

Infecties, ontsteking en veneuze trombose: een epidemiologisch perspectief

Infections, inflammation and venous thrombosis: an epidemiological perspective

Y.I.G.V. Tichelaar

Samenvatting

Op 28 maart 2012 promoveerde dhr. drs. Y.I.G.V. Tichelaar op het proefschrift 'Infecties, ontsteking en veneuze trombose. Een epidemiologisch perspectief'. Zijn promotor was mw. prof. dr. J.C. Kluin-Nelemans, co-promotores waren mw. dr. K. Meijer en dhr. dr. W.M. Lijfering. Hieronder vindt u een samenvatting van het proefschrift.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2012;9:252-5)

Summary

On the 28th of March, 2012, Y.I.G.V. Tichelaar defended his thesis entitled 'Infections, inflammation and venous thrombosis. An epidemiological perspective'. His promotor was J.C. Kluin-Nelemans, MD, PhD, co-promotores were K. Meijer, MD, PhD, and W.M. Lijfering, MD, PhD. Below, in Dutch, the reader will find a summary of the thesis.

Inleiding

Ontsteking, infecties en stolling hebben enkele pathofysiologische processen gemeenschappelijk. In het begin droegen vooral de basale wetenschappen bij aan het bevestigen van deze hypothese, later kwam er ook bewijs van klinisch epidemiologische studies. In dit proefschrift wordt in een aantal hoofdstukken beschreven hoe bepaalde infectieuze agentia, ontsteking en auto-immuunziekten met veneuze trombose samenhangen.

Tevens werd specifiek gekeken naar de invloed van de acutefasereactie op de relatie tussen veneuze trombose en de stollingsfactoren factor VIII en proteïne S. Ten slotte wordt in het laatste hoofdstuk beschreven hoe rivaroxaban, een nieuwe orale anti-Xa-antagonist, de 'activated partial-thromboplastin time'

(APTT) gebaseerde 'one-stage clotting assay' voor factor-VIII:C-bepalingen verstoort.

Overzichtsartikelen

In het eerste hoofdstuk werd een systematisch overzicht beschreven van onderzoeken (gepubliceerd in een 'peer-reviewed' tijdschrift) van de afgelopen 15 jaar, waarin de relatie tussen infecties of ontstekingsziekten en veneuze trombose werd onderzocht en uitgedrukt in een relatief of absoluut risico. Pneumonie, urineweginfecties en het hiv-virus vergroten de kans op een veneuze trombose met ongeveer factor 2. Het risico op veneuze trombose lijkt bovendien toe te nemen met de mate van ziekzijn. Patiënten met een systeemziekte, zoals antineutrofiele cytoplasma-

Auteur: dhr. dr. Y.I.G.V. Tichelaar, internist i.o. te Medisch Spectrum Twente, arts-onderzoeker aan het Universitair Medisch Centrum Groningen. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. Y.I.G.V. Tichelaar, arts-onderzoeker, afdeling Hematologie, divisie Hemostase en Trombose, huispostcode AA24, UMC Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, tel.: 06 46 62 38 55, e-mailadres: y.tichelaar@mst.nl en y.tichelaar@umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Stichting ter bevordering van Onderwijs en Onderzoek naar Trombose, Hemostase en Reologie.

Trefwoorden: auto-immuunziekten, colitis ulcerosa, cytomegalovirus, factor VIII, hyperglykemie, hiv, infectie, inflammatie, longembolie, ontsteking, pneumonie, proteïne S, rivaroxaban, trombofilie, urineweginfectie, veneuze trombose, ziekte van Crohn

Key words: auto-immune diseases, Crohn's disease, cytomegalovirus, factor VIII, human immunodeficiency virus, hyperglycemia, infection, inflammation, pneumonia, protein S, pulmonary embolism, rivaroxaban, thrombophilia, ulcerative colitis, urinary tract infection, venous thrombosis

tische antistof (ANCA)-geassocieerde vasculitis, en mensen met een chronische darmziekte (colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn), hebben ook een 2 tot 4 keer verhoogde kans op veneuze trombose. Tijdens een opvlamming is het risico op veneuze trombose zelfs 8 keer zo hoog.

In een ander, narratief overzicht wordt een aantal studies beschreven waarin men laat zien dat zowel hiv als de behandeling daartegen ('combined anti-retroviral therapy'; cART) gerelateerd zijn aan een (maximaal 6 keer) verhoogd risico op veneuze en arteriële trombose.

Infecties, inflammatie en veneuze trombose

Wij hebben de BEAST-'case-control'-studie uitgevoerd om te onderzoeken of er een relatie bestaat tussen zelfgerapporteerde, geringe symptomen van ontsteking of infectie én veneuze trombose. Het gaat dan om symptomen, ervaren in de afgelopen 4 weken, van ontsteking van de bovenste en onderste luchtwegen, algehele malaise, diarree of koorts. In deze studie vonden wij dat patiënten met dergelijke symptomen een 2,5 keer zo hoge kans hebben op veneuze trombose, vergeleken met de patiënten die deze symptomen niet hebben ervaren. Ook vonden we dat het C-reactieve proteïne (CRP) gerelateerd was aan veneuze trombose. Het risico op veneuze trombose was het hoogst wanneer patiënten een hoog CRP hadden en symptomen van ontsteking of infectie. Er lijkt dus sprake van interactie tussen deze 2 risicofactoren.

Vervolgens hebben we gekeken of we deze symptomen van ontsteking en infectie kunnen herleiden tot een bepaalde bacterie of een bepaald virus. In de BEAST-studie waren 5 vrouwen met veneuze trombose en een actieve cytomegalovirusinfectie. Daarnaast hadden ze allen ook nog een andere geringe risicofactor, zoals bijvoorbeeld de anticonceptiepil. In de groep patiënten zonder trombose kwamen geen actieve cytomegalovirusinfecties voor. Hierdoor kon geen oddsratio worden berekend voor het risico op veneuze trombose.

Bij een groep patiënten met een actieve hiv-infectie uit het Universitair Medisch Centrum Groningen hebben we gekeken naar de invloed van een cytomegalovirusinfectie op de stollingsfactoren. Wij vonden dat niet alleen hiv zelf, maar ook de superinfectie gepaard gaat met een verhoging van de

stollingsfactoren, met name activiteit van factor VIII (factor VIII:C) en fibrinogeen. Dit was onafhankelijk van het stadium van de hiv.

Verhoogde glucoseserumspiegels worden vaak gezien bij zieke patiënten. Er zijn aanwijzingen dat dit gepaard gaat met veranderingen in de hemostase. In een eerdere studie van Hermanides et al. komt een 2,2-maal verhoogd risico op trombose naar voren (hoogste kwartiel glucosespiegels vergeleken met het laagste kwartiel).¹ Helaas kon men niet corrigeren voor de acutefasereactie. In de BEAST-'case-control'-studie vonden wij een 5,2-maal verhoogd risico op een idiopathische, eerste, diepe veneuze trombose (hoogste kwartiel vergeleken met het laagste kwartiel [95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,2-23,4]). Een deel van deze associatie werd echter verklaard door de acutefasereactie (oddsratio 3,0; 95%-BI 0,4-22,9 na correctie voor CRP). Hyperglykemie lijkt dus geassocieerd met een verhoogd tromboserisico, onafhankelijk van de acutefasereactie. Vanwege het studieontwerp kunnen we hier echter geen uitspraak doen over causaliteit.

De acute fase en stollingsfactoren

Een eerdere studie van onze groep bij familieleden van patiënten met een proteïne-S-type-III-deficiëntie toonde dat een afkapwaarde van 41 IU/dl voor vrije proteïne-S-plasmaspiegels een goede voorspeller opleverde voor het risico op veneuze trombose.² In de BEAST-studie hadden patiënten een 1,9-maal verhoogd risico (95%-BI 0,3-11,5) op veneuze trombose wanneer de vrije proteïne-S-plasmaspiegel onder 41 IU/dl was. Dit was onafhankelijk van de acutefasereactie. Vanwege kleine aantallen in zowel de 'cases' als de controles vonden we geen significante relatie. Factor VIII:C is een bekende, geringe risicofactor voor veneuze trombose en wordt ook als een acute fase-eiwit gezien.³⁻⁷ Enkele studies hiernaar hadden mogelijk niet het geschikte ontwerp om een dergelijke relatie te onderzoeken.^{8,9} Uit de BEAST-populatie hebben we bij 75 opeenvolgende patiënten met een diepe veneuze trombose plasmaspiegels van factor VIII:C, CRP en fibrinogeen gemeten tijdens de behandeling met antistolling. De belangrijkste bevinding is dat 88% van alle patiënten een verhoogde factor VIII:C-spiegel hadden ten tijde van de diagnose. Tweederde hiervan hield ook aan het einde van de behandeling (na 6 of 12 maanden orale antistolling)

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het individuele risico op veneuze trombose kan steeds beter worden ingeschat wanneer meer risicofactoren worden geïdentificeerd. Infecties en auto-immuunziekten, zoals hiv, pneumonie, urineweginfecties, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn hiervan de belangrijkste.
2. Ook infecties niet nader omschreven, vermoedelijke banale virale infecties, dragen bij aan een (2,5 keer) verhoogd risico op veneuze trombose.
3. De hoogte van factor VIII:C wordt wel degelijk beïnvloed door de acutefasereactie.
4. Rivaroxaban interfereert met de 'activated partial-thromboplastin time-based one-stage clotting assay' voor het bepalen van factor VIII:C.

een verhoogde factor VIII:C. De gemiddelde spiegel van factor VIII:C daalde 32 IU/dl (voor de behandeling tot aan het einde van de behandeling). Zesenzeventig procent van de patiënten had in het begin ook een verhoogde CRP-spiegel, en maar 21% aan het einde. Er is dus sprake van een acutefasereactie waarbij ook het factor VIII:C significant is verhoogd ten opzichte van spiegels buiten de acute fase. Uit deze studie blijkt echter dat patiënten met een persisterend verhoogde factor-VIII:C-spiegel gemiddeld een minder hoge CRP-spiegel hadden dan patiënten waarvan het factor VIII:C wel was verhoogd bij diagnose, maar later daalde naar normaalwaarden (28 versus 59 mg/l). Er was geen verschil in CRP-waarden aan het einde van de behandeling. Deze laatste groep heeft waarschijnlijk een verhoogde factor-VIII:C-spiegel bij diagnose door de acutefasereactie, maar mogelijk geen verhoogd risico op een recidief veneuze trombose, omdat de factor-VIII:C-spiegel samen met het verdwijnen van de acutefasereactie weer normaliseert. De eerste groep met een persisterend verhoogde factor VIII:C is ook beïnvloed door de acutefasereactie, maar lijkt ook een verhoogde factor VIII:C te houden na het verdwijnen van de acute fase, mogelijk op basis van intrinsieke factoren. Waarschijnlijk hebben deze patiënten wel verhoogd risico op een (recidief) veneuze trombose.

Rivaroxaban

Ten slotte deden we een toevalsbevinding bij patiënten die rivaroxaban gebruikten. Het leek dat zij gemiddeld een lagere factor VIII:C (32 IU/dl) hadden dan patiënten die werden behandeld met een vitamine-

K-antagonist voor hun veneuze trombose. Door middel van in-vivo- en in-vitro-experimenten toonden we aan dat rivaroxaban interfereert met de APPT-gebaseerde 'one-stage clotting assay' voor factor-VIII:C-bepaling, evenals met de chromogene factor-VIII:C-'assay'. Dit was dosisafhankelijk. Het eerder waargenomen effect bij de patiënten leek niet te berusten op een direct effect van rivaroxaban op factor VIII:C of andere stollingsfactoren of inflammatoire markers. Clinici die factor VIII:C willen bepalen, moeten hiermee rekening houden.

Conclusie

Infectie en veneuze trombose hebben veel gemeenschappelijk. In dit proefschrift werd aangetoond dat infecties niet nader omschreven bijdragen aan het ontstaan van trombose, tot 4 weken na het ontstaan van de infectieuze of ontstekingsklachten, zoals (bovenste) luchtweginfecties, geringe maag- darmklachten en het gevoel ziek te zijn. Het risico op veneuze trombose is dan 2,5 keer zo groot.

Ook andere ziekten, zoals chronische infecties en auto-immuunziekten, zorgen voor een verhoogd risico op veneuze trombose. De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn hiervan voorbeelden. Tijdens een opvlamming van een chronische darmziekte is het risico op veneuze trombose tot 8 keer verhoogd. Verder lieten wij zien dat patiënten met een hiv-infectie een hoog risico hebben op veneuze en arteriële trombose, en dat een infectie met cytomegalovirus bij deze patiënten een extra pro-coagulante status veroorzaakt, bovenop de verstoring van de hiv-infectie.

Uit hetzelfde onderzoek komt naar voren dat bij patiënten met een acute veneuze trombose er een relatie is tussen het bloedglucose en de trombose. Hoe hoger de glucosewaarden, des te meer kans dat er een veneuze trombose werd gevonden. Wat oorzaak of gevolg is, moet verder worden onderzocht. Ook vonden wij dat een hoge stollingsfactor VIII:C, gevonden bij patiënten met een diepe veneuze trombose, in de meeste gevallen ook verhoogd blijft. Deze patiënten hebben een verhoogde kans op een recidief. In tegenstelling tot wat vorige studies rapporteerden, werd het factor VIII:C een beetje verhoogd door ontsteking, pijn en stress. Ten slotte moeten artsen alert zijn op het gebruik van nieuwe antistollingsmedicijnen, zoals rivaroxaban, omdat dit de meting van onder andere factor VIII:C kan beïnvloeden.

De auteur verstrekt op verzoek een digitale versie van het proefschrift.

Referenties

1. 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.
2. Lijfering WM, Mulder R, Ten Kate MK, et al. Clinical relevance of decreased free protein S levels: results from a retrospective family cohort study involving 1143 relatives. *Blood* 2009;113:1225-30.
3. Koster T, Blann AD, Briët E, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:152-5.
4. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:457-62.
5. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med* 2002;113:636-42.
6. Begbie M, Notley C, Tinlin S, et al. The factor VIII acute phase response requires the participation of NFkappaB and C/EBP. *Thromb Haemost* 2000;84:216-22.
7. O'Donnell J, Tuddenham EG, Manning R, et al. High prevalence of elevated factor VIII levels in patients referred for thrombophilia screening: role of increased synthesis and relationship to the acute phase reaction. *Thromb Haemost* 1997;77:825-8.
8. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Vos HL, et al. Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. *Thromb Haemost* 1999;81:680-3.
9. O'Donnell J, Mumford AD, Manning RA, et al. Elevation of factor VIII:C in venous thromboembolism is persistent and independent of the acute phase response. *Thromb Haemost* 2000;83:10-3.

Ontvangen 10 juli 2012, geaccepteerd 20 juli 2012.