
Hoge concentratie van stollingsfactor VIII als risicofactor voor trombose

P.W.KAMPHUISEN, H.C.J.EIKENBOOM, F.R.ROSENDAAL EN R.M.BERTINA

Trombose kan worden veroorzaakt door vertraging van de bloedstroom, verandering in de bloedsamenstelling (hypercoagulabiliteit) of verandering in de vaatwand (trias van Virchow). De laatste jaren is duidelijk geworden dat trombose een multicausale aandoening is waarbij verschillende risicofactoren meespelen, die elkaar soms versterken. Verworven risicofactoren voor het ontstaan van veneuze trombose zijn onder andere bedrust, operatie, trauma, kraambed, infectie en maligniteit. Voorbeelden van protrombotische erfelijke afwijkingen zijn factor-V-Leiden-mutatie (resistentie tegen geactiveerd proteïne C), protrombine-20210A-mutatie en deficiënties van proteïne C, van proteïne S en van antitrombine. Het antifosfolipidesyndroom en milde hyperhomocysteinemie zijn voorbeelden van laboratoriumfenotypen die in verband staan met veneuze trombose. Ondanks de enorm toegenomen kennis omtrent de pathogenese van trombose blijft bij een aanzienlijk deel van de trombotische episoden de oorzaak onbekend.

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Hematologie, sectie Hemostase en Trombose, Leiden.

Dr.P.W.Kamphuisen, assistent-geneeskundige (thans: Ziekenhuis Rijnstate, afd. Inwendige Geneeskunde, Postbus 9555, 6800 TA Arnhem); dr.H.C.J.Eikenboom, internist-hematoloog; prof.dr.F.R.Rosendaal, klinisch epidemioloog (tevens: afd. Klinische Epidemiologie); prof.dr. R.M.Bertina, biochemicus.

Correspondentieadres: dr.P.W.Kamphuisen (pkamphuisen@rijnstate.nl).

SAMENVATTING

– Uit verschillende patiënt-controleonderzoeken is gebleken dat factor-VIII-spiegels ≥ 150 IU/100 ml het risico op veneuze trombose sterk verhogen. De kans op recidieftrombose lijkt eveneens verhoogd.

– De prevalentie van hoge factor-VIII-concentratie is 25% bij patiënten met een eerste trombose en 11% bij gezonde controlepersonen. De bijdrage van hoge factor-VIII-concentratie aan het ontstaan van trombose in de populatie bedraagt 16%.

– Het mechanisme waardoor hoge factor-VIII-spiegels worden veroorzaakt is grotendeels onbekend en bestaat vermoedelijk uit een combinatie van genetische factoren en omgevingsfactoren.

– Op dit moment is het niet raadzaam om trombosepatiënten op hoge factor-VIII-concentratie te screenen.

Recent zijn nieuwe laboratoriumfenotypen beschreven die het risico op trombose verhogen. Een belangrijke risicofactor in deze groep is een verhoogde activiteit van stollingsfactor VIII (factor VIII:C).¹⁻³ Een hoge factor-VIII-concentratie is een veelvoorkomende risicofactor voor het ontstaan van veneuze trombose.

In dit artikel bespreken wij het effect van hoge factor-VIII-spiegels op het ontstaan van trombose. Verder lichten wij de mogelijke oorzaken toe van verhoogde factor-VIII-waarden en beschrijven wij het pathofysiologische mechanisme. Tenslotte bespreken wij de vraag of de fac-

tor-VIII-bepaling moet worden opgenomen in het trombofilieonderzoek.

VENEUZE TROMBOSE EN HOGE FACTOR-VIII-SPIEGELS

Hoge factor-VIII-spiegels

In 1969 werd er een verband gevonden tussen de bloedgroepen A, B en AB en een verhoogd risico op veneuze trombose, in vergelijking met bloedgroep 0.⁴ In een groot patiënt-controleonderzoek, de 'Leiden erfelijke trombose studie' (LETS), vonden wij dat bloedgroep non-0, Von Willebrand-factor (VWF)- en factor-VIII-spiegels ieder samenhangen met een verhoogd risico op trombose.¹ In multivariate analyse bleef slechts factor VIII een risicofactor voor trombose, terwijl het effect van bloedgroep en VWF op trombose grotendeels verdween. Dit suggereert dat factor VIII de uiteindelijke risicofactor voor veneuze trombose is, en dat bloedgroep en VWF alleen maar risicofactoren zijn doordat ze de factor-VIII-spiegel beïnvloeden.¹ Tabel 1 laat het tromboserisico zien voor factor-VIII-spiegels opgedeeld in 4 groepen. Er bestaat een duidelijke dosisafhankelijke relatie tussen het factor-VIII-niveau en het tromboserisico. Wanneer rekening gehouden wordt met leeftijd, geslacht, bloedgroep en VWF-concentratie is het gecorrigeerde relatieve risico op trombose bij factor-VIII-spiegels ≥ 150 IU/100 ml bijna 5 maal zo hoog als bij spiegels < 100 IU/100 ml (relatief risico: 4,8; 95%-BI: 2,3-10). Elke stijging van de factor-VIII-concentratie met 10 IU/100 ml gaat samen met een toename van het risico op een eerste trombose met 10%.^{3,5}

De samenhang tussen een hoog factor-VIII-niveau en veneuze trombose is inmiddels bevestigd in verschillende andere studies. Ook na exclusie van personen met bekende trombofiliefactoren, zoals factor-V-Leiden-mutatie, protrombine-20210A-mutatie en deficiënties van proteïne C, proteïne S of antitrombine, was het risico bij factor-VIII-antigeenspiegels ≥ 150 IU/100 ml duidelijk verhoogd (relatief risico: 4,7; 95%-BI: 2,3-9,3).⁶

De prevalentie van hoge factor-VIII-spiegels is aanzienlijk: 25% van de patiënten met een eerste diepveneuze trombose en 11% van de gezonde controlepersonen heeft een factor-VIII-concentratie ≥ 150 IU/100 ml.¹ Het geschatte populatieattributief risico (PAR) op trombose is daarmee 16% ($= 0,25 \times (3-1)/3$); het relatief

risico werd hier op 3 gesteld om te corrigeren voor verworven risicofactoren zoals kraambed en immobilisatie). Dit betekent dat 16% van alle trombotische episoden te wijten is aan een hoge factor-VIII-spiegel, ofwel dat 16% van alle eerste trombotische perioden niet zou optreden als er geen hoge factor-VIII-concentratie aanwezig was.

Aangezien factor VIII een acutefase-eiwit is, zou een hoge factor-VIII-spiegel het gevolg kunnen zijn van een trombo-embolie. Echter, hoge factor-VIII-spiegels persisteren in de tijd^{3,7} en worden in het algemeen niet verklaard door een acutefasereactie.^{2,3,5} Recent is aangetoond dat slechts 50% van de persisterend hoge factor-VIII-spiegels samengaat met hoge VWF-spiegels, wat suggereert dat VWF niet altijd verantwoordelijk is voor de hoge factor-VIII-spiegels.⁷

Verscheidene onderzoeken laten zien dat een hoge factor-VIII-concentratie het risico op een recidief trombose verhoogt. In een Amsterdamse studie werden bij 57% van de patiënten met een recidief van veneuze trombose factor-VIII-spiegels ≥ 150 IU/100 ml gevonden.³ Een Oostenrijks onderzoek toonde aan dat in een groep van 360 patiënten met een eerste veneuze trombo-embolie de recidiefkans 6 maal zo groot was bij patiënten met factor-VIII-spiegels $> 234\%$ ($=$ boven P_{90}).⁸

In verschillende grote prospectieve studies is een verband aangetoond tussen zowel VWF als factor VIII en het risico op coronaire hartziekten.^{9,10} De invloed is echter veel geringer dan bij veneuze trombose. In de 'Caerphilly heart study' hield een toename van de factor-VIII- of VWF-spiegel met 1 standaarddeviatie (respectievelijk met 31% en 42%) verband met een relatief risico van 1,3 (95%-BI: 1,1-1,6) respectievelijk 1,2 (95%-BI: 1,0-1,4).⁹ Het is niet duidelijk of de relatie tussen een hoge factor-VIII-concentratie en arteriële trombose causaal is of het gevolg is van chronische ontsteking (atherosclerose). Twee factoren pleiten voor een (gedeeltelijk) causale oorzaak: in de eerste plaats het gevonden verband tussen bloedgroep non-0 (die genetisch bepaald is en een hoge factor-VIII-concentratie veroorzaakt) en cardiovasculaire ziekten,¹¹ en verder de lage cardiovasculaire sterfte bij patiënten met hemofilie A (lage factor-VIII-spiegel).¹²

Interactie tussen factor VIII en andere risicofactoren voor trombose

Trombose is een multicausale aandoening; verschillende risicofactoren accumuleren voordat er bij een individu trombose ontstaat. Dit wordt duidelijk uit studies van trombofiliefamilies: in families met zowel proteïne-C-deficiëntie als factor-V-Leiden-mutatie was er een trombose-episode bij 31% van de leden met alleen proteïne-C-deficiëntie, bij 13% van de leden met alleen factor-V-Leiden-mutatie, en bij 73% van de leden met beide defecten.¹³ Geselecteerde patiënten met een sterk belaste familieanamnese krijgen gemiddeld op jongere leeftijd een eerste trombose dan ongeselecteerde trombosepatiënten.¹⁴

Recent is de relatie tussen een hoge factor-VIII-concentratie en het ontstaan van trombose onderzocht bij

TABEL 1. Relatief tromboserisico voor verschillende categorieën van spiegels van factor VIII:C¹

factor VIII:C (in IU/100 ml)	aantal (%)		oddsratio (95%-BI)*
	patiënten	controlepersonen	
< 100	52 (17)	111 (37)	1†
100-124	88 (29)	96 (32)	2,3 (1,3-3,8)
125-149	85 (28)	60 (20)	3,0 (1,6-5,7)
≥ 150	76 (25)	34 (11)	4,8 (2,3-10)

*Gecorrigeerd voor bloedgroep en spiegels van Von Willebrand-factor-antigeen.

†Referentiecategorie.

familieleden van symptomatische dragers van de factor-V-Leiden-mutatie.¹⁵ Eerstegraadsfamilieleden met zowel een factor-VIII-concentratie hoger dan 150 IU/100 ml als factor-V-Leiden-mutatie hadden een hogere incidentie van veneuze trombose dan familieleden met óf een hoge factor-VIII-concentratie, óf factor-V-Leiden-mutatie. Dit impliceert dat een hoge factor-VIII-concentratie bijdraagt aan het tromboserisico van dragers van de factor-V-Leiden-mutatie.

Factor-VIII-spiegels ≥ 150 IU/100 ml hebben ook invloed op het tromboserisico door het gebruik van orale anticonceptiva. Voor vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken en een factor-VIII-spiegel ≥ 150 IU/100 ml hebben, was het relatieve risico op trombose 10,3 (95%-BI: 3,7-28,9),¹⁶ hetgeen ongeveer gelijk is aan de som van de risico's van een hoge factor-VIII-concentratie en orale anticonceptiva (er was dus geen interactie).

Mechanisme van hoge factor-VIII-waarden en veneuze trombose

Het is niet bekend op welke manier factor VIII trombose veroorzaakt. Het lijkt aannemelijk dat hoge factor-VIII-spiegels via de activering van factor X door factor IXa tot versnelde en toegenomen trombinevorming leiden. Een andere mogelijkheid is dat de hoge factor-VIII-waarde het tromboserisico beïnvloedt via een effect op de gevoeligheid van geactiveerd proteïne C (APC-resistentie). In afwezigheid van de factor-V-Leiden-mutatie verhoogt APC-resistentie het risico op veneuze trombose en gaat een hoog factor-VIII-niveau samen met een verminderde gevoeligheid voor APC.¹⁷

ORZAKEN VAN HOGE SPIEGELS VAN FACTOR VIII

Genetische determinanten van de factor-VIII-concentratie

In de bloedstolling speelt factor VIII als cofactor van factor IX een belangrijke rol bij de activatie van factor X, en dus bij de vorming van trombine. Het belang van factor VIII bij stolselvorming blijkt wel uit de bloedingsneiging bij patiënten met een erfelijk tekort aan factor VIII (hemofilie A). Het grootste deel van plasmafactor VIII circuleert als complex met VWF en wordt op deze manier beschermd tegen inactivatie. Dit verklaart waarom VWF zo'n belangrijke determinant is van de plasmafactor-VIII-spiegel.

Verskillende studies hebben laten zien dat zowel de VWF- als de factor-VIII-concentratie sterk genetisch beïnvloed wordt en dat factor-VIII-spiegels ≥ 150 IU/100 ml eveneens sterk familiair bepaald worden.^{18,19} Tot nu toe zijn er echter geen variaties in de factor-VIII- of VWF-genen ontdekt die verband houden met hoge factor-VIII-spiegels of trombose. Zo werden er geen variaties gevonden in de promotor en het 3'-einde van het factor-VIII-gen.²⁰ Ook werd er geen verband gevonden tussen twee zeer informatieve polymorfismen in het factor-VIII-gen (intron 13 en 22) en plasmafactor-VIII-spiegels.⁶ Variaties in de VWF-genpromotor (-1793 C/G, -1234 C/T, -1185 A/G en -1051 G/A) en het factor-VIII-bindingsdomein van het VWF-gen hingen niet

samen met VWF- of factor-VIII-spiegels.⁶ Het is zeer goed mogelijk dat andere genen betrokken zijn bij de regulatie van factor-VIII- en VWF-spiegels.

Een andere belangrijke determinant van de factor-VIII-spiegel is de bloedgroep. Die verklaart ongeveer 30% van de variatie in VWF-spiegels bij tweelingen²⁰ en bloedgroep non-0 hangt samen met hogere VWF- en factor-VIII-spiegels dan bloedgroep 0.²¹ Het grootste effect van de bloedgroep op de factor-VIII-spiegels loopt via VWF en wordt mogelijk verklaard door een veranderde klaring van het VWF-factor-VIII-complex,²² aangezien oligosachariden van bloedgroep A, B en 0 voorkomen op het VWF-molecuul.²¹

Andere determinanten van de factor-VIII-concentratie Quetelet-index ('body mass'-index), leeftijd, hogere glucoseconcentraties (diabetes mellitus), insuline, fibrinogeen en triglyceriden hangen samen met factor-VIII-spiegels.²³ Orale anticonceptiva lijken geen effect te hebben op de factor-VIII-concentratie.¹⁶

Verskillende stimuli kunnen een tijdelijke of permanente verhoging geven van de factor-VIII-spiegel. Inspanning veroorzaakt een tijdelijke stijging van factor VIII, vermoedelijk ten gevolge van adrenaline- en β_2 -adrenoreceptorstimulatie.²⁴ 8-arginine-vasopressine (AVP) en het analogon hiervan, 1-deamino-8-D-arginine-vasopressine (DDAVP), verhogen de plasma-VWF- en factor-VIII-spiegels eveneens, indirect of direct via de V_2 -receptor.²⁵ Permanente stijging van het factor-VIII-niveau wordt gevonden bij zwangerschap, chronische ontsteking, maligniteit, leverziekten, hyperthyreoïdie, intravasculaire hemolyse, en nieraandoeningen. In de meeste gevallen is er een concordante stijging van factor VIII en VWF. Tabel 2 geeft een overzicht van mogelijke determinanten van een hoge factor-VIII-concentratie. Het is aannemelijk dat die hoge concentratie wordt veroorzaakt door zowel genetische factoren als omgevingsfactoren.

TESTEN OP HOGE FACTOR-VIII-SPIEGELS MOMENTEEL (NOG) PREMATUUR

Een belangrijke vraag is of bij patiënten met trombose factor-VIII-spiegels moeten worden gemeten. Zoals vermeld vergroten hoge factor-VIII-spiegels de kans op trombose, zijn ze prevalent bij trombosepatiënten, maar ook bij de algehele bevolking, en houden ze mogelijk verband met een toegenomen kans op een recidieftrombose. Is dit alles voldoende reden om op een hoge factor-VIII-concentratie te testen?

Er zijn onze inziens twee belangrijke redenen waarom op dit moment dergelijk onderzoek naar een hoge factor-VIII-concentratie prematuur is. Ten eerste is het onduidelijk of de testuitslag gunstig uitpakt voor de patiënt. Het is namelijk niet zeker of patiënten met verhoogde factor-VIII-spiegels een duidelijk hoger risico op een recidief van veneuze trombose of longembolie hebben dan andere patiënten met trombose. Ook zijn er nog geen onderzoeken bekend die het nut van verlengde behandeling met orale anticoagulantia na een eerste veneuze trombo-embolie aantonen en die het niet on-

- ¹³ Koeleman BP, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families *Blood* 1994,84 1031-5
- ¹⁴ Lensen RP, Rosendaal FR, Koster T, Allaart CF, Ronde H de, Vandenbroucke JP, et al Apparent different thrombotic tendency in patients with factor V Leiden and protein C deficiency due to selection of patients *Blood* 1996,88 4205-8
- ¹⁵ Lensen R, Bertina RM, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR High factor VIII levels contribute to the thrombotic risk in families with factor V Leiden *Br J Haematol* 2001,114 380-6
- ¹⁶ Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels *Thromb Haemost* 1999,82 1024-7
- ¹⁷ Visser MC de, Rosendaal FR, Bertina RM A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis *Blood* 1999,93 1271-6
- ¹⁸ Kamphuisen PW, Lensen R, Houwing-Duistermaat JJ, Eikenboom JCJ, Harvey M, Bertina RM, et al Heritability of elevated factor VIII antigen levels in factor V Leiden families with thrombophilia *Br J Haematol* 2000,109 519-22
- ¹⁹ Schambeck CM, Hinney K, Haubitz I, Taleghani BM, Wahler D, Keller F Familial clustering of high factor VIII levels in patients with venous thromboembolism *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21 289-92
- ²⁰ Mansvelt EPG, Laffan M, McVey JH, Tuddenham EGD Analysis of the F8 gene in individuals with high plasma factor VIII C levels and associated venous thrombosis *Thromb Haemost* 1998,80 561-5
- ²¹ Ørstavik KH, Magnus P, Reisner H, Berg K, Graham JB, Nance W Factor VIII and factor IX in a twin population Evidence for a major effect of ABO locus on factor VIII level *Am J Hum Genet* 1985,37 89-101
- ²² Vlot AJ, Mauer-Bunschoten EP, Zarkova AG, Haan E, Krutwagen CLJJ, Sixma JJ, et al The half life of infused factor VIII is shorter in hemophilic patients with blood group O than in those with blood group A *Thromb Haemost* 2000,83 65-9
- ²³ Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, Cooper LS Aleksic N, Nieto FJ, et al Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators *Circulation* 1999,100 736-42
- ²⁴ Koptsky RG, Switzer ME, Williams RS, McKee PA The basis for the increase in factor VIII procoagulant activity during exercise *Thromb Haemost* 1983 49 53-7
- ²⁵ Kaufmann JE, Oksche A, Wolheim CB, Gunther G, Rosenthal W, Vischer UM Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involve V2 receptors and cAMP *J Clin Invest* 2000,106 107-16
- ²⁶ Thompson SG, Duckert F, Haverkate F, Thomson JM The measurement of haemostatic factors in 16 European laboratories quality assessment for the Multicentre ECAT Angina Pectoris Study Report from the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities (ECAT) *Thromb Haemost* 1989,61 301-6

Aanvaard op 24 september 2001