

Terhességi és gyermekágyi thrombosis kockázatát befolyásoló tényezők faktor V Leiden-hordozók körében: szelektív profilaxis indikációi

HERMAN TÜNDE OH, VAD SZILVIA DR., AJZNER ÉVA DR.^{*},
BALOGH ISTVÁN^{*}, BODA ZOLTÁN DR.^{**},
PFLIEGLER GYÖRGY DR.^{**}, PÓKA RÓBERT DR.

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikája (igazgató: Borsos Antal dr., egyetemi tanár), Klinikai Biokémiai és Molekuláris Pathológiai Intézete^{} (igazgató: Muszbek László dr., egyetemi tanár), Belgyógyászati Intézet^{**} (igazgató: Udvardy Miklós dr., egyetemi tanár) közleménye*

Összefoglalás: A szerzők retrospektív kontrollált tanulmányban vizsgálták a terhességi és gyermekágyi thromboembolia kialakulását befolyásoló tényezőket faktor V Leiden-mutációt (FVL) hordozó nők körében. Adatokat gyűjtöttek az egyes terhességekről, a szülés lefolyásáról, a szövődményekről, a terhesség során alkalmazott thrombosis-profilaxisról és az előzményben szereplő mélyvénás thrombosisról (MVT). Logisztikai regressziós modellben azonosították azokat a tényezőket, melyek szignifikánsan befolyásolták a terhesség alatt, illetve szülés után kialakuló MVT előfordulását. A 301 terhességből 200 végződött szüléssel és 40 esetben történt spontán vetélés. Hatvanegy terhesség művi abortusszal fejeződött be. Huszonöt terhesség szövődményeként fordult elő MVT. Harminchat terhesség fogant előzményben szereplő MVT mellett és 43 esetben volt jelen kombinált thrombophilia. FVL-hordozókban a terhesség vagy gyermekágy idején kialakult MVT szoros összefüggést mutat a kombinált thrombophilia jelenlétével ($p=0,0001$). Logisztikai regressziós modellben a következő faktorok befolyásolják a MVT kialakulását: terhességi kor ($OR=1,058$, $p=0,0089$), thrombosis profilaxis alkalmazása ($OR=0,118$, $p=0,0227$) és a kombinált thrombophilia jelenléte ($OR=5,835$, $p=0,0005$). Eredményeik alapján a FVL-hordozó terhesek körében szelektíven alkalmazott heparin-profilaxis indikációja az előzményi thrombosis és a kombinált thrombophilia lehet.

Kulcsszavak: Leiden-mutáció, terhesség, thrombosis

A mélyvénás thrombosis (MVT) és tüdőembólia évtizedek óta az anyai halálozás egyik vezető oka [1]. Öröklött thrombophiliás nőknél gyakran a terhesség váltja ki az első thromboemboliás ese-

ményt. A közepes és magas kockázatú betegeknél a thrombosis-profilaxis alkalmazását indokolhatja az életkor, a testsúly, a paritás, az egyéni és a családi anamnézisben szereplő MVT, antifoszfolipid

antitest jelenléte, varicositas, infekciós kockázat, preeclampsia, mozgáskorlátozottság, társuló betegség, illetve császármetszés [1]. A MVT-ban szenvedő betegek 33%-ában mutatható ki aktivált protein C-(APC) rezisztencia [2]. Az V-ik véralvadási faktor Leiden-mutációja nem befolyásolja a hordozó életkilátásait, így a hosszú távú antikoaguláns kezelés nem indokolt [3]. A FVL vad típusúak között az extrinsic APC-rezisztencia nincs összefüggésben a vénás thromboembóliával [4]. Egy keresztmetszeti tanulmányban, ötven olyan nő között, akiknél terhesség vagy gyermekágy idején MVT és/vagy tüdőembólia fordult elő, a FVL gyakorisága 20% volt [5]. Az első trimeszterben bekövetkező thromboembolia gyakorisága a hordozóknál hétszer nagyobb, mint a vad típusúaknál.

Esetkontroll vizsgálatban igazolták, hogy FVL-hordozó nők esetében gyakrabban fordulnak elő szülészeti komplikációk, mint például súlyos preeclampsia, lepényleválás, intrauterin retardáció és halvaszületés [6]. Az egyéb thrombophilias tényezők jelenléte, úgymint a methylenetetrahydrofolate-reductase (TT-MTHFR) kódolásában résztvevő gén C677T mutációja, a prothrombin gén G20210A mutációja, protein S, protein C vagy antitrombin III hiánya és az anticardiolipin antitest jelenléte azonos eloszlást mutatott az esetek és a kontrollok között.

FVL-hordozóknál nagyobb gyakorisággal figyelhető meg kóros áramlás az arteria uterinában terhesség alatt, mint vad genotípusúak között [7].

Az egyik legfontosabb kérdés FVL-hordozó, tünetmentes terhesekkel kapcsolatban az, hogy alkalmazzunk-e thrombosisprofilaxist rutinszerűen vagy sem [8]. Hordozók terhessége során valószínűleg thrombosis profilaxis nélkül sem alakulna ki szülészeti szövődmény az esetek többségében. A profilaxis alkalmazása során fontos szempont a biztonság és a hatékonyság [25]. Mindkét szemponttal kapcsolatban eltérő következtetésekre adnak lehetőséget a különböző tanulmányok. Kategorikus igen vagy nem helyett járható út lehet a profilaxis szelektív alkalmazása.

A thrombosis hajlamnak számos genetikai oka lehet, ezek közül a legjelentősebb az V véralvadási faktor Leiden-mutációja. A magyarországi magas hordozófrekvencia még inkább szükségessé teszi annak eldöntését, hogy általános vagy szelektív thrombosisprofilaxist alkalmazzunk hordozó nők esetében. Célunk az volt, hogy azonosítsuk mindazon tényezőket, amelyek FVL-hordozó terheseknél szignifikánsan befolyásolják a thromboembolia kialakulását a terhesség alatt és a posztpartum időszakban.

Betegek és módszerek

Retrospektív kontrollált tanulmányban vizsgáltuk a DE OEC Női Klinikáján kezelt 145 FVL-hordozó nő 301 terhességét. A vizsgált eseteket az APC-rezisztencia-szűrési projekt adatbázisából választottuk ki.

A vizsgálatot a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága Engedélyezte, és a résztvevők írásban járultak hozzá a tanulmányban való részvételhez.

A thrombosis előfordulási gyakoriságát hasonlítottuk össze a profilaxisban részesült és a profilaxisban nem részesült terhességekben. A két csoport jellemzőit az 1. táblázat mutatja be. A vizsgált csoportban minden nő hordozta a faktor V gén Leiden mutációját legalább egy allélen. Azokat az eseteket, amelyekben más thrombophilias okozó defektus is előfordult, a kombinált thrombophilias hordozók csoportjába soroltuk. Ilyen a FVL homozigóta formája (22 terhesség) és a FVL heterozigóta genotípushoz társuló protein S hiány (11 terhesség), antifoszfolipid antitest (8 terhesség), lupus anticoaguláns (7 terhesség),

1. Táblázat

Profilaxisban részesült és nem részesült terhességek jellemzői

	Profilaxisal	Profilaxis nélkül	p
Betegek száma	39	124	–
Terhességek száma	48	253	–
Terhesség átlagos tartama (hét)	33,2	27,6	0,016
Előzményi MVT	21	15	0,001
Előzményi korai veszteség	9	35	0,781
Kombinált thrombophilia	10	33	0,157
Átlagos BMI (kg/m ²)	25,9	23,0	0,038
Átlag életkor (év)	27,7	24,7	0,001
Korai vetélés	2	38	0,042
Késői magzati veszteség	2	11	0,691
Szülés	39	161	0,018
Koraszülés	4	25	0,402
Preeclampsia	5	8	0,074
Lepényi elégtelenség	9	18	0,051
Magzati retardatio	3	6	0,284
Idő előtti burokrepedés	10	4	0,001
Fájdásgyengeség	8	4	0,001
Abruptio placentae	2	2	0,120
Császármetszés	15	18	0,001
Posztpartum vérzés	3	4	0,112
Lázás szövődmény	3	7	0,390
Átlagos születési súly (g)	3140	3150	0,982
MVT jelen terhességben	2	23	0,257

G20210A prothrombin variáns (4 terhesség), emelkedett VIII faktor szint (4 terhesség), az emelkedett lipoprotein szint (4 terhesség), antithrombin-III hiány (2 terhesség) vagy reumafaktor (3 terhesség) jelenléte. Tizenkettő terhességben egynél több társuló thrombophiliás tényező volt jelen a Leiden-allél mellett. A véralvadási zavarok és a génmutációk vizsgálatára az általánosan elfogadott és használt módszereket alkalmaztuk. A testtömeg-indexet (BMI) a terhesség előtti testsúly és méterekben mért testmagasság négyzetének hányadosaként határoztuk meg. A perioperatív nem gyógyszeres thrombosis-profilaxis szerepét nem vizsgáltuk a tanulmányban. A terhességi kor pontosítására az első trimeszterbeli UH-leletet használtuk. A thrombosis elszívódásának idejét, beleértve a posztpartum eseteket is, a terhesség kezdetétől számított hetekben fejeztük ki. A betöltött 13. terhességi hét előtti spontán abortuszt korai veszteségnek, a 13. és 24. hét között lezajlott spontán vetélést késői veszteségnek definiáltuk, és ugyanebbe a csoportba soroltuk a 24. terhességi hét után bekövetkezett intrauterin elhalást. Koraszülés alatt a 37. terhességi hét előtt bekövetkezett szülést értettük. Méhtevékenység-erényheség kategóriába soroltunk minden olyan esetet, ahol a szülés során oxytocin-támogatásra volt szükség. Lepényelégtelenségként definiáltuk az esetet, ha a szülés előtti funkcionális tesztek eredménye pozitív volt, illetve ahol a szülés alatt magzati distress jelei mutatkoznak. A preeclampsia diagnosztikus kritériuma a tartósan 140/90 Hgmm-t elérő vérnyomás és 0,5 g/L/napot meghaladó proteinuria jelenléte volt. Intrauterin növekedési retardációként definiáltuk 10 percentil alatti születési súlyt. Szülés utáni vérzésnek a magzat megszületése utáni vérzést neveztük, amennyiben annak becsült mennyisége meghaladta az 500 ml-t. Lázás szövődményről akkor beszéltünk, ha a testhőmérséklet szülés után több mint 24 órával, két egymást követő napon meghaladta a 38°C-t. A MVT diagnózisát a Doppler UH segítségével végzett vizsgálatokra alapoztuk. A két csoport kategorikus és folytonos változóinak összehasonlítására sorrendben χ^2 - és t-próbákat alkalmaztunk. Összehasonlítottuk a profilaxisban részesült és a profilaxisban nem részesült FVL-hordozó nők terhességeit. A profilaxis a terhesség első trimeszterében elkezdett és a szülést követően négy hétig folytatott heparinkezelést jelentett. Thrombosisprofilaxisként nem frakcionált heparint vagy kis molekulásúlyú heparint (enoxaparin, dalteparin, nadroparin) használtunk. A dózis meghatározása a gyártó ajánlásának szem előtt tartásával, a

konzulens belgyógyász, illetve hematológus javaslatára szerint történt, figyelembe véve a terhességi kort és a testsúlyt. Lehetőség szerint került sor az anti-Xa aktivitás monitorozására. A retrospektíven elemzett terhességek jelentős része nem klinikánkon fejeződött be, és a rendelkezésre álló dokumentáció nem tette lehetővé a dozírozás részleteinek vizsgálatát. Nem volt okunk feltételezni azt, hogy a profilaxist kezdeményező belgyógyász, illetve hematológus nem az aktuálisan érvényben lévő szakmai elveknek megfelelően határozta volna meg a választott heparin készítmény napi adagját.

Logisztikai regressziós analízist alkalmazva azonosítottuk azokat a tényezőket, amelyek szignifikánsan befolyásolják a thromboembolia és a MVT kialakulását a terhesség alatt és a szülést követő hat hét során. Hasonló modellt alkalmaztunk akkor, amikor a profilaxis hatását vizsgáltuk különböző szülészeti mutatókra vonatkozóan, mint például az idő előtti burokrepedés és a császármetszés előfordulási gyakorisága.

Eredmények

A 301 terhességből 200 végződött szüléssel, 40 esetben fejeződött be a terhesség spontán vetéléssel. Koraszülés, preeclampsia, méhen belüli növekedési retardáció, lepényleválás, idő előtti burokrepedés, elégtelen méhtevékenység, császármetszés, lázas szövődmény, jelentős vérzés sorrendben 29, 13, 27, 9, 4, 14, 12, 33, 10 és 7 esetben fordult elő. Thrombocytopenia miatti sürgősségi kezelésre egy esetben sem volt szükség. Huszonöt terhesség szövődmény MVT-vel vagy thromboemboliával. Harminchat terhességnél szerepelt MVT az előzményben, és 43 terhesség zajlott kombinált thrombophilia mellett. A thrombosis profilaxis önmagában nem befolyásolta jelentős mértékben a MVT előfordulását terhesség alatt FVL-hordozókban (*I. táblázat*). Ez fölveti a profilaxis nem megfelelő dozírozásának lehetőségét. A megállapítás helyesnek bizonyult azon terhességek esetében is, ahol az előzményben szerepelt a MVT ($p=0,7199$) és azok között is, akiknél az előzményben nem szerepelt MVT ($p=0,1077$). Megjegyzendő, hogy az utóbbi csoportban MVT csak olyan esetekben fordult elő, akiknél nem alkalmaztak profilaxist. A FVL-hordozók között a MVT kialakulása szoros összefüggést mutatott a kombinált thrombophilia jelenlétével (*II. táblázat*). A császármetszéssel szövődmény terhességek közül 15 esetben alkalmaztak profilaxist, 18 eset-

II. táblázat

MVT-vel szövődött és szövődménymentes terhességek jellemzői

	MVT	Szövődmény p mentes	
Terhességek száma	25	276	-
Terhességek átlagos tartama (hét)	35	28	0,024
Előzményi MVT	4	32	0,516
Előzményi magzati veszteség	2	42	0,328
Kombinált thrombophilia	10	33	0,001
Átlagos BMI (kg/m ²)	23,9	23,8	0,945
Átlag életkor (év)	24,8	25,2	0,782
Korai vetélés	0	40	0,041
Késői magzati veszteség	1	12	0,731
Szülés	22	178	0,017
Koraszülés	5	24	0,245
Preeclampsia	1	12	0,693
Lepényi elégtelenség	6	21	0,045
Magzati retardatio	2	7	0,271
Idő előtti burokrepedés	1	13	0,632
Fájdásgyengeség	0	12	0,209
Abruptio placentae	2	2	0,012
Császármetszés	5	28	0,404
Posztpartum vérzés	0	7	0,344
Lázasszövődmény	2	8	0,351
Átlagos születési súly (g)	3210	3110	0,671
Heparinprophylaxis	2	46	0,257

ben nem. MVT csak azokban az esetekben fordult elő, ahol a terhes nem részesült profilaxisban (5 eset, $p=0,0267$). A 25 thrombosisal szövődött terhességből 5 császármetszéssel fejeződött be. Négy esetben lepenyleválás, egy esetben pedig magzati distress volt a műtéti indikáció. Ez utóbbi eset kivételével a gyermekágyban alakult ki a thrombosis, nem volt terhelő előzmény és akkor még thrombophiliájuk sem volt ismert, tehát az első trimeszterben sem merülhetett fel a profilaxis szükségessége. Az 5 szekciós közül egynek a 12. terhességi héten alakult ki MVT. Thrombophiliájára (FVL+PS deficit) ezután derült fény.

A 25 thrombosisal szövődött terhességből 6-ban az I. trimeszterben, 4-ben a II. trimeszterben, 1-ben a III. trimeszterben és 14-ben a gyermekágyban alakult ki MVT. A gyermekágyi thrombosis eseteinek többsége az első vagy második posztpartum héten alakult ki, de előfordult a 3. és a 6. héten is.

Logisztikai regressziós modellünkben a következő tényezők befolyásolták szignifikánsan a MVT kialakulását: a beteg életkora ($OR=1,066$, $p=0,033$), a terhesség kezdetétől eltelt idő ($OR=1,058$, $p=0,0089$), a thrombosisprofilaxis alkal-

mazása ($OR=0,118$, $p=0,0227$) és a kombinált thrombophilia jelenléte ($OR=5,835$, $p=0,0005$). Az idő előtti burokrepedés és a császármetszés gyakorisága szignifikánsan nagyobb volt azokban az esetekben, ahol thrombosisprofilaxist alkalmaztak a terhesség alatt ($OR=7,102$, $p=0,027$; $OR=4,129$, $p=0,0378$). A modell szerint a thrombosisprofilaxis a következő szövődmények gyakoriságát nem befolyásolja jelentős mértékben: koraszülés, preeclampsia, lepenyelégtelenség, növekedési retardáció, méhtevékenység renyhesség, lepenyleválás, posztpartum vérzés, láz.

Megbeszélés

A thromboembolia az anyai halálozás vezető oka a fejlett országokban [9]. Csökkenthető a thromboembolia előfordulása a MVT kialakulására nézve nagyobb kockázatú nők kiszűrésével és thrombosisprofilaxisban való részesítésükkel. Egy retrospektív tanulmányban a korábbi thrombosis, a 35 év feletti életkort, a nem 0 vércsoportot, a 29 kg/m² feletti BMI-t, korábbi hasi műtetet, sarlósejtes anaemiát és a császármetszést választották rizikótényezőknek thromboemboliával való összefüggésük alapján. A kockázat mértékének viszonylagos számszerűsítésére az egyes rizikótényezők jelenlétét egyenként egy ponttal jelezték. A thromboemboliát elszenvedett eseteknél szignifikánsan gyakoribb volt a 2 feletti pontszám, mint a kontrollok között. A kettőnél nagyobb összpontszám 21%-os szenzitivitással és 95%-os specifitással jelezte előre a thromboemboliás szövődmény kialakulását.

Egy retrospektív tanulmányban, ahol a terhességben kialakuló thrombosis rizikófaktorait vizsgálták, a FVL-mutáció szelektív szűrése javította a profilaxisra alkalmas esetek kiválasztását [10]. Az elhízást, a családban előforduló thrombosis, a császármetszést és a preeclampsziát olyan körülményként vették figyelembe, amely a thrombosis kockázatát a FVL-hordozó státusszal azonos mértékben emeli. Feltételezték, hogy egynél több rizikótényező együttes előfordulása a kockázatot exponenciálisan emeli. Elméletileg, a legalább két rizikótényezővel bíró esetek szűrése és az így kiszűrt FVL-hordozók profilaktikus kezelése 83-ból egy esetben megelőzi a thromboemboliás szövődményt [10]. A terhességi thrombosishoz társuló genetikai tényezők után kutatva azt találták, hogy a FVL-mutáció jelenlétének esélye 18,3-szor nagyobb a thrombosisal szövődött esetekben, mint normál terhességben [11].

Egy retrospektív, kontrollált tanulmányban 625 terheseből 17-nél volt jelen APC-rezisztencia [12]. 15,2%-ban fordult elő thrombophilia, 29,8%-ban volt előzményi vénás thrombosis és 55%-ban volt jelen pozitív családi anamnézis vagy további társuló rizikófaktor. A meglehetősen szabadelvű indikációk ellenére 8 esetben fordult elő thromboemboliás szövődmény terhesség alatt vagy a posztpartum időszakban (1,3%). E betegek egyike sem volt ismert a thrombophiliája akkor, amikor bekerültek a tanulmányba. Anyai vérzéses szövődmény az esetek 3,2%-ában fordult elő és ezek egyike sem volt összefüggésbe hozható az enoxaparin alkalmazásával [12]. Egészséges terhesekkel való összehasonlítás során a korábban elszenvedett thrombosis miatt dalteparinnal kezelt terhesekben a prothrombin fragment 1+2 szintjének csökkenését mutatták ki azok között, akiknél nem volt kimutatható thrombophilia, szemben a FVL-hordozókban észlelt változatlan szinttel [13]. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a nyomonkövetésnek ez a módszere alkalmas stratégia lehet veleszületett hajlam nélkül előzményi thrombosit elszenvedett terhesek monitorozására.

Tanulmányunk szerint a FVL hordozó nők esetében az alkalmazott thrombosisprofilaxis hatékonysága leginkább akkor érvényesül, amikor más rizikótenyező is jelen van, mint például a magas életkor és a kombinált thrombophilia, illetve amikor a terhesség befejezése császármetszéssel történik. Retrospektív vizsgálatunkban a terhesség alatti profilaxis önmagában nem bizonyult hatékonynak a primer vagy rekurrens MVT megelőzésében. Ennek oka lehet a nem megfelelő dozírozás is. Következtetéseink értékét korlátozza az, hogy a heparin készítmény adagolásának részletei nem álltak minden esetben rendelkezésünkre. FVL hordozó tünetmentes terhességek esetén a thrombosisprofilaxis egyik indikációja a kombinált thrombophilia jelenléte lehet.

Egy nem kontrollált tanulmányban 25 genetikai thrombophiliás nő 31 terhességében vizsgálták a kis dózisu heparinprofilaxis hatékonyságát [14]. A tanulmányban 16 FVL-hordozó 23 terhességét is vizsgálták. A profilaxissal kihordott és az azt megelőző profilaxis nélkül kihordott terhességek összehasonlítása során jelentős előnyt igazoltak a profilaxisban részesült terhességek javára. Kiemelendő, hogy 29 kezelt terhességből 17 végződött császármetszéssel. Az alacsony esetszám a szerzők számára nem tette lehetővé, hogy statisztikailag is jelentős összefüggést állapítsanak meg a thrombosisprofilaxis alkalmazása és a császármetszések magas előfordulása között. Jelen tanul-

mányunk, amelyik jóval nagyobb méretű thrombophiliás populációt vizsgál, azt támasztja alá, hogy a profilaxis alkalmazása négyeszeresére emeli a császármetszés gyakoriságát. Az összefüggés még akkor is jelentős marad, hogy ha az összehasonlítást korrigáljuk a lépényelégteség eltérő gyakoriságának torzító hatásával.

A FVL-mutáció jelenlétét evolúciós előnyként értékelte egy tanulmány, amelyben a szülés során fellépő vérzéses szövődmény ritkább előfordulását mutatták ki hordozók között, mint vad genotípusú szülőknél körében [15]. A masszív vérzés előfordulása hordozókban ($n=56$) és vad típusúakban ($n=426$) sorrendben 2%, illetve 14% volt. Az átlagos vérvesztesség hordozóknál 322 ml, vad típusúaknál 379 ml. Statisztikailag az eredmény szignifikánsnak mondható, de klinikailag a különbség nem számottevő. A masszív szülészeti vérzés és a vad genotípus kapcsolata egyáltalán nem egységes. Tanulmányunkban a posztpartum vérzés relatív gyakorisága a profilaxisban részesült nők körében magasabb volt, mint 2%. Ez statisztikailag nem különbözött lényegesen a profilaxis nélkül gondozott hordozók körében észlelt gyakoriságtól. Az alacsony molekulásúlyú heparin thromboprofilaxisban való alkalmazása magas kockázatú nők terhességében biztonságosnak bizonyult [16]. A 61 vizsgált terheseből 7-nél fordult elő APC-rezisztencia. Az egyetlen thromboemboliás szövődmény a 69 esetből egy APC-rezisztens betegnél fordult elő. Vérzéses szövődmény 10 esetben alakult ki. A császármetszésen átesettek több mint negyedénél a vérvesztesség 500 ml-t meghaladó volt. A koraszülési arány közel 10% volt.

A thrombophilia szűrésének kérdése folyamatos vita tárgyát képezi a prediktív érték és a költség-hatékonyság miatt [17]. Annak ellenére, hogy nő a tudományos érdeklődés a thrombophiliával kapcsolatos közlemények iránt, ellenállás mutatkozik a szűrésre vonatkozó javaslatok elfogadását illetően. A vénás thromboembolia legtöbb esetében a háttérben álló örökletes thrombophilia laboratóriumi kimutatása nem nyújt olyan információt, ami az egyedi eset klinikai kezeléséhez segítséget nyújtana [18]. A thrombophilia-szűrés hatékonyságát és rizikóit az első thromboemboliás esemény megelőzésében formálisan még nem vizsgálták. Egy prospektív randomizált kettős vak, placebokontrollált tanulmányban a császármetszést követően alkalmazott kis molekulásúlyú heparin univerzális alkalmazása profilaxis céljából nem mutatott semmilyen előnyt a thromboemboliás események megelőzésében [19].

A tünetmentes hordozók családjában előforduló vénás thrombosis gyakorisága túlságosan alacsony ahhoz, hogy ez megkövetelje a folyamatos antikoagulálást [20]. A hordozóknál észlelt 3,6-szor magasabb thrombosisgyakoriság arra utal, hogy a tünetmentes hordozók előnyére válhat a profilaxis alkalmazása egyes „rizikó időszakokban”.

Egy retrospektív vizsgálatban a recidív thrombosis kockázata 3,5-ször magasabb volt terhességben, mint terhességen kívül [21]. A tanulmányban 109 nő vett részt, és ezek közül 38 (35%) volt FVL-mutációra nézve heterozigóta. Bár ezt a csoportot külön nem elemezték, a kutatók arra a következtetésre jutottak, hogy előzményi thrombosis után terhességben, illetve az azt követő időszakban szükséges a profilaxis alkalmazása. A terhesség során recidiváló vénás thromboembolia rizikója olyan alacsonynak bizonyult, hogy az megkérdőjelezi az antikoaguláns profilaxis rutinszerű alkalmazásának indokoltságát [22]. A tanulmányban 125 olyan terhes is részt vett, akiknek nem volt ismert thrombophiliája. Ugyanakkor, a recidív thromboemboliát elszenvedett három esetből kettő terhes FVL-heterozigótának bizonyult. További 3 recidív thromboembolia fordult elő a posztpartum periódusban a szülést követő 4 hétig univerzálisan alkalmazott profilaxis ellenére. E terhesek közül egy volt FVL-hordozó. Tanulmányunkban szignifikánsan több nőnél volt előzményi MVT a profilaxisban részesült csoportban, mint abban a csoportban, ahol nem alkalmaztak profilaxist. Egyidejűleg figyelembe véve a terhes életkorát, a terhesség időtartamát, a kombinált thrombophilia jelenlétét és a profilaxis alkalmazását, azt mondhatjuk, hogy az előzményi MVT emeli a terhességben recidiváló MVT kockázatát FVL-hordozók között.

A FVL-mutáció általános szűrése és a kiszűrt esetek folyamatos antikoagulálása terhesség alatt nem bizonyult költség-hatékonyak [23]. A publikált adatok alaposabb vizsgálata azonban ezzel ellenkező következtetés levonására ad lehetőséget. A közölt modell és annak felvetései alapján végzett számítások azt mutatják, hogy egy szövődményes eset megelőzésére általános szűrésnél 324, szelektív szűrésnél 1818 beteget kell kezelnünk. Ezek az eredmények egyértelműen az általános szűrést részesítik előnyben a szelektív szűréssel szemben.

A hazai irodalom is régóta foglalkozik thrombophiliás terhesek profilaxisával. A harminckét, korábban thrombosit elszenvedett thrombophiliás nő terhességeivel foglalkozó tanulmányban 16

terhes volt APC-rezisztens, közülük nyolcnak volt kombinált defektusa [25]. Az antikoaguláns kezelés ellenére 23 terhességből 4 végződött szüléssel, és 3 terhességben mélyvénás thrombosis is kialakult. Fontos tehát a profilaxis hatékonyságának javítása. Ezt támasztja alá egy kisebb thrombophiliás széria részletes szülészeti elemzése [26]. A két profilaxisban részesített Leiden-hordozó közül egyikben sem alakult ki MVT, azonban a kombinált defektust hordozó anya terhessége toxaemiával, magzati retardációval szövődött, és császármetszéssel kellett befejezni. Egy további hazai közleményben ismertetett 20 thrombophiliás terhes között 3 volt APC-rezisztens, közülük kettőnek kombinált defektusa volt [27]. A profilaxis ellenére kettőnél alakult ki thrombosis a terhesség alatt. Egyiküknek előzményi thrombosisa volt, a másik pedig kombinált defektust hordozott. Ezek a tanulmányok is alátámasztják következtetésünket, hogy Leiden-hordozók terhességeiben a kombinált defektus vagy az előzményi thrombosis jelenléte hatékonyabb profilaxis alkalmazását indokolja.

Azon FVL-hordozó tünetmentes terhességek esetén, ahol a MVT kockázata alacsony, nem szükséges kötelezően a gyógyszeres profilaxis [18]. Azoknál a nőknél, akiknél kombinált defektus van jelen, a MVT kockázata mérsékelten emelkedett, így a terhesség alatti profilaxis megfontolandó. Eredményeink azt mutatják, hogy FVL-hordozó terheseknél a szelektív profilaxist kombinált thrombophilia jelenléte esetén indokolt alkalmazni.

Irodalom

- [1] Bonnar J. Can more be done in obstetric and gynaecologic practice to reduce morbidity and mortality associated with venous thromboembolism? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 784–791.
- [2] Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Eng J Med* 1994; 330: 517–522.
- [3] Hille ETM, Westendorp RGJ, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Mortality and causes of death in families with the factor V Leiden mutation (Resistance to activated protein C). *Blood* 1997; 89: 1963–1967.
- [4] Heinemann LAJ, Kluft C, Spannagl M, de Maat MPM. The association between extrinsic activated protein C resistance and venous thromboembolism in women. *Contraception* 2002; 66: 297–304.
- [5] Hirsch DR, Mikkola KM, Marks PW et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis during pregnancy or oral contraceptive use: prevalence of factor V Leiden. *Am Heart J* 1996; 131: 1145–1148.
- [6] Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with

- complications of pregnancy. *N Eng J Med* 1999; 340: 9–13.
- [7] Lindqvist PG, Gudmundsson S. Maternal carriership of factor V Leiden associated with pathological uterine artery Doppler measurements during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 1103–1105.
 - [8] Sibai BM. Thrombophilias and adverse outcomes of pregnancy – what should a clinician do? *N Eng J Med* 1999; 340: 50–51.
 - [9] Bernstein PS. Risk factor scoring for predicting venous thromboembolism in obstetric patients. *Women's Health Conference Summaries-©2000 Medscape, Inc.*
 - [10] Lindqvist PG, Olofsson P, Dahlbäck B. Use of selective factor V Leiden screening in pregnancy to identify candidates for anticoagulants. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 332–336.
 - [11] Dilley A, Austin H, El-Jamil M et al. Genetic factors associated with thrombosis in pregnancy in a United States population. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1271–1277.
 - [12] Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 1134–1140.
 - [13] Schambeck CM, Eberl E, Geisen U, Grossmann R, Keller F. The impact of Dalteparin (Fragmin) on thrombin generation in pregnant women with venous thromboembolism: significance of the factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost* 2001; 85: 782–786.
 - [14] Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo D et al. Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertil Steril* 2002; 78: 371–375.
 - [15] Lindqvist PG, Svensson PJ, Dahlbäck B, Marsál K. Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss – a possible evolutionary selection mechanism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 69–73.
 - [16] Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M. Low-molecular-weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: Experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1062–1068.
 - [17] Baglin T, Greaves M. Rebuttal: Is a nihilistic approach to thrombophilia screening justified? *Thromb Haemost* 2002; 88: 700–701.
 - [18] Walker ID, Greaves M, Preston FE. Guideline. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512–528.
 - [19] Burrows RF, Gan ET, Gallus AS, Wallace EM, Burrows EA. A randomized double-blind placebo controlled trial of low molecular weight heparin as prophylaxis in preventing venous thromboembolic events after caesarean section: a pilot study. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 835–839.
 - [20] Simioni P, Tormente D, Prandoni P et al. Incidence of venous thromboembolism in asymptomatic family members who are carriers of factor V Leiden: a prospective cohort study. *Blood* 2002; 99: 1938–1942.
 - [21] Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Mannhalter C, Lechner K, Kaider A. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood* 2002; 100: 1060–1062.
 - [22] Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2000; 343: 1439–1444.
 - [23] Clark P, Twaddle S, Walker ID, Scott L, Greer IA. Cost effectiveness of screening for the factor V Leiden mutation in pregnant women. *Lancet* 2002; 359: 1919–1920.
 - [24] Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság: A thromboemboliás megbetegedések prevenciója és kezelése. Magyar Konszenzus Nyilatkozat. 1998.
 - [25] Boda Z, László P, Pfliegler Gy, Tornai I, Rejtő L, Schlammadinger Á. Thrombophilia, antikoaguláns terápia és terhesség. *Orv Hetil* 1998; 139: 3113–3116.
 - [26] Pajor A, Lukácsi L, Sebestyén A, Fontányi Z, Nemes L, Paulin F. Thrombosis profilaxis terhesség alatti kis molekulatömegű heparinnal. *Magy Nőorv L* 1999; 62: 337–342.
 - [27] Horváth B, Turay A, Riba M, Kneffel P. Terhesség alatti kismolekulatömegű heparin profilaxis és kezelése során szerzett tapasztalataink. *Magy Nőorv L* 1999; 62: 251–256.

Herman T, Vad Sz, Ajzner É, Balogh I, Boda Z, Pfliegler Gy, Póka R. *Factors effecting pregnancy-associated thrombosis risk among factor V Leiden carriers: indications for selective prophylaxis*

In a retrospective controlled study the authors analysed the factors effecting the risk of pregnancy-associated thrombosis among factor V Leiden (FVL) carriers. They collected data regarding pregnancies, deliveries, thrombosis prophylaxis and history of thromboembolism from pregnancies of factor V Leiden carriers. Factors effecting pregnancy-associated thrombosis risk were identified in a logistic regression model. Two-hundred out of 301 pregnancies ended in childbirth and 40 were miscarriages. 25 cases had deep vein thrombosis (DVT). History of DVT was present in 36 pregnancies and there were 43 pregnancies with combined thrombophilia. Pregnancy-associated DVT in FVL carriers was closely related to the presence of combined thrombophilia ($p=0.0001$). In the logistic regression model, factors effecting the risk of thrombosis in FVL carrier pregnant women included: gestational age ($OR=1.058$, $p=0.0089$), the use of heparin prophylaxis ($OR=0.118$, $p=0.0227$) and the presence of combined thrombosis prophylaxis among FVL carrier pregnant women could be the history of DVT and the presence of combined thrombophilia.

Keywords: Leiden-mutation, pregnancy, thrombosis