

# vademecum

Deze uitgave is gerealiseerd  
met redactionele medewerking van  
Prof.dr. K. Gill, Alphen a/d Rijn  
Mevr. A.J. Berendsen, Groningen  
Prof.dr. M. De Haan, Amsterdam  
Prof.dr. J.H. Bolk, Leiden  
Dr. H.K. Muller, Zutphen  
Prof.dr. Th.B. Voorn, Utrecht

INTERNE ZIEKTEN

## Wat is Factor V Leiden en wat is de praktische betekenis hiervan?

ANTWOORD VAN PROF.DR. F.R. ROSENDAAL, KLINISCH-EPI-  
DEMIoloog, LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

### Inleiding

Factor V Leiden is een genetische variant van stollingsfactor V. Deze factor V Leiden wordt langzamer geïnactiveerd, waardoor een procoagulante toestand ontstaat. Dit verhoogt de kans op trombose. Dit betreft vooral veneuze trombose (trombosebeen, longembolie).

### Het stollingssysteem

Het stollingssysteem kan worden onderverdeeld in het procoagulante, het anticoagulante en het fibrinolytisch systeem. De procoagulante factoren (aangeduid met Romeinse nummers, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII) zorgen via een serie van positief teruggekoppelde reacties tot omzetting van het onoplosbare fibrinogeen tot fibrine, en daarmee de vorming van een stevig stolsel.

Het anticoagulante systeem, bestaande uit proteïne C, proteïne S en antitrombine, remt deze stollingsfactoren. Het fibrinolytisch systeem (plasmin, plasminogeen activator) zorgt voor de afbraak van het stolsel. Bij het ontstaan van trombose is een verstoring van de balans van het procoagulante en anticoagulante systeem van belang, terwijl het fibrinolytisch systeem weinig invloed lijkt te hebben.

Trombose kan dus ontstaan bij een overmatige activiteit van het procoagulante systeem, of een tekort aan activiteit van het anticoagulante systeem.

### Oorzaken van trombose

De oorzaken van trombose worden doorgaans verdeeld in verworven en genetische oorzaken. Het is hier overigens belangrijk een scherp onderscheid te maken tussen arteriële en veneuze trombose. Bij arteriële trombose staan de gevolgen van atherosclerose voorop, en daarom zijn roken, hypertensie, hypercholesterolemie en diabetes mellitus belangrijke oorzaken van myocardinfarct en herseninfarct, terwijl zij geen risicofactor zijn voor veneuze trombose.

Verworven oorzaken van veneuze trombose zijn al lang bekend, zoals operaties, immobilisatie, zwangerschap, kraambed, maligniteiten, lupus anticoagulans en oestrogenen in orale anticonceptiva. Van recentere oorsprong zijn de bevindingen dat ook de lage doses oestrogenen in postmenopausale hormoonsubstitutie de trombosekans verhogen, alsmede dat ook de progestagenen in orale contraceptiva van belang zijn (namelijk dat preparaten met zogenaamde derde generatie progestagenen - desogestrel en gestodeen - het risico op trombose extra verhogen).

Genetische afwijkingen die tot een tromboseneiging leiden (trombofilie) zijn ten eerste erfelijke deficiënties aan de natuurlijke stollingsremmers proteïne C, proteïne S of antitrombine. Deze, doorgaans heterozygote afwijkingen, zijn buitengewoon zeldzaam, voorkomend bij minder dan 1% van de bevolking. De tweede groep genetische afwijkingen leiden tot een toegenomen procoagulante activiteit; hiertoe behoort factor V Leiden, en een eveneens in Leiden ontdekte afwijking in het gen van protrombine (factor II), aangeduid als PT20210A. Bij factor V Leiden bevindt zich een mutatie precies op één van de plaatsen waar factor V normaliter wordt geïnactiveerd door geactiveerd proteïne C (APC); vandaar dat factor V Leiden

zich bij stollingstesten uit als een ongevoeligheid voor APC: APC-resistentie. Bij de protrombinemutatie zijn de plasmaspiegels van protrombine verhoogd, zonder dat het mechanisme hiervan precies duidelijk is. Het grote verschil tussen deze twee afwijkingen en de bovenvermelde deficiënties is de hoge prevalentie: factor V Leiden en PT20210A komen voor bij respectievelijk 5% en 2% van de algemene bevolking.

Recent zijn overigens nog een aantal protrombotische afwijkingen gevonden die van gemengd genetische en verworven oorsprong zijn. Dit zijn hoge niveaus aan stollingsfactor VIII en hyperhomocysteinemie.

### Risico op trombose

Veneuze trombose komt jaarlijks voor bij 1 op de 1000 mensen. Er is een sterke leeftijdsgradiënt, waarbij het risico voor het 40e levensjaar circa 1 per 10000 per jaar, en na het 70e jaar ongeveer 1 per 100 per jaar is. Bij trombofilie, zowel door deficiënties van proteïne C, proteïne S of antitrombine, als door factor V Leiden of protrombine 20210A, is dit risico 5-10 maal verhoogd.

Dit impliceert dat de kans op trombose onmiskenbaar is verhoogd, maar anderzijds dat de eerste trombose bij een drager van een dergelijk defect vaak pas op middelbare leeftijd optreedt, terwijl sommigen nooit trombose zullen doormaken. Het tromboserisico is extra verhoogd in aanwezigheid van andere risicofactoren, vooral orale anticonceptiva, zwangerschap en kraambed.

### Beleid bij trombofilie

Vooralsnog is het beleid bij trombofilie wat betreft behandeling en preventie van trombose niet afwijkend van het gewone beleid bij trombose. Wel moet hierbij worden aangetekend dat dit mede het gevolg is van het ontbreken van goede gegevens over de effecten van verschillende strategieën bij trombofilie.

Wat betreft preventie is antistollingsprofylaxe geïndiceerd bij chirurgische, en vooral orthopedische interventies. Tevens wordt in sommige centra antistolling tijdens het kraambed (tot 6 weken postpartum) geadviseerd. Er is bij asymptomatische individuen geen plaats voor levenslange antistolling, aangezien het risico op bloedingscomplicaties (1-3% per jaar) zwaarder weegt dan het risico op trombose (1% per jaar). Pas bij recidiverende trombose is langdurige antistollingsbehandeling op zijn plaats.

De behandeling van een acute veneuze trombose is bij trombofilie niet afwijkend van de standaardbehandeling. Wel verdient het de voorkeur bij deficiënties aan proteïne C of proteïne S geen oplaaddoseringen Marcoumar® of Sintrommitis® te geven, teneinde coumarinenecrose (paradoxe trombose) te vermijden.

### Diagnostiek

Aan trombofilie moet worden gedacht bij trombose die optreedt op jonge leeftijd, bij idiopathische trombose, en bij recidiverende trombose, alsmede bij een positieve familie-anamnese. Bij aldus geselecteerde patiënten zal bij circa de helft een afwijking worden gevonden. Bij ongeselecteerde patiënten vindt men bij 20% een stollingsstoornis (vooral factor V Leiden).

De diagnostiek omvat een oriënterend stollingsonderzoek (PT, APTT, trombinetijd), bepalingen van gehalten proteïne C, proteïne S en antitrombine (met stollingstesten), en bepaling van protrombinemutatie 20210A (met DNA-onderzoek). Factor V Leiden kan zowel worden onderzocht op DNA-niveau, als door een stollingstest naar APC-resistentie. Deficiënties aan proteïne C en proteïne S kunnen niet worden vastgesteld in de beginfase van antistollingsbehandeling.

Tevens zal pas tot een deficiëntie aan proteïne C en proteïne S worden geconcludeerd na bij herhaling afwijkend onderzoek. Trombofilie-onderzoek kan worden uitgevoerd in gespecialiseerde stollingslaboratoria, zoals van de academische ziekenhuizen en het CLB.

De consequenties van trombofilie voor het beleid zijn uiteindelijk tamelijk gering. Immers, tromboseprofylaxe is geïndiceerd in hoog-risico situaties (operaties, orthopedische interventies), waarbij echter in Nederland trombose-profylaxe de standaard is. Dit impliceert dat men met de diagnostiek van trombofilie terughoudend kan zijn, en deze kan reserveren voor patiënten bij wie daadwerkelijk sprake lijkt te zijn van een familiale tromboseneiging. Wanneer bij een patiënt trombofilie is aangetoond, kan familie-onderzoek worden aangeboden.

### Trombofilie en orale anticonceptie

Het risico op trombose is bij de combinatie van trombofilie en gebruik van orale anticonceptie sterk verhoogd. Daarom is bij trombofilie orale anticonceptie gecontra-indiceerd. In voorkomende gevallen kan het toch wenselijk zijn orale anticonceptiva voor te schrijven, vooral wanneer andere betrouwbare methoden van anticonceptie niet

---

mogelijk zijn en zwangerschap zeer ongewenst is. In deze gevallen dient in overleg met een gynecoloog een oraal anticonceptivum te worden gekozen, waarbij kan worden gedacht aan zogenaamde progestin-only anticonceptiva. Anticonceptiva met een derde generatie progestageen (desogestrel of gestodeen) dienen vanwege hun tromboseverhogende bijwerking te worden vermeden.

Soms ontstaat de discussie of vanwege het sterk verhoogde risico (30-50-voudig) op trombose bij factor V Leiden draagsters die orale anticonceptie gebruiken, screening voorafgaand aan het eerste pilvoorschrift niet raadzaam zou zijn. Hierbij dient echter te worden bedacht dat de kans op trombose in de reproductieve leeftijd klein is (minder dan 1 op 10000 per jaar), en dat het risico zelfs bij pilgebruik bij factor V Leiden in absolute zin vrij laag blijft (1 per enige honderden gebruiksters per jaar). Dit impliceert dat zeer grote groepen vrouwen moeten worden gescreend om één trombose te voorkomen. Aangezien dit nauwelijks kosteneffectief is, en vooral omdat een dergelijk beleid neerkomt op populatiescreening van de helft van de bevolking, wordt screening niet geadviseerd.

## Samenvatting

- Factor V Leiden is de meest frequente oorzaak van erfelijke trombofilie (prevalentie 5%);
- andere oorzaken van erfelijke trombofilie zijn: deficiënties van proteïne C, proteïne S en anti-trombine, alsmede protrombinemutatie (PT-20210A);
- bij trombofilie is de kans op veneuze trombose verhoogd;
- onderzoek naar trombofilie is geïndiceerd bij veneuze trombose op jonge leeftijd, onverklaarde trombose, recidiverende trombose, en positieve familie-anamnese;
- bij trombofilie bestaat een contra-indicatie voor orale anticonceptie;
- bij trombofilie is adequate tromboseprofylaxe in hoog-risico situaties op zijn plaats;

## Literatuur

- Rosendaal FR. Onlangs ontdekte frequente oorzaak van veneuze trombose: factor V Leiden, een gemuteerde factor V, resistent tegen inactivering door proteïne C.

- Ned Tijdschr Geneesk 1994; 138: 1944-48.
- Vandenbroucke JP, Briët E, Helmerhorst FM, Meer FJM van der. Orale contraceptie verhoogt de kans op trombose bij factor V Leiden mutatie. Ned Tijdschr Geneesk 1995; 139: 1067-71.
  - Lensen RPM, Rosendaal FR. Factor V Leiden. Vessels 1997; 3: 11-15.
  - Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk and interaction. Semin Hematol 1997; 34: 171-87.
  - Peerlinck K, Rosendaal FR. Venous and arterial thromboembolism in users of oral contraceptives and hormone replacement therapy.

- In: Verstraete M, Fuster V, Topol EJ (eds). Cardiovascular thrombosis: thrombocardiology and thromboneurology, 2nd edition. Philadelphia: Raven-Lippincott, 1998; 711-19.
- Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited Thrombophilia: Part 1. Thromb Haemost 1996; 76: 651-62.
  - Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited Thrombophilia: Part 2. Thromb Haemost 1996; 76: 824-34.

#### BRIEFKAART

Geachte Collegae,

Kunt u mij antwoord geven op de volgende vraag:

---



---



---



---



---



---

Stempel

Postzegel plakken  
niet nodig

**Vademecum**  
**Antwoordnummer 2743**  
**3970 WJ Houten**

**VADEMECUM**  
voor huisartsen  
is een uitgave van  
Bohn Stafleu  
Van Loghum bv  
Coördinatie:  
Mevr. A.J.J.M. van Meyel  
Postbus 246  
3990 GA HOUTEN  
Telefoon 030-6385767  
Telefax 030-6350903

Wordt wekelijks op cc-  
basis gezonden aan  
praktiserende huis-  
artsen en huisartsen-in-  
opleiding in Nederland.  
Oplage: 6.500  
Abonnementen  
f 153,00 per jaar  
€ 69,43  
Copyright © 1999  
Bohn Stafleu Van Loghum  
ISSN 0929-0605