

# Contactactivatie en arteriële trombose

## Contact activation and arterial thrombosis

B. Siegerink, J.W.P. Govers-Riemslog, F.R. Rosendaal, H. Ten Cate, A. Algra

Dit manuscript is eerder gepubliceerd in uitgebreide vorm in het blad 'Circulation' onder de titel '*Intrinsic coagulation activation and the risk of arterial thrombosis in young women: results from the Risk of Arterial Thrombosis in relation to Oral contraceptives (RATIO) case-control study*'. *Circulation*, 122(18),1854-61. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943738.

### Samenvatting

**Achtergrond:** Lang werd gedacht dat de intrinsieke stollingseiwitten geen grote rol speelden bij hemostase. Nieuw onderzoek wijst echter uit dat zij mogelijk betrokken zijn bij het ontstaan van arteriële trombose. Dit onderzoek heeft als doel te bepalen of verhoogde activering van deze eiwitten inderdaad een risicofactor is voor het optreden van een hart- of herseninfarct bij jonge vrouwen en of pilgebruik hierbij een versterkende factor is.

**Methoden en resultaten:** Het Risk of Arterial Thrombosis in relation to Oral contraceptives-studie is een patiëntcontroleonderzoek onder jonge vrouwen (18-50 jaar) met een hartinfarct (n=205), herseninfarct (n=175) en 638 gezonde controles. De activatie van de intrinsieke stollingseiwitten werd gemeten via zogenoemde remmercomplexen. Deze complexen worden gevormd door de binding van de fysiologische C1-esteraseremmer die in overmaat voorkomt aan geactiveerde stollingseiwitten van het contactsysteem (FXIIa-C1-INH, FXIa-C1-INH, kallikreïne-C1-INH-complexen) in het lichaam. FXIa kan ook binden aan de antitrypsineremmer en vormt zo het FXIa-AT-INH-complex. We berekenden 'odds ratio's' (OR) en de bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen (95% BI) met logistische regressie als maat voor

**Auteurs:** dhr. drs. B. Siegerink, onderzoeker, afdeling Klinische Epidemiologie, Eindhoven Laboratorium voor Experimentele Vasculaire Geneeskunde, prof. dr. F.R. Rosendaal, hoogleraar, afdeling Klinische Epidemiologie, Eindhoven Laboratorium voor Experimentele Vasculaire Geneeskunde, afdeling Trombose en Hemostase, dhr. prof. dr. A. Algra, hoogleraar, afdeling Klinische Epidemiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden. Dhr. Algra is daarnaast werkzaam in het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde en in het Utrecht Stroke Center, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht. Mw. dr. J.W.P. Govers-Riemslog, onderzoeksleider, prof. dr. H. ten Cate, hoogleraar, Laboratorium voor Klinische Trombose en Hemostase, afdeling Interne Geneeskunde en Cardiovasculair Research Institute Maastricht, Universitair Medisch Centrum Maastricht. Correspondentie graag richten aan: dhr. prof. dr. A. Algra, Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Klinische Epidemiologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden. E-mailadres: a.algra@umcutrecht.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: Deze studie is ondersteund met financiering vanuit de Nederlandse Hartstichting (grant 2001.069) en de 'Leducq Foundation', Parijs, Frankrijk (grant 04 CVD 02) voor de ontwikkeling van de 'Transatlantic Networks of Excellence in Cardiovascular Research'.

**Trefwoorden:** hartinfarct, herseninfarct, intrinsieke stollingseiwitten, orale anticonceptiva, vrouwen.

**Keywords:** intrinsic coagulation proteins, ischemic stroke, myocardial infarction, oral contraceptives, women.

Ontvangen 20 maart 2012, geaccepteerd 26 juli 2012.

relatieve risico's. Hoge activering van de stollingseiwitten (>90<sup>e</sup> percentiel van de controles) was geassocieerd met een verhoogd risico op herseninfarct: FXIIa-C1-INH (OR 2,1; 95% BI 1,3-3,5), FXIa-C1-INH (2,8; 1,6-4,7), FXIa-AT-INH (2,3; 1,4-4,0), kallikreïne-C1-INH (4,3; 2,6-7,2). Het risico op hartinfarct was niet duidelijk verhoogd; alleen hoge activering van kallikreïne-C1-INH gaf een matig verhoogd risico (1,5; 0,9-2,5). Deze effecten waren het sterkst bij vrouwen die orale anticonceptiva gebruikten.

**Conclusies:** Activering van intrinsieke stollingseiwitten is geassocieerd met herseninfarct en in beperkte mate met hartinfarct. Alhoewel dit risico sterk was verhoogd bij vrouwen die orale anticonceptiva gebruikten, lijkt het niet zinvol om hiervoor te screenen als middel ten behoeve van primaire dan wel secundaire preventie.

(Tijdschr Neurol en Neurochir 2012;113:270-78)

---

## Summary

**Background:** Classically, intrinsic coagulation proteins are assumed to have a minor role in haemostasis. Recently these proteins were implicated as possible key players in the pathogenesis of arterial thrombosis. This study aims to determine the risks of arterial thrombosis conferred by increased activation of intrinsic coagulation proteins in young women and the effect of the use of oral contraceptives on this association.

**Methods and Results:** The Risk of Arterial Thrombosis In relation to Oral contraceptives-study is a population-based case-control study including young women (age 18-50 years) with myocardial infarction (n=205) and ischemic stroke (n=175) and 638 healthy controls. Intrinsic coagulation protein activation was determined by measuring activated protein-inhibitor complexes. The proteins are in complex with either C1 esterase inhibitor (FXIIa-C1-INH, FXIa-C1-INH, Kallikrein-C1-INH) or antitrypsin inhibitor (FXIa-AT-INH). Odds ratios (OR's) and corresponding confidence intervals (95% CI's) were calculated with logistic regression. High levels of protein activation (>90th percentile of controls) showed an increased risk of ischemic stroke: FXIIa-C1-INH (OR, 2.1; 95% CI, 1.3-3.5), FXIa-C1-INH (OR, 2.8; 95% CI, 1.6-4.7), FXIa-AT-INH (OR, 2.3; 95% CI, 1.4-4.0), and kallikrein-C1 (OR, 4.3; 95% CI, 2.6-7.2). If anything, myocardial infarction risk was only increased by kallikrein-C1-INH (OR, 1.5; 95% CI, 0.9-2.5). The use of oral contraceptives further increased the risks.

**Conclusions:** High levels of activated proteins of the intrinsic coagulation system are associated with arterial thrombosis, whereas the strength of these associations differs for myocardial infarction and ischemic stroke. Although the use of oral contraceptives increase this risk, it appears that screening for intrinsic coagulation activation before OC use is not warranted.

---

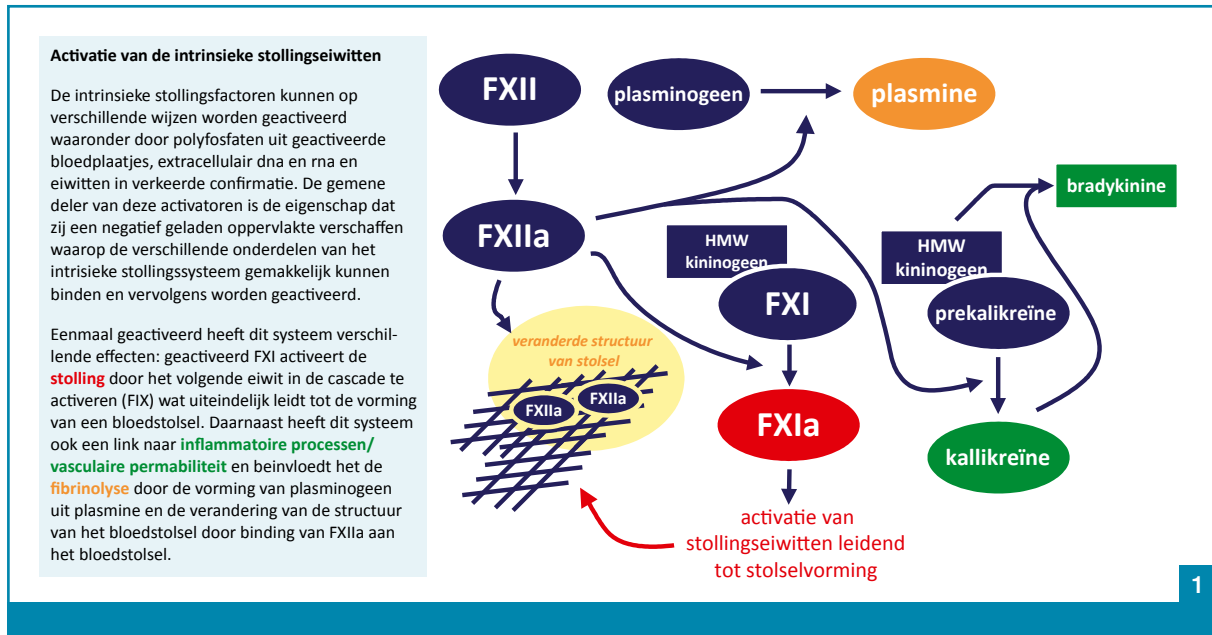
## Introductie

Cardiovasculaire ziekten is de meest voorkomende oorzaak van sterfte in landen met een hoog bruto nationaal product met de hoogste incidentie bij ouderen.<sup>1</sup> Cardiovasculaire ziekten kennen verschillende ontstaansmechanismen; arteriële trombose is een van de oorzaken voor een deel van deze ziekten, waaronder hart- en herseninfarct. Dit onderzoek richt zich op de (gezamenlijke) rol van twee risicofactoren: intrinsieke stollingsfactoren en orale anticonceptie.

## Intrinsieke stollingsfactoren

Historisch werd de bloedstolling gezien als een cascade van elkaar activerende eiwitten gekarakteriseerd door twee verschillende activeringsroutes: de extrinsieke en intrinsieke stollingscascade.<sup>2</sup> Hoewel later onderzoek uitwees dat het stollingssysteem een hogere graad van complexiteit bezit, bleven deze twee termen bestaan als verzamelnaam voor de bijbehorende eiwitten.<sup>3</sup>

De intrinsieke stollingscascade kent verschillende



Figuur 1. De intrinsieke stollingseiwitten.

serineproteases; stollingsfactor XII (FXII), stollingsfactor XI (FXI) en prekallikreïne (PK). Deze eiwitten zijn normaliter in inactieve vorm aanwezig in de bloedsomloop maar kunnen, eenmaal geactiveerd, andere eiwitten activeren.<sup>2</sup> De eerste stap in deze cascade is de activatie van FXII doordat deze bindt aan een negatief geladen oppervlak zoals collageen, dna en rna.<sup>4</sup> Deze binding zorgt voor een conformatieverandering in het eiwit leidend tot autoactivatie.<sup>3</sup> Geactiveerd FXII (FXIIa) activeert vervolgens stollingsfactor FXI en PK zodat de actieve vormen van deze eiwitten ontstaan: FXIa en kallikreïne (KAL). Voor deze enzymatische reacties is hoog-moleculairgewicht kininogeen (HMWK) een cofactor. FXIa activeert vervolgens stollingsfactor IX die samen met cofactor VIIIa, Ca<sup>2+</sup>-ionen en fosfolipiden een complex vormt. Dit zogenoemde tenasecomplex is de start van de 'common pathway' van de bloedstolling uiteindelijk resulterend in de vorming van een bloedstolsel.<sup>4</sup>

Het klinisch belang van de intrinsieke stollingseiwitten lijkt in eerste instantie beperkt; patiënten met een FXI-deficiëntie hebben hoogstens een lichte bloedingsneiging, terwijl deficiënties van FXII, PK en HMWK niet leiden tot een hogere bloedingsneiging.<sup>2</sup> Deze klinische waarneming heeft lang het geloof gevoed dat de intrinsieke stollingseiwitten geen belangrijke rol spelen bij het ontstaan van ziekten. Recentere studies, zowel klinisch als basaal, laten ech-

ter een ander beeld zien: FXII en FXI zijn mogelijk niet essentieel voor de start van het stollingsproces, maar zijn noodzakelijk voor de voortzetting hiervan.<sup>5-7</sup> Enkele klinische studies suggereren een rol voor de intrinsieke stollingseiwitten in het ontstaan van cardiovasculaire ziekten, terwijl sommige studies dit beeld niet kunnen bevestigen.<sup>8-13</sup> Naast de activatie van de stollingscascade hebben deze eiwitten ook nog een rol bij andere biologische processen relevant voor het ontstaan van vaatziekten, zoals arteriosclerose, plaatjesactivatie, fibrinolyse, vasoconstrictie en bloeddrukregulatie.<sup>2,14,15</sup>

### Orale anticonceptiva

Het is bekend dat orale anticonceptiva een verhoogd risico op vaatziekten geven, waaronder veneuze trombose en hart- en herseninfarct.<sup>16,17</sup> Hoewel de absolute risico's voor de doelgroep van dit medicament bijzonder laag zijn, is het gezien de consequenties van deze bijwerking noodzakelijk om de risico's van de pil te beperken. Daarom is er medio jaren 90 een nieuwe generatie pillen geïntroduceerd, de zogenoemde derde generatiepil. Door een andere samenstelling is er een gunstig effect op het lipidenbeeld waardoor de kans op cardiovasculaire ziekten verminderd zou zijn.<sup>18</sup>

Om deze claim te onderzoeken is de Risk of Arterial Thrombosis in relation to Oral contraceptives

Tabel 1. Kenmerken van de RATIO-deelnemers.

	Hartinfarct N=205	Herseninfarct N=175	Controlegroep N=638
gemiddelde leeftijd	43	39	39
caucasische etniciteit	195 (95%)	167 (97%)	602 (94%)
voorgeschiedenis van *			
hypertensie	53 (26%)	50 (29%)	40 (6%)
diabetes mellitus	10 (5%)	7 (4%)	10 (2%)
hypercholesterolemie	21 (10%)	14 (8%)	19 (3%)
pilgebruik *	81 (40%)	92 (53%)	213 (33%)
roken*	169 (82%)	101 (58%)	270 (42%)
FXIIa-C1-INH, mediaan (Q1-Q3)#	0,23 (0,13-0,33)	0,28 (0,15-0,45)	0,24 (0,12-0,33)
FXIa-C1-INH, mediaan (Q1-Q3)#	0,23 (0,14-0,60)	0,37 (0,18-0,76)	0,23 (0,15-0,52)
FXIa-AT-INH, mediaan (Q1-Q3)#	0,24 (0,20-0,29)	0,29 (0,22-0,42)	0,25 (0,21-0,31)
KAL-C1-INH, mediaan (Q1-Q3)#	0,05 (0,03-0,13)	0,11 (0,03-0,27)	0,04 (0,03-0,12)

\* voorgeschiedenis zoals bekend in het jaar voor het infarct-/indexjaar,  
# waarden zijn uitgedrukt als percentage van compleet geactiveerd gepoold normaal plasma.

RATIO=Risk of Arterial Thrombosis in relation to Oral contraceptives, AT-INH=alpha 1-antitrypsineremmer, C1-INH=C1-esteraseremmer, FXII=stollingsfactor XII, FXI=stollingsfactor XI, KAL=kallikreïne, Q1-Q3=waarden van eerste en derde kwartiel.

(RATIO)-studie opgezet. Deze studie heeft uitge-  
wezen dat het risico op herseninfarct en perifeer  
vaatliden bij gebruik van derdegeneratie orale anti-  
conceptiva vergeleken met tweedegeneratie orale  
anticonceptiva even groot is. Het risico op een hart-  
infarct leek enigszins lager bij de derdegeneratiepil,  
maar de omvang van het onderzoek bleek onvol-  
doende om hier sterke conclusies aan te verbinden.<sup>19-21</sup>  
De RATIO-studie is later gebruikt om onderzoek  
te doen naar andere risicofactoren. Daarbij richt  
een belangrijke component in dit onderzoek zich op  
eventuele synergie tussen nieuwe risicofactoren en  
pilgebruik.

Kortom, er is dus beperkt bewijs dat de intrinsieke  
stollingseiwitten betrokken zijn bij het ontstaan van  
vaatziekten. Bovendien is er een mogelijke interactie  
met pilgebruik: oestrogenen verhogen de FXII-trans-  
criptie waardoor een eventueel effect versterkt kan  
worden. Verder is FXI-activatie door trombine afhan-  
kelijk van stollingsfactor V, een cofactor waarvan  
de werking sterk afhankelijk is van pilgebruik.<sup>22-24</sup>  
Derhalve is dit onderzoek gericht op de rol van

intrinsieke stollingseiwittenactivatie bij het ontstaan  
van hart- en herseninfarct en de rol die pilgebruik  
daarbij speelt.

## Methoden

De details van de RATIO-studie zijn eerder gepu-  
bliceerd.<sup>19-21,25</sup> Vrouwen van 18-50 jaar met een hart-  
of herseninfarct kwamen in aanmerking voor deze  
studie. De controlegroep bestaat uit vrouwen vrij  
van vaatziekten, benaderd via 'random digit dialing'.  
De controlegroep is zo gekozen dat de verdeling van  
leeftijd, woonregio en indexjaar (zie hierna) gelijk  
waren voor patiënten en controles. Alle deelnemers  
werd gevraagd om een vragenlijst in te vullen met  
vragen die betrekking hadden op mogelijke risico-  
factoren waaronder familieanamnese, levensstijl, aan-  
wezigheid van chronische aandoeningen en pilgebruik.  
Aan de patiënten werd gevraagd de antwoorden te  
baseren op het jaar voorafgaande aan hun ziekte; bij  
de controlegroep werd een overeenkomstige tijds-  
periode (indexjaar) uitgevraagd. Uiteindelijk werd er  
bloed verzameld van 205 hartinfarctpatiënten, 175

**Tabel 2. Hoge activatie van intrinsieke stollingseiwitten en hun effect op hart- en herseninfarctrisico bij jonge vrouwen.**

	≤90 <sup>e</sup> percentiel	>90 <sup>e</sup> percentiel	OR <sub>1</sub> (95% BI)	OR <sub>2</sub> (95% BI)
<b>FXIIa-C1-INH</b>				
• controlegroep	568 (90%)	63 (10%)	1 [ref]	1 [ref]
• hartinfarct	182 (90%)	21 (10%)	0,82 (0,46-1,47)	0,74 (0,38-1,46)
• herseninfarct	130 (75%)	39 (23%)	2,10 (1,27-3,48)	1,87 (1,07-3,26)
<b>FXIa-C1-INH</b>				
• controlegroep	568 (90%)	63 (10%)	1 [ref]	1 [ref]
• hartinfarct	184 (91%)	19 (9%)	0,96 (0,54-1,71)	1,13 (0,60-2,15)
• herseninfarct	133 (79%)	35 (21%)	2,77 (1,63-4,73)	2,92 (1,63-5,22)
<b>FXIa-AT-INH</b>				
• controlegroep	568 (90%)	63 (10%)	1 [ref]	1 [ref]
• hartinfarct	185 (91%)	18 (9%)	0,94 (0,53-1,68)	0,94 (0,49-1,82)
• herseninfarct	134 (80%)	34 (20%)	2,33 (1,37-3,96)	2,18 (1,22-3,87)
<b>KAL-C1-INH</b>				
• controlegroep	570 (90%)	63 (10%)	1 [ref]	1 [ref]
• hartinfarct	174 (85%)	30 (15%)	1,50 (0,91-2,47)	2,12 (1,18-3,81)
• herseninfarct	123 (72%)	47 (28%)	4,34 (2,62-7,18)	5,14 (2,93-9,00)

Odds ratio's onder OR<sub>1</sub> zijn gecorrigeerd voor overeenkomstige factoren leeftijd, woonregio en index jaar.

Odds ratio's onder OR<sub>2</sub> zijn bovendien gecorrigeerd voor de mogelijke versturende variabelen diabetes mellitus, hypertensie, hypercholesterolemie en rookgedrag.

OR=odds ratio, BI=betrouwbaarheidsinterval, ref=referentiegroep, AT-INH=alpha 1-antitrypsin inhibitor, C1-INH=C1-esterase inhibitor, FXII=stollingsfactor XII, FXI=stollingsfactor XI, KAL=kallikreïne.

herseninfarctpatiënten en 638 gezonde vrouwen die fungeerden als controlegroep. In dit bloed zijn zogenoemde remmercomplexen gemeten. Omdat deze eiwitten na activatie direct een binding aangaan met een remmer, die in overmaat aanwezig is, kunnen deze complexen gebruikt worden als mate van activatie van de intrinsieke stollingseiwitten.<sup>26-28</sup> Deze remmercomplexen zijn gemeten met sandwich enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA)-analyse, met behulp van monoklonale antilichamen gericht tegen het geactiveerde stollingseiwit en de remmer. De hoeveelheid remmercomplexen is uitgedrukt als percentage van volledig geactiveerd gepoold plasma afkomstig van gezonde proefpersonen.

De associatie tussen hoge stollingsactivatie (≥90<sup>e</sup> percentiel van controlegroep) en ziekte werden geschat door odds ratio's (OR) en bijbehorende 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI) uit te rekenen met behulp van logistische regressiemodellen, gecorrigeerd voor de overeenkomstige factoren en mogelijke versturende

variabelen. Deze OR's zijn vanwege de gebruikte controlegroep te interpreteren als maten van relatieve risico's.

## Resultaten

Tabel 1 laat zien dat, zoals verwacht, de patiënten meer klassieke risicofactoren (zoals roken, hypercholesterolemie, diabetes mellitus en hypertensie) hadden dan de controlegroep.

Tabel 2 geeft het effect van verhoogde waardes van intrinsieke stollingsactivatie op hart- en herseninfarctrisico's. Het risico op het krijgen van een hartinfarct was niet verhoogd bij mensen met verhoogde FXIIa-C1-INH (10% van de gevallen was blootgesteld, OR 0,82; 95% BI 0,46-1,47), FXIa-C1-INH (9% blootgesteld, OR 0,96; 95% BI 0,54-1,71) en FXIa-AT-INH (9% blootgesteld, OR 0,94; 95% BI 0,53-1,68). Dit risico is licht verhoogd bij verhoogd KAL-C1-INH (15%, OR 1,50; 95% BI 0,91-2,47).

Het risico op herseninfarct is daarentegen wel verhoogd: FXIIa-C1-INH was verhoogd bij 23% van de herseninfarctpatiënten, hetgeen correspondeert met een OR 2,10; 95% BI 1,27-3,48. Verhoogde niveaus van FXIa-C1-INH en FXIa-AT-INH waren ook vaker aanwezig in herseninfarct patiënten (FXIa-C1-INH: 21%, OR 2,77; 95% BI 1,63-4,73 en FXIa-AT-INH: 20%, OR 2,33; 95% BI 1,37-3,96). Hoog KAL-C1-INH was geassocieerd met een vier keer verhoogd risico (28%, OR 4,34; 95% BI 2,62-7,18). Correctie voor mogelijke versturende variabelen (zoals hypertensie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie en rookgedrag) gaf geen verandering in dit patroon, zoals te zien is in *Tabel 2*.

Het gebruik van orale anticonceptiva, ongeacht de 'generatie', verdubbelt het risico op hartinfarct, terwijl het risico op herseninfarct ongeveer drie maal werd verhoogd (hartinfarct: OR 2,3; 95% BI 1,6-3,4 en herseninfarct: OR 2,8; 95% BI 1,8-4,2).

In *Tabel 3* valt te zien dat een combinatie van hoge intrinsieke stollingsactivatie en het gebruik van de pil gezamenlijk veel hogere herseninfarctrisico's geeft dan men mag verwachten op basis van de twee individuele effecten. Dit is niet het geval voor het risico op een hartinfarct; alleen KAL-C1-INH laat een dergelijke synergie zien. Vrouwen met een combinatie van hoge niveaus van KAL-C1-INH en orale anticonceptivagebruik hadden een zeven maal verhoogd risico vergeleken met vrouwen die niet waren blootgesteld aan deze twee risicofactoren. Ter vergelijking: het risico op een herseninfarct is 23 maal verhoogd ten opzichte van vrouwen zonder een van deze risicofactoren.

## Discussie

Deze studie laat zien dat verhoogde niveaus van intrinsieke stollingsactivatie het risico op een herseninfarct bij jonge vrouwen sterk verhogen terwijl dit niet zo is voor het risico op een hartinfarct. Het gebruik van orale anticonceptiva verhoogt het risico op hart- en herseninfarct ongeveer twee tot drie keer. De combinatie van verhoogde intrinsieke stollingsactivatie en pilgebruik geeft een herseninfarctrisico dat hoger is dan verwacht mag worden op basis van de afzonderlijke effecten.

Deze resultaten roepen direct de vraag op of vrouwen die willen starten met de pil wellicht gescreend moe-

ten worden. Hiertoe kunnen we misschien het beste kijken naar het meest extreme scenario: het hoogste herseninfarctrisico in dit onderzoek werd gevonden bij vrouwen die waren blootgesteld aan de combinatie van verhoogde KAL-C1-INH-complexen en de pil: dit risico was 23 maal verhoogd vergeleken met vrouwen die niet aan deze twee risicofactoren waren blootgesteld. Om dit, behoorlijk hoge, relatieve risico in context te plaatsen moet het absolute risico van herseninfarcten in acht worden genomen. In Nederland is dit bij vrouwen jonger dan 45 jaar bijzonder laag: 8,5 per 100.000 persoonsjaren.<sup>29</sup> Dit betekent concreet dat binnen een dergelijk screeningsprogramma per jaar meer dan 1.500 vrouwen met hoge KAL-C1-INH-niveaus de pil niet mogen slikken om één herseninfarct te voorkomen. Omdat 'verhoogde activatie' echter is gedefinieerd als de hoogste 10% van de algemene bevolking in deze leeftijdscategorie, zal uiteindelijk een tienvoud hiervan gescreend moeten worden. Deze berekeningen maken duidelijk dat een screeningsprogramma waarbij ongeveer 15.000 vrouwen gescreend moeten worden om 1 geval van herseninfarct te voorkomen zeer waarschijnlijk niet kosteneffectief is. Het getal 15.000 is waarschijnlijk nog een conservatieve schatting omdat de positieve effecten van orale contraceptiva (bijvoorbeeld het tegengaan van ongewenste zwangerschappen, zwangerschapmorbiditeit, ovarium- en endometriumkanker) buiten beschouwing zijn gelaten. Deze getallen zullen anders zijn als een dergelijk screeningsprogramma wordt ingezet voor secundaire preventie van herseninfarct. Een dergelijk programma is echter overbodig daar het wenselijk is om alle mogelijke oorzaken, waaronder pilgebruik, van het eerste infarct zoveel mogelijk weg te nemen. Het is dus raadzaam om in overleg met de patiënt het gebruik van orale anticonceptiva te stoppen en andere manieren van anticonceptie te overwegen; een overweging waarin bepalingen van bloedwaarden of het vaststellen van een al dan niet aanwezige genetische aanleg geen rol spelen.

Bij het interpreteren van dit onderzoek moeten enkele zaken in acht worden genomen: bij de patiëntcontroleopzet worden onderzoeksgegevens per definitie verzameld na het optreden van de ziekte. Dit kan mogelijk leiden tot een omgekeerd oorzakelijk verband; een situatie waarbij een gevolg van de ziekte geïnterpreteerd wordt als de oorzaak ervan. Voor bloedwaarden is dit een reëel probleem, omdat tij-

Tabel 3. Hoge activatie van intrinsieke stollingseiwitten, pilgebruik en hun gezamenlijk effect op hart- en herseninfarctrisico bij jonge vrouwen.

	Hoge activatie (>90° percentiel)	pil-gebruik	# onttolles	Hartinfarct		Herseninfarct			
				#	OR <sub>1</sub> (95% BI)	OR <sub>2</sub> (95% BI)	#	OR <sub>1</sub> (95% BI)	OR <sub>2</sub> (95% BI)
<b>FXIa-C1-INH</b>	-	-	376	107	1 [ref]	1 [ref]	62	1 [ref]	1 [ref]
	-	+	192	75	2,4 (1,6-3,5)	2,0 (1,3-3,2)	68	2,8 (1,8-4,5)	2,7 (1,6-4,5)
	+	-	47	16	0,9 (0,4-1,7)	0,8 (0,4-1,7)	18	1,8 (0,9-3,6)	1,6 (0,7-3,3)
	+	+	16	5	2,4 (0,7-7,7)	1,8 (0,5-7,2)	21	8,7 (3,7-21)	8,1 (3,1-21)
	-	-	382	111	1 [ref]	1 [ref]	60	1 [ref]	1 [ref]
<b>FXIa-C1-INH</b>	-	+	186	73	2,5 (1,7-3,7)	2,2 (1,4-3,5)	73	3,2 (2,0-5,1)	3,4 (2,0-5,7)
	+	-	40	12	1,1 (0,5-2,3)	1,5 (0,7-3,2)	20	3,8 (1,9-7,7)	4,7 (2,1-10)
	+	+	23	7	1,8 (0,7-4,7)	1,5 (0,5-4,4)	15	6,1 (2,5-14)	5,5 (2,2-14)
	-	-	383	112	1 [ref]	1 [ref]	65	1 [ref]	1 [ref]
	-	+	185	73	2,5 (1,6-3,7)	2,2 (1,4-3,5)	69	3,1 (1,9-4,9)	3,1 (1,9-5,3)
<b>FXIa-AT-INH</b>	+	-	39	11	1,0 (0,5-2,2)	1,2 (0,5-2,8)	15	3,2 (1,5-6,6)	3,3 (1,4-7,3)
	+	+	24	7	1,9 (0,7-4,8)	1,3 (0,4-3,8)	19	4,8 (2,1-11)	4,1 (1,7-9,8)
	-	-	377	106	1 [ref]	1 [ref]	62	1 [ref]	1 [ref]
	-	+	193	68	2,2 (1,5-3,3)	1,9 (1,2-3,0)	61	2,7 (1,7-4,4)	2,6 (1,5-4,5)
	+	-	46	17	1,2 (0,6-2,2)	1,6 (0,8-3,4)	19	3,7 (1,9-7,4)	4,2 (1,9-9,0)
<b>KAL-C1-INH</b>	+	+	17	13	6,1 (2,5-15)	6,8 (2,5-18)	28	17 (7,4-41)	23 (9,2-59)

Odds ratio's voor hart- en herseninfarct bij vrouwen met alleen pilgebruik (-/+), alleen hoge intrinsieke stollingsactivatie (+/-) of beide risicofactoren (+/+) met de +/- categorie als referentie.

Odds ratio's onder OR1 zijn gecorrigeerd voor overeenkomstige factoren leeftijd, woonregio en indexjaar.

Odds ratio's onder OR2 zijn bovendien gecorrigeerd voor de mogelijke versturende variabelen diabetes mellitus, hypertensie, hypercholesterolemie en rookgedrag.

OR=odds ratio, ref=referentiegroep, # =aantal cases/controles AT-INH=alpha 1-antitrypsineremmer, C1-INH=C1-esteraseremmer, FXI=stollingsfactor XI, FXI=stollingsfactor XI, KAL=kallikreine.

## Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** Orale anticonceptiva verhogen de kans op arteriële vaatziekten; ook de zogenoemde derdegeneratiepillen leiden tot een twee tot drie maal verhoogd risico op het krijgen van een herseninfarct.
- 2.** De intrinsieke stollingseiwitten hebben geen grote rol bij de hemostase, maar spelen wel een rol bij de pathofysiologie van stollingsziekten; activatie van deze eiwitten verhoogt het herseninfarctrisico.
- 3.** De combinatie van pilgebruik en activatie van het intrinsieke stollingssysteem geeft een extra verhoogd risico op een eerste herseninfarct; het is echter niet nuttig om te screenen op deze risicofactoren in de dagelijkse klinische praktijk.

dens de acute fase van een ziekte verschillende eiwitten sterk verhoogd of verlaagd zijn als directe reactie op het ontstaan van de ziekte. Omdat in de RATIO-studie bloed verzameld is na de acute fase kan deze bias uitgesloten worden. Desalniettemin blijft een verwarring van oorzaak en gevolg nog steeds mogelijk binnen onze studie, bijvoorbeeld wanneer een infarct in de hersenen een permanente verandering in intrinsieke stollingsactivatie bewerkstelligt. Om deze mogelijkheid uit te sluiten is een prospectief cohortonderzoek nodig. Daarnaast impliceert de gebruikte onderzoekopzet dat onze resultaten alleen van toepassing zijn op niet fatale vormen van de onderzochte ziekten. Een voordeel van de gekozen studieopzet is de efficiëntie: gezien de lage incidentie van hart- en vaatziekten onder jonge vrouwen is een cohortonderzoek binnen deze groep niet mogelijk. Derhalve is de waarde van dit onderzoek, ook vanwege de niet geringe omvang, groot. Desalniettemin blijft de nauwkeurigheid van deze studie enigszins beperkt en kunnen bijvoorbeeld kleine effecten niet goed onderscheiden worden.

## Conclusie

Bij jonge vrouwen leidt verhoogde activatie van het intrinsieke stollingssysteem tot een verhoogde kans op het ontwikkelen van een herseninfarct, maar niet van een hartinfarct. De combinatie van een dergelijk actief intrinsiek stollingssysteem en het gebruik van orale anticonceptiva geeft een extra verhoogd risico. Op absolute schaal blijft het risico echter beperkt waardoor het niet wenselijk is om te screenen op deze risicofactoren in de dagelijkse klinische praktijk.

## Referenties

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(4):e18–e209.
2. Kaplan A, Silverberg M. The coagulation-kinin pathway of human plasma. *Blood*. 1987;70(1):15.
3. Bouma BN, Meijers JC. Role of blood coagulation factor XI in downregulation of fibrinolysis. *Current opinion in hematology* 2000;7(5):266–72.
4. Maas C, Oschatz C, Renné T. The plasma contact system 2.0. *Sem Thromb Hemost* 2011;37(4):375–81.
5. Müller F, Gailani D, Renné T. Factor XI and XII as antithrombotic targets. *Curr Opin Hematol* 2011;18(5):349–55.
6. Renné T, Pozgajová M, Grüner S, et al. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *J Exp Med* 2005;202(2):271.
7. Gailani D, Renné T. Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(12):2507–13.
8. Endler G, Marsik C, Jilma B, et al. Evidence of a U-shaped association between factor XII activity and overall survival. *J Thromb Haemost* 2007;5(6):1143–8.
9. Merlo C, Willemin WA, Redondo M, et al. Elevated levels of plasma prekallikrein, high molecular weight kininogen and factor XI in coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002;161(2):261–7.
10. Hoem NO, Johannesen S, Hauge G, et al. Contact activation factors in plasma from women using oral contraceptives-increased levels of factor XII, kinin-free high molecular weight kininogen and acetone-activated kallikrein. *Thromb Res* 1991;64(4):427–34.
11. Govers-Riemslog JW, Smid M, Cooper JA, et al. The plasma kallikrein-kinin system and risk of cardiovascular disease in men. *J Thromb Haemost* 2007;5(9):1896–903.
12. Salomon O, Steinberg DM, Koren-Morag N, et al. Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. *Blood* 2008;111(8):4113–7.
13. Salomon O, Steinberg DM, Dardik R, et al. Inherited factor XI deficiency confers no protection against acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost*



2003;1(4):658-61.

14. Joseph K, Kaplan AP. Formation of bradykinin: a major contributor to the innate inflammatory response. *Adv Immunol* 2005;86:159-208.

15. Borissoff JI, Heeneman S, Kiliç E, et al. Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state. *Circulation* 2010;122(8):821-30.

16. Farley TM, Meirik O, Collins J. Cardiovascular disease and combined oral contraceptives: reviewing the evidence and balancing the risks. *Human reproduction update* 1999;5(6):721-35.

17. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323(7305):131-4.

18. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Effect of second and third generation oral contraceptives on lipid metabolism in the absence or presence of the factor V Leiden mutation. *Journal of Int Medicine*. 2001;250(5):441-8.

19. Tanis BC, Van den Bosch MA, Kemmeren JM, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *New Eng J Med*. 2001;345(25):1787-93.

20. Kemmeren JM, Tanis BC, Van den Bosch MA et al. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) Study: Oral Contraceptives and the Risk of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2002;33(5):1202-8.

21. Van den Bosch MA, Kemmeren JM, Tanis BC, et al. The RATIO study: oral contraceptives and the risk of peripheral arterial disease in young women. *J Thromb Haemost*. 2003;1(3):439-44.

22. Maas C, Meijers JC, Marquart JA, et al. Activated factor V is a cofactor for the activation of factor XI by thrombin in plasma. *Proc Natl Acad Sci*

2010;107(20):9083-7.

23. Cleuren AC, Van der Linden IK, De Visser YP, et al. Ethinylestradiol rapidly alters transcript levels of murine coagulation genes via estrogen receptor alpha. *J Thromb Haemost* 2010;8(8):1838-46.

24. Farsetti A, Misiti S, Citarella F, et al. Molecular basis of estrogen regulation of Hageman factor XII gene expression. *Endocrinology* 1995;136(11):5076.

25. Siegerink B, Govers-Riemslog JW, Rosendaal FR, et al. Intrinsic coagulation activation and the risk of arterial thrombosis in young women: results from the Risk of Arterial Thrombosis in relation to Oral contraceptives (RATIO) case-control study. *Circulation* 2010;122(18):1854-61.

26. Schapira M, Scott CF, Colman RW. Contribution of plasma protease inhibitors to the inactivation of kallikrein in plasma. *J Clin Invest* 1982;69(2):462-8.

27. Agostini AD, Lijnen H, Pixley R. Inactivation of factor XII active fragment in normal plasma. Predominant role of C-1-inhibitor. *Journal of Clinical Investigation* 1984;73:1542-9.

28. Willemin WA, Minnema M, Meijers JC, et al. Inactivation of factor XIa in human plasma assessed by measuring factor XIa-protease inhibitor complexes: major role for C1-inhibitor. *Blood* 1995;85(6):1517-26.

29. The Dutch Heart Foundation. Cardiovascular disease in the Netherlands. Chapter 3: Incidence of ischaemic stroke. 2006.

30. Rosendaal FR. Oral contraceptives and screening for factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1996;75(3):524-5.

**TGE**

Tijdschrift  
voor  
Gezondheidszorg  
& Ethiek

## PAUL SPORKEN PRIJS

*Schrijf jij het beste essay op het gebied  
van gezondheidszorg en ethiek?*

*Het Tijdschrift voor Gezondheidszorg en Ethiek schrijft voor de zevende maal de Paul Sporken Prijs uit. Schrijf jij het beste essay op het gebied van gezondheidszorg en ethiek? De prijsvraag is bedoeld voor pas afgestudeerden die hun opleiding hebben voltooid of op het punt staan dit te doen. De studie moet betrekking hebben op een relevante discipline zoals geneeskunde, gezondheidswetenschappen, biomedische wetenschappen, psychologie, filosofie en theologie. De Paul Sporkenprijs geeft deze aankomende wetenschappers de kans hun master-thesis of afstudeeronderzoek te presenteren als een artikel. De inzendingen voor de Paul Sporkenprijs worden aan de hand van een aantal criteria beoordeeld door een jury. Het winnende essay wordt beloond met € 1.000,- en in het TGE gepubliceerd.*

*De deadline is 1 maart 2013. Het essay moet voldoen aan de auteursrichtlijnen van het TGE. Kijk voor meer informatie over de prijs, de auteursrichtlijnen en de voorwaarden op de website of neem contact op met drs Valesca Hulsman, eindredacteur TGE: [v.hulsman@iq.umcn.nl](mailto:v.hulsman@iq.umcn.nl), tel. 024-3615305. [website:www.vangorcum.nl/tge](http://www.vangorcum.nl/tge).*