

# Hormone-induced changes in the coagulation system

Citation for published version (APA):

Tchaikovski, S. N. (2009). *Hormone-induced changes in the coagulation system*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20091216st>

## Document status and date:

Published: 01/01/2009

## DOI:

[10.26481/dis.20091216st](https://doi.org/10.26481/dis.20091216st)

## 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.

# **Samenvatting**

In **hoofdstuk 1** van dit proefschrift wordt een korte introductie van de functie en regulering van het stollingsstelsel gepresenteerd. Het is reeds geruime tijd bekend dat genetische en verworven defecten van dit stelsel aanleiding kunnen geven tot een verhoogde stollingsneiging, wat onder bepaalde omstandigheden kan leiden tot de ontwikkeling van veneuze trombose (VT). Hormonale veranderingen, zoals die optreden tijdens zwangerschap, puerperium (kraambed) en tijdens het gebruik van de anticonceptiepil of hormonale vervangingstherapie (HRT) zijn bekende verworven risicofactoren voor VT. Om meer inzicht te krijgen in het mechanisme waarmee deze hormonale veranderingen zorgen voor een verhoogd trombose risico, zijn in dit proefschrift de effecten van zowel pilgebruik als zwangerschap op het stollingsstelsel bestudeerd.

**Hoofdstuk 2** geeft een literatuuroverzicht van de veranderingen die in het stollingsstelsel optreden tijdens het gebruik van de anticonceptiepil. Het gebruik van combinatiepreparaten, d.w.z. pillen die zowel oestrogeen als progestageen bevatten, is geassocieerd met een verhoogd trombose risico. Gebruik van anticonceptiepillen met een derde generatie progestageen (desogestrel of gestodeen) stelt vrouwen bloot aan een twee maal zo hoog trombose risico dan gebruik van pillen met een tweede generatie progestageen (levonorgestrel). Pilgebruik veroorzaakt een verhoging van de plasma concentratie van de stollingsfactor protrombine, verlaagt de concentratie van het antistollende eiwit proteïne S en leidt tot een verworven vorm van APC resistentie. De effecten van de pil op de bovengenoemde hemostase parameters zijn meer uitgesproken in gebruiksters van de zogenaamde derde generatie pil dan in tweede generatie pilgebruiksters.

De inschatting van een individueel risico op veneuze trombose is vrijwel onmogelijk wanneer men zich enkel baseert op de concentratie van stollings- of antistollingseiwitten. Daarentegen zijn functionele testen, die gevoelig zijn voor de “overall” effecten van de veranderingen in het stollingsstelsel, potentieel betere testen om het individuele trombose risico te voorspellen. Zo is de APC resistentie test, gebaseerd op kwantitering van de antistollende werking van het eiwit geactiveerd proteïne C (APC) op de vorming van het stollingseiwit trombine, een informatieve test die in staat is het individuele trombose risico te voorspellen. In **hoofdstuk 3** hebben we twee testen die in staat zijn trombine vorming in de tijd te volgen (trombinegeneratietesten) met elkaar vergeleken. We hebben laten zien dat de op het Calibrated Automated Thrombogram (CAT)-gebaseerde APC resistentie test een uitstekende correlatie vertoont met de eerder gevalideerde APC resistentie test, die gebaseerd is op meting van het effect van APC op de hoeveelheid trombine die in het stollende plasma een

complex vormt met een ander eiwit,  $\alpha_2$ -macroglobuline. Daarnaast verschaft de CAT methode extra informatie betreffende andere parameters van trombine vorming (vertragingstijd oftewel de tijd totdat de trombinevorming op gang komt, piekhoogte en endogene trombinepotentiaal), die behulpzaam kunnen zijn bij de inschatting van het trombose risico.

APC resistentie gemeten met de CAT methode was zowel in de aan- als afwezigheid van de factor  $V_{\text{Leiden}}$  mutatie gevoelig voor veranderingen in het stollingssysteem ten gevolge van hormonale fluctuaties. Ook was er een significant verschil in APC resistentie van gebruiksters van anticonceptiepillen met een laag risico voor VT (levonorgestrel bevattende pillen) en gebruiksters van pillen met een hoger trombose risico (desogestrel-, gestodeen- en cyproteron acetaat bevattende pillen). De verschillen in APC resistentie in gebruiksters van de verschillende typen pil werd veroorzaakt door verschillen in het proteïne C systeem en niet door verschillende effecten van de tweede en derde generatie pil op de trombine vorming gemeten in afwezigheid van APC. Metingen in plasma van gebruiksters van een zogenaamde vierde generatie anticonceptiepil, die het progestageen drospirenon bevat, lieten een APC resistentie zien vergelijkbaar met die van derde generatie pilgebruiksters. Dit is een aanwijzing dat zowel gebruiksters van drospirenon- als van desogestrel-, gestodeen- of cyproteronacetaat bevattende anticonceptiepillen blootgesteld worden aan een vergelijkbaar verhoogd risico voor trombose.

Pogingen tot verbetering van de veiligheid van hormonale preparaten hebben geleid tot de ontwikkeling van contraceptiva die op “alternatieve” wijze worden toegediend. In **hoofdstuk 4** zijn drie klinische studies samengevat, waarin we gekeken hebben naar de effecten van oraal en niet oraal (spiraal, pleister, vaginale ring) toegediende contraceptiva op verschillende risico factoren van zowel veneuze als arteriële trombose. Deze studies toonden aan dat voor de combinatiepreparaten de APC resistentie in toenam volgens: tweede generatie pil < spiraal < derde generatie pil  $\leq$  anticonceptiepleister. Aangezien er een goede correlatie bestaat tussen de APC resistentie en trombose risico, zijn we van mening dat het risico voor VT van deze verschillende preparaten weerspiegelt wordt in diezelfde volgorde. De door ons gemeten verlaging van de APC resistentie tijdens het gebruik van het levonorgestrel-bevattende spiraaltje, zou kunnen duiden op een onveranderd of zelfs een verminderd trombose risico.

Muismodellen zijn van onschatbare waarde bij het onderzoek naar trombose. Niettemin zijn maar een beperkt aantal methodes beschikbaar waarmee de functie van het gehele stollingssysteem in de muis gemeten kan worden. In **hoofdstuk 5** hebben we de ontwikkeling van een op CAT

gebaseerde test beschreven en toegepast op muizen plasma. Deze test hebben we ondermeer gevalideerd door gebruik te maken van plasma van muizen met de factor  $V_{\text{Leiden}}$  mutatie ( $FV_{\text{Leiden}}$ ).

Bij mensen leidt zwangerschap tot een forse toename van APC resistentie. In **hoofdstuk 6** hebben we zowel de effecten van hormonale veranderingen ten gevolge van zwangerschap op APC resistentie bepaald in muizen met en zonder de  $FV_{\text{Leiden}}$  mutatie alsmede op de belangrijkste determinanten die APC resistentie beïnvloeden (proteïne S, TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), protrombine, factor V en factor X). In tegenstelling tot de mens, veroorzaakte zwangerschap in muizen, een verlaging van APC resistentie in beide muizen populaties. Deze verlaging kon verklaard worden door een verhoging van de plasma concentratie proteïne S en een verhoogde activiteit van het eiwit TFPI in muizen plasma. Onze bevindingen tonen aan dat er een duidelijke soort-specificiteit bestaat voor wat betreft de effecten van zwangerschap op het stollingssysteem en op de determinanten van de APC resistentietest. Deze resultaten geven aan dat proteïne S en TFPI een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van zwangerschap-gerelateerde APC resistentie bij de mens.

Samengevat: onze resultaten tonen aan dat de op CAT-gebaseerde APC resistentie test potentiëel een methode is die gebruikt kan worden voor de bepaling van het risico op VT. Onze bevindingen suggereren verder dat het trombose risico toeneemt na inname van anticonceptiepreparaten en wel in de volgende volgorde: tweede generatie pil < vaginale ring < derde generatie pil = vierde generatie pil = cyproteronacetaat bevattende anticonceptie pillen ≤ anticonceptiepleister. Het levonorgestrel-bevattende spiraaltje daarentegen, laat een verlaging van de APC resistentie zien, wat duidt op een onveranderd/verminderd trombose risico. Onze dierstudies laten zien dat de hormoon-gerelateerde veranderingen van de plasma concentratie en/of activiteit van proteïne S en TFPI een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van APC resistentie, en daarmee waarschijnlijk ook belangrijk zijn voor het verhoogde risico voor trombose.