



UMC Utrecht

(Patho)fysiologie van hemostase en trombose

Dr. Albert Huisman, klinisch chemicus
UMC Utrecht



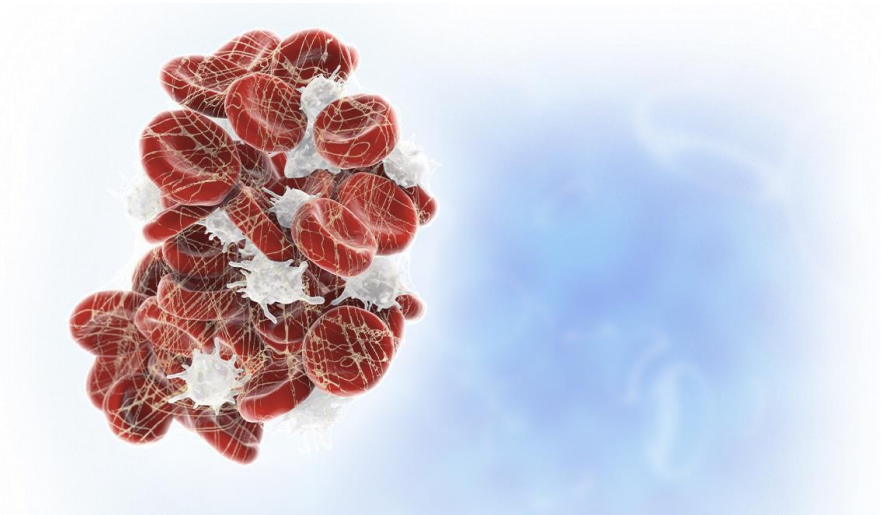
Contact:

Dr Albert Huisman, klinisch chemicus
Laboratorium Klinische Chemie en Haematologie
UMC Utrecht
a.huisman@umcutrecht.nl



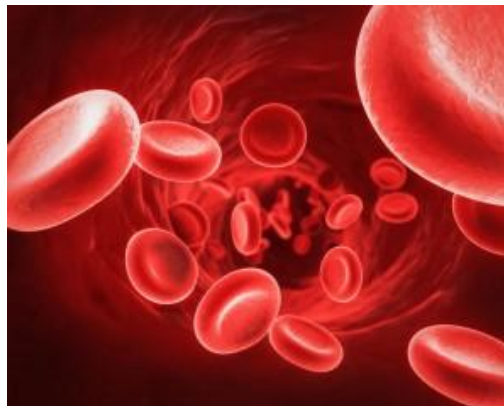
Hemostase

Is het proces dat zorgt voor het stelpen van een bloeding na het beschadigen van het bloedvat



Hemostase en Trombose:

- Hemostase is het proces dat zorgt voor het stelpen van een bloeding na beschadiging van een bloedvat. Hierbij wordt in een samenspel tussen:
 - **Trombocyten**,
 - **Stollingsfactoren** en
 - **Componenten uit de vaatwand** een hemostatische prop gevormd, die de wond afdicht en overmatig bloedverlies voorkomt.
- Naast hemostase is er een mechanisme dat de hemostatische prop weer opruimt, de fibrinolyse. Hemostase en fibrinolyse zijn nauwkeurig op elkaar afgestemd.



Hemostase en Trombose:

Bloeding



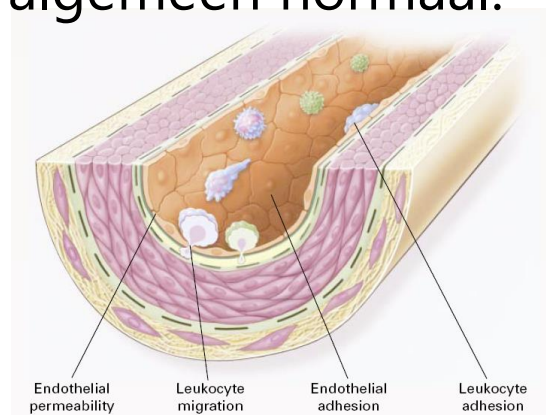
Thrombose

1. Vasoconstrictie
2. Trombocyten
3. Stolling
4. Antistolling
5. Fibrinolyse
6. Vaatwand
7. Rheologie
8. Monocyten
9. Erythrocyten



De vaatwand

- Bloedvaten zijn betrokken bij de hemostase, een afwijking (structureel, schade aan endotheelcellen of schade aan het subendotheel) kan leiden tot diverse afwijkingen.
- De symptomen bij de bloedvat-afwijkingen zijn veelal oppervlakkige bloedingen (gemakkelijk blauwe plekken krijgen, petechieën).
- De laboratoriumtesten (op het gebied van hemostase) zijn over het algemeen normaal.



> Feitelijk géén afwijking in primaire hemostase maar van de vaatwand <



Ziekten van de vasculatuur

Erfelijke afwijkingen van de bloedvaten:

Hereditaire Hemorrhagische
Teleangiectasien (HHT)

- (verhoogde groei microcirculatie)

Ehlers Danlos syndroom

- (Collageen probleem, fragiliteit bloedvaten)

Marfan syndroom

- (fibrilline probleem, afgenomen sterkte en elasticiteit bloedvaten)

Osteogenesis imperfecta

- (defecte botmatrix)

Pseudoxanthoma elasticum

- (degeneratie elastine)



Ehlers Danlos

Verworven afwijkingen van de bloedvaten:

Afgenomen bindweefsel

- Seniele purpura
- Cushing en corticosteroid gebruik (afbraak collageen)
- Scheurbuik/ vitamine C deficiëntie

Purpura geassocieerd met paraproteïnen

- Paraproteïnen
- Sarcoidose

Purpura tgv vasculitis

- Henoeh Schönlein purpura
- Infectie
- Geneesmiddelen



Henoch Schönlein



De hemostatische balans

Verstoring van deze balans kan enerzijds leiden tot een verhoogde **bloedingsneiging** (bijvoorbeeld hemofilie), anderzijds tot een verhoogde **tromboseneiging** (trombofilie)

Stolling

- stolselvorming
- stolselbescherming

Antistolling

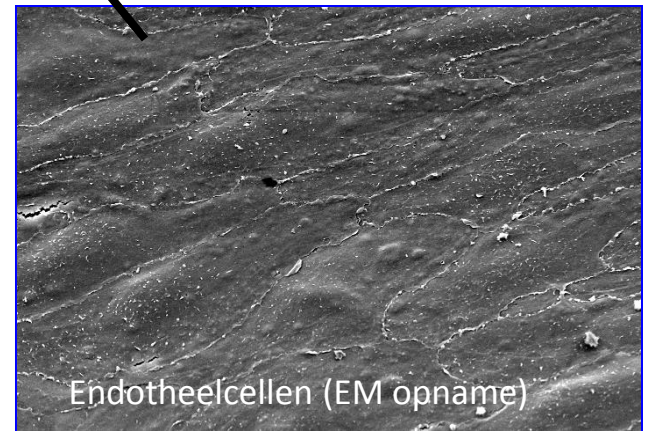
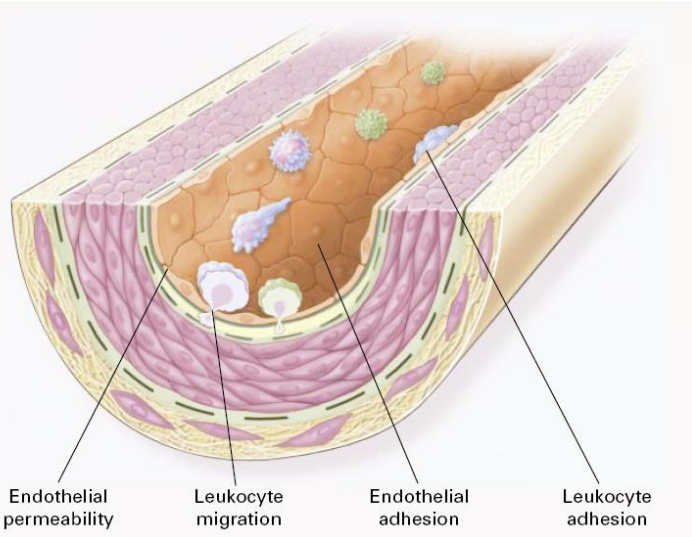
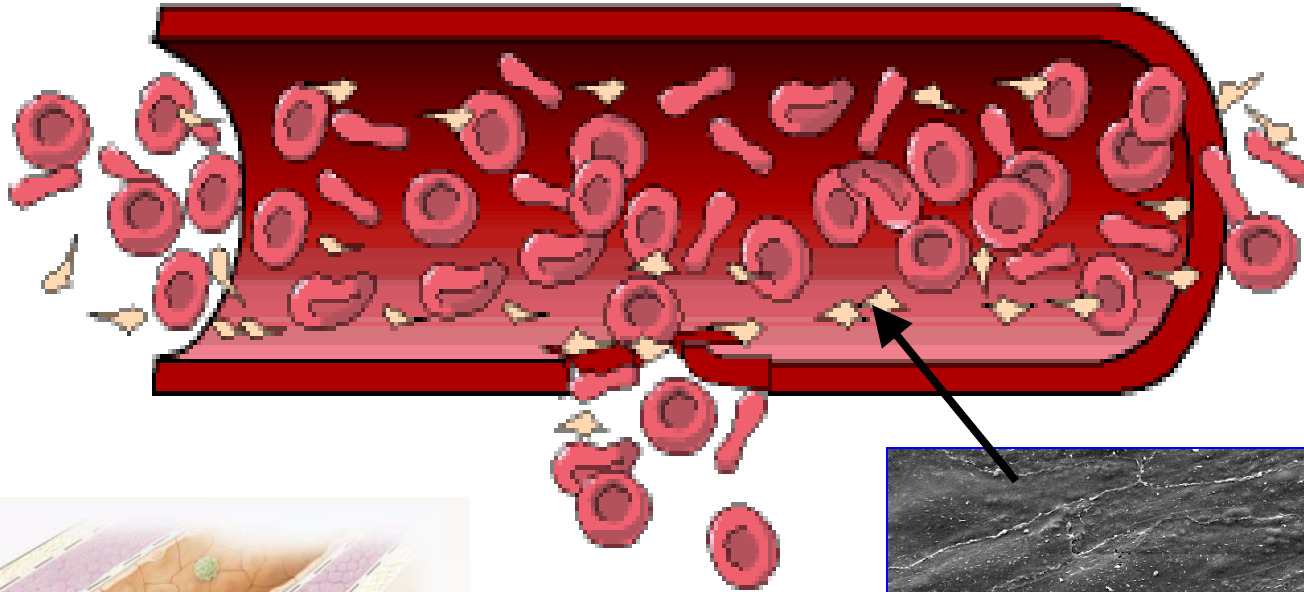
- Minder FIIa door inactivatie FVa en FVIIIa

Fibrinolyse

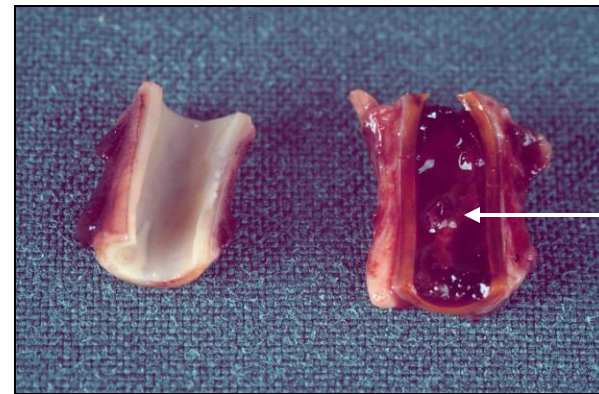
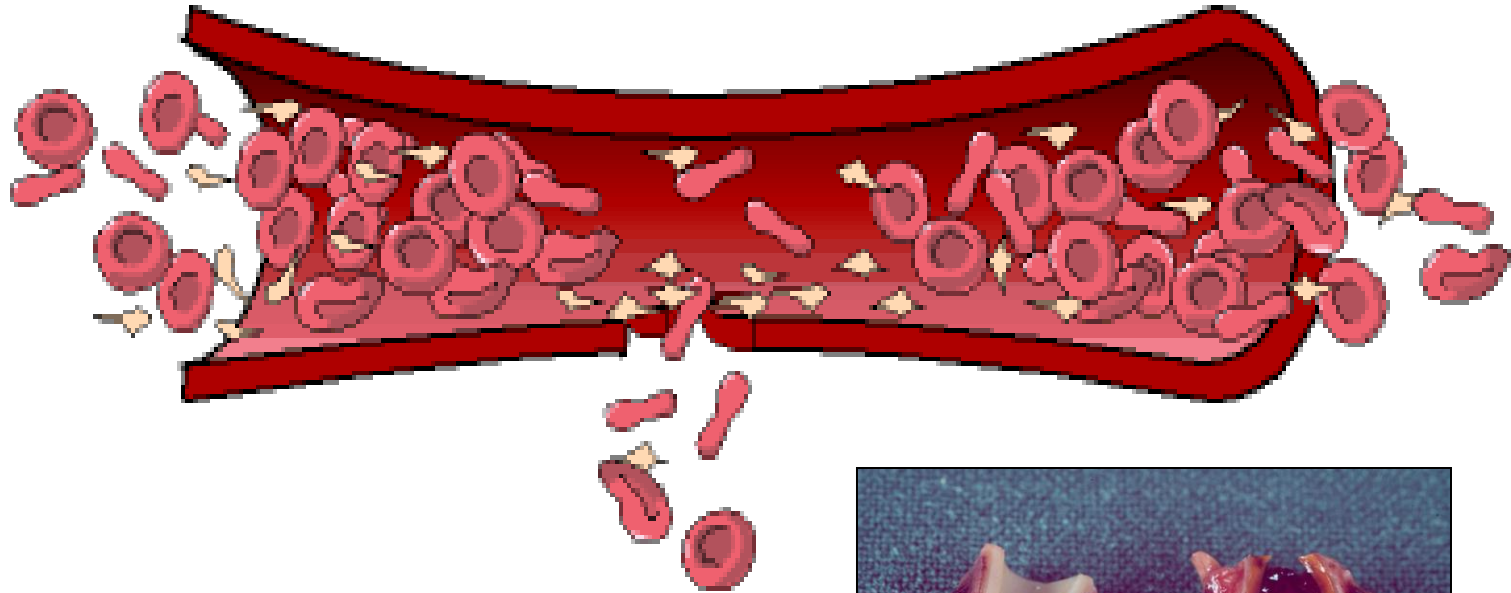
- “oplossen” van het stolsel door plasmine



Vaatwandbeschadiging \Rightarrow bloedverlies



Stap 1 - vasoconstrictie



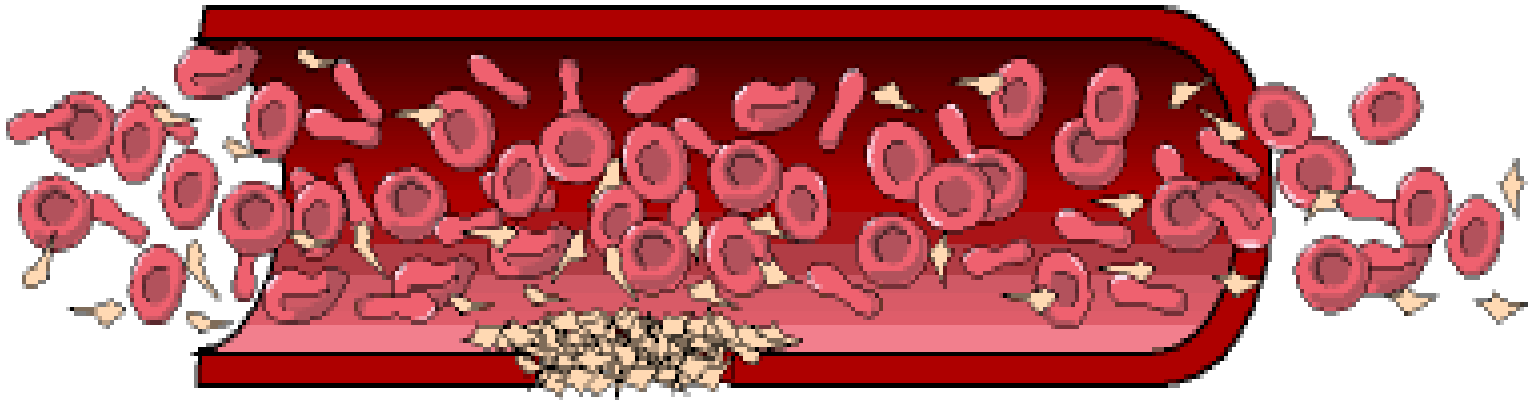
Vaatprothese mét
endothelcellen

Vaatprothese zonder
endothelcellen



Stap 2 – Trombocyten adhesie en aggregatie

primaire hemostase



Trombocyten adhesie en aggregatie: reactie op extracellulaire matrix eiwitten zoals collageen

Trombocyten veranderen van vorm en nestelen zich in de wond & afgifte activatoren.



Stap 3 – fibrinevorming

secundaire hemostase



Fibrinevorming (stollingscascade): versteviging van de trombocytenprop



Primaire Hemostase

Trombocyten activatie en aggregatie en hechting aan de (beschadigde) vaatwand



Primaire Hemostase

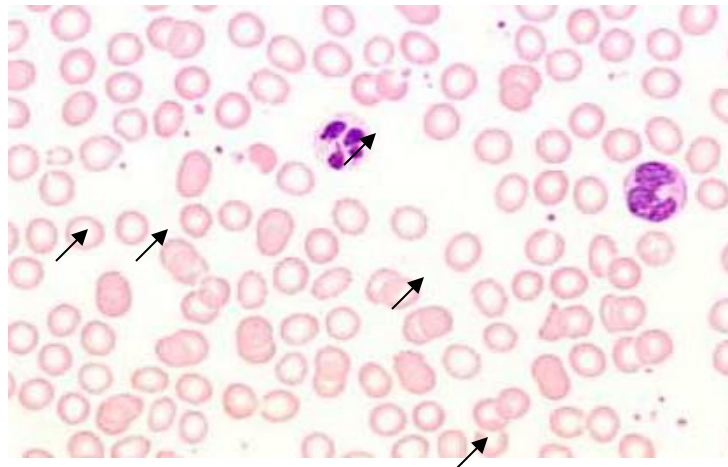
Trombocyten activatie en aggregatie en hechting aan de (beschadigde) vaatwand

Bij te weinig (trombocytopenie) of onvoldoende functie (trombocytopathie) van trombocyten ontstaat een bloedingsneiging, dit wordt een afwijking van de primaire hemostase genoemd.



Primaire hemostase: trombocyten

- Trombocyten (of bloedplaatjes) zijn platte, kernloze celfragmenten die uit megakaryocyten in het beenmerg worden gevormd onder invloed van het in de lever geproduceerde trombopoietine
 - Referentiewaarde: 150 – 450 $10^9/L$
 - Volume: 7 – 9,5 fL
 - Levensduur: ca. 10 dagen
 - Productie: 8.000.000.000 /uur



Regulatie van het trombocytenaantal

Synthese in de lever

Opname in trombocyten

thrombopoietine

hoog

+

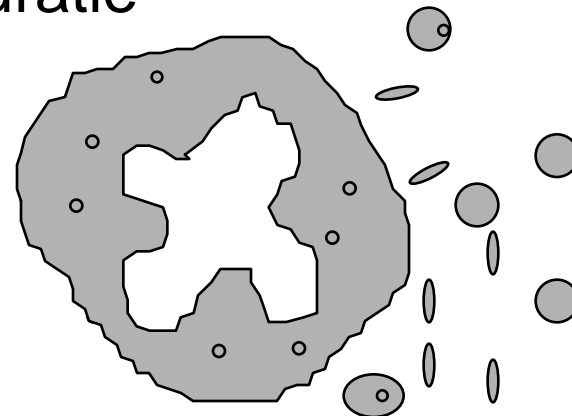
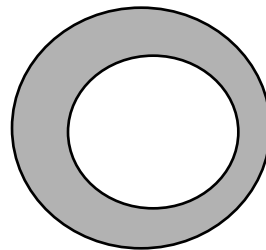
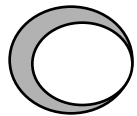


--

laag



proliferatie-maturatie



beenmerg



Primaire hemostase: trombocyten

- Klinisch kan vaak een onderscheid gemaakt worden tussen bloedingen veroorzaakt door een trombocytopenie / trombocytopathie en bloedingen veroorzaakt door een stollingsdefect:
 - Patiënten met een stollingsdefect presenteren zich veelal met bloedingen diep in het weefsel, bijvoorbeeld spieren of gewrichten.
 - Patiënten met een trombocytopenie presenteren zich veelal met oppervlakkige bloedingen, bijvoorbeeld huidbloedingen en epitheelbloedingen van bijvoorbeeld neus, uterus en andere organen. Huidbloedingen omvatten petechiën (puntbloedingen met een doorsnee van $< 2\text{mm}$) en ecchymosen die variabel in grootte zijn.



Primaire hemostase: trombocyten

- In geval van een trombocytopenie houdt de bloeding veelal aan vanaf het moment van verwonding omdat de trombocyten niet in staat zijn een goede initiële prop te vormen ('doorbloeden'); bij stollingsdefecten is er veelal sprake van aanvankelijk stoppen van de bloeding, maar omdat er geen adequaat stolsel gevormd wordt, is er vervolgens sprake van een nabloeding ('nabloeden').
- Petechiën en ecchymosen kunnen ontstaan beneden een trombocytenaantal van circa $80 \times 10^9/L$, beneden de $10 \times 10^9/L$ kunnen spontane grote bloedingen optreden (melaena, haematemesis, haematurie).



Trombocytopenie

- Oorzaken trombocytopenie:
 - Verminderde productie door megakaryocyten (\downarrow beenmergproductie)
 - Verkorte levensduur (\uparrow afbraak)
 - Toegenomen 'pooling' in een vergrote milt

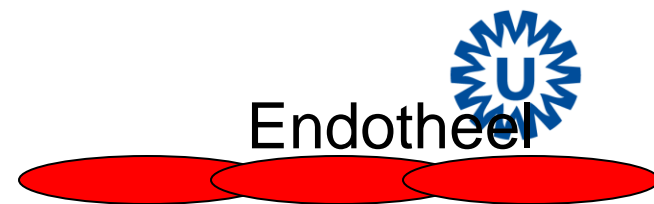
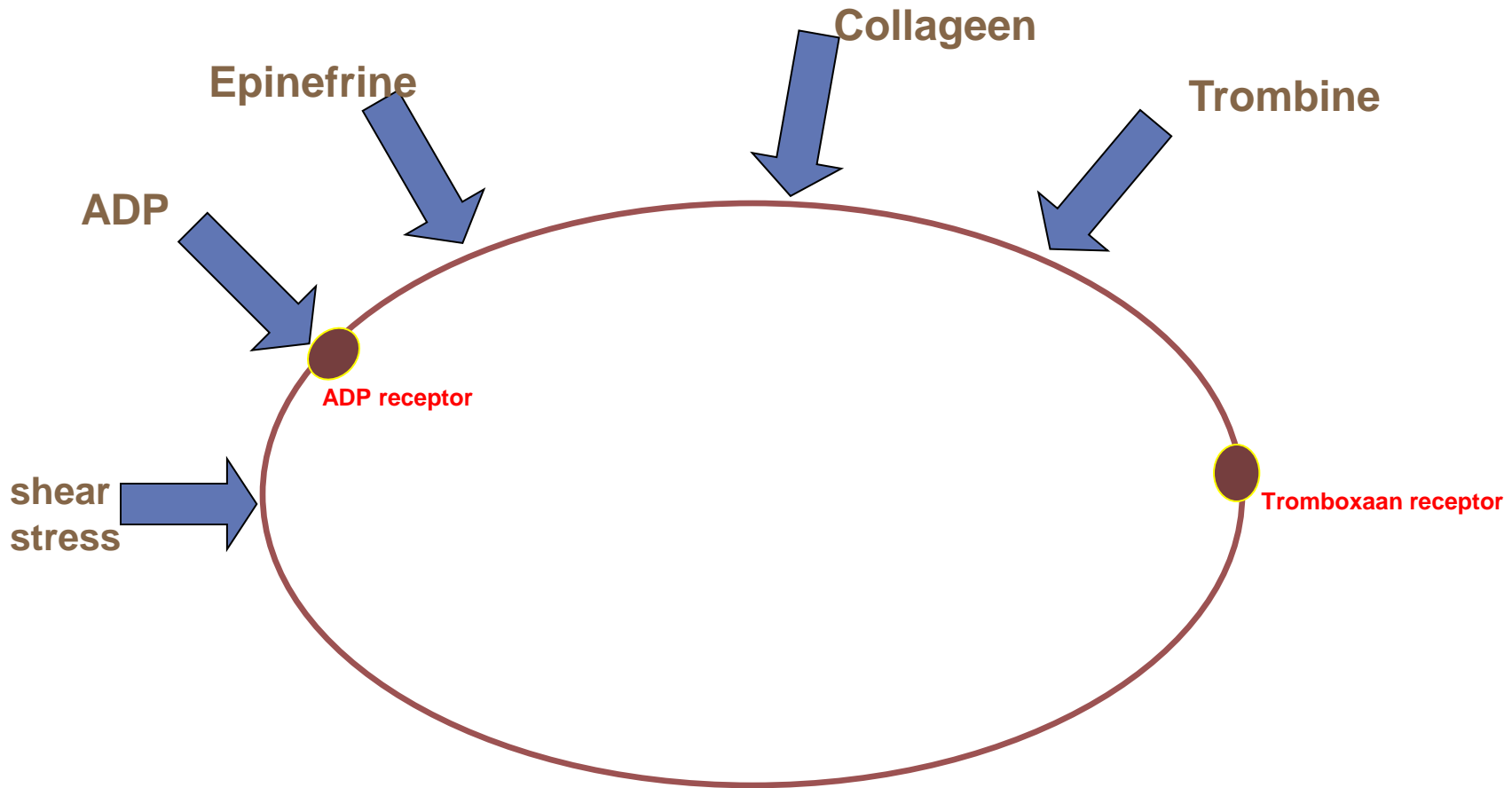


Trombocytopenie

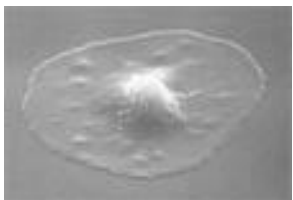
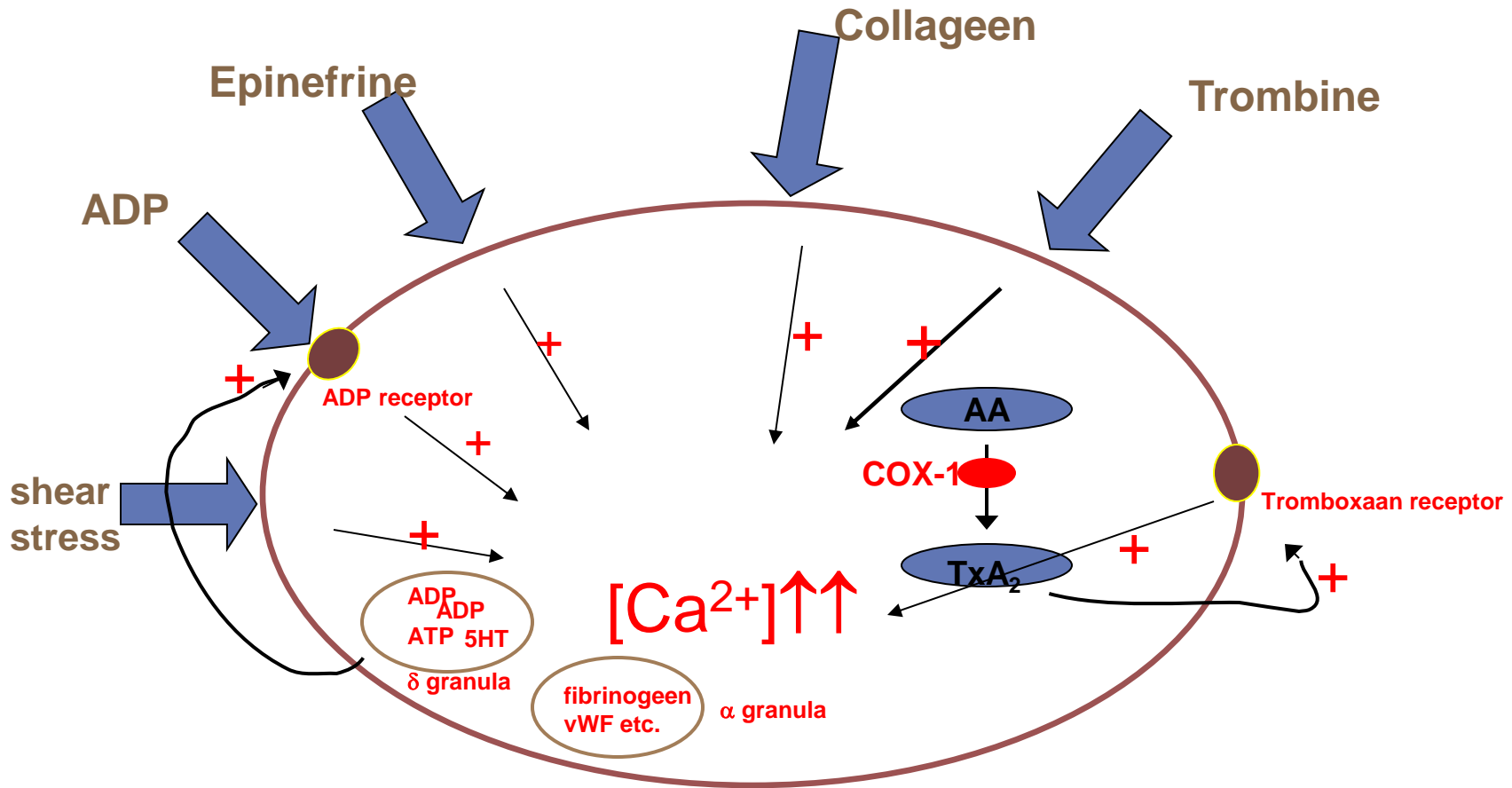
- Verminderde productie trombocyten:
 - Aplastische anemie
 - Geneesmiddelen / Drugs / alcoholisme
 - Virusinfectie
 - Myelodysplasie
 - Paroxysmale Nachtelijke Hemoglobinurie (PNH)
 - Beenmerginfiltratie (carcinoom, leukemie, lymfoom, myeloom, myelofibrose, etcetera)
 - Megaloblastaire anemie t.g.v. vitamine B₁₂ en/of folaat deficiëntie
 - Erfelijke trombocytopenie ('grey platelet syndrome', Bernard-Soulier syndroom, Wiskott-Aldrich syndroom etcetera)
- Verkorte levensduur trombocyten:
 - Immuun gemedieerd:
 - Idiopatische Autoimmuun Trombocytopenische Purpura (AITP)
 - Secundaire Autoimmuun Trombocytopenische Purpura (SLE, Lymphomen, CLL, HIV infectie etcetera)
 - Geneesmiddelen / Drugs / Alcoholisme
 - Infecties (Viraal, Bacterieel, Parasitair)
 - Post Transfusie Purpura
 - Neonatale Allo Immuun Trombocytopenie
 - Niet Immuun gemedieerd:
 - Diffuse Intravasale Stolling (DIS), Trombotische Trombocytopenische Purpura (TTP), Haemolytisch Uremisch Syndroom (HUS)
- Toegenomen pooling door vergrote milt



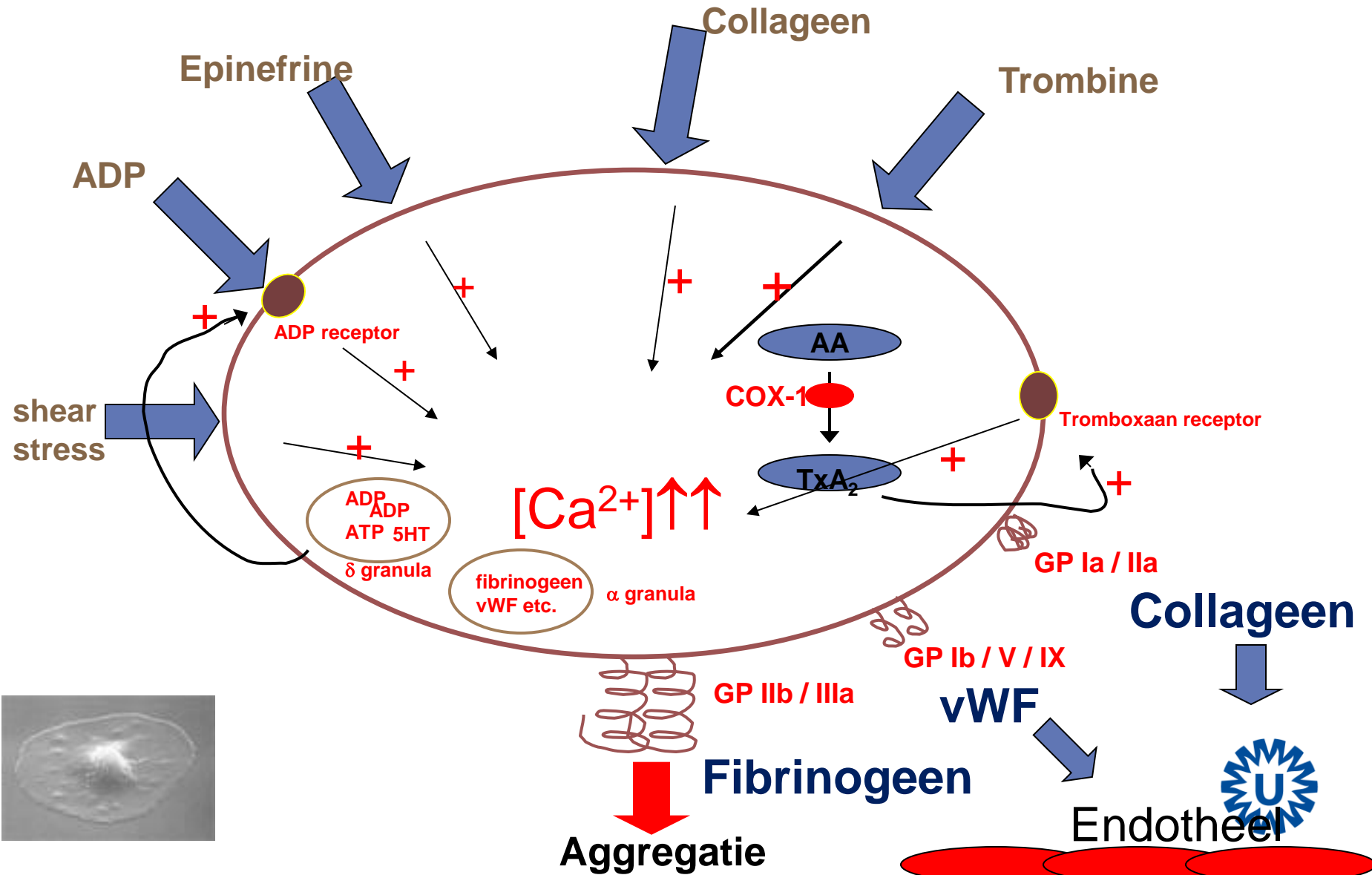
Activatie, aggregatie en hechting



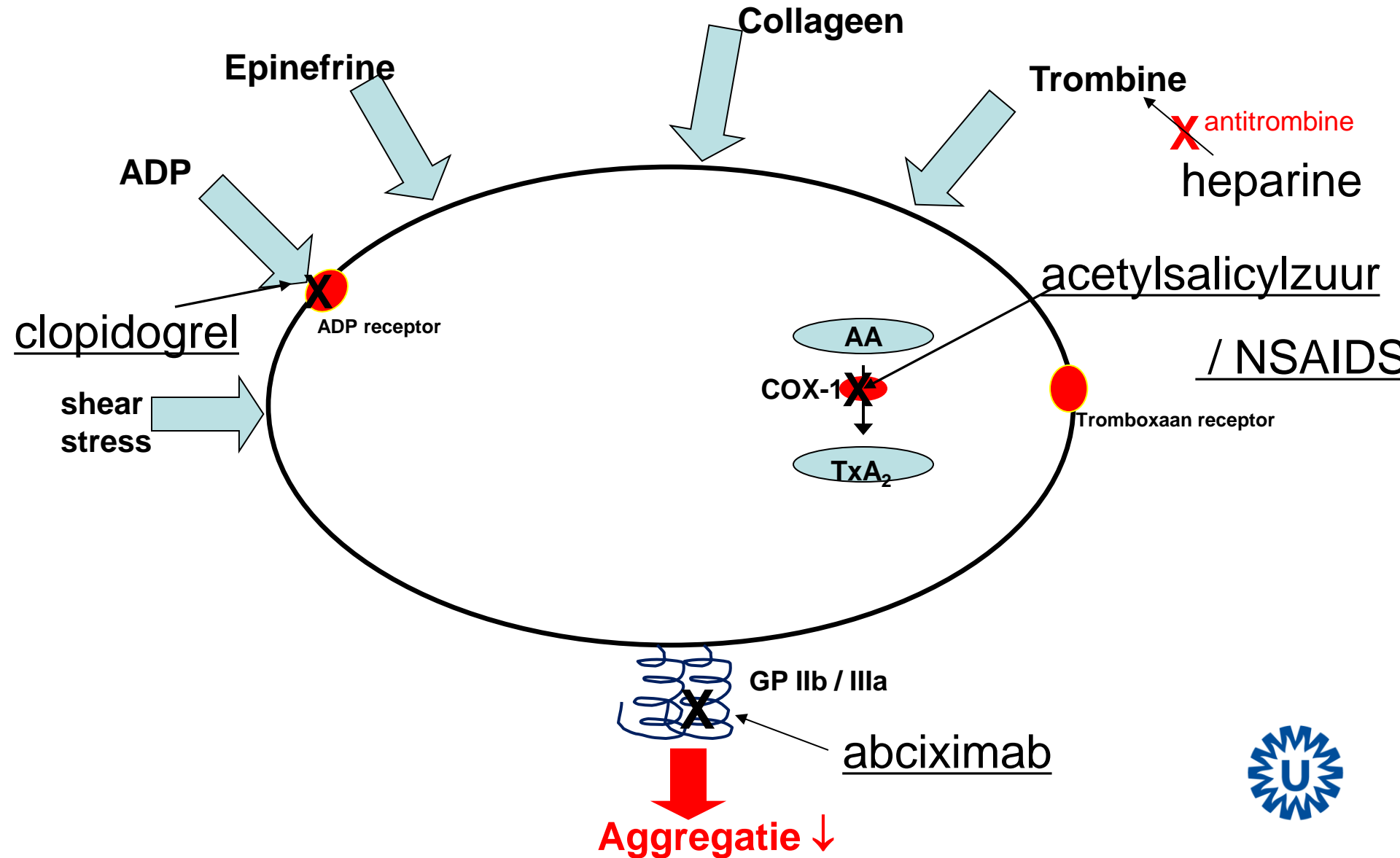
Activatie, aggregatie en hechting



Activatie, aggregatie en hechting



Werking farmaca



Primaire hemostase: von Willebrand Factor

- Erik Adolf von Willebrand (1870-1949) was een Finse arts werkzaam in Helsinki.
- In 1926 beschreef hij een bloedingsziekte die vergelijkbaar was met hemofilie, maar die behalve mannen ook vrouwen trof.
- Zijn observaties betroffen een grote familie op het eiland Föglö van de Åland eilanden in de Baltische zee.



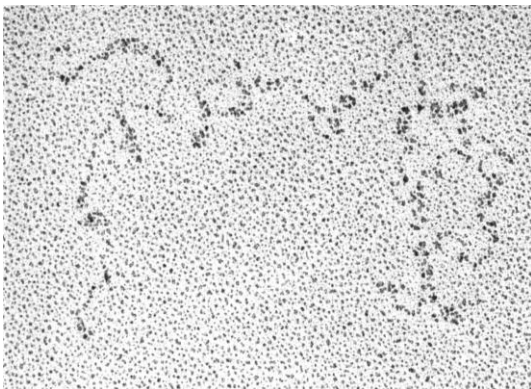
Primaire hemostase: von Willebrand Factor

- De beschreven index casus betrof een meisje van 5 jaar (Hjördis S.) met een duidelijke ernstige bloedingsneiging, zij kwam uit een gezin met 11 kinderen, waarvan er 7 een bloedingsneiging hadden, 4 zussen waren overleden t.g.v. een oncontroleerbare bloeding op jonge leeftijd, ook beide ouders hadden een ernstige bloedingsneiging
- Hjördis zelf heeft diverse episodes meegemaakt met ernstige bloedingen (neusbloedingen, enkelbloeding), op de leeftijd van 3 jaar bloedde zij gedurende 3 dagen uit een wond in de bovenlip. Hjördis is op de leeftijd van 13 jaar overleden ten gevolge van een menstruatiebloeding.
- De door von Willebrand omschreven ziekte wordt tegenwoordig de 'ziekte van von Willebrand' genoemd.

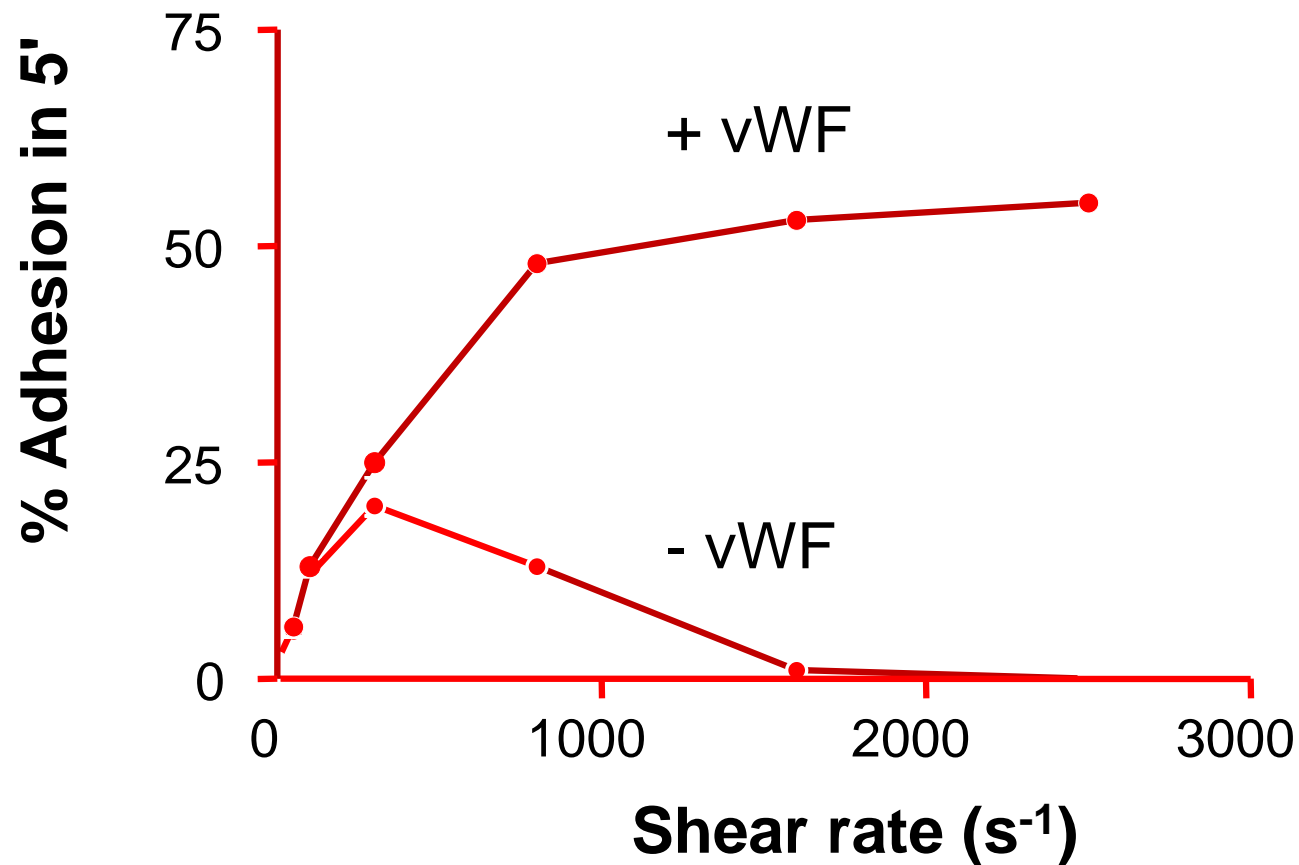


Functies von Willebrand factor

- von Willebrand Factor (vWF) zorgt voor **trombocytenadhesie** aan de beschadigde vaatwand bij hoge shear rates.
- vWF is een ligand voor trombocytenaggregatie
- vWF is het dragereiwit voor stollingsfactor VIII in de circulatie
- vWF is een multimeer eiwit (hoe groter het molecuul, hoe groter de adhesiecapaciteit) met een plasmaconcentratie van 5 – 10 µg/mL, en is aanwezig in plasma, trombocyten en endotheelcellen.
- (Te) lage concentratie veroorzaakt een bloedingsneiging, een (te) hoge concentratie een tromboseneiging.



Rol van von Willebrand factor



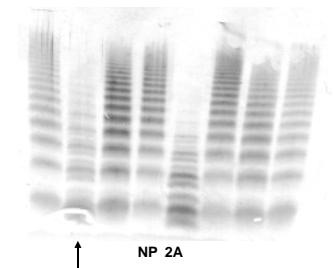
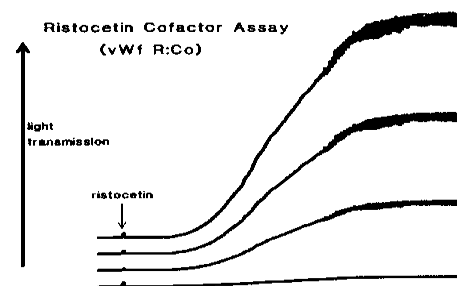
Indeling van de verschillende typen van de ziekte van von Willebrand

Type	Incidentie	Definitie
1	70-80%	Lage concentratie functioneel normale vW factor
2A	10-20%	Functioneel afwijkende vW factor met toegenomen gevoeligheid voor proteolyse
2B	5%	Functioneel afwijkende vW factor met toegenomen affiniteit voor trombocyten
2M	5%	Functioneel afwijkende vW factor met verlaging Rcf activiteit
2N	<5%	Functioneel afwijkende vW factor met afgenomen activiteit voor factor VIII
3	<5%	Absoluut afwezige VW factor



Indeling van de verschillende typen van de ziekte van von Willebrand

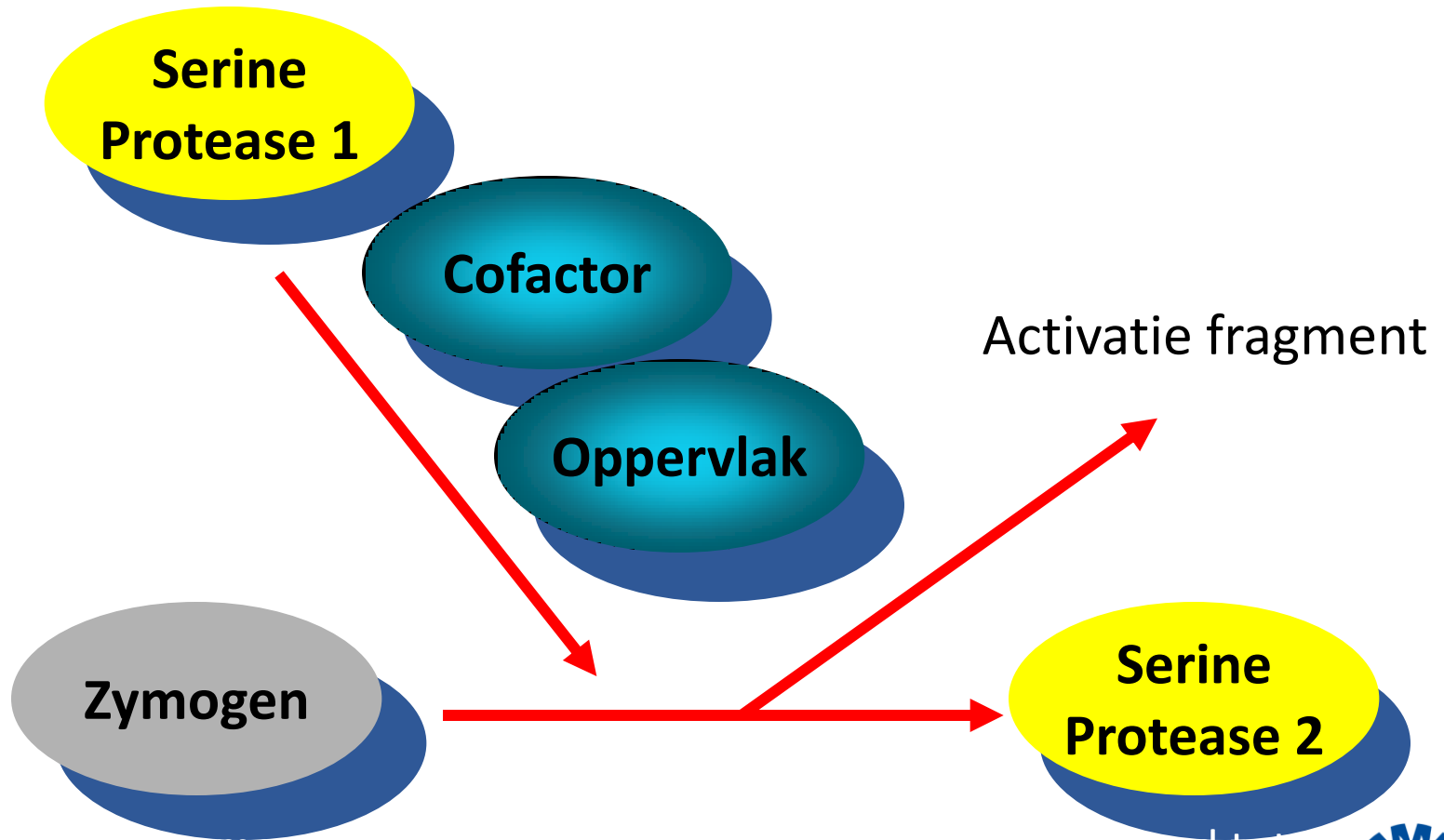
Type	Incidentie	Definitie	Kenmerken					
			PFA/bloedings tijd	VWF antigeen	VWF activiteit	Factor VIII	multimeren	DDAVP respons
1	70-80%	Lage concentratie functioneel normale vW factor	N/↑	↓	↓	↓	N	Goed
2A	10-20%	Functioneel afwijkende vW factor met toegenomen gevoeligheid voor proteolyse	↑	N/↓	↓↓	N/↓	HMW↓↓↓	Matig
2B	5%	Functioneel afwijkende vW factor met toegenomen affiniteit voor trombocyten	↑	N/↓	↓	N/↓	HMW↓	Contra-indicatie trombocytopenie?
2M	5%	Functioneel afwijkende vW factor met verlaging Rcf activiteit	↑	↓	↓	N/↓	N	Matig
2N	<5%	Functioneel afwijkende vW factor met afgenomen activiteit voor factor VIII	N	N	N	↓↓	N	Slecht
3	<5%	Absoluut afwezige vW factor	↑↑	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	afwezig	Geen



Secundaire Hemostase



Principe van een stollingsreactie

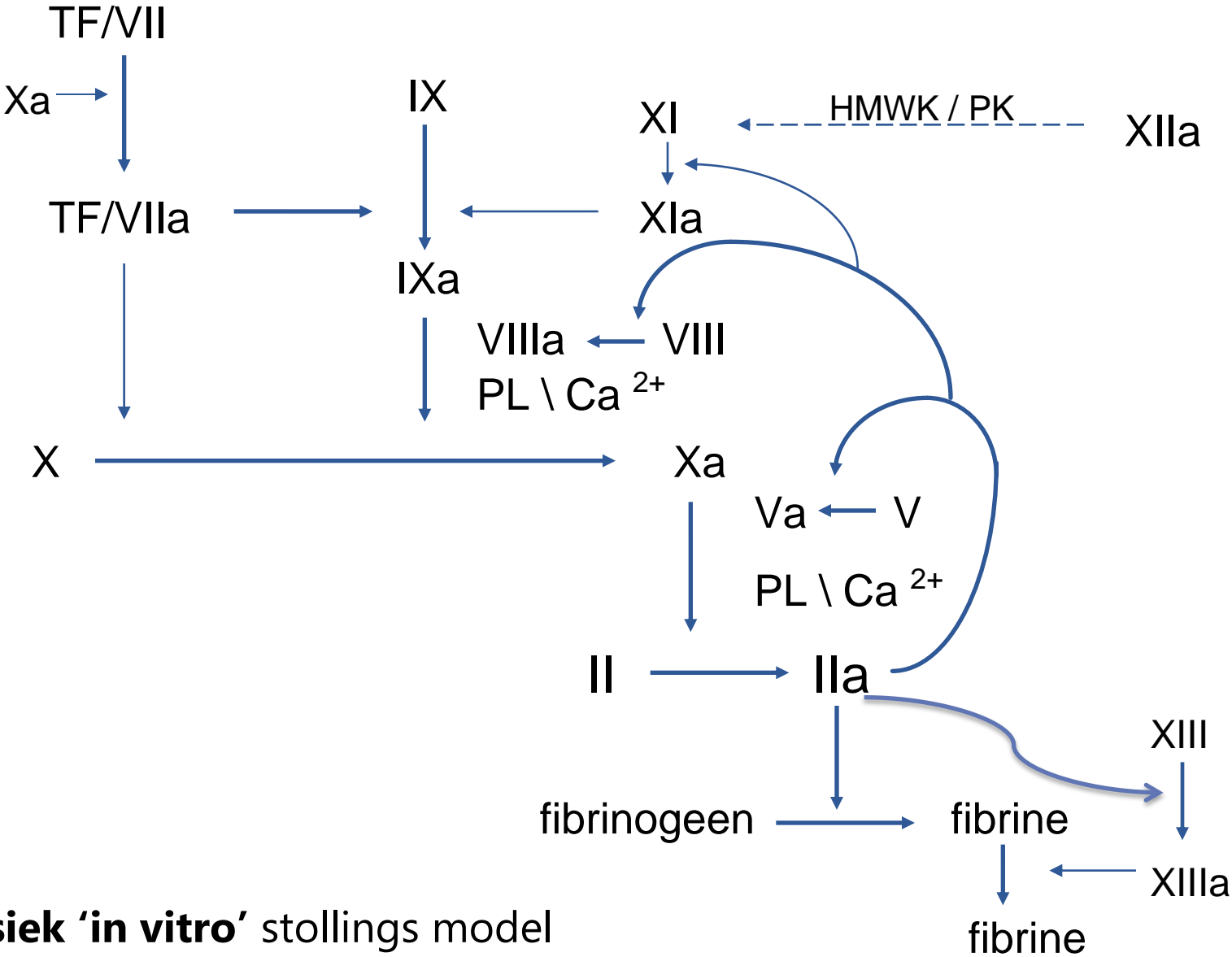


Stollingscascade

- Aan de hand van 'in vitro' onderzoek is een stollingscascade model opgesteld, dit model verklaart de 'in vitro' waargenomen verschijnselen m.b.t. stolling



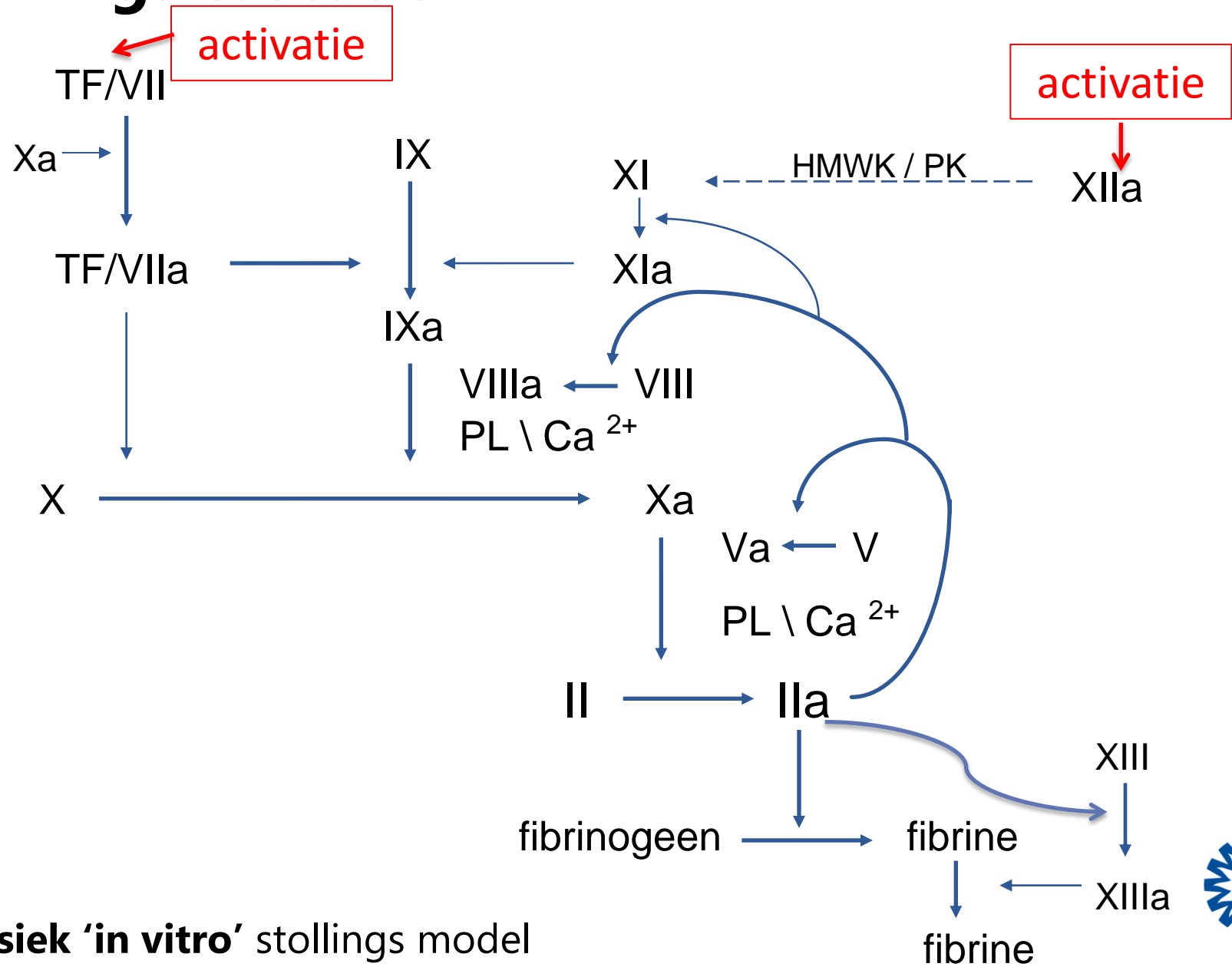
Stollings cascade



Klassiek 'in vitro' stollings model



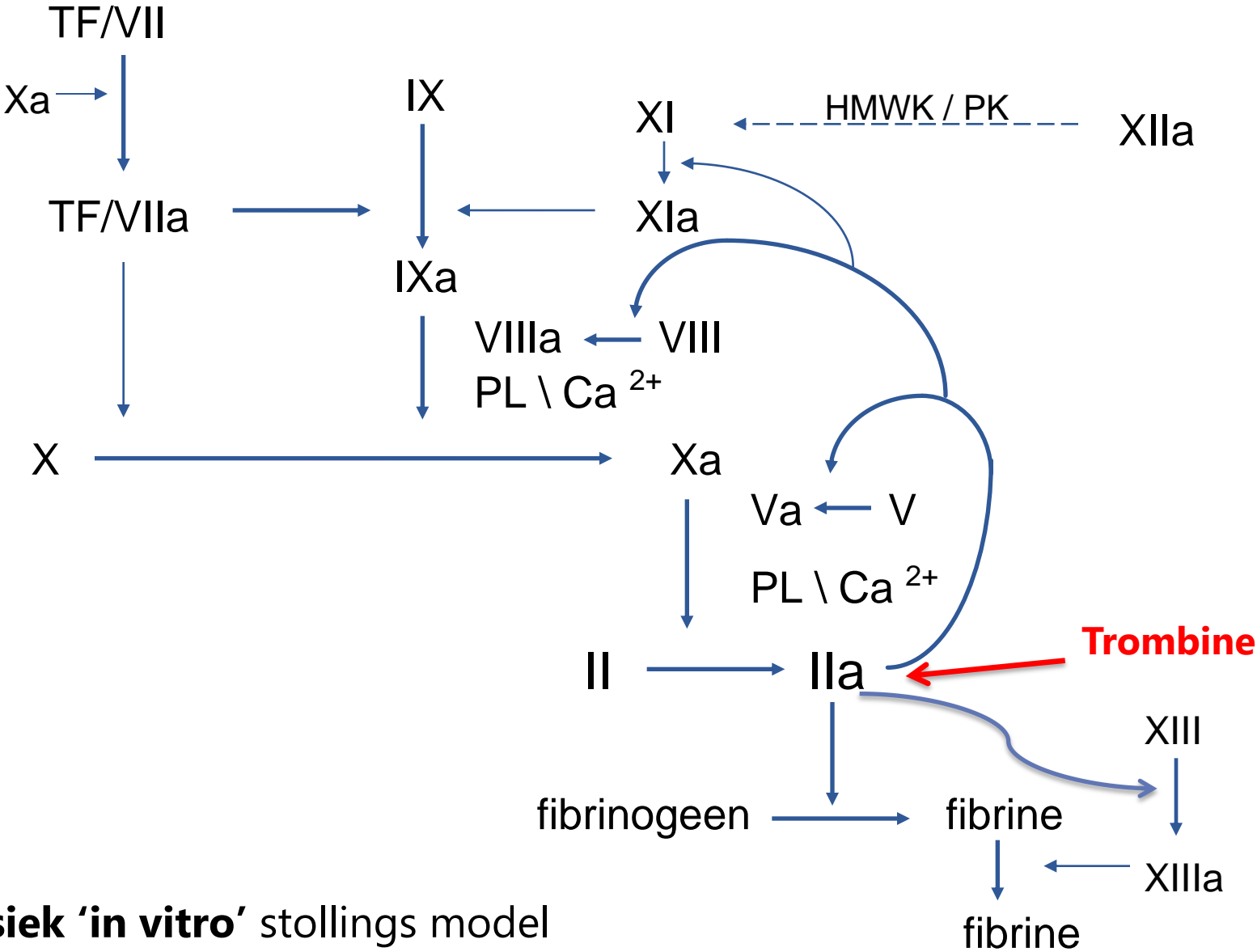
Stollings cascade



Klassiek 'in vitro' stollings model



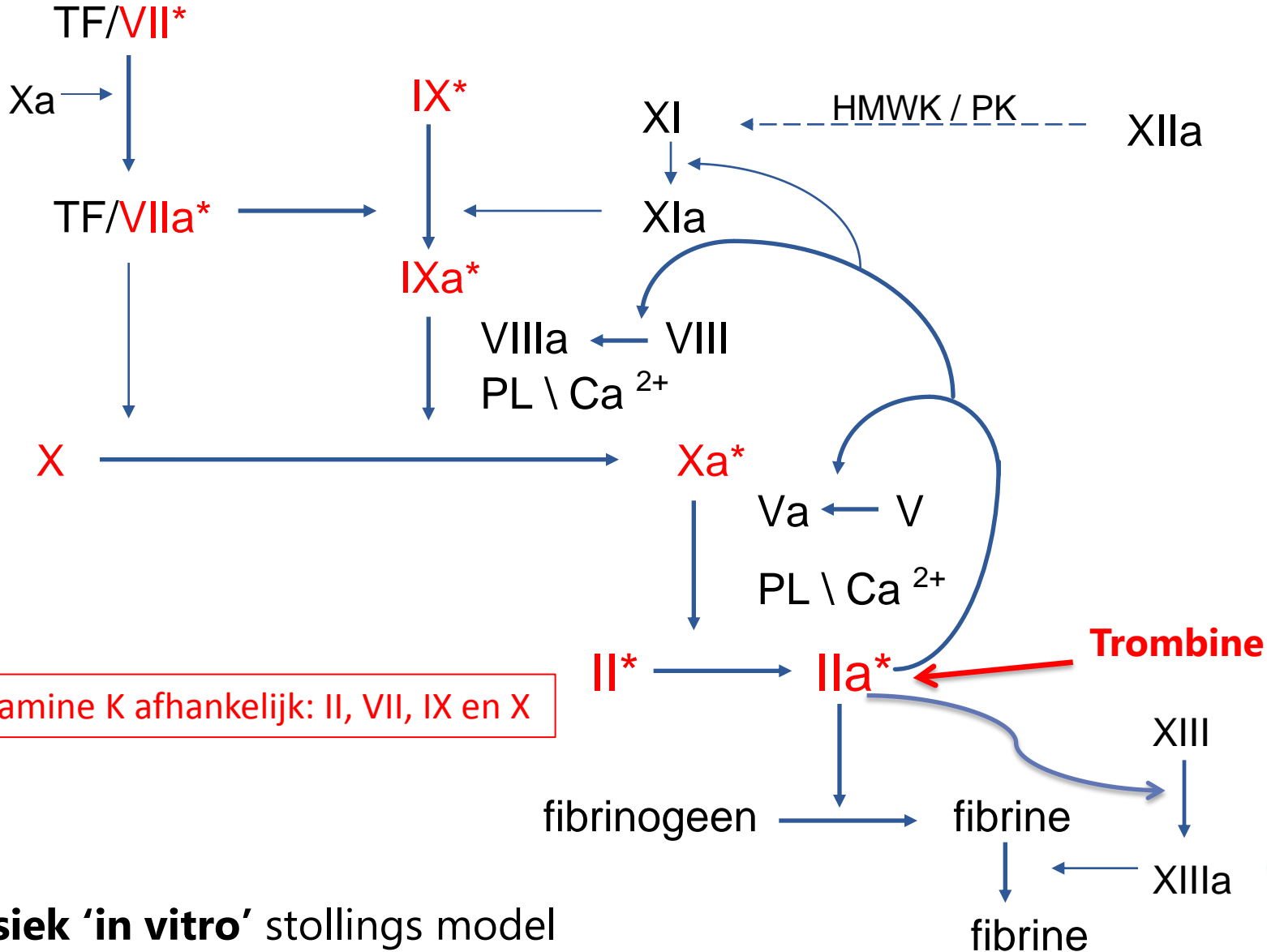
Stollings cascade



Klassiek 'in vitro' stollings model



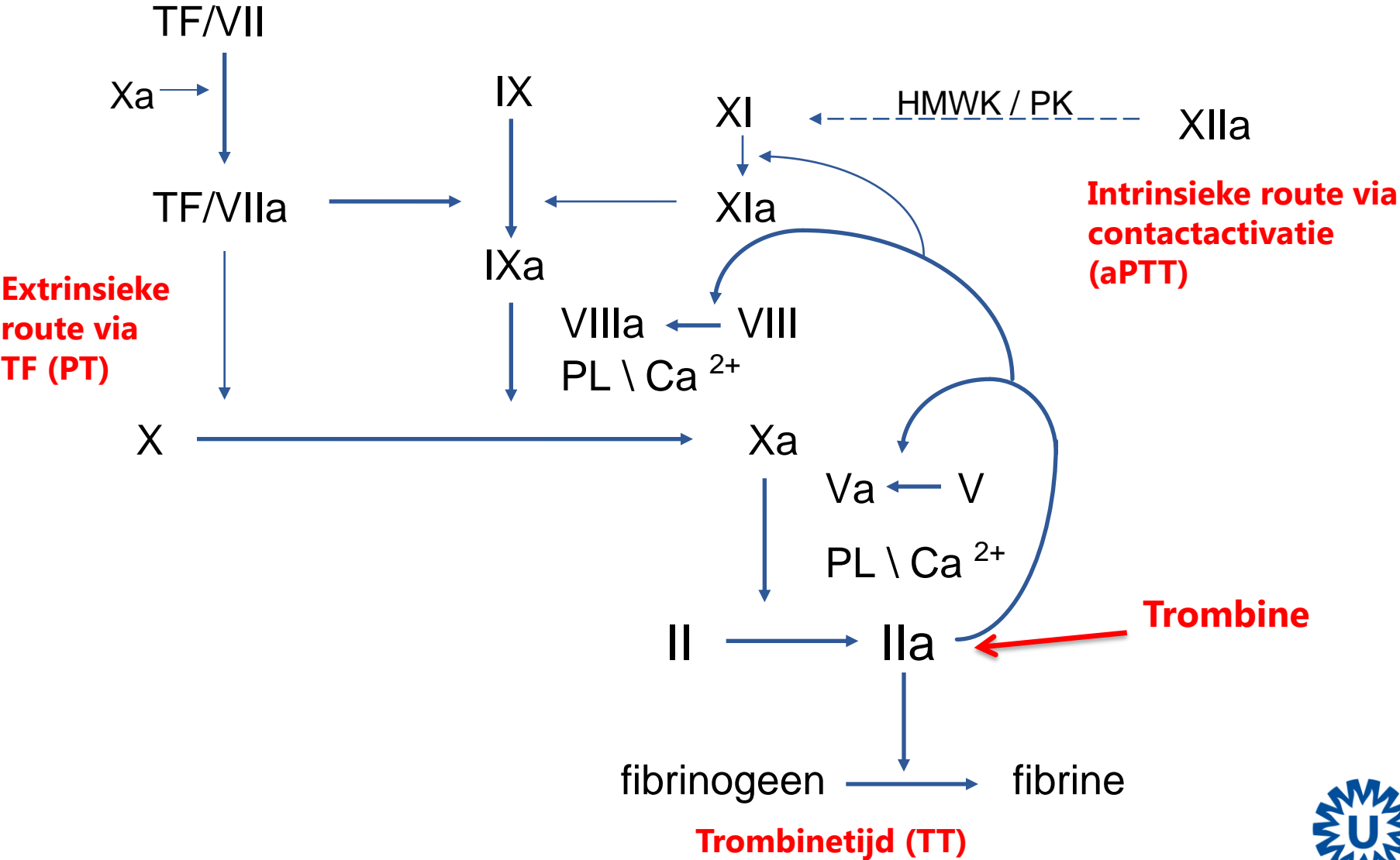
Stollings cascade



Klassiek 'in vitro' stollings model



Stollings cascade



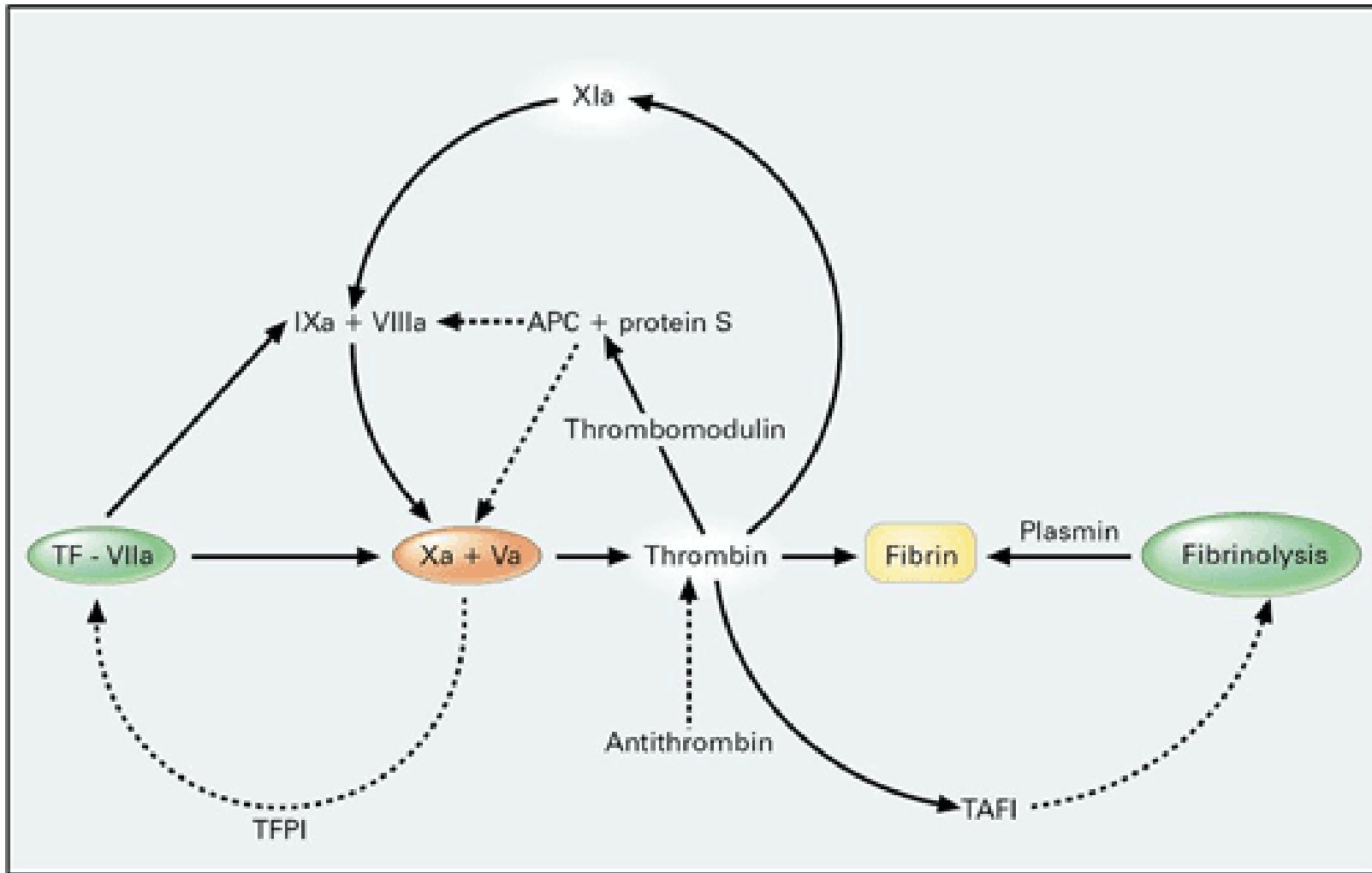
Klassiek 'in vitro' stollings model



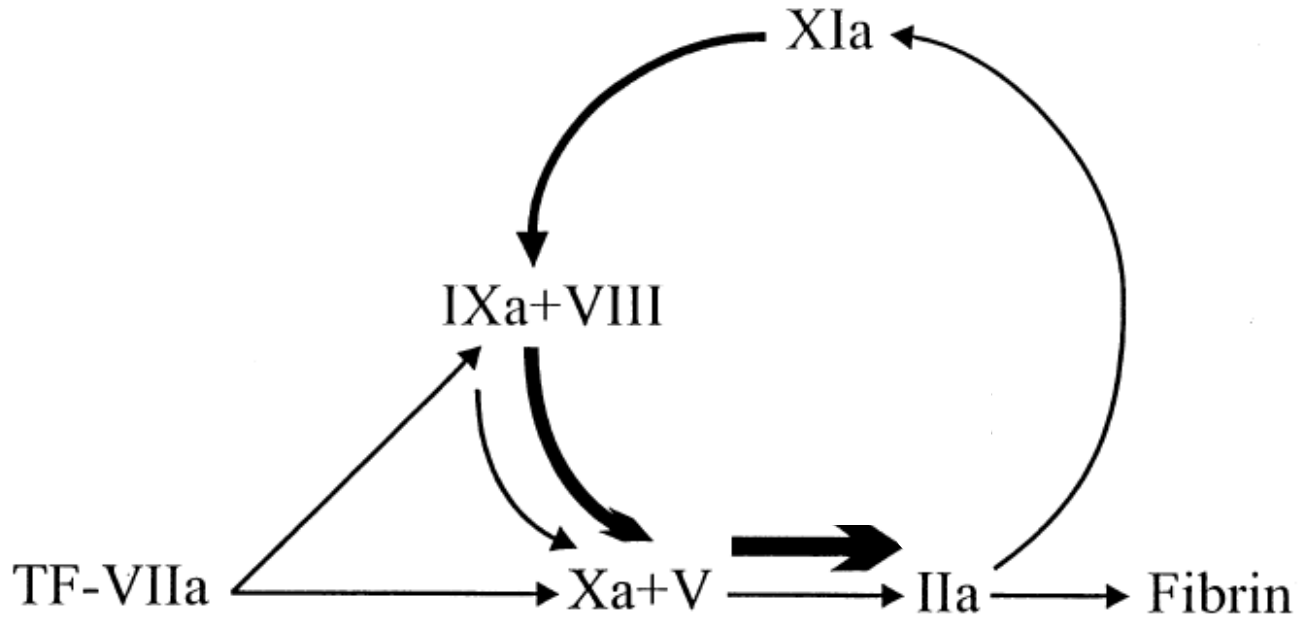
- Het klassieke cascade model (intrinsieke & extrinsieke stolling) verklaart een aantal klinische fenomenen niet, daarom is een nieuw stollingsmodel ontwikkeld, meer gebaseerd op de 'in vivo' situatie



De stolling



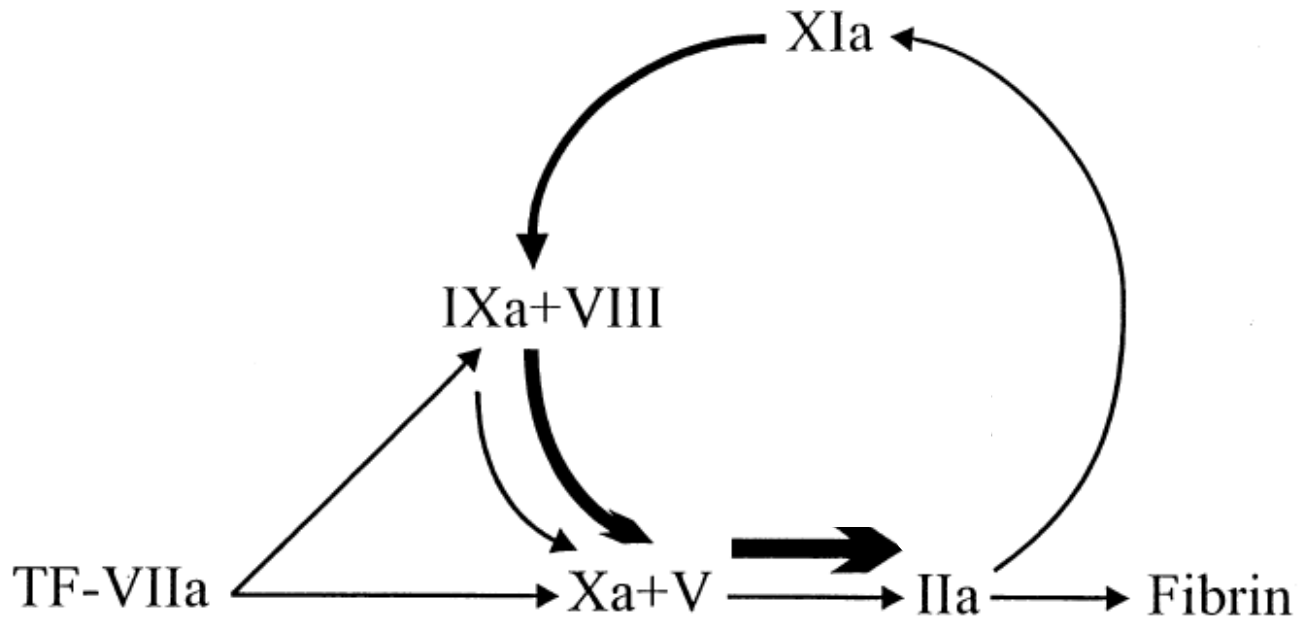
Stollingscascade



'in vivo' stollingsmodel



Stollingscascade

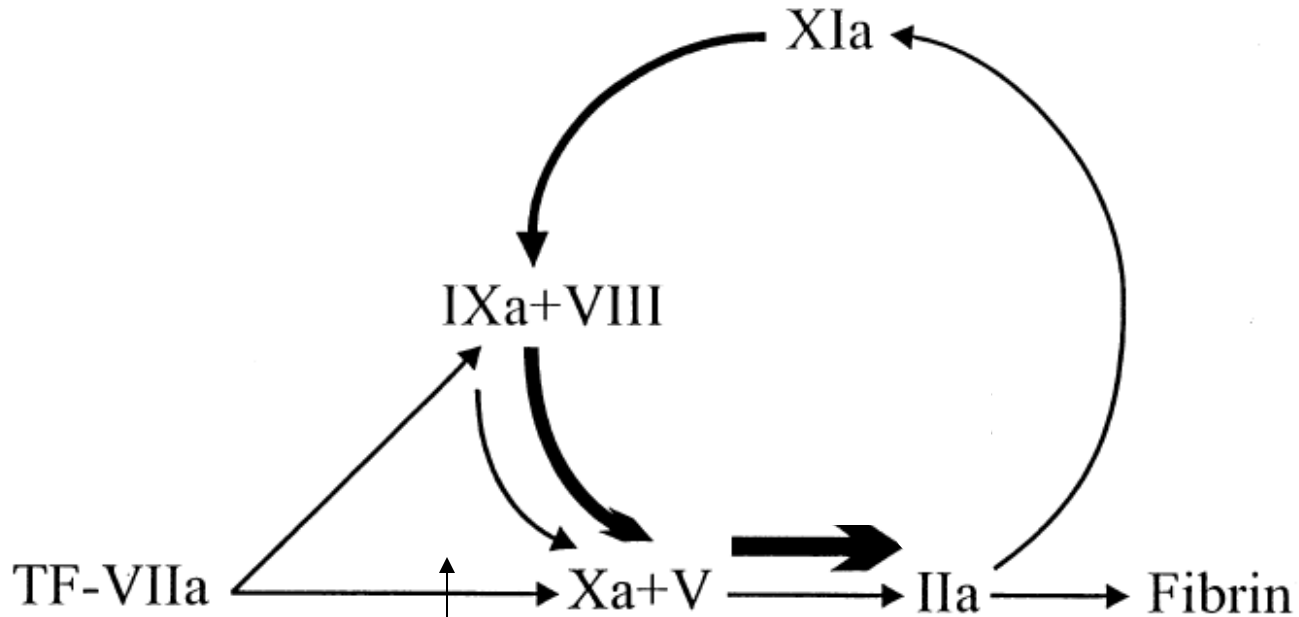


↑
Stollingsactivatie: weefselfactor (TF) bindt factor VII(a); dit complex activeert factor IX en X

in vivo' stollingsmodel



Stollingscascade

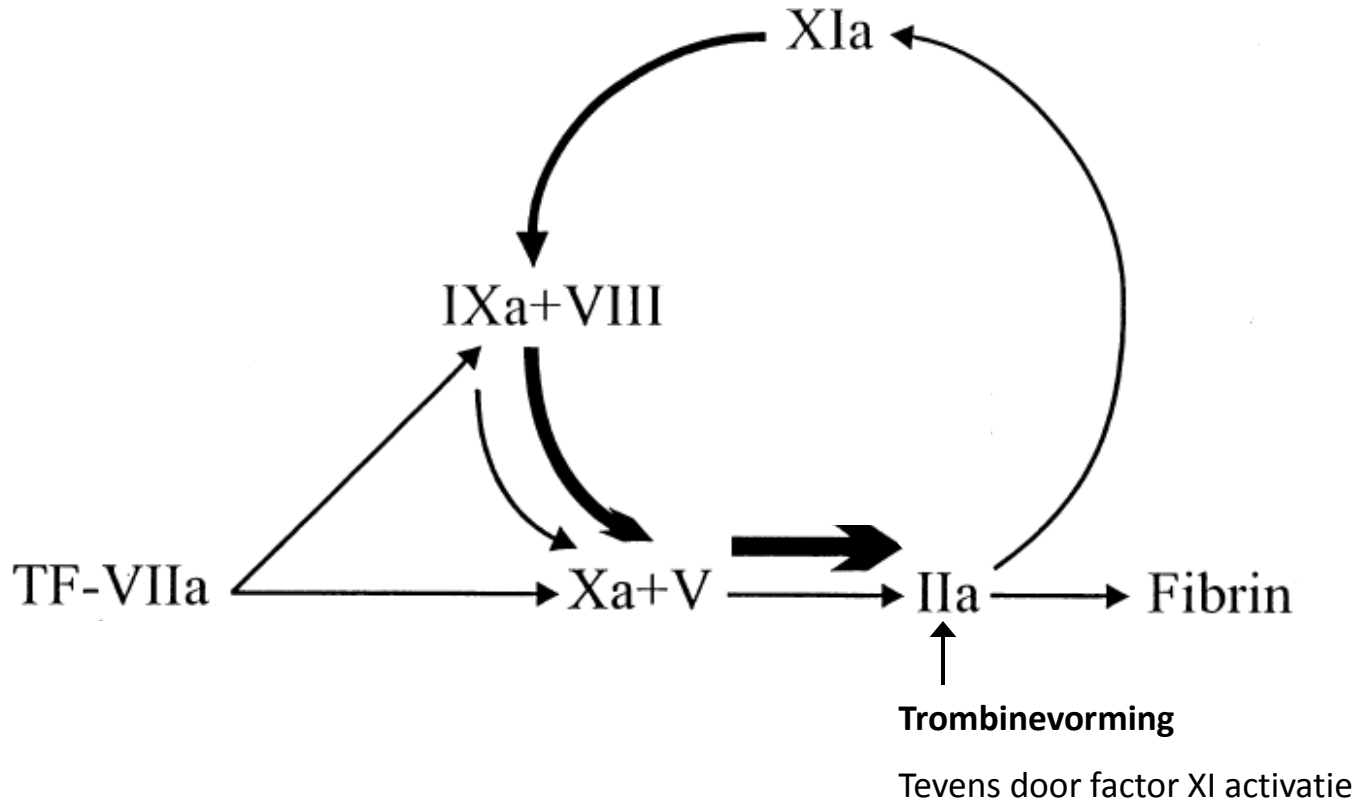


Bij hoge concentratie TF complex vnl activering factor X, bij lage TF concentratie vnl activering factor IX

in vivo' stollingsmodel



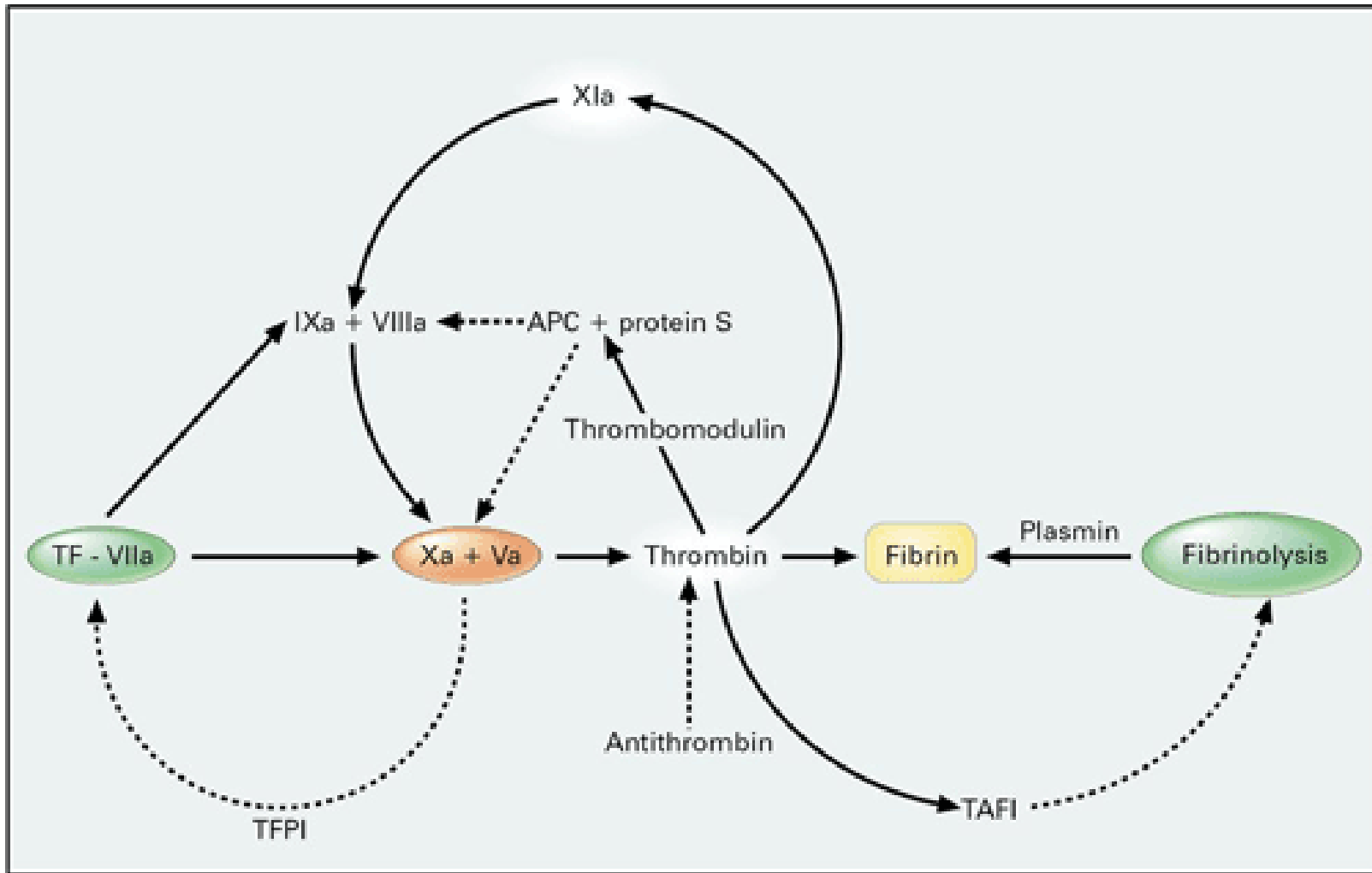
Stollingscascade



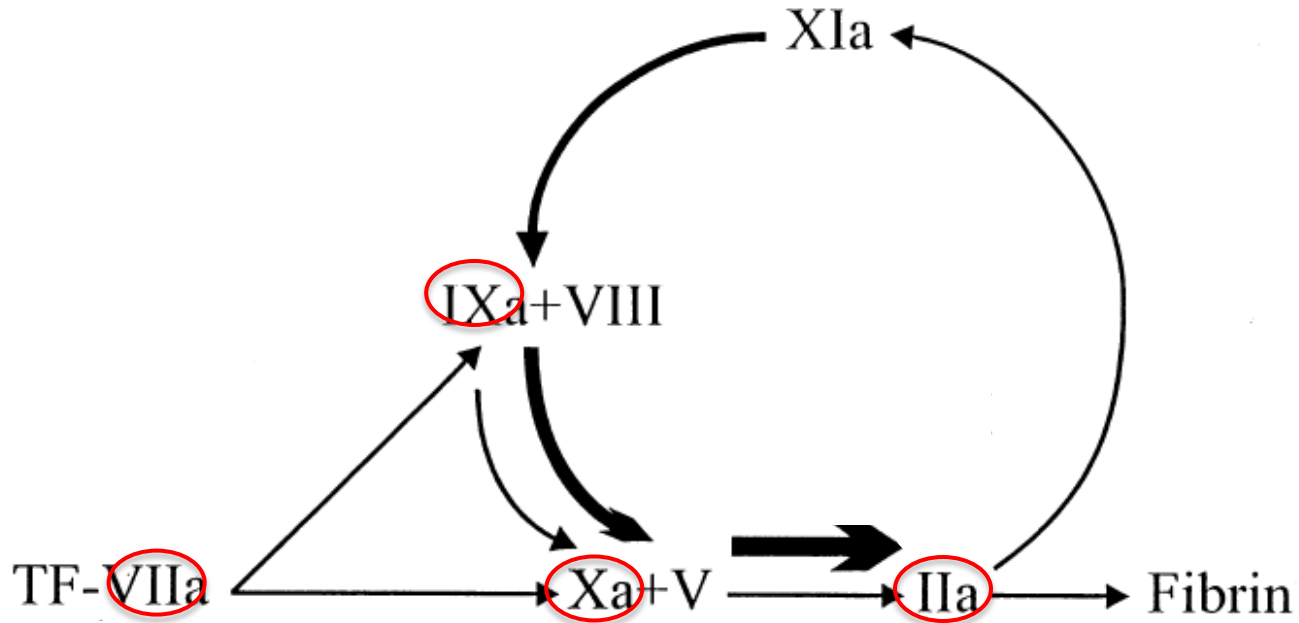
'in vivo' stollingsmodel



De stolling



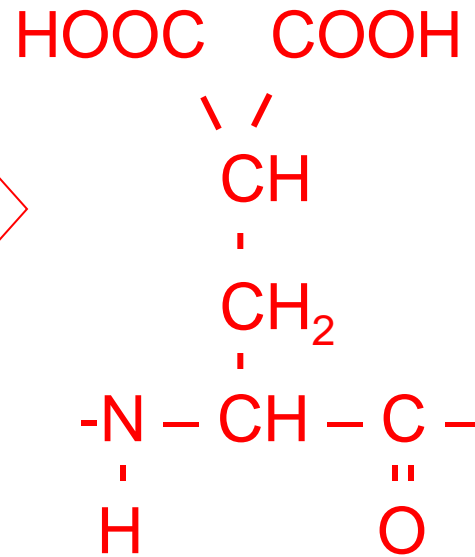
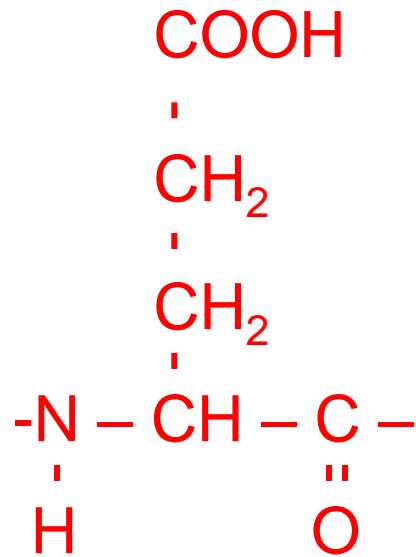
Effect coumarine's:



VKA: verminderde aanmaak van *functionele* vit K afhankelijk stollingsfactoren

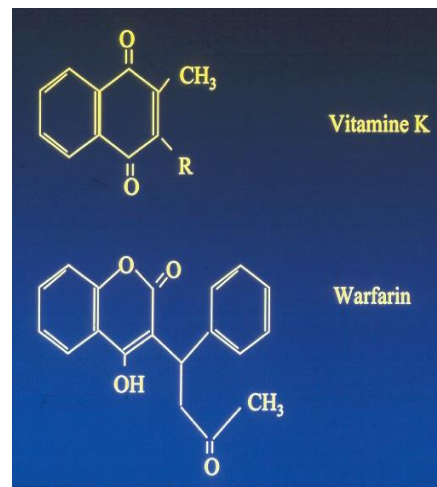
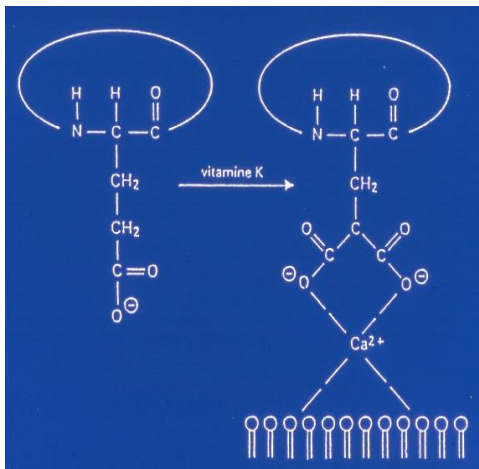


Effect coumarine's:



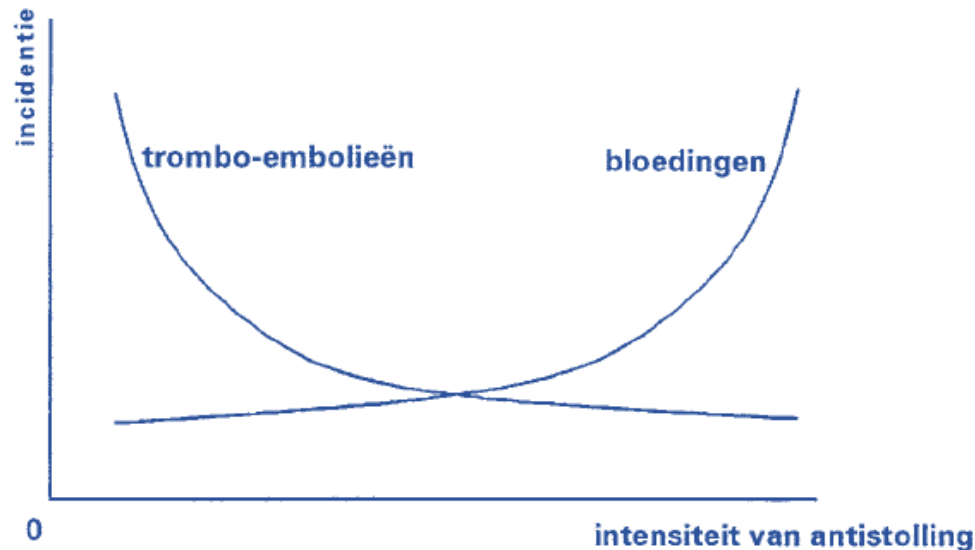
glutamic acid residue

γ - carboxyglutamic acid residue

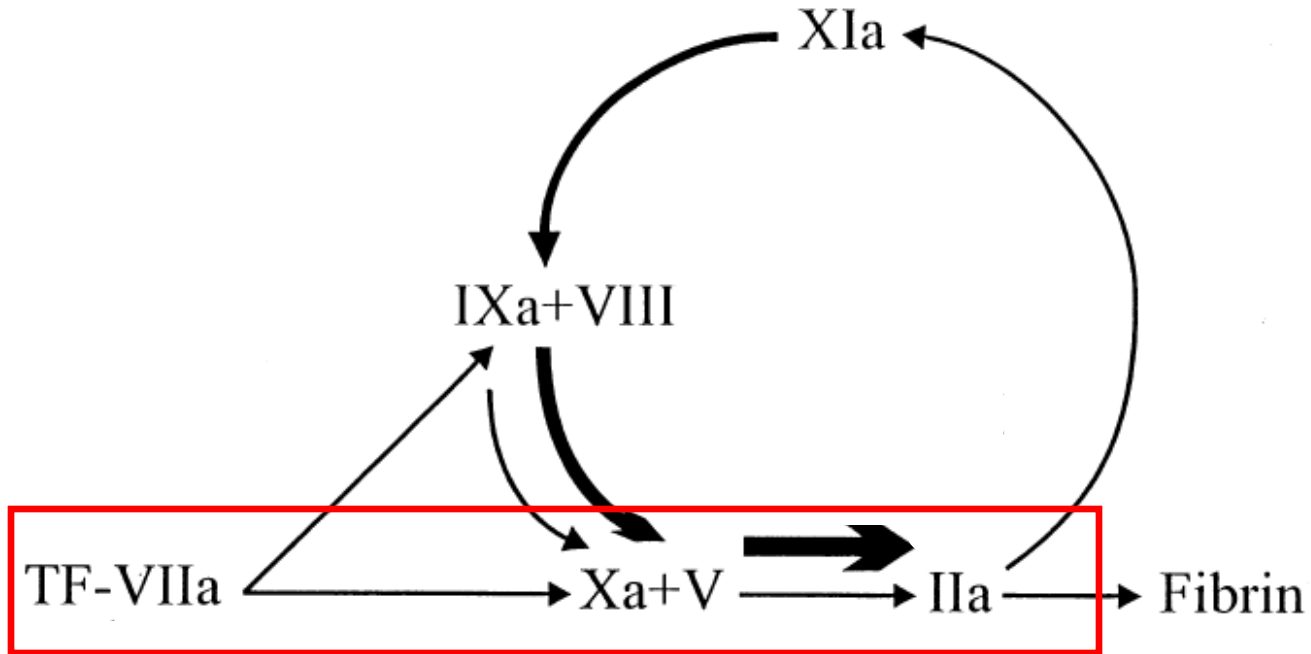


International Normalized Ratio (INR)

- $INR = (PT \text{ patient} / PT \text{ normal plasma})^{ISI}$
- Thrombose behandeling en preventie: instelling coumarine
- Gemodificeerde prothrombine tijd
 - Afhankelijk lokaal laboratorium
 - Gevoelig voor factoren II, VII and X
 - Over het algemeen niet gevoelig voor deficiënties van factor V en Fibrinogeen
 - Gevoeligheid voor interferentie
 - ISI = International Sensitivity Index, factor om te corrigeren voor verschillen in de gevoeligheid van het reagens



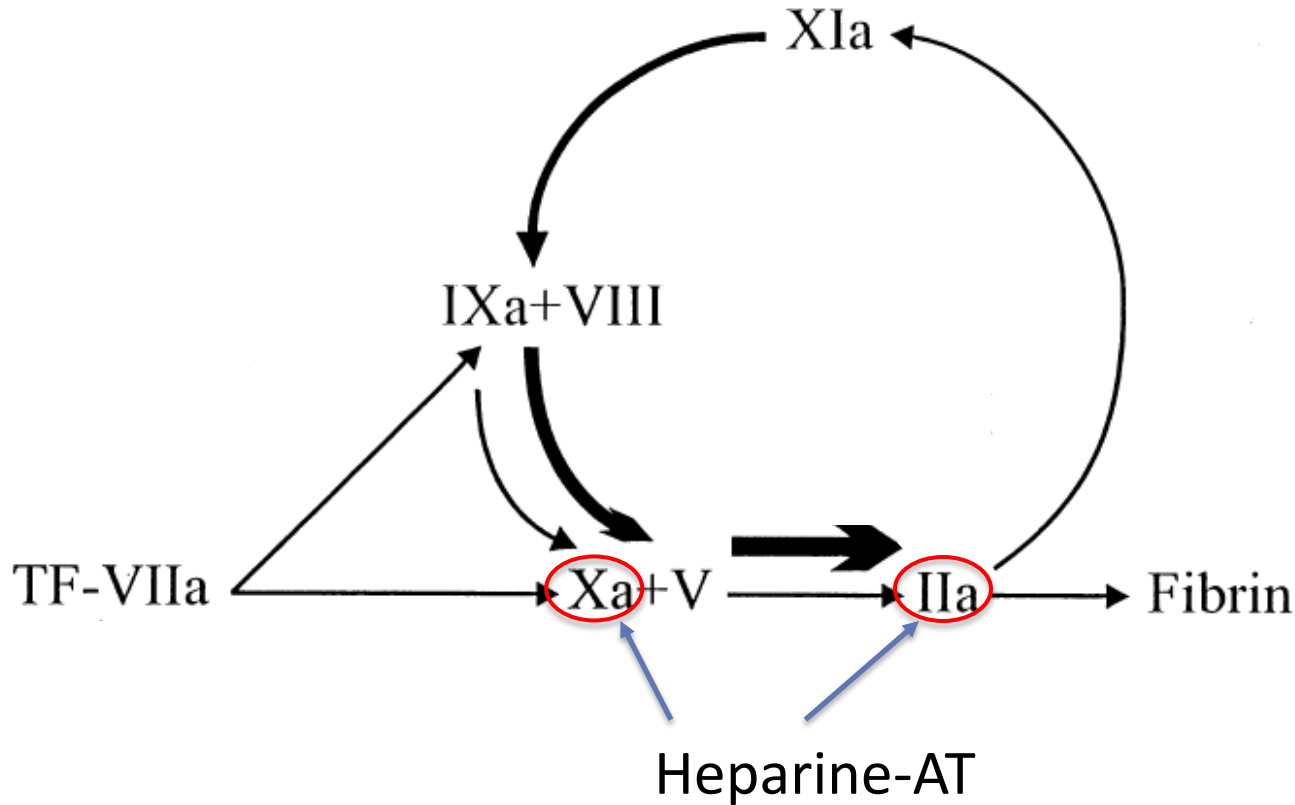
Stollingscascade



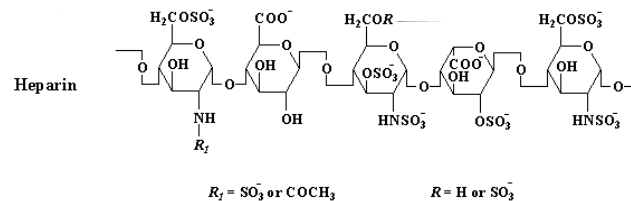
Protrombinetijd (PT)



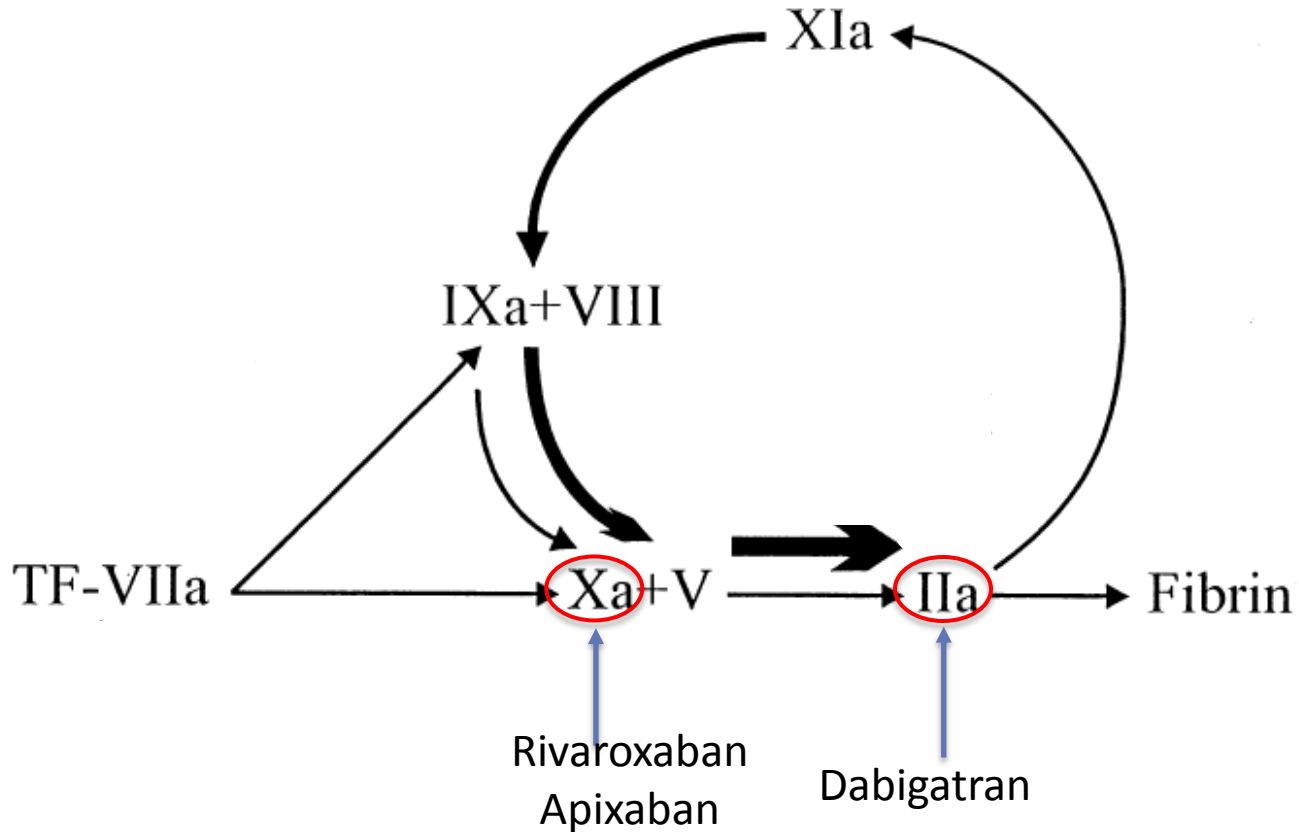
Effect heparine:



Heparine: afbraak geactiveerde factoren Xa en IIa



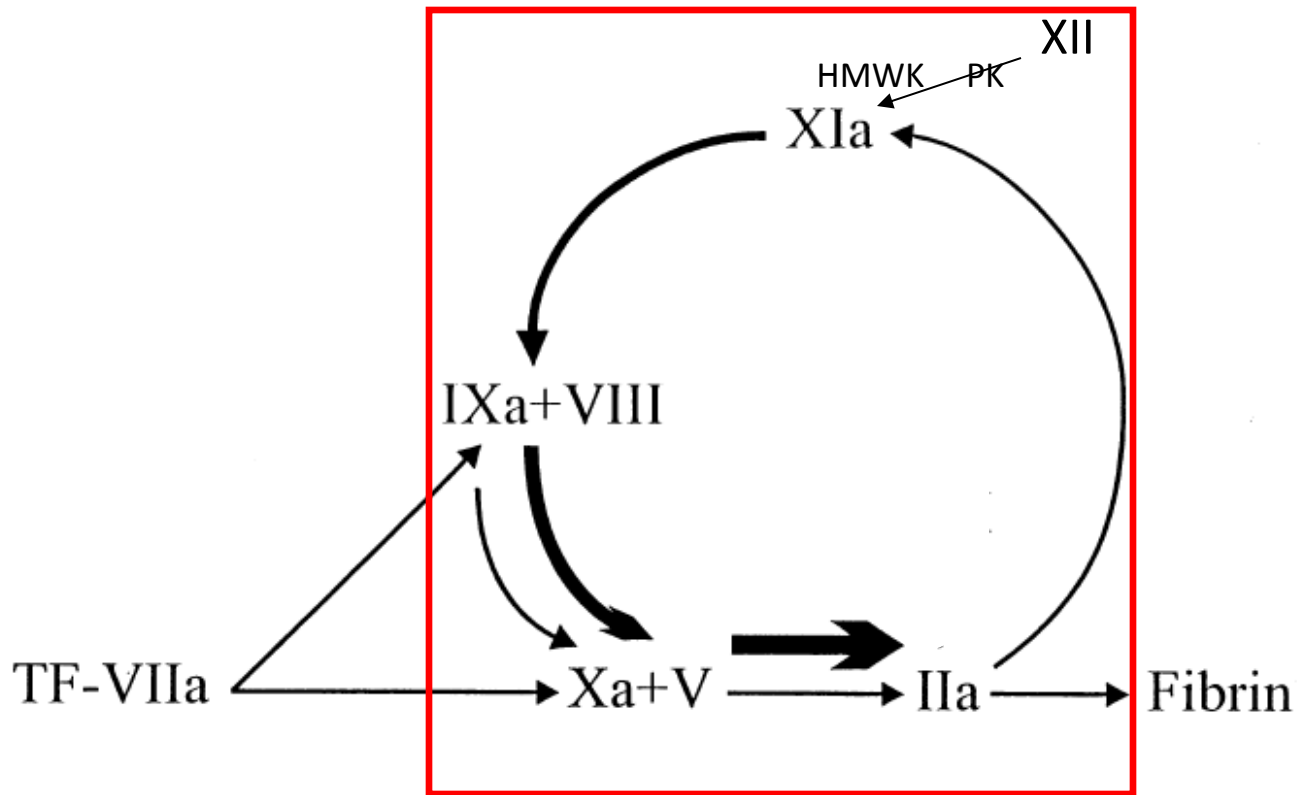
Effect DOAC:



DOAC: directe remming geactiveerde factoren Xa of IIa



Stollingscascade



geactiveerde Partiele Tromboplastinetijd (aPTT)

Tromboseneigung



De hemostatische balans

Verstoring van deze balans kan enerzijds leiden tot een verhoogde **bloedingsneiging** (bijvoorbeeld hemofilie), anderzijds tot een verhoogde **tromboseneiging** (trombofilie)

Stolling

- stolselvorming
- stolselbescherming

Antistolling

- Minder FIIa door inactivatie FVa en FVIIIa

Fibrinolyse

- “oplossen” van het stolsel door plasmine



Trombose

- Arteriële trombose: atherosclerose; myocard infarct / beroerte
- Veneuze trombose: veneuze trombo-embolie (VTE): ziekte met twee componenten: Longembolie (PE) en Diep Veneuze Trombose (DVT)



Risicofactoren Trombose Trias van Virchow (1856)

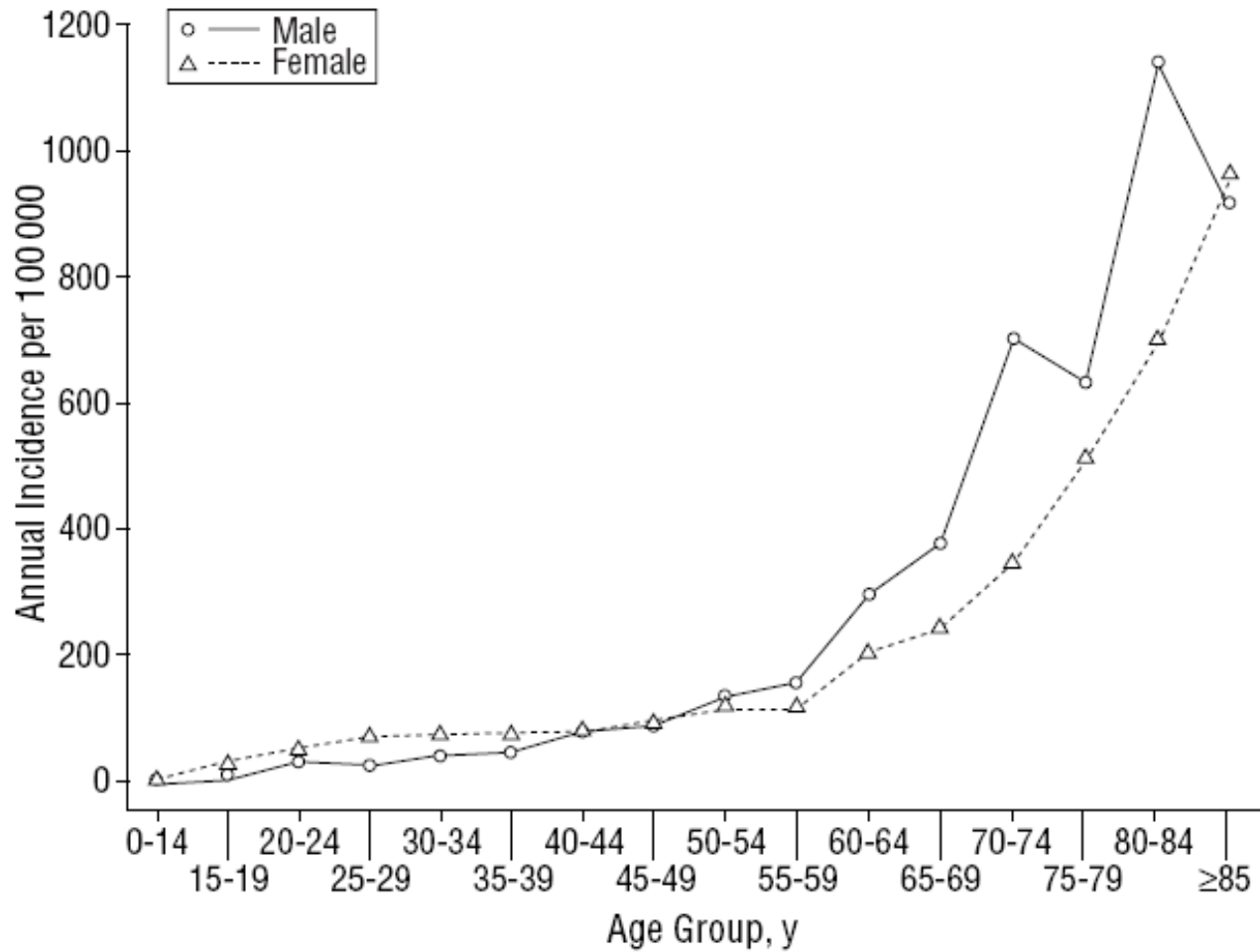
- Stase van bloed
- Beschadigingen van de vaatwand
- Veranderingen in de bloedsamenstelling



Rudolf Virchow

Duitsland, 1821 - 1902





Annual incidence of venous thromboembolism

Silverstein et al AIM 1998



Endogene oorzaken trombose

De antistolling wordt gereguleerd door een aantal factoren, een verlaging van deze factoren geeft een verhoogd risico op trombose:

- Antithrombine
- Proteïne C
- Proteïne S
- TFPI

Naast de endogene regulatie van de antistolling zijn er nog een aantal endogene factoren die een verhoogd risico op trombose geven:

- APC resistentie / factor V Leiden (aanwezigheid)
- Lupus Anticoagulans (LAC) (aanwezigheid)
 - Anticardiolipine antistoffen
 - Anti β 2 Glycoproteine 1 antistoffen
- plasma spiegels van stollings factoren (verhoging)
 - prothrombine mutation (20210A)
 - factor VIII
 - factor IX
 - factor XI
- Homocysteïne (verhoging)



Verworven risicofactoren voor veneuze trombose

- Maligniteit
- 'Interne' ziekte
- Chirurgische ingreep
- Trauma
- Immobilisatie (inclusief ziekenhuisopname)
- Zwangerschap, puerperium en hormonale behandeling
- Vliegreis
- Ontsteking
- Atherosclerose

- (Hogere leeftijd)
- (Mannelijk geslacht)
- Obesitas



Moleculaire Risico factoren voor Veneuze Thrombose

Defect	Prevalentie (%)	
	Algemene Populatie	Patiënten met thrombose
Antithrombine deficiëntie	0.02	1
Factor V Leiden	5-10 (Caucasians)	20
f VIII verhoogd (>150%)	11	25
Proteïne C deficiëntie	0.2 – 0.4%	3
Proteïne S deficiëntie	?	1-2
Protrombine 20210G→A	2	6
Hyperhomocysteinemie (>18.8μM)	5	10

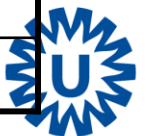


Vergelijking van relatief risico van veneuze trombose in een retrospectieve (LETS) en een prospectieve (LITE) studie

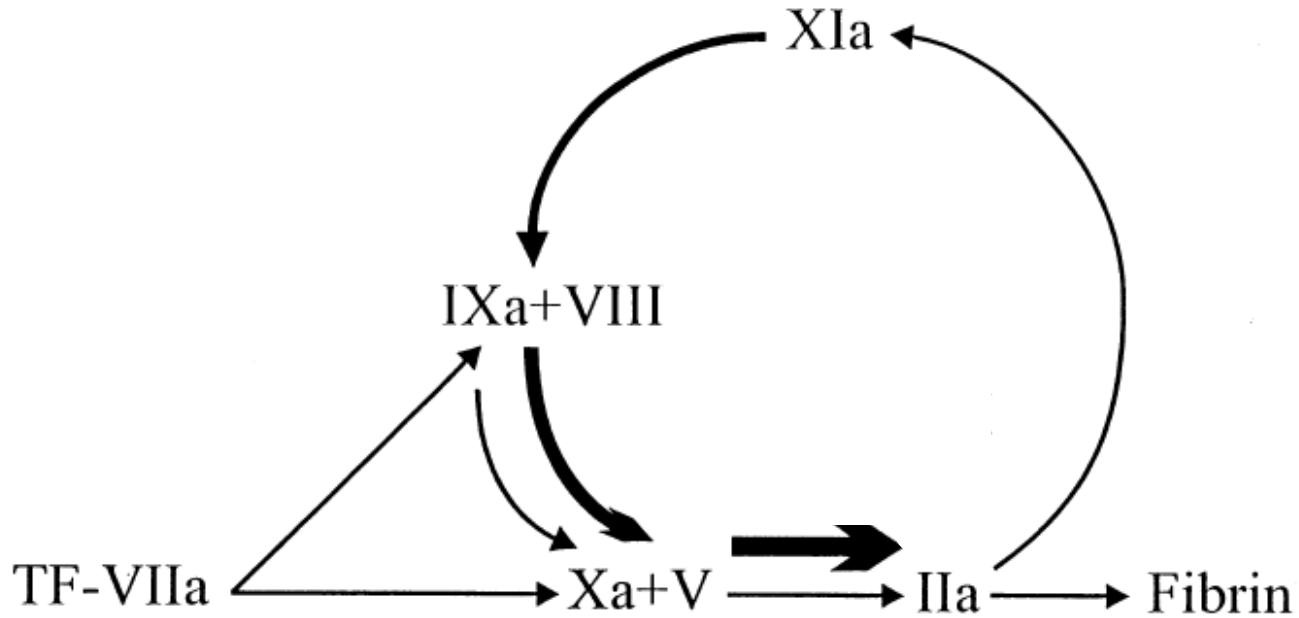
Risico Factor	LETS	LITE
Factor V Leiden	8.1	3.7
Factor V Leiden homozygoot	80	24
Protrombine 20210A	2.8	1.9
Proteïne C deficiëntie	3.1	3.4
Verhoogd factor V	1.3	1.2
Antithrombine deficiëntie	5.0	-
Verhoogd factor VIII	4.8	2.6
Verhoogd factor VII	0.8	2.4
Verhoogd factor IX	2.8	-
Verhoogd factor XI	2.2	-
Verhoogd fibrinogeen	4.0	0.9
Verhoogd TAFI	1.7	1.6
Verhoogd D-dimer	2.5	3.1
Verhoogd homocysteïne	2.5	1.5

LETS: Leiden Thrombophilia Study, Koster et al. tromb Haemost 1994

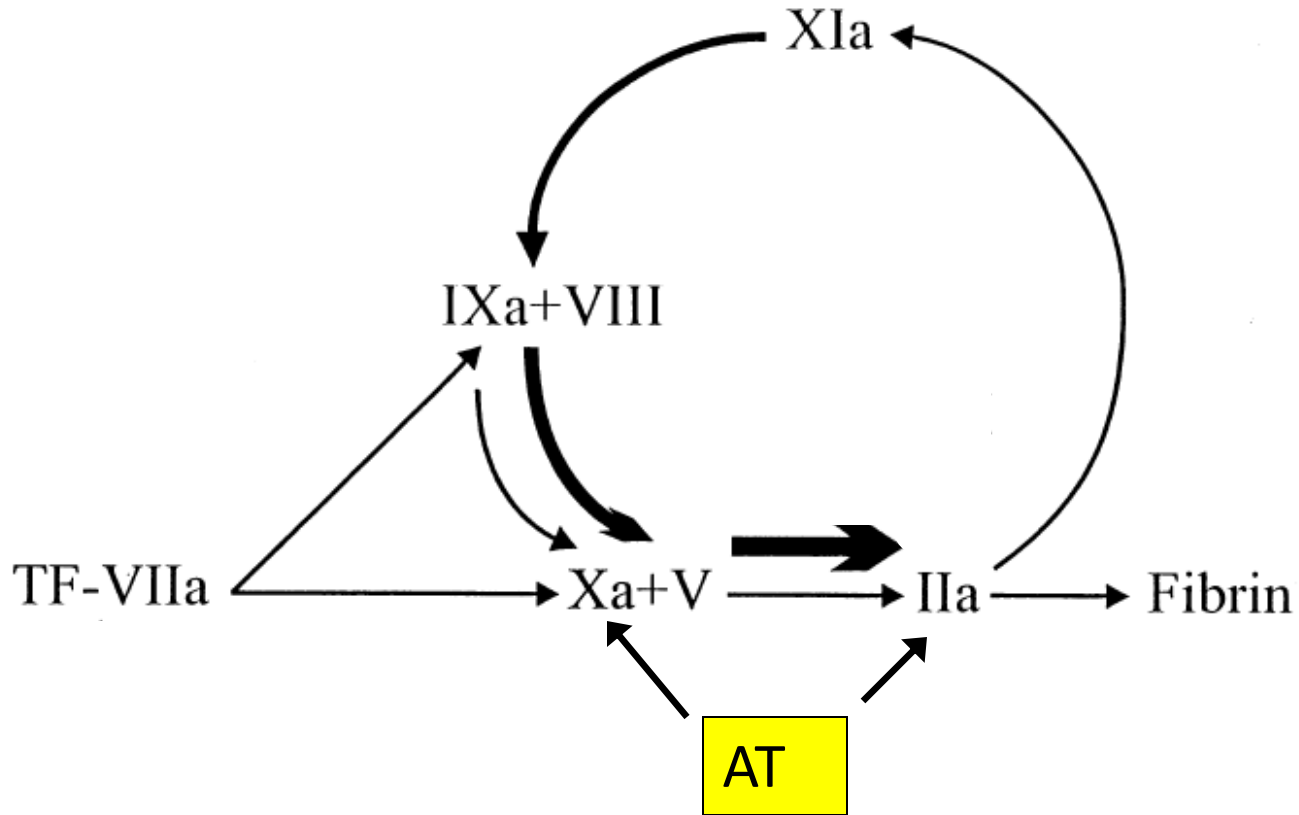
LITE: Longitudal Investigation of Thromboembolism Etiology, Cushman et al Am J Med 2004



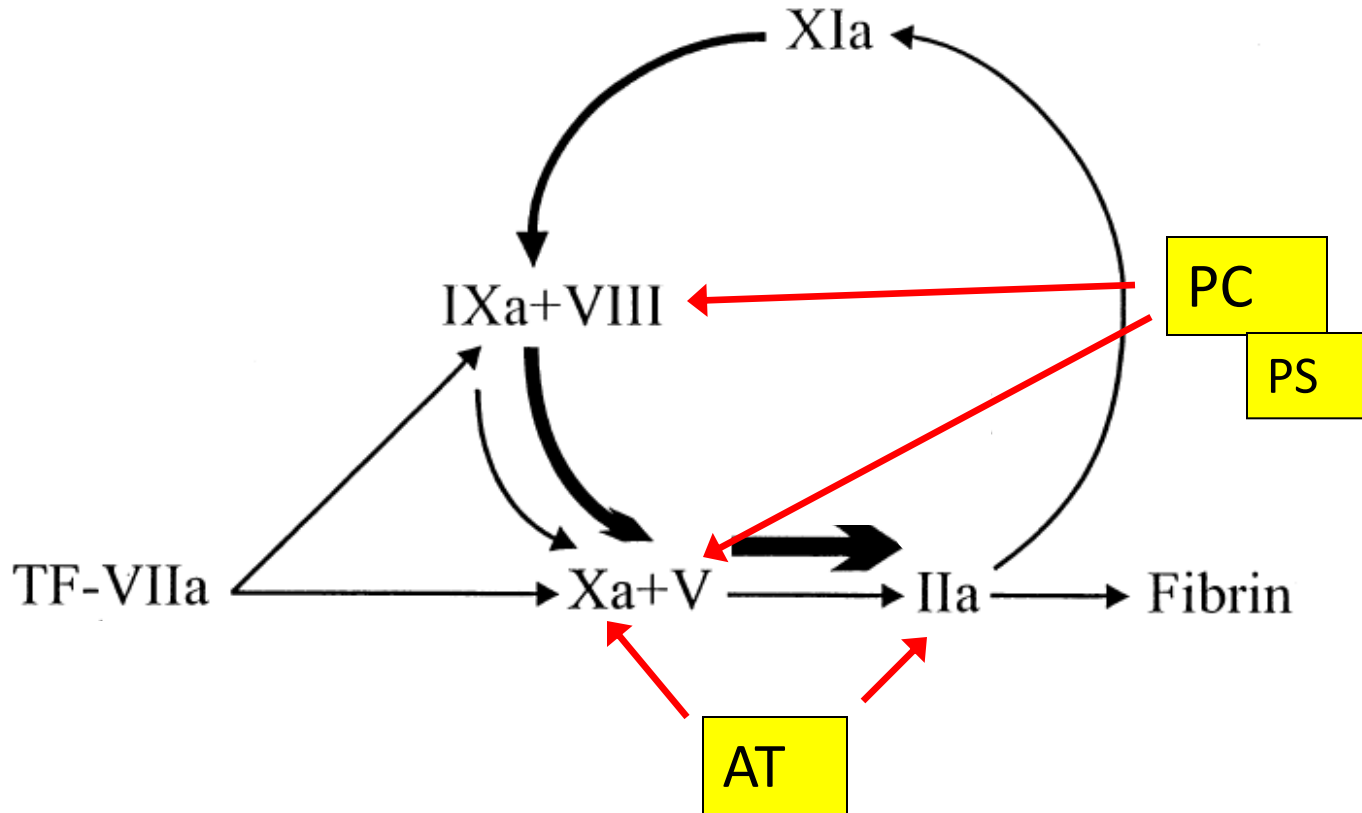
Stollingscascade



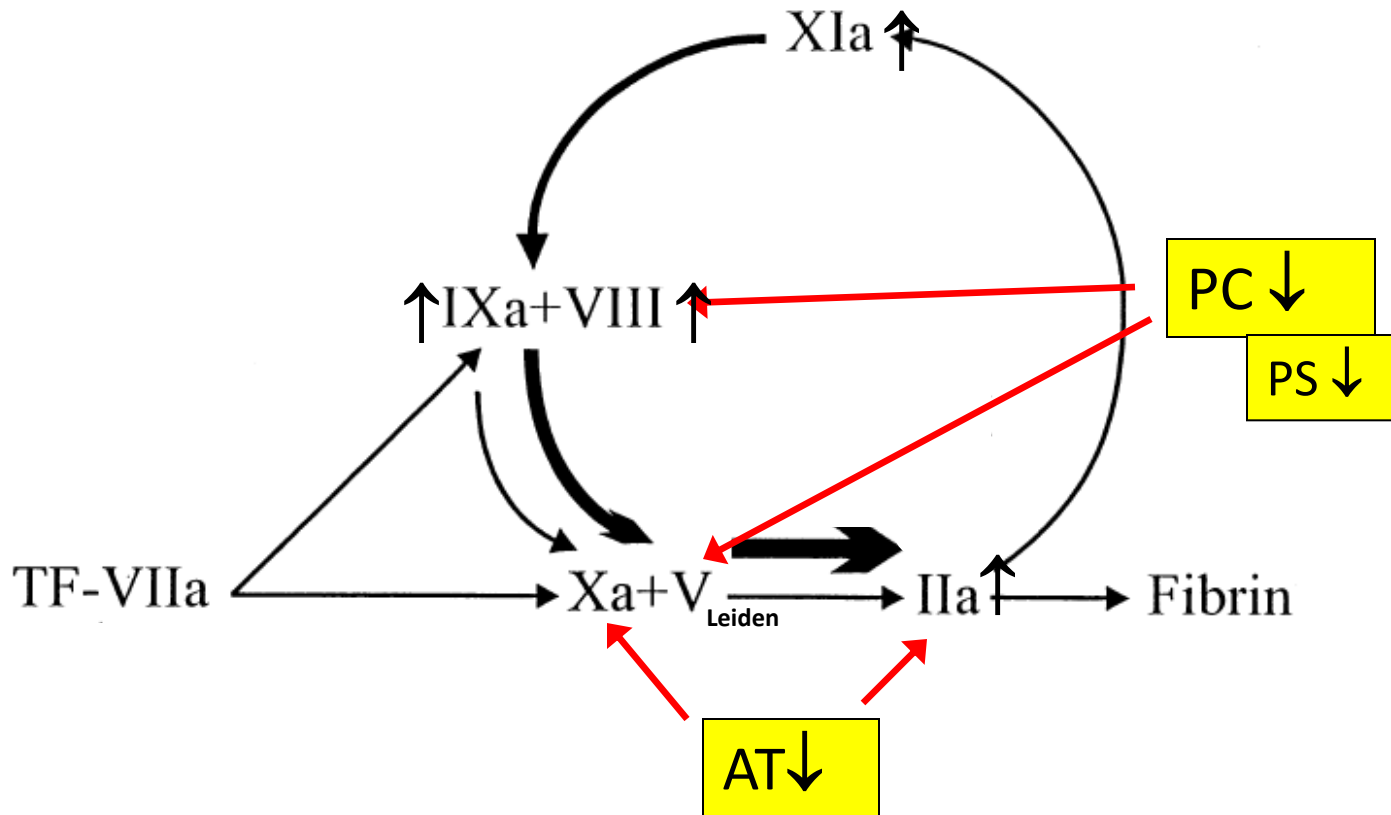
Stollings cascade



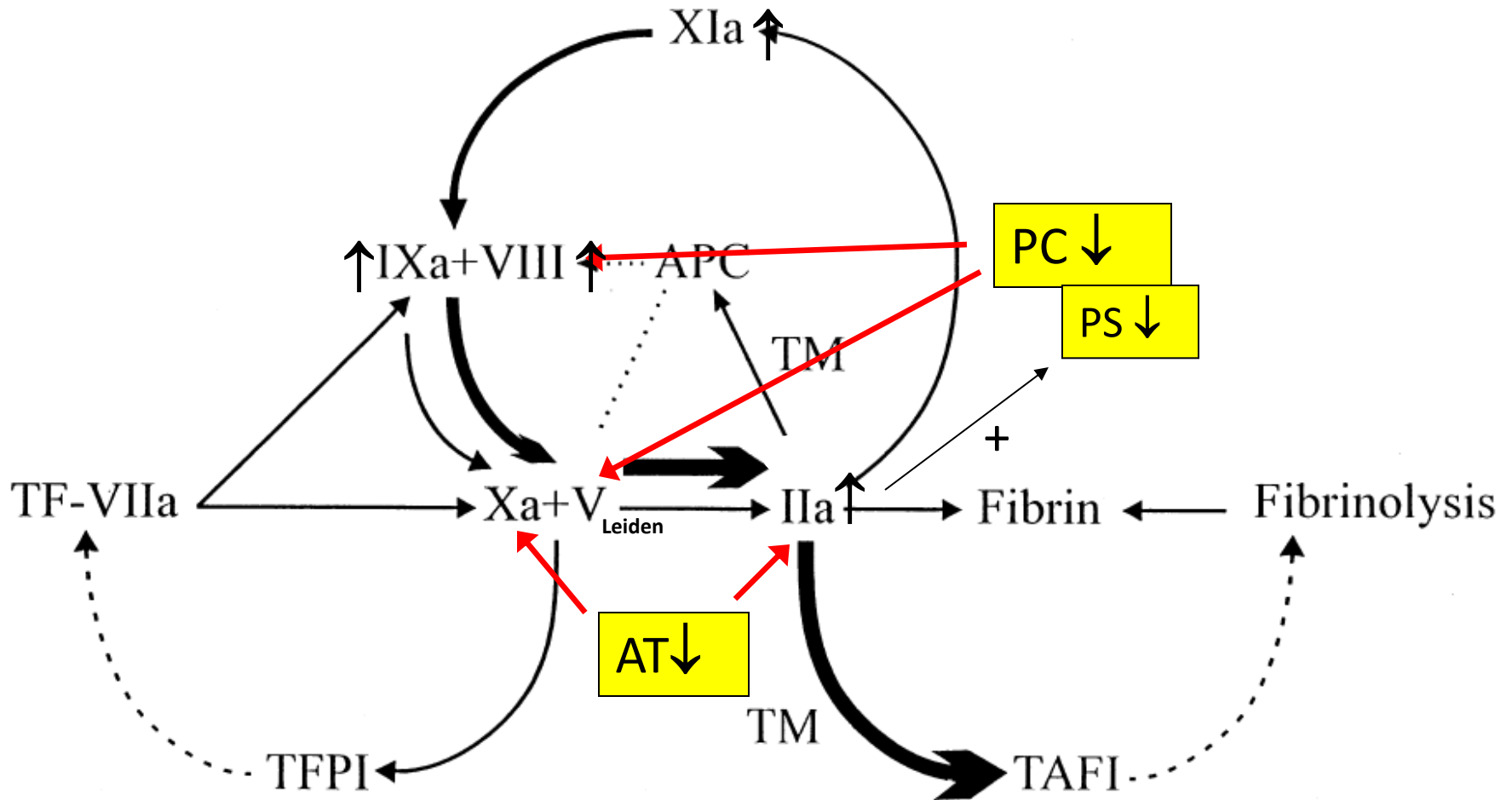
Stollings cascade



Stollings cascade



Stollings cascade

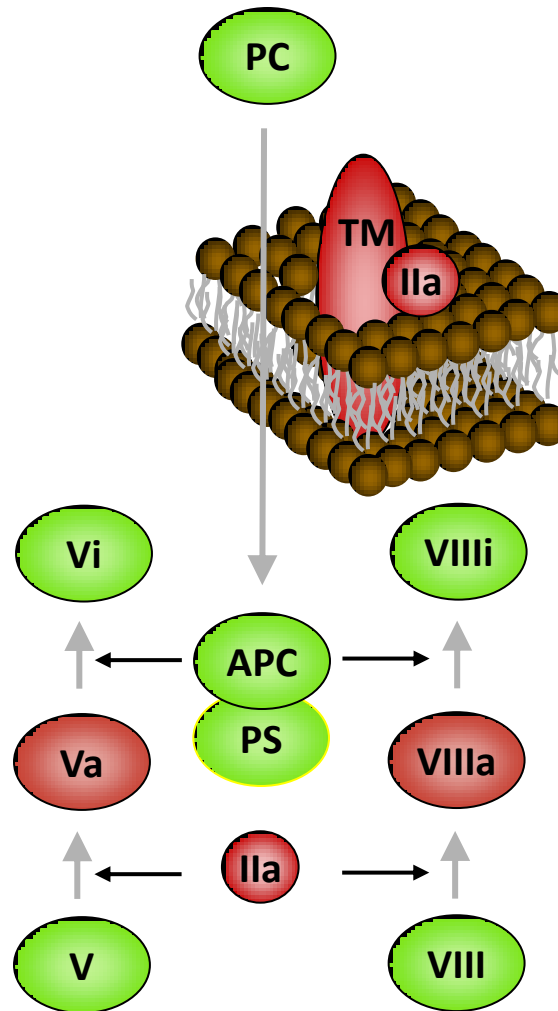


Proteïne C

- Vitamine K afhankelijk plasma eiwit
- Precursor van een serine protease dat geactiveerd wordt door thrombine, als trombine gebonden is aan het membraan eiwit trombomoduline
- Geactiveerd proteïne C (APC) is een zeer specifiek protease dat de cofactoren f Va and f VIIIa in een calcium en fosfolipiden afhankelijke manier inactiveert (proteïne S (en waarschijnlijk f V) zijn cofactoren in deze reactie)
- Circa de helft van de patiënten met een proteïne C of - S deficiëntie ontwikkelen een trombose voor hun 40ste levensjaar.

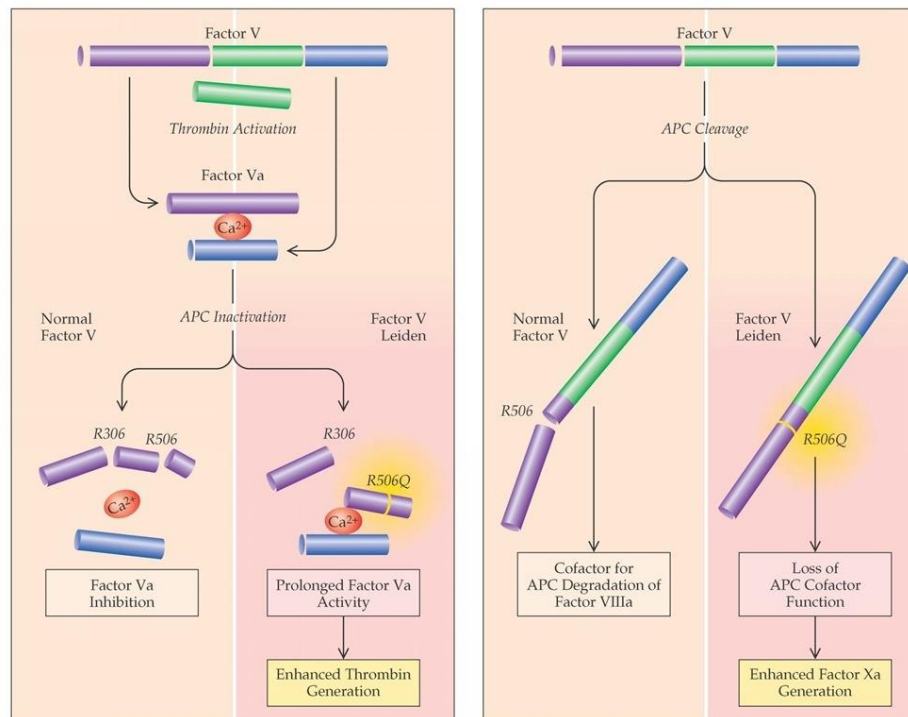


Proteine C systeem



APC resistentie

- Patiënten verminderd gevoelig voor geactiveerd proteïne C (APC)
- Factor V kan minder goed worden geremd door APC
- Erfelijke vorm: mutatie in factor V
 - Puntmutatie in exon 10 van factor V (1691 G→A) van arginine naar glutamine op positie 506
 - Verandering in 'cleavage site' voor APC in factor Va



APC resistentie

- Patiënten verminderd gevoelig voor geactiveerd proteïne C (APC)
- Factor V kan minder goed worden geremd door APC
- Erfelijke vorm: mutatie in factor V
 - Puntmutatie in exon 10 van factor V (1691 G→A) van arginine naar glutamine op positie 506
 - Verandering in 'cleavage site' voor APC in factor Va
 - Consequentie: vertraagde inactivatie door APC in de 'Leiden' vorm van f V in vergelijking met 'wild type'.
 - Factor V Leiden kan daarom meer trombine genereren.
 - Daarom kunnen aangedane patiënten tromboembolische ziekte ontwikkelen, speciaal wanneer ook andere risicofactoren aanwezig zijn (gebruik orale anticonceptiva) en in sterkere mate wanneer f V Leiden en een andere risicofactor zoals Lupus AntiCoagulant (LAC) aanwezig zijn.
 - Hoge prevalentie in het Kaukasische ras, maar afwezig (of zeer zeldzaam) in 'native Americans', 'native Australians', in Japan en andere oost Aziatische landen.
 - 3-5% Nederlanders heeft mutatie, niet iedereen krijgt trombose.



Verworven APC resistentie

Verworven APC resistentie wordt frequent gezien bij:

- Patiënten met ontsteking of zwangerschap (waarschijnlijk gedeeltelijk geïnduceerd door de toename van C4b-BP die leidt tot een functionele proteïne S deficiëntie)
- Verhoogd factor VIII (acute fase eiwit, soms ook spontaan)
- Patiënten met het antiphospholipiden syndroom
- Patiënten met de protrombine mutation G20210A
- Patiënten met deficiënties van AT, proteïne C en proteïne S.



Protrombine (factor II) mutatie

- De mutatie 20210 G→A bevindt zich in het gen in een niet coderend gebied dat niet het eiwit beïnvloed, maar de expressie.
- Heterozygote dragers van deze mutatie hebben een circa >15% hogere factor II activiteit en een circa 3 maal zo hoog risico op trombose.
- Deze mutatie is geen sterke risico factor, maar kan dat wel zijn in combinatie met andere risico factoren.

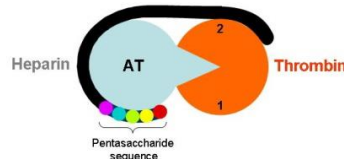


Antitrombine

- Voorheen bekend als 'antitrombine III' of 'AT III'
- Protease remmer: binding en neutralisatie van proteolytische enzymen. De protease remmers van serine proteases (zoals geactiveerde stollings factoren) worden serpin's genoemd.
- AT is de belangrijkste plasmatische remmer van geactiveerde stollings factoren.
- Belangrijkste doel: thrombine, gevolgd door remming van vrij Xa and IXa (en mogelijk VIIa).
- Efficacy wordt versterkt in de aanwezigheid van negatief geladen glycosaminoglycanen (GAG) zoals heparan sulfaat wat gevonden wordt op het oppervlak van endotheelcellen, de glycocalix.
- Hetzelfde effect kan bereikt worden met heparine (UFH) of low molecular weight heparin (LMWH) (hiervoor is een minimum hoeveelheid van circa >40% AT noodzakelijk)

Heparin: mode of action

Indirect effect on thrombin via AT. Acts like a catalyst in an enzymatic reaction.



Antiphospholipidensyndroom (APS)

- Lupus anticoagulans:
 - Auto-Antistoffen gericht tegen eiwitten gebonden aan fosfolipiden:
 - LAC (verlenging APTT)
 - Anticardiolipine autoantistoffen
 - Anti-beta-2-glycoproteine-I antistoffen
 - SLE, antifosfolipiden syndroom



Antiphospholipidensyndroom (APS)

De diagnose antifosfolipidesyndroom (APS) wordt gesteld wanneer:

Antifosfolipide-antistoffen (2 maal, tussenperiode minimaal 12 weken):

- Lupus-anticoagulans (LAC) en/of
- Anticardiolipine IgG en/of IgM en/of
- Anti-beta2-glycoproteine-I IgG en/of IgM

worden aangetroffen

bij patiënten

met veneuze of arteriële trombose, of intra-uterine vruchtdood



Interactie van risico factoren

- VT gebeurtenissen treden vaak op wanneer meerdere risicofactoren (*inclusief genetische en omgevingsfactoren*) aanwezig zijn op hetzelfde moment:
 - Orale anticonceptiva gebruik en factor V Leiden:
 - Heterozygote vrouwen hebben een 4 – 7 maal toegenomen risico op een VT
 - Orale anticonceptiva geven een 3 voudig verhoogd risico
 - Bij combinatie van beide risico factoren is het risico 34- maal verhoogd (orale anticonceptiva induceren APC resistentie, waarbij het biochemische defect van factor V Leiden wordt verergerd)
 - Absoluut risico: 1 tot 6 per 10000
 - Een vrouw van 55 jaar met factor V Leiden heeft een geschat risico van 1% (gezond baseline risico van 0.1%), als deze vrouw obees zou zijn zou haar risico toenemen tot 1.5%, als 'twintiger' zou het risico voor deze vrouw 0.3% zijn.



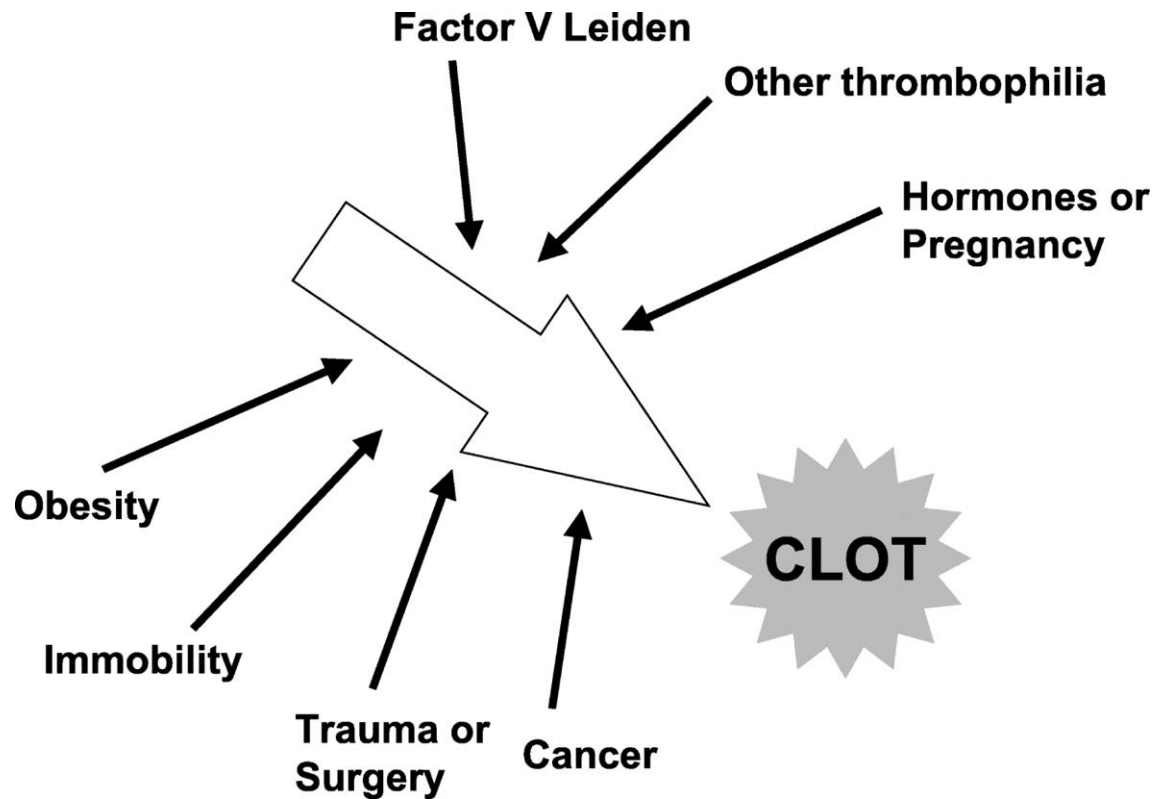
Absoluut risico op eerste trombose

- Algemene populatie: 1-2 per 1.000 / jaar
- Kinderen: 1 per 100.000 / jaar
- Jonge vrouwen: 1 per 5.000 - 25.000 / jaar
- Bejaarden: 1 per 100 / jaar

- Pilgebruik én factor V Leiden:
 - OAC: 4
 - OAC (3^e generatie): 7
 - F V Leiden (heterozygoot): 7
 - Combinatie: 30 - 50
 - Absoluut: 1 tot 6 per 10000



Interactie van risicofactoren



Bedankt voor jullie aandacht!



Dr Albert Huisman, klinisch chemicus
UMC Utrecht
a.huisman@umcutrecht.nl

