

University of Groningen

Infections, inflammation and venous thrombosis; an epidemiological perspective

Tichelaar, Ynse Ieuwe Gerardus Vladimír

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2012

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Tichelaar, Y. I. G. V. (2012). *Infections, inflammation and venous thrombosis; an epidemiological perspective*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, 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), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Ontsteking, infecties en stolling hebben een aantal pathofysiologische processen en stoffen, welke deze processen kenmerken, 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 **hoofdstuk 2** werd een systematisch overzicht gegeven van onderzoeken 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. Longontsteking, urineweginfecties en het HIV-virus vergroten de kans op een veneuze trombose ongeveer twee keer. Dat lijkt ook te gelden voor infecties niet nader omschreven, waaronder normale, banale (veel voorkomende en relatief onschuldige) virusinfecties. Het risico op veneuze trombose is mogelijk nog groter wanneer mensen hierbij erger ziek zijn. Patiënten met een systeemziekte, zoals ANCA-associated vasculitis, een ziekte waarbij de bloedvaten chronisch ontstoken zijn, en mensen met een chronische darmziekte (colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn), hebben ook een twee tot vier keer verhoogde kans op veneuze trombose. Wanneer deze ziekten erg actief zijn of de patient is ziek, dan is het risico op veneuze trombose zelfs acht keer zo hoog.

Wij hebben de BEAST studie uitgevoerd, om te onderzoeken of er een relatie bestaat tussen milde symptomen van ontsteking of infectie, door patiënten zelf gerapporteerd, en waarschijnlijk van virale oorsprong, én veneuze trombose. Het gaat dan om de symptomen zoals verkoudheid, een luchtweginfectie, griepelig of “niet lekker” gevoel, diarree of koorts. In deze case-control studie vonden wij dat patiënten met dergelijke symptomen een 2.5 keer zo hoge kans hebben op veneuze trombose, vergeleken met de mensen die deze symptomen niet hebben ervaren. Deze relatie lijkt te gelden voor alle symptomen van ontsteking en infectie die men vier weken vóór de klachten van het been heeft gehad. Ook vonden we, zoals beschreven in **hoofdstuk 3**, dat één van de waarden van ontsteking in het bloed, het zogenaamde CRP, ook gerelateerd was aan veneuze trombose. Het risico op veneuze trombose was het hoogst wanneer mensen een hoge ontstekingwaarde in het bloed hadden en ook nog symptomen van infectie of ontsteking gehad hadden in de afgelopen vier weken.

In **hoofdstuk 4** hebben we gekeken of we deze symptomen van ontsteking en infectie, zoals hierboven beschreven, nader kunnen duiden of herleiden tot een bepaalde bacterie of virus infectie. Het *cytomegalovirus* zou hierbij misschien een rol kunnen spelen. In de BEAST studie waren 5 vrouwen met veneuze trombose en een actieve *cytomegalovirus* infectie. Daarnaast hadden ze ook nog een andere milde risicofactor, zoals bijvoorbeeld de anticonceptie pil. In de groep mensen zonder trombose, kwamen geen actieve *cytomegalovirus* infecties voor.

Een andere infectie, die veel voorkomt en gerelateerd is aan stolling, is het HIV-virus. In **hoofdstuk 5** beschrijven we een aantal studies waarin men laat zien dat HIV en de behandeling daartegen, beide gerelateerd zijn aan een verhoogd risico op veneuze en arteriele trombose. Dit kan zelfs wel vier tot zes keer zo hoog zijn. Dit is echter geen reden om te stoppen met de anti-HIV medicatie, omdat de sterfte van deze groep patiënten toch forst is terug gedrongen in de laatste 15 jaar. Dokters moeten dit verhoogde risico wel meenemen in hun risicoinschatting van individuele patiënten.

In een andere groep patiënten, namelijk patiënten met een actieve HIV-infectie, hebben we gekeken naar de stollingsfactoren in het bloed, en de invloed van een extra infectie, namelijk een *cytomegalovirus* infectie, hierop. Mensen met HIV hebben er vaak ook andere infecties bij. In **hoofdstuk 6** laten wij zien dat niet alleen HIV zelf, maar ook de extra infectie met het *cytomegalovirus* de stollingsfactoren activeert en hiermee de neiging tot stollen van het bloed vergroot.

Een verhoogde suiker (glucose) waarde in het bloed, wordt vaak gezien bij mensen die erg ziek zijn, of veel pijn hebben. Er zijn aanwijzingen dat dit ook kan samenhangen met de stolling. In **hoofdstuk 7** laten wij zien dat zo'n verhoogde glucose waarde ook bij mensen met een trombosebeen voorkomt, maar dat het niet alleen met de trombose lijkt samen te hangen, maar inderdaad ook met het feit dat iemand pijn en stress heeft of dat de trombose (lokaal) ontsteking veroorzaakt (dat noemen we de acute fase reactie).

Ook laten we in **hoofdstuk 8** zien, weer door middel van de BEAST studie, dat mensen met een trombose een stollingsafwijking kunnen hebben, namelijk een proteïne S type III tekort. Of dit dan een erfelijke variant is of niet, konden we niet

met deze studie aantonen. Wel vonden we dat de stress, pijn en algehele ontsteking (de acute fase reactie) die een patiënt met trombose kan ervaren, invloed heeft op deze proteïne S waarde. Ook vonden wij dat het veronderstelde mechanisme wat hieraan ten grondslag zou liggen, niet klopt. De hypothese was dat een ander eiwit, genaamd C4BP, dit proteïne S méér zou gaan binden wanneer een patiënt net een trombose heeft gekregen en daarbij pijn, stress of ontsteking ervaart. Dat dit dus niet op deze manier gebeurt, was al eerder maar op een andere manier aangetoond.

Een andere stollingsafwijking is het verhoogd factor VIII (acht). Er is in de literatuur veel discussie of dit een erfelijke of een meer tijdelijke risicofactor is voor het ontwikkelen van een trombosebeen of longembolie. In het verleden zijn er een aantal studies uitgevoerd, die aantoonde dat het factor VIII toch voornamelijk een stabiele, mogelijk erfelijke, factor is, die niet beïnvloed wordt door bijvoorbeeld ontsteking, stress of pijn. In **hoofdstuk 9** laten wij zien dat het factor VIII toch een beetje beïnvloed wordt door (lokale) ontsteking, pijn of stress (de acute fase reactie). Maar, het grootste deel van de patiënten die een verhoogd factor VIII in hun bloed hadden bij aanvang van de klachten van de trombose, hield dat ook na afloop van de behandeling van de trombose, hoewel de waarden wel iets gedaald waren. Dit kwam waarschijnlijk doordat de acute fase reactie voorbij was (dus geen stress, pijn en [lokale] ontsteking meer). Het lijkt dus mogelijk om mensen een verhoogde kans op nog een trombose (een recidief trombose) in een vroege fase te identificeren, dus wanneer zij zich presenteren met klachten van hun eerste trombose. Of deze patiënten extra lang behandeld moeten worden is nog niet helemaal duidelijk.

Tenslotte, in **hoofdstuk 10**, laten wij zien dat een nieuw antistollingsmiddel, genaamd Rivaroxaban of Xarelto, het meten van het factor VIII gehalte kan verstoren. Dit geldt voor meerdere soorten factor VIII testen, en er zijn (nog) geen goede methoden om de invloed van Rivaroxaban te verminderen of te blokkeren. Dokters die factor VIII willen meten, zoals bij patiënten genoemd in hoofdstuk 9, moeten daar dus rekening mee houden en patiënten vragen of zij dit middel gebruiken. Als dit vergeten wordt, kan het factor VIII gehalte lager lijken is dan het in werkelijkheid is.

