

# Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica –

## Factor V Leiden

Laatst gewijzigd: 24 februari 2009

### Begrippen in de farmacogenetica

Het **genotype** is de erfelijke informatie over een bepaalde eigenschap van een individu. Deze informatie bevindt zich in de genen, in het DNA dat bestaat uit nucleotiden. Het deel van het DNA met informatie voor één specifieke erfelijke eigenschap wordt **gen** genoemd. Het DNA is verdeeld in chromosomen die meestal in paren voorkomen. Een gen bestaat over het algemeen uit twee **allelen**, elk allel is gelegen op één van de chromosomen van een chromosomenpaar. Iemand is **homozygoot** voor een allel wanneer op beide chromosomen hetzelfde allel ligt. Iemand is **heterozygoot** wanneer deze persoon op beide chromosomen een verschillend allel heeft.

Het **fenotype** geeft aan wat de uiteindelijke verschijningsvorm van een bepaald genotype is. Dit kan de functionaliteit van een eiwit (bijvoorbeeld het enzym of de receptor) betreffen, maar ook de verschijningsvorm van een ziekte. Het fenotype vloeit voort uit het genotype dat men bezit, de mate van expressie van het desbetreffende gen en de combinatie met omgevingsfactoren bijvoorbeeld comediatie, voeding en ziekte-toestanden.

Van DNA dat codeert voor een eiwit kunnen variaties bestaan in de bevolking. Variaties kunnen er toe leiden dat allelen coderen voor niet of minder actieve eiwitten. De eenvoudigste vorm van variaties zijn '**single-nucleotide polymorphisms**' (**SNP's**), waarbij een bepaald deel van een gen slechts in één nucleotide verschilt. Als een genvariant bij ten minste 1% van de bevolking voorkomt, spreekt men van een genetisch **polymorfisme**. **Wildtype** is de benaming voor het meest voorkomende actieve allel. Voor een bepaald allel kan sprake zijn van verschillende polymorfismen.

### Factor V Leiden

Geactiveerd factor V is één van de bloedstollingsfactoren die een rol spelen bij de vorming van trombine en fibrine, met als gevolg de vorming van een stolsel. Geactiveerd factor V wordt gesplitst door geactiveerd proteïne C (APC) bij aminozuur Arginine506, door deze splitsing wordt factor V geïnactiveerd [1].

Bij de allelvariant factor V Leiden (fVL) is het aminozuur arginine vervangen door glutamine. De splitsing van geactiveerd factor V door APC verloopt hierdoor ongeveer 10x zo langzaam. Dit heeft tot gevolg dat de stollingscascade langer actief blijft en de stollingsneiging toeneemt. Dit wordt APC-resistentie genoemd (APC-resistentie omvat echter meer dan alleen de fVL-variant) [1]. Een toegenomen stollingsneiging kan resulteren in een veneuze trombo-embolie (VTE).

Anticonceptiva met oestrogenen kunnen het risico op VTE verder verhogen, waarschijnlijk als gevolg van verworven APC-resistentie [1].

### Prevalentie factor V Leiden-variantie

De hoogste frequentie van de fVL-variant wordt gevonden in Europese populaties, deze loopt uiteen van 2.0% (Duitsland) tot 7.0% (Griekenland). De prevalentie van personen heterozygoot voor de fVL-variant loopt in Europa uiteen van ca. 3% in Nederland en IJsland tot 9% in Groot-Brittannië en 13% in Griekenland. Voor homozygoten ligt de prevalentie vele malen lager, tussen de 0% en 1%. In Azië en Afrika is de frequentie van de fVL-variant ook lager. In de Verenigde Staten is ca. 5% van de blanke bevolking heterozygoot voor de fVL-variant, 2.2% van de Spaans-Amerikanen, 1.2% van de Afrikaans-Amerikanen en 0.5% van de Aziatische-Amerikanen [2,3,4].

### Risico op veneuze trombo-embolie

#### Bij afwezigheid van de fVL-variant:

- zonder anticonceptiva met oestrogenen is het absolute risico op VTE 1:10.000;

- met anticonceptiva met oestrogenen is het risico op VTE gemiddeld 2-6x zo hoog [10,1], waarbij het relatieve risico bij de derde generatie anticonceptiepil 1.5-2x zo hoog is ten opzichte van tweede generatie anticonceptiva [5,6,7].

#### Bij heterozygoten voor de fVL-variant:

- zonder anticonceptiva met oestrogenen is het relatieve risico op VTE gemiddeld 6-9x zo hoog ten opzichte van personen zonder de fVL-variant die geen anticonceptivum gebruiken [8, 9, 10].
  - met anticonceptiva met oestrogenen is het relatieve risico op VTE bij tweede generatie anticonceptiepil gemiddeld 1.3-4x zo hoog [8,11] en bij derde generatie anticonceptiepil gemiddeld 4.5-6x zo hoog [6,9] ten opzichte van personen met de fVL-variant die geen anticonceptivum gebruiken.
- Het absolute risico op VTE is ongeveer 30-50:10.000, waarvan ongeveer 1% een fatale longembolie betreft.

#### Bij homozygoten voor de fVL-variant:

- zonder anticonceptiva met oestrogenen is het relatieve risico op VTE gemiddeld 50-80x zo hoog ten opzichte van personen zonder de fVL-variant en die geen anticonceptivum gebruiken, maar dit is gebaseerd op kleine aantallen patiënten [10];
- met anticonceptiva met oestrogenen: het risico op VTE bij gebruik van anticonceptiva is niet bekend.

Vrouwen die homozygoot voor de fVL-variant zijn, hebben een dermate hoog uitgangrisico op VTE dat een verdere verhoging hiervan door het gebruik van anticonceptiva met oestrogenen niet aanvaardbaar wordt geacht. Het gebruik van anticonceptiva met oestrogenen wordt daarom afgeraden [12,13,14,15].

#### Overige risicofactoren voor het ontstaan van VTE:

- andere aangeboren stollingsstoornissen zoals antitrombinedeficientie, proteïne-C-deficientie, proteïne-S-deficientie of variatie in factor II [14,16,17,18];
- immobilisatie [9,18,19];
- operatie [9,18,19];
- trauma [9,19];
- leeftijd [3];
- obesitas (body mass index > 30 kg/m<sup>2</sup>) [8].

#### **Literatuur**

1. Lee R. Factor V Leiden: a clinical review. Am J Med Sci 2001;322:88-102.
2. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. Lancet 1995;346:1133-4.
3. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). Blood 1995;85:1504-8.
4. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens H, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and woman. Implications for venous thromboembolism screening. JAMA 1997;277:1305-7.
5. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. BMJ 1996;312:83-8.
6. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. Lancet 1995;346:1593-6.
7. Jick H, Jick SS, Gurewich V et al. Risk of idiopathic cardiovascular death an non-fatal venous thromboembolism in woman using oral contraceptives with differing progestogen components. Lancet 1995;346:1589-93.
8. Sidney S, Petitti DB, Soff GA, Cundiff DL, Tolan KK, Quesenberry CP Jr. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. Contraception 2004;70:3-10.
9. Legnani C, Palareti G, Guazzaloca G et al. Venous thromboembolism in young women: role of thrombophilic mutations and oral contraceptive use. Eur Heart J 2002;23:984-90.
10. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. NEJM 2001;344:1527-35.
11. Vandenbroucke JP, van der Meer FJ, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? BMJ 1996;313:1127-30.

12. Aznar J, Mira Y, Vaya A, Corella D, Ferrando F, Villa P, Estelles A. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost* 2004;91:1031-4.
13. Vandenbroucke JP, Briet E, Helmerhorst F, van der Meer FJ. Orale contraceptie verhoogt de kans op veneuze trombose bij factor V Leiden-mutatie. *NTvG* 1995;139:1067-71.
14. Girolami A, Spiezia L, Girolami B, Vianello F. Tentative guidelines and practical suggestions to avoid venous thromboembolism during oral contraceptive therapy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:97-102.
15. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-7.
16. Ehrenforth S, Nemes L, Mannhalter C, Rosendaal FR, Koder S, Zoghiami-Rintelen C, Charrer I, Pabinger I. Impact of environmental and hereditary risk factors on the clinical manifestation of thrombophilia in homozygous carriers of factor V:G1691A. *J Thromb Haemost* 2004;2:430-6.
17. Girolami A, Tormene D, Gavasso S, Bertolo C, Girolami B. Long term use of oral contraceptives without thrombosis in patients with FV Leiden polymorphism: a study of 37 patients (2 homozygous and 35 heterozygous). *J Thromb Thrombolysis* 2004;17:145-9.
18. Van Boven HH, Vandenbroucke JJ, Briët E, Rosendaal FR. Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood* 1999;94:2590-94.
19. Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Interaction between oral contraceptive use and coagulation factor levels in deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003;1:2186-90.