



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Thrombophilia ad dies vitae

Cohn, D.M.

Publication date
2010

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Cohn, D. M. (2010). *Thrombophilia ad dies vitae*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Samenvatting

Inleiding op dit proefschrift

Veneuze trombo-embolie (VTE) is een veelvoorkomende ziekte in Westerse landen, met een jaarlijkse incidentie van 2-3 per 1000 inwoners. De uiting van het ziektebeeld varieert van diep veneuze trombose van het been tot in potentie fatale longembolieën.

Alhoewel antistollingstherapie zeer effectief is, wordt het succes van de behandeling voor een groot gedeelte beperkt door een bloedingsrisico van 15% per jaar (het risico op een ernstige bloeding, zoals hersenbloeding of bloeding vanuit het spijsverteringskanaal, is ongeveer 3%). Na het staken van antistollingstherapie is het risico op een nieuwe episode van VTE 17-30% binnen 7-8 jaar. Bovendien ontwikkelt ongeveer de helft van de patiënten met diep veneuze trombose klachten van het post-trombotisch syndroom in het been.

Het is al vele jaren bekend dat er exogene risicofactoren zijn die het risico op VTE verhogen, zoals ernstig trauma, langdurige immobilisatie, chirurgie, gebruik van de anticonceptiepil of hormonale substitutietherapie, zwangerschap, kraambed, kanker en chemotherapie. Naast deze exogene risicofactoren zijn er ook endogene factoren die het risico op VTE verhogen, deze worden ook wel trombofilie genoemd.

De naam trombofilie werd in 1965 geïntroduceerd door een Noorse arts, Olav Egeberg, toen hij een familie beschreef met een sterk verhoogde neiging tot trombose als gevolg van een tekort van het antistollingseiwit antitrombine. In 1982 en 1984 werd ontdekt dat een tekort aan proteïne C en proteïne S ook een erfelijke aanleg voor VTE kunnen veroorzaken. Deficiënties van de antistollingseiwitten antritrombine, proteïne C en proteïne S zijn zeldzaam, zowel in de algemene populatie als in patiënten met VTE. Pas halverwege de jaren '90 van de vorige eeuw werden er frequent voorkomende risicofactoren voor VTE ontdekt, zoals factor V Leiden en de protrombine G20210A mutatie.

Factor V Leiden is een puntmutatie die leidt tot weerstand van geactiveerd stollingsfactor V via inactivatie door geactiveerd proteïne C. Draggers van factor V Leiden hebben behalve op VTE ook een licht verhoogd risico op spontane of recidiverende miskramen. Ondanks deze duidelijke nadelen komt de puntmutatie (die ongeveer 21.000-34.000 jaar geleden ontstond) met een prevalentie van 4-7% nog vaak voor. Er is lang gespeculeerd over de hoge prevalentie van factor V Leiden, die een uiting zou kunnen zijn van een zeker evolutionair voordeel.

Trombofilie omvat ook verworven condities, waarvan het antifosfolipidensyndroom het meest bekend is. Antifosfolipidensyndroom is een afwijking die leidt tot arteriële en/of veneuze trombose, of tot zwangerschapscomplicaties zoals miskraam of vroeggeboorte.

Samenvatting

Het syndroom ontstaat als gevolg van productie van auto-antistoffen tegen eiwitten in het plasma die gebonden zijn aan het oppervlak van negatief geladen fosfolipiden.

In ongeveer de helft van alle patiënten met een VTE kan een trombofiliedefect worden aangetoond. Daarnaast is de episode in ongeveer 50% van de patiënten uitgelokt door één of meer exogene risicofactoren. Dit impliceert dat in ongeveer een kwart van de patiënten met VTE geen duidelijke oorzaak kan worden achterhaald. Het is aannemelijk dat hiervoor tot nu toe onbekende risicofactoren verantwoordelijk zijn.

Het oorspronkelijke onderwerp van dit proefschrift omvatte de vraagstelling of het zinvol is om patiënten met een eerste VTE te testen op trombofilie. Hiervoor hadden wij het NOSTRADAMUS (Necessity Of Screening for Thrombophilia at Diagnosis of venous thromboembolism to Assess Most Unresolved issues) onderzoek opgezet. Dit multicentrum gerandomiseerde onderzoek was de ideale manier om de eventuele voordelen van testen op trombofilie in kaart te kunnen brengen. Dit onderzoek moest echter vroegtijdig worden beëindigd door een te laag aantal deelnemende patiënten. Desalniettemin waren wij in staat om een aantal onderzoeken uit te voeren die gericht waren op de consequenties van testen op trombofilie en op de klinische en psychologische gevolgen van VTE.

Samenvatting

Hoofdstuk 1 bestaat uit een korte introductie over VTE en trombofilie. De overige hoofdstukken zijn onderverdeeld in drie delen. Het eerste gedeelte (hoofdstuk 2 t/m 6) behandelt klinische en psychologische aspecten van VTE en trombofilie, het tweede gedeelte (hoofdstuk 7 t/m 9) bespreekt de zoektocht naar nieuwe trombofiliefactoren en het derde gedeelte richt zich op voortplantingsgerelateerde aspecten van VTE en trombofilie.

Deel I: klinische en psychologische aspecten van VTE en trombofilie

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de verscheidene trombofiliefactoren (antitrombine deficiëntie, proteïne C deficiëntie, proteïne S deficiëntie, factor V Leiden, de protrombine G20210A mutatie, verhoogde concentraties van stollingsfactor VIII en het antifosfolipidensyndroom) en hun associatie met VTE. Daarnaast worden de mogelijke voor- en nadelen van testen op trombofilie besproken. Bovendien wordt er een overzicht gepresenteerd van het NOSTRADAMUS onderzoek. Dit onderzoek, dat was opgezet om te

achterhalen of testen op trombofilie en verlengde behandelduur zinvol is ten aanzien van klinische eindpunten (de combinatie van recidief VTE en bloedingsrisico, kwaliteit van leven en kosten), werd helaas vroegtijdig gestaakt. Dit hoofdstuk besluit met de verscheidene oorzaken voor de vroegtijdige beëindiging van het NOSTRADAMUS onderzoek.

In hoofdstuk 3 wordt het beschikbare bewijs om patiënten na een VTE te testen op trombofilie bediscussieerd. We onderzochten of testen op trombofilie leidt tot een verlaging van het risico om een recidief VTE te krijgen door de therapie aan te passen of aanvullende maatregelen te nemen. Het onderzoeksregister van de “Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group” (meest recent geraadpleegd op 22 april 2008), MEDLINE, EMBASE en de CENTRAL database (meest recent geraadpleegd in 2008, uitgave 2) en de relevante bronvermeldingen werden geraadpleegd voor relevante artikelen. Er bleken echter geen relevante artikelen over dit onderwerp te zijn gepubliceerd. De conclusie van dit hoofdstuk luidt dan ook dat er dringend behoefte is aan gerandomiseerd controleerde klinische onderzoeken om meer duidelijkheid over dit onderwerp te creëren.

Hoofdstuk 4 onderzoekt de psychologische consequenties van testen op trombofilie, zoals angst, depressie en ongerustheid, wat een mogelijk nadeel van testen op trombofilie zou kunnen zijn. Er wordt een systematisch overzicht gegeven van onderzoeken die de aard en de mate van psychologische gevolgen van testen op trombofilie in kaart brachten. We raadpleegden de MEDLINE database (vanaf 1966 tot februari 2008), de EMBASE database (vanaf 1985 tot 2008, week 5) en de PsychInfo database (vanaf 1806 tot februari 2008) om te zoeken naar relevante artikelen, zonder ons te beperken tot de taal waarin het artikel verschenen was. Bovendien onderzochten we de referentielijsten van relevante artikelen om additionele artikelen op het spoor te komen. Zes onderzoeken voldeden aan de selectiecriteria, maar het bleek niet mogelijk om de uitkomsten van deze onderzoeken samen te voegen aangezien ze onderling aanzienlijk verschilden op het gebied van de toegepaste methoden. In deze zes onderzoeken werden weinig nadelige gevolgen gerapporteerd, maar de meeste metingen vonden alleen op korte termijn plaats of misten methodologische precisie. Hierdoor kan er, op basis van de beschikbare literatuur, geen duidelijk oordeel worden gegeven over de psychologische gevolgen van testen op trombofilie.

De hoofdstukken 5 en 6 behandelen de ontwikkeling en de validatie van de Pulmonary Embolism Quality of Life (PEmb-QoL) vragenlijst. Kwaliteit van leven speelt tegenwoordig een centrale rol in de gezondheidszorg en is een belangrijke uitkomstmaat in klinisch onderzoek. Er zijn in het verleden meerdere vragenlijsten ontwikkeld en gevalideerd die specifiek kwaliteit van leven na een trombosebeent meten. Echter, er bestaat nog geen vragenlijst die specifiek de kwaliteit van leven meet na een longembolie. We hebben daarom de PEmb-QoL ontwikkeld door de relevante sociale, lichamelijke en emotionele klachten na een longembolie in kaart te brengen bij een tiental longemboliepatiënten met ernstige restverschijnselen. Na de ontwikkeling van de PEmb-QoL vragenlijst, werd hij tweemaal, samen met de Short Form-36 (SF-36) vragenlijst, ter validatie rondgestuurd naar 90 patiënten bij wie in het verleden objectief een longembolie was vastgesteld. De interne consistentie was adequaat (Cronbach's α 0,62 tot 0,94), net als de test-herstest betrouwbaarheid (intra-class correlatiecoëfficiënt: 0,78 tot 0,94). Bovendien werd convergente validiteit ondersteund door de correlatie tussen de PEmb-QoL vragenlijst en de SF-36 vragenlijst. Deze data tonen aan dat de PEmb-QoL vragenlijst een betrouwbaar instrument is om specifiek de kwaliteit van leven na een longembolie te meten en van pas kan komen bij het opsporen van patiënten met een verminderde kwaliteit van leven na een acute longembolie.

Deel II: de zoektocht naar nieuwe trombofilie factoren

Hoofdstuk 7 beschrijft de resultaten van een patiënt-controle onderzoek onder 188 patiënten met een bewezen veneuze trombose (inclusief kuitvene trombose en oppervlakkige tromboflebitis) en 370 controles met verdenking op veneuze trombose, maar bij wie deze diagnose was verworpen. Op het moment van presentatie werd bij alle deelnemers het glucosegehalte gemeten en verdeeld in kwartielen (gebaseerd op de verdeling in de controlegroep). Om te onderzoeken of een hoge glucoseconcentratie geassocieerd was met veneuze trombose werd een binaire regressieanalyse uitgevoerd. Na correctie voor body mass index, bestaande diabetes, leeftijd, geslacht, etniciteit en of de veneuze trombose was uitgelokt was de odds ratio voor diep veneuze trombose bij een glucosegehalte in het 2^e, 3^e en 4^e kwartiel ten opzichte van het eerste kwartiel: 1,59 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,89 tot 2,85), 2,04 (95%BI 1,15 tot 3,62) en 2,21 (95%BI 1,20 tot 4,05), respectievelijk (p voor trend=0,001). Deze data ondersteunen de aanname dat een toegenomen glucosegehalte ten tijde van presentatie geassocieerd is met veneuze trombose. Of dit verband causaal is, dient nader te worden onderzocht.

Hoofdstuk 8 gaat dieper in op de associatie tussen hyperglycemie en VTE. Wij voerden een post-hoc analyse uit van vier fase III klinische onderzoeken in 6890 patiënten die een geplande heupvervanging ondergingen en 5493 patiënten die een geplande knie vervanging ondergingen. Het glucosegehalte werd bepaald op dag 0 (opname) en dag 1 (na de operatie) en werd verdeeld in kwartielen, gebaseerd op de distributie in het betreffende cohort. Glucoseconcentratie op dag 1 was geassocieerd met zowel symptomatische VTE als “totale” VTE (de combinatie tussen symptomatische VTE, asymptomatische diep veneuze trombose en sterfte) bij patiënten die een totale heup vervanging ondergingen, gecorrigeerde odds ratio van het hoogste versus het laagste kwartiel: 2,6 (95%BI 1,0 tot 6,6) en 2,0 (95%BI 1,3 tot 3,1), respectievelijk. Er werd echter geen associatie waargenomen tussen hyperglycemie en VTE na totale knie vervanging, wat waarschijnlijk een gevolg is van de toegepaste operatietechniek.

Hoofdstuk 9 beschrijft de resultaten van twee patiënt-controle onderzoeken (het EPIC-Norfolk onderzoek en het ACT onderzoek) waarin een associatie werd onderzocht tussen vijf tag single nucleotide polymorphisms (SNP=enkel-nucleotide polymorfismen) in het gen dat codeert voor endotheel lipase en lipiden parameters, kransslagaderlijden en diep veneuze trombose. In het EPIC-Norfolk cohort vonden we dat het minder vaak voorkomende allel van één van de SNPs, rs2000813 (p.T111I), geassocieerd was met matig verhoogde concentraties van het HDL-cholesterol en apolipoproteïne A-1 en een groter aantal en grotere omvang van de HDL-partikels. Geen van de SNPs was geassocieerd met het risico op kransslagader lijden, maar drie varianten waren wel geassocieerd met het risico op diep veneuze trombose, odds ratio 0,60 (95%BI 0,43 tot 0,84); odds ratio 2,04 (95%BI 1,40 tot 2,98) en odds ratio 1,67 (95%BI 1,18 tot 2,38) per minder vaak voorkomend allel van respectievelijk rs2000813, rs6507931 en rs2097055, $p < 0,005$ voor elke SNP. Echter, de associatie tussen deze SNPs en VTE werd niet teruggevonden in het ACT onderzoek. Deze bevindingen ondersteunen een matige associatie tussen de rs2000813 variant van het endotheliale lipase gen en parameters van het HDL-metabolisme, maar niet een associatie tussen veel voorkomende genetische varianten in het endotheel lipase gen en kransslagader lijden of diep veneuze trombose.

Deel III: voortplantingsgerelateerde aspecten van VTE en trombofilie

In hoofdstuk 10 worden de resultaten weergegeven van een cohort onderzoek waarin werd onderzocht of gebruik van therapeutische doseringen laagmoleculair gewichtsheparine

Samenvatting

(LMWH) tijdens de zwangerschap gepaard ging met een verhoogd risico op bloeding rondom de bevalling (gedefinieerd als bloedverlies van meer dan 500ml na een vaginale bevalling of meer dan 1000ml na een keizersnede). We vergeleken het bloedingsrisico van 83 zwangere vrouwen die therapeutische doseringen LMWH kregen met het bloedingsrisico van 523 vrouwen die geen antistollingstherapie ontvingen. Het risico op een bloeding na vaginale bevalling was 12% (7/61) bij vrouwen die LMWH gebruikten en 21% (97/472) bij vrouwen die geen LMWH gebruikten (relatief risico 0,6; 95%BI 0,3 tot 1,2). Na een keizersnede was het risico op een bloeding 9% (2/22) bij vrouwen die LMWH gebruikten en 4% (2/51) bij vrouwen die geen LMWH ontvingen (relatief risico 2,3; 95%BI 0,3 tot 17). De mediane hoeveelheid bloedverlies na vaginale bevallingen was 200ml bij LMWH gebruiksters en 300ml bij de vrouwen die geen LMWH kregen (verschil 100ml; 95%BI 41ml tot 159ml). Het bloedverlies na een keizersnede verschilde niet tussen beide groepen (425ml en 400ml respectievelijk, verschil 25ml; 95%BI -133ml tot 183ml). Het bloedverlies na een spoedkeizersnede was hoger bij vrouwen die LMWH gebruikten ten opzichte van vrouwen die dat niet deden (450ml en 200ml respectievelijk, verschil 250ml; 95%BI 9ml tot 491ml). Deze resultaten suggereren dat therapeutische doseringen LMWH relatief veilig zijn toe te dienen aan zwangere vrouwen die bevallen in een ziekenhuis met optimale verloskundige zorg. Er lijkt een toegenomen bloedingsrisico te zijn na een spoedkeizersnede, maar er is meer onderzoek nodig om dat te bevestigen.

Hoofdstuk 11 richt zich op de prognose van een volgende zwangerschap bij 176 vrouwen met recidiverende miskramen en antifosfolipidensyndroom en bij 517 vrouwen met onverklaarbare recidiverende miskramen. In totaal hadden 122/176 vrouwen met antifosfolipidensyndroom een levend geboren kind (69%) ten opzichte van 324/517 vrouwen met onverklaarbare recidiverende miskramen (63%); odds ratio 1,3 (95%BI 0,9 tot 1,9). Er was geen verschil in geboortegewicht, zwangerschapsduur en intra-uteriene groei vertraging tussen beide groepen. Na stratificatie voor therapie bleek dat 79% van de vrouwen met antifosfolipidensyndroom die tijdens hun zwangerschap een combinatie van heparine en aspirine ontvingen, een levend geboren kind hadden, ten opzichte van 62% van de vrouwen met antifosfolipidensyndroom die alleen aspirine ontvingen, gecorrigeerde odds ratio 2,7 (95%BI 1,3 tot 5,8) en ten opzichte van 67% van de vrouwen met onverklaarde recidiverende miskramen, gecorrigeerde odds ratio 2,2 (95%BI 1,1 tot 4,2). Kortom, een succesvolle uitkomst van de zwangerschap is vergelijkbaar tussen vrouwen met antifosfolipiden syndroom en recidiverende miskramen en vrouwen met

onverklaarbare recidiverende miskramen. Combinatietherapie van heparine en aspirine lijkt geassocieerd te zijn met een hoger aantal levend geboorten bij vrouwen met antifosfolipidensyndroom ten opzichte van vrouwen met antifosfolipidensyndroom die uitsluitend heparine ontvingen en ten opzichte van vrouwen met onverklaarbare recidiverende miskramen zonder therapie.

In hoofdstuk 12 wordt een mogelijke verklaring gegeven voor de hoge prevalentie onder de Kaukasische bevolking van factor V Leiden. Een pilot onderzoek onder 19 mannen met factor V Leiden toonde een verhoogde spermaconcentratie en een verhoogd aantal spermacellen aan ten opzichte van mannen uit de algemene bevolking. Ter bevestiging van deze bevinding voerden we een cohort onderzoek uit onder 37 mannen met factor V Leiden en 921 mannen zonder factor V Leiden. Draggers van factor V Leiden hadden een hoger aantal spermacellen en een hoger aantal beweeglijke spermacellen ten opzichte van niet-dragers: 236×10^6 (95%BI 158 tot 292×10^6) versus 163×10^6 (95%BI 147 tot 178×10^6) en respectievelijk 81×10^6 (95%BI 54 tot 105×10^6) versus 52×10^6 (95%BI 48 tot 57×10^6). Deze resultaten leveren een mogelijke verklaring voor de hoge prevalentie van factor V Leiden onder Kaukasiërs. Voor zover wij weten is dit het eerste onderzoek dat er op duidt dat een verhoogde prevalentie in stand wordt gehouden door een verhoogd aantal spermacellen.