



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Physical activity, immobilization and the risk of venous thrombosis

Stralen, K.J. van

Citation

Stralen, K. J. van. (2008, April 3). *Physical activity, immobilization and the risk of venous thrombosis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12666>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/12666>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Samenvatting

Veneuze trombose is een veel voorkomende ziekte. Jaarlijks krijgt ongeveer 1 op de 1000 mensen een trombosebeen of een longembolie wat neerkomt op ongeveer 16 duizend gevallen ieder jaar in Nederland. Bij een trombosebeen ontstaat er een bloedstolsel in de aderen van het been. Soms breekt (een deel van) het stolsel af welke via het hart in de longen terecht komt. De slagaderen van de longen worden hierdoor, afhankelijk van de grootte van het stolsel, geheel of gedeeltelijk afgesloten van bloed. Een longembolie is daarom ook gevaarlijk, in 1 a 2 procent van de gevallen leidt het tot de dood.

Er zijn verschillende oorzaken van veneuze trombose en ze zijn reeds in 1856 door de Duitse arts Virchow opgedeeld in drie categorieën; veranderingen in de samenstelling van het bloed, schade aan de vaatwand, en stilstand of stase van het bloed. Dit proefschrift gaat voornamelijk over de relatie tussen stase en veneuze trombose. Hiervan is al heel lang bekend dat het kan leiden tot veneuze trombose. Zo hebben vele studies al laten zien dat geïmmobiliseerd zijn in schuilkelders, vliegtuigen en ziekenhuisbedden het risico op veneuze trombose verhoogd.

Rond het jaar 1900 lagen kraamvrouwen ongeveer een maand op bed na de bevalling. Dit gebeurde om een aantal redenen maar de voornaamste reden was een grote angst voor verzakkingen (prolapses); het naar beneden zakken van de organen wanneer de vrouw te vroeg op zou staan. Door de jaren heen is het aantal dagen dat een vrouw na de bevalling op bed moet doorbrengen sterk gedaald. Wij hebben in **hoofdstuk 2** onderzoek gedaan naar de redenen voor deze afname en of zij iets te maken had met een mogelijke verlaging van het voorkomen van veneuze trombose. Veneuze trombose is namelijk een belangrijke complicatie tijdens en kort na de zwangerschap. Rond het jaar 1900 kregen ongeveer 8 op de 1000 vrouwen in het kraambed een longembolie, terwijl dit tegenwoordig vele malen lager ligt. Wij hadden dan ook de verwachting dat deze hoge prevalentie in 1900 invloed zou hebben op het beleid omtrent de tijd die vrouwen in bed moesten doorbrengen omdat Virchow immers had laten zien dat veneuze trombose werd veroorzaakt door immobilisatie. Aanvankelijk leek het daar ook op. Aan het begin van de 20^{ste} eeuw waren er verscheidene Duitse artsen die opperden dat het vroeg mobiliseren na een kraambed gunstig zou zijn voor het risico van veneuze trombose en pasten dit in hun eigen kliniek toe. Dit vond echter

geen weerklank in de rest van de wereld waardoor deze praktijk weer verdween tot aan de tweede wereld oorlog. Tijdens de oorlog in de Verenigde Staten en kort na de oorlog in (West) Europa kwam de zogenaamde “babyboom” welke zorgde voor een groot tekort aan ziekenhuisbedden. Om toch alle vrouwen de kans te geven om in het ziekenhuis te bevallen werden vrouwen steeds sneller na de bevalling naar huis gestuurd. Omdat de angst voor prolapsen ongegrond bleek werd deze praktijk na de oorlog behouden. De praktijk in Nederland was daarnaast nog iets anders doordat de vrouwen na de oorlog steeds vaker thuis gingen bevallen. Vrouwen die thuis hun kind kregen zullen naar alle waarschijnlijk vaker zelf het bed verlaten hebben waardoor het beleid iets minder strikt geweest zal zijn dan in de ziekenhuizen. Wat ons opviel, was dat er geen goed onderzoek is verricht naar de effecten van het vroege opstaan op het risico van veneuze trombose. Vaak werden de ziekere vrouwen die op bed moesten blijven liggen vergeleken met de gezondere vrouwen die uit bed mochten. Daarnaast waren er nog belangrijke andere veranderingen zoals de jongere leeftijd waarop vrouwen kinderen kregen en het gebruik van antistollingsmedicatie welke beiden het risico op veneuze trombose verlaagden. Hierdoor weten we nog steeds niet of het vroeger opstaan uit het kraambed en eerder in beweging komen verantwoordelijk waren voor de verlaging van het aantal gevallen van trombose na de bevalling.

Behalve rustig bewegen na een bevalling zouden ook bewegen en sporten het risico op veneuze trombose bij algemene bevolking kunnen verlagen. Wij hebben dit op twee manieren onderzocht; in een groot patiënt-controle onderzoek en in een groot cohort onderzoek. In **hoofdstuk 3** hebben we gekeken binnen de MEGA studie, een groot Nederlands patiënt-controle onderzoek waarin alle opeenvolgende patiënten tussen de 18 en de 70 jaar met een eerste veneuze trombose tussen 1999 en 2004 uit 6 verschillende trombosediensten in de Randstad werden geïncludeerd. We hadden tevens twee verschillende controle groepen verzameld; partners van patiënten werden gevraagd om deel te nemen alsmede een random controle groep uit de algemene populatie. In de MEGA studie hebben we laten zien dat het regelmatig deelnemen aan sporten het risico op veneuze trombose verlaagd. Deze verlaging van het risico was hetzelfde voor verschillende types, soorten en frequenties van deelname aan sport, voor mannen en vrouwen en in verschillende leeftijdsgroepen. In **hoofdstuk 4** maakten we gebruik van de Cardiovascular

Health Study. Dit is een groot Amerikaans cohort uit 1989 waarin 5201 65-plussers werden geïnccludeerd, welke werden gecomplementeerd met 687 oudere Afro-amerikanen in 1993. Van deze ouderen werden op verschillende momenten vragenlijsten met betrekking tot sport gewoontes afgenomen. Daarnaast werden alle veneuze trombozes geregistreerd tot en met 2001. In deze studie vonden we dat sporten het risico op veneuze trombose verhoogde. De verschillende resultaten tussen beide studies kunnen meerdere oorzaken hebben. In de eerste plaats is er natuurlijk het leeftijdsverschil. Verschillende andere risicofactoren voor arteriële trombose zoals hoge bloeddruk en roken hebben al laten zien dat iets een risicofactor kan zijn in een jongere populatie terwijl binnen de oudere populatie deze factor juist lijkt te beschermen. Dit verschijnsel wordt ook wel “reverse-epidemiology” genoemd. Dit zou ook het geval kunnen zijn voor sporten en veneuze trombose; het zou beschermend kunnen werken in de jongeren terwijl het juist gevaarlijk is bij ouderen. Sporten heeft namelijk een tweeledig effect, aan de ene kant heeft het een gunstig effect op de bloedstolling en aan de andere kant is er een grotere kans op blessures. In de MEGA studie vonden we een minder gunstig effect van blessure gevoelige sporten op het risico van trombose vergeleken met blessure ongevoelige sporten. Bij ouderen zouden de negatieve effecten op blessures niet kunnen opwegen tegen de positieve effecten op de bloedstolling terwijl dit bij jongeren nog wel het geval zou kunnen zijn.

Naast blessures zouden er ook nog andere negatieve effecten van sporten kunnen zijn. Verschillende patiëntbeschrijvingen hebben gesuggereerd dat intensief gebruik van de armen door bewegen zou kunnen leiden tot het zeer zeldzame armtrombose (Paget-Schrötter syndroom). De grote armvene moet namelijk de nauwe uitgang uit de borstkas delen met een spier en een slagader. Wanneer deze spier nu te groot wordt door intensief gebruik zou dit kunnen leiden tot verdrukking van de ader welke vervolgens zou resulteren in veneuze trombose. Er was echter nog nooit goed onderzoek gedaan of arm-sporten ook daadwerkelijk het risico op armtrombose verhoogde. Wij hebben dit dan ook onderzocht in **hoofdstuk 5**. Binnen een relatief grote groep van patiënten met een trombosearm hebben we gekeken of sporten die voornamelijk met de benen worden gedaan en sporten waarbij vooral de armen werden gebruikt het risico op trombose veranderden ten opzichte van het niet sporten. Wij vonden dat been-sporten het risico op veneuze trombose verlaagden ten

opzichte van het niet-sporten, terwijl arm-sporten geen invloed hadden op het risico. Wel bleek er een verschil te zijn in de locatie van de trombose; in niet-sporters was de trombose voornamelijk in de linkerarm terwijl bij armsporters de trombose voornamelijk in de rechterarm was. Dit suggereert dat er toch sprake kan zijn van een bepaalde mate van overontwikkeling van de armspieren omdat de rechterarm waarschijnlijk voor de meeste mensen de dominante arm is. De kans op een trombosearm blijft echter erg klein. Daarnaast was het risico op een trombosearm niet hoger in mensen die een armsport deden dan in mensen die helemaal niet sporten. Het is daarom niet nodig om mensen te adviseren geen armsporten meer te doen.

Van zwaar trauma is al heel lang bekend dat ze het risico op veneuze trombose sterk verhoogd. Van alle mensen die bijvoorbeeld overleden na een auto-ongeluk stierf uiteindelijk ongeveer 30 procent aan een longembolie. Daarnaast is bekend dat een gebroken bot, achillespeesruptuur en vergelijkbare vormen van blessures het risico op trombose sterk verhogen. Echter, behalve de blessure zelf, spelen bij dergelijke zware blessures ook nog andere mogelijke oorzaken van veneuze trombose een rol zoals operaties, langdurige immobilisatie door bedrust en gips. Van het risico van kleine kwetsuren waarbij deze andere factoren geen rol spelen was echter tot op heden nog weinig bekend. Wij hebben dit dan ook onderzocht in **hoofdstuk 6**. Wij vonden binnen de MEGA studie dat kwetsuren het risico op veneuze trombose drievoudig verhoogden. Dit effect bleek erg lokaal; blessures in het been verhoogden het risico vijfmaal, terwijl blessures op andere locaties zoals de armen geen enkele invloed hadden op het risico. Ook bleek het effect van blessures zeer tijdelijk, het risico was sterk verhoogd in de eerste 4 weken na de blessure, terwijl het extra risico verdwenen was na 10 weken. Wanneer mensen naast de blessure ook nog een erfelijke risicofactor hadden voor veneuze trombose, bijvoorbeeld de Factor V Leiden mutatie, bleek het risico sterk verhoogd; ten opzichte van mensen zonder blessure en zonder deze mutatie hadden deze mensen een 40 tot 50 keer verhoogd risico. Meer onderzoek is daarom wenselijk om te bepalen of deze groep mensen beschermd zou kunnen worden tegen het optreden van een trombose door bijvoorbeeld profylaxe en of deze bescherming opweegt tegen het verhoogde bloedingsrisico.

In het laatste hoofdstuk, **hoofdstuk 7**, hebben we gekeken naar de Factor V Leiden paradox. Van deze erfelijke risicofactor voor veneuze trombose is bekend dat hij het risico op het krijgen van een trombosebeen sterk verhoogd. Uit steeds meer onderzoek blijkt echter dat deze erfelijke factor het risico op een longembolie in veel mindere mate verhoogd. Dit is opvallend omdat we trombosebenen en longembolieën immers beschouwen als twee uitingen van dezelfde ziekte. In hoofdstuk 7 hebben we dan ook gezocht naar een mogelijke verklaring voor deze paradox. Leidt het hebben van de factor V Leiden mutatie bijvoorbeeld tot een andere locatie van de trombose welke op zijn beurt minder gevoelig is om te emboliseren. Wij hebben 5 verschillende mogelijke mechanismen onderzocht; de locatie en grootte van de trombus, de tijd tussen provocatie van de trombose en de daadwerkelijke diagnose (de groeisnelheid), en twee labbepalingen; de stollingstijd en de dichtheid van het stolsel. Geen van deze mogelijke mechanismen gaf echter een sluitende verklaring, hoewel de groeisnelheid van de trombus de meest veelbelovende factor is om in de toekomst verder onderzoek naar te doen.

Tot slot; bij het begin van ons onderzoek naar veneuze trombose en beweging leek het eenvoudig; als stase het risico op veneuze trombose verhoogd, dan zal beweging het risico op veneuze trombose wel verlagen. In dit proefschrift hebben we laten zien dat het niet zo eenvoudig ligt en dat er wellicht meer vragen opgeroepen zijn dan beantwoord. Toch hopen we dat we met dit proefschrift een bijdrage hebben kunnen leveren aan de kennis over het ontstaan van veneuze trombose en dat we andere onderzoekers hebben kunnen enthousiasmeren om de vragen die dit proefschrift wellicht oproept te beantwoorden.

