



Nederlandse Vereniging voor Trombose en
Hemostase

Nieuwsbrief

Juli 2015



Inhoud

Inleiding	3
Bestuurszaken	4
Congressen en symposia	5
Promoties	6



Inleiding

Hierbij de NVTH nieuwsbrief van Juli 2015 waarmee we u informeren over ontwikkelingen binnen het gebied van de Trombose en Hemostase en activiteiten van onze vereniging.

De NVTH PhD cursus van 2015, met het thema Veneuze Trombose is weer succesvol verlopen.

Ook het NVTH symposium van 2015 is positief ontvangen. Wij danken professor Peter Carmeliet voor de uitmuntende “Van Creveld Lecture” en ook Robert Ariëns, Erik Klok, Bart van Vlijmen, PW Kamphuisen en Marjon Crossen voor de fantastische key-note lectures

De afgelopen maanden zijn er weer een aantal onderzoekers gepromoveerd. De samenvattingen van het promotieonderzoek vindt u verderop in de nieuwsbrief.

Namens het NVTH bestuur,

Vriendelijke groeten,

Mark Roest



Bestuurszaken

Het bestuur krijgt geregeld het verzoek van externe partijen om aankondigen/informatie rond te sturen via de e-maillijst van de NVTH. Het bestuur heeft op 2 april 2015 besloten het aantal e-mails aan de leden te beperken. In Principe wordt geen informatie over allerlei congressen op gebied van trombose en hemostase aan de leden rondgemaild. Deze kunnen wel op de website worden gezet, en hier kan naar verwezen worden in de nieuwsbrief. Rondmailen van aankondigen zal alleen worden gedaan als het zaken met grote NVTH belangen betreft zoals wetenswaardigheden omtrent ISTH, ECTH etc. Er zullen geen adresgegevens van leden worden verstrekt aan derden.



Meeting Calendar

EHA-SWG Scientific Meeting

<http://www.ehaweb.org/congress-and-events/scientific-events/eha-swg-scientific-meetings/integrated-approach-to-demanding-hematological-diagnoses/>

September 10-12, 2015 Barcelona (Spain)

Najaarscursus Hemostase en Transfusie, Maastricht UMC+,

<http://www.labmaastricht.nl/actueel/agenda/najaarscursus-hemostase-en-transfusie>

21 september, 28 september, 5 oktober, 12 oktober 2015. Maastricht

2nd Congress on Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH)

<http://www.congressmed.com/cith/>

November 5-7, 2015 Barcelona (Spain)



Naam: Mandy Lauw

Titel: Hypercoagulability in Hematological Malignancies

Verdediging: 4 september 2015, 12.00 uur

Afdeling: Afdeling Vasculaire Geneeskunde en Afdeling Hematologie, AMC, Amsterdam

Promotores: Prof. Dr. S. Middeldorp en Prof. Dr. M.H.J. van Oers

Co-promotor: Dr. B.J. Biemond

Patiënten met een (hematologische) maligniteit hebben een verhoogde kans op veneuze trombose. Dit geldt met name voor patiënten met acute lymfatische leukemie, waar trombose bij meer dan 15% van de volwassenen en 10% van de kinderen optreedt. Trombose kan leiden tot levenslange klachten of directe sterfte, en vereist behandeling met antistolling medicatie met het bijbehorende risico op bloedingen. Bovendien kan trombose leiden tot onvolledige behandeling van de leukemie, en daarmee de kans op een complete remissie of overleving van de leukemie verkleinen.

Mandy Lauw onderzoekt in haar proefschrift de incidentie, pathogenese en preventie van trombose bij patiënten met een hematologische maligniteit, in het bijzonder met acute lymfatische leukemie. Daarmee wil ze het inzicht in de risicofactoren voor en mechanismen achter de verhoogde stollingsneiging vergroten, wat moet bijdragen aan betere preventie van trombose bij hematologische maligniteiten, en tot een optimalere behandeling van patiënten met acute lymfatische leukemie.

Haar proefschrift bestaat uit 3 delen. In **Deel I** wordt de relatie tussen veneuze trombose en kanker nader toegelicht en geïllustreerd met een indrukwekkende casus.

De focus in **Deel II** ligt op twee specifieke risicofactoren voor hypercoagulabiliteit, de JAK2V617F mutatie en nucleosomen. JAK2V617F is een verworven mutatie die bij 50 tot 95% van patiënten voorkomt met een vorm van myeloproliferatieve ziekten (MPN; polycythemia vera [PV], essentiële trombocytose [ET] en primaire myelofibrose [PMF]). MPN worden frequent gecompliceerd door trombotische incidenten, en het risico op trombose is geassocieerd met aanwezigheid van de JAK2V617F mutatie. Vooral bij patiënten met buikvene trombose (o.a. vena portae trombose, levervene trombose, miltvene trombose) wordt de JAK2V617F mutatie relatief vaak gevonden, en veel van deze patiënten blijken vervolgens een onderliggende MPN te hebben. Over de relevantie van de JAK2V617F mutatie bij andere vormen van veneuze trombose, zonder bekende MPN, is minder bekend. Daarom heeft Lauw de prevalentie van de JAK2V617F mutatie onderzocht in twee verschillende klinische situaties waarbij veneuze trombose zich voordoet; bij patiënten met diep-veneuze trombose van het been, zonder bekende MPN, en bij vrouwen met onverklaarde herhaalde miskraam.

Nucleosomen zijn kleine DNA-fragmenten. Bij activatie kunnen neutrofielen extracellulaire traps (NETs) vormen, met daarop expressie van o.a. nucleosomen. NETs en nucleosomen zijn geassocieerd met verhoogde stollingsactiviteit en trombose ontwikkeling in muizen, en ook met kanker en kanker-gerelateerde VTE. Er zijn echter nog geen data over de rol van nucleosomen en neutrofiel activatie bij patiënten met VTE. Lauw heeft de rol van nucleosomen en neutrofiel activatie onderzocht bij patiënten met



diep-veneuze trombose van het been, en bij patiënten met multipel myeloom waarvan een deel veneuze trombose ontwikkelde tijdens de chemotherapie behandeling. In **Deel III** worden de incidentie, pathogenese, risicofactoren en preventie van veneuze trombose bij acute lymfatische leukemie (ALL) besproken. Patiënten met ALL lopen het hoogste risico op trombose tijdens de eerste weken van de inductiebehandeling, waarbij vooral het gebruik van steroïden en asparaginase een belangrijke rol speelt. Lauw heeft verschillende studies gedaan om de incidentie van VTE bij ALL te bepalen, en risicofactoren voor VTE bij patiënten met ALL te identificeren. Daarnaast is de waarde van tromboseprofylaxe tijdens de behandeling van ALL onderzocht door middel van een systematische review. Tenslotte staat het protocol beschreven van het multicenter prospectief cohort onderzoek naar tromboseprofylaxe met laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH) bij volwassenen met ALL. Dit onderzoek loopt momenteel binnen de HOVON-100 studie. In juli 2015 zal ook een gerandomiseerde trial naar tromboseprofylaxe met LMWH bij kinderen met ALL van start gaan, de TropicALL studie. Van beide studies is Mandy Lauw mede-initiator.



Naam: Paulien de Jong, MD, PhD
Titel: Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications
Verdediging: 3 juli 2015
Department: Academic Medical Center, University of Amsterdam
Promotores: prof. dr. S Middeldorp
Co-Promotores: dr. M. Goddijn

Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications The research presented in this thesis addresses several aspects of the association between inherited thrombophilia and pregnancy complications. Antithrombotic therapy is prescribed to women with recurrent miscarriage and antiphospholipid syndrome to increase their chance of live birth in a subsequent pregnancy. Whether women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia also benefit from this therapy is unknown. In Part I of this thesis, we provide an overview of what is currently known on the use of antithrombotic therapy for this indication, we review the available evidence and we present two studies in which this therapy is evaluated. In recent studies, variants in the promoter of the Annexin A5 gene have been proposed as a form of thrombophilia. Annexin A5, formerly called placental anticoagulant protein, is a protein with anticoagulant properties, which forms a two-dimensional shield on phospholipid bilayers such as cell membranes, preventing coagulation reactions to occur. A reduction of Annexin A5 levels may be the mechanism by which thrombosis and pregnancy loss occur in the antiphospholipid syndrome. Another hypothesis is that Annexin A5 gene variants lead to reduced Annexin A5 mRNA levels and protein levels, thereby resulting in a form of thrombophilia. In part II of this thesis we investigate whether gene variants in the Annexin A5 gene are associated with deep vein thrombosis (DVT), pre-eclampsia, or recurrent miscarriage. We observed that the prevalence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) and of common haplotypes was similar between DVT patients and controls. In a second study, Annexin A5 mRNA expression levels in placental tissue were not associated with pre-eclampsia risk and neither individual SNPs, nor any of the common haplotypes were associated with an increased risk of pre-eclampsia. Finally, we investigated the association of the Annexin A5 haplotypes with recurrent miscarriage in Dutch women and showed that haplotypes were not associated with recurrent miscarriage when compared to the reference haplotype.