

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/19768> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Langevelde, Kirsten van

Title: Are pulmonary embolism and deep-vein thrombosis always one disease?

Date: 2012-09-11

SAMENVATTING

Veneuze trombose is een veel voorkomende aandoening, die zich kan presenteren als een trombose van het been of als een longembolie. Het klassieke idee is dat een longembolie altijd ontstaat vanuit een trombose in een perifere ader: het stolsel begint in het been en vervolgens breekt er een gedeelte af dat met de bloedstroom in de longen belandt. Daar zijn de arteriën fijnmazig, zodat de stolsels niet verder kunnen. Hierdoor wordt een deel van de longen niet meer van bloed voorzien en ervaart de patiënt pijn op de borst en benauwdheid, die zich acuut kunnen presenteren.

Het voornaamste doel van dit proefschrift was na te gaan in hoeverre een longembolie gerelateerd is aan een diep veneuze trombose. Spreken we altijd van één ziekte -in de zin dat er bij een longembolie altijd een diep veneuze trombose bestaat, en beide dezelfde risicofactoren kennen- of zijn er toch verschillen te vinden in de risicofactoren en de anatomische uitbreiding van de bloedstolsels in deze twee groepen patiënten?

In dit proefschrift werden de resultaten van drie klinische onderzoeken beschreven.

HET PEDLAR ONDERZOEK

De naam PEDLAR staat voor 'Pulmonary Embolism Development Localization And Risk factors', oftewel een onderzoek naar het ontstaan van longembolieën, de localisering van de bloedstolsels, en de risicofactoren voor het krijgen van een longembolie. Dit onderzoek was gericht op het afbeelden van diep veneuze trombose met behulp van een nieuwe MRI techniek (Direct Thrombus Imaging). We vergeleken het risicoprofiel van patiënten met een trombosebeen versus dat van patiënten met een longembolie; uit eerdere literatuur bleek namelijk al dat de ziektebeelden qua risicofactoren niet geheel gelijk zijn. Niet alle patiënten met een longembolie hebben ook een symptomatisch trombosebeen doorgemaakt. Met een total body MRI-scan keken we welke perifere venen in patiënten met een longembolie getromboseerd waren. Bij alle deelnemers werd een vragenlijst voor de evaluatie van omgevingsrisicofactoren afgenomen. Daarnaast werd DNA verzameld om te kijken naar de factor V Leiden mutatie en de protrombine mutatie in beide groepen. In dit onderzoek werden 200 deelnemers geïncludeerd, uit het Rijnland ziekenhuis te Leiderdorp en het LUMC te Leiden.

HET ONDERZOEK NAAR HET EFFECT VAN VEROUDERING OP DE VENEUZE KLEPPEN

Leeftijd is de sterkste risicofactor voor veneuze trombose die we kennen. Het is nog onbekend via welke mechanismen veroudering aangrijpt op het ontwikkelen van een trombosebeen of longembolie. Ouderen bewegen in de regel minder dan jonge mensen en hebben vaak meer comorbiditeit zoals maligniteiten, die op zichzelf al voor een trombogene status kunnen zorgen. Verder kan er sprake zijn van minder compliante spieren in de kuit om het veneuze bloed omhoog te stuwten. Daarbij komt dat de veneuze vaatwand veroudert. In de venen bevinden zich kleppen, die functioneren als

‘verkeersregelaars’ om een constante toevoer van bloed naar het hart te garanderen. Uit verschillende post mortem metingen door pathologen is gebleken dat deze kleppen in dikte toenemen met de leeftijd. Dat komt door een toename in collageen in de vaatwand en de klep zelf.

In dit onderzoek bekeken we met behulp van echo in een groep gezonde deelnemers wat er gebeurt met de dikte van de veneuze kleppen als de leeftijd toeneemt. Aan dit onderzoek deden mensen mee die nooit een trombosebeen of longembolie hadden doorgemaakt, in de leeftijd van 20 tot 80 jaar.

HET MEGA ONDERZOEK

‘MEGA’ staat voor Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis, oftewel een onderzoek naar omgevings- en genetische risicofactoren voor het ontwikkelen van veneuze trombose. Het MEGA onderzoek is een groot patiënt-controle onderzoek waarin opeenvolgende patiënten in de leeftijd van 18 tot 70 jaar zijn gevraagd mee te doen in de periode van 1999 tot 2004. De patiënten hadden een eerste episode van een trombosebeen of longembolie, en de controles waren partners van de patiënten of een controlegroep uit de algemene populatie. De patiënten werden benaderd vanuit zes verschillende trombosediensten in Nederland. In totaal werden 4956 patiënten geïnccludeerd, en 6297 controles.

Het proefschrift begint met twee overzichtsartikelen van de bestaande literatuur. **Hoofdstuk 2** beschrijft de bekende risicofactoren voor veneuze trombose, opgesplitst naar het risico op een trombosebeen of op een longembolie. We vonden enkele risicofactoren die net als factor V Leiden een hoger risico geven voor het krijgen van een trombosebeen dan een longembolie, zoals de anticonceptiepill, zwangerschap en kraambled, en obesitas. Een plausibel gemeenschappelijk mechanisme voor al deze risicofactoren berust op APC-resistentie.

In **hoofdstuk 3** worden de technieken om trombose af te beelden beschreven, met de nadruk op nieuwe MRI technieken.

Hoofdstuk 4 bevat de resultaten van een onderzoek naar de dikte van veneuze kleppen in een groep gezonde vrijwilligers tussen de 20 en 80 jaar. We vonden dat de dikte enigszins toeneemt met de leeftijd als we de relatie lineair bekijken. Bij het vergelijken van mensen boven de 50 jaar met mensen onder de 50 jaar, vonden we een vijf keer verhoogd risico op het hebben van dikkere kleppen in de oudere groep. Het zou kunnen dat het hogere tromboserisico in ouderen deels verklaard wordt door de dikkere kleppen. Een eerder onderzoek had als resultaat dat het endotheel rondom de kleppen een antitrombotisch milieu heeft, maar dat veroudering dat beschermingsmechanisme tegen trombose aantast. De klepfunctie speelt mogelijk ook een rol in het ontstaan

van trombose. We concluderen dan ook dat bij veneuze kleppen een combinatie van factoren vermoedelijk bijdraagt aan een toegenomen risico op trombose in ouderen.

De onderzoeksresultaten uit dit proefschrift leveren nieuwe kennis op over het ontstaan (de etiologie) van longembolieën. Het klassieke idee, namelijk dat een longembolie altijd ontstaat uit een diep veneuze trombose van het been, lijkt niet houdbaar te zijn. Zo heeft ons onderzoek met behulp van een nieuwe MRI techniek laten zien dat in ruim de helft van de patiënten met een longembolie geen stolsel te vinden is in de benen of in de romp (**hoofdstuk 5**). We hebben hypothesen geïntroduceerd om te kijken waar de longembolie dan wél vandaan zou kunnen zijn gekomen. Eén van deze opties is dat de longembolie in de rechter harthelft ontstaat, bijvoorbeeld bij patiënten met atriumfibrilleren. Het zou ook kunnen dat een stolsel lokaal in de longarteriën begint, bijvoorbeeld als er sprake is van ontsteking bij een ziekte als COPD of asthma.

We vonden verder dat in de patiënten met een longembolie vaak een oppervlakkige trombose of een kuitvenetrombose aanwezig was als enige bevinding op de MRI. Dat is opvallend, omdat gedacht wordt dat beide ziektebeelden een mild beloop hebben en niet zozeer leiden tot een longembolie. Daarvoor zouden proximale venen moeten dichtzitten, en venen van het diepe systeem. Dit onderzoek laat zien dat we misschien meer alert moeten zijn als we in de kliniek een oppervlakkige trombose zien of alleen een kuitvenetrombose. Wellicht kunnen we daarmee de progressie naar longembolieën voorkomen.

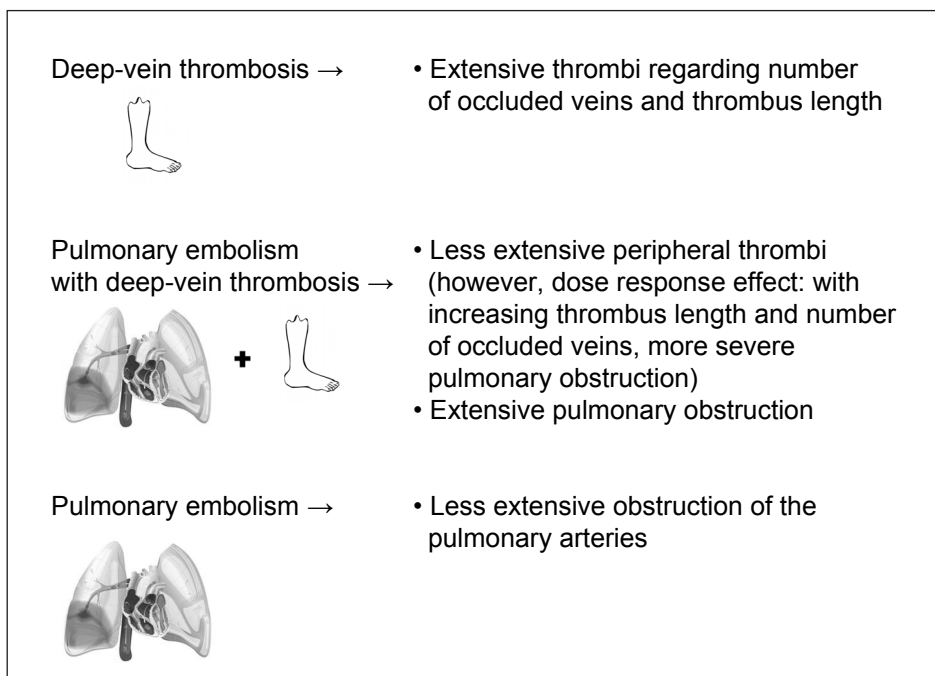
In **hoofdstuk 6** bekeken we of de uitgebreidheid van een stolsel in de benen, zoals gemeten op MRI, iets zegt over de ernst van de longembolie zoals we die meten op een CT-scan. We vonden dat patiënten met een longembolie en een trombosebeen ernstiger obstructie hadden van de longarteriën dan diegenen zonder trombosebeen. Daarnaast vonden we dat de lengte van het stolsel in de benen en het aantal venen dat dicht zat, voorspellend waren voor de mate van obstructie in de longarteriën.

Hoofdstuk 7 beschrijft de verschillen tussen patiënten met een trombosebeen alleen en patiënten met een longembolie en een trombosebeen, wat betreft de anatomische locaties van de bloedstolsels in de benen. Hiervoor werden de MRI-beelden in beide groepen patiënten naast elkaar gelegd. Zowel de lengte van de stolsels als het aantal venen dat stolsels bevatte, was hoger in de groep patiënten met een trombosebeen alleen dan in de groep met een longembolie plus trombosebeen. We vonden geen verschil wat betreft het meest proximale punt van de trombose: beide groepen hadden 9% van de trombi in de buik- of bekkenvenen. We concluderen dat onze resultaten het gangbare idee, namelijk dat patiënten met een longembolie uitgebreidere en meer proximale stolsels hebben dan patiënten met alleen een diep veneuze trombose in het been, niet bevestigen. Het lijkt eerder zo te zijn dat patiënten met een longembolie en daarbij een trombosebeen minder uitgebreide stolsels hebben, omdat die eerder al geëmboliseerd waren naar de longarteriën.

Als we de bevindingen van **hoofdstuk 6 en 7** combineren, dan lijkt het of er een 'dosis-respons relatie' te zien is: de patiënten met diep veneuze trombose hebben de meest uitgebreide stolsels, gevolgd door de patiënten met een longembolie en een trombosebeen. (zie afbeelding) Deze laatste groep heeft dan weer ernstigere obstructie van de pulmonaal arteriën dan de groep met een geïsoleerde longembolie. Dit zou een extra aanwijzing kunnen zijn dat het idee van de longembolie die lokaal (of in ieder geval niet vanuit een perifere diep veneuze trombose) ontstaat correct is.

Hoofdstuk 8 gaat verder in op de relatie tussen oppervlakkige trombose en diep veneuze trombose of longembolie: het risico op een veneuze trombose bleek vijf keer verhoogd voor mensen die eerder een tromboflebitis hadden doorgemaakt. Het was opvallend dat genetische mutaties die het risico op diep veneuze trombose verhogen, een minder sterk effect hebben op het krijgen van een oppervlakkige trombose. Dat zou verklaard kunnen worden doordat ook andere oorzaken een rol spelen bij het ontstaan van tromboflebitis, zoals overgewicht of het hebben van spataderen.

In **hoofdstuk 9** beschreven we de prestaties van de CT angiografie in het LUMC. We vonden dat de CT-scan in één op de vijf gevallen een longembolie uitwijst. Als we de patiënten met een verdenking longembolie in verschillende groepen verdeelden, was het opvallend dat de groep poliklinische patiënten een lager percentage longembolieën had dan de EHBO-patiënten of de in het ziekenhuis opgenomen patiënten. Tevens behaalde de CT angiografie een minder goed rendement in vrouwen en in mensen jonger dan 40 jaar. Gezien de risico's van ioniserende straling en het contrastmiddel waarmee een CT-scan gepaard gaat, is het van belang de prestaties van de CT angiografie zeker in de laatstgenoemde groepen te verbeteren.



Figuur 1. Schematische weergave van de resultaten van hoofdstuk 6 en 7.

TOT SLOT

Deze onderzoeksresultaten zijn van etiologische aard, ze hebben dus betrekking op het ontstaan van de ziektebeelden longembolie en diep veneuze trombose. We zouden nog meer onderzoek willen doen om onze resultaten te kunnen aanvullen: bijvoorbeeld naar de relatie tussen oppervlakkige trombose en het ontstaan van diep veneuze trombose of longembolie. Voordat we iedereen met een oppervlakkige trombose met antistollingsmedicatie zouden kunnen behandelen, moeten we weten of die behandeling effectief is en of er niet teveel nadelen (zoals bloedingen) aan verbonden zijn. Wat betreft de alternatieve origines van een longembolie zou nog uitgezocht kunnen worden in hoeveel mensen zonder trombosebeeen een stolsel in het hart aanwezig is ten tijde van de longembolie. Basaal onderzoek zou kunnen uitwijzen of er inderdaad lokaal in de longarteriën stolselvorming optreedt bij inflammatoire ziekten, zoals asthma of COPD.