een goed stolsel van levensbelang is, zijn er 2 'versterkingslussen' die versnelling van het proces kunnen induceren. In de eerste plaats kan het complex van stollingsfactor nummer VII en tissue factor ook

stollingsfactor nummer IX activeren. In samenspel met stollingsfactor nummer VIII kan extra stollingsfactor nummer X worden geactiveerd. Een tweede versterkingslus bestaat uit de activering van stollingsfactor nummer XI door het gevormde trombine. Stollingsfactor nummer XI kan op zijn beurt factor nummer IX activeren. Om stevigheid te verkrijgen moeten tenslotte dwarsverbanden worden gevormd tussen de ontstane fibrinevezels. Deze crosslinking van fibrinepolymeren gebeurt onder invloed van stollingsfactor nummer XIII, die ook actief wordt in aanwezigheid van trombine. Trombine heeft tenslotte ook een sterk effect op het aantrekken en activeren van nog meer bloedplaatjes.

Ik noemde trombine eerder al het sleutelenzym: dat is het ook. Niet alleen omdat het de cruciale laatste stap in de vorming van fibrine is, maar ook omdat het de spil is van beide versterkingslussen. Interessant genoeg start ook een belangrijk antikollingsmechanisme bij het vrijkomen van trombine. Trombine bindt namelijk aan het trombomoduline op endotheelcellen, waardoor proteïne C wordt omgezet in geactiveerd proteïne C. Geactiveerd proteïne C remt vervolgens de geactiveerde stollingsfactor nummers V en VIII, waardoor verdere aanmaak van trombine ook meteen wordt tegengegaan. De twee andere remmers van de stolling zijn TFPI en antitrombine. Deze eerste remt stollingsfactor nummer X en het complex tussen stollingsfactor nummer VII en tissuefactor en heeft een belangrijke functie in het onderhouden van de teflon laag aan de binnenkant van de bloedvaten. De laatste, dus de antitrombine, bindt aan het reactieve centrum van de geactiveerde stollingsfactor nummers X en II, waardoor deze volledig en irreversibel worden geremd.

Tegelijk met de activatie van het stollingssysteem wordt ook het mechanisme van het afbreken van stolsels in gang gezet. Dit systeem heet fibrinolyse. In de fibrinolyse wordt fibrine afgebroken door plasmin tot fibrinedegradatieproducten waarbij de fibrinedraden letterlijk in stukken geknipt worden. Bij het ontstaan van schade aan de bloedvatwand komen plas-

minogeenactivatoren vrij, die omzetting van plasminogeen in plasmine in gang zetten. Trombine kan deze activatie remmen via TAFI, zodat het stolsel pas na de acute fase, als de trombogeneeratie weer afneemt, weer afgebroken wordt. Meer details hierover ga ik u besparen.

U begrijpt wellicht mijn fascinatie voor dit prachtige systeem. Het is voor ons stollingsdokters natuurlijk erg prettig dat de belangrijkste stollingseiwitten genummerd zijn, en geen ingewikkelde moeilijk te onthouden namen hebben. De scherpe luisteraar heeft echter opgemerkt dat ik een aantal nummers heb overgeslagen in mijn relaas. Jullie misten nog stollingsfactor nummers III, IV en VI. Nummer III is tissuefactor, dat niet als pro-eiwit circuleert maar met name in de weefsels of gebonden aan celfragmenten in het bloed te vinden is. Nummer IV is calcium en nummer VI bleek stiekem ook nummer V te zijn. Dan is het rijtje dus nu weer compleet.

Mechanisme van trombose

Tot nu toe heb ik gesproken over de fysiologie van stolling, dus het normale proces dat nodig is om catastrofes richting te veel bloeden of te veel stollen te voorkomen. In geval van trombose is er echter onterechte stolselvorming. Er zijn grofweg 3 componenten belangrijk voor het ontstaan van onterechte stolsels: meestal zijn alle drie in zekere mate nodig om daadwerkelijk tot trombose te komen. Rudolf Virchow was de eerste die dit beschreef en al wel in 1846. Deze drie componenten zijn veranderingen in de bloedstroom, veranderingen in de bloedvatwand en veranderingen in de bloedcomponenten van het stollings-systeem. Veranderingen in de bloedstroom die trombose kunnen induceren betreffen met name tragere bloedstroom. Trage bloedstroom ontstaat bijvoorbeeld bij immobiliteit door een ziekbed, gips, lange vliegreis of externe compressie van het bloedvat. Schade aan de bloedvatwand kan komen door trauma, maar ook door een operatie, inbrengen van een diepe lijn, kanker, infectie of ontsteking. Veranderingen in de concentratie of functionaliteit van de stollingseiwitten kunnen aangeboren zijn, dat noemen we genetische trombofilie. Daarnaast beïnvloeden

medicijnen zoals de anticonceptiepil, maar ook zwangerschap, infectie, ontstekingsziektes, kanker, overgewicht en nog een hele lange lijst aan ziektes en situaties het stollingssysteem.

Het ontstaan van trombose is in de regel een samenloop van omstandigheden. Een heel duidelijk voorbeeld hiervan is kanker. Patiënten met kanker ondergaan vaak operatieve ingrepen of diagnostische procedures met biopsen die weefsel en bloedvatwand schade veroorzaken. Ook hebben sommige vormen van kanker de neiging dwars door de bloedvatwand te groeien. Als grote tumoren op de bloedvaten drukken, kan de bloeddoorstroom belemmerd worden. Tenslotte kunnen kankercellen een directe invloed op de stolling uitoefenen door stolling uitlokkende stoffen of micropartikels uit te scheiden. Dit bij elkaar opgeteld is de verklaring dat kanker heel vaak gepaard gaat met trombose. De bermuda driehoek van het menselijk lichaam voor het ontstaan van trombose zijn de bloedvaten in de benen, en dan specifiek in de klepbladen van de venen. Deze kleppen functioneren als terugslagkleppen en voorkomen dat het bloed terugstroomt en zich in de tenen verzamelt. In deze plekken heerst een protrombotisch milieu. Er is sprake van stase van het bloed en relatieve hypoxie, een lage zuurstofspanning. Dit maakt dat deze klepbladen gevoelig zijn voor activatie van de binnenbekleding van het bloedvat, het endotheel. Bij deze activatie worden ontstekingscellen aangetrokken, komen er barsten in de teflon laag en kunnen moleculen en receptoren die bloedplaatjes kunnen activeren op het oppervlak tot expressie komen. Het verbaast dan ook niet dat bij autopsie studies regelmatig microscopische stolsels worden gevonden op die kleppen. Als het stolselremmende systeem uiteindelijk de controle verliest zal een groot stolsel ontstaan dat een deel van het bloedvat afsluit en/of losbreekt en met de bloedstroom richting de longen stroomt. In het eerste geval is er een probleem met de uitstroom van bloed en ontstaat er een dik, rood en warm been, het zogenaamde trombosebeen of diep veneuze trombose. In dat laatste geval loopt het stolsel vast in de longen en ontstaat er een longembolie. Feitelijk zijn trombosebeen en longembolie dan ook één en dezelfde ziekte.

COVID-19 en stolling

Het stollingssysteem is verweven met ons afweersysteem en veel andere processen in ons lichaam. Om die reden zien we frequent trombose optreden bij patiënten met acute ziektes die tot een hevige ontstekingsreactie leiden. Een recent goed voorbeeld hiervan is COVID-19 longontsteking. De pandemie ligt gelukkig voor een belangrijk deel achter ons, maar zo'n beetje 3 jaar geleden was de situatie volstrekt anders: maart 2020. De eerste hulpen, verpleegafdelingen en intensive care afdelingen liepen in snel tempo vol, en de onzekerheid bij zorgverleners over de beste behandeling was groot. De eerste rapporten over de nieuwe ziekte waren net gepubliceerd en de collega's uit China beschreven opvallende activatie van het stollingssysteem waarbij bloedwaarden van stollingsactiviteit de pan uit rezen. Tromboses werden echter niet beschreven, wat wenkbrauwen deed fronsen bij de Europese collega's. Wij zagen niet alleen die hoge stollingsactiviteit in de patiënten op onze eigen afdelingen, maar inderdaad ook de hierbij bijna onontkoombare tromboses. Binnen een tijdsbestek van 2 weken werden studies uit Nederland, Frankrijk en Italië gepubliceerd waarin werd aangetoond dat trombose en met name longembolie heel vaak voorkwam bij COVID-19 patiënten op de intensive care en in mindere maar nog steeds opvallende mate bij patiënten op de verpleegafdelingen. Promovendi Fleur Kaptein en Milou Stals hebben geweldig veel werk verzet om de LUMC publicaties op dit onderwerp voor te bereiden. Deze bevindingen hadden een heel grote impact: internationale richtlijnen over behandeling van COVID-19 patiënten werden razendsnel aangepast waarbij er strengere adviezen golden voor maatregelen om trombose te voorkomen, en de drempel om patiënten te testen op de aanwezigheid van trombose te verlagen. Antistollingsmedicijnen zijn sinds dat moment 1 van de hoekstenen van de behandeling van COVID-19 geworden.

In de schaduw van het geweld van COVID-19 hebben we ook veel bijgeleerd over stolling. De invasie van ziektekiemen in de bloedstroom roept ogenblikkelijk een sterk verdedigingsmechanisme van het immuunsysteem op. Bij patiënten met COVID-19

hebben we heel duidelijk gezien dat dit een hele sterke activatie van de stolling teweeg brengt. Het afweersysteem gebruikt namelijk componenten van het stollingssysteem om verdere verspreiding van de ziektekiemen te voorkomen. Dat loopt met name via het aangeboren niet-specifieke deel van de afweer. Neutrofielen die worden geactiveerd vanwege de aanwezigheid van pathogenen kunnen 'extracellulaire traps' vormen, de zogenaamde NETs: neutrofielen spugen dan hun eigen DNA uit om ziekteverwekkers te vangen en te doden. Deze NETs initiëren een proces van stollingsactivatie. Allereerst worden via interacties met het von Willebrand molecuul bloedplaatjes gevangen en geactiveerd. Daarnaast wordt de activiteit van TFPI en proteïne C -en daarmee de onderdrukking van trombinegeneratie- geremd. Dit proces kan uiteindelijk tot het fenomeen 'immunotrombose' leiden. Dat is de occlusie van de kleinere vaten door enerzijds debris van door de infectie afgestorven cellen en anderzijds door uitgebreide NET formatie. Trombose is in dit geval het bijeffect van een doorgeschoten afweer. Dit proces leidt uiteindelijk tot ernstige orgaanschade en werd teruggevonden in het merendeel van de patiënten die overleden aan COVID-19. NETs lijken ook een belangrijke rol te spelen in trombose onder andere omstandigheden, zoals bij kanker. Wellicht dat dit voortschrijdend inzicht ons kan helpen betere profylactische en behandelingsstrategieën voor trombose te vinden.

Behandeling veneuze trombose anno 2023

Nu u voldoende kennis over de stolling hebt om het 2^e-jaars tentamen te kunnen halen, richt ik me verder op de dagelijkse praktijk van behandeling van trombose. De diagnose wordt bevestigd met een beeldvormende test, meestal een compressie echografie van het been voor diep veneuze trombose en een CT scan voor longembolie. Na bevestiging van de diagnose volgt een antistolling behandeling en bij diep veneuze trombose ook compressietherapie met een steunkous. Een belangrijk deel van de patiënten met een diep veneuze trombose wordt begeleid door de huisarts, de meeste anderen door een internist vasculaire geneeskunde of een hematoloog. Longembolie patiënten vallen onder de zorg van zo'n zelfde internist of de

longarts. Diep veneuze trombose kan meestal gewoon in de thuissituatie worden behandeld. Patiënten met een longembolie daarentegen hebben in grofweg de helft van de gevallen een korte ziekenhuisopname nodig, vooral als er zuurstof behandeling nodig is, of als er zorgen zijn over de functie van het hart. In de regel volgen er na de initiële contacten met de arts 1 of 2 afspraken op de polikliniek of bij de huisarts, vooral om de duur van de antistolling te bepalen, waarna de patiënt uit controle wordt ontslagen.

In de afgelopen 10 jaar is er veel veranderd in de zorg voor patiënten met trombose. De eerste revolutie was de overgang van de ouderwetse vitamine k antagonisten naar nieuwe antistollingstabletten. Vitamine k antagonisten zijn medicinaal ratengif waarbij de productie van 4 stollingseiwitten in de lever wordt geblokkeerd: nummers II, VII, IX en X. In een heel hoge dosis zorgt dit voor een ernstige bloedingsneiging en dodelijke bloedingen, daar weten de ratten dus alles van, maar goed gemonitord door de trombosedienst geeft het een goed en voorspelbaar antistollingseffect. De nieuwe middelen noemen we DOACs. Deze remmen 1 specifieke stollingsfactor, namelijk nummer II of nummer X. Het voordeel van deze middelen is het wegvallen van de noodzaak tot intensieve monitoring door de trombosedienst. Ook het veiligheidsprofiel van deze middelen blijkt beter met een lager risico op ernstige bloedingen. We staan overigens op de drempel van verdere vernieuwing op dit gebied. Stollingsfactor nummer XI remmers lijken ook heel geschikt als antistollingsmiddel, en zijn misschien nog veiliger dan de DOACs. Deze kunnen bovendien op verschillende manieren worden toegediend. Zowel in tablet vorm, zoals de huidige antistollingsmedicatie, alsook via een infuus. Dat laatste betreft of een monoklonaal antilichaam of remming van RNA. Factor nummer XI remmers kunnen dus met een termijn van enkele weken of maanden worden toegediend. Een ongekende verandering maar nog wel heel spannend. Zo'n lange halfwaardetijd maakt de behandeling van bloedingen of de voorbereiding op ingrepen complex. Momenteel worden deze middelen in gerandomiseerde studies onderzocht en doen ze op zijn vroegst over enkele jaren hun intrede in onze kliniek.

De tweede revolutie is de komst van interventies om longembolie en diep veneuze trombose te behandelen. Bij die interventies wordt het stolsel via een katheter versneld opgelost of weggezogen. Dit haalt niet de noodzaak van antistolling weg, maar kan -althans volgens hun fabrikanten- leiden tot sneller en beter herstel. Een laatste revolutie is de continue ontwikkeling van meer geavanceerde radiologische technieken, waarbij er steeds sneller en nauwkeuriger gekeken kan worden of en waar de trombose zich bevindt.

Al deze veranderingen klinken wellicht als muziek in de oren. Maar er zitten addertjes onder het gras. Is alle vooruitgang wel goed? Er kleven wel degelijk nadelen aan bovenstaande ontwikkelingen. Ik zal dat toelichten. De nieuwe antistollingsmiddelen zijn heel praktisch in gebruik en veiliger dan de vitamine k antagonisten. Ze hebben dan ook in no time de wereld veroverd en worden aan bijna alle patiënten voorgeschreven. Opvallend genoeg is met deze verandering de discussie over de optimale duur van de behandeling ook duidelijk omgeslagen. Voorheen werd een eerste trombose 3 tot 6 maanden lang behandeld met antistolling. Erna werd gestopt omdat het controleren van de bloedwaarden zo'n gedoe was en vanwege het risico op bloedingen bij langdurige behandeling. Nu er DOACs zijn is de internationale consensus doorgeslagen naar de andere kant, zonder nu echt nieuwe wetenschappelijke inzichten: tenzij er sprake was van een duidelijk uitlokkende factor zoals een gebroken been of ziekbed worden patiënten nu preferentieel voor onbepaalde tijd (lees levenslang) behandeld met het argument dat de DOACs heel handig en veilig zijn. Langdurig DOAC gebruik gaat echter ook gepaard met een reëel risico op een bloeding. Waar we voorheen wellicht bepaalde patiënten tekort deden met een beperkte behandelduur, geven we nu een aanzienlijk deel van de patiënten die nooit een 2^e trombose zouden hebben ontwikkeld een onterechte levenslange behandeling.

Het versneld weghalen van stolsels klinkt heel aantrekkelijk: daarmee wordt het probleem letterlijk snel opgelost. Dit concept slaat aan en vooral in de Verenigde Staten worden steeds meer patiënten met katheters behandeld. Deze aanvullende

behandeling heeft echter een belangrijke financiële impact want het kost duizenden euro's per patiënt. Is dat allemaal wel te rechtvaardigen? Een scherpe blik op de literatuur geeft vooralsnog geen algemeen positief antwoord. De beperkte studies die er zijn bij diep veneuze trombose laten zien dat de ingreep gepaard kan gaan met voornamelijk bloedingscomplicaties, maar dat de effectiviteit als het gaat om betere zorguitkomsten erg tegenvalt. Voor longembolie ontbreken gerandomiseerde studies met relevante uitkomsten volledig. Dat weerhoudt producenten niet om actief en agressief hun producten te marketen. In tegenstelling tot farmacologische therapie waar liefst meerdere positieve studies nodig zijn voordat nieuwe medicatie kan worden voorgeschreven, is een CE keurmerk al voldoende om nieuwe technieken in de praktijk toe te kunnen passen. Een vervelende discrepantie die zorgt voor onbegrip en discussie op de werkvloer. Sommige ziekenhuizen zien het inzetten van nieuwe kathetertechnieken - dus zonder goed bewijs voor het gebruik ervan - als toppunt van innovatie en melden dit trots op social media terwijl anderen er juist prat op gaan dit soort behandeling alleen uit te voeren in studieverband. Wie van de twee heeft er gelijk? Dat hangt af van je perspectief en de waarheid zal in het midden liggen.

Als derde belangrijke ontwikkeling noemde ik steeds nauwkeuriger beeldvormende technieken die laagdrempeliger en dus steeds vaker ingezet worden. De grootste uitdaging die dat oplevert zijn toevalsbevindingen. Dat kunnen tekenen van trombose zijn op een CT scan aangevraagd om een heel andere reden, bijvoorbeeld stadiering van kanker of analyse buikpijn. Dat kunnen ook aanwijzingen zijn voor trombose in heel kleine vaatjes, met een diameter van amper enkele millimeters. Dat konden we tot 15 jaar geleden helemaal niet zo nauwkeurig beoordelen, maar daar worden we wel steeds vaker mee geconfronteerd. Zowel toevalstrombose als hele beperkte trombose stelt ons voor een dilemma: is deze bevinding relevant? Is het een oude of nieuwe trombose? Verklaart het de klachten van patiënt en is de bevinding relevant voor de prognose van patiënt en moeten we een behandeling starten? Allemaal vra-

gen die voor iedere patiënt beantwoord moeten worden. Dat maakt ons werk en toch niet makkelijker op.

Visie op zorg

Graag maak ik hier een bruggetje naar het veelbesproken integraal zorgakkoord met de titel "samen werken aan gezonde zorg" dat vorig jaar met de meeste veldpartijen is gesloten. In dat document worden de grootste bedreigingen van de zorg in Nederland benoemd: toegankelijkheid en betaalbaarheid. Passende zorg is daarbij het uitgangspunt voor de oplossing. Ik citeer: "In 2040 draagt de zorg optimaal bij aan het gezond leven van alle mensen in Nederland, in het besef dat daarvoor niet meer mensen en middelen beschikbaar zijn dan nu en dat dit gepaard moet gaan met de laagst mogelijke impact op klimaat en milieu". Dat is nogal een boodschap. Vrij vertaald: er moet veel meer met veel minder. De impact hiervan is enorm. Tussen de regels van het akkoord worden onder het mom 'betere samenwerking' en 'passende zorg' rigoureuze maatregelen aangekondigd die het zorglandschap op zijn kop zal zetten, zowel voor patiënten als voor zorgprofessionals. Met het toverwoord 'passende zorg' zal zorgconcentratie een ongekende vlucht nemen. Waar de komende jaren bijvoorbeeld het magische getal '50' geldt, wordt dit opgeschroefd naar '100' in 2026. Ik heb het nu niet over vakantiedagen voor het verplegend en ondersteunend personeel, maar over volumenormenten. Ziekenhuizen mogen interventies die ze niet vaker dan deze limiet uitvoeren, niet meer doen. De chaos en het geruzie dit gaat opleveren zijn niet te overzien. Zomaar zorg inleveren uit de portefeuille van een zorgaanbieder, die voorheen met goede kwaliteit en tot tevredenheid van alle partijen werd geleverd, is een klap in het gezicht en heeft een mega impact op de hele keten. Want het niet meer kunnen uitvoeren van een ingreep, of het niet meer mogen zien van een bepaalde patiëntencategorie maakt goed ingerichte zorgpaden en afdelingslogistiek overbodig. Je moet maar hopen dat eea netjes wordt verdeeld over de huizen, maar het is nu al zichtbaar dat zaken via de media en in achterkamertjes worden bekonkeld, waarbij het met name gaat over aanzien, ego's en geld, en wat mij betreft veel te

weinig over zorgkwaliteit. Zorgverleners worden tegen elkaar uitgespeeld met de zorgverzekeraars als lachende derde: deze laatsten wisten namelijk fijntjes te melden dat een nieuw zorg akkoord nog geen nieuw contract was. Een goede basis voor vertrouwen richting de toekomst. Andere leuke feitjes over dit zorgakkoord zijn dat vrije artseneus wordt ingeperkt, dat het basispakket wordt uitgekleeft en dat administratieve last draconisch zal toenemen. Een top vooruitzicht. Vrij vertaald komt het er dus op neer dat mensen die ziek zijn de komende jaren steeds vaker op zichzelf zijn aangewezen, steeds moeilijk bij een arts terecht kunnen, verder moeten reizen voor benodigde zorg, en er meer voor moeten betalen. En de zorgprofessional? Die moet harder werken met onzekere beloning en wordt beperkt in de zorg die geleverd mag en kan worden.

Een betere wereld begint bij jezelf

Ik kan nog een tijdje doorgaan met galspugen op het zorgakkoord, maar omdat ik niet weet bij welk ziekenhuis ik dan terecht kan voor een cholecystectomie is dat wellicht niet verstandig. We moeten ook realistisch zijn. Doorgaan op dezelfde voet kan niet: het ministerie rekende uit dat dat zou betekenen dat 1 op de 4 Nederlanders in 2050 in de zorg zou moeten werken en dat 20% van ons zuur verdiende geld richting de zorg zou gaan. Er moet actie komen, en wel nu, voordat de feiten ons inhalen. Gelukkig is er veel ruimte om dat te doen. Om bij het begin te beginnen moet de veranderende visie op zorg en rol van de arts duidelijk terug komen in de studie geneeskunde. Het herziene Leidse curriculum voorziet hierin: de ontwikkelingen in de zorgsector en de maatschappij komen zichtbaar gedurende de gehele studie aan de orde. Daarnaast komt er een duidelijke focus op de rol van extramurale zorg en lopen de thema's behoud en bevorderen van gezondheid, preventie en kwaliteit van leven als een rode draad door het onderwijs heen. Daarnaast zullen we onze praktijkvoering moeten aanpassen. Ik zal u dat schetsen voor het ziektebeeld trombose en de nadruk leggen op de activiteiten die wij in het LUMC met alle betrokken afdelingen en collega's ondernemen, vaak in samenwerking met collega's uit de regio en ver daar buiten.

Ik begin met de diagnostiek van trombose. Onder leiding van Menno Huisman zijn er de afgelopen 20 jaar in Nederland een aantal wereldberoemde studies gedaan om nog efficiënter patiënten te identificeren die echt een CT scan – of een echografie – nodig hebben om trombose uit te sluiten. Dit gaat op basis van slimme algoritmes waarbij de voorafkansen op ziekte wordt ingeschat en we de afbraakproducten van fibrine gebruiken om de ziekte bij tot de helft van de patiënten uit te sluiten. Hoe minder beeldvorming er nodig is, hoe meer kosten er worden bespaard, hoe meer patiënten in de eerste lijn kunnen blijven, hoe minder toevalsbevindingen er worden gevonden en hoe beter de beschikbare middelen op de eerste hulp en afdeling radiologie kunnen worden ingezet. Momenteel werken de meeste ziekenhuizen met het zogenaamde YEARS algoritme wat in Amsterdam is ontwikkeld en die met verenigde krachten in een groot aantal Nederlandse ziekenhuizen binnen het Dutch Thrombosis Network is gevalideerd: promovendi Liselotte van der Pol en Tom van der Hulle hebben dit voor elkaar gekregen in een indrukwekkend korte tijd. Onder leiding van collega Geert-Jan Geersing, huisarts verbonden aan het Julius centrum in Utrecht, wordt momenteel de laatste hand gelegd aan de validatie van het YEARS algoritme in de huisartsen praktijk, idealiter uitgevoerd met een point of care test zodat patiënten ook niet meer naar het lab hoeven. Een grote stap voorwaarts. Samen met collega's Nick van Es, Noémie Kraaijpoel, beide uit Amsterdam, en Geert-Jan Geersing wordt tevens gewerkt aan nog slimmere algoritmes voor de toekomst. Er valt nog altijd wat te winnen.

Als er dan radiologische diagnostiek nodig is, moet dat wel tot een duidelijke diagnose komen. Zowel onder- als overdiagnostiek dient voorkomen te worden. Onderdiagnostiek is met alle moderne diagnostiek niet echt een probleem, overdiagnostiek is dat des te meer. Daarvan wil ik graag 3 voorbeelden noemen. Allereerst de interpretatie van een echo uitslag bij patiënten met een verdenking op een recidief ipsilateraal trombosebeen. Dus een verdenking op een tweede trombose in hetzelfde been als de eerste keer. Een normale echo sluit een recidief uiteraard

uit. Een afwijkende echo is echter geen onomstotelijk bewijs dat er een nieuwe trombose is. Dat komt doordat een trombose zeer frequent niet geheel oplost en aan de binnenkant van het vat littkens achterlaat, die ook een afwijkende echo uitslag veroorzaken. De radioloog blijkt in 1 op de 3 patiënten geen zekere uitspraak te kunnen doen. Een Canadees onderzoek liet zien dat ongeveer de helft van de patiënten met een diep veneuze trombose in de eerste 5 jaar na diagnose tenminste nog 1 keer hulp zocht vanwege nieuwe klachten. We praten hier dus over een heel frequent probleem. Het blijkt dat bij onzekerheid over de diagnose uiteindelijk meestal wordt geconcludeerd dat er een recidief is. Patiënten worden dus vaak onterecht gediagnosticeerd met een recidief diep veneuze trombose wat bijna altijd tot levenslange behandeling met antistolling leidt. Gelukkig hebben we in Leiden een oplossing gevonden. We maken namelijk gebruik van het feit dat een stolsel roest. Door de oxidatie van hemoglobine tot methemoglobine, wat onmiddellijk gebeurt bij het ontstaan van een stolsel, krijgt het verse stolsel een kenmerkende magnetische eigenschap. En dat kan prachtig met een MRI scan worden aangetoond. Achtereenvolgende promovendi Melanie Tan, Charlotte Dronkers, Lisette van Dam en nu Cindy de Jong, in nauwe samenwerking met LUMC radioloog Lucia Kroft, onze vaste en zeer gewaardeerde partner bij vele studies, hebben keihard gewerkt om aan te tonen dat deze techniek nauwkeurig, efficiënt en kosteneffectief is. En dat is gelukt. Door hun werk is MRDTI nu beschikbaar en besparen we een hoop patiënten onterechte behandeling. En deze techniek kunnen we -wederom door het harde werk van de genoemde onderzoekers- ook inzetten in andere situaties met een diagnostisch dilemma, namelijk bij verdenking op geïsoleerde bekkentrombose bij zwangere vrouwen en bij trombosearm waarbij de diagnose met een echo niet lukt.

Ook bij het tweede voorbeeld van overdiagnostiek waar we wat mee moeten is de MRI mogelijk van toepassing. Dat betreft toevalstrombose in de buik. Er worden steeds vaker stolsels gevonden in buikvaten op scans die gemaakt zijn om diverse redenen. Daarvan is de relevantie vaak onduidelijk, maar de

default is nu vaak wel een al dan niet tijdelijke behandeling met antistolling. Als zo'n toevalstrombose niet de typische magnetische kenmerken van een vers stolsel heeft, is een behandeling waarschijnlijk niet nodig. MRIs van de buik maken is echter een vak apart: in tegenstelling tot een been of een arm, die mooi stil blijven liggen en waarbij de vaten mooi te contrasteren zijn tegen het omliggende vet- en spierweefsel, hebben buikorganen de neiging continu in beweging te zijn, bijvoorbeeld vanwege het met de ademhaling meebewegende middenrif. Een scansequentie die betrouwbaar toe te passen lijkt voor buikvene trombose wordt nu in studieverband onderzocht. Ik verwacht daar veel van. In de slipstream van deze studie wordt de MRI nu ook getest bij sinustrombose, trombose in de hersenaders, zodat een nauwkeurige diagnose in die situatie ook mogelijk is.

Het derde voorbeeld betreft toevalstrombose in de kleinste longvaatjes. Er is een belangrijke lijst aan argumenten te bedenken waarom een longembolie in de allerkleinst zichtbare vaten op een CT scan, de zogenaamde subsegmentele longembolie, niet dezelfde impact heeft als een meer proximale longembolie. Expert radiologen zijn het vaak niet eens of het überhaupt om een longembolie gaat. De steeds hogere incidentie van longembolie in de Westerse Wereld -dus voor een deel verklaard door hogere sensitiviteit van de CT scan- gaat gepaard gaat met een dalende letaliteit. En er is een grote internationale studie gepubliceerd die liet zien dat de kans op toch een reële trombose in goedgeselecteerde patiënten met een subsegmentele longembolie die onbehandeld bleven, rond de 3% ligt: 97% werd dus terecht onbehandeld gelaten. Deze diagnose, die geschat nu 1 op de 8 longembolieën betreft, komt vaak voor en lijkt de keerzijde te zijn van technische vooruitgang. Weten we nu genoeg en kunnen we deze kleine longembolieën negeren? Meer onderzoek is nodig, met name om de vraag te beantwoorden of de symptomen van patiënten, de snelheid van hun herstel en hun kwaliteit van leven wordt beïnvloed door antistolling. Ik ben trots dat we nu de SAFE-SSPE studie uitvoeren waarbij deze vragen worden beantwoord. Dit betreft

een dubbelblinde RCT die wij hebben helpen ontwerpen en waaraan verschillende Nederlandse ziekenhuizen uit het Dutch Thrombosis Network, samen met ziekenhuizen uit Zwitserland, Frankrijk en Canada meedoen.

Met de SAFE-SSPE studie hebben we de stap gemaakt naar behandeling. Het zorgakkoord benadrukt dat zorg die niet bewezen effectief is, niet meer geleverd mag worden. Daar ben ik het in de setting van trombose volledig mee eens, vooral als het gaat om de dure interventies. Ik moet bekennen dat katheterinterventies ook hun intrede hebben gedaan in het LUMC, en dat we niet meer zonder kunnen. Met ons fantastische ALERT team kunnen we 24/7 een ad hoc multidisciplinaire discussie voeren over de aanpak van de meest bedreigde longembolie patiënten. Daaraan doen mee de intensivisten Carlos Elzo Kraemer, Jeroen Janson, Jacinta Maas en Jorge Lopéz Matta, de interventie cardiologen José Montero Cabezas en Ibtiha al Amri en de staf van de vasculaire geneeskunde. Wat is het een genoegen met deze club samen te werken, en wat hebben we de afgelopen jaren wat moois neergezet. Het is niet gek dat de Europese EXPERT-PE beweging in Leiden is begonnen. Momenteel wordt katheter behandeling in het LUMC alleen ingezet bij de zogenaamde rug-tegen-de-muur situatie. Patiënten in shock, of hard op weg om in shock te raken, met een absolute contra-indicatie voor systemische trombolysie. En ook patiënten die een circulatiestilstand hebben ontwikkeld door een ernstige longembolie worden eerst gestabiliseerd met de ECMO, een mobiele hartlong machine, en gaan daarna door naar de mooie, nieuwe hybride cathkamers voor lokale behandeling. Hiermee zijn al heel wat levens gered. Wij werken ook mee aan het oplossen van de grote vraag of katheterbehandeling ook bij minder ernstig aangedane patiënten een meerwaarde kan hebben. Onze afdeling speelt samen met het centrum voor trombose en hemostase in het Duitse Mainz am Rein een leidende rol in de HI-PEITHO studie, die door onze inbreng ook nauwkeurig de impact op de patiënt en het beloop van zijn/haar herstel in kaart brengt. Deze studie gaat daarom het ultieme antwoord op de vraag geven.

Eerder noemde ik al de steeds lagere drempel om langdurig antistolling voor te schrijven na een eerste trombose. Hier moet toch maatwerk geleverd kunnen worden, geheel in lijn met het zorgakkoord. Ook hierin speelt Leids onderzoek een belangrijke rol. Momenteel wordt de L-TRRiP studie binnen het Dutch Thrombosis Network uitgevoerd onder leiding van Suzanne Cannegieter en promovenda Louise Burggraaf. In deze studie worden zowel het risico op een recidief trombose als de antistolling wordt gestopt als het risico op een bloeding als de antistolling wordt gecontinueerd expliciet berekend op basis van modellen die in het LUMC zijn ontwikkeld. Patiënten waarbij het risico op zowel bloedingen als recidief trombose verhoogd zijn, worden gerandomiseerd naar stoppen of doorgaan. Een unieke studie die een belangrijke vraag gaat oplossen. Ook in deze studie wordt gelukkig naast binaire uitkomsten zoals wel of geen bloeding of recidief trombose, ook goed gekeken naar de impact ervan op de patiënt door kwaliteit van leven en functioneel herstel systematisch in kaart te brengen. Deze laatste zijn uitkomsten die het belangrijkste zijn voor patiënten en passen in het concept van waardegedreven zorg. Ook dat staat duidelijk en terecht vermeld in het zorgakkoord en komt grofweg neer op het in kaart brengen wat een bepaalde gezondheidswinst aan kosten meebrengt. Deze kennis maakt het mogelijk om echt goede keuzes te maken in de spreekkamer. Om dit te kunnen meten voor patiënten met trombose ontwikkelden vrienden Bob Siegerink en Stefano Barco met mij en promovenda Duliëtte Boon een ordinale schaal, de zogenaamde post-VTE functionele status schaal. Introductie van deze schaal in de dagelijkse praktijk slaat een brug tussen het perspectief van zorgverlener en patiënt, en zal in grote mate bijdragen aan de introductie van uitkomstgedreven trombosezorg. Dat deze schaal ook uitstekend in te zetten is bij COVID-19 overlevers konden wij niet bevroeden. Het feit dat de schaal opgenomen is in de adviesdocumenten van de WHO over follow-up van COVID-19 patiënten onderstreept de handzaamheid en het nut ervan voor de dagelijkse praktijk.

De laatste 2 voorbeelden die ik vanmiddag wil noemen betreffen de nazorg van patiënten met trombose. Na een longembolie blijkt meer dan de helft van de patiënten langdurig klachten te houden en beperkt te zijn in hun dagelijkse professionele en sociale leven. Dit noemen we het post-longembolie syndroom. Een klein deel hiervan heeft een ernstige complicatie, chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie of CTEPH: de stolsels lossen niet goed op door een ziek endotheel en/of vertraagde trombolyse. Hierdoor ontstaat een verhoogde longvaatweerstand en hartfalen. Een vertraagde diagnose resulteert in verlies van kwaliteit van leven en een slechtere overleving. Beter en gestandaardiseerd in kaart brengen van restklachten, en slimme algoritmes om CTEPH eerder te ontdekken hebben daarom een grote impact op zorgkwaliteit. Om dit te bereiken hebben we een ICHOM lijst voor veneuze trombose ontwikkeld. Deze lijst beschrijft de basis set van belangrijke uitkomsten die voor iedere trombosepatiënt relevant zijn, evenals de manier waarop die gemeten moeten worden. Brede toepassing van de ICHOM lijst zal de verdere introductie van waardegedreven zorg enorm faciliteren. Tevens kunnen patiënten met relevante restklachten eenvoudig worden herkend. Samen met het PH team uit het Amsterdam UMC locatie VUmc, Anton Vonk Noordegraaf, Harm Jan Boogaard, Esther Nossent en Lilian Meijboom voerden we succesvol studies uit om CTEPH vroeger te herkennen. Studies die voor een groot deel werden uitgevoerd door promovenda Yvonne Ende Verhaar. De bevindingen hiervan zijn opgenomen in de meest recente Europese richtlijnen en positiesdocumenten over behandeling van CTEPH. Een groter compliment voor onze fantastische samenwerking kan je bijna niet krijgen. We werken ook aan oplossingen voor de patiënten met restklachten die geen CTEPH hebben. Eerder toonden we al aan dat longrevalidatie een heel goed effect heeft. Nu werken we in de PE@HOME studie aan een op afstand gesuperviseerde, gestandaardiseerde bewegingsinterventie voor patiënten die niet binnen enkele weken opknappen van hun longembolie, een studie die zeer kundig wordt georganiseerd door promovenda Dieuwke Luijten, in samenwerking met longarts Maarten Ninaber. Ook in

deze studie klinkt de geest van het zorgakkoord: digitale precisie zorg gericht op preventie.

Het Europese SERENITY project heeft een heel andere insteek, maar draait ook volledig om passende zorg. Ondanks het feit dat antistollingsmedicatie weinig of zelfs negatieve effecten heeft op het welzijn van kankerpatiënten tijdens hun laatste levensfase, wordt er maar zelden mee gestopt. Dat komt door het gebrek aan wetenschappelijk bewijs, maar ook omdat er te weinig over de dood en overlijden gesproken wordt door de behandelend arts die deze medicatie voorschrijft. Het SERENITY consortium met medeorganisator Simon Noble uit Cardiff, promovenda's Emily Martens, Jamilla Goedegebuur en Denise Abbel, en vele LUMC collega's, heeft als belangrijkste doel het gesprek over optimaal gebruik van de antistolling in de behandelkamer te stimuleren met een online applicatie. Door middel van vragen worden de normen en waarden en doelen van de patiënt evenals hun individuele risico op bloedingen en trombose geëvalueerd en geïllustreerd. Er wordt onder andere rekening gehouden met geslacht, geloofsovertuiging en tumor-type. De uiteindelijke beslissing ligt nadrukkelijk bij de patiënt, waardoor deze meer regie krijgt over zijn of haar eigen ziekteproces en daadwerkelijk een gewogen beslissing kan maken die past binnen zijn of haar voorkeuren en waarden.

Al bovengenoemde projecten moeten leiden tot een onsje minder: betere bestedingen van middelen met toch betere zorguitkomsten. Het kan dus wel!

Aan het eind van deze openbare les blij ik terug op mijn promotie, op 1 week na precies 13 jaar geleden. Ik verdedigde toen 2 stellingen die profetisch zijn gebleken: "De zorg voor de longembolie patiënt houdt niet op bij het voorschrijven van anticoagulantia" en "Longembolie is een ziekte die zowel patiënt als dokter aan het hart gaat". Beide beschrijven de passie en drijfveren van mij persoonlijk en alle collega's in het LUMC die zich dagelijks inzetten om de zorg voor deze patiënten verder te verbeteren en toekomstbestendig te maken. Dan kan je niet

in je eentje. Daarvoor is de onvoorwaardelijk steun nodig van studenten, promovendi, collega's, afdelingsbestuur, raad van bestuur, maar zeker ook van vrienden en thuisfront. Steun die ik al die jaren heb gekregen en die zeer wordt gewaardeerd. Ik noem nog graag de promovendi die aan projecten werkten of werken die vandaag niet aan de orde kwamen, zoals risicostratificatie van longembolie, kanker & trombose en antistolling bij atriumfibrilleren: Gordon Chu, Sabine van der Horst, Sake van der Wall, Sharif Pasha en Stephan Hendriks. Om goede promovendi te kunnen aannemen is financiële steun nodig. Ik prijs mezelf gelukkig met hele goede samenwerking met de Nederlandse Trombosestichting, De Hartstichting, ZonMW en alle partners uit de industrie die ons hebben ondersteund – en dat hopelijk nog heel vaak -en ruim- zullen doen.

Een speciaal woord van dank gaat uit naar de staf Trombose en Hemostase van het LUMC: Jeroen Eikenboom, Paul den Exter, Henri Versteeg, Mettine Bos, Bart van Vlijmen, Suzanne Cannegieter en nu ook Thijs van Mens die de plek van Menno Huisman heeft ingevuld. Jullie collegialiteit, kennis, expertise en vriendschap maakt dat het werk dat we doen een feestje is. Thijs, welkom, we zijn ongelofelijk trots op het feit dat jij ons bent komen versterken. We gaan er iets heel moois van maken.

Het belang van mentoren wordt vaak onderschat. Mijn carrière is gehoeven en gestuurd door 2 supermentoren, Menno Huisman en Stavros Konstantinides. De kansen die jullie me hebben geboden waren van onschatbare waarde. Ik kijk er naar uit nog lang met jullie te blijven samenwerken en hoop ooit een zelfde mentor te zijn zoals jullie voor mij waren.

Last but not least: lieve Fenne, Gijs, Pim en Joep. Nog te klein om hier de zaal in te mogen maar nu al oneindig nieuwsgierig en daarmee inspirerend. Jullie laten me zien waar het echt om draait. Lieve, prachtige Maria. Jouw steun is het belangrijkste van alles. Ik heb je liever. Maar dat wist je al.

Ik heb gezegd.

PROF.DR. ERIK KLOK



Erik Klok behaalde zijn artsexamen in 2006 en promoveerde in 2010 cum laude aan de Universiteit Leiden. Na zijn opleiding tot Internist Vasculaire Geneeskunde bleef hij verbonden aan het LUMC. Hij is in 2022 benoemd tot hoogleraar Interne Geneeskunde, in het bijzonder de Vasculaire Geneeskunde. Eén van de hoofddoelen van zijn studies is het ontwerpen van nieuwe diagnostische strategieën voor patiënten met verdenking op veneuze trombose om op een zo efficiënt mogelijke manier tot een zo nauwkeurige mogelijke diagnose te komen, waarbij moderne beeldvormende technieken gericht worden ingezet. Een tweede doel is het verbeteren van de acute zorg voor de meest bedreigde longembolie patiënten, waarbij adequate risicostratificatie, optimaal inzetten van geavanceerde interventies en een multidisciplinaire benadering tot een betere overleving moet leiden. Daarnaast richt hij zich op het beter begrijpen, voorspellen en behandelen van veneuze trombose bij patiënten met kanker. Een laatste doel is het meetbaar maken van de lange termijn uitkomsten van de zorg voor patiënten met veneuze trombose en de introductie van uitkomstgerichte zorg voor deze patiënten.



Universiteit
Leiden