Het 15e Symposium Vasculaire Geneeskunde, 8 september 2017, Hotel Theater Figi, Zeist

NVIVG Nederlandse Vereniging van Internisten Vasculaire Geneeskunde

EEN NIEUWE NAAM, MAAR DEZELFDE VERDIEPING EN TOCH EEN BREDE BLIK: VASCULAIRE GENEESKUNDE - BACK TO THE FUTURE

Voor de 15e keer, maar voor het eerst onder de nieuwe naam NVIVG voor 'Nederlandse Vereniging van Internisten Vasculaire Geneeskunde', werd het Symposium Vasculaire Geneeskunde gehouden. Het thema van dit jaar 'Vasculaire geneeskunde *back to the future*' gaf aanleiding tot zowel terugblikken als vooruitkijken naar ontwikkelingen in het veld. Het symposium heeft ook altijd tot doel een stimulans te geven aan integratie van verschillende specialismen die te maken hebben met vasculaire geneeskunde. Dit jaar kwam dit in het programma specifiek tot uiting in een presentatie over pre-eclampsie.

ONDERWERPEN

Antistolling toen, nu en straks
Prof. dr. H.R. Büller

Pre-eclampsie: pas de deux voor obstetricus en vasculair geneeskundige
Prof. dr. K.W.M. Bloemenkamp

Lower lipids, higher glucose?
Dr. D. Preiss

Cholesterolverlaging toen, nu en straks
Prof. dr. E.S.G. Stroes

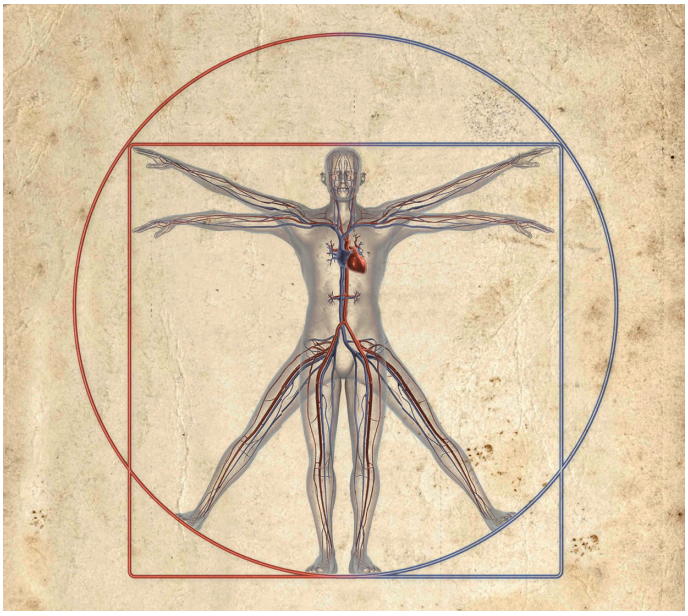
Wat leert Spartacus ons?
Dr. J. Deinum

Wanneer begrijpen we APS nu echt?
Prof. dr. H.C.J. Eikenboom

Witte raven van de vasculaire geneeskunde: Zeldzame patiëntenvignetten

Vasculaire pathologie bij pseudoxanthoma elasticum
Dr. W. Spiering

NVIVG Nederlandse Vereniging van Internisten Vasculaire Geneeskunde



BACK TO THE FUTURE

Antistolling toen, nu en straks

Prof. dr. H.R. Büller – *AMC, Amsterdam*

Ten aanzien van antistollingstherapie onderscheidde professor Büller invasieve strategieën en antitrombotische strategieën. Voor elk van deze thema's stelde hij zich tot doel het overtuigende klinisch bewijs te bespreken, alsmede waar nog onduidelijkheden bestaan en ten slotte welke verbeteringen te verwachten zijn.
Eerst de invasieve strategieën. Voor trombolyse bij sub-massive longembolie (PE) pakt de kosten-batenbalans niet uit ten gunste van behandeling, aangezien trombolyse geen effect gaf in een langetermijn eindpunt van sterfte, rechter ventrikeldysfunctie (RVD) en dyspneu.[1] Volgens Büller betekent dit niet dat trombolyse nooit werkt in deze situatie, de uitdaging is om de patiënt te vinden die baat heeft bij behandeling. Het gebruik van vena cava filters in

aanvulling op anticoagulantia varieert nogal tussen verschillende landen. Er is geen bewijs dat deze filters nuttig zijn, gezien de neutrale effecten op recidief PE, symptomatische PE en sterfte na 3 maanden.[2]
Onzekerheid bestaat ten aanzien van catheter-gestuurde trombolyse/stents, met name bij PE. Dit is niet getest in een gerandomiseerde, gecontroleerde studie. Toepassing hiervan bij diep veneuze trombose (DVT) is wel geëvalueerd in de CaVenT en ATTRACT studies. De data van CaVenT worden gezien als het ultieme bewijs dat DVT-patiënten met catheter-gestuurde trombolyse behandeld moeten worden, aangezien post-trombotisch syndroom (PTS) minder vaak optrad.[3] Büller zou zelf aanvullende catheter-gestuurde trombolyse alleen toepassen als hiermee ernstige PTS voorkomen kan worden, met name omdat brede inclusiecriteria werden gehanteerd (Villalta ≥5, dus beginnend bij milde symptomen). Er is geen bewijs dat het gunstig is bij ernstige PTS, en na 5 jaar follow-up werd vaker zelfs ernstige PTS gezien in de interventiegroep.[4] In de ATTRACT studie werd geen verschil in PTS gezien na 24 maanden tussen wel of geen catheter-gestuurde trombolyse.[5] Wel werden meer majeure bloedingen gezien na catheter-gestuurde trombolyse.
Verbeteringen zijn te verwachten op het vlak van nieuwe endogene fibrinolyse enhancers, aangezien in het fibrinolytisch systeem meer therapeutisch doelwitten zijn.[6] Dit verdient grondige klinische evaluatie. Verdere ontwikkeling van stratificatie van het bloedingsrisico in hemodynamische stabiele PE met RVD wordt ook verwacht. Büller concludeert op basis van het beschikbare bewijs dat trombolyse niet routinematig moet worden toegepast; de uitdaging in de kliniek ligt in het vinden van de geschikte patiënt.

"Er is vaak twijfel over wat te doen in ouderen (>75 jaar), alsof hier geen data van zijn. NOACs zijn echter wél getest in deze groep."

Ten aanzien van niet-invasieve, antitrombotische strategieën is overtuigend bewijs voor het gebruik van NOACs voor de meeste VTE patiënten. In een overzicht van studies die NOACs evalueren in vergelijking met VKA in VTE, dansen de relatieve risico's rondom de lijn van RR=1; dus patiënten zijn even goed beschermd met NOACs als met VKA. De gepoolde data van deze studies suggereren echter wel een daling van 40% van majeure bloeding bij gebruik van NOACs.[7] Er is vaak twijfel over wat te doen in ouderen (>75 jaar), alsof hier geen data van zijn. NOACs zijn echter wél getest in deze groep. Uit gepoolde data van 1800 patiënten ouder dan 75 jaar blijkt dat zij minder vaak recidief VTE hebben, evenals minder majeure bloeding dan met VKA-behandeling. Data suggereren dat juist de oudere patiënt voordeel heeft bij behandeling met een NOAC. Hetzelfde geldt voor verminderde nierfunctie: vaak wordt dit aangegrepen als reden om geen NOAC voor te schrijven aan ouderen. Op basis van het beschikbare bewijs blijkt dit niet terecht. Ten opzichte van behandeling met VKA treedt met NOACs een verschuiving van het bloedings¬patroon op, richting minder ernstige bloedingen. Wel wordt vaker abnormale uteriene bloeding gezien; dit is beschreven voor rivaroxaban, apixaban en edoxaban.[8-11]
Onzekerheid over deze behandelingen bestaat nog ten aanzien van de noodzaak van een heparine lead-in, en ten aanzien van het gebruik van NOACs in speciale patiëntenpopulaties, zoals diegenen met kanker, APS of HIT. Ook moet de toepassing van reversal-middelen, zoals andexanet alfa en ciraparantag, verder worden geëvalueerd.
Verbeteringen zijn te verwachten als effectiviteits- en veiligheidsdata van NOAC-gebruik worden bevestigd in praktijkgebaseerde data. Nieuwe antistollingsmiddelen zullen ontwikkeld worden, waarvan met name Factor XI-remming veelbelovend lijkt.[12] Ook zal het gebruik van anti-inflammatoire middelen relevanter worden. Verder is het interessant te zien dat patiënten met VTE die al statines kregen 25% minder recidief VTE en ook PE lieten zien dan patiënten die geen statines slikten.

Pre-eclampsie: pas de deux voor obstetricus en vasculair geneeskundige

Prof. dr. K.W.M. Bloemenkamp *– UMC Utrecht*

Als professor Bloemenkamp over PE spreekt, refereert zij aan pre-eclampsie. Hiervoor worden uiteenlopende definities gehanteerd, zij gaat uit van bloeddruk >140/90 mmHg met proteïnurie. De nieren kunnen een rol spelen, en stolling ook. Volgens de nieuwe definitie van de International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) is proteïnurie geen voorwaarde meer, ook in geval van alleen orgaandysfunctie of groeivertraging kan van pre-eclampsie gesproken worden[13].
De prevalentie in Nederland wordt geschat op ongeveer 2%.[14] Pre-eclampsie heeft gevolgen voor het kind op zowel de korte als de lange termijn, en zelfs de generatie erna kan gevolgen ervaren. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat groeivertraging optreedt en dat het kind meer kans heeft op hart- en vaatziekten en obesitas.

Immunologische factoren kunnen een rol spelen in de pathofysiologie van pre-eclampsie, maar ook erfelijke factoren zijn betrokken bij het ontwikkelen van placentale dysfunctie.[15] Hormonale effecten lijken bij te dragen aan angiogenese, met leukocyten- en endotheelcelactivatie als gevolg. Door schade aan het endotheel kunnen stukjes placenta losraken (shedding) en in de maternale circulatie terechtkomen. Diverse risico-indicatoren voor het ontwikkelen van pre-eclampsie zijn bekend, waaronder obesitas. Pre-eclampsie in de voorgeschiedenis of in de familiegeschiedenis geeft ook een hoger risico.

Moedersterfte komt in Nederland voor in 5.4 vrouwen per 100000 levend geborenen, hetgeen neerkomt op negen gevallen per jaar. 14% van deze gevallen is gerelateerd aan zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie. De sterftegevallen betreffen de top van de ijsberg van de problematiek rondom pre-eclampsie, daaronder zit veel maternale morbiditeit. Internationaal gezien doet Nederland het slechter dan andere landen en wordt er meer pre-eclampsie gezien.[16] Dit wordt geweten aan ander management, zoals minder magnesiumsulfaat toedienen ter preventie. En hoge bloeddruk wordt minder behandeld. Vrouwen die sterven tijdens de bevalling gaan niet dood aan pre-eclampsie zelf, maar door een CVA. Om het beleid te verbeteren, wordt inmiddels alle ernstige maternale morbiditeit geregistreerd in NethOSS (Netherlands Obstetric Surveillance System, nethoss.nl). Als gevolg van agressiever behandelen is inmiddels een flinke daling van aantallen pre-eclampsie ingezet. Van de gevallen die nu nog optreden was een groot deel al opgenomen en bekend met hypertensie. Er wordt onderzocht of dat nog verbeterd kan worden.

"CV risico op latere leeftijd blijkt sterk gecorreleerd aan de ernst van de metabole afwijkingen tijdens de zwangerschap."

Het is bekend dat oudere antihypertensiva tijdens de zwangerschap veilig zijn (methyldopa, labetalol, nifedipine). Enalapril mag niet in het eerste trimester gegeven worden. Deze middelen reguleren de bloeddruk, maar ze voorkomen pre-eclampsie niet, en beïnvloeden ook harde uitkomstmaten zoals groeivertraging en sterfte niet.[17] De intensiteit van bloeddrukregulatie had vrijwel geen effect op perinatale en maternale uitkomst.[18]
In verband met het risico op CVA adviseert de Taskforce ACOG om boven DBP van 110 mmHg wel te behandelen. In acute situaties is het echter niet duidelijk hoe te handelen. Een effectieve behandeling van pre-eclampsie is bevallen; dit voorkomt maternale morbiditeit en mortaliteit, maar leidt wel tot vroeggeboorte. Aspirine kan worden overwogen ter preventie, met name bij hoog-risicopatiënten.[19,20]
Enkele zwangerschapscomplicaties, waaronder pre-eclampsie, geven een grotere kans op het krijgen van hart- en vaatziekten op latere leeftijd[21]. Dit risico blijkt sterk gecorreleerd aan de ernst van de metabole afwijkingen tijdens de zwangerschap. Overigens is er veel overlap tussen risicofactoren voor zwangerschapscomplicaties en hart- en vaatziekten, dus de kip en het ei zijn moeilijk te onderscheiden.
De zwangerschap kan gezien worden als stress-test; hoe een vrouw met name de eerste zwangerschap heeft doorstaan, geeft veel informatie voor de toekomst. De nieuwe NVOG richtlijn CVRM na reproductieve aandoening[22] adviseert om in vrouwen die pre-eclampsie hebben doorgemaakt, op 50-jarige leeftijd een CV risicoprofiel op te stellen. Vooralsnog is het echter onduidelijk of het helpt om behandeling te starten.

Vrouwen met CV aandoeningen hebben vaak veel vragen als zij zwanger willen worden, maar krijgen niet altijd eenduidige antwoorden. Multidisciplinaire poliklinieken worden gelukkig steeds gebruikelijker, ook met betrokkenheid van internistische specialisten. Concluderend stelde Bloemenkamp dat de preventie en zorg voor vrouwen met pre-eclampsie steeds beter wordt, maar het optreden ervan is niet altijd te voorspellen en te voorkomen. CV risicomanagement follow-up is belangrijk, waarin samenwerking met de vasculair geneeskundige een grote rol speelt. Post-partum is doorverwijzing naar een andere specialist dan de gynaecoloog vaak geïndiceerd.

Lower lipids, higher glucose?

Dr. D. Preiss – *MRC Population Health Research Unit, University of Oxford, Verenigd Koninkrijk*

Dr. Preiss ging in op de interactie tussen lipiden en glucose. Er bestaat nog geen alomvattende theorie die de verschillende observaties van interactie kan verklaren. De HPS2-THRIVE studie liet bijvoorbeeld een toename van nieuwe diabetesdiagnoses zien, die relatief groot was gezien de kleine verandering in lipidenniveaus die de patiënten bereikten. Het is onduidelijk hoe, maar niacine lijkt het diabetesrisico te beïnvloeden.[23,24] De JUPITER studie evalueerde rosuvastatinebehandeling en specificeerde vooraf nieuw optreden van DM als eindpunt, dit in tegenstelling tot eerdere trials. Een stijging hierin van 25% werd gezien met rosuvastatine, vergeleken met placebo.[25] Resultaten van diverse andere trials laten gemiddeld 11% verhoging van het aantal diabetesgevallen zien bij statinebehandeling, en hoge intensiteit-behandeling geeft 12% hoger risico dan matige intensiteit statine.[26,27] Desondanks zijn statines nog steeds relevant als de patiënt een indicatie heeft.

"Ondanks wat genetische data suggereren, geven klinische studies vertrouwen dat PCSK9-remming geen extra diabetes veroorzaakt. "

Dit roept de vraag op of dit 'diabetogene' effect statine-specifiek is, of ook optreedt bij andere LDL-c verlagende middelen. Tevens rijst de vraag of er andere lipiden bij betrokken zijn. Genetisch onderzoek suggereerde dat ezetimibe (NPC1L1-gen) ook geassocieerd is met een iets hoger risico op T2DM.[28] In de IMPROVE-IT was de toename van gevallen niet significant hoger,[29] dus klinisch lijkt dit niet zo relevant. Genetische studies bieden ook inzicht in de interactie tussen LDL-verlaging en DM. Dragerschap van een of twee HMCGR-polymorfismen die gerelateerd zijn aan lagere LDL-c niveaus, is ook gelinkt aan een lager CVD risico. Een kleine stijging van gewicht, tailleomtrek, glucose/HbA1c, insuline en T2DM werd ook gezien. Dit is echter niet in die mate dat ernaar gehandeld moet worden.[27,30]

Mendeliaanse randomisatie-informatie over PCSK9-remming suggereert dat 1 mmol/L genetisch bepaald lager LDL-c 29% meer risico op een nieuwe diagnose DM geeft.[31] Het is onzeker of ditzelfde te verwachten is met PCSK9-remming met een geneesmiddel. Dan de studiedata: in de FOURIER-trial werd een niet-significante 5% toename van nieuw DM gezien in evolocumab-behandelde patiënten.[32,33] Behandeling met alirocumab had in de ODYSSEY trial geen effect op het ontstaan van DM.[34] Dus ondanks wat genetische data suggereren, geven de klinische studies vertrouwen dat PCSK9-remming geen extra DM veroorzaakt.

Om te kijken of LDL-c *per se* een rol speelt in de ontwikkeling van DM, werd de prevalentie in FH patiënten vergeleken met die in niet-aangedane familieleden. FH patiënten bleken minder T2DM te rapporteren bij screening dan controles,[35] en dit effect is sterker bij mutaties die leiden tot ernstiger vormen van FH. Hierbij moet worden opgemerkt dat ook bij een dergelijke genetische studie toch bias kan optreden, door verschillen in leefstijl. FH patiënten roken bijvoorbeeld minder vaak dan controles.
Niet alle observaties zijn eenvoudig te verklaren. Andere genetische studies toonden ook verbanden tussen lager genetisch bepaald LDL en hoger risico op DM, maar sensitiviteitsanalyses geven een gemengd beeld. HDL en triglyceriden leken geen uitgesproken rol te spelen.[36] Ook aan genetisch onderzoek liggen allerlei aannames ten grondslag, dus voorzichtigheid bij de interpretatie is terecht.
CETP-remming geeft ongeveer 20% LDL-c daling en dan is een hoger DM risico te verwachten. Met dalcetrapib werd echter geen effect op glucose en HbA1c gezien,[37] en anacetrapib was geassocieerd met 11% daling van nieuw gediagnostiseerde DM.[38] Torcetrapib liet 23% lager diabetesrisico zien op basis van glucose, HbA1c, insuline en gewicht, terwijl het ook een hogere mortaliteit met zich meebracht.[39] Dus, de zwakke CETP-remmers lijken geen effect te hebben op het ontwikkelen van DM, terwijl de potentere versie antidiabetogeen lijkt.
Samenvattend lijken lipiden betrokken bij glucosemetabolisme, maar de relatie is complex en meer factoren spelen een rol. Ook komen de klinische studiedata niet overeen met inzichten op basis van genetische studies. Preiss is van mening dat deze observaties niet de richtlijnen moeten veranderen.

Cholesterolverlaging toen, nu en straks

Prof. dr. E.S.G. Stroes *– AMC, Amsterdam*

LDL en andere apoB-bevattende lipoproteïnen hebben een centrale rol in de pathogenese van atherosclerose. Door middel van RCT's met lipidenverlagende middelen en Mendeliaanse randomisatiestudies is bewezen dat dit causale factoren zijn in atherogenese. Verergerende factoren zijn ook beschreven, zoals roken, DM, hypertensie, oudere man zijn en verhoogd bloedsuikergehalte. Van laag plasma HDL-c niveau is niet bekend of het ook een uitlokkende factor is, of een 'bystander'.[40]

"Diverse studies tonen aan dat meer LDL-c verlaging meer voordeel oplevert - ook voorbij de door richtlijnen gestelde streefwaarden -, ongeacht de behandeling waarmee het lage LDL-c niveau is bereikt."

De ACC/AHA richtlijnen stellen dat het verlagen van LDL-c het risico op atherosclerotische CVD (ASCVD) vermindert, maar omdat er geen RCT's zijn uitgevoerd om verschillende streefwaarden te vergelijken, is geen specifieke doelwaarde genoemd. Ze bevelen aan om mensen met hoog cholesterol, met CVD of met een hoog risico daarop te behandelen met een hoge dosis statine.[41]
Inmiddels is er veel veranderd; de focus verschuift van het behalen van een LDL-c doel naar LDL-c eradicatie, mogelijk met behulp van combinatietherapie. Het team van Brian Ference heeft beschreven dat de proportionele eventrisicodaling groter is bij een lager LDL-c dat door genetische factoren is bepaald, dan door farmacotherapie.[42] Dus levenslang een lager LDL-c hebben geeft meer voordeel dan op latere leeftijd eenzelfde LDL-c niveau bereiken. Uit deze observaties zijn twee lessen te trekken. Je moet vroeg beginnen met LDL-c verlaging, om de cumulatieve blootstelling te beperken, en combinatietherapie biedt meer LDL-c verlaging en dus meer CV voordeel. De FOURIER studie heeft laten zien dat de PCSK9-remmer evolocumab 60% extra LDL-c verlaging gaf in patiënten die al statines kregen, en dit gaf 20% eventreductie (CV sterfte, MI, stroke, opname voor instabiele angina, of coronaire revascularisatie).[32] Het CV voordeel blijkt direct gerelateerd aan de mate van LDL-c verlaging. Zowel statine- als niet-statinebehandelingen die werken via verhoging van LDL-receptorexpressie zijn geassocieerd met vergelijkbare risicoreducties van majeure vasculaire events per hoeveelheid daling van LDL-c (ofwel ze vallen op dezelfde regressielijn).[43] CETP-remmers vormen overigens een uitzondering op dit rijtje; die leveren minder CV-voordeel dan verwacht op basis van de bereikte LDL-daling. Dit komt doordat CETP-remmers LDL niet verlagen door verhoogde klaring. ApoB-daling voorspelt CV reductie inderdaad beter, zoals gezien bij CETP-remming.[44]

Diverse studies tonen aan dat meer LDL-c verlaging meer voordeel oplevert - ook voorbij de door richtlijnen gestelde streefwaarden -, ongeacht de behandeling waarmee het lage LDL-c niveau is bereikt. Verkennende analyses laten zelfs nog extra risicodaling zien bij LDL-c <0.26 mmol/l, ten opzichte van ≥2.6 mmol/l, zonder veiligheidssignaal.[45,46]
Dit vormt de basis voor de verandering in behandelbeleid van doel-gestuurd naar LDL-eradicatie. Voor hoog-risicopatiënten kunnen hiertoe ook de duurdere middelen worden ingezet.
Naast betere LDL-c verlaging zal therapie ook op andere lipidendeeltjes worden gericht. Ook is LDL-c verlaging via

andere mechanismen in ontwikkeling. De ORION-1 studie onderzoekt bijvoorbeeld siRNA gericht tegen PCSK9; omdat dit productie van PCSK9-eiwit voorkomt, heeft dit effect op lange termijn: een enkele dosering inclisiran gaf na een half jaar nog 50% daling van LDL-c. Na twee injecties blijft deze daling nog langer stabiel. Het wachten is op veiligheidsuitkomsten op langere termijn.[47]
Lp(a) krijgt ook interesse, aangezien verschillende soorten studies een causaal verband hiervan met atherogenese hebben aangetoond. Momenteel is er geen behandeling om Lp(a) te verlagen, en het blijft een risicofactor ook al wordt LDL-c behandeld. Antisense behandeling voor Lp(a) is in ontwikkeling, en dit geeft een mooie daling van Lp(a). De eerste generatie gaf echter veel injectiesitereacties, maar dit is opgelost met een aangepaste tweede generatie antisense¬moleculen.[48] Deze nieuwe versie geeft bij bijna alle patiënten daling van Lp(a), dus een grote fase 3 studie wordt verwacht. Remnant cholesterol is ook causaal gerelateerd aan CVD-risico, suggereert Mendeliaanse randomisatie.[49] Hogere triglyceriden zijn een epifenomeen van remnant cholesterol. ApoCIII antisense behandeling verlaagt triglyceriden en ook remnant cholesterol.[50]

Denkend aan de inzichten opgedaan in de CANTOS-, COMPASS- en FOURIER-studies, zal gepersonaliseerde behandeling in de toekomst steeds belangrijker worden, door respectievelijk IL-1β antilichamen om inflammatie te verminderen, betere antitrombotische therapie en potente LDL-c verlaging te benutten in patiënten die er het meest baat van zullen hebben. Stroes trekt een parallel met kankertherapie: eerst fenotyperen voordat de behandeling wordt gekozen. Na starten met hoge intensiteit statine, moet worden bepaald of iemands residueel risico gedreven wordt door inflammatie, lipiden of trombotisch risico, om op basis hiervan behandeling te kiezen. Uitstaande vragen zijn momenteel nog hoe de risico/voordeel-ratio wordt bepaald, en welke markers de keuze voor behandeling moeten bepalen.

Wat leert Spartacus ons?

Dr. Jaap Deinum – *Radboudumc, Nijmegen*

Primair hyperaldosteronisme (PHA) is een hypertensieve aandoening, door autonome aldosteronproductie van één (aldosteronproducerend adenoom: APA) of beide (bilaterale bijnierschorshyperplasie: BAH) bijnieren. Met 2.5-10% van alle hypertensie is het de meest voorkomende vorm van secundaire hypertensie. Naast hypertensie gaat het ook gepaard met andere CV complicaties. PHA wordt gekenmerkt door hoog aldosteron en laag renine.
Het onderscheid tussen APA en BAH is belangrijk, omdat de behandeling verschilt; de Europese Endocrinologierichtlijn schrijft adrenalectomie (Adx) voor in geval van APA en behandeling met een mineralocorticoïd receptorantagonist (MRA) bij BAH.

Voor subtypering van PHA geeft een CT-scan alleen anatomische informatie; niet over unilaterale of bilaterale overmatige aldosteronproductie. De sensitiviteit van een CT-scan is laag en ook de specificiteit is beperkt: veel mensen ontwikkelen namelijk in de loop van het leven een niet-producerend adenoom. Adrenale veneuze sampling (AVS) is een functionele test die wel onderscheid kan maken tussen unilaterale en bilaterale aldosteronhypersecretie, middels vergelijking van de productie in de bijniervenen. Hierbij moet worden opgemerkt dat dit symmetrische cortisolsecretie veronderstelt, aangezien cortisol als interne controle wordt gebruikt, evenals dat er één vene per bijnier is. Een AVS wordt specifieker door een ACTH infuus te geven, om de schommelingen in de cortisolspiegel af te vlakken; dit wordt echter niet opgedragen in de richtlijnen. Inzichten verkregen met AVS zijn dominant voor het bepalen van beleid. Alleen bij jonge mensen met spontane hypokaliëmie, opvallend hoog aldosteron en een unilateraal corticaal adenoom op een bijnier-CT, is het niet altijd nodig om AVS te doen voordat wordt overgegaan tot adrenalectomie, omdat in deze groep de kans op een incidentaloom klein is.

De voorkeur voor AVS boven CT scan voor subtypering van PHA blijkt niet onderbouwd; beide methoden zijn imperfect.

Een systematisch review van 38 artikelen evalueerde hoe vaak de diagnose op basis van een CT-scan overeenkomt met de uitslag van AVS.[51] In 37.8% van 950 gevallen waren de conclusies op basis van AVS en CT-scan discordant; het beleid was dan niet gerechtvaardigd op basis van de CT-scan. In 24.8% kwamen de diagnoses op basis van AVS en CT-scan wel overeen en werd terecht geen Adx uitgevoerd, in 37.4% was Adx wel terecht.[51]
Deinum concludeerde dat AVS een briljant concept is met problemen. De procedure is moeilijk, patiëntonvriendelijk (invasief, stralingsblootstelling) en duur, en de beschikbaarheid is beperkt. Bovendien is de methode niet gestandaardiseerd. Het beschikbare bewijs is verkregen in retrospectieve studies met veel bias. Met een prospectieve randomisatiestudie zou pragmatisch geëvalueerd kunnen worden of beleid gebaseerd op AVS of CT-scan betere uitkomsten oplevert.

De SPARTACUS studie[52] evalueerde of één van de methoden betere klinische uitkomsten opleverde, in een gerandomiseerde diagnostische studie. Bij gebrek aan een referentietest voor het onderscheid tussen APA/BAH, was het uitgangspunt dat bij een betere diagnostische strategie ook betere uitkomsten verwacht kunnen worden. In de studie werden patiënten na een positieve zouttest gerandomiseerd naar CT-scan of AVS (plus CT: om bijniervene te lokaliseren). Unilaterale vergroting ('adenoom') op CT of gelateraliseerde aldosteronsecretie volgens AVS werd behandeld met Adx, en bij bilaterale vergroting or normale bijnieren op CT of symmetrische aldosteronsecretie in AVS werd spiro-

nolacton of eplerenone gegeven. De hoop was dat na een jaar minder medicatie nodig zou zijn in patiënten bij wie de diagnose met AVS was gesteld. Dit was niet het geval: beide groepen gebruikten 3 dagelijkse doseringen antihypertensiva, bij vrijwel identieke bloeddruk (24h ABMP). Kijkend binnen de behandelgroepen werd ook geen verschil gezien in benodigde medicatie tussen de diagnostische methoden. Na Adx werd persisterend primair hyperaldosteronisme gezien in 9 en 5 van 46 gevallen beoordeeld met respectievelijk CT en AVS; dus ook AVS geeft niet altijd zekerheid. Concordantie was in SPARTACUS 50%. CT en AVS lijken deels andere patiënten te identificeren.

Samenvattend leert SPARTACUS ons dat AVS ook APA kan missen. Een verklaring zou kunnen zijn dat adenomen vaak cortisol maken; dit betekent dat cortisol niet als interne controle kan fungeren. Ook is het mogelijk dat er twee venen zijn waarvan één het adenoom draineert, hetgeen leidt tot lager gemeten aldosteron. De voorkeur van de richtlijn voor AVS blijkt dus niet onderbouwd; beide methoden zijn imperfect. AVS kan mogelijk verbeterd worden door een andere calibrator te gebruiken, of andere afkapwaarden, of wellicht is gebruik van ACTH niet zinnig. Er is behoefte aan replicatie van de SPARTACUS-resultaten.

Wanneer begrijpen we APS nu echt?

Prof. dr. H.C.J. Eikenboom
– Leids Universitair Medisch Centrum

Er worden veel verschillende afkortingen gebruikt voor het antifosfolipidensyndroom; APS wordt het meest gebruikt (ook hier), of PAPS voor primair APS en CAPS voor catastrofaal APS, en verder bestaan er nog afkortingen die specifieke antilichamen weergeven. Er wordt van APS gesproken als aan minimaal 1 klinisch criterium wordt voldaan, en APS kan trombotisch of obstetrisch (zwangerschapscomplicaties) van aard zijn.[53] Daarnaast moet aan minimaal 1 labcriterium worden voldaan, op twee meetmomenten met ten minste 12 weken ertussen (hier wordt in studies vaak niet aan voldaan). APS kent ook veel non-criteria manifestaties, waaronder trombocytopenie, livedo reticularis, hartklepafwijkingen, en neurologische klachten (MS-achtige symptomen). Er gaan stemmen op om ook deze manifestaties in de diagnostische criteria op te nemen.

"Er is geen uniform verstoorde pathway van APS bekend, wat de vraag oproept hoe dat medicamenteus aangepakt kan worden."

PAPS is idiopathisch, waarbij 5-10% alsnog systemische lupus erythematosus (SLE) ontwikkelt, dus wellicht was de APS dan toch een eerste uiting van ontwikkelend SLE. Bij secundair ontwikkelt 25-45% van de SLE patiënten antifosfolipide antilichamen (aPL). Hierbij worden vaker klinische manifestaties van APS gezien. De prognose van SLE met aPL is slechter en er is een sterk verhoogd tromboserisico.

APS kan worden vastgesteld met behulp van assays die indirect het antilichaam cardiolipine detecteren, bijvoorbeeld met behulp van het antigeen anticardiolipine (aCL) of β2-glycoproteïne I (anti-β2GPI). Er zijn ook antilichamen die wel direct aan cardiolipine binden, maar deze zijn passagère, wat betekent dat de assay herhaald moet worden. Lupus anticoagulans (LA) wordt gebruikt voor een functionele test: er zijn twee fosfolipide-gevoelige stoltesten (APTT, dRVVT). Van APS wordt momenteel gedacht dat β2GPI en complementactivatie een rol spelen in de pathogenese.[54] Van β2-GPI zijn inmiddels allerlei effecten beschreven (remt stollingsactiviteit, remt serotonineafgifte uit bloedplaatjes, anti-angiogene effecten, anti-apoptotisch), maar een heel specifieke functie van het eiwit is niet bekend.[55] Antilichaambinding verandert de conformatie van β2-GPI naar een meer open, langgerekte structuur, hetgeen de affiniteit voor fosfolipiden verhoogt. β2-GPI bindt aan allerlei receptoren en celtypen (endotheel, monocyten, trofoblasten, plaatjes).[56,57]

Er is geen uniform verstoorde pathway bekend,[58] wat de vraag oproept hoe dat medicamenteus aangepakt kan worden. Nu wordt eerst de veneuze trombose behandeld (LMWH, gevolgd door VKA met streef-INR 2-3). Gezien het hoge risico op recidief (10-30% per jaar) wordt langdurig of 'levenslang' behandeld. Eikenboom merkt echter op dat het niet duidelijk is of APS wel echt een veel hoger recidiefrisico met zich meebrengt dan bij afwezigheid van APS. Mensen met LA laten wel een hoger risico zien (OR: 2.83), maar met een erg breed betrouwbaarheidsinterval (0.83-9.64).[59] Bij recidief veneuze trombose wordt de streef-INR opgehoogd naar 3-4. Alternatieven voor behandeling zijn het toevoegen van acetylsalicylzuur of LMWH. Bij arteriële trombose worden acetylsalicylzuur en VKA (streef-INR 2-3) gegeven. Ook hier is geen duidelijkheid over wat beter is.

Bij CAPS is sprake van uitgebreide microvasculaire trombose en multi-orgaanfalen. Dit is erg zeldzaam. Binnen 1 week ontstaat trombose in >3 orgaansystemen. De microvasculaire trombose wordt pathologisch bevestigd en aPL antilichamen kunnen worden aangetoond. De behandeling bestaat uit intensieve antistolling met heparine en continueren met VKA. Van de meeste behandelingen is de effectiviteit niet bewezen, maar vaak worden corticosteroïden gegeven en plasmaferese gedaan. Als er geen respons is op behandeling kan eculizumab of rituximab worden overwogen.

Obstetrische APS na herhaalde miskramen en foetale dood wordt behandeld met LMWH plus aspirine tijdens de gehele zwangerschap: dit lijkt een betere uitkomst te geven. Als alleen acetylsalicylsuur wordt gegeven, worden minder kinderen levend geboren (56% vs 74% met heparine).[60] Hierbij moet wel op gemerkt worden dat dit gebaseerd is op oude studies, het beste regime blijft onzeker.

Asymptomatisch dragerschap van aPL gaat gepaard met een incidentie van 1.86% trombo-embolische events per jaar, vs. 0.1% in de algemene bevolking. Acetylsalicylzuur blijkt niet effectief in de primaire preventie van deze events[61]. Momenteel wordt onderzocht wat NOACs hier kunnen bijdragen. De gerandomiseerde studies evalueren stollingsparameters in plaats van klinische eindpunten; bijvoorbeeld endogeen trombinepotentiaal. Het effect van verschillen hierin tussen NOACs en VKA op klinische effecten moet nog blijken. Rituximab is mogelijk effectief bij trombocytopenie en hemolytische anemie (non-criteria manifestaties). Tot slot is eculizumab mogelijk effectief gezien het effect ervan op complementactivatie.
Dus, in antwoord op de titel van de presentatie wanneer we APS nu echt begrijpen, moet Eikenboom antwoorden: “voorlopig nog niet!”.

Witte raven van de vasculaire geneeskunde

In deze sessie werden bijzondere casus gepresenteerd, en de routes gevolgd naar diagnose.
Zo vertelde **Marion Knippels** (Maastricht UMC+) over een vrouw (66) met na een CVA steeds frequenter blauwe, gezwollen vingers, waarbij de vingertop gespaard bleef, aanhoudend voor een week. Patiënt wilde weten of dit kwaad kan. Gedacht werd aan het Raynaud fenomeen, maar de diagnose was uiteindelijk het benigne Achenbach’s Syndroom.
Leonora Louter (ErasmusMC Rotterdam) vervolgde met een nu 27-jarige man met hypertriglyceridemie. Drie dagen na zijn geboorte had hij neonatale icterus, waarop de diagnose Familiaire Hyperchylomicronemie werd gesteld. Ook zijn zus kreeg deze diagnose. Genetische analyses hadden eerder geen mutaties opgespoord, maar verbeterde diagnostiek identificeerde nu een volledige deletie van het *GPIHBP1*-gen, ook in heterozygote vorm bij beide (consanguine, maar gezonde) ouders. Gebrek aan dit eiwit beperkt de activiteit van LPL. Eénmaal eerder is totale deletie van dit gen beschreven.
Udo Mulder (UMC Groningen) vertelde over een man (64) met koude, wit-blauw-rood-verkleurde handen, uitgelokt door koude. Weer was er verdenking op Raynaud, wat bevestigd werd met afkoelingsplethysmografie. Na 5 jaar bleken vasodilatoire middelen niet meer te werken; de klachten werden erger. Bovendien was patiënt bij koude misselijk en plaste hij bloed. Na een dergelijke aanval was hij nog enkele uren niet fit. Koude agglutinatietesten en aanvullende diagnostiek wezen op koude-geïnduceerde hemolyse, ten gevolge van monoklonale anti-I IgM antistoffen, zonder orgaandysfunctie. Raynaud op hogere leeftijd bij een man is omineus, dus de les uit deze casus is dat dan verder gedacht moet worden dan systeemziekte.
Felix van der Meer (LUMC Leiden) sprak over een 76-jarige man met sinds 6-8 weken spontane blauwe plekken. Op basis van labonderzoek (bijv. antifactor VIII sterk positief en anemie na bloedtransfusies) en afwezigheid van aanwijzingen voor onderliggende ziekte, werd de diagnose verworven hemofilie A gesteld. Er werd geen specifieke behandeling gestart voor de bloedingen. Dit is een erg zeldzame, ernstige auto-immuunziekte (1 op miljoen). Het stellen van de diagnose hemofilie A is vooral een kwestie van eraan denken bij een verworven bloedingsneiging en verlengde APTT; 95% presenteert zich met bloedingen. Bloedingen kunnen met ‘bypassing’ middelen weggewerkt worden, en verder wordt immuunsuppressie ingezet om de neutraliserende antistoffen tegen stollingsfactor VIII te onderdrukken.
Jaap Deinum (Radboudumc Nijmegen) herinnerde zich een vrouw van 57 met hypertensie en een schrompelnier met nierarterie-occlusie. Zij meldde zich met hoofdpijn met braken, matige reactie op antihypertensieve medicatie, eenmalig korte dysartrie en soms moeite bij het musiceren (ze was verwoed muzikant). Af en toe had ze erytheem op voeten en onderbeen. Ze leefde gezond en had geen andere risicofactoren voor arterieel vaatlijden. Haar Hb bleek discrepant hoog. Als een vrouw Hb >10 en andere ongewone trombose en vlekken heeft, wijst dit in de richting van polycythemia vera. Patiënte bleek positief voor een *JAK2V617F*-mutatie, wat de diagnose polycythemia vera bevestigde. Dit veranderde het beleid van hypertensie echter niet: de hematologie is niet erg genoeg voor een ingrijpender behandeling. Ook vaker Hb meten draagt niet bij; alleen surveillance bij de hematoloog is passend.
Inge Mos (LUMC Leiden) zag een 25-jarige vrouw met afwijkend lipidenspectrum, die werd verwezen vanuit oogheelkunde. In een Pre-scan was sterk verlaagd HDL gezien en ook had zij verminderde visus. Er was een *LCAT* mutatie gevonden, wat leidt tot Fish-eye disease. Ze had troebele corneae en arcus lipoides. Verder waren er geen bijzonderheden, noch xanthomen of xanthelasmata. Labanalyse liet ook hoog LDL zien en een zeer hoog CK (ruim 20.000). Bij herhaalde meting was CK lager maar niet normaal (180 en 600). Uitgebreider genetisch onderzoek toonde twee verschillende missense *LCAT* mutaties aan (compound heterozygotie), elk afkomstig van een andere ouder.
Er is geen samenhang bekend tussen Fish-eye disease, onbegrepen hoog LDL (geen FH) en onbegrepen hoog CK en het CV risico voor deze combinatie is onduidelijk. Bij gebrek aan bewijs voor verhoogd CV risico werd daarom initieel geen behandeling gestart. Later werd door lipidenexperts in het AMC wel geadviseerd lage dosering statine te starten.
Danny Cohn besprak ten slotte een vrouw van 27 jaar met therapierefractair angio-oedeem. Zij had normale C1-inhibitoractiviteit, geen C1-inhibitorantistoffen, en kreeg dagelijkse C1-inhibitortoediening. Factor XII leek initieel heel hoog, maar later toch niet. Bij angio-oedeem is sprake van een tijdelijk verhoogde vaatwandpermeabiliteit, waardoor lokale extravasatie optreedt, en subcutane en submucosale zwelling. Bradykinine en histamine zijn erbij betrokken.
Er is een mooie classificatie opgesteld bij angio-oedeem,[62]

die helpt bij de differentiaaldiagnose. Momenteel is er echter nog geen behandeling, wel zijn er meer gerichte therapieën in aantocht (prekallikreïne antisense). Nu wordt bij vermeend hoog factor XII plasmaferese tegen albumine gedaan, om factor XII te doen dalen (bij gewoon plasma komt factor XII mee terug).

Vasculaire pathologie bij pseudoxanthoma elasticum

Dr. W. Spiering – *UMC Utrecht*

Dr. Spiering liet aan de hand van een 13-jarig meisje met claudicatio intermittens en een vrouw van 26 met placentale calcificaties zien dat verkalking hierbij in de media optreedt, in plaats van in de intima zoals bij atherosclerose. Hoewel intimaverkalking lumenvernauwing geeft, heeft de media-verkalking een meer ringvormig aspect en is met name de lamina elastica interna aangedaan.
De prevalentie van niet-atheromateuze lesies bij perifeer vaatlijden zijn onderzocht in 176 arteriële secties van amputaties van 60 patiënten. In 72% werd calcificatie van de media gezien, in 68% intimale verdikking zonder lipiden, en in 23% atheroma's.[63]
Vasculaire calcificatie van de media blijkt geassocieerd met een verhoogd risico op sterfte en ook CV sterfte.[64] Dus naast de concepten residueel cholesterolrisico en residueel inflammatoir risico, kunnen we wellicht ook spreken van residueel calcificatierisico, want ook de met de IL-1β-remmer (canakinumab)-behandelde patiënten in de CANTOS studie maakten nog CV events door.[65]
Zeldzame ziekten waarbij verkalking optreedt kunnen ons leren over de verwante risico's.

Spiering noemde diverse erfelijke arteriële calcificatiestoornissen, maar ging uitgebreider in op pseudoxanthoma elasticum (PXE). Dit komt voor bij 1 op de 50.000 tot 100.000 mensen, twee keer zo vaak bij vrouwen als bij mannen. Verkalking treedt op in huid, ogen en bloedvaten. De huid vertoont ook pseudoxanthomen: dit zijn geen vetophopingen, maar kalkafzettingen. Deze ontstaan als elastine beschadigd is op plekken waar de huid gemakkelijk plooit. In het oog kan het membraan van Bruch scheuren. Angioïde strepen worden zichtbaar, neovascularisatie kan gaan bloeden en visusproblemen treden op. NAF-PET CT kan calcificaties in de arteria femoralis aantonen. Post-mortem is in de vaatwand calcificatie in media van PXE patiënten gezien. Dieronderzoek laat zien dat *ABCC6*-deficiënte muizen een laag pyrofosfaatniveau hebben. In PXE-patiënten blijken pyrofosfaatspiegels ook verlaagd. Verkalking is op sommige plekken nuttig, maar niet overal. Pyrofosfaat moet ectopische calcificatie voorkomen, bij te lage pyrofosfaatniveaus is dit mechanisme verstoord.
Pyrofosfaat lijkt op bisfosfonaat. Bisfosfonaat is onderzocht in *ABCC6*-deficiënte muizen (etidronaat). Als dit op jonge leeftijd wordt gegeven, kan het verkalking voorkomen. Het lukte niet om regressie te induceren niet, maar progressie werd grotendeels voorkomen. In het GACI syndroom kan etidronaat, mits vroeg gegeven, verkalking oplossen in de al *in utero* verkalkte aorta. Een studie beschrijft dat dit tot 2 jaar effectief bleek.[66]
De TEMP studie wil de vraag beantwoorden of behandeling met etidronaat leidt tot stabilisatie (of afname) van verkalking in PXE. Het is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie in volwassen met vaatverkalking. Deelnemers krijgen etidronaat of placebo gedurende 12 maanden (beide cyclisch 20 mg/kg gedurende 2 weken, dan 10 weken niets). De primaire uitkomst is verandering in $Na^{18}F$-opname in de beenarteriën. In hoge dosering lijkt het goed verdragen te worden. Binnenkort wordt bekend of etidronaat vasculaire calcificaties kan voorkomen.

In 2013 is in Utrecht een Landelijk Expertisecentrum PXE (LEP) opgericht. Een multidisciplinair team beoordeelt hier patiënten, en houdt een onderzoeksdatabase bij. De werkwijze van het LEP omvat het vaststellen van de klinische diagnose PXE, genotypering, foto's van huid en ogen en beoordeling door een oogarts, onderzoek van de bloedvaten (inventarisatie CV risicofactoren, looptest, vaatstijfheid, IMT en CT van het gehele lichaam). Indien nodig worden anti-VEGF injecties in de ogen gegeven, en CV risicofactoren worden behandeld. Patiënten komen jaarlijks op controle. Momenteel zijn 203 patiënten gezien door het LEP. Een typisch beeld van PXE duikt op van voor de leeftijd opvallende calcificatie van het femoraaltraject en de onderbenen, evenals van de onderarmarterie. Een groter deel van de PXE-patiënten heeft een TIA of CVA gehad dan controles. IMT-metingen gaven ook dikkere intima media's dan te verwachten voor controles en de vaatstijfheid is hoger.

Referenties

1. Konstantinides SV *et al.*, J Am Coll Cardiol. 2017;69(12):1536-1544
2. Jiang J *et al.*, Phlebology. 2017;32(9):620-627
3. Enden T *et al.*, Lancet. 2012;379(9810):31-8
4. Haig Y *et al.*, Lancet Haematol. 2016;3(2):e64-71
5. http://evtoday.com/2017/04/attract-2-year-data-and-commentary/
6. Urano T en Suzuki Y. Circulation. 2017;135(11):1021-1023
7. van Es N *et al.*, Blood. 2014;124(12):1968-75
8. Martinelli I *et al.*, Blood. 2016;127(11):1417-25
9. De Crem N *et al.*, Thromb Res. 2015;136(4):749-53
10. Brekelmans MP *et al.*, Thromb Haemost. 2017;117(4):809-815
11. Brekelmans MP *et al.*, Thromb Haemost. 2016;116(1):155-61
12. Weitz JI. Thromb Res. 2016;141 Suppl 2:S40-5
13. Tranquilli AL *et al.*, Pregnancy Hypertens. 2014;4(2):97-104
14. von Schmidt auf Altenstadt JF *et al.*, PLoS One. 2013;8(12):e81959
15. Chaiworapongsa T *et al.*, Nat Rev Nephrol. 2014;10(8):466-80
16. Schaap TP *et al.*, BJOG. 2014;121(12):1521-8.
17. Abalos E *et al.*, Cochrane Database Syst Rev. 2014;(2):CD002252
18. Magee LA *et al.*, N Engl J Med. 2015;372(5):407-17
19. Lefevre ML *et al.*, Ann Intern Med 2014; 161:819-826
20. Rolnik DL *et al.*, N Engl J Med. 2017;377(7):613-622
21. Sattar N en Greer IA. BMJ. 2002;325(7356):157-60
22. http://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/cvrm_na_een_reproductieve_aandoening/reproductieve_aandoeningen_en_cvrm.html
23. HPS2-THRIVE Collaborative Group; N Engl J Med. 2014;371(3):203-12
24. Goldie C *et al.*, Heart. 2016;102(3):198-203
25. Ridker PM *et al.*, N Engl J Med. 2008;359(21):2195-207
26. Preiss D *et al.*, JAMA. 2011;305(24):2556-64
27. Swerdlow DI *et al.*, Lancet. 2015;385(9965):351-61
28. Ference BA *et al.*, N Engl J Med. 2016;375(22):2144-2153
29. Cannon CP et al; N Engl J Med. 2015;372(25):2387-97, DM data presented
30. Lotta LA *et al.*, JAMA. 2016;316(13):1383-1391
31. Schmidt AF *et al.*, Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(2):97-105.
32. Sabatine M *et al.*, N Engl J Med. 2017;376(18):1713-1722
33. Sattar N *et al.*, Am J Cardiol. 2017;120(9):1521-1527
34. Colhoun HM *et al.*, Eur Heart J. 2016;37(39):2981-2989
35. Besseling J *et al.*, JAMA. 2015;313(10):1029-36
36. Fall T *et al.*, Diabetes. 2015;64(7):2676-84
37. Schwartz GG *et al.*, N Engl J Med. 2012;367(22):2089-99
38. HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group, N Engl J Med. 2017;377(13):1217-1227
39. Barter PJ *et al.*, Circulation. 2011;124(5):555-62
40. Borén J en Williams KJ. Curr Opin Lipidol. 2016;27(5):473-83
41. Stone NJ *et al.*, J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2889-934
42. Ference BA *et al.*, J Am Coll Cardiol. 2015;65(15):1552-61
43. Silverman MG *et al.*, JAMA. 2016;316(12):1289-97
44. Ference BA *et al.*, JAMA. 2017;318(10):947-956
45. Boekholdt SM *et al.*, J Am Coll Cardiol. 2014;64(5):485-94
46. Giugliano RP *et al.*, Lancet. 2017 Oct 28;390(10106):1962-1971
47. Ray KK *et al.*, N Engl J Med. 2017;376(15):1430-1440
48. Viney NJ *et al.*, Lancet. 2016;388(10057):2239-2253
49. Varbo A *et al.*, J Am Coll Cardiol. 2013;61(4):427-36
50. Gaudet D *et al.*, N Engl J Med. 2015;373(5):438-47
51. Kempers MJ *et al.*, Ann Intern Med. 2009;151(5):329-37
52. Dekkers T *et al.*, Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(9):739-746
53. Miyakis et al, J Thromb Haemost 2006;4:295-306
54. Arachchillage *et al.*, Br J Haematol 2017;178:181-195
55. Giannakopoulos *et al.*, NEJM 2013;368:1033-1044
56. De Groot et al, Blood 2012;120:266-274
57. Van Os et al, J Thromb Haemost 2011;9:2447-2456
58. De Groot, Ned Tijdschr Hematol 2011;8:293-300
59. Garcia et al, Blood 2013;122:817-824
60. Mak et al, Rheumatology 2010;49:281–288
61. Ruffatti et al, Ann Rheum Dis 2011;70:1083-1086
62. Cicardi M *et al.*, Allergy. 2014;69(5):602-16
63. O'Neill WC *et al.*, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(2):439-47
64. Rennenberg RJ *et al.*, Vasc Health Risk Manag. 2009;5(1):185-97
65. Ridker PM *et al.*, N Engl J Med. 2017;377(12):1119-1131
66. Edouard T *et al.*, Eur J Pediatr. 2011;170(12):1585-90

MEDCON INTERNATIONAL

© 2017 MEDCON International

Deze Meeting Impression is ontwikkeld en uitgegeven door MEDCON International (uitgever) namens CVGK. Het educatieve programma is ontwikkeld onder auspiciën van de Programmacommissie van het Internistisch Vasculair Genootschap. Het 15e NVIVG-symposium is georganiseerd door MEDCON International namens CVGK.

Meningen in dit verslag komen volledig voor rekening van de sprekers en zijn niet noodzakelijk die van de uitgever.

Voor meer informatie, video's met de sprekers en presentaties, bezoek CVGK.nl