

Een bloedstollende geschiedenis

Holstlezing

prof.dr. H.C.Hemker

Holstlezing

**Uitgesproken 18 november 1999
aan de Technische Universiteit
Eindhoven**

prof.dr. H.C. Hemker

Eens, in Voor-Azië

Op een herfstige achtermiddag van het jaar 27500 v.C.¹, ergens in Voor-Azië, trof een kosmische straal het guanosine 1691 in exon 10 van het factor V gen op chromosoom no 1, in een eikel van een vrouw over wie we verder niets weten. Behalve dan dat ze behoorde tot een rare bleke stam waarvan de nakomelingen later Europa zouden bevolken. Nu worden stukjes erf materiaal heel vaak beschadigd door straling of anderszins, zo'n 10 000 maal per dag in iedere cel, om precieser te zijn². Meestal merkt niemand daar iets van omdat de cel beschikt over een fantastisch efficiënt reparatie systeem³. Een doodenkele keer (1 op 10^{20} of zo) kan zo'n beschadiging tot kanker leiden. In een eikel kan een verandering van het erf materiaal consequenties hebben voor de vrucht. Meestal is dat een onopgemerkte, vroege spontane abortus. Een enkele keer leidt het tot een aangeboren afwijking die voor een zekere tijd, tot voor of na de geboorte, met het leven verenigbaar is. Zo'n willekeurige verandering in het precisiemechanisme dat een levend wezen is, is nooit een verbetering. Nooit, met als hoge uitzondering precies die gevallen waar de evolutie het van moet hebben. De vrouw waar we het hier over hebben beviel voorspoedig van een dochttertje, waar verder niemand iets aan merkte. Het dochttertje groeide op en kreeg zelf kinderen, en dat ging zo'n 1500 generaties door. Niemand merkte iets bij

zonders totdat, in 1989, een Zweedse onderzoeker, Björn Dahlback, het bloed van een van haar afstammelingen tegenkwam in zijn laboratorium⁴.

Bij deze patiënte, we zullen haar voor de gelegenheid Ulla Winblad noemen⁵, bleek dat de aPTT niet verlengd werd onder invloed van APC. Pardon? Ik bedoel dat Dahlback vond dat een bepaalde vorm van bloedstollingstest niet gevoelig was voor de toevoeging van een of ander eiwit. Waarom deed hij die proef? Wel, Ulla lag in zijn ziekenhuis met een thrombosebeen en Björn was, zoals zo velen van ons, op zoek naar afwijkingen in het bloed die het ontstaan van thrombose kunnen verklaren. De uitkomst van zijn proef wees er op dat het bloed van deze vrouw onder bepaalde omstandigheden net iets gemakkelijker stonde dan dat van andere personen.

Thrombose

Nu eerst even een uitstapje naar het thrombosebeen. Dat is een pijnlijk en gezwollen been ten gevolge van een stolsel ergens in de beenaderen. Bloed hoort niet te stollen in de aderen, maar doet dat soms toch. Bijvoorbeeld doordat het niet goed doorstroomt, dus als mensen lang en slapjes in bed liggen na operaties en bevallingen (kraambeem). Of als het om een of andere reden gemakkelijker stolt dan zou moeten. Dat kan een aangeboren afwijking zijn, zoals bij Ulla het geval bleek. Het kan ook veroorzaakt

worden door bepaalde ziekteprocessen⁶ en door hormonale veranderingen, zoals het gebruik van orale contraceptiva. Iedere combinatie van voornoemde oorzaken is natuurlijk mogelijk, in dat geval tellen de risicos bij elkaar op. Het is een vervelende en pijnlijke aandoening, maar op het eerste oog niet het soort ziekte dat, afgezien van de patiënt zelf en zijn dokters, veel mensen zal opwinden. Wel is het een nare bijkomstigheid dat zo'n stolsel soms los kan raken. Volgens het traject dat Harvey⁷ heeft beschreven, spoelt het dan uit de beenaderen, door de onderste holle ader naar het hart. De rechterkamer perst het vervolgens met kracht de longslagader in.

Wat er dan gebeurt hangt af van de grootte van het stolsel. Één op de duizend keer schiet een hoofdtak van de longslagader dicht, met fataal gevolg. Ik denk dat velen van U de verhalen kennen uit de generatie van onze ouders en grootouders. Hoe Oom Albert geopereerd was maar hoe snel hij alweer opknapte. Na tien dagen mocht hij alweer opstaan. Sneu genoeg, na vijf voorzichtige pasjes aan de arm van de verpleegster is hij toen verdrietig genoeg dood neergevallen. U weet nu waarom. En U weet ook waarom U tegenwoordig al op de dag na een operatie Uw bed wordt uitgejaagd en injecties krijgt met het bloedverdunnende middel heparine.

Ik zou U niet verder met thrombose lastig durven vallen, als de gevolgen ervan inderdaad

beperkt bleven tot de ziekte die ik zojuist geschetst heb. De frequentie van ongeveer vijftig gevallen per dag⁸ in Nederland, met een mortaliteit van ongeveer één op duizend, is laag, zij het niet verwaarloosbaar. Maar er is een andere vorm van thrombose die in Nederland per dag honderdvijftig doden maakt, en die bij de vier- à vijfhonderd mensen die het overleven een invaliditeit veroorzaakt die mild of ernstig, voorbijgaand of blijvend kan zijn, maar die in alle gevallen als levensbedreigend en ernstig belastend wordt gevoeld. Ik spreek over het hartinfarct, de beroerte en over minder bekende ziekten die, net als het hartinfarct, ontstaan doordat een slagader plotseling wordt afgesloten door een stolsel. Thrombose in de aderen mag dan relatief mild zijn, thrombose in de slagaderen is in Nederland en in de hele westerse wereld de eerste en belangrijkste oorzaak van dood en invaliditeit. Belangrijker dan alle vormen van kanker en ongevallen tesamen! Van de 50 miljoen doden op de hele aarde in het jaar 1990 stierven er 12 miljoen aan deze vorm van thrombose⁹. Thrombose in de slagaderen ontstaat meestal op een plek in de vaatwand met vergaande aderverkalking. Het is daardoor een ziekteproces dat zich voordoet op oudere leeftijd. Het inzicht dat het hartinfarct en de beroerte thrombotische ziekten zijn, is nog niet zo lang gemeengoed. Geleerden met visie, zoals Loeliger uit Leiden, zagen het al eind vijftiger

jaren en bouwde daarom aan het net van thrombosediensten dat zo uniek is voor Nederland. Maar nog in de zeventiger jaren reisden de collega's Vreeken en Koster van Amsterdam naar Leiden om aan Loeliger en mij uit te leggen dat een hartinfarct helemaal niets te maken had met bloedstolling.

Eigenlijk pas na het invoeren van de PTCA¹⁰, het ontstoppen van hartslagaderen door het oplossen van het thrombus met bepaalde enzymen¹¹, is daarin verandering gekomen. De successen van deze behandelmethode deden in de loop van de tachtiger jaren alle betrokkenen inzien, dat wanneer er iets te ontstoppen viel, er eerst een verstoppend stolsel geweest moest zijn¹². In het verlengde hiervan is het een logische gedachte om infarcten te voorkomen door het bloed minder stolbaar te maken. Inderdaad is inmiddels bewezen dat dat heel goed mogelijk is¹³. De vraag die overblijft is hoe, en bij wie je dat moet doen. Op die vraag kom ik straks terug.

Een ingebouwde tijdbom

Eerst wil ik even terugkeren naar 27500 jaar voor het begin van de jaartelling. Die eerste vrouw met deze mutatie heeft deze afwijking aan 5 a 6% van de Europese bevolking doorgegeven¹⁴. Maar als thrombose zo gevaarlijk is, dan zou een aangeboren afwijking die thrombose bevordert toch moeten uitsterven?

Nee, toch niet. Het is nl. veel belangrijker dat je niet doodbloedt dan dat je vrij blijft van

thrombose. "Nature, red in tooth and claw" maakt dat er nogal wat bloed vloeit bij de strijd om het bestaan. Bij de zoogdieren stelt de voortplanting daarenboven de hoogste eisen aan de bloedstelping. Er is dus een enorme evolutionaire druk om zo min mogelijk te bloeden en zo goed mogelijk te stollen.

De evolutie bevordert mutaties die goed zijn voor de soort, en dat zijn niet a priori mutaties die goed zijn voor het individu. Het zal de evolutie een zorg zijn of U aan thrombose sterft, mits het voortbestaan van de soort maar is gewaarborgd doordat U al drie of meer geslachtsrijpe kinderen hebt..

Met andere woorden, ons stollingssysteem is er geheel op gericht om niet dood te bloeden in de jeugd en bekommert zich niet om thrombose op latere leeftijd. Het is overgedimensioneerd voor mensen die ouder dan vijftig jaar willen worden. Daardoor is het een ingebouwde tijdbom geworden, die bij de helft van de bevolking afgaat, zo'n tien, twintig jaar vóór het normale biologische levenseinde.

Farmacologisch ingrijpen

Zo goed als we kleren dragen omdat we geen vacht meer hebben en een dak boven ons hoofd omdat de grotten op zijn, kunnen we ook hier ons vernuft te hulp roepen om de natuur aan onze wensen aan te passen. De overijverige stolbaarheid van het bloed kunnen we verminderen met farmacologische middelen. Er zijn daarbij

slechts twee problemen; in de eerste plaats is het ideale middel nog niet gevonden en in de tweede plaats weten we niet aan wie we het zouden moeten geven. We kunnen niet voorspellen wie er straks een infarct of een beroerte zal krijgen. Bekend is het geval van de piloot die, een week na zijn jaarlijkse verplichte totale checkup, tijdens een landing door een dodelijke hartaanval werd getroffen. Gelukkig was er een attente co-piloot.

Als we willen weten wie er insuline moet hebben, hoeven we niet meer te wachten totdat de patiënten in diabetisch coma de eerste hulp worden binnengedragen. Een bloedsuikerbepaling brengt ons al veel eerder op het spoor. Ook een hoge bloeddruk vinden we voordat de complicaties zich voordoen. Vroegdiagnostiek van een thromboseneiging is echter nog niet algemeen mogelijk¹⁵. Thrombose komt als een dief in de nacht, het infarct als een donderslag bij heldere hemel.

Wat ons ontbreekt is een goede test om het thromboserisico op te sporen en om het effect van geneesmiddelen te meten. Ik zal U nu verder vertellen over onze pogingen om zo'n test te ontwikkelen. Daarvoor moet eerst iets over de bloedstolling verteld worden.

Korte inleiding tot de bloedstolling

Bloed stolt doordat het eiwitplitsend enzym thrombine ontstaat in een beschadigd bloedvat. Thrombine pakt alleen heel specifieke eiwitten

aan. Het meest spectaculaire substraat is fibrinogeen, een eiwit dat is opgelost in bloedplasma. Het wordt door thrombine omgezet in fibrine, dat onoplosbaar is. Daardoor stolt bloed, net zoals lebferment kaas (of liever wrongel) maakt uit melk.

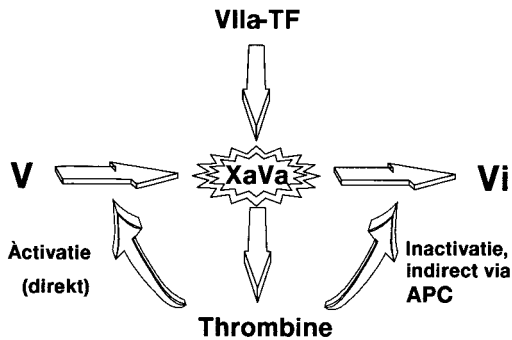
Lange tijd is gedacht dat de stollende werking de enige functie was van thrombine, of in ieder geval de meest belangrijke. Thrombine heeft echter nog tientallen andere doelwitten, zoals membraaneiwitten van de cellen van het bloed en van de vaatwand. De som van alle werkingen van thrombine bevordert de haemostase maar helaas ook thrombose. Vandaar de eerste hoofdwet van de thrombose:

Hoe meer thrombine des te betere haemostase maar hoe meer thrombose. Hoe minder thrombine hoe minder thrombose maar des te slechtere haemostase.

Thrombine is dus even noodzakelijk als het gevaarlijk is. Het komt dan ook vanzelfsprekend niet los in het bloed voor, maar als een inactief voorstadium, het prothrombine.

In het prothrombine zit thrombine verborgen en het komt er uit als prothrombine door een andere eiwitplitser, het prothrombinase, stukgeknipt wordt.

Prothrombinase ontstaat op zijn beurt alleen in de buurt van een kapotte vaatwand. Daarom ontstaat thrombine alleen daar waar een verwonding is of een gescheurde atherosclerotische plaque. Een fantastisch regelmechanisme zorgt



(Fig. 1) Een vereenvoudigd schema van de bloedstolling.

Alle "factoren" zijn plasma-eiwitten behalve weefselfactor (TF). In het plasma komen ze in een niet-actieve vorm voor. Ze worden geactiveerd door beperkte proteolyse (stukknippen door een enzym). De *a* duidt de actieve vorm aan, *i* de geïnactiveerde vorm.

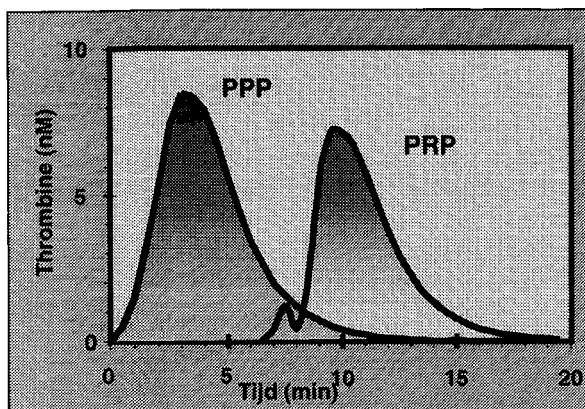
Factor VIIa vormt samen met TF een complex dat factor X in een proteolytisch enzym verandert (=activeert). Factor Xa splitst prothrombine, waardoor thrombine ontstaat. Dat kan alleen efficiënt gebeuren als factor Xa wordt bijgestaan door factor Va en deze twee eiwitten geadsorbeerd zijn aan een fosfolipide oppervlak. Factor Va ontstaat door de werking van thrombine op factor V, het wordt geïnactiveerd door "APC" een enzym dat, via een vrij gecompliceerd mechanisme, ontstaat onder invloed van thrombine.

Na zijn ontstaan (in enkele minuten) wordt thrombine geïnactiveerd door anti-thrombines in de loop van 10 a 20 minuten.

er voor dat er een explosie van thrombine ontstaat op de plaats van een wond en dat die explosie in tijd en in plaats beperkt wordt tot die wond (fig. 1). Het liefst zou ik U nu de subtiële structuur van dit mechanisme voor ogen toveren en U de ontdekkingstocht laten meeleven van zijn ontrafeling. Dat zou echter te veel tijd kosten. In de gedichten van Leo

Vroman schemert hier en daar iets van die wonderlijke wereld door.

Een enzym is een katalysator. Thrombine kan dus in principe oneindig doorwerken en steeds maar nieuwe cellen activeren en steeds maar meer bloed doen stollen. De kleinste verwonding zou ons in bloedworst veranderen als het plasma niet ook eiwitten zou bevatten die



(Fig. 2) Het Thrombogram.

De curven vertonen het verloop van de thrombineconcentratie in stollend bloed in de tijd. Links (PPP) in plaatjesarm plasma waaraan phospholipiden en weefselfactor zijn toegevoegd, Rechts (PRP) in plaatjesrijk plasma. Het geschaduwde oppervlak onder de curven is de thrombinepotentiaal (ETP).

thrombine inactiveren. Dit antithrombine werkt langzamer dan dat het thrombine gevormd wordt, zodat thrombine eerst ontstaat en daarna weer verdwijnt. Het is zoiets als het volgieten van een bad zonder stop in de afvoer. Zolang je het er harder in giet dan het er uit kan lopen stijgt het niveau, maar zodra je ophoudt met gieten gaat het dalen, totdat er niets meer over is.

De hoeveelheid werk die thrombine gedurende zijn korte leven in het stollende bloed kan verzetten, bepaalt hoe goed de haemostase werkt maar ook hoe hard de thrombose toeslaat. Als we ieder thrombinemolecuul zien als een individueel werktje, dan is de essentiële

grootheid het aantal manuren dat ze samen aan hun taak kunnen besteden. Dat wil dus zeggen de hoeveelheid thrombinemoleculen maal de tijd dat ze aanwezig zijn. Als we een grafiek maken van het verloop van de thrombineconcentratie in de tijd, dan wordt de hoeveelheid manuren weergegeven door het oppervlak onder die curve. Die grafiek hebben we het thrombogram genoemd, het oppervlak onder de curve is de endogene thrombine potentiaal, afgekort ETP. De laatste vijftien jaar heb ik besteed aan het onderzoek naar thrombogram en ETP omdat wij vermoedden dat dat een goede kandidaat was voor de algemene functie-test waarnaar we op zoek zijn. (fig.2)

Mode in de wetenschap.

De naam thrombogram is nieuw, de manier waarop we het bepalen ook, maar de proef op zichzelf is het niet. Onder de naam thrombine-generatietest behoorden zijn voorlopers zelfs tot de klassiekers van het ouderwetse stollings-onderzoek. Waarom wilden we zo'n test nieuw leven inblazen? Levert de moderne biochemie geen betere informatie? Ja en nee, daar zit een heel verhaal achter.

Tot ongeveer 1965 vond dat stollingsonderzoek plaats in klinisch-laboratoria door directe bestudering van de bloedstolling bij patiënten.

Gewapend met weinig meer dan een stopwatch en scherpzinnigheid werd, aan de hand van de stollingstijd, heel veel ontdekt.

Bijvoorbeeld dat voor een normale bloedstolling een stuk of twaalf verschillende plasma-eiwitten, de z.g. stollingsfactoren noodzakelijk zijn. Echt gedetailleerd inzicht in het mechanisme van de bloedstolling kwam echter pas toen we met biochemische methoden de verantwoordelijke eiwitten één voor één in zuivere vorm in handen kregen om ze daarna weer samen te voegen en precies te meten hoe zij op elkaar inwerken. Van 1965 tot 1982 ben ik aan dat spel verslaafd geweest. Een afstand van drie jaar rectoraat was nodig om te beseffen dat ik de voorkeur gaf aan proeven dichterbij de patiënt boven het verder bestuderen van geïsoleerde moleculen.

Daarom ging ik voor mijn sabbatsjaar naar

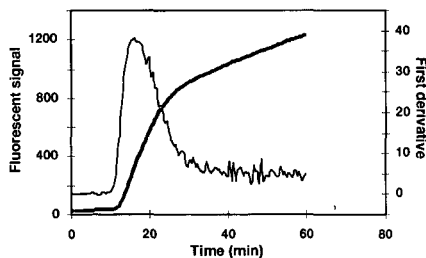
Parijs. Al tijdens mijn eerste stage daar, in 1963, had ik kennis gemaakt met François Josso en Suzette Béguin. In de zeventiger jaren hadden die, aan de Universiteit Decartes, een laboratorium voor pathofysiologisch, dus patiëntgericht onderzoek opgericht. Helaas was François in 1981 overleden. Maar met Suzette Béguin kon ik de draad van de stollingsfysiologie weer oppakken en startte ik een onderzoek naar de thrombinegeneratie in patiëntenplasma. Bij de eerste proef herinnerde ik me meteen weer waarom die uit de mode geraakt was. Eigenlijk was hij ondoenlijk. Stelt U zich een buisje met stollend bloed voor. Iedere halve minuut neem je daar met een pipetje een hoeveelheid ter grootte van een halve druppel uit en blaas je die uit in een buisje met een fibrinogeenoplossing. Op dat moment start je ook een stopwatch, die je weer afdrukt als die fibrinogeenoplossing stolt. Hoe korter de stollingstijd, hoe meer thrombine er in het monster zit. Dat verband heb je van te voren bepaald. Al gauw liggen er tien tikkende stopwatches voor je waterbad. Terwijl je voortgaat met het trekken van monsters, kijk je geregeld of een van de tien bijbehorende buisjes al gestold is, zo ja, dan stop je de bijbehorende klok. Het thrombinegeneratie proces duurt 15 à 30 minuten. Om de proeven vergelijkbaar te krijgen moet je er twee of drie parallel doen. Dat betekent dus om de tien seconden een monster trekken en honderd à tweehonderd stollingstijden meten

binnen het halve uur. Ik heb stevige chirurgen, met een opleiding bij de commando's aan het eind van een paar van die proeven gebroken naar huis zien gaan. Om maar te zwijgen van de assistent die in wanhoop zijn stopwatches in het waterbad duvelde. Het mooiste wat je van deze test kunt zeggen is dat hij veel inzicht geeft in haemostase en thrombose, niet bepaald dat-ie geschikt is voor de routine van alledag.

We zijn de test naar vermogen gaan stroomlijnen. We keken niet meer op de stopwatch om precies iedere tien seconden te subsampelen; we gebruikten een pipet met een drukknop en lieten de stollingstijd door een computer vastleggen. We subsampelden niet meer in fibrinogeen om met een stopwatch de stollingstijd te meten; we bepaalden de thrombineactiviteit

spectrometrisch. Want inmiddels waren er stoffen ontwikkeld (de z.g. chromogene substraten) waarvan door thrombine een geel product werd afgesplitst. Als er meer thrombine is, ontstaat er evenredig sneller een gele kleur. Dat kan men gebruiken om de hoeveelheid thrombine in een monster makkelijker en sneller te meten dan via een stollingstijd. Deze manier van thrombine meten in de subsamples bracht Suzette Béguin op het idee van een verdere vereenvoudiging: Het chromogeen substraat direct toevoegen aan het stollende plasma. Als de snelheid van kleurvorming evenredig is aan de hoeveelheid thrombine, dan geeft de helling van de kleurcurve automatisch het verloop van de thrombineconcentratie weer.

Het idee was goed maar in de praktijk werkte



(Fig. 3) Een "on line" verkregen thrombogram.

De hoeveelheid gekleurd of fluorescerend product dat ontstaat door de werking van thrombine wordt gemeten (dikke lijn). De proefomstandigheden zijn zo gekozen dat de snelheid van productvorming evenredig is met de hoeveelheid thrombine. Daardoor geeft de eerste afgeleide (dunne lijn) van de productcurve direct de hoeveelheid thrombine weer.

het niet. Het substraat was te gevoelig of, zo U wilt, het thrombine te actief. Alle substraat werd binnen de minuut omgezet. Na lang zoeken, in samenwerking met collega Tesser, organisch syntheticus aan de universiteit van Nijmegen, vond onze promovendus Dirk Rijkers⁶, een aantal substraten die maar heel langzaam werden omgezet maar wel specifiek waren voor thrombine. Daarmee ging de truc wel op. Als we die substraten aan stollend plasma toevoegen geeft de helling van de kleurcurve meteen het verloop van de thrombineconcentratie. De ouderwetse thrombinegeneratiecurve was vervangen door het direct "on line" gemeten thrombogram. (fig.3)

Ideaal was de methode nog lang niet.

We waren afhankelijk van een kleurmeting in doorvallend licht. Het plasma mocht dus niet stollen want dan zou het troebel worden. Daarom moest het eigenlijke stoleiwit, het fibrinogeen, er eerst uitgehaald worden. Evengoed was het nu wel degelijk voor het eerst mogelijk automatisch en op grote schaal het thrombogram en de thrombinepotentiaal te meten in het plasma van allerlei patiënten. De resultaten overtroffen onze verwachtingen. Inderdaad bleek de thrombinepotentiaal verhoogd te zijn bij patiënten die veneuse thrombose hadden en bij patiënten die een hartinfarct gehad hadden.

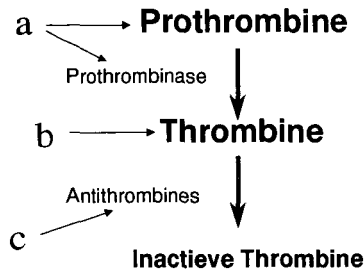
Ook was hij verhoogd bij mensen met aangeboren afwijkingen die een thromboseneiging

veroorzaken. Haast nog mooier was dat alle antistollingsmiddelen die we testten een verlaging van de thrombinepotentiaal veroorzaakten.

Onafhankelijk van het gebruikte antistollingsmiddel bleek de ETP tussen 20 en 40% van normaal te zijn als er zo geantistold werd dat er wel een significante thrombosevermindering ontstaat maar nog geen bleedingsneiging. Alles wees er op dat wij voor het eerst een universele test hadden voor de functie van het stollingsgebeuren. En het leek er ook op dat we thrombose belangrijk zouden kunnen terugdringen als we die functie konden remmen tot de helft à een kwart van normaal.

Even terug in die badkuip. De hypothese is dat thrombose ontstaat als er teveel thrombine is en dat je thrombose kunt voorkomen door te zorgen dat er minder thrombine komt. De ETP meet hoeveel thrombine er werkzaam was, hoeveel water er in de kuip heeft gezeten.

De waarneming dat de ETP verhoogd is bij een serie thrombotische aandoeningen steunt onze hypothese. Als de hypothese juist is, moet ook iedere maatregel die de ETP verlaagt vermindering van het thrombose risico geven. Hoe kan de ETP verlaagd worden? Hoe kan ik minder water in de badkuip krijgen?



(Fig. 4) Drie manieren om thrombine te verminderen.

Om minder thrombine te krijgen kan men

a: Prothrombine en prothrombinasewerking verlagen met orale antistollingsmiddelen.

b: Thrombine direct remmen met hirudine.

c: De werking van een antithrombine versnellen met heparine.

Op drie manieren (zie fig.4): Door er minder in te gooien, door de afvoer wijder te maken en door het er op andere manier uit te laten verdwijnen, bv. door verdamping. Drie goed werkende antithrombotische geneesmiddelen werken inderdaad op deze drie verschillende manieren. Vitamine K antagonisten (orale antistolling, de bloedverdunnende middelen van de thrombosedienst), verminderen de hoeveelheid prothrombine in het bloed en de snelheid waarmee het prothrombine wordt omgezet; oftewel: er wordt minder en langzamer water in de kuip gestort. Heparine (de injecties na operaties) doet niets aan de thrombinevorming maar laat thrombine sneller inactief worden: de afvoer gaat wijder open. Hirudine (een meer experimenteel antithromboticum) bindt en inactieveert thrombine direct:

het verwijdert het water ter plekke, alsof het verdampt. Drie geneesmiddelen die alle drie effectief zijn tegen thrombose hebben geheel verschillende werkingsmechanismen maar ze hebben één ding gemeen, ze verlagen de ETP. Nog leuker: bij de effectieve dosering verlagen ze die ook nog alle drie tot hetzelfde niveau. Deze drie therapieën moeten tegenwoordig getest worden met drie verschillende vormen van stollingstest. Nu kan één proef, het bepalen van de ETP, volstaan. Dat is praktisch, maar het duidt ook op iets veel belangrijkers; het lijkt erop dat we met de ETP een variabele te pakken hebben die een essentiële eigenschap van het stollingsstelsel weergeeft en niet één die op een of andere manier, nu eens zus en dan weer zo, meevarieert, zoals een stoltijd. Onze werkhypothese werd dat het thrombo-

gram de geëigende manier was om de functie van het haemostatisch thrombotisch systeem te meten en dat het aantal manuren thrombine, d.w.z. het oppervlak onder het thrombogram daarvan een essentiële variabele is.

De bloedplaatjes

Zoals ik al zei moesten we voor onze meting het fibrine verwijderen. Daarmee vis je echter ook alle cellen uit het plasma, zodat we onze automatische test niet konden uitvoeren in aanwezigheid van bloedplaatjes.

Is dat belangrijk? Ja dat moet wel, want Aspirine remt de bloedplaatjes en helpt, een beetje, tegen infarcten. Een antilichaam dat het samenklonteren van bloedplaatjes remt, verlengt de overlevingskans bij hartinfarcten. Het remmen van de bloedplaatjes lijkt dus een alternatief voor het remmen van de bloedstolling. Hoe zit dat? Pleit dat niet tegen een centrale en unieke rol van het thrombine?

Bloedplaatjes zijn de kleinste bloedcellen, er zitten er honderdduizenden van in iedere druppel bloed. Als bloedplaatjes door een wond stromen plakken ze massaal aan het bloot gekomen bindweefsel en aan elkaar en vormen zo de haemostatische plug. Als er een atherosclerotische plaque scheurt, zien ze het verschil niet goed met een wond en sluiten ze het vat af, met het infarct als gevolg. Dat lijkt een wezenlijk ander scenario dan het stollingsverhaal dat ik U vertelde.

Inderdaad zijn er hele volksstammen van onderzoekers die de oorzaak van de thrombose zoeken in de bloedplaatjes en niet in de thrombinevorming. Toch kan men door het remmen van de thrombinevorming ook het vormen van arteriële thrombi verhinderen¹⁶. Jan Sixma en zijn groep, in Utrecht, hebben de vorming van die eerste haemostatische prop in detail bestudeerd¹⁷. Weliswaar zagen ze voornamelijk bloedplaatjes maar als ze goed keken zagen ze ook fibrinedraden in de haemostatische prop, wat bewijst dat thrombine ook meedoet.

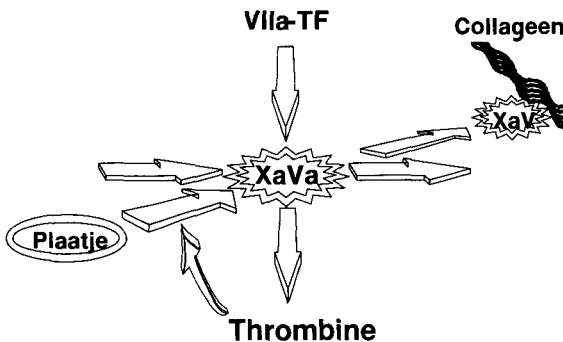
M.a.w., wat zich op het eerste gezicht presenteert als twee alternatieve scenario's kan ook geïnterpreteerd worden als een kwantitatief verschil.

De traditioneel bestaande scherpe scheiding tussen de rol van de plaatjes en de rol van de bloedstolling is vooral een scheiding tussen de geleerden die ze bestuderen. In 1963 publiceerde Gustav Born een methode¹⁸ om te meten hoe plaatjes samenplakken in bloed waaruit Calcium is weggevangen, zodat het niet kan stollen.

Tweederde van alle onderzoekers op ons vakgebied gebruikt die methode. De resterende éénderde bestudeert het stollingssysteem in plaatjesvrij plasma. In geen van de twee gevallen meet men de samenwerking tussen deze systemen. De plaatjes en het plasma in het lichaam trekken zich daar niets van aan en blijven nauw samenwerken, op de manier

zoals ze dat in de loop van de evolutie hebben geleerd. Dat is voldoende reden om een test te ontwikkelen die samenwerking weergeeft. Een belangrijk verband tusen beide systemen werd gelegd toen Bevers en Zwaal¹⁹ in 1979 in ons laboratorium lieten zien hoe de bloedplaatjes, wanneer ze geactiveerd worden, het oppervlak leveren waardoor de stolreacties duizendvoudig worden versneld. Op deze manier wordt efficiënte thrombinevorming precies daar gelocaliseerd waar de bloedplaatjes aan bindweefsel en aan elkaar kleven, d.w.z. in een wond. Kortom: bloedplaatjes en het plasmatische stollingssysteem zijn onderdelen van een ondeclbaar haemostatisch mechaniek. (zie fig. 5)

De artificiële scheiding tussen bloedplaatjesonderzoek en stollingsonderzoek heeft ons veel kennis over bomen opgeleverd, maar staat het zicht op het bos behoorlijk in de weg. Het onderzoeksinstrument bij uitstek voor een integrerende aanpak leek het meten van thrombinegeneratie in plaatjesrijk plasma. Toen we die proef na zo'n dertig jaar uit haar winterslaap wekten, hadden we niet verwacht dat we er de resultaten mee zouden verkrijgen waarvan ik U straks zal vertellen. Of eigenlijk hadden we dat wel verwacht maar hadden we voor die gedachte geen andere basis dan ons enthousiasme.



(Fig. 5) De rol van de bloedplaatjes.

In de wond komt collageen bloot, waar de langstromende bloedplaatjes aan vastkleven. Collageen en thrombine brengen een verandering te weeg in de bloedplaatjesmembraan waardoor de factoren Xa en Va er aan adsorberen. Door deze adsorptie wordt de capaciteit van factor Xa om prothrombine om te zetten ongeveer duizendvoudig vergroot. Op die manier vindt thrombinevorming juist daar plaats waar bloedplaatjes aan collageen kleven, d.w.z. in een wond.

Dit zou het moment zijn om uit te wijden over intuïtie in de wetenschap. Nabokov zegt ergens "De literatuur moet worden benaderd met de precisie van een kunstenaar en de intuïtie van een wetenschapper"²⁰. Vroman zei laatst in een televisieprogramma dat hij niet zo veel verschil ziet tussen zijn literair en zijn wetenschappelijk werk. Je moet kunstenaar en wetenschapper zijn, zoals deze twee, om zo rond voor het irrationele element in de wetenschap uit te komen. Meestal zwijgen we daarover. Ik wil het toch een keer gezegd hebben, volgens mij heeft creatieve wetenschapsbeoefening meer met poëzie te maken dan menig onderzoeker zou willen toegeven. Volgens mij spelen visie en ongrijpbare intuïtie een veel belangrijker rol dan meestal wordt toegegeven. Oplossingen voor wetenschappelijke problemen lijken soms uit het niets te komen. Daarna is het meestal een hals karwei om te bewijzen dat ze juist zijn — als ze dat al zijn. Wie hier aan Fermat denkt, begrijpt wel wat ik bedoel²¹. Het is waarschijnlijk deze ongrijpbare poëtische kant van basaal onderzoek die het zo verdacht maakt bij de nakomelingen van Batavus Droogstoppel, maar daarover straks. Onze intuïtie zei ons dus dat we maar eens moesten kijken naar de thrombinevorming in bloedplasma waarin de bloedplaatjes nog aanwezig waren. Om allerlei redenen kon dat niet in Parijs, maar gelukkig stemde Suzette Béguin erin toe ons onderzoek in Maastricht

voort te zetten. Geld was er weliswaar niet, in 1985, maar we konden ons bedruipen via contractresearch. Gelukkig maar, want in plasma met bloedplaatjes kon de test niet automatisch worden uitgevoerd, zodat we moesten terugvallen op de ouderwetse, geld- en mankracht verslindende subsampling methode.

Het bleek het geld, de mankracht en de moeite dubbel en dwars waard te zijn! Plasma factoren en bloedplaatjes receptoren (voor de kenners: Von Willebrand Factor en Glycoproteïnen IIb/IIIa en Ib/IX) die al jaren bekend waren uit de proeven over het vastplakken van de bloedplaatjes op een onderlaag of aan elkaar, bleken ook een sleutelrol te hebben bij de thrombinevorming. Béguin vond dat ook fibrine, het bloedstolsel zelf dus, de bloedplaatjes kan activeren²². Dat verklaart waarom een haemostatische prop groeit totdat de wond is afgesloten, en ook waarom een thrombus de vervelende neiging heeft om een bloedvat af te sluiten.

De test bleek ook in de kliniek bruikbaar. Wij onderzochten een groep van eenenveertig patiënten die vóór hun vijftigste een herseninfarct gekregen hadden. Bij tweederde was het thrombogram verhoogd, en bij de helft daarvan alleen in plaatjesrijk plasma. Dat bleek bovendien te correleren met een verhoging van de bovengenoemde von Willebrand factor²³. Het werd nog gekker. Antithrombotica die ontwikkeld waren als bloedplaatjesremmers

bleken zonder uitzondering ook thrombine-generatie te remmen, zelfs Aspirine⁴. Het leek erop dat we inderdaad een functietest voor het integrale thrombose en haemostase systeem in handen hadden. Helaas, met z'n drieën kon je, als je heel hard doorwerkte, zes thrombine-generatie-proeven doen op één ochtend. Niet bepaald een ideale opzet voor acute diagnostiek (vragen zoals: hartinfarct of galaanval?, thrombosebeen of herpes zoster? etc.) of om het effect van geneesmiddelen te meten.

Voor de automatische bepaling moesten we de vorming meten van een gekleurd product. Dat maakte het automatisch meten in plasma met bloedplaatjes onmogelijk. Twee vondsten uit het afgelopen jaar hebben een doorbraak bewerkstelligd. In de eerste plaats gingen we werken met stoffen die een fluorescerend product afgeven. Dat kan ook in een troebele vloeistof, zodat we het fibrinogeen niet meer hoefden te verwijderen en de plaatjes in het plasma konden blijven. In de tweede plaats vonden we substraten die het mogelijk maakten om het thrombogram direct, in real time, op het computerscherm te krijgen en om de thrombinepotentiaal te meten als een eenvoudige eindpuntsbepaling. Het komt er op neer dat we nu een test hebben die de functie meet van het integrale thrombotisch-haemostatisch systeem, bloedplaatjes samen met bloedplasma. Soms lacht het lot de onderzoeker toe en lijken de ontwikkelingen over elkaar heen te vallen.

Vier weken geleden vond Peter Giessen in ons laboratorium een manier om het thrombogram direct te meten in bloed zoals het wordt afgenomen. Niet alleen benadert dit de fysiologische werkelijkheid zo dicht als maar mogelijk is, maar ook hoeft het bloed niet meer allerlei bewerkingen te ondergaan. Een test voor de diagnostiek van thrombose-neigingen die, net zoals de bloeddrukmeting of de bloedsuikerbepaling, direct kan meten wie er risico loopt en wat het effect is van antithrombotische therapie.

Consequenties voor de ontwikkeling van nieuwe antithrombotica

De strategie voor het zoeken naar nieuwe antithrombotische middelen gaat op dit moment via biochemische screeningtests. In de eerste plaats bepaalt men een therapeutisch mikpunt. Factor Xa, of plaatjesreceptor GP IIb/IIIa of een andere, voor U cryptische, maar in ieder geval nauwkeurig omschreven plaats in het complexe thrombosemechanisme. Dan onderzoekt men series van duizenden verschillende stoffen om de beste remmers van dat specifieke punt te vinden. Een goede remmer is snel gevonden, maar daarmee zijn de problemen nog lang niet opgelost. In het dierlijk organisme, dus ook in de patiënt die het middel moet krijgen, zijn een hoop reacties mogelijk die in een biochemische test zijn uitgesloten. De verrassingen zijn dan ook niet van de lucht

als men een stof die werkzaam is in zo'n biochemische test gaat uitproberen bij proefdieren. Na de proefdieren komen de vrijwilligers en het klinische onderzoek en meestal is men vijf jaar en tientallen miljoenen euro's verder voordat men weet of het middel bij patiënten kan worden toegepast.

Op grond van onze ervaringen tot nu toe durf ik er een lief ding onder te verdedden dat ieder werkzaam antithromboticum, onafhankelijk van zijn werkingswijze, het oppervlak onder het thrombogram vermindert tot tussen 20 en 40% van normaal. Als dat waar is, zou dat het farmaceutisch onderzoek een heel eind gemakkelijken. Het automatische thrombogram zou niet alleen allerlei chemische bepalingen en stollingstests kunnen vervangen maar ook het gebruik van proefdieren enorm kunnen beperken, en tegelijkertijd het onderzoek bij vrijwilligers en bij patiënten veiliger maken.

Thrombose en de pil

Er is hiernaast een onverwacht en spannend aspect aan het thrombogram. Een aspect dat bovendien niet zonder belang is voor de ontwikkeling van geneesmiddelen, maar dan van een heel andere soort: de orale anticonceptiva. Om dat uit te leggen zou ik in meer detail moeten ingaan op het mechanisme van de thrombinevorming (zie fig. 1). Ik volsta echter met te zeggen dat dat mechanisme zo fantastisch in elkaar zit, dat thrombine eerst zijn

eigen vorming duizendvoudig versnelt om hem daarna, via een ander mechanisme, tot nul te remmen. Zo ontstaat er gedurende korte tijd een explosie van thrombinevorming in een wond en ontstaat er snel een stolsel dat de bloeddruk kan weerstaan. Bij Ulla Winblad is er iets mis met het remmend mechanisme. Daarom maakt zij meer thrombine dan normaal en heeft zij een thromboserisico³⁵. Het mechanisme van deze afwijking is precies uitgezocht door Rosing in ons laboratorium. Een bepaalde stollingsfactor blijkt resistent te zijn voor een bepaalde remmende factor die we APC noemen. De technische naam voor de afwijking van Ulla is daarom APC resistentie (voor details zie voetnoot³⁶). Toen Dahlback en Béguin elkaar op een congres in Bilbao in 1994 ontmoetten, vroegen zij zich af of APC resistentie ook een effect zou hebben op de thrombinepotentiaal. Jan Rosing en zijn team konden inderdaad aantonen dat de thrombinepotentiaal een zeer gevoelig instrument was om APC resistentie te meten. Gedurende dat onderzoek bleek iets gek. Bij twee jonge vrouwen werd een APC resistentie gevonden die helemaal niet gepaard ging met de genetische afwijking van mevr. Winblad. Eerder hadden we al gevonden dat bij pilgebruik de thrombinevorming verhoogd is³⁷. Om een lang verhaal kort te maken; in een serie elegante proeven konden Rosing en zijn team laten zien dat pilgebruik bij alle vrouwen

een APC resistentie veroorzaakt van dezelfde orde van grootte als die bij mevrouw Winblad. Door de grote gevoeligheid van de thrombine-potentiaal was het zelfs mogelijk om te laten zien dat de ene soort pil een ernstiger APC resistentie teweegbrengt dan de ander²⁸.

Van orale contraceptiva is bekend dat ze veneuse thrombose kunnen veroorzaken. Naar schatting komt pilthrombose in Nederland tussen de 250 en 300 maal per jaar voor. Dat is niet veel als je bedenkt dat ongeveer 1,7 miljoen vrouwen de pil gebruikt. Het risico om aan de ziekte te overlijden is gering, iets meer dan een half procent, d.w.z. één à twee vrouwen per jaar. Dat zijn natuurlijk altijd nog één à twee vrouwen per jaar te veel, maar dat moet worden afgewogen tegen de risico's van zwangerschap en abortus.

Anticonceptiepillen zijn er in soorten, enkele jaren geleden is de tweede generatie opgevolgd door de derde. Epidemiologen zagen dat de verandering van pil gepaard ging met een zekere toename van het risico op thrombose²⁹. De farmaceutische industrie was daar niet blij mee en wilde de waarneming het liefst toeschrijven aan omstandigheden die met de aard van de toegediende hormonen niets te maken hadden³⁰. Een van hun argumenten was dat er geen biologische grondslag was voor de epidemiologische resultaten. En dat was nu precies wat Rosing, met behulp van de thrombine-potentiaal leverde. De verandering die hij

beschreef was bovendien meer uitgesproken bij het gebruik van pillen die volgens de epidemiologen meer thrombose gaven. De epidemiologen waren daar blij mee, het komt immers niet vaak voor dat er een biologische verklaring uit de lucht komt vallen voor een statistisch waargenomen maar verder onbegrepen ziekteverschijnsel. Eigenlijk had ik gehoopt dat de farmaceutische industrie ook enthousiast zou zijn. Immers, als we het mechanisme van de pilthrombose kennen biedt dat automatisch de mogelijkheid om pillen te zoeken die géén verhoogd thrombose-risico geven. Ik zag al een leuke opsteker aankomen voor een groot Nederlands bedrijf. Maar nee hoor, onze resultaten werden begroet met ongeloof en achterdocht. Niettemin werd met behulp van de industrie een studie gestart waaraan vier teams van onderzoekers, uit Amsterdam, Leiden, Maastricht en Utrecht, deelnamen. Daarin werden onze resultaten onloochenbaar bevestigd³¹. Als ik verantwoordelijk was voor een pillenfabriek zou ik het verkregen inzicht gebruiken om synthetische hormonen te zoeken die niet op de bloedstolling werken, een vierde generatie pil zogezegd. Tegelijkertijd zou ik nog iets anders doen. Er zijn aanwijzingen dat de pillen die meer veneuse thrombose geven, arteriële thrombose juist verminderen. Ik heb U al verteld dat arteriële thrombose heel wat frequenter en gevaarlijker is dan veneuse thrombose. Dit is dus

potentiëel een sterk punt in het voordeel van de derde generatie pil. Ik durf er een lief ding onder te verwedden dat afname van arteriële thrombose samengaat met remming van de thrombinevorming in plaatjesrijk plasma.

De redenen waarom dat tot nu toe niet is uitgezocht ken ik niet en kan ik ook niet verzinnen. Waarschijnlijk zijn ze van geldelijke aard.

Dat brengt me dan op het thema waarmee ik deze lezing zou willen afsluiten. Het verband tussen winst maken en fundamenteel onderzoek. Ik neem nu een grote afstand van mijn eigen onderzoek en van de bedrijven die daar mee te maken hebben en ga uitdrukkelijk over op een algemener perspectief.

Potverteren²⁴

Het wordt tijd dat ik U laat kennismaken met Drs Batavus Droogstoppel, Baaf voor zijn vrienden. Hij is vernoemd naar zijn betoevergrootvader die makelaar was in koffie en woonde aan de Lauriergracht²⁵. Die had ook al zo'n hekel aan poëzie, fundamentele research en andere nutteloze zaken. Baaf junior is directeur van een levensgroot bedrijf. Door zijn scherp inzicht is de "shareholders value" van zijn winkel in weinige jaren verdubbeld, verdrievoudigd, verviervoudigdenzovoort. Zijn inkomen zowel als zijn vermogen stijgen proportioneel mee. Snel en veel winst maken is dus Baaf zijn hobby.

Zo brengt het onmiddellijk twee ton per jaar op

als Baaf een onderzoeker ontslaat. Dus wordt die onderzoeker ontslagen, tenzij Baaf op goede gronden kan aannemen dat hij ook twee ton zal opbrengen. Daarom eist Baaf zorgvuldige planning. Planning beperkt zich tot voorzienbare resultaten anders is het geen planning. Ontdekkingen zijn echter *ipso facto* resultaten die niet konden worden voorzien. Ontdekkingen worden voorvoeld door een onderzoeker met intuïtie. In Baafs scenario komt het erop neer dat, indien een onderzoeker al mag blijven, het toeval van de inspiratie vervangen wordt door de vergissingen van de planning. Echt geïnspireerde onderzoekers blijven dan ook liever niet bij Batavus in dienst. Droogstoppel ziet best dat er een verband is tussen bedrijfsresultaten en innovatie en tussen innovatie en fundamenteel onderzoek. Maar als het niet nog onder zijn beheer iets oplevert, is het zijn zorg niet. De Boolean algebra, daarvan ziet hij het nut in nádat de computer gemeengoed geworden is, niet daarvoor. Mijn zorg is het wel, en het hoort ook de uwe te zijn. De jacht op kortetermijnresultaten door Batavus Droogstoppel is dodelijk voor grote successen op langere termijn, want die berusten onvermijdelijk op goede fundamentele research. Kennedy kon vragen om binnen tien jaar een man op de maan te zetten, onder andere omdat er al voldoende nutteloze fundamentele research gedaan was. Nixon kon zich onsterfelijk belachelijk maken door aan te

kondigen dat binnen tien jaar de kanker overwonnen zou zijn. Er was nog niet genoeg relevante research gedaan.

Goede fundamentele research is essentieel voor onze welvaart om de eenvoudige reden dat er in iedere technologie een moment komt waarop er geen verbeteringen meer mogelijk zijn langs de voorspelbare lijnen van de planners. Met ijzer en staal kun je een pijlpunt maken, een mes, een ploeg, een brug, een locomotief en zelfs een Eiffeltoren. Je kunt er een paar duizend jaar mee vooruit maar dan loopt die weg verder dood. Voor een vliegtuig moet je aluminium hebben en liever ook nog plastic. Je moet dus zijwegen exploreren die later een hoofdweg zouden kunnen worden. En niemand kan zeggen welke zijweg dat is. Je moet 36 zijwegen exploreren om er één te vinden die je morgen nodig hebt en drie die de volgende generatie kan gebruiken.

Goed fundamenteel onderzoek is het stille, niet ten beurse genoteerde kapitaal waarvan de industriële innovatie van morgen de rente is. Sinds de zeventiger jaren teren we daarop in. We kijken voldaan om ons heen omdat het Nederland economisch goed gaat. Het is de voldane grijns van de boer die zojuist zijn pootaardappelen heeft opgevreten.

Nu zult U zeggen dat mijn werk, zoals ik dat vanmiddag geschetst heb, toch een aardig voorbeeld is van toegepast onderzoek, bedoeld om een medisch probleem zo gauw mogelijk op te

lossen? Ja, maar ik moet U bekennen, dat ik dit onderzoek vooral gedaan omdat ik er lol in had, omdat ik nieuwsgierig was naar de proef van morgen, omdat ik het niet kon laten.

Gelukkig heb ik vele jaren kunnen werken onder bazen³⁴ en met medewerkers die er net zo over denken³⁵. Natuurlijk hopen we, als het zo uitkomt op een nuttige toepassing. We willen daar zelfs best een straatje voor omlopen als het onderzoek het toelaat. Goed onderzoek ontwikkelt zich echter niet vanwege de maatschappelijke relevantie. Goed onderzoek ontwikkelt zich vanwege de vrijheid, de lol en het talent van de onderzoekers. Jammergenoeg zijn er niet veel universiteitsbestuurders die daarvoor nog op de bres staan. Ik ben niet de eerste en niet de enige die daarop wijst³⁶ maar het zal nog wel even duren voordat het doordringt.

De roep om maatschappelijke relevantie is niets anders dan de politieke vertaling van Droogstoppels kortzichtigheid. Politici en industriëlen willen onmiddellijk toepasbaar resultaat, of het nu wetenschappelijk interessant is of niet, dat bedoelen ze met relevant. Zelfs politici en industriëlen zouden eindelijk eens moeten begrijpen dat alle onderzoek maatschappelijk relevant is, behalve slecht, ongeïnspireerd of doodgepland onderzoek. Eigenlijk geneer ik me er een beetje voor dat ik onderzoek doe dat zich kan rechtvaardigen door een beroep te doen op zijn directe nut.

Beter onderzoek dan het mijne, dat pas over één generatie zijn toepassing zal vinden, of over zeven, krijgt op dit ogenblik in Nederland wezenlijk minder kansen, en dat is ernstig. Zelfs N.W.O. , een organisatie die jarenlang Uw geld verdeelde op basis van kwaliteit, doet mee aan de waan van de dag. Ze bevorderen onderzoek op basis van het onderwerp. Slecht onderzoek naar verslaving krijgt meer kansen dan goed onderzoek op het gebied van angst⁷ – om maar eens een voorbeeld te noemen ver buiten mijn eigen gebied. Sterker nog, N.W.O. wil een specifieke visie opdringen, bij voorbeeld aan energieonderzoek. Onderzoekers moeten van te voren instemmen met zes pagina's instructies over het politieke kader waar hun onderzoek in moet passen⁸. Begrijp me goed, het gaat hier niet over een arrogante beleidsambtenaar die van een socioloog resultaten probeert los te krijgen die zijn vooroordelen bevestigen, zoals Köbben ons beschrijft⁹. Nee het gaat erover *a priori* vast te stellen dat de resultaten in een bepaald ideologisch kader moeten passen, net zoals in de hoogtijdagen van het communisme. U zult begrijpen hoe dankbaar ik het lot ben dat mij naar Maastricht gevoerd heeft, waar de plannen voor de nieuwe universiteit met biomedische research helemaal geen rekening hielden. Het werd gedoogd, meer niet. De vrijheid die dat met zich meebracht is waarschijnlijk een van de voorwaarden geweest die

geleid hebben tot de bloei van het onderzoek zoals dat nu zijn vorm gevonden heeft binnen het Cardiovasculair Research Instituut CARIM. De kwaliteit van het Nederlandse onderzoek is nog altijd hoog. Vooral op vakgebieden waar al een stevige traditie was. Wij kunnen allemaal trots zijn op onze astronomie en onze natuurkunde. Ik kan nog wel enkele andere gebieden noemen maar ik kan alleen met verstand van zaken oordelen over het thromboseonderzoek. Op dat stuk is Nederland een grote natie. Er zijn in Amsterdam en Utrecht groepen die tot de beste ter wereld gerekend mogen worden, in Leiden zelfs twee. Er is al meer dan 25 jaar een nauwe nationale samenwerking, waardoor o.a. duplicaturen worden voorkomen¹⁰. Volgens bibliometrische criteria is het Nederlands thromboseonderzoek in absolute termen nummer één in Europa. Alleen de VS en Japan doen meer. Hetzelfde kunnen we waarschijnlijk zeggen van een flink aantal andere disciplines waarover ik echter niet met verstand van zaken kan berichten. Het kan niet genoeg benadrukt worden: het is belangrijker dat de vaardigheid om onderzoek te doen op hoog niveau gehandhaafd wordt, dan dat er politiek of economisch onmiddellijk bruikbare resultaten uit komen. Persoonlijk droom ik van een topinstituut zoals het MIT, de ETH of het Collège de France. Aan het Collège de France heb ik mogen doceren en ik heb gezien dat een instelling waar het aantal

en de kwaliteit van de medewerkers een kritische massa overschrijdt een waarde krijgt die ver uitgaat boven de som van de delen. Dat betaalt zich uit in ontdekkingen, in superieure opleiding van getalenteerde promovendi, maar ook in uitstekende publieksvoorlichting en een hoog niveau van maatschappelijke erkenning. Zo'n school kost vast minder geld dan de Betuwelijn en levert meer op. Nederland beschikt nog steeds over het wetenschappelijk potentieel om zo'n instituut te bevolken (maar als het zo doorgaat zal dat geen 25 jaar meer duren). Alleen al het idee dat er zo'n topclub bestaat zou het verlepte imago van de wetenschappen bij de jeugd kunnen opfleuren.

Dames en Heren. Mijn verhaal van vandaag kunt U op verschillende wijze beluisterd hebben. De kans lijkt me niet groot dat ik U echt iets heb kunnen laten meebelevan van de poëzie van het onderzoek. Misschien hebt U een vaag vermoeden gekregen van de wonderlijke schoonheid van het haemostase en thrombosemechanisme. Iets groter is de kans dat U het praktisch belang bent gaan zien van de resultaten van zulk onderzoek. Vrij waarschijnlijk acht ik het dat U met mij hoopvol bent over de mogelijkheden om thrombotische ziekten in de toekomst de baas te worden. Ik hoop dat U ook mijn, natuurlijk onevenredig enthousiasme over de mogelijke rol die onze recente vindingen daarbij kunnen spelen toch

een beetje kunt delen.

Tot slot ben ik overduidelijk geweest toen ik U deelgenoot maakte van mijn grote zorg over de plaats van het wetenschappelijk onderzoek in de Nederlandse maatschappij. Toch wil ik het nog een keer zeggen: als onze kleinkinderen onze welvaart moeten erven, vertrouw dan niet op Droogstoppel.

- 1 Om precies te zijn: tussen 21000 en 34000 (zie Zivelin et al. (1997) *Blood* 89, 397.)
- 2 Thomas Lindahl, *Nature* 362, 1993, 709.
- 3 De Nederlandse onderzoekers Bootsma en Hoeijmakers en medewerkers (Universiteit van Rotterdam) hebben op het gebied van deze reparatiemechanismen baanbrekend werk gedaan.
- 4 Dahlback et al. (1993) *Proc Natl Acad Sci* 90, 1004.
- 5 Een kleine hommage aan Carl Michael Bellman (Stockholm 1740-1795) en zijn, in Nederland praktisch onbekende meesterwerk.
- 6 Zoals sommige vormen van kanker en lupus erythematoses.
- 7 Iedereen die zich voor geneeskunde en haar verband met wetenschappelijk onderzoek interesseert moet lezen: Jean Hamburger: *Le journal d'Harvey*. Flammarion Paris 1983.
- 8 Ongeveer 1 per 1000 per jaar (Nordstrom et al. (1992) *J Int Med* 232, 155.)
- 9 Murray & Lopez (1997) *The Lancet* 349, 1269.
- 10 PTCA = Percutaneous Thrombolytic Cardio-Angiography
- 11 Het pionierswerk van prof. Collen en de andere leden van de groep van Prof. Verstraete in Leuven, in samenwerking met de klinici uit Rotterdam (prof. Simoons) moet hier met name genoemd worden.
- 12 Het is vooral de groep van Prof. Fuster (Mount Sinai Medical School, New York) geweest die het belang van de arteriële thrombose voor het hartinfarct experimenteel heeft bewezen. Fuster, V. (1992) *Thrombosis in Cardiovascular Disorders*, W.B.Saunders, Philadelphia.
- 13 Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group, (1980) *Lancet*, 2(8202), 989; en Neri Serneri et al. (1987) *Lancet*, 1(8539), 937.
- 14 Rees (1996) *Br J haemat* 95, 579; Hermann et al. (1997) *Genet Epidem* 14: 403.
- 15 Uiteraard kunnen we wel genetische afwijkingen, zoals die bij de patiënte van Dahlback, opsporen. Er zijn er vele tientallen bekend. Tesamen verklaren zij het merendeel van de neiging tot veneuse thrombose maar nog niet veel van de arteriële thrombose.
- 16 Rijkers et al. (1995) *Thromb Res*, 79, 491.
- 17 Sixma et al. (1976) *J.Lab.Clin.Med.* 87, 112.
- 18 Born, (1962) *Nature* 194, 927.
- 19 Bevers et al (1982), *Eur J Biochem*, 122, 429, 1982
- 20 Geciteerd in "Eeuwig samen scrabbelen" Henk Pröper in *Vrij Nederland*, 15 mei 1999.
- 21 Fermat's last theorem
Simon Singh 1997
Fourth Estate, London

- 22 Het mechanisme achter de fibrine-plaatjes interactie konden we ontrafelen. We zagen welke receptoren van de bloedplaatjes daarbij betrokken waren en dat er een bepaald bloedeiwit, de von Willebrand factor, bij betrokken was. Misschien is het remmen van dit mechanisme een mooi doelwit om de groei van een thrombus te verhinderen. Béguin et al. (1997) *Thromb Haemost*, 78, 590; (1999) *Blood*, 93, 564.
- 23 Epidemiologen hadden ondertussen gezien dat een verhoogd gehalte aan von Willebrand factor correleert met het herseninfarct zowel als met het hartinfarct. Onze proeven lieten zien wat de waarschijnlijke oorzaak was voor dit verband: als er meer von Willebrand Factor is wordt er meer thrombine gemaakt.
- 24 Kessels et al. (1994) *Thromb Haemost*, 72, 78.
- 25 De oorzaak is een afwijking in stollingsfactor V, waarvan de aard werd ontdekt door Bertina, in Leiden, en die dan ook Factor V Leiden heet (Bertina et al. (1964), *Nature* 369, 64.)
- 26 In 1968 al had ik gevonden dat dat niet een enkelvoudig enzym is, maar een complex van twee eiwitten geadsorbeerd aan een phospholipide oppervlak (Hemker et al (1967), *Nature*, 215, 248.) Veel van ons biochemisch werk ging verder over dat complex. Met name Jan Rosing (Rosing et al. (1980), *J Biol Chem*, 255, 274.) heeft laten zien dat de aanwezigheid van factor Va de werking van factor Xa duizendvoudig versnelt en dat het phospholipide oppervlak nodig is om het prothrombine ter plaatse van het enzym te concentreren. Peter Giesen (Giesen et al. (1991) *J Biol Chem*, 266, 18720.) heeft later het mechanisme van de werking van de phospholipiden kunnen verklaren. De afbraak van factor Va door APC verklaart de tijdelijke activiteit van het prothrombinase. Rosing heeft de kinetiek van dat proces in detail uitgezocht (Rosing et al. (1995) *J Biol Chem*, 270, 27852). (Zie verder figuur 1).
- 27 Rotteveel et al. (1993), *Thromb Haemost*, 70, 959.
- 28 Rosing et al. (1997) *Br J Haematol*, 97, 233.
- 29 Zie b.v. VandenBroucke et al, (1997) *Am.J.Obstet.Gynecol.* 177;887.
- 30 Vier alternatieve verklaringen werden opgevoerd: a) Er komt meer thrombose voor in het eerste jaar dat de pil gebruikt wordt – de nieuwe pil wordt vaker voorgeschreven aan beginnende gebruikers; b) De vrouwen die thrombose gehad hebben zijn al opgehouden met het gebruik van de oude soort pil; c) Dokters schrijven de nieuwe pil voor juist bij vrouwen die een thromboserisico hebben; d) De diagnose wordt eerder gesteld bij pilgebruikers. Na correctie voor of uitsluiting van deze

- effecten blijft het verschil tussen de twee soorten pil echter bestaan.
- 31 Rosing et al. Lancet (1999) 354, 122.
- 32 Toen ik de tekst al bijna af had las ik "De vioolspelende koe en andere muizenissen" van Piet Borst (1999, Bert Bakker, Amsterdam). Ik raad het iedereen aan die de hier aangehaalde problematiek ter harte gaat.
- 33 Op nr 37. Voor diegenen die beter thuis zijn in de "Wie is wie" dan in de Nederlandse klassieken voeg ik toe dat ik hier verwijs naar de Max Havelaar van Multatuli (Eduard Douwes Dekker, 1820-1887).
- 34 Met dankbaarheid noem ik hier mijn "bazen" die genoeg vertrouwen in me stelden om mij mijn soms eigenzinnige weg te laten gaan: Mijn promotor Prof. E.C. Slater (Amsterdam), Prof. E.A. Loeliger (Leiden), Prof J-P. Soulier (Parijs), Prof R.G. Macfarlane (Oxford), Prof. H. Snellen (Leiden).
- 35 Graag vermeld ik hier de namen van de staf waarmee ik in de laatste 25 jaar heb mogen samenwerken: Suzette Béguin, Edouard Bevers, Gerbrand van Dieijen, Peter Giesen, Johan Heemskerk, Gerard Hornstra, Wim Hermens, Theo Lindhout, Chris Reutelingsperger, Jan Rosing, Guido Tans, Kees Vermeer, Rob Wagenvoord, George Willems, Rob Zwaal.
- 36 Zie bijvoorbeeld "Moord op een cultuur" van Marjoleine de Vos (NRC Handelsblad, 14 september 1999) en de daarin aangehaalde afscheidsredes van de hoogleraren A. van den Breukel (fysische materiaalkunde, TUD) en K.Fens (Moderne Nederlandse Letterkunde, Nijmegen).
- 37 Naar ik van Prof. Marcel van der Hout (Maastricht) hoorde.
- 38 Gelezen in NRC-Handelsblad – helaas is de preciese referentie zoek.
- 39 Koebben A.J.F en Tromp H. De onwelkome boodschap, of hoe de vrijheid van wetenschap bedreigd wordt. (Mets, Amsterdam, 1999)
- 40 THON: Thrombose en Haemostase Onderzoek Nederland.



Prof.dr H.C.Hemker (21/7/34) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam en promoveerde op een biochemisch onderwerp bij prof.dr.E.C.Slater. Na een korte periode in de kindergeneeskunde weidde hij zijn verdere loopbaan aan het onderzoek op het gebied van bloedstolling en thrombose. Eerst aan de Universiteit van Leiden, waar hij lector was in de experimentele Cardiologie. In 1973 behoorde hij tot de groep van zeven die de medische faculteit te Maastricht grondvestten, en daarmee de Universiteit van Maastricht waar hij hoogleraar werd in de biochemie en, samen met de hoogleraar physiologie (Reneman) het onderzoeksprogramma hart en vaatziekten initieerde. In de jaren 1982, '83, '84 was hij rector magnificus. Sinds dit jaar is hij geëmeriteerd en zet hij zijn onderzoek voort als directeur van Synapse BV, een consulterend bedrijf binnen de Universiteit Maastricht Holding.

Prof.Hemker was hoogleraar aan twee medische faculteiten te Parijs en aan het College de France. Hij is als affiliate professor verbonden aan de Mount Sinai Medical School in New York en verkreeg een eredoctoraat van de universiteit van Xian.

De bijdragen van prof. Hemker en zijn medewerkers aan het onderzoek op het gebied van bloedstolling en thrombose zijn neergelegd in meer dan 400 artikelen. Als vindingen van deze groep kunnen genoemd worden de ontsluiering van het werkingsmechanisme van vitamine K, de aard en de werkingwijze van het thrombinevormend enzym, de rol en de functie van de antihemofiliëfactoren, het annexine V, het werkingsmechanisme van heparine, de rol van de bloedplaatjes bij thrombinevorming en, laatstelijk, de ontwikkeling van een globale functietest voor het haemostatisch- thrombotisch systeem. Dit laatste onderzoek is het onderwerp zin van de Holstlezing.

TU/e technische universiteit eindhoven

Postbus 513
5600 MB Eindhoven
Telefoon (040) 247 91 11

ISBN 90 386 1501 9