

# Coagulation testing in atherosclerosis and liver disease

Citation for published version (APA):

Kleinegris, MC. F. (2016). *Coagulation testing in atherosclerosis and liver disease*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20161012mk>

## Document status and date:

Published: 01/01/2016

## DOI:

[10.26481/dis.20161012mk](https://doi.org/10.26481/dis.20161012mk)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

**Valorisatie**



## Valorisatie

Naast 'onderwijs' en 'onderzoek' heeft de Nederlandse overheid sinds enkele jaren ook 'valorisatie' als kerntaak gedefinieerd voor universiteiten<sup>1</sup>. Valorisatie van wetenschappelijke kennis verwijst naar de mogelijkheid om de opgedane kennis in praktijk te brengen ten gunste van de maatschappij. Enerzijds door bijvoorbeeld het ontwikkelen van een product of medicijn, anderzijds door het toepassen of implementeren van de opgedane kennis in een (reeds bestaand) systeem of proces. Het doen van (goed) onderzoek verlegt de grenzen van onze wetenschappelijke kennis en dat heeft op zich reeds een grote maatschappelijke en culturele waarde. Echter met valoriseren wordt met name bedoeld dat de verworven kennis niet alleen bruikbaar is voor vakgenoten, maar ook voor andere belanghebbenden zoals bijvoorbeeld bedrijven of maatschappelijke organisaties<sup>2</sup>. In het geval van deze thesis betreft het valorisatie-aspect met name het vergroten van de kennis op het gebied van de bloedstolling waardoor (op termijn) een bijdrage kan worden geleverd aan mogelijk betere diagnostiek en behandeling. Dit om onze voornaamste belanghebbende, 'de patiënt', en daarmee de maatschappij, hiervan te laten profiteren. In dit proefschrift zijn twee verschillende onderwerpen behandeld.

Deel 1 van dit proefschrift houdt zich bezig met de interactie tussen perifeer arterieel vaatlijden (PAV) en de bloedstolling. PAV, één van de manifestaties van atherosclerotisch vaatlijden, ontstaat door progressieve vernauwing van de arteriën naar de onderste extremiteiten. Hierdoor ontstaat hypoperfusie van het weefsel waardoor pijnklachten en uiteindelijk zelfs afsterving van het weefsel kunnen optreden. In uiteindelijk 1-5% van de gevallen is daardoor een amputatie nodig van de aangedane ledemaat<sup>3</sup>. Nog meer op de voorgrond staand is de verhoogde kans op atherotrombotische complicaties zoals een myocard infarct of een (ischemische) beroerte; binnen vijf jaar na de diagnose heeft ongeveer 20% van de patiënten een cardiovasculaire complicatie doorgemaakt en 10-15% van de patiënten is zelfs overleden<sup>4,5</sup>. In 2007 werd het aantal patiënten met PAV in Europa en Noord-Amerika op 27 miljoen individuen geschat waarvoor jaarlijks 413.000 ziekenhuisopnames nodig waren<sup>6</sup>. Doordat het risico op PAV toeneemt met de leeftijd en er sprake is van vergrijzing van onze populatie is PAV dus een groeiend klinisch probleem<sup>7</sup>. Het eerste deel van dit proefschrift had als doel meer inzicht te krijgen in de invloed van hemostase op de etiologie en progressie van PAV en om nieuwe hemostatische risicofactoren te identificeren die ons in staat zouden stellen atherotrombotische complicaties sneller in het ziekteproces te kunnen identificeren. Buiten de traditionele risicofactoren zoals roken en diabetes lijken namelijk ook hemostase-gerelateerde risicofactoren van invloed niet alleen op het ontstaan van PAV, maar ook de daaraan verwante atherotrombotische complicaties. Gebaseerd op de gecombineerde data van eerdere studies (zoals onderzocht in **hoofdstuk 5**) concludeerden wij dat de simpele en

wereldwijd beschikbare D-dimeer test een redelijk goede voorspeller was van arteriële trombotische complicaties en cardiovasculaire mortaliteit op de korte termijn bij patiënten met PAV. Uit onze eigen prospectieve studie bleek deze voorspellende waarde van D-dimeer echter niet onafhankelijk aanwezig. Verschil met de eerdere studies was echter wel dat het hierbij patiënten betrof die pas recent met PAV waren gediagnosticeerd. Gebaseerd op de data gepresenteerd in **hoofdstuk 3,4 en 6** blijkt verder geen enkele afzonderlijke hemostase marker in staat de complexiteit van PAV in kaart te brengen. Ondanks dat de studies zoals beschreven in deze thesis dus niet hebben geresulteerd in de ontwikkeling van een nieuwe biomarker danwel predictiescore voor de prognose, hebben deze studies wel bijgedragen aan een verbeterd inzicht in de rol van de bloedstolling in PAV. Op basis hiervan adviseren wij dat ook tot het uitvoeren van nieuwe studies met een zogenaamde “multi-marker aanpak” van reeds bestaande en nieuw te ontwikkelen biomarkers om patiënten te kunnen identificeren die het risico lopen op cerebro- en cardiovasculaire complicaties en progressie van PAV. Deze markers zouden aan de voorwaarde moeten voldoen dat zij goedkoop, gemakkelijk te meten, gestandaardiseerd met een acceptabele “intra- en interlaboratory” variabiliteit en wereldwijd toegankelijk zouden moeten zijn. Ten aanzien van de behandeling van PAV komen wij, op basis van de resultaten uit **hoofdstuk 3**, tot de conclusie dat bij PAV-patiënten gebruik van enkel aspirine onvoldoende is. Bij de behandeling met aspirine is de trombocyt activatie onvoldoende onderdrukt waardoor aanvulling of verandering van de huidige therapie met effectievere antitrombotische medicatie dus noodzakelijk is. Echter ook hier zijn eerst aanvullende studies vereist waarbij rekening moet worden gehouden met o.a. een voldoende aantal PAV-patiënten, de ernst van de PAV van de geïncludeerde patiënten en de gekozen antitrombotische therapie.

Deel twee van dit proefschrift beschrijft de veranderingen in de bloedstolling die ontstaan bij een verstoorde leverfunctie. Cirrose wordt over het algemeen gezien als het irreversibele eindstadium van een leverziekte. De levensverwachting van patiënten met cirrose is daarmee duidelijk afgenomen en de enige behandeloptie is een (zeer kostbare) levertransplantatie. De vier meest voorkomende oorzaken van cirrose in Europa zijn alcoholabusus, virale hepatitis B en C en het metabool syndroom gerelateerd aan overgewicht en obesitas. Ondanks dat er een duidelijke afname is van de virale hepatitis in Europa is er juist een duidelijke toename van alcoholgebruik en obesitas. Beschikbare data toont bijvoorbeeld een prevalentie van “Non-alcoholic fatty liver disease” (NAFLD), een voorloper van cirrose, tussen de 2 en 44% in de Europese bevolking en zelfs 42,6 tot 69,5% in de personen met diabetes type 2<sup>8</sup>. Doordat het beginstadium van cirrose vaak lange tijd onopgemerkt blijft is de exacte prevalentie van cirrose niet bekend; wereldwijd, gebaseerd op autopsie-studies, wordt de prevalentie geschat op 4,5-9,5%<sup>9</sup>. Cirrose en de (ernstige) gevolgen daarvan zijn dus geen

geïsoleerde problemen, maar veelvoorkomend en met grote impact op de huidige maatschappij.

Doordat een groot deel van de stollingsfactoren door de lever gesynthetiseerd wordt is bij cirrose ook de hemostase aangedaan. Ondanks uitgebreid onderzoek is de pathogenese hiervan nog niet volledig opgehelderd. Lange tijd werd aangenomen dat er sprake was van een verhoogd bloedingsrisico was waardoor cirrose-patiënten standaard behandeld werden met plasma of (dure) procoagulante middelen voorafgaand aan invasieve procedures of operaties. Dit alom aanvaardde verhoogde bloedingsrisico werd recentelijk betwist toen er werd aangetoond dat patiënten met ernstige leverziekten in staat waren evenveel en mogelijk zelfs meer trombine te genereren dan gezonde personen. Ook bleek dat de tot nu toe gebruikte stollingstesten (zoals bijvoorbeeld de INR) niet in staat zijn om de hemostase van deze patiëntengroep goed weer te geven. Door ons onderzoek in **hoofdstuk 7-8**, waarbij we klassieke stollingstesten combineerden met nieuwe ‘overall’ stollingstesten, kregen we een beter inzicht in de bloedstolling van patiënten met cirrose. Op basis daarvan moeten wij de hypothese van een gerebalanceerd stollingssysteem onderschrijven en concluderen we het automatisch behandelen met procoagulante medicatie dus zeker niet altijd geïndiceerd is in deze groep. Omdat de stollingsbalans fragiel en kan omslaan naar zowel de bloedings- als de trombose-kant is het moeilijk de wel geschikte behandelstrategie te kiezen; zowel klassieke, en relatief goedkope, medicatie zoals vitamine K antagonisten als nieuwe, vrij dure, orale anticoagulantia (FXa-remmers zoals rivaroxaban en de directe trombine-remmer dabigatran) zouden theoretisch van pas kunnen ter voorkoming van complicaties in cirrose. Dit is echter nog maar mondjesmaat onderzocht. Verder onderzoek aangaande behandeling met antistollingsmedicatie en cirrose is daarom noodzakelijk.

Zoals hierboven reeds beschreven is levercirrose niet te genezen. Aangezien de lever een orgaan is met veel reservecapaciteit is het van groot belang het cirrose-proces tot stilstand te brengen. Wanneer echter een te groot deel van de lever cirrotisch is, is de enige behandeling een levertransplantatie. Gezien het tekort aan beschikbare donorlevers om alle patiënten direct te kunnen behandelen is er een wachtlijst. Om postmortale organen toe te kennen aan de patiënten die het meest behoefte hebben aan een transplantatie wordt de MELD-score (Mayo End-Stage Liver Disease) gebruikt. Deze score geeft aan welke patiënt in de drie komende maanden het grootste stervensrisico loopt. Voor het berekenen van de MELD wordt, naast bilirubine en creatinine, ook de INR gebruikt. Al sinds 2004 echter, kort na het begin van het gebruik van de MELD-score, is bekend dat gebruik van de INR door grote variabiliteit tussen laboratorium-waarden kan zorgen voor een 20% verschil in MELD-score<sup>10</sup>. Nu ook blijkt dat de INR geen betrouwbare meting is voor een goede weergave van de hemostase in cirrose-patiënten rijst de vraag of de INR überhaupt wel gebruikt zou moeten worden in deze zo belangrijke score. Op basis van de resultaten zoals beschreven in **hoofdstuk 9**

zou het mogelijk ook interessant zijn om vWF en D-dimeer toe te voegen aan de MELD-score (en Child-Pugh score) om zo hun aanvullende waarde te kunnen beoordelen in deze modellen voor risicobeoordeling. Verdere studies zouden ook kunnen evalueren of met het gebruik van D-dimeer in plaats van de INR er een verbetering van de MELD-score zou optreden; met andere woorden of het MELD-systeem effectiever zou worden op het voorkomen van overlijden vóór de transplantatie. Aangezien de positie van de patiënt op de wachtlijst uitsluitend gebaseerd is op de MELD-score zou een verbetering van dit scoresysteem uiteindelijk dus wel maatschappelijke gevolgen hebben.

## Referenties

1. Drooge v. L, Meulen van de B. Valorisatie als feitelijke kerntaak van de universiteiten. 2012.
2. Notitie Innovatieplatform 2007.
3. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM, Jr., White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006; 113: e463-654.
4. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007; 45 Suppl S: S5-67.
5. Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Vogt MT, Kuller LH. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA*. 1993; 270: 487-489.
6. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, Bell K, Caporusso J, Durand-Zaleski I, Komori K, Lammer J, Liapis C, Novo S, Razavi M, Robbs J, Schaper N, Shigematsu H, Sapoval M, White C, White J, Clement D, Creager M, Jaff M, Mohler E, 3rd, Rutherford RB, Sheehan P, Sillesen H, Rosenfield K. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007; 33 Suppl 1: S1-75.
7. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J*. 2002; 143: 961-965.
8. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013; 58: 593-608.
9. Sarin S.K, Malwall R. Global Burden Of Liver Disease: A True Burden on Health Sciences and Economies. *World Gastroenterology Organisation*.
10. Porte R.J, Lisman T. Tripodi A, Caldwell S.H, Trotter J.F. The International Normalized Ratio (INR) in the MELD score: Problems and solutions. *Am J Transplant*. 2010;10:1349–1353.



