

# **Samenvatting en Discussie**



## Samenvatting

Zwangerschap en puerperium zijn onafhankelijke risicofactoren voor veneuze trombose. Veneuze trombose is een belangrijke oorzaak voor maternale morbiditeit en mortaliteit. De aanwezigheid van erfelijke trombofiele afwijkingen kunnen het risico verhogen. De bijdrage van deze trombofiele afwijkingen aan het absolute risico van veneuze trombose tijdens zwangerschap en puerperium moet echter nog worden vastgesteld. De meeste trombofiele afwijkingen zijn milde risicofactoren voor veneuze trombose en zullen het risico van zwangerschapperelateerde trombose slechts weinig beïnvloeden, omdat deze laag is in de normale vrouwelijke bevolking. Bij vrouwen met meervoudige trombofiele afwijkingen zal het risico op zwangerschapperelateerde trombose waarschijnlijk hoger zijn dan bij vrouwen met een enkelvoudige trombofiele afwijking, maar hierover zijn nauwelijks gegevens beschikbaar. Of tromboseprofylaxe tijdens de zwangerschap en het puerperium moet worden overwogen bij vrouwen met trombofiele afwijkingen is nog steeds onderwerp van discussie. Dit komt vooral door het ontbreken van gegevens over het risico op veneuze trombose en de reductie van dit risico door tromboseprofylaxe. Desondanks wordt tromboseprofylaxe toegepast bij zwangere vrouwen, met name als reeds eerder een veneuze trombose is opgetreden, maar ook bij vrouwen met een trombofiele afwijking zonder voorafgaande veneuze trombose. Echter, het potentiële voordeel van tromboseprofylaxe bij vrouwen met een milde trombofiele afwijking is beperkt. Sterke trombofiele afwijkingen daarentegen zijn geassocieerd met een veel hoger risico op zwangerschapperelateerde veneuze trombose. Omdat deze afwijkingen zeldzaam zijn, blijft het potentiële voordeel van tromboseprofylaxe beperkt tot een kleine groep vrouwen.

Aannemend dat trombofiele afwijkingen een rol spelen in het ontstaan van placentaire trombose, is een associatie met foetale sterfte plausibel, maar vooralsnog ontbreekt overtuigend bewijs voor deze veronderstelling. Enerzijds zijn er verschillen in de pathofysiologie van vroege en late foetale sterfte, anderzijds kunnen er verschillen zijn in het risico op foetale sterfte in relatie met diverse trombofiele afwijkingen, hetzij enkelvoudig, dan wel meervoudig. In de klinische praktijk kan behandeling met antitrombotische geneesmiddelen (anticoagulantia, aspirine) worden overwogen om foetale sterfte te voorkomen bij vrouwen met eerdere (herhaalde) foetale sterfte en een trombofiele afwijking, hoewel het bewijs hiervoor ontbreekt. Hierbij moet worden opgemerkt dat het niet eenvoudig is om een adequaat opgezette gecontroleerde klinisch studie met deze geneesmiddelen bij zwangere vrouwen uit te voeren. Zowel vrouwen als artsen zijn vaak terughoudend om hieraan deel te nemen. Bovendien dienen dergelijke klinische studies niet alleen de vraag te beantwoorden of antitrombotische geneesmiddelen effectief en veilig zijn, maar ook welk geneesmiddel de voorkeur verdient, in welke dosering en wanneer de behandeling hiermee dient te worden gestart en hoe lang deze dient te worden voortgezet.

De hier beschreven studies waren erop gericht het absolute risico van zowel zwangerschapperelateerde veneuze trombose als van foetale sterfte vast te stellen bij vrouwen met diverse trombofiele afwijkingen. Tot deze afwijkingen behoren erfelijke deficiënties van antitrombine, proteïne C en proteïne S, waarvan is aangetoond dat het sterke risicofactoren zijn voor veneuze trombose; factor V Leiden en de protrombine G20210A mutatie, beide bekend als milde risicofactoren voor veneuze trombose; en hoge TAFI plasma spiegels, die recent geïdentificeerd zijn als een milde risicofactor voor veneuze trombose.

In een retrospectieve familiecohortstudie (**Hoofdstuk 2**) werd het absolute risico op veneuze trombose tijdens de zwangerschap en het puerperium en de bijdrage hieraan van andere trombofiele afwijkingen beoordeeld in families met erfelijke deficiënties van antitrombine, proteïne C en proteïne S. Probanden werden uitgesloten. Van 222 vrouwelijke familieleden, waren er 101 deficiënt en 121 niet-deficiënt. De jaarlijkse incidentie van veneuze trombose was 1.76% bij deficiënte vrouwen versus 0.19% bij niet-deficiënte vrouwen (gecorrigeerd relatieve risico (RR) 11.9; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI), 3.9-36.2). De gelijktijdige aanwezigheid van een of meer andere trombofiele afwijkingen verhoogde het risico bij deficiënte vrouwen van 1.55%, naar respectievelijk 2.14% en 2.92%, en bij niet-deficiënte vrouwen van 0.16%, naar respectievelijk 0.09% en 0.54%. Deficiënte zwangere vrouwen hadden een lager risico (1.37%; 0.80-2.19) dan deficiënte vrouwen die nooit zwanger waren geweest (2.96%; 1.53-5.18); RR 0.5 (0.2-0.99). Dit verschil was het gevolg van het veelvuldig voorkomen van veneuze trombose tijdens het gebruik van orale anticonceptiva bij deficiënte vrouwen die nooit zwanger waren geweest (75%), terwijl veneuze trombose bij deficiënte vrouwen die zwanger waren geweest in 71% van de gevallen zwangerschapperelateerd was. Uit deze bevindingen blijkt dat vrouwen met een erfelijke deficiëntie van antitrombine, proteïne C en proteïne S een hoog risico op zwangerschapperelateerde veneuze trombose hebben. Dit risico neemt toe in aanwezigheid van één of meer additionele trombofiele afwijkingen.

Het absolute risico van foetale sterfte werd beoordeeld in een retrospectieve familiecohortstudie, die is beschreven in **Hoofdstuk 3**. Deficiënte vrouwen werden vergeleken met niet-deficiënte vrouwen. Van 630 vrouwen, waren 317 evalueerbaar met in totaal 987 zwangerschappen; hiervan waren 185 vrouwen deficiënt met in totaal 582 zwangerschappen. Foetale sterfte trad op bij 47% van de vrouwen met antitrombine deficiëntie, bij 45% van de vrouwen met proteïne C deficiëntie, bij 21% van de vrouwen met proteïne S type I deficiëntie en bij 30% van de vrouwen met proteïne S type III deficiëntie, vergeleken met respectievelijk 32%, 28%, 29% en 27% van de niet-deficiënte vrouwen. De gecorrigeerde RRs waren respectievelijk 2.3 (95% BI, 0.9-6.1), 2.1 (0.9-4.7), 0.7 (0.2-1.8) en 1.1 (0.6-2.0). De verschillen waren voornamelijk het gevolg van een hogere frequentie van late foetale sterfte bij antitrombine deficiënte vrouwen (gecorrigeerd RR 11.3; 95% BI, 3.0-42.0) en proteïne C deficiënte vrouwen

(gecorrigeerd RR 4.7; 95% BI, 1.3-17.4). De aanwezigheid van factor V Leiden of de protrombine G20210A mutatie had geen effect op het risico op foetale sterfte noch bij deficiënte vrouwen (29% versus 34%), noch bij niet-deficiënte vrouwen (24%-28%). Dit werd verklaard door de exclusie van zwangerschappen die optraden na eerdere veneuze trombose, op grond van de overweging dat eventuele tromboseprofylaxe de uitkomst van deze zwangerschappen zou kunnen hebben beïnvloed. Bij geëxcludeerde vrouwen trad foetale sterfte op bij 39% van de deficiënte vrouwen en bij 0% van de niet-deficiënte vrouwen. Geconcludeerd werd dat, erfelijke deficiënties van antitrombine en proteïne C zijn geassocieerd met een hoog absoluut risico op foetale sterfte. Een additioneel effect van cosegregatie kon niet worden aangetoond, mogelijk door de exclusie van vrouwen met cosegregatie, die een hoger risico hebben op veneuze trombose. Daarmee werden vrouwen met een hoog risico op foetale sterfte geëxcludeerd.

Als wordt aangenomen dat placentaire trombose kan leiden tot foetale sterfte kan, zou anticoagulante behandeling de zwangerschapuitkomst kunnen verbeteren. In **Hoofdstuk 4** worden de resultaten beschreven van een observationele familiecohortstudie, waarin de effecten van anticoagulante behandeling op de foetale sterfte bij vrouwen met een erfelijke deficiëntie van antitrombine, proteïne C of proteïne S prospectief werden beoordeeld. Het cohort omvatte 376 vrouwen (50 probanden en 326 deficiënte en niet-deficiënte familieleden). Probanden waren opeenvolgende deficiënte patiënten met veneuze trombose. Tromboseprofylaxe werd geadviseerd aan deficiënte vrouwen, onafhankelijk van eerdere veneuze trombose, en aan niet-deficiënte vrouwen met eerdere veneuze trombose. De uitkomst van de eerste zwangerschap werd geanalyseerd bij 55 vrouwen. Van 37 deficiënte vrouwen kregen er 26 (70%) tromboseprofylaxe tijdens de zwangerschap, vergeleken met 3 van 18 (17%) niet-deficiënte vrouwen. Foetale sterfte trad op bij 0% van de deficiënte vrouwen met tromboseprofylaxe, vergeleken met 45% van de deficiënte vrouwen zonder tromboseprofylaxe ( $p=0.001$ ) en 7% van de niet-deficiënte vrouwen zonder tromboseprofylaxe ( $p=0.37$ ). Het gecorrigeerd RR van de foetale sterfte bij vrouwen met tromboseprofylaxe versus vrouwen zonder tromboseprofylaxe was 0.07 (95% BI, 0.001-0.7;  $p=0.02$ ). Deze bevindingen suggereren dat anticoagulante behandeling tijdens de zwangerschap resulteert in een reductie van het risico op foetale sterfte bij vrouwen met erfelijke deficiënties van antitrombine, proteïne C of proteïne S.

Factor V Leiden en de protrombine G20210A mutatie zijn geassocieerd met late foetale sterfte en herhaalde vroege foetale sterfte. De prognose na eerste foetale sterfte bij vrouwen met trombofilie is onbekend. In **Hoofdstuk 5** beoordeelden wij de uitkomst van de tweede zwangerschap na eerdere foetale sterfte bij vrouwen met en vrouwen zonder factor V Leiden of de protrombine G20210A mutatie. Uit twee familiecohorten, die bestonden uit eerstegraads familieleden van patiënten met factor V Leiden of de protrombine mutatie en geobjectiverde veneuze trombose of prema-

ture atherosclerose, werden 93 vrouwen geselecteerd, die opnieuw zwanger waren geworden nadat hun eerste zwangerschap was geëindigd in foetale sterfte. Het risico van deze vrouwen op foetale sterfte in de tweede zwangerschap was hoger dan dat van 825 vrouwen met een levend geboren kind bij de eerste zwangerschap (25% versus 12%, RR, 2.0; 95% BI, 1.4-3.0). Bij vrouwen met vroege foetale sterfte (zwangerschapsduur  $\leq$  12 weken) tijdens de eerste zwangerschap was de kans op een levend kind bij de tweede zwangerschap 77% voor dragers en 76% voor niet-dragers (RR 1.0; 95% BI, 0.8-1.3). Na late eerste foetale sterfte (zwangerschapsduur  $>$  12 weken) was deze kans 68% voor dragers en 80% voor niet-dragers (RR 1.0; 95% BI, 0.5-1.3). Vrouwen met foetale sterfte in de eerste zwangerschap hebben een 2-voudig verhoogd risico op foetale sterfte in de daarop volgende zwangerschap, onafhankelijk van het dragerschap. Echter, de uitkomst van de tweede zwangerschap is, in absolute zin, vrij gunstig, ook bij vrouwen met milde trombofiele afwijkingen en late eerste foetale sterfte.

Trombine-geactiveerde fibrinolyse remmer (TAFI) is een procarboxypeptidase, dat de fibrinolyse remt. TAFI wordt geactiveerd door trombine, vooral in een complex met trombomoduline, en door plasmine. Omdat geactiveerd TAFI (TAFIa) de fibrinolyse remt, kunnen hoge TAFI spiegels bijdragen aan het ontstaan van veneuze trombose. De resultaten van eerdere studies waren echter niet consistent. Het absolute risico van veneuze en arteriële trombose bij personen met hoge TAFI spiegels ( $>$  126 U/dL) versus personen met normale TAFI spiegels, en de bijdrage van andere gelijktijdig aanwezige trombofiele afwijkingen werden beoordeeld in een studie, die in **Hoofdstuk 6** wordt beschreven. Familieleden uit vier identieke cohortstudies van families met een deficiëntie van antitrombine, proteïne C of proteïne S, de protrombine G20210A mutatie, hoge factor VIII spiegels, of hyperhomocysteinemie werden samengevoegd. Probanden werden geëxcludeerd. Van 1940 familieleden, hadden 187 een hoge TAFI spiegel. De jaarlijkse incidentie van veneuze trombose was 0.23% bij familieleden met hoge TAFI spiegels versus 0.26% bij familieleden met normale TAFI spiegels (gecorrigeerd RR 0.8; 95% BI, 0.5-1.3). Voor arteriële trombose waren de jaarlijkse incidenties respectievelijk 0.31% en 0.23% (gecorrigeerd RR 1.4; 95% BI, 0.9-2.2). Hoge spiegels van factor VIII, IX en XI kwamen vaker voor bij familieleden met hoge TAFI spiegels. Alleen hoge factor VIII spiegels konden worden geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze en arteriële trombose, onafhankelijk van de TAFI spiegels. Geen van deze bijkomende trombofiele afwijkingen lieten een interactie met hoge TAFI spiegels zien. Concluderend, hoge TAFI spiegels zijn niet geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze en arteriële trombose in trombofiele families.

**Hoofdstuk 7** beschrijft het risico op foetale sterfte bij vrouwen met hoge TAFI spiegels ( $>$ 126 U/dL). Deze vrouwen waren afkomstig van de eerder beschreven samengevoegde familiecohorten. Van 843 geïncludeerde vrouwen, hadden 87 hoge TAFI spiegels. De foetale sterfte bij vrouwen met hoge TAFI spiegels (21%) was

vergelijkbaar met vrouwen met normale TAFI spiegels (28%); gecorrigeerd RR 0.66 (95% BI, 0.38-1.16). Voor vroege foetale sterfte was het gecorrigeerde RR 0.74 (95% BI, 0.42-1.33) en voor late foetale sterfte 0.54 (95% BI, 0.14-2.09). Het aantal vrouwen met late foetale sterfte was echter klein. Bij vergelijking van kwartielen van TAFI spiegels werd geen relatie gevonden tussen foetale sterfte en TAFI spiegels ( $p=0.39$ ). Deze gegevens suggereren dat hoge TAFI spiegels niet geassocieerd zijn met een verhoogd risico op foetale sterfte. Onze observatie dat het risico op foetale sterfte eerder lager dan hoger was bij vrouwen met hoge TAFI spiegels zou kunnen worden verklaard door een ander mechanisme van foetale sterfte dan placentaire trombose.

## Discussie

De hier beschreven studies hadden betrekking op het optreden van veneuze trombose tijdens de zwangerschap en het puerperium, en van foetale sterfte bij vrouwen met verschillende trombofiele afwijkingen. Veronderstellend dat trombofiele afwijkingen een rol spelen in de pathofysiologie van zowel veneuze trombose als foetale sterfte, verwachtten wij een hoog risico op zwangerschapgerelateerde veneuze trombose en foetale sterfte te vinden bij vrouwen met sterke trombofiele afwijkingen. Bij vrouwen met milde trombofiele afwijkingen zou het te verwachten risico op deze zwangerschapscomplicaties laag zijn. Daarnaast zou anticoagulante behandeling het risico op beide complicaties kunnen verminderen.

Erfelijke antitrombine, proteïne C en proteïne S deficiënties waren inderdaad geassocieerd met een hoog risico op zwangerschapgerelateerde veneuze trombose. Bij deficiënte vrouwen met één of meer bijkomende trombofiele afwijkingen was dit risico zelfs hoger. In tegenstelling tot deficiënties van antitrombine en proteïne C, bleek proteïne S deficiëntie geen risicofactor voor foetale sterfte te zijn. De aanwezigheid van andere trombofiele afwijkingen had geen invloed op het risico op foetale sterfte. De laatste bevinding schreven wij toe aan de exclusie van vrouwen met het hoogste risico op veneuze trombose, die om deze reden mogelijk waren behandeld met anticoagulantia tijdens zwangerschappen na een eerdere episode van veneuze trombose.

Hoge TAFI spiegels werden recent geïdentificeerd als een milde risico factor voor veneuze trombose. Aangezien wij deze bevinding niet konden bevestigen, was het niet opmerkelijk dat hoge TAFI spiegels niet geassocieerd bleken te zijn met een verhoogd risico op foetale sterfte. Integendeel, onze gegevens suggereren dat hoge TAFI spiegels beschermen tegen foetale sterfte, hoewel dit effect niet het niveau van statistische significantie bereikte. Een mogelijke verklaring voor dit beschermende effect is de remming van de vorming van fibrine-afbraak producten en daardoor van apoptose van trofoblastcellen.

Verschillen in de pathofysiologie van veneuze trombose en foetale sterfte bij vrouwen met trombofilie moeten worden overwogen. Als apoptose van de tro-

foblastcellen wordt geïnduceerd door fibrine-afbraak producten, dan kan deze bijdragen aan het hogere risico op foetale sterfte bij vrouwen met trombofilie, omdat deze vrouwen meer trombine en derhalve meer fibrine genereren. Andere cytoprotectieve eigenschappen van antitrombine, proteïne C en proteïne S kunnen ook bijdragen aan foetale sterfte bij deficiënte vrouwen.

Een laag risico op foetale sterfte werd aangetoond bij vrouwen met een deficiëntie van antitrombine, proteïne C en proteïne S, die anticoagulantia gebruikten tijdens de zwangerschap om veneuze trombose te voorkomen. Weliswaar betrof het niet een gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie, maar het is twijfelachtig in hoeverre een dergelijke studie uitvoerbaar is. In afwachting van overtuigend bewijs, dient de klinische praktijk te zijn gebaseerd op het beschikbare bewijs, waarbij de mogelijke voordelen en risico's van anticoagulante behandeling en het onthouden van deze behandeling bij individuele vrouwen worden afgewogen.