

# Thrombophilia ad dies vitae

## Thrombophilia for life

**Auteur** D.M. Cohn

**Trefwoorden** antifosfolipidensyndroom, diep veneuze trombose, factor V Leiden, longembolie, trombofilie, veneuze trombo-embolie

**Keywords** antiphospholipid syndrome, deep venous thrombosis, factor V Leiden, pulmonary embolism, thrombophilia, venous thromboembolism

### Samenvatting

Op 17 maart 2010 jl. promoveerde dhr. drs. D.M. Cohn aan de Universiteit van Amsterdam op zijn promotieonderzoek, getiteld: 'Thrombophilia ad dies vitae', onder begeleiding van promotor dhr. prof. dr. H.R. Büller en co-promotores mw. dr. S. Middeldorp en dhr. dr. P.W. Kamphuisen. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven.

*(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:169-72)*

### Summary

The 17<sup>th</sup> of March 2010 D.M. Cohn defended his thesis entitled 'Thrombophilia ad Dies Vitae' at the University of Amsterdam under supervision of promotor prof. H.R. Büller, MD PhD and co-promotores S. Middeldorp, MD PhD and P.W. Kamphuisen, MD PhD. The most important findings of his investigation are summarized in this report.

### Inleiding

Eerder werd in dit tijdschrift het NOSTRADAMUS onderzoek aangekondigd, naar het nut van testen op trombofilie.<sup>1</sup> Helaas moest deze klinische studie vroegtijdig worden gestaakt wegens slecht vorderende inclusie en konden de uitkomsten niet deel uitmaken van dit proefschrift.<sup>2</sup>

Desondanks zijn wij er toch in geslaagd om in een aantal hoofdstukken van het proefschrift in te gaan op de consequenties van testen op trombofilie. Daarnaast komen in dit proefschrift achtereenvolgens kwaliteit van leven na een longembolie, nieuwe trombofiliefactoren en voortplantingsgerelateerde aspecten van veneuze trombo-embolie (VTE) en trombofilie aan de orde.

#### 1. Klinische en psychologische aspecten van VTE en trombofilie

Testen op trombofilie is controversieel. Om na te gaan of er bewijs is dat testen op trombofilie (met een eventueel daarop aangepast beleid) de kans op

een recidief VTE in patiënten met een eerste VTE verlaagt, werd naar deze vraagstelling een systematische review naar klinische studies uitgevoerd volgens de strikte criteria van de Cochrane Library. Een uitputtende zoektocht in PubMed, Embase en CINAHL leverde geen relevante artikelen op.<sup>3</sup> Er is dus (nog) geen bewijs uit gerandomiseerde onderzoeken dat het zinvol is om te testen op trombofilie. Wel zijn er mogelijk nadelen verbonden aan testen op trombofilie. Om in kaart te brengen welke psychologische gevolgen testen op trombofilie kan hebben, werd tevens een systematische zoektocht naar relevante publicaties binnen PubMed, Embase en de PsychInfo databases verricht. Zes onderzoeken voldeden aan de zoekcriteria, maar wegens te grote heterogeniteit bleek een meta-analyse niet mogelijk. Uit deze 6 artikelen kon worden geconcludeerd dat testen op trombofilie waarschijnlijk geen ernstige psychologische gevolgen heeft, maar wel gepaard kan gaan met ongerustheid, angst en gevoelens van stigmatisatie.<sup>4</sup> Verder wordt er in dit gedeelte van het proefschrift aandacht besteed aan kwaliteit van

leven na een doorgemaakte longembolie. Alhoewel er voor diep veneuze trombose meerdere ziekte-specifieke vragenlijsten bestaan, was dat niet het geval voor longembolie. Omdat kwaliteit van leven hedentendage een belangrijke parameter is in wetenschappelijk onderzoek en in patiëntenzorg, is een vragenlijst ontwikkeld die specifiek de kwaliteit van leven meet bij patiënten met een doorgemaakte longembolie. De ontwikkeling en validatie van de Pulmonary Embolism Quality of Life (PEmb-QoL)-vragenlijst worden in dit proefschrift gepresenteerd.<sup>5,6</sup>

## 2. Zoektocht naar nieuwe trombofiliefactoren

Eerdere onderzoeken hebben aangetoond dat hyperglycemie leidt tot stollingsactivatie.<sup>7</sup> Aangezien bij circa een kwart van de VTE-patiënten geen oorzaak voor de trombose gevonden kan worden, was de hypothese dat stress-hyperglycemie een risicofactor voor VTE zou kunnen zijn. Onder stress-hyperglycemie wordt een verhoging van het bloedsuikergehalte ten tijde van ziekte verstaan. Vele factoren liggen hieraan ten grondslag, zoals verhoogde cortisol-, groeihormoon- en catecholaminespiegels en een toegenomen insulineresistentie. Deze hyperglycemie kan weer verdwijnen na genezing van de onderliggende ziekte, of continueren; meestal is er dan sprake van een (nog) niet vastgestelde diabetes mellitus. Onder 558 patiënten met de verdenking op een diep veneuze trombose bleek VTE het frequentst voor te komen bij patiënten met een (niet nuchter) bloedsuikergehalte in het hoogste kwartiel van de onderzoekspopulatie (>6,6 mmol/l; oddsratio 2,21; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,20-4,05 ten opzichte van patiënten met een glucosegehalte <5,3 mmol/l).<sup>8</sup> In een analyse onder 6.890 patiënten die een heupartroplastiek hadden ondergaan, bleek dat postoperatieve hyperglycemie geassocieerd was met VTE (oddsratio voor patiënten met een nuchter glucose >7,8 mmol/l: 2,6; 95%-BI 1,0-6,6 ten opzichte van patiënten met een nuchter glucosegehalte <5,4). Postoperatieve hyperglycemie onder 5.493 patiënten die een totale knie vervanging ondergingen, bleek niet geassocieerd met VTE, waarschijnlijk ten gevolge van verschillen in operatietechniek.

Ten slotte wordt in dit gedeelte van het proefschrift een onderzoek beschreven naar een mogelijke associatie tussen 'single nucleotide polymorphisms' (SNPs) in het gen dat codeert voor endotheliale lipase, een eiwit dat het high-densitylipoproteïne (HDL)-cholesterol modificeert. Alhoewel een laag HDL volgens eerdere onderzoeken geassocieerd is

met (recidief) VTE, bleken geen van de SNPs in het endotheliale lipase geassocieerd met VTE.

## 3. Reproductieve aspecten van VTE en trombofilie

Laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) is het medicijn van eerste keus bij zwangere vrouwen die tromboseprofylaxe of -therapie behoeven. Aangezien volgens een meta-analyse tromboseprofylaxe met profylactische doseringen LMWH (2850IU) mogelijk onvoldoende bescherming zou bieden bij zwangeren met een indicatie voor tromboseprofylaxe, schreven de ziekenhuisrichtlijnen van het Academisch Medisch Centrum therapeutische doses LMWH voor (op basis van lichaamsgewicht met zo nodig dosesaanpassingen op geleide van de anti-Xa-topspiegel).<sup>9</sup> LMWHs zijn veilig voor de vrucht en het bloedingsrisico is antepartum nauwelijks verhoogd.<sup>9,10</sup> LMWHs zijn echter zeer moeilijk te couperen. Aangezien een partus zich spontaan kan aandienen, is dit een mogelijk punt van zorg. Er werd een cohortonderzoek verricht naar het postpartum-bloedingsrisico onder 83 zwangere vrouwen die therapeutische doses LMWH kregen tijdens de zwangerschap en de uitkomsten werden vergeleken met 523 zwangere vrouwen die geen LMWH tijdens de zwangerschap kregen. Het risico op >500 ml bloedverlies was niet verhoogd onder vrouwen die vaginaal bevelen (relatief risico 0,6; 95%-BI 0,3-1,2). LMWH-gebruiksters leken wel wat vaker >1.000 ml bloedverlies te hebben na een keizersnede, in vergelijking met zwangeren die geen LMWH gebruikten. De aantallen waren in beide groepen echter zo laag, dat hieraan geen definitieve conclusies konden worden verbonden (relatief risico op bloedverlies >1.000 ml: 2,3; 95%-BI 0,3-17).

Het antifosfolipidensyndroom gaat gepaard met trombose en/of herhaalde miskramen. Er werd een cohort van 176 vrouwen met herhaalde miskraam ten gevolge van antifosfolipidensyndroom onderzocht op uitkomst van een nieuwe zwangerschap en deze uitkomst werd vergeleken met 517 vrouwen met onverklaarde herhaalde miskraam. De prognose van een nieuwe zwangerschap bij vrouwen met herhaalde miskraam en antifosfolipidensyndroom lijkt iets beter te zijn dan bij vrouwen met onverklaarde herhaalde miskraam (levend geboren kind 69% versus (vs.) 64%). Gebruik van aspirine en heparine leek geassocieerd te zijn met een iets hoger aantal levend geboren kinderen bij vrouwen met antifos-

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het lijkt niet zinvol om patiënten met een eerste venuze trombo-embolie te testen op trombofilie.
2. Therapeutische doses laagmoleculairgewichtheparine lijken in de dagelijkse praktijk het bloedingsrisico rondom een vaginale partus amper te verhogen.
3. Gecombineerde therapie van aspirine en heparine bij vrouwen met herhaalde miskraam, op basis van antifosfolipidensyndroom lijkt geassocieerd te zijn met een lager aantal miskramen ten opzichte van therapie met aspirine alleen.

folipidensyndroom, maar niet bij vrouwen met onverklaarde herhaalde miskraam.<sup>11</sup> Mogelijk berust het voordeel van heparine bij vrouwen met antifosfolipidensyndroom op de anti-inflammatoire activiteit van heparine.

In het laatste hoofdstuk wordt een antwoord gezocht op het vraagstuk hoe het komt dat factor V Leiden zo vaak voorkomt onder de bevolking. Dit hoge voorkomen is opvallend, aangezien dragers van factor V Leiden een verhoogde kans hebben op VTE en miskramen, hetgeen evolutionair gezien nadelig is. Om het hoge voorkomen in stand te houden zou er dan ook een evolutionair voordeel aan factor V Leiden moeten zijn. Ontdekt werd dat mannen met factor V Leiden, in vergelijking met mannen zonder factor V Leiden, meer zaadcellen hebben:  $236 \times 10^6$  (95%-BI  $158 \times 10^6$ - $292 \times 10^6$ ) vs.  $163 \times 10^6$  (95%-BI  $147 \times 10^6$ - $178 \times 10^6$ ) en meer bewegende zaadcellen hebben:  $81 \times 10^6$  (95%-BI  $54 \times 10^6$ - $105 \times 10^6$ ) vs.  $52 \times 10^6$  (95%-BI  $48 \times 10^6$ - $57 \times 10^6$ ).<sup>12</sup> Mogelijk vergroot een toegenomen aantal (beweeglijke) zaadcellen de kans op zwangerschap en draagt dat bij aan het evolutionaire voordeel van factor V Leiden.

### Conclusie

Testen op trombofilie na een eerste VTE lijkt niet zinvol. Er zijn geen studies verricht naar het nut van testen op trombofilie. Wel kan testen op trombofilie negatieve gevolgen hebben, zoals blijkt uit een systematisch review naar relevante literatuur. De in dit proefschrift beschreven PEmb-QoL-vragenlijst lijkt een adequaat instrument om specifiek de kwaliteit van leven te meten na een doorgemaakte longembolie. In het kader van de zoektocht naar nieuwe risicofactoren voor VTE kan worden opgemerkt dat

stress-hyperglycemie mogelijk geassocieerd is met VTE. Er is geen associatie tussen SNPs in het gen dat codeert voor endotheliale lipase en VTE. Uit een retrospectieve analyse blijkt dat therapeutische doses LMWH niet geassocieerd lijken met een verhoogd bloedingsrisico na vaginale bevalling. Gecombineerde therapie van aspirine en heparine lijkt geassocieerd te zijn met een betere prognose van een nieuwe zwangerschap bij vrouwen met herhaalde miskraam op basis van antifosfolipidensyndroom, ten opzichte van therapie met alleen aspirine. De hoge prevalentie van factor V Leiden zou mogelijk verklaard kunnen worden door het feit dat mannen met factor V Leiden meer (beweeglijke) spermacellen blijken te hebben, dan mannen zonder factor V Leiden.

### Referenties

1. Cohn DM, Middeldorp S. Trombofilie screening bij venuze trombo-embolie: het NOSTRADAMUS-onderzoek. *Ned Tijdschr Hematol* 2007;4:144-5.
2. Cohn DM, Middeldorp S. Vroegtijdige beëindiging van het onderzoek naar het nut van trombofilietests bij een eerste venuze trombo-embolie: het NOSTRADAMUS-onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2093-4.
3. Cohn DM, Vansenne F, De Borgie C, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007069.
4. Cohn DM, Vansenne F, Kaptein AA, et al. The psychological impact of testing for thrombophilia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2008; 6:1099-104.
5. Cohn DM, Nelis EA, Busweiler LA, et al. Quality of life after pulmonary embolism: the development of the PEmb-QoL questionnaire. *J Thromb Haemost* 2009;7: 1044-6.
6. Klok FA, Cohn DM, Middeldorp S, et al. Quality of life after pulmonary embolism: validation of the PEmb-QoL Questionnaire. *J Thromb Haemost* 2010;8:523-32.

7. Stegenga ME, Van der Crabben SN, Levi M, et al. Hyperglycemia stimulates coagulation, whereas hyperinsulinemia impairs fibrinolysis in healthy humans. *Diabetes* 2006;55:1807-12.
8. Hermanides J, Cohn DM, DeVries JH, et al. Venous thrombosis is associated with hyperglycemia at diagnosis: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2009;7:945-9.
9. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81:668-72.
10. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001;108:1134-40.
11. Cohn DM, Middeldorp S, Korevaar JC, et al. Recurrent Miscarriage in Women with and without Antiphospholipid Syndrome: Prognosis and Predictors of a Subsequent Successful Delivery. *Blood* 2009;114:2971.
12. Cohn DM, Repping S, Buller HR, et al. Increased sperm count may account for high population frequency of Factor V Leiden. *J Thromb Haemost* 2010;8:513-6.

Ontvangen 5 april 2010, geaccepteerd 10 mei 2010.

## Correspondentieadres

Dhr. dr. D.M. Cohn, internist i.o.

Academisch Medisch Centrum  
Afdeling Inwendige Geneeskunde  
Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam  
Tel.: 020 566 91 11  
E-mailadres: d.m.cohn@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: onder andere de Nederlandse Hartstichting en de J.E. Jurriaanse Stichting hebben bijgedragen in de drukkosten van het proefschrift.

*De auteur stelt met plezier exemplaren van zijn proefschrift ter beschikking aan belangstellenden.*