

# **EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Súlyos haemostasis zavarok kezelésének új szempontjai:  
antikoaguláns stratégia antithrombin deficites terhességben,  
gyulladásos bélbetegséghez társuló thromboembolia és  
szerzett haemophilia**

**Dr. Ilonczai Péter**

**Témavezető: Dr. Boda Zoltán**



**DEBRECENI EGYETEM**

**LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2015**

## TARTALOMJEGYZÉK

<b>RÖVIDÍTÉSEK LISTÁJA.....</b>	<b>5</b>
<b>1. BEVEZETÉS.....</b>	<b>8</b>
<b>2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1. A veleszületett AT deficit és terhesség .....</b>	<b>12</b>
2.1.1. Az AT felfedezésének története .....	12
2.1.2. Az AT deficit epidemiológiája .....	12
2.1.3. Az AT szerkezete .....	13
2.1.4. Az AT szerepe az alvadási folyamat szabályozásában.....	17
2.1.5. Az AT gén szerkezete.....	18
2.1.6. Az AT deficit molekuláris genetikai háttere és típusai .....	18
2.1.7. Az AT deficit klinikai megjelenési formái .....	21
2.1.8. Kombinált thrombophiliák .....	22
2.1.9. A szerzett AT deficit .....	22
2.1.10. Az AT deficit laboratóriumi diagnosztikája.....	23
2.1.11. A terhességben bekövetkező haemostatikus változások .....	27
2.1.12. Az AT deficit terhességre gyakorolt hatása.....	31
2.1.13. Antikoaguláns profilaxis és terápia AT deficitesekben .....	32
<b>2.2 Az IBD-hez társuló TE .....</b>	<b>43</b>
2.2.1. Az IBD-hez társuló TE epidemiológiája .....	43
2.2.2. Az IBD-hez társuló TE pathogenezeise .....	44
2.2.3. Az IBD-hez társuló TE klinikai formái .....	47
2.2.4. Az IBD-hez társuló TE kezelése .....	48
<b>2.3. Az AHA .....</b>	<b>48</b>

2.3.1. Az AHA epidemiológiája .....	48
2.3.2. Az AHA pathogenesisise .....	48
2.3.3. Az AHA diagnosztikája.....	49
2.3.4. Az AHA klinikuma.....	49
2.3.5. Az AHA kezelése .....	49
<b>3. CÉLKITŰZÉSEK .....</b>	<b>51</b>
<b>4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK .....</b>	<b>52</b>
<b>4.1. Betegek és módszerek az AT deficitesek vizsgálata során .....</b>	<b>52</b>
<b>5. EREDMÉNYEK.....</b>	<b>56</b>
<b>5.1. Az AT deficitesek retrospektív vizsgálata .....</b>	<b>56</b>
<b>5.2. Az aktív IBD-hez társult akut artériás TE-s beteg thrombolitikus kezelése... </b>	<b>60</b>
<b>5.3. Az AHA-s beteg kezelése .....</b>	<b>62</b>
<b>6. MEGBESZÉLÉS .....</b>	<b>66</b>
<b>6.1. Az AT deficitesek retrospektív vizsgálata .....</b>	<b>66</b>
<b>6.2. Az aktív IBD-hez társult akut artériás TE-s beteg thrombolitikus kezelése... </b>	<b>68</b>
<b>6.3. Az AHA-s beteg kezelése .....</b>	<b>69</b>
<b>7. ÖSSZEFOGLALÁS .....</b>	<b>71</b>
<b>8. IRODALOM.....</b>	<b>73</b>
<b>9. TÁRGYSZAVAK.....</b>	<b>94</b>
<b>10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS .....</b>	<b>95</b>
<b>11. A PHD ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK .....</b>	<b>97</b>
<b>12. TOVÁBBI KÖZLEMÉNYEK .....</b>	<b>98</b>

<b>13. A PHD ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK KÜLÖNLENYOMATAI .....</b>	<b>100</b>
--	------------

## RÖVIDÍTÉSEK LISTÁJA

ACA	anti-kardiolipin antitest
ACCP	Amerikai Szív-Tüdőgyógyászok Társasága (“American College of Chest Physicians”)
AHA	szerzett haemophilia A (“acquired haemophilia A”)
APAk	antifoszfolipid antitestek
APC	aktivált protein C
APS	antifoszfolipid szindróma
APTI	aktivált parciális thromboplastin idő
ASA	acetil-szalicilsav
AT	antithrombin
ATC	antithrombin koncentrátum
A-HSPG	aktivált heparán-szulfát-proteoglikán
BCSH	Brit bizottság a haematologiai standardokért (“British Committee for Standards in Hematology”)
CD	Crohn betegség (“Crohn’s disease”)
CDT	katéter-vezérelt thrombolysis (“catheter-directed thrombolysis”)
DIC	disszeminált intravaszkuláris koaguláció (“disseminated intravascular coagulation”)
DTI	direkt thrombin inhibitor
EPCOT	európai prospektív thrombophilia kohorsz (“European prospective cohort on thrombophilia”)
F	faktor
Feu	fibrin equivalens egység (“fibrin equivalent unit”)

GAG	glükóz-amino-glikán
HBS	heparinkötő-hely (“heparin binding site”)
HC-II	heparin-kofaktor II
HELLP	hemolízis, emelkedett májenzim, alacsony vérlemezkeszám (“haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count “)
HGMD	humán génmutációs adatbázis (“Human Gene Mutation database”)
HIT	heparin indukálta thrombocytopenia
HSPG	heparán-szulfát-proteoglikán
Ila	thrombin
IBD	gyulladásos bélbetegség (“inflammatory bowel disease”)
IgG	immunglobulin G
IL	interleukin
INR	nemzetközi normalizált ráta (“international normalized ratio”)
IUGR	méhben belüli növekedés-visszamaradás (“intra uterine growth restriction”)
i.v.	intravénás
LA	lupus antikoaguláns
LDL	alacsony-sűrűségű-lipoprotein (“low-density-lipoprotein”)
LMWH	kis molekulatömegű heparin (“low-molecular-weight-heparin”)
MP	mikropartikulum
MTHFR	metilén-tetra-hidro-folát-reduktáz
MVT	mélyvéna thrombosis
NE	nemzetközi egység
PAI	plazminogén aktivátor-inhibitor1
ph-AT	plazma humán antithrombin
PC	protein C
PE	tüdőembólia

PEF	pleiotrop hatás (“pleiotrop effect”)
rh-AT	rekombinált humán antithrombin
PS	protein S
RCL	reaktív központ hurok (“reactive center loop”)
RS	reaktív hely (“reactive site”)
SERPINC1	szerin peptidáz inhibitor 1 (“serin peptidase inhibitor clade 1”)
TAT	thrombin-AT complex
TE	thromboembolia
TF	szöveti faktor (“tissue factor”)
TFPI	szöveti faktor út gátló (“tissue factor pathway inhibitor”)
TM	thrombomodulin
tPA	szöveti plazminogén aktivátor (“tissue plasminogen activator”)
ttkg	testtömegkilogramm
UC	colitis ulcerosa (“ulcerative colitis”)
UFH	nem frakcionált vagy konvencionális heparin (“unfractionated heparin”)
VKA	K-vitamin antagonistá
VTE	vénás thromboembolia
vWF	von Willebrand faktor

## 1. BEVEZETÉS

A thrombophilia egy olyan hyperkoagulábilis állapot, mely vénás thromboemboliára (VTE) hajlamosít (1). Az elmúlt évtizedekben számos genetikai és szerzett kockázati tényező megismerésével nagy előrelépés történt a VTE pathogenezisének megértése terén. Ennek ellenére számos kérdés továbbra is megválaszolatlan maradt. Ismert, hogy vannak olyan egyének, akik számos VTE rizikófaktort hordoznak, mégsem lesz thrombosisuk egész életükben míg mások, akiknek nincsen ismert rizikójuk, ismétlődő VTE-án esnek át (1,2). A thrombophiliák lehetnek veleszületettek, szerzettek, illetve mindkét típus együtt is előfordulhat (kevert) (1). A különböző thrombophiliás állapotok eltérő VTE kockázatot hordoznak (1).

A veleszületett thrombophilia hátterében a természetes antikoagulánsok csökkent volta, az antithrombin (AT), a protein C (PC) vagy protein S (PS) deficit állhat, illetve olyan molekuláris rendellenességek, melyek az aktivált protein C-vel (APC) szembeni rezisztenciához - a Faktor V Leiden mutációja – vagy a prothrombin emelkedett szintjéhez – prothrombin (FII) G20210A mutációja - vezetnek (1,2). Ezen thrombophiliás állapotok kombináltan is előfordulhatnak (3,4).

A szerzett thrombophilia közül az egyik legfontosabb és legmagasabb VTE kockázattal járó állapot az antifoszfolipid antitestek (APAk) jelenléte (5,6). Az antifoszfolipid szindrómát (APS) keringő APAk jelenléte és artériás és/vagy VTE, terhességi komplikációk, különösen magzatvesztés jellemzi (7). Számos további szerzett thrombophiliás állapot közül kiemelendő a gyulladásos bélbetegségekhez (“inflammatory bowel disease”, IBD) – különösen a betegség aktív formájához - társuló fokozott thromboembolia (TE) kockázat, mely az IBD-s betegek morbiditásának és mortalitásának szignifikáns tényezője (8).

Kevert thrombophiliának tekinthető a hyperhomocysteinaemia, mivel a homocystein plazmaszintjét mind genetikai (N5-metilén-tetrahydrofolát reduktáz és a cystation-B-szintetáz gén mutációi) mind szerzett (folsav-, B6-, B12-vitamin hiány, idős életkor, krónikus veseelégtelenség, folsav antagonisták) tényezők befolyásolják. A mérsékelten emelkedett

homocystein szint 1.5-szeres, szerény thrombotikus kockázatfokozódással jár (9,10).

Családvizsgálatok alapján ismert, hogy a különböző thrombophilia-hordozó egyéneknél a VTE kialakulásának kockázata különbözik (11). Az AT, PC és PS deficit, valamint a FV Leiden és FIIG20210A homozygota mutációi, valamint a kombinált thrombophilia magas thrombotikus rizikót, míg a FV Leiden és FIIG20210A heterozygota mutáció hordozása enyhe rizikófokozódást jelentenek ezen defektussal nem rendelkező egyénekekkel összehasonlítva (12). Az antifosfolipid-szindróma esetében a relatív kockázat az antitest típusától és titerétől függ, lupus antikoaguláns (LA) jelenléte a rizikót fokozza (13).

A VTE kialakulásának megértési folyamatában további előrelépést jelentett a természetes antikoagulánsok csökkenésének hátterében álló genetikai eltérések feltérképezése. Kiderült, hogy a korábban egységesnek gondolt thrombophiliák (pl. AT deficit) rendkívül heterogének, a pathogen mutációk száma az AT deficit esetében meghaladja a 250-et (14). A thrombophiliákkal kapcsolatban végzett klinikai és epidemiológiai vizsgálatok rávilágítottak a VTE multifaktoriális természetére, melynek kialakulása számos gén-gén és/vagy gén-környezeti kölcsönhatás eredménye. Ezen modell szerint a veleszületett thrombophilia kölcsönhatásban áll más, jól meghatározott VTE-ra hajlamosító szerzett tényezőkkel, melyek közül kiemelhető a daganatos betegségek, gyulladáshoz vezető állapotok, műtét, trauma, immobilitás, fogamzásgátló tabletták, hormon szubsztitúciós kezelés, obezitás, APAk, terhesség és gyermekágyas időszak, sepsis és vénás fejlődési rendellenességek, valamint az életkor (15). A VTE pathogenezisének ezen dinamikus modellje figyelembe veszi a thrombophilia genetikai architektúráját, valamint a potenciálisan megváltoztatható vagy megelőzhető környezeti szerzett rizikótényezők interakcióját. A thrombophilia tehát nem értelmezhető önállóan, mivel vele együtt egyéb genetikai és szerzett tényezők együttese határozza meg a thrombosis kockázatát (15,16).

A szerzett VTE kockázati tényezők közül különös jelentőséggel bír a terhesség. Terhességben a VTE kockázata fokozott (17–19). A korábban VTE-án átesett terhesek esetében a placenta-mediált terhességi komplikációk kockázata fokozott (17,20,21). A veleszületett

thrombophiliák közül az úgynevezett “high-risk” thrombophiliák és az APS a terhesség alatt bekövetkező VTE kockázatát fokozza, valamint emelkedett a magzatvesztés kockázata is (22). Nagyobb valószínűséggel fordulnak elő késői terhességi komplikációk mint pre-eclampsia, halvaszületés, méhen belüli növekedés-visszamaradás (“intrauterine growth restriction”, IUGR), placenta abruptio és az úgynevezett haemolysis, emelkedett májenzimek, alacsony vérlemezkeszám (“hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome”, HELLP) (17). A legmagasabb VTE kockázattal járó AT deficit (23) esetében kevés irodalmi adat áll rendelkezésre a terhesség alatti kezelés, illetve VTE megelőzés vonatkozásában. Az AT deficit terhesek kezeléséről szóló közlemények alapvetően esettanulmányok, illetve kis számú beteg adatait dolgozzák fel. Az ajánlások ellentmondásosak: az AT deficitet egységes állapotként kezelik és nem veszik figyelembe a különböző súlyosságú aktivitás-csökkenéssel járó formákat, altípusokat, valamint a genotípust.

Az aktív IBD, mint thrombophilia ritka artériás TE-val társulása és az IBD következményeként előállt gastrointestinális vérzés együttese sajátos klinikai helyzetet eredményez, valamint rávilágít a haemostasis központi szerepére az IBD-s betegek morbiditásában. Kevés irodalmi adat áll rendelkezésre az aktív IBD-ben szenvedő akut TE-s betegek antikoaguláns és thrombolytikus kezelésével kapcsolatban (8).

Nemcsak a ritka súlyos thrombophilia, de a ritka súlyos vérzékenység is nagy kihívást jelent a klinikusnak. A szerzett haemophilia A (“acquired haemophilia A”, AHA) ritka, súlyos vérzékenység (24). A szerzett haemophiliában inhibitor keletkezik valamelyik véralvadási faktor ellen, leggyakrabban a VIII faktor (FVIII) ellen (25). Mind a diagnosztika, mind a kezelés összetett és különösen nehéz a nagy inhibitortiterrel rendelkező esetekben (25,26).

Az értekezés célja a Debrecen Egyetem Belgyógyászati Klinika Thrombosis és Haemostasis Központban az elmúlt években kezelt AT deficit terhesek retrospektív vizsgálata volt. A terhesek VTE rizikófelmerését követően az AT aktivitás, típus és altípus és az AT gén mutációjának figyelembevételével egységes rizikóadaptált antikoaguláns protokollt használva az

anyai és magzati kimenetelt vizsgáltuk. Bemutatjuk a kliniai gyakorlatban nagy kihívást jelentő aktív IBD-ben kialakult életet veszélyeztető TE-s beteg lokális intraarterialis thrombolysisével szerzett tapasztalatainkat, valamint egy “mentő” protokollt, melyet egy nagy antitest titerrel rendelkező, terápiarezisztens AHA-s beteg kezelése során alkalmaztunk átmeneti sikerrel. Vizsgálatainkkal az AT deficites terhesek kezelésének új szempontjait szeretnénk megvilágítani, valamint a súlyos, ritka haemostasis zavarok kezelésének új gyakorlati szempontjaira szeretnénk felhívni a figyelmet.

## **2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS**

### **2.1. A veleszületett AT deficit és terhesség**

#### **2.1.1. Az AT felfedezésének története**

Az AT létezésének gondolata 1905-ből, Paul Morawitz-tól származik, aki azt feltételezte, hogy az AT az oka a vér alvadását követően megfigyelhető thrombin aktivitáscsökkenésének (27). 1916-ban Gasser thrombin generációs görbéjén észlelt gyors thrombingenerációt követő lassú exponenciális csökkenésből AT-thrombin komplex képződésére következtetett (28). Jay McLean korszakalkotó felfedezése, a véralvadásgátló heparin nem változtatta meg a fibrin thrombinkötő kapacitását azonban egy másik fehérjével együttműködve gátolta a thrombinaktivációt, melyet heparin-kofaktornak neveztek el (29). Quick hívta fel a figyelmet arra, hogy a heparin a vér normális AT aktivitását felgyorsítja, ez az úgynevezett progresszív AT (3). Kutatók egy csoportja azt gondolta, hogy a heparin-kofaktor és az progresszív AT ugyanazon fehérje, azonban sikerült igazolni, hogy eltérő proteinekről van szó. Winnifred Segerstől származik a nomenklatura, miszerint AT I a fibrinen abszorbeált thrombin, AT II a heparin-kofaktor II-nek (SERPIND1) felel meg, az AT III pedig azonos a progresszív AT-nal, melyet jelenleg AT-nak hívunk (AT, SERPINC1, “serin peptidase inhibitor clade 1”) (30,31). Az AT hamostasisban betöltött szerepének jobb megismeréséhez alapvetően járult hozzá Olav Egeberg felfedezése, melyet 1965-ben publikált. Ebben egy családról számolt be (“Mi family”), melynek számos tagjának VTE-s eseménye zajlott (32). Az érintett családtagok esetében az AT aktivitás a normális felének mutatkozott, az autosomalis domináns öröklésment pedig igazolta, hogy az AT deficit a vénás thrombophilia örökletes formája (32).

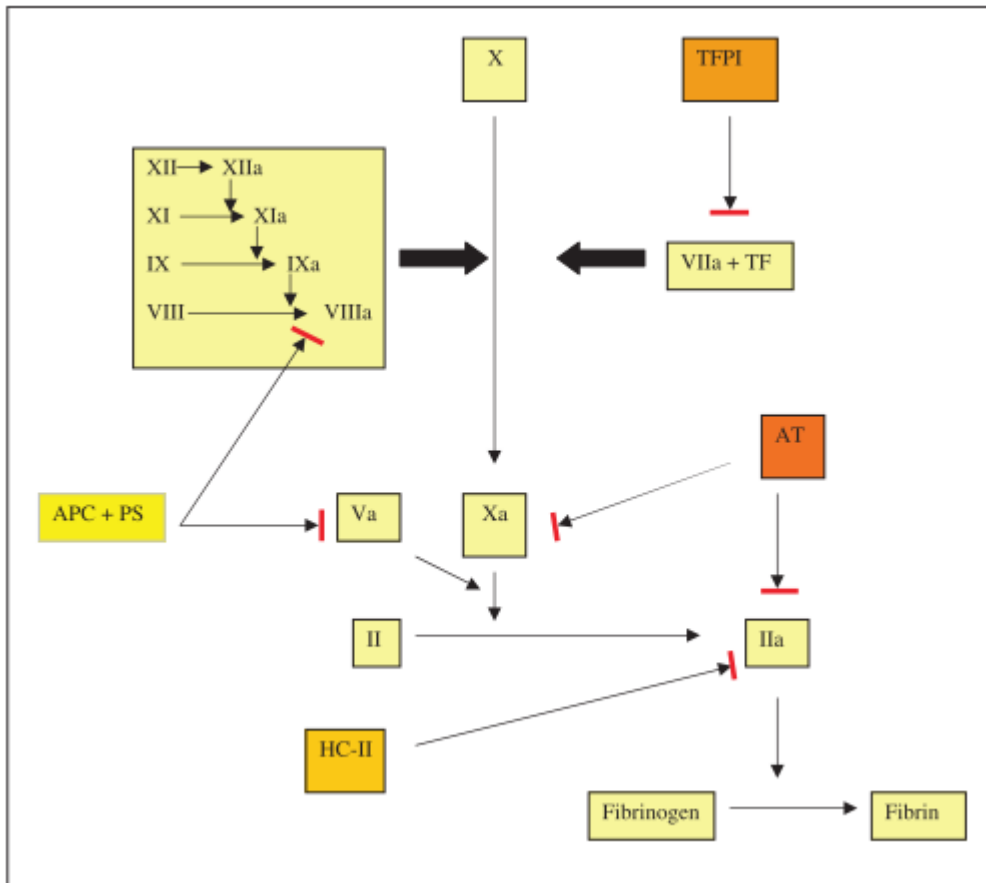
#### **2.1.2. Az AT deficit epidemiológiája**

A veleszületett AT deficit ritka thrombophilia, előfordulási gyakorisága a közlemények alapján 1:500-tól 1:5000-ig az átlalános populációban (33–35). A nagy intervallumnak leginkább az az oka, hogy a rendelkezésre álló epidemiologiai tanulmányokban az alacsony AT

aktivitásúnak talált egyénekben az AT aktivitás mérést nem ismételték meg (36). Mivel számos olyan állapot ismert, melyben az AT aktivitás átmenetileg alacsony lehet, szükséges az aktivitás mérés ismétlése (36). Másik oka lehet a nagy szórásnak, hogy a II. típusú defektust (diszfunkcionális AT molekula, lásd 2.1.6. fejezet) a csak antigén-esszé alapú meghatározás nem azonosítja, ezért nem kerül felismerésre (36). A VTE-s eseményt elszenvedett betegek között az AT deficit előfordulási gyakorisága 0.5-1.1% (37,38). Egy nagy prospektív multicentrikus vizsgálat ("European Prospective Cohort on Thrombophilia", EPCOT), illetve több esetkontroll tanulmány adatai alapján a VTE relatív kockázata AT deficitben szenvedő egyénekben kb. 25-50-szeresére tehető (39–44). Ezek alapján elmondható, hogy a veleszületett thrombophiliák közül az AT deficit hordozása rendelkezik a legnagyobb VTE rizikóval (33). A VTE ismétlődési kockázat tekintetében az AT deficit szintén fokozott kockázatot jelent, a nemzetközi vizsgálatok 2.4 - 3.4 -szeres rizikófokozódásról számolnak be (45–48).

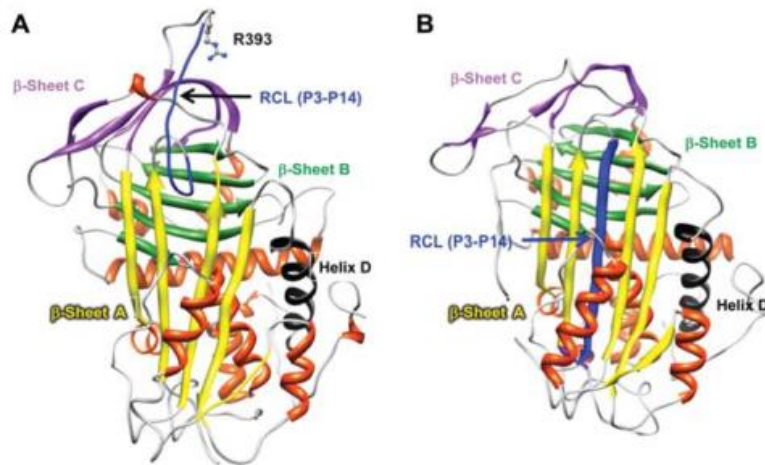
### **2.1.3. Az AT szerkezete**

Az AT egy alfa<sub>2</sub> globulin, mely dominálónan a májban képződik, féléletideje kb. 2.4 nap, molekulatömege 58200 Da és 432 aminosavat tartalmaz (36). Fiziológiásan a thrombin (FIIa) és a faktor Xa (FXa) inaktivátora, valamint - kisebb mértékben – gátolja a FIXa , FXIa, FXIIa, szöveti plazminogén aktivátor ("tissue plasminogen activator", tPA), urokináz, tripszin, plazmin és kallikrein működését (36) (1. ábra).



**1. ábra A természetes antikoagulánsok és a koagulációs kaszkád** AT: antithrombin; II: prothrombin; IIa: thrombin; APC: aktivált protein C; PS: protein S; TFPI: szöveti faktor út gátló (“tissue factor pathway inhibitor”); HC-II: heparin-kofaktor II (36)

Az AT a szerin-proteáz inhibitorok (serpinek) szupercsaládjába tartozik. Több, mint 1500 taggal ezen fehérjék képezik a proteáz inhibitorok legnagyobb családját (49–51). A serpinek közös terciér szerkezettel rendelkeznek, három béta-lemezt (A-C) és nyolc-kilenc alfa-hélixet (A-I) tartalmaznak (33). Az AT hasonló szerkezettel bír, kilenc alfa-hélixet és három béta-lemezt tartalmaz (2. ábra). Egy flexibilis peptid-hurok - mely a molekula tetején helyezkedik el - az úgynevezett reaktív centrum hurok (“reactive center loop”, RCL) tartalmazza a reaktív helyet (33).

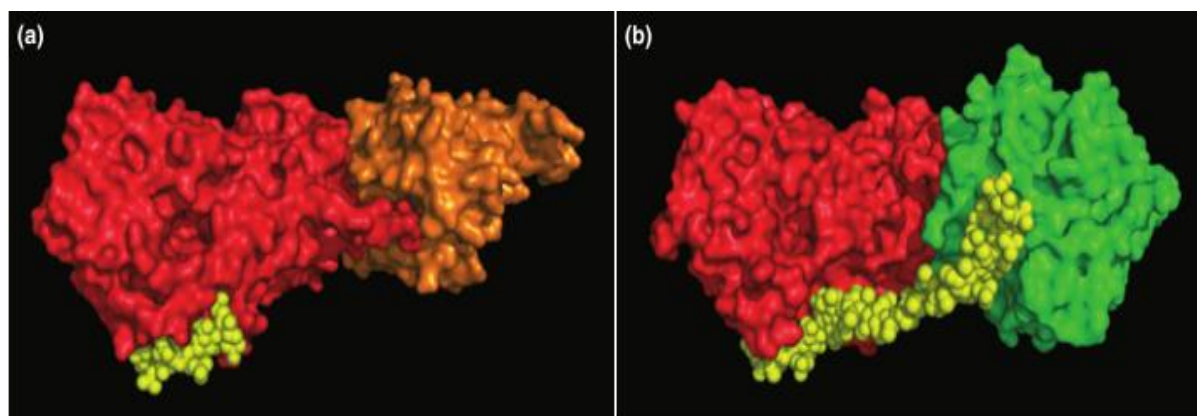


**2. ábra Az AT szerkezeti elemei natív (A) és latens (B) állapotában, az RCSB protein adatbankban található röntgenstruktúra alapján** Az A, B és C béta-lemezek sárga, zöld és lila, a másodlagos helikális struktúra szerkezeti elemei narancs színnel jelölve, kivéve a feketével jelzett D-hélixet. RCL: reactive center loop. (RCSB: Resource for Biocomputing, visualization, and Informatics at the University of California, San Francisco, CA, USA) (33)

Az AT egyedülálló a serpinek között, mivel a keringésben egy célproteázaival szemben inaktív konformációban van jelen (52). In vivo, ezen úgynevezett natív konformáció lassú konverziót szenved és átmegy úgynevezett latens konformációba is, melyben a RCL az alfa-lemezben helyezkedik el és az AT proteázok általi hasított formáját utánozza (52). A latens forma nemcsak önmagában inaktív, hanem az aktív AT molekulával képes dimerizálódni (36). Ezen fiziológiásan csekély jelentőségű reakció a testhőmérséklet növekedésével felgyorsul, mely magyarázattal szolgálhat az instabil AT konformációt hordozó (Rouen-VI AT variáns) családokban megfigyelt lázas állapotban észlelt thrombotikus epizódok kialakulására (36).

A keringésben az AT két izoformája található, az alfa (90-95%) és a béta (5-10%) izoforma (36). Kutatások szerint a béta izoforma az érsérüléskor bekövetkező thrombin-aktiváció hatékonyabb gátlója, valamint az AT-indukálta simaizomsejt proliferáció erősebb induktora az alfa-izoformánál (53). A keringő inaktív natív AT aktivációja akkor következik be, ha glükózaminoglikánokkal (GAG) találkozik, mely lehet heparán-szulfát (fiziológiásan) vagy

heparin (terápiásan) (52). A heparin általi aktiváció során az AT konformációváltozása következik be, melynek eredményeként az új konformáció a proteáz szubsztráitaihoz való affinitása 300-szorosra növekszik (54). A proteázok AT gátlása további lényeges konformációváltozásokat foglal magában. A heparin, egy speciális pentasacharid szekvencián keresztül az AT heparinkötő doménjéhez kötődve a D-hélix megnyúlását eredményezi, melynek következtében az A lemezbe rejtett RCL mintegy kifordul (33,52). Ezen konformációváltozás eredményeképpen az AT lokalizálja a célproteázt (FXa, FIXa), mely elhasítja az AT-t (33,52,55) (3/a ábra). A thrombin inaktivációjának mechanizmusa ettől némileg eltér. Ebben az esetben a pentasacharid allosztérikus hatása által létrejött konformációváltozás nem elég, az is szükséges, hogy a heparin mind az AT-hoz és a thrombinhoz is kötődjön (56,57). A heparin ezen “bridging” hatásához minimálisan 18 sacharid egység szükséges, a hatásos thrombin-inaktivációhoz ez elengedhetetlen (56,57) (3/b ábra).



**3. ábra (a) A FXa-hoz (narancs) kötött AT molekula (piros) terciér szerkezete és a pentasacharid (sárga); (b) A thrombinhoz (zöld) és heparinhoz (sárga) kötött AT (piros)**  
(36)

Ezt követően az AT gyors és drasztikus és irreverzibilis konformációváltozáson megy át melynek eredményeképpen egy szorosan kötött, irreverzibilis thrombin-AT (TAT) komplex keletkezik, mely gyorsan eltűnik a keringésből (36). Az elimináció a serpinek közös clearance-

útvonalán zajlik, melynek során az AT-proteáz komplex az alacsony-denzitású-lipoprotein ("low-density-lipoprotein", LDL) receptorcsaládhoz kötődik, mely nagy számban van jelen a májsejteken (58).

#### **2.1.4. Az AT szerepe az alvadási folyamat szabályozásában**

Fiziológiásan a keringő AT alacsony proteázgátló aktivitással rendelkezik (36). Az AT antikoaguláns hatását heparin, vagy heparin-szerű GAG több, mint 1000-szeresére növeli. A keringésben a vaszkuláris endotheliumon található heparán-szulfát proteoglikán (HSPG) tölti be ezt a szerepet, heparin fiziológiás körülmények között nem található a keringésben (33,36). Az AT nagyon fontos szabályozója a véralvadásnak, teljes hiánya az étellel összeegyeztethetetlen (33). Alapvető és legfontosabb feladata a thrombin-mediálta fibrinképződés és a FXa indukálta thrombingeneráció gátlása (33). Gátolja továbbá az úgynevezett intrinzik (FIXa, FXIa, FXIIa) és az úgynevezett extrinzik (FVIIa-szöveti faktor complex) véralvadási utat (49,59–61). Az antikoaguláns szerepén kívül fontos gyulladáscsökkentő hatása is van, mely az endotheliummal való kölcsönhatásán alapul (36). Az endothel felszínén és a subendothelialis matrixban nagy mennyiségben jelen lévő HSPG-nek csak kb. 5%-a tartalmaz egy olyan pentasacharid szekvenciát, mely az AT aktivitás felgyorsításához szükséges, ez az úgynevezett aktív HSPG (A-HSPG) (62). Klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy az endothel felszínén jelen levő A-HSPG egy állandó alapszintű az antikoagulációt fenntartó AT-aktivációt eredményez, míg endothel-sérülés vagy érfal-sérülés nagy mennyiségű HSPG felszabadulása nagyságrendekkel növeli meg az AT aktivitást (62). Ezen fontos mechanizmus ellenére az AT homozygota heparinkötőhelyet (HBS) érintő mutációja az étellel nem összeegyeztethetetlen, valamint a HSPG-AT interakció fontosságát jelzi, hogy ezen kórállapot jelentős thrombotikus kockázat-fokozódással jár (33,63).

Az AT az endotheliális HSPG-hez kötődve fokozza az antiinflammatorikus prosztaciklin termelését, mely simaizom-relaxációt és vazodilatációt eredményez, valamint gátolja a thrombocytá-aggregációt (36,64). Az AT antiinflammatorikus hatása a HSPG-AT interakciótól

függ, szabadon keringő heparinnal nem hozható létre. Az AT további fontos funkciója, hogy a FXa és a thrombin gátlásával csökkenti a FXa/thrombin mediált interleukin 6 és interleukin 8 proinflammatorikus cytokinek termelését (64–66).

### **2.1.5. Az AT gén szerkezete**

A humán AT gén (SERPINC1) az 1. kromoszóma rövid karján (q23-25) található, hét exont és hat intront tartalmaz (67,68). A negyedik intronban egy nagy polymorphizmussal rendelkező trinukleotid ismétlődő szekvencia található mely hasznos az ismétlődő mutációk vizsgálatában a haplotípus analízis, a thrombosisos családok esetében a “linkage” analízis szempontjából (69). Az AT gén 2 és 3a exonja kódolja a heparin-kötő helyet (“heparin-binding site”, HBS), a reaktív hely (“reactive site”, RS) a protein karboxi-terminális végén helyezkedik el és a 6 exon kódolja (33).

### **2.1.6. Az AT deficit molekuláris genetikai háttere és típusai**

Az AT deficit molekuláris genetikai háttere heterogén. Több, mint 250 különböző mutációt írtak le eddig, melyek megtalálhatók az AT mutációs adatbázisban (Antithrombin Mutation Database) és a human gén mutációs adatbázisban (Human Gene Mutation database, HGMD) (70,71). Az Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság (International Society of Thrombosis and Haemostasis, ISTH) ajánlása alapján az AT deficit I. típusú (mennyiségi) és II. típusú (minőségi) deficitre osztályozható (72). Az I. típusban az antigén koncentrációja és az aktivitás is egyaránt proporcionáltan csökkent, mely csökkent szintézisre vagy szekréciós zavarra utal (33). A II. típus esetén normális antigénszint mellett csökkent aktivitás észlelhető, mely diszfunkcionális proteint jelez (72) A II. típusban a defektus érintheti a reaktív centrumot (“reactive site”, RS) (II. típus RS), a heparin kötőhelyet (“heparin-binding site”, HBS) (II. típus HBS) vagy pleiotrop hatást hozhat létre (“pleiotrop effect”, PEF) (II. típus PEF) (73). Az AT deficit öröklődése alapvetően autoszómális domináns, néhány kivételtől eltekintve (33). A II. típus HBS esetében az öröklődés gyakran inkomplett penetranciát, illetve autoszómális recesszív

mintát követ (70). Az AT deficites betegek többsége a defektust illetően heterozygota, jellemzően 50% körüli AT aktivitással (33). A II. típus HBS mutációt leszámítva a homozygota állapot az étellel összegyeztethetetlen (33).

Az I. típusú defektus háttérében leggyakrabban rövid deléciók és inszerciók állnak, melyek kereteltolódást vagy korai stop kodont eredményeznek (33,36). Nagyobb génszakaszok deléciói is előfordulnak, sokkal ritkábban fordul elő egy bázispár cseréje (33,36). A rövid deléciók 1-30 bázispár hosszúak és leggyakrabban a 244/245, 81 és 106/107 kodonok régióiban fordulnak elő (36). Ezen mutációk instabil messenger ribonukleinsav (mRNS) transzkriptumokat és “csonkolt” fehérjét eredményezve alakítják ki az I. típus fenotípusát (33). A SERPINC1 kódoló régiójában létrejött egy nukleotid csere eredményeképpen megváltozott aminosav szekvencia szintén kialakíthat I. típusú deficitet: a protein “misfolding” szekréción defektust eredményezve a mutáns AT nem jelenik meg a keringésben (49).

A II. típusú AT deficit leggyakrabban a heparin-kötő domént (HBS) vagy a reaktív domént (RS) érintő egy bázispár szubsztitúciójának következményeként jön létre (36). A reaktív domént befolyásoló ismert mutációk két régióban fordulnak elő: a RCL régiójában az Ala382 és Ala384, valamint a reaktív domén körül található Gly392 (AT Stockholm), Arg393 és Ser394 (33). A II. típus HBS-hez vezető missense mutációk leggyakrabban a Pro41 (AT Basel), Arg47 (AT Padua I), Leu99 (AT Budapest 3) és az Arg129 aminosavakat érinti (69,74–76).

Az AT Budapest 3 mutációt (p.Leu99Phe) elsőként magyar kutatók, Dr. Sas Géza és munkatársai karakterizálták (74). A 99. pozícióban lévő leucin fenilalaninra történő cseréje az AT olyan allosztérikus változását hozza létre, melynek eredményeképpen kevesebb mennyiségű pozitív töltés kerül a heparin-kötőhely régiójába, csökkent heparin-affinitást eredményezve (77,78). A Budapest 3 mutáció alapító hatását jelentheti, hogy gyakorlatilag az összes ezen mutációval rendelkező beteg dél-kelet-európai származású (33). Szintén Dr. Sas Géza ismertette a világon elsőként az első kóros AT molekulát (“AT III Budapest”) (78).

A II. típus PEF deficitet a 402, 404-407 és 429. helyen lévő aminosavak cseréje okozza

(36). Ezen régiók az AT strukturális és funkcionális integritásáért felelősek, ezért ezek mutációi a reaktív domén csökkent funkciójával, csökkent AT aktivitással (csökkent szekrécióval) járnak (33,36). Mivel ezen mutációk az AT mobilis részeit (RCL, megnyíló béta-lemez) érintik, ezért egyetlen aminosav cseréje is elegendő lehet ahhoz, hogy olyan konformáció-változás következzen be, mely oligomerek képződéséhez vagy latens konformáció kialakulásához vezet (33).

Az I. típusú AT deficit homozygota formája az élettel összeegyeztethetetlen (33). A heterozygota forma súlyos thrombophilia, a TE-s megbetegedések fokozott kockázatával jár (14,33). Hasonlóan csak heterozygota formában fordul elő és fokozott TE-s kockázatot jelent a II. típus RS és II. típus PEF defektus hordozása (14,33). Kivételnek számít a heterozygota II. típus RS Cambridge II mutáció (p. Ala384Ser) mely enyhe thrombotikus rizikófokozódással jár és homozygota formában is előfordul (79,80). A többi típustól eltérően alacsonyabb thrombotikus kockázattal jár a II. típus HBS deficit heterozygota formája (14,81–83). Ez a szubtípus homozygota formában is előfordul, mely kifejezett thrombotikus kockázatfokozódást eredményez és súlyos TE eseményekhez vezethet, jellemzően koragyermekkorai manifesztáció is előfordul (33,84–86). A II. típus HBS AT deficit előfordulási gyakorisága országonként eltérő (33,87), a pontos előfordulásról megbízható adat nem áll rendelkezésre. Magyarországon a HBSII szubtípus tűnik a leggyakoribbnak, a Debreceni Egyetem Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszéken végzett vizsgálat alapján a tünetekkel rendelkező diagnosztizált AT deficites betegek 81%-a HBSII típusnak bizonyult (87).

Az AT aktivitás normális szintje a plazmában 112-140 ug/ml, ez az érték azonban a laboratóriumok közötti variabilitás miatt különbözhet (36). Ezért a legtöbb laboratórium az antigén és aktivitás szintjét százalékban adják meg, mely a normális érték 80-120%-a között van (33,36). A 100% AT 1 ml referencia plazmában egy egység AT-t jelent (33,36). Az újszülöttek és csecsemők hat hónapos korukig a normálisnál alacsonyabb AT szinttel rendelkeznek (36). A felnőttek tekintetében ez az érték néhány esetben valamelyest eltérhet a referenciatartománytól,

de ezen esetek klinikai jelentősége csekély, a referencia tartomány jól használható és ajánlott (88). A legtöbb AT deficites beteg AT aktivitása 40-60% között van (72), azonban nincs egyértelmű adat arra vonatkozóan, hogy a thrombotikus rizikó az aktivitás csökkenésével növekedést mutatna (36).

### **2.1.7. Az AT deficit klinikai megjelenési formái**

Az AT deficittel rendelkező betegek az átlagpopulációval összevetve szignifikánsan magasabb TE-s kockázattal rendelkeznek, különösen a vénás oldal tekintetében (33,36,83). Az AT deficit a legsúlyosabb thrombophiliák közül, a defektust nem hordozókkal összevetve a VTE kockázata 50-szeres (89). A VTE leggyakrabban mélyvénathrombosis (MVT) és/vagy tüdőembólia (pulmonális embólia, PE), azonban szokatlan lokalizációkban is előfordulhat: felső végtagok, agyi sinusok, vena mesenterica, vena portae, vena renalis vagy a vena centralis retinae is érintett lehet (90–94). Leírtak intracardialis pitvari thrombust is (95). AT deficit lehetőségére hívhatja fel a figyelmünket a klinikai heparin rezisztencia: a beteg a szokásosnál nagyobb dózisu heparint igényel a terápiás aktivált parciális thromboplastin idő (APTI) megnyúlás vagy anti-FXa aktivitás eléréséhez (36).

AT deficites betegek VTE-ja háttérben kb. 60%-ban nem azonosítható kiváltó tényező, míg 40%-ában átmeneti rizikófaktor figyelhető meg (39). A VTE ritkán fordul elő az első két élet-évtizedben, melynek háttérben a védő hatást eredményező természetes thrombingátló alfa-2 makroglobulin magasabb szintje védő hatása állhat (12,96,97). A VTE kockázat 20 éves életkor fölött emelkedik számottevően, az AT deficittel rendelkező egyének kb. 50%-a megtapasztal valamilyen VTE-s eseményt 50 éves korára (12,96,97). Fontos megjegyezni, hogy a II. típus HBS heterozygota mutációval rendelkező betegek a többi AT deficit szubtípustól alacsonyabb VTE rizikóval rendelkeznek (81). Kivételt képez a II. típus HBS homozygota deficit hordozás, mely – fiatal korban is - súlyos artériás és VTE-s eseményekkel, valamint terhességi komplikációkkal társulhat (4,33,63,84–86,98–104). A fenti megfigyelések alapján nyilvánvaló, hogy az AT deficit nem egységes, a különböző szubtípusok eltérő TE-s kockázattal

rendelkeznek, melyek meghatározása hozzájárulhat az AT deficittel rendelkező egyének pontosabb TE-s rizikóbecsléséhez (12,33,36,83,96,104).

A VTE mellett néhány esetben artériás TE-s események előfordulását is leírták AT deficitben (98,101,105,106). Az AT Cambridge (p.A384S) mutáció hordozása esetén a myocardialis infarktus tekintetében 5.66-szoros kockázatfokozódást mutattak ki a kontroll csoporthoz képest egy spanyol tanulmányban (107). Ezzel szemben PC, PS és AT deficitű VTE-s betegek családjában végzett nagy kohorsz vizsgálatban az AT deficitet hordozók között nem találtak emelkedett kockázatot az artériás TE-s események tekintetében (108). A nemzetközi irodalmi adatok alapján az AT deficit artériás TE kockázatfokozó hatása nem számottevő (33). Az AT deficit rizikófokozó hatását a terhességben észlelt anyai és magzati komplikációk tekintetében külön fejezet tárgyalja (2.1.12).

### **2.1.8. Kombinált thrombophiliák**

A thrombophiliák közül a PC és PS deficit társulása AT deficittel rendkívül ritka (3). Az enyhe, gyakoribb thrombophiliák, mint FV Leiden és a FII G20210A mutációi - melyek előfordulási gyakorisága az európai populációban 2-10% - AT deficittel való együttes előfordulása azonban nem ritka (3). Az AT deficit FV Leiden mutációval való gyakoribb társulásának hátterében valószínűleg az áll, hogy mindkét gén az 1. kromoszómán helyezkedik el (109). A kombinált thrombophiliás beteg VTE-ja gyakran fiatal korban manifesztálódik (3,4).

### **2.1.9. A szerzett AT deficit**

Mielőtt az AT alacsony aktivitása alapján a veleszületett AT deficit diagnózisát felállítanánk, szükséges az AT deficit szerzett okainak kizárása (33,36). Az AT alacsony aktivitása hátterében a májban zajló szintézisének defektusa, vizelettel történő veszteség, illetve gyógyszerhatás, akut terhességi zsírmáj is állhat (3,110). Konzumpciós mechanizmus és csökkent AT szintézis, fokozott proteolysis, érpályából történő "szivárgás" együttese áll a disszeminált intravaszkuláris koagulációban (DIC) észlelt csökkent AT aktivitás hátterében (3).

Masszív akut VTE kezelésének elkezdése előtt levett vérminta az inhibitor konzumpciója következtében gyakran csökkent AT aktivitást jelez (3). A szerzett AT deficit okait foglalja össze az 1. táblázat.

Csökkent AT szintézis
Májcirrhosis
Fokozott AT veszteség
Nephrosis szindróma
Fehérjevesztő enteropátia
Fokozott felhasználás/AT inaktiváció
Szepszis disszeminált intravaszkuláris koagulációval
Égési sérülés
Polytrauma
Hepatikus veno-okkluzív betegség
Thromboticus microangiopathiák
Cardiopulmonalis bypass műtét
Nagy haematomák
Metasztatikus tumorok
Extracorporalis membrán oxigén terápia
Gyógyszer indukálta AT deficit
L-aszparagináz kezelés
Heparin terápia

**1. táblázat A szerzett AT deficit okai (36)**

### **2.1.10. Az AT deficit laboratóriumi diagnosztikája**

Az AT deficit első vonalbeli vizsgálatához olyan teszt szükséges, mely mindegyik típusú deficitet képes detektálni (33). Ennek a feltételnek a funkcionális teszt felel meg, így a diagnosztika első lépéseként AT aktivitás vizsgálatot kell végezni (1,33,36,109). Amennyiben az AT aktivitás normális, AT deficit kizárható, nincs szükség rutin vagy szűrő jellegű AT antigén meghatározásra (36). A normális AT antigén szint nem zárja ki a II. típusú AT deficit jelenlétét, valamint a II. típusú AT deficit lényegesen gyakoribb az I. típusnál, ezért ha csak

antigén meghatározást végeznék, jelentős számú AT deficit maradna felderítetlenül (36). Amennyiben az AT aktivitás csökkent, egy későbbi időpontban a mérést meg kell ismételni, a diagnózis egy mérési eredményre alapozva nem állítható fel (36). Fontos, hogy a mintavétel ne az akut VTE idején vagy nem-frakcionált heparinkezelés idején történjen, mivel nagy a valószínűsége, hogy álopozitív eredményt kapunk (36). K-vitamin antagonistá kezelés esetén az AT aktivitás emelkedett lehet, ezért álnegatív eredményhez juthatunk (36). A veleszületett AT deficit diagnózisához az AT deficit szerzett formáit ki kell zárni. Amennyiben az AT aktivitás csökkent, az AT antigén meghatározásával lehetséges az I és a II. típus elkülönítése (36).

#### Funkcionális vizsgálatok

A jelenleg alkalmazott funkcionális tesztek chromogen (amidolytikus) tesztek, melyek az AT thrombinra vagy FXa-ra gyakorolt gátló hatását detektálják (111,112). Ennek megfelelően thrombin, illetve FXa alapú aktivitás meghatározásokat különítünk el. A feleslegben adott thrombin vagy FXa egy része komplexet képez az AT-nal (33). Az AT által nem inaktivált, megmaradt szabad thrombin vagy FXa aktivitása specifikus chromogen peptidsubstrát alkalmazásával határozható meg (33). A peptid C-terminális végéhez kötött para-nitroanilin vagy 5-amino-2-nitrobenzoesav a peptidről lehasad, színes termék képződik, melynek mennyisége spektrofotometriás módszerrel detektálható (33). A thrombin vagy FXa inaktiváció a plazma mintában jelen lévő AT-tól függ, a megmaradt szabad thrombin vagy FXa aktivitása fordítottan arányos a minta AT aktivitásával (33). A korábban alkalmazott human-thrombin helyett ma már szarvasmarha-thrombint használnak, mely a humánnal szemben csak minimálisan reagál a heparin kofaktor II-vel, amivel a FXa egyáltalán nem reagál (33,36). A heparin kofaktor II-vel való interferencia kiküszöbölésével a teszt érzékenyebb az AT deficitre.

#### Heparin kofaktor AT meghatározás

A heparin kofaktor aktivitás funkcionális tesztben a beteg plazmáját heparinnal inkubálva az AT reaktivitása nagymértékben megnő thrombinnal és FXa-ral szemben (33), ezért a thrombin, illetve FXa gátlása gyorsan bekövetkezik. Korábban kifejtettük, hogy a heparin az

AT thrombinra, illetve FXa-ra kifejtett gátló hatásának fokozásában eltérő mechanizmusok érvényesülnek, ezért ezen két aktív faktor gátlásán alapuló AT meghatározások hatékonysága eltérő lehet (113). Prof. Muszbek és munkatársai a Debreceni Egyetem Klinikai Kutató Központban vizsgálták a thrombin, illetve FXa alapú heparin kofaktor aktivitás szűrőtesztek alkalmasságát az AT deficit detektálására. Kimutatták, hogy a II. típus HBS AT deficit detektálásában a heparin kofaktor FXa alapú meghatározás hatékonyabb, mint a thrombin alapú teszt (113).

#### Progresszív AT meghatározás

A progresszív AT funkcionális vizsgálat alapjaiban hasonló a heparin kofaktor meghatározáshoz, azonban a vizsgálatokat heparin hozzáadása nélkül kell elvégezni. Mivel heparin nincs jelen a reakció közegben, így a teszt nem jelzi az AT heparin kötését érintő defektusait, ezért első vonalbeli szűrőtesztként a progresszív AT meghatározás nem alkalmazható. Ennek ellenére a tesztnek helye van az AT deficitek diagnosztikájában. Prof. Muszbek és munkatársainak vizsgálatai alapján megállapítható, hogy a heparin hozzáadása nélkül mért progresszív FXa alapú aktivitás a HBS defektusra nem érzékeny, azonban FXa alapú heparin kofaktor teszt parallel mérésével együtt már alkalmas a II. típus HBS deficit azonosítására (113). Ezen funkcionális tesztek parallel meghatározása nemcsak a II típus HBS szubtypus azonosítására alkalmazható megbízhatóan, hanem lehetővé teszi a homozygota és heterozygota defektus elkülönítését is (87).

#### AT antigén meghatározás

A különböző AT deficit típusok elkülönítéséhez az AT antigén koncentrációjának meghatározása szükséges. Erre legalkalmasabb a latex-szel érzékenyített immunonephelometriás módszer (114). A normális AT aktivitás tekintetében az irodalomban különböző intervallumok szerepelnek, alsó határként a 80%-os érték (0.8 NE/mL) a széles körben elfogadott. Az antigén koncentrációja kifejezhető mg/l-ben, azonban ez nehezen értelmezhető az AT aktivitással való összevetésben, ezért a laboratóriumok az antigén esetében is az aktivitáshoz

hasonlóan százalékos értéket adnak meg (33).

### Genetikai vizsgálat

A klinikai gyakorlatban genetikai vizsgálat rutinszerű végzése nem indokolt (36). A II. típus RS és PEF defektus elkülönítése funkcionális és antigén meghatározásokkal nem, csak molekuláris genetikai vizsgálattal lehetséges (33). Azon esetekben, amikor az AT aktivitás konzekvensen 70-80% között van, genetikai vizsgálat tisztázhatja a diagnózist (33). A prenatális genetikai vizsgálat nem indokolt, mivel a magzat vagy az újszülött AT státusza nem befolyásolja a pre-, illetve perinatális ellátást (36).

### Az AT deficit osztályozásának laboratóriumi algoritmusa

Ha a FXa alapú heparin kofaktor aktivitás eredménye 80% felett van, akkor AT deficit nem áll fenn. Amennyiben 80% alatti az AT aktivitás ki kell zárni az AT deficit szerzett okait (1. táblázat) és a diagnosis felállításához lehetőleg három hét különbséggel újabb mintavétel szükséges. Ismételt 70%-80% közötti AT aktivitás esetén molekuláris genetikai vizsgálat javasolt a diagnosis megerősítésére (33). Ha az AT aktivitás ismét 70% vagy alacsonyabb és a szerzett okok kizárhatók, a veleszületett AT deficit laboratóriumi diagnózisa felállítható. Az antigén koncentráció meghatározásával elkülöníthető az I. és II. típus: a csökkent AT antigén szintje I., a normális antigénszint II. típusú deficitet jelez. Korábban kifejtettük, hogy az AT deficit különböző szubtypusai eltérő TE-s kockázattal rendelkeznek, ezért a szubtypus meghatározása elősegítheti a pontosabb TE rizikóbecslést és személyreszabott terápiás döntéshozatalt (104). Klinikailag igen lényeges a II. típus HBS elkülönítése egyéb II. típus variánsoktól. Erre a progresszív aktivitás vizsgálat alkalmas, mivel a HBS altípus esetén a progresszív AT aktivitás normális, eltérően a többi II. típus variánsától (2. táblázat) (33). A II. típus RS és PEF defektus elkülönítése molekuláris genetikai vizsgálattal történik (33).

AT deficit altípus	Heparin kofaktor AT meghatározás	Progresszív AT meghatározás	AT antigén meghatározás
I. típus	↓	↓	↓
II. típus RS	↓	↓	normális
II. típus HBS	↓	normális	normális
II. típus PEF	↓	↓	normális v. szubnormális

**2. táblázat Az AT deficit laboratóriumi diagnózisa és osztályozása** RS: reaktív hely; HBS: heparin kötő hely; PEF: pleiotrop hatás (33)

### 2.1.11. A terhességben bekövetkező haemostatikus változások

A terhesség a VTE független rizikófaktora, a VTE a szülészeti okból bekövetkezett anyai mortalitás legfőbb oka (115). A VTE előfordulási gyakorisága 1 eset 1-2000 szülésre vonatkoztatva, a gyakoriság a harmadik trimeszterben és a gyermekágyas időszakban magasabb (116–118). A fiziológiás terhesség során a haemostasisban bekövetkező változások számos véralvadási faktor emelkedett szintjét, a természetes antikoagulánsok csökkent voltát és a fibrinolitikus rendszer csökkent aktivitását eredményezik (119). Ennek legfőbb oka, hogy gyors és hatékony véralvadás biztosítása az esetleges fatális következményekkel járó, a terhesség vagy szülés kapcsán bekövetkező placentális vérzés esetén (120–122). A placenta létrejötte nagy és komoly kihívás a haemostasis számára (115).

#### A prokoagulánsok változásai

Terhesség során az V, VII, VIII, IX, XII véralvadási faktor és a von Willebrand faktor (vWF) koncentrációja szignifikánsan megemelkedik, a fibrinogén szint pedig a nem terhesek szintjének kétszeresére növekszik (123,124). Különösen a késői terhességében nő meg a FVIII és a vWF szintje, a FVII szintje akár tízszeresére is emelkedhet, a XI faktor szintje viszont csökken (3. táblázat) (119,124,125).

	Emelkedett	Csökkent	Nincs változás
Szisztémás változások			
Prokoaguláns faktorok	I, V, VII, VIII, IX, X	XI	
Antikoaguláns faktorok	Szolubilis TM	PS	PC
Adhezív proteinek	vWF		
Fibrinolytikus proteinek	PAI-1, PAI-2	t-PA	TAFI
Mikropartikulumok és antifoszfolipid antitestek	MP		APA
Lokális placentális változások	TF	TFPI	

### 3. táblázat A terhesség alatt bekövetkező haemostatikus változások

TM: Thrombomodulin; PS: protein S; PC: protein C, vWF: von Willebrand faktor; PAI: plazminogén aktivátor inhibitor; t-PA: szöveti plazminogén-aktivátor; TAFI: thrombin aktivált fibrinolízis inhibitor; MP: mikropartikulum; APA: antifoszfolipid antitest; TF: szöveti faktor; TFPI: szöveti faktor útvonal inhibitor (119)

#### Az antikoagulánsok változásai

A fiziológiás antikoaguláns rendszer szerepe a terhesség szempontjából rendkívül nagy jelentőséggel bír. A dominálón a vaszkuláris endothel és throphoblastok felszínén található két glikoprotein receptor, a thrombomodulin (TM) és az endothelialis protein C receptor (EPCR) kulcsszerepet töltenek be a protein C antikoaguláns útvonal mechanizmusában (119). A plazmában található szolubilis TM az endothelsérülés markere, plazmaszintjének hirtelen megemelkedése placentáris vaszkuláris rendellenességre utalhat (119). A protein C szintjét a terhesség érdemben nem befolyásolja (126,127). A protein S a plazmában funkcionálisan aktív, úgynevezett szabad formában és inaktív, a C4B-kötő proteinnel komplexet képezve fordul elő (119). A totál protein S szintje a terhesség előrehaladásával progresszíven csökken (128), azonban az nem tisztázott, hogy hyperkoagulabilitáshoz vagy fokozott terhességi VTE kockázathoz vezetne (119).

Az APC ezzel szemben úgy tűnik, kulcsszerepet játszik a terhességhez társuló vaszkuláris komplikációk létrejöttében (119). Az APC rezisztencia hátterében a FV Leiden mutációja vagy szerzett tényezők állhatnak. Az utóbbiak közül kiemelhető a terhesség során bekövetkező fiziológiás hormonális változások, az APAk jelenléte, daganat, fogamzásgátló tabletta szedése vagy hormonpótló kezelés (129–131). Az APC ráta terhességben csökken, egy vizsgálatban a terhesek 45%-ában észleltek csökkent APC rátát a hasonló korú nem terhes populáció adataival összevetve (szerzett APC rezisztencia) (131). Azok között, akiknél bizonyos terhességi komplikációkat, mint vetélés, preeclampsia és placenta abruptio észleltek, koraterhességben alacsony APC ráta volt megfigyelhető (132). A FV Leiden mutációt hordozó terhesek esetében nyolcszoros VTE kockázatfokozódást, de a peripartum vérzések alacsonyabb gyakoriságát figyelték meg (133). Szintén nagyobb gyakorisággal észleltek APC rezisztenciát azon VTE-án vagy ismételt vetélésen átesett nők körében, akiknél APA pozitívitas volt kimutatható, nagyobb számban azoknál, akiknél LA pozitivitást találtak szemben az antikardiolipin antitest (ACA) pozitívakkal (129). Az APC ráta azonban nem korrelált az APA szintekkel (134), mely arra utal, hogy foszfolipiddel szembeni autoimmun reakció és az APC rezisztencia patomechanizmusa egészséges nők esetében eltér egymástól (135).

Korábbi vizsgálatok az AT aktivitás a terhesség során bekövetkező változásait normális tartományon belülnek találták, mely érdemi klinikai jelentőséggel nem bír (121,136,137). Ezzel szemben újabb három vizsgálat másodlagos analízise a terhesség során átlagosan 20%-os AT aktivitás-csökkenést jelzett, mely csökkenés dominálón az első trimeszter végén volt észlelhető (138). A késői első és második trimesztert összehasonlítva nem volt érdemi AT aktivitás változás, azonban a harmadik trimeszterben a szülésig eltelt időszakban 13%-kal esett vissza az AT aktivitás (138). A tanulmány adatai alapján a szülés után közvetlenül az AT aktivitás 30%-kal csökkent az alsó határérték alá, majd a szülés után 12 órával elérve mélypontját 72 órával a terminust követően normális szintre tért vissza (138). A vizsgálatok másodlagos analízisének eredménye arra enged következtetni, hogy az AT szubsztitúciónak helye lehet a VTE

megelőzésében olyan állapotokban, mint a veleszületett vagy a szerzett (súlyos pre-eclampsia) AT deficit, valamint felveti az antikoaguláns profilaxis szükségességét olyan betegek esetében, akiknél a terhességhez társuló VTE kockázata fokozott (138).

### Fibrinolytikus rendszer

A plazma fibrinolytikus aktivitása terhesség alatt csökkent, a szülés alatt alacsony marad, majd szülést követően hamar visszaáll a normális szintre (124). A fibrinolytikus rendszer csökkent aktivitása miatt a terhességben mért fibrindegradációs termékek vagy a D-dimer szintje nem jelzi megbízhatóan az intravaszkuláris koaguláció aktivitását (119). A szöveti plazminogén-aktivátor ("tissue plasminogen activator", t-PA) szintje terhességben csökken (139). Ennek oka alapvetően nem a plazminogén-aktivátor-inhibitor-1 (PAI-1), hanem a plazminogén-aktivátor-inhibitor-2 (PAI-2) szintjének az emelkedése, mely a humán placentából származik (140). A PAI-2 plazmaszintjét a méhlepény szöveti mennyisége befolyásolja (141,142), szintje összefügg a születési súllyal (143). A koaguláció további szabályozója a thrombin-aktiválható fibrinolízis-inhibitor ("thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor", TAFI), mely egy glycoprotein, amit a thrombin/thrombomodulin komplex képes konvertálni aktív formába (TAFIa) (144). Terhesség alatti a TAFI szintje érdemben nem változik (145).

### Placentális haemostasis

A terhesség alatt az uteroplacentális keringésben bekövetkező haemostatikus változások a méh spirális artériáinak fiziológias adaptációját eredményezik, mely szükséges a megnövekedett anyai vérmennyiség intervillózus térbe való szállításához (119). A vaszkuláris endotheliumot és a media simaizom sejtjeit throphoblastok váltják fel, a villusok vénákba történő implantációja során a throphoblast invázió helyén fibrin-depozitumok jelennek meg (119). A deciduális spirális artériákat határoló throphoblast réteg fibrinolytikus kapacitása alacsonyabb a vaszkuláris endotheliumnál, melynek a plazminogén-aktivátor-inhibitorok magas szintjével áll kapcsolatban (146). Az endovaszkuláris throphoblast invázió során az implantációs vérzés kivédésére szolgál az úgynevezett perivaszkuláris decidualizált humán endometriális

stromális sejtek (HESC) elhelyezkedése és a szöveti faktor (TF) expressziója (125). A TF expresszióját a progeszteron indukálta decidua képződés során az ösztadiol fokozza, valamint egyéb parakrin faktorok, mint az endoteliális növekedési faktor (EGF) a HESC sejteken elhelyezkedő EGF receptorokon keresztül serkenti (147). Számos egyéb koagulációs komponens (TF, TM) szerepet játszik a méhlepény érképleteinek differenciációjában (147). A syncytio-trophoblastok nagy mennyiségű TF-t expresszálnak, valamint a TF az intervillózus terekben lévő throphoblastokon is megtalálható (148,149). A méhlepényben nagy mennyiségben jelen lévő TF szerepe elengedhetetlen a placentális haemostasis fenntartásában, azonban ugyanezen tényező placentális vaszkuláris komplikációkra is hajlamosíthat, különösen egyes esetleges anyai thrombophilia esetében (119).

#### Mikropartikulumok

A mikropartikulumok (MP) sejtaktiváció és apoptózis során különböző sejtek felszínéről leváló membrán vezikulumok (119). A MP-ok megjelenése thrombotikus és gyulladásos folyamatokkal társul (119). Az endothelsejtek citokinek, interleukin-1 (IL-1) és tumor nekrosis faktor (TNF) hatására MP-okat képeznek, melyek a keringésben normálisan is előfordulnak, azonban LA-hoz társuló véralvadási zavarban akut koronária szindrómában szintjük megemelkedik (150,151). A thrombocytaktiváció markere a thrombocyt MP koncentrációja, a monocytákból származó MP TF-t expresszál, melynek thrombusképződést fokozó szerepét eger kísérletes modellben kimutatták (119,152). Normális terhességben az endotheliális és thrombocyt eredetű MP-ot szintje a nem terhes nőkhöz viszonyítva emelkedett (153).

#### **2.1.12. Az AT deficit terhességre gyakorolt hatása**

Egyes közlemények alapján az anyai AT deficit a TE-s események kockázatát hatszorosa növeli, és határozottan fokozza a magzatvesztés esélyét (86,154,155). A terhességben észlelt VTE rizikófaktor az AT deficit hordozása esetén szignifikánsan magasabb a többi thrombophiliához képest (33). Az I. típusú AT deficitest nők esetén a thrombosis kockázat 1:2.8, mely kb. 350-szer nagyobb, mint a magában csak a terhességhez

társuló VTE esélye (33). Azon AT deficités nők, akiknek korábban nem volt thrombosisuk, 31%-ának lesz VTE-ja a terhessége során, akik korábban VTE-n estek át, azoknál ez az arány 49% (156). A VTE események több mint a fele postpartum következnek be (36).

Thrombophiliás terhességben, különösen AT deficit esetén az antikoaguláns rendszer csökkent aktivitása a méhlepényi keringés romlásához és kedvezőtlen terhességi kimenetelhez vezethet (18,86,119,157). A magzatvesztés rizikója emelkedett AT deficit hordozása esetén egy retrospektív tanulmány szerint - melyben 108 AT deficités terhes 260 terhességét vizsgálták - az AT deficités nők terhessége 19.2%-ban végződött vetéléssel, míg a thrombophilia nélküli csoportban ez az arány 12.2% volt (22). A terhességvesztés bekövetkezhet a 28. hét után (2.3% AT deficités terhesekben és 0.6% thrombophilia nélküli terhesekben) vagy a 28. hét előtt (16.9%, illetve 11.6%) (22). Sajnos ezen vizsgálatban nem lehetett tudni, hogy a terhesek kaptak-e antikoaguláns kezelést, vagy sem. Ezzel szemben egy prospektív vizsgálatban viszonylag jó terhességi kimenetelt észleltek azon AT deficités terhesek esetében, akik nem kaptak antikoaguláns kezelést (158). A vizsgálatban azonban csak öt AT deficités beteg került bevonásra és nincsen adat az AT deficit típusait illetően (158).

Számos nemzetközi közlemény, dominálónan esettanulmány számol be arról, hogy az úgynevezett késői terhességi komplikációk, mint pre-eclampsia, halvaszületés, IUGR, placenta abruptio és HELLP szindróma kialakulásának valószínűsége szintén megnövekszik az AT deficitet hordozó terhesekben (86,154,159,160). Jelenleg a rendelkezésre álló tanulmányok és beszámolók alapján nem dönthető el egyértelműen, hogy van-e összefüggés az AT deficit és a késői terhességi komplikációk gyakorisága között (36).

### **2.1.13. Antikoaguláns profilaxis és terápia AT deficités betegekben**

#### Tünetmentes hordozók

Az AT deficitet hordozó egyén VTE kockázata függ a személyes VTE előzménytől, a családi VTE előzménytől, egyéb thrombophilia jelenlététől és az AT deficit típusától (36). Abban az esetben, amikor az AT deficit mintegy "véletlenül" derül ki, alacsonyabb VTE kockázattal kell

számolni, mint akkor, amikor a családban történt VTE esemény kapcsán derül fény a tünetmentes családtag defektusára (12,39,96,117,161,162). Az utóbbi csoportban a VTE incidencia évente 0.9-2.9%-nak bizonyult, az események 58%-a spontán alakult ki, 42%-a átmeneti, potenciálisan megelőzhető rizikófaktorhoz köthetően jött létre (39). Ezen adatok arra utalnak, hogy még a legmagasabb TE-s rizikót eredményező thrombophilia, mint az AT deficit esetében sem éri el a primer tartós antikoaguláns kezelés azt az előnyt a VTE megelőzése terén, ami meghaladná azt a rizikót, melyet a potenciálisan életveszélyes vérzéses szövődmények jelentenek (36). Az tünetmentes AT deficitű egyének primer tartós antikoaguláns kezelése nem indokolt (1).

#### Profilaxis műtét és immobilitás idején

Az AT deficitű egyének VTE eseményeinek 42%-a háttérben átmeneti provokáló tényező azonosítható, ezért ilyen esetekben a VTE profilaxis szükséges és fontos (39). Nincsen evidencia azzal kapcsolatban, hogy az AT deficitű betegek esetén a szokásosnál intenzívebb, vagy hosszabb időtartamú profilaxisra lenne szükség. Figyelembe véve, hogy AT deficit esetén a betegek valamilyen szintű heparin-rezisztencia miatt nagyobb dózisú heparint igényelnek, egyes nemzetközi áttekintő közlemények magasabb profilaktikus heparin dózis mellett foglalnak állást (36). Ebben a tekintetben a fondaparinux, bár hatása AT dependens, effektívnek tűnik (163). A korábban AT deficitben hatékonynak bizonyult hirudin készítmények gyártását megszüntették, ezért tovább már nem elérhetőek. Az AT deficitű betegek posztoperatív profilaxisának időtartamát tekintve szintén nem áll rendelkezésre ajánlás, azonban nemzetközi közlemények a nagyobb kockázat miatt a hosszabb profilaxis mellett foglalnak állást (36).

Az AT szubsztitúció hatékonysága és szükségessége tekintetében nem állnak rendelkezésre nagy nemzetközi vizsgálatok, a nemzetközi irodalom esetbemutatókra és eset-sorozatokra korlátozódnak (164–167). Nincsen nemzetközi konszenzus ajánlás, hogy mikor és milyen dózisban és meddig kellene használnunk az AT szubsztitúciót (36). Olyan esetekben javasolják az AT koncentrátum használatát, amikor magas thrombosis-rizikóval járó műtéti

beavatkozás szükségessége áll fenn és antikoaguláns profilaxis a vérzés veszélye miatt nem adható biztonságosan: pl. neuroxiális anaesthesia vagy idegsebészeti műtét (36). Olyan esetekben is megfontolandó az adása, amikor heparin vagy fondaparinux profilaxis ellenére relatíve nagy VTE kockázat áll fenn. Ilyenek lehetnek a csípő- és térdprotézis műtétek vagy nagy hasi műtét, kismedencei onkosebészet (36).

## VTE

Az AT deficites betegek VTE-ájának kezdeti kezelése nem tér el bármely más VTE-s beteg kezelésétől. Az akut VTE-ban követendő sorrend: thrombolysis megfontolása, kezdeti antikoaguláns terápia heparinnal majd váltás K-vitamin antagonistára (1). AT deficites betegekben LMWH (“low-molecular-weight-heparin”) vagy nem frakcionált heparin (“unfractionated heparin”, UFH) alkalmazása esetén heparin rezisztencia és thrombus propagáció is előfordulhat (168). Klinikailag azonban ez általában a heparin dózisének emelésével megoldható, UFH esetén a terápiás APTI, LMWH esetén pedig a megfelelő anti-FXa aktivitás többnyire elérhető. Előfordulhat azonban, hogy csak szubterápiás heparin hatás érhető el, ebben az esetben AT koncentrációt (ATC) adása merül fel (36). Nincs azonban klinikai vizsgálatból származó jó minőségű adat arra vonatkozóan, hogy az AT deficites betegek akut VTE-kor alkalmazott ATC-ből profitálnak-e egyértelműen. A cél INR tekintetében az ajánlások a VTE-ban szokásos intenzitású antikoaguláns terápiát javasolják (INR céltartomány: 2.0-3.0 között).

Az orális antikoaguláns terápia időtartamát tekintve az ismétlődési kockázat megítélése a beteg rizikófelbecslése által határozható meg, csakúgy, mint a többi VTE-s beteg esetén (36). A vérzés kockázatát is figyelembe kell venni az antikoaguláns terápia időtartamának meghatározásakor. Az AT deficites betegek VTE ismétlődési kockázata antikoaguláns terápia nélkül magas, 10-17% között van évente (39,169), melyet tartós antikoaguláns terápia csökkent (39). Ezek alapján alapvetően indokoltnak tűnik, hogy a VTE-án átesett AT deficites betegek esetén tartós antikoaguláns kezelést alkalmazzunk (2,182). Ezzel szemben az American College of Chest Physicians (ACCP) legfrissebb ajánlása nem veszi figyelembe az AT deficit jelenlétét az

antikoaguláns terápia időtartama tekintetében (171).

### Artériás TE

Nincsen megfelelő mennyiségű adat azzal kapcsolatban, hogy az antikoaguláns terápia vagy a vérlemezke-gátló adása lenne a legjobb az AT deficitet hordozó akut artériás TE-s beteg kezelése szempontjából. Amennyiben egyértelműen atherosclerosis vezetett a beteg artériás TE-jához, alapvetően vérlemezke-gátló kezelés adandó, akárcsak a többi hasonló artériás TE-ban szenvedő beteg esetén (36). Amennyiben az artériás esemény fiatal, nem atherosclerotikus betegben következett be, felvethető, hogy az AT deficit provokálta hyperkoagulabilitás állhat a háttérben (36). Ebben az esetben a tartós, hosszú távú antikoaguláns terápia lehetőségét érdemes megfontolni (36).

### Új típusú orális antikoagulánsok AT deficitben

Az orális FXa gátlók olyan új típusú antikoagulánsok, melyek hatása a heparinnal ellentétben független a plazma AT koncentrációjától (172). Egyelőre nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok AT deficitű betegek új orális FXa gátlókkal való kezelése tekintetében. Biztató azonban, hogy az edoxaban egyforma hatékonysággal bírt az AT deficitű és a defektust nem hordozó thrombotikus egérmodellben, valamint a hatékonysága megegyezett a heparin+ATC együttes adásával (172). Hasonlóan kedvező eredményről számol be egy esettanulmány, melyben L-aszparagináz indukálta szerzett AT deficitű betegben kialakult felületes thrombophlebitis esetén alkalmaztak rivaroxabant (173). Dabigatran alkalmazásával AT deficitben nincsen tapasztalat. Az új FXa gátlók és direkt thrombin-inhibitorok alkalmazása terhességben ellenjavallt (174).

### Terhesség

Habár nincsenek jó minőségű vizsgálatokra alapozott ajánlások, világszerte egyre gyakrabban használnak antikoaguláns terápiát a thrombophiliás terhesek VTE megelőzésére, valamint - nem lévén effektív gyógyszer - egyre növekszik a nyomás, hogy a thrombophiliával nem rendelkező visszatérő vetélés miatt vizsgált nők is kapjanak antikoaguláns profilaxist (174).

A terhességben alkalmazott antikoaguláns terápia a potenciális anyai és magzati szövődmények miatt nagy kihívás a klinikusok számára.

Az AT deficientes terhesek antikoaguláns kezelésével kapcsolatban nem állnak rendelkezésre megbízható klinikai vizsgálatok, ezért az ajánlások klinikai tapasztalatokon és szakértők véleményén alapulnak (1,174–176). Az alapvető kérdések a legmegfelelőbb kezelés kiválasztásával kapcsolatban a következők: milyen gyógyszert használjunk VTE megelőzésre, milyen dózisban és milyen gyakran adjuk; amennyiben ATC-ra van szükség, milyen dózisban, mikor és mennyi ideig alkalmazzuk. Az antikoaguláns terápia mellékhatásai terhesekben megegyeznek a nem terhesekben észlelt nem kívánatos hatásokkal, úgymint vérzés (minden antikoaguláns esetén), heparin indukálta thrombocytopenia (HIT), véraláfutás, heparin asszociált osteoporosis, allergia, a beadás helyén észlelt bőrpír és a bőr alá adott injekció okozta fájdalom (174).

### ***Gyógyszeres kezelés***

#### ***UFH***

Terhességben mind a VTE kezelésére, mind megelőzésére egyaránt használható (174). Az UFH adható napi két-három alkalommal szubkután injekció formájában, anti-FXa-ra illesztve vagy intravénás formában APTI ellenőrzés mellett (174). Terhességben a heparinkötő-fehérjék (FVIII, fibrinogen) magasabb szintje miatt gyakran nagyobb dózisú heparinra van szükség a terápiás hatás eléréséhez, ennek ellenére nem észleltek gyakoribb vérzést összehasonlítva a nem terhes UFH-t kapó populációval (174). UFH használata esetén a HIT előfordulása 3%-ra tehető. Ebben az esetben alternatív antikoagulálás céljából a heparinoid danaparoid adható, mely nem jut át a placentán és igen ritkán okoz HIT-et (174). Fondaparinux használatával kapcsolatban is vannak adatok terhességi HIT-ben, azonban ezek száma nagyon kevés (174). Sem az UFH, sem a danaparoid, valamint a fondaparinux sem jut át a placentán (174).

## *LMWH*

Annak ellenére, hogy az LMWH-val kapcsolatban nem állnak rendelkezésre kontrollált, nagy prospektív klinikai vizsgálatok, az anyai VTE megelőzésére és kezelésére leggyakrabban és általánosan használt készítmény (174). Retrospektív vizsgálatok és módszeres áttekintések alapján elmondható, hogy terhességben az LMWH-k használata mellett a vérzés kockázata alacsony, egy nagy retrospektív tanulmányban 1.98%-nak mutatkozott (177), a HIT gyakorisága pedig lényegesen kevesebb, mint UFH használata esetén (174). Mind az osteoporosis, mind a lokális beadás helyén észlelt allergiás reakciók előfordulása az LMWH esetében lényegesen alacsonyabb, összevetve az UFH-nal (174). A legtöbb bőrelváltozás benignus, azonban a HIT-át minden esetben ki kell zárni (174). A nemzetközi irányelvek a fentiek figyelembe vételével terhességben UFH helyett az LMWH adását javasolják (175).

Terhességben amennyiben VTE tekintetében nagyrizikójú betegről van szó és terápiás antikoagulálást igényel, javasolják az anti-FXa meghatározásokat a heparin terápia vezetésére (176). Különösen megfontolandó a rendszeres anti-FXa meghatározás AT deficit esetén, amikor a terhességben gyakorta észlelt megnövekedett heparin-igény mellett heparin-rezisztenciával is számolhatunk (1).

## *K-vitamin antagonist (VKA)*

A VKA-k átjutnak a placentán és a magzat elvesztését, magzati vérzést és teratogenitást okozhatnak (174). A kumarin és warfarin kezelés mellett észlelt leggyakoribb embriopathiák (közép-arc hypoplasia, végtaghiány) leggyakrabban a magzatot első trimeszterben ért VKA expozíció következményei (174). Leírtak azonban idegrendszeri károsodásokat is (Dandy-Walker malformáció, corpus callosum agenesia) (174). A VKA helyettesítése heparinnal a terhesség első hat hetén belül elegendőnek látszik az embriopathia megelőzése szempontjából (174). A terhesség második és harmadik trimeszterében nem írtak le érdemi magzatkárosító hatást a VKA alkalmazásával kapcsolatban, azonban minor idegrendszer-fejlődési zavarok mégis előfordultak (174). VKA alkalmazása mellett a szülés közben kialakuló vézéses

komplikációk nagy esélye miatt a szülés előtt három héttel a VKA kezelést mindenképp el kell hagyni és LMWH-ra kell áttérni (174). Azon nők körében, akik VTE miatt tartós VKA kezelésben részesülnek és terhességet terveznek, két lehetőség áll fenn: LMWH-ra váltani és így várni a terhesség bekövetkeztét vagy VKA kezelés mellett a terhességi teszt pozitivitása esetén LMWH-ra térni át. Minkét megoldás megfelel a nemzetközi ajánlásoknak, az ACCP az utóbbit javasolja (174).

### *Thrombolysis terhességben*

A limitált adatok alapján a nemzetközi ajánlások csak az anya életét fenyegető VTE esetén javasolják megfontolni a thrombolitikumok használatát (174).

### *ATC*

A kereskedelemben két féle ATC létezik: human plazmából készült ATC (phAT) és rekombinánt humán ATC (ATryn). A phAT random poolozott human plazmából készül, az előállítási folyamat gyártóként különbözik, ezért sokféle készítmény van forgalomban. A phAT készítmények jól tolerálhatóak és kevés mellékhatással bírnak, a fertőző ágens átvitelének lehetősége elhanyagolható (36). Az AT transzgenikus formája a rekombinánt human AT (rhAT). A rhAT-t transzgen kecskékben termeltetik, amelyeknek a tejébe választódik ki a béta-kazein promotor gén kontrollja mellett (36). A készítmény Európában törzskönyvezett AT deficitesek betegek sebészeti beavatkozás során alkalmazott thromboprofilaxis indikációban. A készítmények közötti alapvető különbség, hogy a rhAT esetén összehasonlítva a phAT-nal kevesebb heparin adása szükséges a FXa és thrombin együttes gátlásához (36). Klinikai vizsgálatok során eddig antitestek termelődését nem észlelték. A rhAT közép-életideje  $10.49 \pm 7.19$  óra, míg a phAT-nak 56.8-68 óra (36).

Az AT deficitesek esetén alkalmazott ATC telítő dózisának a kiszámításához az alábbi képletet javasolják: telítő dózis=[(kívánt-aktuális AT aktivitás a normál szint %-ában)xttkg]/1.4 (36). ATC alkalmazásakor csúcs és völgy-aktivitás mérések szükségesek (36). Ahhoz, hogy az AT aktivitás 80-120% között maradjon, fenntartó dózis adása szükséges,

melynek mennyisége az induló dózis 60%-a, napi egyszeri alkalmazás mellett (36). Ilyen esetben naponta völgy-aktivitás meghatározását is javasolják (36).

Az ATC terhességben való alkalmazásával kapcsolatban az irodalmi adatok és az ajánlások nagyon eltérőek. A nemzetközi irányelvek az ATC alkalmazását nem javasolják (174–176). Ezzel szemben számos esettanulmány számol be az AT szubsztitúció antepartum, szülés alatti és postpartum sikeres alkalmazásáról mind monoterápia formájában, mind heparinnal együtt (167). Az AT deficitesek terhesek kezelésben további nehézséget okozhat, hogy az antikoagulált terhesek heparin kezelését szülés idején le kell állítani, ezért ebben az időszakban a fokozott VTE kockázat miatt ATC adása javasolt, ezt egy irányelv is tartalmazza (178).

#### *Szoptatás időszakában alkalmazható antikoagulánsok*

A szoptatás alatt az acenokumarin és a warfarin egyaránt biztonságosan alkalmazható, nem választódnak ki az anyatejbe és nem okoznak magzati szövődmenyt (174). Az UFH a nagy molekulásúlya és erős negatív töltése miatt nem választódik ki az anyatejbe, az LMWH kis mennyiségben megjelenhet az anyatejben, azonban a heparin nagyon kicsi orális biológiai hozzáférhetősége miatt nem jelent veszélyt az újszülöttre, ezért mindkét heparin készítmény biztonságosan alkalmazható szoptatás alatt (174). A fondaparinux-szal kapcsolatban nincsen erre vonatkozó adat, ezért adása ebben az időszakban nem javasolt, az új orális FXa és thrombin-inhibitorok adása szoptatás alatt kontraindikált (174).

#### ***Az AT deficitesek terhesek VTE profilaxisa és kezelése - nemzetközi irányelvek***

##### *VTE megelőzése a VTE előzménnyel rendelkező terhesek esetén*

A rendelkezésre álló releváns nemzetközi irányelvek ezen betegeket két csoportra osztják: a korábbi VTE kiváltó tényezője ismert rizikófaktor (“provokált”) mely nem az emelkedett ösztrogén szinttel függ össze, ismeretlen (“idiopátiás”) vagy ösztrogén-dependens (175). Egy részük a fenti felosztástól függetlenül minden VTE előzménnyel rendelkező terhes esetén postpartum profilaxist, a provokált esetekben nem javasolják az antepartum profilaxist (175). Az ACCP és az American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ezen

betegeknek profilaxis helyett csak fokozott ellenőrzést tanácsol (174,176). Az “idiopátiás” esetekben az ajánlások egy része antepartum és postpartum profilaxist javasol, valamint az ACOG guideline thrombophilia szűrést (175). Azon betegek, akik terhességük előtt VTE magas ismétlődési kockázata miatt tartós VKA terápiát kaptak az ACCP irányelveihez illesztett dózissal, vagy a terápiás LMWH dózis 75%-nak megfelelő antikoagulálást tart indokoltnak (174).

#### *VTE megelőzése a VTE előzmény nélküli thrombophiliás terhesek esetén*

Gyakorlatilag az összes nemzetközi ajánlás fokozott antepartum figyelmet és postpartum VTE profilaxist javasol a terhesek ezen csoportjának (175). Kivételt képez az AT deficit hordozása, kombinált thrombophilia vagy egyéb additív rizikófaktor jelenléte, mely csoportban antepartum profilaxist és postpartum terápiás antikoagulálást javasolnak (175). Kivétel ez alól az ACCP ajánlás, mely csak pozitív családi VTE anamnesis és csak homozygota FV Leiden vagy homozygota FII G20210A mutáció esetén javasol antepartum és postpartum LMWH profilaxist (ez utóbbit 6 hétig) (174). Az összes egyéb thrombophilia esetében az ACCP szerint nincs szükség profilaxisra, a fent említett homozygota mutációt hordozó terhesek negatív családi előzménnyel csak postpartum kaphatnak profilaxist (174). Az ajánlások közül egyedül a British Committee for Standards in Hematology (BCSH) 2001-es ajánlása említi meg az AT deficit I. és II. típus RS szubtypusát, melynek hordozása esetén magasabb kockázatot állapít meg és agresszívabb antikoaguláns kezelést javasol (1). A többi, lényegesen frissebb ajánlás egyike sem veszi figyelembe az AT deficit fenotípusos heterogenitását.

#### *VTE megelőzése VTE előzménnyel vagy ismétlődő VTE-val rendelkező thrombophiliás terhesek esetén*

Ezen magas rizikóval rendelkező betegcsoport esetén az ajánlások megegyeznek, miszerint antepartum és postpartum LMWH profilaxis indokolt profilaktikus vagy postpartum intermediér dózisban (175). Az ACCP ajánlás ebben a betegcsoportban sem említi az AT deficit lehetséges provokáló szerepét és az antikoaguláns terápiát befolyásoló hatását.

### *AT deficit és terhességi komplikációk*

A thrombophiliás terhesek terhességi szövődményeinek megelőzésével kapcsolatos antikoaguláns terápia tekintetében a nemzetközi ajánlások - mivel nem állnak rendelkezésre megfelelő minőségű adatok – alapvetően tartózkodó álláspontot képviselnek. Kivételt jelent ez alól a klinikailag az APS kritériumait kimerítő eltérésekkel rendelkező terhesek, mely szindróma laboratóriumi fennállása és ismétlődő (három vagy annál több) vetélés esetén, antikoaguláns profilaxist javasolnak (174). A thrombophiliás terhesek ismétlődő vetélése esetén alkalmazott antikoaguláns profilaxis javallatát a számos esettanulmány és retrospektív vizsgálat eredményei ellenére nem látják bizonyítottnak (174).

### *Egyéb thrombophiliával kapcsolatos ajánlások terhességben*

Minden thrombophiliás terhes esetén személyre szabott kockázatbecslés szükséges (175). A thrombophiliás eltéréseket tapasztalt laboratóriumi szakértőknek kell áttekinteni és olyan klinikusnak kell értékelnie, aki nagy tapasztalattal rendelkezik ezen a területen (175).

### *Császármetszés*

A gyermekágyas időszak rendelkezik a legmagasabb VTE kockázattal (174). Nem szükséges LMWH profilaxis azon nőknek, akik császármetszéssel szültek és nem rendelkeznek VTE rizikófaktorral (170). Akiknél egy major vagy minimum kettő minor VTE kockázati tényező azonosítható, LMWH profilaxis szükséges (4. táblázat) (174).

### *Akut VTE terhesség alatt*

A terhességben alkalmazott kezelés akut VTE-ban alapvetően nem tér el az átlag VTE-s beteg kezelésétől. Terápiás illetékt dózisban adott LMWH szubkután adása a prioritás (174). VKA beállítása nem jön szóba, csak a postpartum időszakban (174). Szülés előtt javasolt az LMWH-t 24 órával leállítani (170) AT deficites terhesek akut VTE-ja során a heparin rezisztencia jelenthet problémát, mely anti-FXa ellenőrzéssel, szükség esetén ATC adásával javítható (179). Az AT deficites terhesek akut VTE-ának kezelésével kapcsolatban nem állnak rendelkezésre konszenzusos nemzetközi ajánlások.

<p>Major rizikófaktor: legalább egy rizikófaktor esetén a postpartum VTE kockázata &gt;3%</p>
<p>Immobilitás (szigorú ágyban fekvés <math>\geq 1</math> hétig az antepartum időszakban)</p> <p>Postpartum vérzés <math>\geq 1,000</math> ml műtéttel</p> <p>Korábbi VTE</p> <p>Preeclampsia méhen belüli növekedés-visszamaradással (IUGR)</p> <p>Thrombophilia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AT deficit</li> <li>Faktor V Leiden (homozygota vagy heterozygota) Prothrombin G20210A (homozygota vagy heterozygota)</li> </ul> <p>Belgyógyászati betegségek</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Systemás lupus erythematosus</li> <li>Szívbetegség</li> <li>Sarlósejtes vérszegénység</li> </ul> <p>Vér transfúzió</p> <p>Postpartum infectio</p>
<p>Minor rizikófaktor: legalább két rizikófaktor jelenléte vagy egy rizikófaktor jelenléte sürgősségi császármetszéssel esetén a postpartum VTE kockázata <math>\geq 3\%</math></p>
<p>BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup></p> <p>Többszörös terhesség</p> <p>Postpartum vérzés <math>\geq 1</math> L</p> <p>Dohányzás <math>\geq 10</math> cigaretta/nap</p> <p>Méhen belüli növekedés-visszamaradás (IUGR) (terhességi kor+nemhez-illesztett születési súly <math>\leq 25</math> percentilis)</p> <p>Thrombophilia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Protein C deficit</li> <li>Protein S deficit</li> </ul> <p>Pre-eclampsia</p>

**4. táblázat VTE rizikófaktorok, melyek jelenléte esetén a postpartum VTE kockázata >3%**

VTE: vénás thromboembolia, BMI: testtömeg index (“body mass index”) (174)

## 2.2 Az IBD-hez társuló TE

### 2.2.1. Az IBD-hez társuló TE epidemiológiája

Az IBD két fő formája a colitis ulcerosa (“ulcerative colitis”, UC) és a Crohn betegség (“Crohn’s disease”, CD) (180). Az IBD krónikus gyulladással járó állapot, amelyet lokális és szisztémás gyulladás jellemez, mely alapvetően a gastrointestinalis traktust érinti, de számos extraintestinális manifesztációval is társulhat, ezek közül nagy jelentőséggel bír a thrombosis (181). Európában az IBD közel 2 millió embert érint (181). Az elmúlt évtizedekben számos közlemény számolt be az UC-ban és CD-ben észlelt magasabb TE kockázatáról, mely mind a vénás, mind az artériás keringést érintette. Figyelemre méltó, hogy az IBD-ben észlelt magasabb TE kockázat nem csak a gyulladással függ össze, mivel egyéb gyulladással járó betegségekben, mint pl. rheumatoid arthritis vagy coeliakia nem észlelhető, a prothrombotikus állapot tehát az IBD saját jellemzője (182). A VTE előfordulási gyakorisága az IBD populációban 1.0%-7.7% közötti (183), azonban a kóronctani vizsgálatok sokkal magasabb, 40%-os gyakoriságról számolnak be (181). A VTE rizikó tekintetében nem találtak különbséget a CD és a UC között (184,185). Az alsó végtagi MVT és PE gyakorisága háromszoros IBD-s betegekben normális populációval összehasonlítva (181,186). IBD-s betegek esetén a VTE az átlag populációval összehasonlítva fiatalabb korban manifesztálódik és gyakrabban ismétlődik (181). Férfiakban a TE kockázata nőkhöz viszonyítva háromszoros (181). IBD-ben a TE eseményenkénti teljes halálozási aránya 25%-ra tehető (181). A TE az IBD-s betegek morbiditásának és mortalitásának jelentős tényezője (8). A TE leggyakrabban a betegség aktivitásával függ össze, remisszióban, illetve stabil állapotban ritkább (kb. a TE 1/3-a) (180,187). A TE gyakoriság a betegség kiterjedésével is összefügg, kifejezett TE kockázat figyelhető meg a UC pancolitis és a CD colont is érintő, fisztulázó, striktúrával vagy abscessussal járó formáiban (184,188). A thrombosis pathogenesis IBD-ben komplex és nem teljesen tisztázott, létrejötté multifaktoriális és nem vezethető vissza egy tényezőre. A koaguláns-antikoaguláns-fibrinolytikus rendszer változásai, megváltozott endothel- és thrombocytafunkció, genetikai tényezők és egyéb szerzett rizikófaktorok együttese

állnak a TE háttérben. Rendkívül izgalmas az a megfigyelés, hogy a veleszületett vérzékenységben (Haemophilia A és B, von Willebrand-kór) az IBD előfordulása szignifikánsan alacsonyabb, mint az átlagpopulációban (181). Ez közvetlen bizonyítékot jelent arra nézve, hogy az IBD pathogenezisében és a gyulladás létrejöttében a vaszkuláris thrombosis szerepet játszik (189).

### **2.2.2. Az IBD-hez társuló TE pathogenezise**

#### A thrombosis szerzett rizikófaktorai IBD-ben

IBD-ben számos szerzett TE kockázati tényező lehet jelen, melyek közül a legfőbb tényezőket az 5. táblázat tartalmazza. Megemlítendő, hogy az IBD-s betegpopulációban magasabb homocystein-szinteket észleltek, azonban nem találtak összefüggést a TE-s események gyakorisága és az emelkedett homocystein-szintek között (190). Valószínűleg a methotrexat és sulfasalazin kezelés okozta folát-depléción állhat a jelenség háttérben (191).

1. Folyadékhiány
2. Műtét
3. Centrális vénás katéter
4. Immobilizáció
5. Steroid kezelés
6. Fogamzásgátló/hormon szubsztitúciós kezelés
7. Vitaminhiány
8. Hyperhomocysteinaemia
9. Dohányzás

**5. táblázat A thrombosis szerzett rizikófaktorai IBD-ben (181)**

#### A thrombosis genetikai rizikófaktorai IBD-ben

Az általános populációban leggyakrabban előforduló veleszületett thrombophiliák közül a FV Leiden és FII G20100A polimorfizmus előfordulási gyakorisága nem magasabb a TE-s

IBD betegcsoportban (181). Hasonlóan nem találtak szignifikánsan magasabb előfordulást az IBD-s betegek között az AT, PC és PS, MTHFR génmutációk tekintetében függetlenül a beteg TE-s előzményétől (191). Valószínű tehát, hogy IBD-ben a szerzett TE rizikófaktoroknak van domináns szerepük a TE létrejöttében (181).

#### A véralvadás zavara IBD-ben

Számos UC és CD-ben végzett vizsgálat számolt be a koagulációs fehérjék minőségi és mennyiségi változásairól, melyek közül némelyek akut fázis fehérjékként is ismertek. A keringésben az alábbi faktorok emelkedett szintje mutatható ki: fibrinogén, prothrombin, és FV, FVII, FVIII, FX, FXI és FXII (181). Ezen kívül az emelkedett prothrombin faktor 1 + 2 (a prothrombin hasításának melléktermékei), thrombin-AT komplex (TAT), fibrinopeptid A (FPA) és B (FPB), valamint csökkent FXIII aktivitás jelzi az IBD-ben észlelt hyperkoagulabilitást (181). A FXIII csökkenése főleg aktív betegségben figyelhető meg. A háttérben a gyulladt bélnyálkahártyák kisereiben keletkező microthrombusok általi konzumpció következtében létrejött mucosális FXIII depozitumok állhatnak (181). További koagulációt fokozó tényező az endoteliális TF-pozitív mikropartikulumok, melyeknek IBD-ben emelkedett szintjét észlelték (181) (6. táblázat).

Alvadási tényezők	Fibrinolytikus tényezők	Plazma alvadásgátók
↑ Fibrinogén ↑ Prothrombin ↑ Faktorok: Va, VIIa, VIIIa, Xa, XIa, XIIa ↑ Prothrombin fragmentek ↑ Thrombin-AT III komplex (TAT) ↑ Fibrinopeptid A and B ↑ Mikropartikulumok ↓ Faktor XIII	↓ tPA ↑ PAI-1 ↑ TAFI	↓ AT ↓ TFPI PC, PS: nem egyértelmű adatok

**6. táblázat Az alvadási, fibrinolytikus és antikoaguláns rendszer rendellenességei IBD -ben**

AT: AT, PS: protein S, TFPI: szöveti faktor út gátló (“tissue factor pathway inhibitor”), tPA: szöveti plazminogén-aktivátor (“tissue plasminogen activator”) (181)

A természetes véralvadásgátlók rendellenességei IBD-ben

A koaguláció természetes (AT, PC, PS, TFPI) inhibitorai szintjének szisztémás csökkenésével kapcsolatos adatok ellentmondásosak (181) (6. táblázat). Fontosnak tűnik azonban, hogy az AT és thrombomodulin (TM) részt vesz a gyulladásos folyamatokban. Az AT nagy koncentrációban a leukocytá adhézió gátlásával (a CD11b/CD18 receptorok csökkent expresszióján keresztül), és monocyták és az endothel TF és IL6 expressziójának csökkentésével mérsékli a gyulladásos választ.

A kóros fibrinolytikus rendszer IBD-ben

Az IBD-ben szenvedő betegekben megfigyelt csökkent fibrinolízis aktivátor (tPA) és emelkedett inhibitor (pl. PAI-1, TAFI) aktivitás a fibrinolytikus rendszer aktivációját csökkenti, elősegítve a thrombosis kialakulását (181)

Az endothel működészavara IBD-ben

Az endothel a leukocytá adhézió, transzmigráció és cytokinek és chemokinek termelése

által központi szerepet játszik a gyulladás szabályozásában, valamint a thrombocyta adhézió és aktiváció befolyásolásán keresztül részt vesz a koaguláció szabályozásában is (181). Aktív IBD-s betegekben az endothel-sérülésre jellemző markerek [(von Willebrand faktor (vWF), endoteliális protein C receptor (EPCR) és thrombomodulin (TM)] plazmaszintjének emelkedése mutatható ki (181).

#### A vérlemezkék működészavara IBD-ben

A vérlemezkék tekintetében IBD-ben megfigyeltek kvantitatív, morfológiai és kvalitatív eltéréseket. A háttérben a megváltozott thrombopoiesis, fokozott aggregációs készség és az immunfolyamatok összetett modulációja fedezhető fel (181).

#### A gyulladás szerepe IBD-ben

A gyulladás koagulációra kifejtett hatását, miszerint az egyensúlyt a koaguláció irányába tolja el, számos vizsgálat igazolta. Ezen folyamatot a gyulladás-indukálta koaguláció abnormalitása, a természetes antikoagulánsok citokinek általi csökkenése, a csökkent fibrinolízis, az endoteliális funkciók megváltozása, a leukocyta adhézió és a fokozott thrombocyta-aggregáció változásai indukálják.

#### Az immunrendszer zavara IBD-ben

IBD-ben egyes közlemények gyakoribb APA hordozást igazoltak, azonban egyelőre szerepe nem tisztázott az IBD-hez társuló VTE pathogenezisében (181,192)

### **2.2.3. Az IBD-hez társuló TE klinikai formái**

A vénás oldalt érintő thromboembolián kívül az artériás keringés is érintett lehet (193). Ritkán szokatlan lokalizációjú thrombosisok is előfordulnak IBD-hez társulva: a keringés vénás oldalán cerebrális, hepaticus, portális, retinális és mesenterialis; az artériás oldalon cerebrális, retinális, valamint ritkán végtagi, koronáriát vagy az aortát érintő thrombosisokról is beszámoltak (180,181,186,194,195).

#### **2.2.4. Az IBD-hez társuló TE kezelése**

A súlyos IBD-s betegek akut TE-jának kezelése egyelőre megoldatlan kérdés. Általánosságban a TE kezelése IBD-s betegekben alapvetően nem különbözik a nem-IBD-s betegek kezelésétől, habár aktuálisan nem állnak rendelkezésre egyértelmű ajánlások az IBD-asszociált TE kezelésével kapcsolatban (170,171). A VTE kezelési irányelveit a 2.1.13 fejezet tartalmazza. Az akut kritikus végtagi ischaemiát eredményező artériás elzáródás (embolus vagy thrombus) esetén a nemzetközi ajánlás azonnali szisztémás antikoagulálást javasol UFH vagy LMWH alkalmazásával (196). Amennyiben lehetséges, reperfüziós kezelés javasolt (műtéti vagy intraarteriális thrombolysis), lehetőleg az érsebészeti megoldás választandó (193,197). Amennyiben intraarteriális thrombolysist végeznek, rekombinált szöveti plazminogén-aktivátor (“recombinant tissue plasminogen activator”, rt-Pa) alkalmazása ajánlott (196). Ezen betegeknek hosszútávú ASA (acetil-szalicilsav) (75-100 mg/nap) vagy clopidogrel (75 mg/nap) kezelést javasolnak (196). IBD-ben észlelt akut artériás elzáródás esetén alkalmazandó kezeléstről nem áll rendelkezésre nemzetközi ajánlás.

### **2.3. Az AHA**

#### **2.3.1. Az AHA epidemiológiája**

Az AHA igen ritka betegség melyet véralvadási faktorok, leggyakrabban a FVIII ellen termelődött IgG típusú autoantitestek megjelenése jellemez (25). Főképpen felnőttekben jelentkezik, súlyos, gyakran életet veszélyeztető vérzések alakulhatnak ki. Az AHA előfordulási gyakorisága 0.2-1.0 eset/millió fő/év (24,198). A kórkép gyakorisága növekedést mutat, melynek hátterében valószínűleg a diagnosztika javulása állhat. A nemzetközi irodalmi adatok alapján az AHA-s betegek átlagéletkora 75 évre tehető, ezért felételezhető, hogy az átlagéletkor növekedése is szerepet játszik a betegség gyakoribbá válásában (199).

#### **2.3.2. Az AHA pathogenesisise**

A betegség etiológiája ismeretlen: autoimmun betegség, malignitás, gyógyszerek,

bőrbetegségek, valamint terhesség elősegíthetik a betegség kialakulását, azonban egészséges egyéneknél is megjelenhet. Az esetek kb. 50%-ában a betegség idiopátiásnak tartható, az állapot hátterében betegséget igazolni nem lehet (200). AHA-ban az IgG típusú autoantitesteket plazmasejtek termelik. A plazmasejtek a B-lymphocyta sejt sor végső effektor sejtjei, melyek antigénspecifikus antitesteket szintetizálnak. Ezen sejtek antigénspecifikus aktiváción, osztódáson és differenciálódáson átment B-lymphocytákból származnak (201).

### **2.3.3. Az AHA diagnosztikája**

A diagnózis kulcsa a klinikai kép mellett a laboratóriumi vizsgálat, melynek során megnyúlt APTI észlelhető, melyet normális plazma hozzáadásával nem lehet korrigálni (keveréssel teszt), normális tartományban lévő prothrombin idővel (PI), illetve thrombin idővel (TI). A FVIII:C aktivitás mérése mellett a FVIII inhibitor titerének meghatározása is fontos, melyre a Bethesda-módszert használjuk (202).

### **2.3.4. Az AHA klinikuma**

AHA-ban súlyos haemorrhagiás diathesis alakul ki, melyet kiterjedt lapszerinti bőrvérzések, illetve intramusculáris vérzések jellemeznek, a haemarthros ritka. A betegség mortalitása nagy, 8-22% közötti (198,200).

### **2.3.5. Az AHA kezelése**

A magas gátlótesttiterrel rendelkező AHA-s betegek kezelése különösen nehéz (203). A gátlótesttiter befolyásolja a betegség kezelését. Irodalmi adatok alapján a nagy FVIII-ellenes gátlótesttiterrel rendelkező betegek kevésbé reagálnak az eradikációs kezelésre (203). A gyakorlatban jól használható a veleszületett haemophiliában használt beosztás: alacsony a titer 10 BE alatt, közepes 10-20 BE között, 20 BE felett pedig magas inhibitor titerrel beszélünk (204).

A betegség kezelésében két célt kell elérni: 1. uralni az akut vérzést, 2. eradikálni a FVIII-ellenes gátlótestet. Az optimális haemostatikus terápia ellentmondásos, mivel csak

megfigyeléses és retrospektív vizsgálatok, valamint esetbemutatók állnak rendelkezésre (205,206). Az új nemzetközi regiszter, az "European Acquired Haemophilia Registry" (EACH2) alapján 501 beteg kezeléséről szerzett adatokat összegezve a leggyakrabban használt áthidaló gyógyszerek ("bypassing agents") a rekombináns FVII (rFVIIa) és az aktivált prothrombin komplex koncentrátum ("activated prothrombin complex concentrate", aPCC (207). Az EACH2 alapján az immunszuppresszióra leggyakrabban használt szerek (331 beteg adatai alapján) a következők: szteroidok cyclophosphamiddal kombinálva 70%-ban hoztak létre stabil komplett remissziót, a szteroidok magukban 48%-ban, a rituximab-alapú kezelések 59%-ban (199). A stabil remisszió sikerét az etiológia nem befolyásolta, alapvetően az inhibitor-titer és a FVIII aktivitás határozta meg (199).

### **3. CÉLKITŰZÉSEK**

**3.1.** A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Klinika Thrombosis és Haemostasis Központban 2012-2014 között kezelt igazolt veleszületett AT deficitesek terhesek adatait retrospektív módon értékelve vizsgálni kívántuk a személyre szabott antikoaguláns terápia alkalmazása mellett észlelt anyai és magzati kimenetelt.

**3.2.** Célunk volt bemutatni és elemezni a súlyos haemostasis zavarok közül az aktív IBD-hez társult akut artériás TE antikoaguláns és thrombolitikus kezelését a klinikai gyakorlatban.

**3.3.** Célunk volt a klinikai gyakorlatban nagy kihívást jelentő és tudományos szempontból jelentőséggel bíró ritka, AHA-s beteg kezelése során alkalmazott mentő eradikációs protokollunk bemutatása.

## 4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

### 4.1. Betegek és módszerek az AT deficités terhesek vizsgálata során

#### Vizsgálati terv és elrendezés

A Thrombosis és Haemostasis központban kezelt veleszületett AT deficités terhesek retrospektív megfigyeléses vizsgálatát végeztük a kezelést, thrombotikus eseményeket, anyai és terhességi kimenetelt értékelve.

#### Vizsgálati betegek

2012 és 2014 között öt veleszületett AT deficités terhest vontunk be a vizsgálatba. A szerzett AT deficit kizárásra került. Minden beteg beleegyező nyilatkozatot írt alá a helyi és országos etikai engedély szabályainak megfelelően.

#### Módszerek

##### *Adatgyűjtés*

Áttekintettük az anamnesztikus adatokat, a kórtörténetet, a korábbi terhességekkel kapcsolatos adatokat, a terhesség előtti, közbeni és utáni kezeléseket, a thrombotikus eseményeket és az anyai és magzati kimenetelt.

##### *Thrombophilia szűrés*

A korábban VTE-án átesett vagy ismétlődő vetélést szenvedett betegek esetében FV Leiden mutáció, FII polymorphizmus meghatározást, valamint APA szűrést végeztünk. A PC és PS meghatározásoktól eltekintettünk a terhességben előforduló álpozitív eredmények lehetősége miatt.

##### *AT mérések*

Az AT aktivitás és antigén, anti-FXa mérések, valamint az AT gén molekuláris genetikai vizsgálatai a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszéken és a Laboratóriumi Medicina Intézetben történtek. Az AT aktivitás méréseket a kezelés kezdetén naponta majd később a terhességek során rendszeresen havonta végeztük. Az AT aktivitást az ATC beadása előtt közvetlenül (völgy) és beadás után 4 órával (csúcs) határoztuk meg. AT

szubsztitúció céljából phAT készítményeket használtunk. Az első és második beteg esetén AT III-at (Baxter, Bécs, Ausztria), a harmadik, negyedik és ötödik kismamánál Kybernin P-t (CSL Behring, Margburg, Németország) alkalmaztunk. Az AT aktivitás mérését FXa gátlás mérésén alapuló heparin kofaktor meghatározással végeztük (Innovance AT, Siemens, Németország). Az AT antigén meghatározását immuno-nephelometriás módszerrel mértük (BN ProSpec system AT-III, Siemens). Az AT aktivitás referencia intervalluma a normális tartomány 80-100%-a volt (33).

#### *AT génszekvenálás*

A klinikai adatgyűjtés során a thrombophilia szűrés mellett az AT deficit genetikai vizsgálatára is sor került. Az AT szubtypusának meghatározása és az AT deficit diagnózisának megerősítése az AT gén fluoreszcens szekvenálási módszerrel történt.

#### *Anti-FXa meghatározás*

Az LMWH szintjének ellenőrzése FXa chromogen szubsztrát meghatározással történt. Az anti-FXa mérések a terápia kezdetén naponta, illetve a dózis módosítása esetén történtek, a szinteket a terhesség folyamán havonta rendszeresen ellenőriztük (1). Az anti-FXa méréseket az enoxaparin (Clexane, Sanofi, Miskolc, Magyarország) beadása előtt közvetlenül (völgy) és a beadást követően 4 órával (csúcs) végeztük. Referencia tartományként az LMWH terápia szempontjából profilaktikus (0.2-0.5 NE/ml) és terápiás (0.5-1.2 NE/ml) szintek ismertek (208–210).

#### Kezelési protokoll

#### *Fogantatási időszak*

A terhességi teszt pozitívvá válása esetén az acenokumarint vagy warfarint szedő betegeket azonnal enoxaparinra állítottuk át. Azoknak a nőknek, akik korábban antikoaguláns kezelést nem kaptak és terhességi tesztjük pozitívvá vált, enoxaparint indítottunk. Egy esetben az antikoaguláns terápia a 23. terhességi héttől kezdődött.

## *Terhesség*

A betegeket havonta ellenőrizte heamostasis specialista haematológus thrombophiliás terhesek kezelésében tapasztalt nőgyógyással kollaborációban. Az antikoaguláns kezelési protokoll a beteg thrombotikus kockázatán alapult, melyet a családban a VTE előfordulása, a TE-s előzmény és a korábbi esetleges kedvezőtlen terhességi kimenetel figyelembevételével határoztunk meg (1,167,174,208,209,211,212). A defektus típusát és szubtypusát is figyelembe vettük, a homozygota Budapest 3 mutációval rendelkező II. típus HBS AT defektust a TE-s esemény szempontjából magas rizikójúnak minősítettük (63,84–86,98,99,101–103). A kombinált thrombophiliát, mint pl. az AT deficit és FV Leiden heterozygota mutáció társulását szintén magas kockázatúnak értékeltük. Az alacsony thrombotikus rizikóval rendelkező terhesek kezdetben naponta egy alkalommal 40 mg enoxaparint, a magas kockázattal rendelkező betegek 1 mg/ttkg dózisban naponta két alkalommal kaptak enoxaparint szubkután injekció formájában (1,174,209,212,213). Az LMWH dozírozását anti-FXa mérések eredményei alapján végeztük, a nemzetközi irányelveknek megfelelően (1,174,212). Célunk az volt, hogy minden betegnél profilaktikus “völgy” anti-FXa szintet, a magas thrombotikus rizikóval rendelkező terhesek esetén pedig terápiás “csúcs” anti-FXa aktivitást érjünk el. Amennyiben a cél anti-FXa szintet az enoxaparin dózisének emelése ellenére nem tudtuk elérni, ATC adását kezdtük (167,209,213). Az ATC infúzióját a 100%-os aktivitás eléréséhez napi 30-50 NE/ttkg [(100-AT alapaktivitás)/1.6 képletből számítva] dózisban határoztuk meg. A kezelés ellenőrzésére azonban nincs általánosan elfogadott ajánlás. Fenntartó kezelés céljából az ATC-ot hetente három alkalommal adtuk. “Völgy” és “csúcs” AT aktivitás mérést rendszeresen végeztünk, alapvetően azonban az ATC dozírozását az anti-FXa mérések eredményei alapján határoztuk meg (7. táblázat).

## *Szülés*

Szüléskor a császármetszés vagy természetes úton zajló szülés előtt legalább 12 órával az LMWH-t kihagytuk és két egymást követő napon napi 30-50 NE/ttkg ATC beadása történt.

### *Szülés utáni időszak*

Miután a szülést követő vérzés megszűnt, az LMWH-t újraindítottuk és a betegek egy részét acenokumarin vagy warfarin terápiára állítottuk át. A VTE előzmény nélküli betegek hat hétig napi kétszer 1 mg/ttkg enoxaparint kaptak. Azon betegek esetében, akik korábbi vagy gesztációs VTE-án estek át az enoxaparinról acenokumarinra vagy warfarinra tértünk át (cél INR 2.0-3.0 között).

### *Utánkövetés*

A betegeket szülést követően három hónapig havi rendszerességgel ellenőriztük.

### Statisztikai analízis

Az adatokat átlag $\pm$ SD (standard deviáció) formában fejeztük ki. A statisztikai vizsgálatot GraphPad Prism 5 szoftverrel végeztük (GraphPad Software Inc. San Diego, California, USA).

## **5. EREDMÉNYEK**

### **5.1. Az AT deficités terhesek retrospektív vizsgálata**

Összesen öt veleszületett AT deficités terhes kilenc terhességét vizsgáltuk. A nők életkora 19-32 év között változott [ $23.2 \pm 4.2$  (átlag $\pm$ SD)]. Öt terhes közül négy bizonyult thrombotikus esemény szempontjából nagy kockázatúnak. Két esetben volt magzatvesztés az előzményi adatok között, egy esetben LMWH profilaxis ellenére spontán vetélés következett be. Minden beteg enoxaparint kapott a terhesség felismerésétől kezdve. Négy terhes igényelt ATC-ot a kívánt anti-FXa hatás eléréséhez (7. táblázat).

Be- teg	Életkor (terhes- ség)	Szü- lés	Család- ban VTE	VTE a terhesség előtt	Rizikó	Kezelés a terhesség előtt	Kezelés a terhesség alatt	Kezelés szüléskor	Kezelés terhesség után	VTE a terhesség alatt	Terhességi kimenetel	Anyai kimenetel	Magzati kimenetel	
1	21 (1)	1	negatív	MVT (bal iliocava- lis) 2005	nem megha- tározott	acenoku- marin	6. t.h.-től enoxaparin 30 mg napi 1x 8. t.h.-től enoxaparin 40 mg napi 2x+ATC majd acenocoumarol	-	acenoku- marin	MVT a 7. t.h.-en (bal iliofemo- ralis, jobb iliacalis)	8. t.h.-en vetélés	felépült	magzat- vesztés (8. t.h.)	
	27 (2)						magas	acenoku- marin	enoxaparin 50 mg napi 2x + ATC 2500 NE napi 1x majd 1500 NE heti 3x 25. t.h.-től ATC 2500 NE heti 3x	LMWH elhagyása szülés előtt min. 12 órával 50 E/ttkg ATC naponta 2 napig	acenoku- marin	nem volt	39. t.h.-en indukált hüvelyi szülés	egészséges
2	19 (1)	1	halmo- zódó MVT	nem volt	magas	nem volt	nem volt	-	nem volt	nem volt	19. t.h.-en vetélés	egészséges	magzat- vesztés (19. t.h.)	
	20 (2)						nem volt	nem volt	-	nem volt	nem volt	20. t.h.-en vetélés	egészséges	magzat- vesztés (20. t.h.)
	21 (3)						nem volt	enoxaparin 40 mg napi 1x 11. t.h.-től 40 mg enoxaparin napi 2x + AT 1500 NE heti 2x	-	enoxaparin 40 mg napi 2x, 6 hétig	nem volt	28. t.h.-en vetélés	egészséges	magzat- vesztés (28. t.h.)
	22 (4)						nem volt	7. t. h.-től enoxaparin 60 mg napi 2x (a terhesség felimerésétől) 12. t.h.-től enoxaparin 50 mg napi 2x + ATC 2500 NE heti 3x	LMWH elhagyása a szülés előtt min. 12 órával 50 NE/ttkg ATC naponta, 2 napig	acenoku- marin	PE a 7. t.h.- en	32. t.h.-en koraszülés	egészséges	egészséges (1640 g)
3	26 (1)	1	halmo- zódó MVT	nem volt	alacsony	nem volt	enoxaparin 40 mg napi 1x majd napi 2x 20. t.h.-től enoxaparin 60 mg napi 2x + 1000 NE ATC heti 2x, 26. t.h.-től 2000 NE heti 3x	LMWH elhagyása a szülés előtt min. 12 órával 50 NE/ttkg ATC naponta, 2 napig	enoxaparin 60 mg napi 2x, 6 hétig	nem volt	36. t.h.-en primer császármetszés	egészséges	egészséges (4140 g)	
4	32 (1)	1	halmo- zódó MVT	MVT (bal lábszár) 2006	magas	nem volt	23. t.h.-től enoxaparin 80mg napi 2x	LMWH elhagyása a szülés előtt min. 12 órával 50 NE/ttkg ATC naponta, 2 napig	warfarin	MVT a 23. t.h.-en (jobb iliofemo- ralis)	38. t.h.-en primer császármetszés	egészséges	egészséges (2640 g)	
5	21 (1)	0	halmo- zódó MVT	MVT (kétoldali iliofemo- ralis) 2009	magas	acenoku- marin	6. t.h.-től enoxaparin 40 mg napi 2x + 2500 NE ATC heti 3x	LMWH elhagyása a szülés előtt min. 12 órával 50 NE/ttkg ATC naponta 2 napig	acenoku- marin	nem volt	13. t.h.-en vetélés	egészséges	magzat- vesztés (13. t.h.)	

**7. táblázat Az AT deficités terhesek klinikai adatai** MVT: mélyvénathrombosis, PE: pulmonális embólia, NE: nemzetközi egység, ATC: anti-

thrombin koncentrátum, t.h.: terhességi hét, ttkg: testtömeg kilogramm, LMWH: kis molekulású heparin (104)

## Laboratóriumi eredmények

Három beteg esetében homozygota II. típus HBS AT defektus igazolódott, melynek háttérében Budapest 3 mutáció került felismerésre. Két terhesnél I. típusú AT deficitre derült fény a SERPINC1 heterozygota mutációjával, két betegnek további FV Leiden heterozygota mutációt mutattunk ki. A homozygota II. típusú AT defektusos betegek AT aktivitása súlyosan csökkentnek bizonyult (12-17%). A kívánt anti-FXa szintet egy rossz compliance-ú eset (2. beteg harmadik terhessége) kivételével mindegyik betegnél sikerült elérni (8. táblázat).

Beteg	Az AT génmutáció típusa	AT deficit típusa	Egyéb thrombophilia	Terhesség	AT aktivitás terhesség előtt	AT aktivitás terhesség alatt, völgy (%) (átlag±SD)	AT aktivitás terhesség alatt, csúcs (%) (átlag±SD)	Anti-FXa terhesség alatt, völgy (NE/ml) (átlag±SD)	Anti-FXa terhesség alatt csúcs (NE/ml) (átlag±SD)
1	homozygota Budapest 3	II. típus	FV Leiden heterozygota	1	n.t.	26	n.t.	n.t.	<0,01
				2	17%	35,2 ± 11,2	67,9 ± 27,2	0,10 ± 0,10	0,53 ± 0,18
2	homozygota Budapest 3	II. típus	nincs	1	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
				2	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
				3	17%	17,2 ± 3,7	50,5 ± 13,4	0,01 ± 0	0,17 ± 0,19
				4	12%	26,2 ± 9,9	77 ± 3,1	0,15 ± 0,12	0,28 ± 0,22
3	SERPINC1 c.134A>T heterozygota	I. típus	nincs	1	35%	51,7 ± 11,0	73,8 ± 27,9	0,11 ± 0,11	0,54 ± 0,24
4	SERPINC1 heterozygota (egy új még nem közölt mutáció)	I. típus	FV Leiden heterozygota	1	48%	n.t.	n.t.	0,02	0,48
5	homozygota Budapest 3	II. típus	nincs	1	13%	37,3 ± 21,6	92,1 ± 32,5	0,14 ± 0,09	0,63 ± 0,21

**8. táblázat Laboratóriumi eredmények AT: AT, SERPINC1: serpin peptidase inhibitor clade**

C1, n.t.: nem történt, SD: standard deviáció (104)

## Eltérés a kezelési protokolltól

Egy esetben a beteg rossz compliance-a miatt a nem megfelelő anti-FXa szintek ellenére nem történt további dózismódosítás az antikoaguláns terápiában. A negyedik beteg esetében az antikoaguláns terápia a 23. terhességi héten indult, amikor a beteg felvételre került egy jobb oldali MVT miatt. Az ő esetében a havonkénti vizsgálatokat a nagy távolság miatt egy helyi kórházban végezték, az eredményekkel telefonos konzultáció történt.

## Anyai kimenetel

Antikoaguláns profilaxis nélkül két kismama szenvedett el VTE-t: egy non-masszív PE és egy jobb oldali MVT történt. Egy homozygota Budapest 3 AT deficiteseknek MVT-a alakult ki LMWH profilaxis ellenére. Mindegyik beteg meggyógyult. Adekvát antikoaguláns kezelés mellett anyai VTE, preeclampsia, eclampsia, placenta abruptio vagy HELLP szindróma nem fordult elő (9. táblázat).

Várandós kismama	5
Rassz	kaukázusi
Életkor fogamzáskor (évek, átlag±SD)	20-32 (25.6±4.4)
Terhesség	9
Vetélés (antikoaguláns kezelés nélkül)	3 (8., 19. és 20. terhességi héten)
Vetélés (antikoaguláns kezelés mellett)	2 (13. és 28. terhességi héten)
Szülés	4
A szülés típusa:	
indukált hüvelyi	1 (vákuum-extrakció)
primer császármetszés	3
Terhességi hét (hetek, átlag±SD)	36±3
Születési súly (gramm,átlag±SD)	2815±1028
VTE a terhesség alatt	3 (1 PE, 2 MVT)

**9. táblázat A terhességek jellemzői, anyai és magzati kimenetel** PE: pulmonális embólia; MVT: mélyvénathrombosis (104)

### Magzati kimenetel

Az II. típus HBS AT defektussal rendelkező betegek terhessége effektív antikoaguláns profilaxis nélkül egy korai és két késői vetéléssel végződött (3. táblázat). Antikoaguláns kezelés mellett hat terhességből négy egészséges újszülött jött világra, három terminusra egy pedig a 32. terhességi hétre született. A koraszüléshez az anya ragaszkodott, aki nem egyezett bele a további antikoaguláns kezelésbe. A placenta szövettani feldolgozása normális struktúrát jelzett. Két homozygota Budapest 3 II. típus HBS AT defektust hordozó terhesnél antikoaguláns terápia

ellenére két vetélés következett be, egy a 13. egy pedig a 28. terhességi héten. A korai vetélés esetében a szövettani vizsgálat normális szerkezetű choriont mutatott. Ezzel szemben a késői vetélés esetében a méhlepény hisztológiai vizsgálata microthrombusokat és placentális degenerációt jelzett. IUGR vagy halvaszületés nem fordult elő.

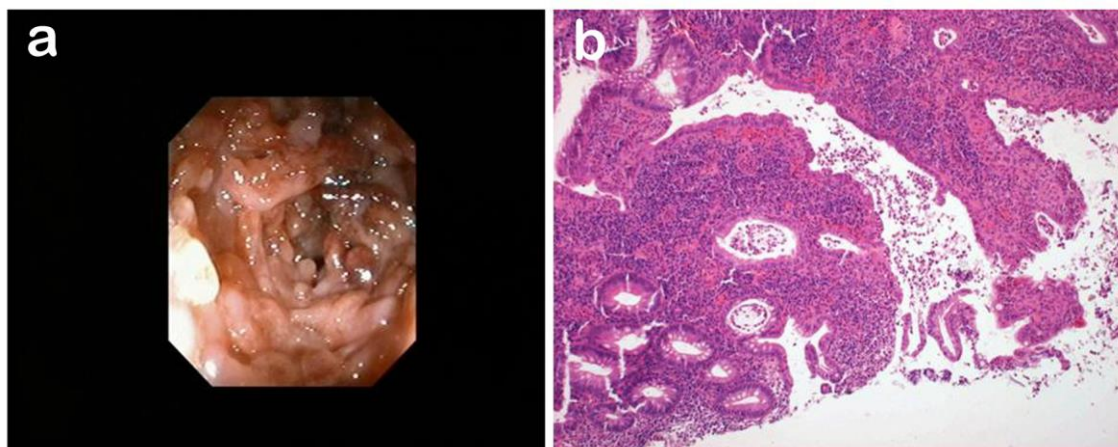
## **5.2. Az aktív IBD-hez társult akut artériás TE-s beteg thrombolitikus kezelése**

Egy 46 éves férfi - akinek anamnesisében 10 éve kezelt Crohn betegség szerepelt - került felvételre klinikánkra IBD relapszusának tünetegyüttese miatt. Vizsgálata során fogyról, alhasi fájdalomról, véres hasmenésről és ízületi fájdalmakról panaszkodott (CD aktivitási index: 345). A jelenlegi esemény előtt egy évvel súlyos aktivitási tünetek miatt nagy dózisú prednisolon kezelésben részesült. Aktuálisan azathioprin (2.5 mg/ttkg/nap) és mesalazin (3g/nap) fenntartó terápián volt, melyet az elmúlt egy évben stabil dózisban tartósan kapott. Általános tüneteinek kivül a jobb kéz hirtelen kialakult heves fájdalomáról és hidegségéről panaszkodott. Fizikális vizsgálattal a jobb kéz akut artériás elzáródása volt valószínűsíthető. Egyértelmű kiváltó tényezőt nem sikerült felderíteni. A color-Doppler vizsgálat és a sürgős angiográfia a jobb arteria brachialis és radialis akut elzáródását jelezte (4. ábra a és b).

Érsebészeti konzilium történt, azonban érsebészeti megoldást nem láttak kivitelezhetőnek. Laboratóriumi vizsgálataik közül kiemelhető a vérszegénység [haemoglobin: 85 g/L (normális: 135-165 g/L)], thrombocytosis [(thrombocytaszám: 409 G/l (normális: 150-400 G/l)] és emelkedett D-dimer szint [1.0 Feu/ul (normális: <0.5 Feu/ul) (Feu: "fibrin equivalent unit")]. Máj-és vesefunkciója normális volt. A sürgősséggel elvégzett colonoscopia a vastagbél súlyos, kiterjedt gyulladását igazolta mély fekélyekkel és a szigmabelet is érintő krónikus aktivitás kiterjedt jeleivel (5. ábra a). A szövettani vizsgálat transzmurális gyulladással infiltációt, fekélyeket jelzett (5. ábra b).



**4. ábra Angiogáfias felvételek a: a jobb arteria brachialis elzáródása; b: a jobb arteria radialis elzáródása; c és d: lokális thrombolysis követően végzett angiogáfias kontroll (8)**



**5. ábra a: a vastagbél endoscopos képe; b: a vastagbélből vett minta szövettani képe**

A súlyos endoscopos lelet, gyakori véres székletek és vérszegénység ellenére az akut artériás elzáródás következményeinek súlyosságát és a potenciális végtagvesztés veszélyét figyelembe véve intraarteriális katéter-vezérelt thrombolysis (“catheter-directed thrombolysis”, CDT) mellett döntöttünk. Az akut artériás elzáródás tüneteinek jelentkezésétől számított 24 órán belül

sor került az endovaszkuláris intervencióra és a thrombolysisre. A thrombusba vezetett katéteren keresztül 5 mg rt-PA (Actilyse injekció, Boehringer Ingelheim International) került beadásra bólusban, majd a katéteren keresztül folyamatos infúzióban 0.1 mg/ttkg/óra dózisban folytattuk az rt-Pa kezelést. A terápiát 9 órán át alkalmaztuk majd váltottunk enoxaparinra (Clexane, Sanofi, Miskolc, Magyarország) napi 2x60 mg dózisban, szubkután injekció formájában alkalmazva. A kéz fájdalmassága és hidegsége órákon belül megszűnt és a radialis pulzus tapinthatóvá vált. A kontroll angiográfia igazolta a javulást (4. ábra c, d). A beteg kezelését három hónapig LMWH-val folytattuk (enoxaparin, napi 1x60 mg, szubkután). A magas vérzési rizikó ellenére vérzéses szövődményt nem észleltünk. Embóliaforrás kutatása céljából echocardiographia történt negatív eredménnyel. Thrombophilia szűrés negatívnak bizonyult [AT: 120% (normális: 80-120%), PC: 132%, (normális: 70-130%), PS: 93% (normális: 60-140%), APC rezisztencia 2.51 (normális: >2), FV Leiden: vad típus, FII G20210A: vad típus, FVIII: 188% (normális: 60-150%)]. LA negatívnak bizonyult, APAk nem voltak kimutathatók, a homocystein szint normális volt. A CD relapszusát anti-tumor nekrosis faktor-alfa ("anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ ", TNF- $\alpha$ ) antitest alkalmazásával kezeltük (infiximab). Három hónap LMWH profilaxis után a biológiai kezelést követően egy évvel a beteg CD-e remisszióba került, a jobb kéz keringése teljesen rendeződött.

### **5.3. Az AHA-s beteg kezelése**

2003. februárban egy 75 éves férfibeteg került felvételre klinikánkra nagy kiterjedésű subcutan haematomák miatt. Korábbi anamnesisében örökletes vérzékenységre utaló adat nem szerepelt. Laboratóriumi vizsgálatai során megnyúlt APTI-t (>100 sec) észleltünk, melyet normális plazma hozzáadásával nem lehetett korrigálni. A PI, illetve a TI normális tartományban volt. A FVIII:C aktivitás 1% alattinak bizonyult, míg az egyéb véralvadási faktorok szintje normális volt. Az eltérések alapján AHA-t diagnosztizáltunk, a háttérben egyéb megbetegedést igazolni nem sikerült. Az antitest-titer igen magas volt (180-350 BE). 2003

február és 2005 júliusa között több alkalommal kezeltük kiterjedt spontán bőrvérzések, intramuscularis haematomák, extenzív retroperitoneális haematomák, könyök-, váll- és térdizületi vérzések miatt (6. ábra).

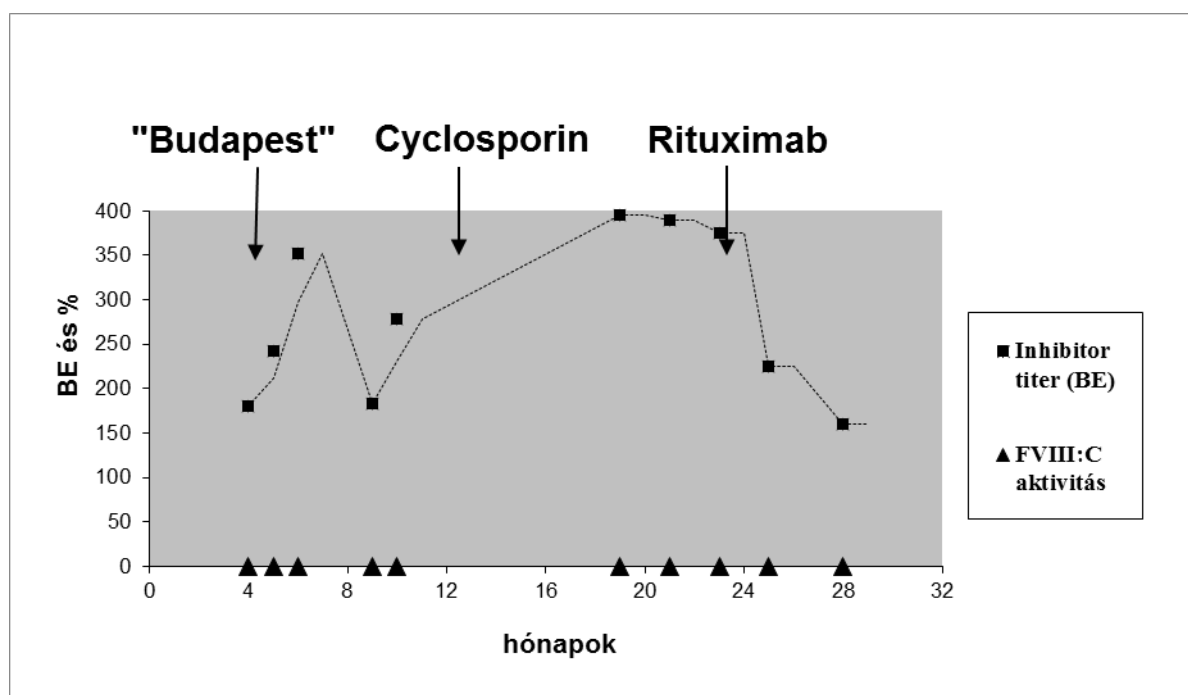
Az akut vérzéseket sikerrel kezeltük NovoSeven (Novo Nordisk, Dánia) 110 ug/kg 12 óránként vagy FEIBA (Baxter, Ausztria) 75 NE/ttkg 12 óránkénti intravénás alkalmazásával. Az alkalmazott inhibitor-eradikációs terápia: a Budapest protokoll alkalmazása során 2003 áprilisában cyclophosphamid 200 mg/nap (1-12. napokon), methylprednisolon 100 mg/nap



**6. ábra Vállövi haematoma (AHA-s beteg)**

(1-7. napokon, 7-21. napok között a dózist folyamatosan csökkentve), valamint intravénás FVIII/vWF koncentrátum Fahndi (Grifols) 30 NE/ttkg/nap (1-7. napokon), ezután 20 NE/ttkg/nap (8-14. napokon), majd 15 NE/ttkg/nap (15-21. napokon) beadására került sor (205). Miután a beteg nem reagált a fenti kezelésre, 2003 szeptemberében cyclosporin (Sandimmune Neoral, Novartis) adását kezdtük 3x100 mg/nap dózisban (214,215), azonban gastrointestinális panaszok, intolerancia miatt a kezelést fel kellett függesztenünk. 2005. januárban anti-CD20

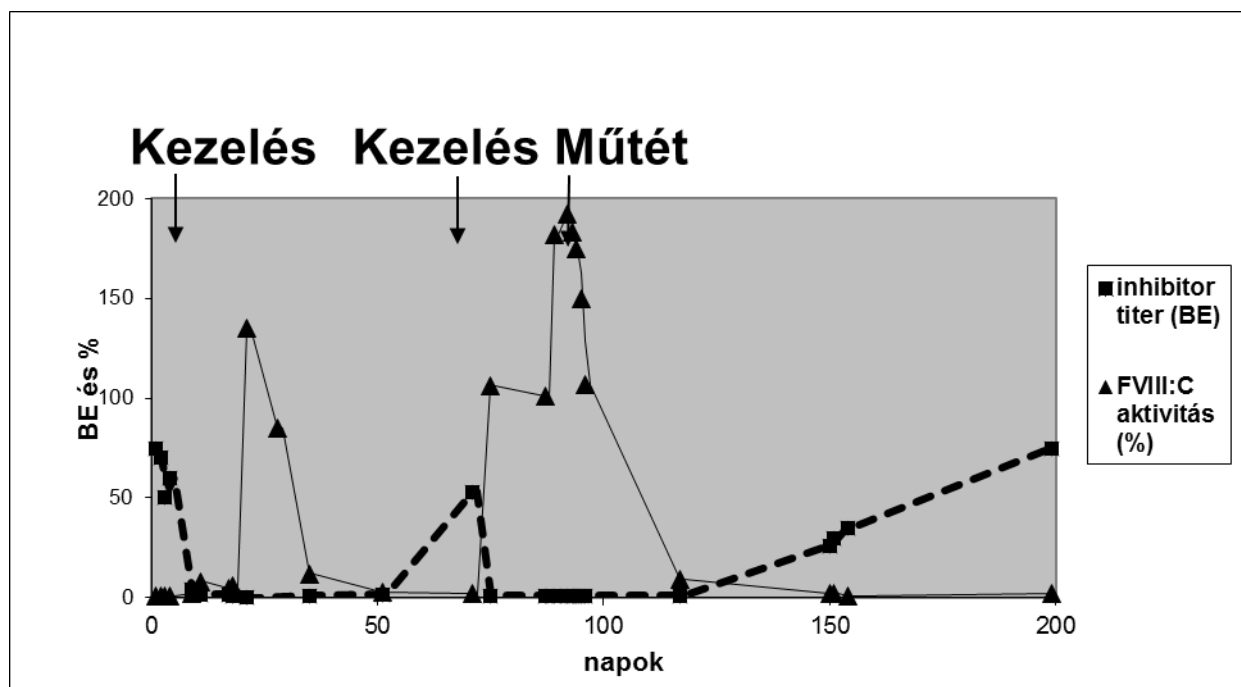
monoklonális antitest, rituximab (MabThera, Roche) kezelést indítottunk heti 600 mg dózisban, a kezelést négy hétig folytattuk (216,217), eredménytelenül. A gátlótest eradikációját célzó kezelések nem bizonyultak megfelelően hatásosnak, az inhibitor titer továbbra is magas maradt. A három különböző eradikációs kezelés során mért laboratóriumi eredményeket összegzi a 7. ábra.



**7. ábra A FVIII inhibitor és a FVIII:C aktivitásának változása a három különböző eradikációs kezelés hatására (204)**

2005. augusztusban egy új típusú, módosított gátlótest-eradikációs “mentő” kezelést kezdtünk. Az általunk használt terápia alapját a VAD protokoll (vincristin, adriamycin, dexamethason) képezte, mely széles körben elfogadott myeloma multiplexben szenvedő betegek kezelésére. Az inhibitor eradikálására a VAD protokollt kiegészítettük vWF-t nagy koncentrációban tartalmazó FVIII infúzióval, az adriamycint toxicitása miatt kihagytuk. A következő protokollt használtuk: vincristin 0.5 mg i.v. az 1-4. napokon, dexamethason 40 mg i.v. az 1-4, 9-12, 17-20. napokon, Haemate-P (Aventis Behring) FVIII/vWF koncentrátum 20 NE/ttkg i.v. az 1-4, 9-12, 17-20.

napokon. A protokoll hatására az inhibitor titer gyorsan csökkenni kezdett, a 21. napra a gátlótest eltűnt. Ennek megfelelően a FVIII:C aktivitás és az APTI is normalizálódott. Két hónappal később az inhibitor újra megjelent (53 BE), a kezelést megismételve a korábbiakhoz hasonló eredményeket kaptunk, a gátlótest ismét mérhetetlenné vált (APTI:35 sec, FVIII:C>100%, FVIII inhibitor titer<1 BE). Ilyen körülmények között a beteg fájdalmas, korábban sok panaszt okozó inguinalis sérvét faktorpótlás, illetve vérzéses szövődmény nélkül megoperálták. Két hónappal később az inhibitor titer újra emelkedni kezdett (55 BE) (8.ábra).



**8.ábra A FVIII inhibitor és a FVIII:C aktivitásának változása a protokoll alkalmazása során (25)**

## 6. MEGBESZÉLÉS

### 6.1. Az AT deficit terhesek retrospektív vizsgálata

Az AT deficit terhesekkel végzett vizsgálatunkban nagy gyakorisággal észleltünk anyai VTE-t, különösen a homozygota II. típus HBS defektust hordozók esetén. Adataink egybehangzanak azokkal a közleményekkel, melyek az AT deficit és terhesség és a VTE magas kockázatának társulásáról számolnak be (104,154,159,212). Eredményeink arra utalnak, hogy az AT deficit típusa fontos szerepet játszik a magas rizikójú fenotípus kialakításában (104), erről számolnak be a homozygota II. típus HBS defektust hordozókról megjelent esetbemutatók is (63,84–86,98–103). Ezen eredmények alátámaszthatják az anyai TE megelőzése céljából alkalmazott thrombo-profilaxis szükségességét AT deficit és terhesség társulása esetén (1,104,174,176,211).

Ellentétben azokkal a közleményekkel, melyek szerint a thrombophilia a terhességi komplikációk magasabb kockázatával társul (154,218–220), a módszeres áttekintő közlemények az összefüggést ellentmondásosnak találták (18,19) vagy nem találtak kapcsolatot az AT deficit és a kedvezőtlen terhességi kimenetel között (17,20). Habár az AT deficit genetikai háttere heterogén, mely eltérő fenotípusokat alakít ki, az esettanulmányokban a terhességi kimenetel és az anyai VTE rizikójának szempontjából nem tettek különbséget az AT deficit típusai és a különböző aktivitási szintek között. Egy tanulmányban nem találtak összefüggést az AT aktivitás és a terhességek kimenetele között, azonban a legalacsonyabb aktivitás 30% volt (209). Jelen vizsgálatunkban a homozygota II. típus HBS defektust hordozó és a legalacsonyabb aktivitással rendelkező terheseknél fordult elő a legnagyobb számban vetélés (104). Adataink az esettanulmányok eredményeivel összhangban állnak (63,99,100,102) és támogatják azt a megfigyelést, hogy az AT deficit fokozza a placenta-mediált terhességi komplikációk kockázatát (104,154,221). Az AT deficit, mint “high-risk” thrombophilia által indukált placentáris vaszkuláris szövődményeket az adekvátan alkalmazott antikoaguláns terápia megelőzheti vagy

csökkentheti (99,154,160,167,179,209,221,222). Az AT deficit és a késői terhességi szövődmények társulására vonatkozó adatok ellentmondásosak (17,20). Néhány szerző késői terhességi komplikációkat elszenvedett betegek között az AT deficit magasabb prevalenciájáról számolt be (154), vizsgálataink eredményei ezt nem erősítik meg (104).

Annak ellenére, hogy az AT deficit "high-risk" thrombophilia, az anyai VTE előzmény nélküli AT deficites terhesek esetén a kezelési irányelvek csak antepartum és postpartum LMWH profilaxist (1,176,208), vagy csak antepartum fokozott figyelmet és postpartum LMWH profilaxist javasolnak (174). Ezen ajánlások az AT deficites nőket személyes és családi VTE anamnesis alapján magas vagy közepesen emelkedett VTE rizikócsoporthoz osztják és nem tesznek különbséget az AT deficit bizonyos típusai között és nem veszik figyelembe az AT aktivitás-csökkenés súlyosságát sem (174,208). Ezzel szemben számos közlemény számol be a homozygota II. típus HBS defektust hordozó és a súlyosan csökkent AT aktivitással rendelkező betegek körében észlelt nagyobb anyai VTE és magzati komplikációk gyakoriságáról (63,99,100,102). Vizsgálatunk eredményei arra utalnak, hogy összefüggés van az AT deficit típusa és súlyossága, valamint anyai és magzati komplikációk előfordulási gyakorisága között (104). Adataink alátámasztják az AT II. típus HBS defektus elkülönítésének klinikai fontosságát az egyéb AT típusoktól, valamint hangsúlyozzák a homozygota és a heterozygota defektus megkülönböztetésének jelentőségét (104). Mivel nem tekinthető rutin eljárásnak, ezért az AT gén molekuláris genetikai vizsgálata számos helyen nem elérhető. Ebben az esetben segítséget jelent a progresszív anti-FXa és heparin kofaktor anti-FXa együttes meghatározása, mely lehetővé teszi a II. típus HBS azonosítását és képes különbséget tenni a heterozygota és a homozygota állapot között (87).

Habár az aktuális érvényben lévő irányelvek nem ajánlják az ATC használatát még olyan nagy kockázatú terhesek esetén sem, akik terápiás antikoagulálást igényelnek (174–176,208), számos esettanulmány és megfigyeléses vizsgálat kedvezőbb terhességi kimenetelt írt le LMWH és ATC együttes használatával (154,160,167,209,212,213,221–224). Eredményeink a fenti

hivatkozásokkal összhangban támogatják a nagy rizikójú betegek terápiás antikoagulálásának szükségességét (104).

Vizsgálatunknak számos erőssége van. Tudomásunk szerint homozygota II. típus HBS AT defektussal rendelkező kismamák esetén eddig összesen kettő sikeres terhességet közöltek a nemzetközi irodalomban (100,102). Ez az első vizsgálat, ahol három homozygota II. típus HBS AT defektussal rendelkező terhes kezeléséről számoltunk be (104). Antikoaguláns protokollunk alkalmazása mellett esetükben két egészséges újszülött jött világra (104). Vizsgálatunk újdonsága, hogy egy olyan személyre szabott rizikó-adaptált antikoaguláns protokollt használtunk, mely klinikai kockázatbecslésen alapszik és figyelembe veszi az AT deficit és a mutáció típusát is (104). A vizsgálatunk értékét korlátozza, hogy eredményeink egy centrum és relative kis számú beteg adatain alapulnak, a kis esetszám azonban az AT deficit ritkaságának következménye (104).

Következtetésként elmondhatjuk, hogy mivel a TE-s kockázat az AT deficit eltérő típusai között különböző, ezért a beteg pontos rizikófelméréséhez a családi és személyes VTE előzményen túlmenően az AT deficit típusát, lehetőség szerint az AT gén mutációját is figyelembe kell venni (104). Vizsgálatunkban az AT deficit nagy anyai VTE kockázattal és gyakori terhességi komplikációkkal társult, mely támogatja a rizikó-adaptált személyre szabott antikoaguláns terápia szükségességét (104).

## **6.2. Az aktív IBD-hez társult akut artériás TE-s beteg thrombolytikus kezelése**

Vizsgálatunkban egy 46 éves CD-ben szenvedő férfi IBD-jének akut relapszusában kialakult jobb felső végtagot érintő akut artériás elzáródásának thrombolytikus kezelésének eredményeiről számoltunk be. A háttérben esetleges kiváltó tényezőt azonosítani nem sikerült. A thrombophilia szűrés szintén negatívnak bizonyult, embóliaforrást sem tudtunk kimutatni. Az IBD-ben jelen lévő hyperkoagulabilitás háttérében a megváltozott thrombocyta/endothel funkció és interakció, a koagulációs faktorok emelkedett szintje és a fibrinolízis csökkent aktivitása áll (8). Az IBD-s betegek körében a TE előfordulásának gyakorisága 3.6-szer magasabb a normális

populációhoz viszonyítva, az IBD-s betegek morbiditásának és mortalitásnak szignifikáns tényezője (183). A TE főleg a vénás rendszert (182,183), ritkán az artériás keringést érinti, gyakran műtétet követően jelentkezik (193). A gyakoribb MVT és PE mellett szokatlan lokalizációjú thrombosisok is előfordulnak (cerebrális, retinális, hepaticus és mesenterialis) (186,194). A TE kezelése során a vérzési kockázat felmérése alapvető, a betegek többsége azonban jól tolerálja a terápiás dózisu antikoaguláns kezelést. A nemzetközi irányelvek az aktív IBD-ben szenvedő betegek esetén thrombosis-profilaxis alkalmazását ajánlják (225). A thrombolytikus kezelés alkalmazása csak masszív, életet veszélyeztető esetekben indokolt. Eddig összesen 17 esetet közöltek az irodalomban IBD-ben szenvedő betegek lokális intraarterialis thrombolytikus kezelésével kapcsolatban (226,227). Eddig az irodalomban nem közöltek esetet IBD-s betegben felső végtagi akut artériás elzáródás miatt végzett lokális thrombolytikus kezeléssel (8). Eredményünket a nemzetközi adatokkal összevetve elmondhatjuk, hogy közepes-súlyos aktív CD-et a szisztémás TE rizikófaktorának kell tekinteni (8,228). A artériás TE az IBD ritka, de súlyos szövődménye. Eredményeink arra utalnak, hogy a végtagvesztéssel fenyegető vagy az életet veszélyeztető akut artériás elzáródás esetén az aktív IBD-ben észlelt magasabb vérzési kockázat ellenére az intraarterialis CDT hatékony és biztonságos eljárás (8).

### **6.3. Az AHA-s beteg kezelése**

Nagy titerű AHA-ban az inhibitor eradikációja sok esetben igen komplikált (25). A betegséggel kapcsolatban bőséges irodalom áll rendelkezésre, azonban kevés a jó minőségű, ellenőrzött adat. Számos esetleírás létezik, melyek során nem-hemophiliás gátlótestes betegek esetén a FVIII inhibitor eliminációjára különböző típusú kezeléseket mutattak be: immunszuppresszió steroiddal, cyclophosphamid vagy cyclosporin, rituximab és immunoabszorpció (200,203,205,214–216,229–233). A mi esetünkben az alkalmazott kezelések hatástalanok voltak, másokkal ellentétben (198,205,214–216,229–232,234) a rituximab is ineffektív volt. Lian és mtsai kiváló eredménnyel kezeltek AHA-s betegeket FVIII-infúzió,

illetve CVP (cyclophosphamid, vincristin, prednisolon) kombinált alkalmazásával (232). Egy beteg kivételével, akinél nagy gátlótesttiterrel észlelték (44-139 BE), minden esetben sikerült az inhibitorot eradikálni (232). A mi protokollunkban az immunszuppressziót (vincristin és dexamethason) kiegészítettük FVIII/vWF koncentráttal (Haemate-P). A FVIII koncentráttal alkalmazásának elméleti háttere a lymphocyták proliferáció stimulációja és akcelerációja. VWF tartalmazó FVIII koncentrátumok alkalmazásával nagyobb sikerrel érhető el immuntolerancia, mint a tisztított FVIII koncentrátumokkal (215,235). A nagy dózisú dexamethason a plasmasejtek apoptózisát okozza és hatékonyabbnak tűnik, mint a methylprednisolon (236,237), továbbá a vincristin, mint erélyes immunszuppresszív szer additív szerepe feltételezhető. Az irodalomban általunk elsőként bemutatott és alkalmazott új protokoll két alkalommal sikerrel eradikálta az inhibitoros betegünk esetében (25). A protokoll csak átmeneti inhibitor-eradikációra volt képes (1-2 hónap), azonban sor kerülhetett a sérvműtetre, mely faktorpótlás nélkül sikerrel megtörtént, vérzéses szövődmény nem volt. A kezelés egyszerű volt, relatíve rövid (négy nap háromszor ismételve) és olcsó. Érdemi mellékhatást nem észleltünk.

Következtetésként elmondhatjuk, hogy a protokollunk alkalmazása mentő kezelésként megfontolható nagy inhibitor-titerrel rendelkező, terápia-rezisztens AHA-s betegek gátlótestjének eradikációjára. Megfigyeléseink egy eseten alapulnak, ezért több betegen való alkalmazás lenne szükség ahhoz, hogy tisztázzuk az egyes komponensek szerepét és biztosabb adatokat nyerjünk a kezelés hatékonyságát illetően.

## 7. ÖSSZEFOGLALÁS

A klinikai gyakorlatban nagy kihívást jelentő veleszületett AT (AT) deficit és terhesség társulását, a gyulladással járó bélbetegséghez (IBD) társuló artériás thromboemboliát (TE) és a szerzett haemophiliát (AHA) vizsgáltuk. Ezen ritka, súlyos haemostasis zavarok kezelésével kapcsolatosan nem állnak rendelkezésre egyértelmű bizonyítékokon alapuló nemzetközi ajánlások.

Öt AT deficitese terhes kilenc terhességét vizsgáltuk retrospektív módon, melynek során elsőként számoltunk be egy olyan antikoaguláns protokollról, aminek kialakításakor az egyéni TE-s kockázaton túlmenően figyelembe vettük az AT deficit szubtypusát, genotypusát és a fenotypust is. Az irodalomban elsőként számoltunk be három homozygota Budapest 3 II. típus HBS AT defektust hordozó kismama két sikeres terhességéről, mely a személyre szabott antikoaguláns protokoll mellett következett be. Eredményeink alapján AT deficitben, különösen a homozygota Budapest 3 II. típus HBS esetén az anyai vénás TE és a terhességi komplikáció kockázata magas, mely alátámasztja a rizikóadaptált antikoaguláns kezelés szükségességét.

Az irodalomban elsőként mutattunk be IBD-s betegben kialakult akut artériás elzáródás miatt végzett sikeres felső végtagi intraarteriális katéter-vezérelt thrombolysist (CDT). Eredményünk alapján elmondható, hogy a magasabb vérzési kockázat ellenére a CDT – végtagmentés esetén – megfontolandó kezelési eljárás lehet ezen betegcsoportban.

Bemutattuk egy AHA-s beteg kezelésének nehézségeit, valamint az irodalomban elsőként ismertettünk egy új eradikációs protokollt, mely átmenetileg sikerrel szüntette meg a FVIII inhibitor.

Eredményeinkkel szeretnénk felhívni a figyelmet a ritka súlyos haemostasis zavarok diagnosztikájának és kezelésének nehézségeire. Eredményeink a jövőben segítséget nyújthatnak a ritka thrombophiliák heterogén fenotypusai klinikai jelentőségének megismerésében, a rizikó-adaptált személyre szabott antikoaguláns kezelés kialakításában és a ritka szerzett véralvadási zavarok jobb megismerésében.

## SUMMARY

We studied three highly challenging clinical problems of haemostasis: the AT (AT) deficiency associated with pregnancy, the inflammatory bowel disease (IBD) related arterial thromboembolism (TE) and the acquired haemophilia A (AHA). There are no strong evidences and consistent guidelines about the treatment of these rare and severe disorders.

We retrospectively evaluated nine pregnancies of five AT deficient women. On the basis of personal risk-assessment and the subtype, genotype and phenotype of the AT defect, we developed a new recommendation for the anticoagulant management of this high risk population. This is the first study to report on the management of three expectant mothers with homozygous Budapest 3 type II HBS AT mutations who had two successful deliveries treated with our individualized anticoagulant protocol. We found that AT deficiency – especially in cases of homozygous type II HBS mutations - is associated with a high risk of maternal venous TE and frequent pregnancy complications, which support the need for risk-adopted anticoagulant therapy.

This is the first case in literature to report on a successful local intraarterial catheter-directed thrombolysis (CDT) in a patient with IBD and an acute upper limb arterial occlusion. Based on our findings we concluded that in active IBD – despite the increased risk of bleeding – in case of life-threatening TE, CDT could be an effective and safe intervention.

We also demonstrated the challenge of the treatment of an AHA patient with high inhibitor titer. We presented a new eradication protocol which was temporarily successful in the eradication of the inhibitor to FVIII.

With our results we would like to call the attention on the challenge of the diagnostics and the treatment of these severe haemostatic disorders. Our findings will help to understand the clinical significance of the heterogenous phenotype in severe thrombophilias and contribute to the development of the individualized risk-adopted anticoagulant treatment and to the better understanding and management of the rare acquired disorders of the haemostasis.

## 8. IRODALOM

1. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2001 Sep;114(3):512–28.
2. Mannucci PM, Franchini M. The real value of thrombophilia markers in identifying patients at high risk of venous thromboembolism. *Expert Rev Hematol.* 2014 Dec;7(6):757–65.
3. Abildgaard U. Antithrombin--early prophecies and present challenges. *Thromb Haemost.* 2007 Jul;98(1):97–104.
4. Ilonczai P., Jámbor L., Bereczky Zs., Oláh Zs. BZ. Antitrombin- és protein-S-deficiencia, FII-G20210A heterozigóta mutáció - egy fiatal nőbeteg súlyos mélyvéna-thrombosisa. *Hematológia - Transzfuziológia.* 2006;39:p. 5–9.
5. de Groot PG, Lutters B, Derksen RHW, Lisman T, Meijers JCM, Rosendaal FR. Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005 Sep;3(9):1993–7.
6. Naess IA, Christiansen SC, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstroem J. A prospective study of anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thrombosis in a general population (the HUNT study). *J Thromb Haemost.* 2006 Jan;4(1):44–9.
7. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295–306.
8. Ilonczai P, Tóth J, Tóth L, Altörjay I, Boda Z, Palatka K. Catheter-directed thrombolysis in inflammatory bowel diseases: report of a case. *World J Gastroenterol.* 2012 Sep 14;18(34):4791–3.
9. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet.* 2001 Oct;109(4):369–84.
10. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999 Feb;81(2):165–76.
11. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost.* 1999 Feb;81(2):198–202.
12. Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V, Palareti G, et al. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin,

- protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Apr;19(4):1026–33.
13. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret-Guillaume C, Lecompte T, Thibaut G. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus.* 1998 Jan;7(1):15–22.
  14. Luxembourg B, Pavlova A, Geisen C, Spannagl M, Bergmann F, Krause M, et al. Impact of the type of SERPINC1 mutation and subtype of antithrombin deficiency on the thrombotic phenotype in hereditary antithrombin deficiency. *Thromb Haemost.* 2014 Feb;111(2):249–57.
  15. Coppola A, Tufano A, Cerbone AM, Di Minno G. Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2009 Oct;35(7):683–94.
  16. Baglin T. Inherited and acquired risk factors for venous thromboembolism. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012 May;33(2):127–37.
  17. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006 Jan;132(2):171–96.
  18. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb Res.* 2009 Jan;123 Suppl:S16–21.
  19. Vormittag R, Pabinger I. Thrombophilia and pregnancy complications. *Hamostaseologie.* 2006 Jan;26(1):59–62.
  20. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Feb 10;101(1):6–14.
  21. Hansen AT, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Pedersen L, Rothman K, Hvas A, et al. Preconception venous thromboembolism and placenta-mediated pregnancy complications. *J Thromb Haemost.* 2015 Jul 14;
  22. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briët E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet.* 1996 Oct 5;348(9032):913–6.
  23. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med.* 2010 Feb;38(2 Suppl):S3–9.
  24. Lavigne-Lissalde G, Schved J-F, Granier C, Villard S. Anti-factor VIII antibodies: a 2005

- update. *Thromb Haemost.* 2005 Oct;94(4):760–9.
25. Ilonczai P, Schlammadinger A, Oláh Z, Rázsó K, Bereczky Z, Boda Z. Temporarily successful eradication therapy in acquired haemophilia with high inhibitor titer: a case report with a new protocol. *Thromb Haemost.* 2008 Jul;100(1):149–50.
  26. Arokszállási Á, Ilonczai P, Rázsó K, Oláh Z, Bereczky Z, Boda Z, et al. Acquired haemophilia: an often overlooked cause of bleeding - experience from a Hungarian tertiary care centre. *Blood Coagul fibrinolysis.* 2012;23(7):584–9.
  27. Beck EA. The chemistry of blood coagulation: a summary by Paul Morawitz (1905). *Thromb Haemost.* 1977 Jun 30;37(3):376–9.
  28. Gasser HS. The significance of prothrombin and of free and combined thrombin in blood-serum. *Am J Physiol -- Leg Content.* 1917 Feb 1;42(3):378–94.
  29. Brinkhous KM, Smith HP, Warner ED, Seegers WH. Heparin and blood clotting. *Science.* 1939 Dec 8;90(2345):539.
  30. Fell C, Ivanovic N, Johnson SA, Seegers WH. Differentiation of plasma antithrombin activities. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1954 Feb;85(2):199–202.
  31. Mosesson MW. Update on antithrombin I (fibrin). *Thromb Haemost.* 2007 Jul;98(1):105–8.
  32. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965 Jun 15;13:516–30.
  33. Muszbek L, Bereczky Z, Kovács B, Komáromi I. Antithrombin deficiency and its laboratory diagnosis. *Clin Chem Lab Med.* 2010 Dec;48 Suppl 1:S67–78.
  34. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol.* 1994 May;87(1):106–12.
  35. Wells PS, Blajchman MA, Henderson P, Wells MJ, Demers C, Bourque R, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in healthy blood donors: a cross-sectional study. *Am J Hematol.* 1994 Apr;45(4):321–4.
  36. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia.* 2008 Nov;14(6):1229–39.
  37. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical

- characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost.* 1997 Mar;77(3):444–51.
38. Heijboer H, Brandjes DP, Büller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1990 Nov 29;323(22):1512–6.
  39. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, VAN DER Meer FJM, Pabinger I, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost.* 2005 Mar;3(3):459–64.
  40. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost.* 1999 Aug;82(2):610–9.
  41. Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Matsuo H, Miyata T. Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. *J Thromb Haemost.* 2004 Mar;2(3):528–30.
  42. Lijfering WM, Brouwer J-LP, Veeger NJGM, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood.* 2009 May 21;113(21):5314–22.
  43. Brouwer J-LP, Veeger NJGM, Kluin-Nelemans HC, van der Meer J. The pathogenesis of venous thromboembolism: evidence for multiple interrelated causes. *Ann Intern Med.* 2006 Dec 5;145(11):807–15.
  44. Di Minno MND, Ambrosino P, Ageno W, Rosendaal F, Di Minno G, Dentali F. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res.* 2015 May;135(5):923–32.
  45. Rossi E, Za T, Ciminello A, Leone G, De Stefano V. The risk of symptomatic pulmonary embolism due to proximal deep venous thrombosis differs in patients with different types of inherited thrombophilia. *Thromb Haemost.* 2008 Jun;99(6):1030–4.
  46. Brouwer J-LP, Lijfering WM, Ten Kate MK, Kluin-Nelemans HC, Veeger NJGM, van der Meer J. High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *Thromb Haemost.* 2009 Jan;101(1):93–9.
  47. De Stefano V, Simioni P, Rossi E, Tormene D, Za T, Pagnan A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica.* 2006

May;91(5):695–8.

48. Di Minno MND, Dentali F, Lupoli R, Ageno W. Mild antithrombin deficiency and risk of recurrent venous thromboembolism: a prospective cohort study. *Circulation*. 2014 Jan 28;129(4):497–503.
49. Hernández-Espinosa D, Ordóñez A, Vicente V, Corral J. Factors with conformational effects on haemostatic serpins: implications in thrombosis. *Thromb Haemost*. 2007 Sep;98(3):557–63.
50. Huntington JA. Shape-shifting serpins--advantages of a mobile mechanism. *Trends Biochem Sci*. 2006 Aug;31(8):427–35.
51. Silverman GA, Bird PI, Carrell RW, Church FC, Coughlin PB, Gettins PG, et al. The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins. Evolution, mechanism of inhibition, novel functions, and a revised nomenclature. *J Biol Chem*. 2001 Sep 7;276(36):33293–6.
52. McCoy AJ, Pei XY, Skinner R, Abrahams J-P, Carrell RW. Structure of  $\beta$ -Antithrombin and the Effect of Glycosylation on Antithrombin's Heparin Affinity and Activity. *J Mol Biol*. 2003 Feb;326(3):823–33.
53. Swedenborg J. The mechanisms of action of alpha- and beta-isoforms of antithrombin. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998 Nov;9 Suppl 3:S7–10.
54. Craig PA, Olson ST, Shore JD. Transient kinetics of heparin-catalyzed protease inactivation by antithrombin III. Characterization of assembly, product formation, and heparin dissociation steps in the factor Xa reaction. *J Biol Chem*. 1989 Apr 5;264(10):5452–61.
55. Johnson DJD, Li W, Adams TE, Huntington JA. Antithrombin-S195A factor Xa-heparin structure reveals the allosteric mechanism of antithrombin activation. *EMBO J*. 2006 May 3;25(9):2029–37.
56. Dementiev A, Petitou M, Herbert J-M, Gettins PGW. The ternary complex of antithrombin-anhydrothrombin-heparin reveals the basis of inhibitor specificity. *Nat Struct Mol Biol*. 2004 Sep;11(9):863–7.
57. Li W, Johnson DJD, Esmon CT, Huntington JA. Structure of the antithrombin-thrombin-heparin ternary complex reveals the antithrombotic mechanism of heparin. *Nat Struct Mol Biol*. 2004 Sep;11(9):857–62.
58. Kounnas MZ, Church FC, Argraves WS, Strickland DK. Cellular internalization and degradation of antithrombin III-thrombin, heparin cofactor II-thrombin, and alpha 1-

- antitrypsin-trypsin complexes is mediated by the low density lipoprotein receptor-related protein. *J Biol Chem*. 1996 Mar 15;271(11):6523–9.
59. Rao L V, Rapaport SI, Hoang AD. Binding of factor VIIa to tissue factor permits rapid antithrombin III/heparin inhibition of factor VIIa. *Blood*. 1993 May 15;81(10):2600–7.
  60. Lawson JH, Butenas S, Ribarik N, Mann KG. Complex-dependent inhibition of factor VIIa by antithrombin III and heparin. *J Biol Chem*. 1993 Jan 15;268(2):767–70.
  61. Broze GJ, Likert K, Higuchi D. Inhibition of factor VIIa/tissue factor by antithrombin III and tissue factor pathway inhibitor. *Blood*. 1993 Sep 1;82(5):1679–81.
  62. de Agostini AI, Watkins SC, Slayter HS, Youssoufian H, Rosenberg RD. Localization of anticoagulant active heparan sulfate proteoglycans in vascular endothelium: antithrombin binding on cultured endothelial cells and perfused rat aorta. *J Cell Biol*. 1990 Sep;111(3):1293–304.
  63. Bauters A, Zawadzki C, Bura A, Théry C, Watel A, Subtil D, et al. Homozygous variant of antithrombin with lack of affinity for heparin: management of severe thrombotic complications associated with intrauterine fetal demise. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996 Oct;7(7):705–10.
  64. Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, Wiedermann CJ. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002 Dec;13(8):657–70.
  65. Sorg H, Hoffmann JO, Hoffmann JN, Vollmar B. Analysis of the influence of antithrombin on microvascular thrombosis: anti-inflammation is crucial for anticoagulation. *Intensive care Med Exp*. 2015 Dec;3(1):58.
  66. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2006 Jan;4(1):90–7.
  67. Olds RJ, Lane DA, Chowdhury V, De Stefano V, Leone G, Thein SL. Complete nucleotide sequence of the antithrombin gene: evidence for homologous recombination causing thrombophilia. *Biochemistry*. 1993 Apr 27;32(16):4216–24.
  68. Bock SC, Harris JF, Balazs I, Trent JM. Assignment of the human antithrombin III structural gene to chromosome 1q23-25. *Cytogenet Cell Genet*. 1985 Jan;39(1):67–9.
  69. Olds RJ, Lane DA, Chowdhury V, Sas G, Pabinger I, Auburger K, et al. (ATT) trinucleotide repeats in the antithrombin gene and their use in determining the origin of repeated mutations. *Hum Mutat*. 1994 Jan;4(1):31–41.

70. Antithrombin Mutation Database. Available from: <https://www1.imperial.ac.uk/departmentofmedicine/divisions/experimentalmedicine/haematology/coag/antithrombin/>
71. HGMD® home page. Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
72. Lane DA, Bayston T, Olds RJ, Fitches AC, Cooper DN, Millar DS, et al. Antithrombin mutation database: 2nd (1997) update. For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 1997 Jan;77(1):197–211.
73. Lane DA, Olds RJ, Conard J, Boisclair M, Bock SC, Hultin M, et al. Pleiotropic effects of antithrombin strand 1C substitution mutations. *J Clin Invest.* 1992 Dec;90(6):2422–33.
74. Olds RJ, Lane DA, Boisclair M, Sas G, Bock SC, Thein SL. Antithrombin Budapest 3. An antithrombin variant with reduced heparin affinity resulting from the substitution L99F. *FEBS Lett.* 1992 Apr 6;300(3):241–6.
75. Sas G, Petö I, Bánhegyi D, Blaskó G, Domján G. Heterogeneity of the “classical” antithrombin III deficiency. *Thromb Haemost.* 1980 Jun 18;43(2):133–6.
76. Sas G, Pepper DS, Cash JD. Further investigations on antithrombin III in the plasmas of patients with the abnormality of antithrombin III Budapest. *Thromb Diath Haemorrh.* 1975 Jun 30;33(3):564–72.
77. Olds RJ, Lane DA, Caso R, Panico M, Morris HR, Sas G, et al. Antithrombin III Budapest: a single amino acid substitution (429Pro to Leu) in a region highly conserved in the serpin family. *Blood.* 1992 Mar 1;79(5):1206–12.
78. Sas G, Blaskó G, Bánhegyi D, Jákó J, Pálos LA. Abnormal antithrombin III (antithrombin III “Budapest”) as a cause of a familial thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1974 Sep 30;32(1):105–15.
79. Perry DJ, Daly ME, Tait RC, Walker ID, Brown K, Beauchamp NJ, et al. Antithrombin cambridge II (Ala384Ser): clinical, functional and haplotype analysis of 18 families. *Thromb Haemost.* 1998 Feb;79(2):249–53.
80. Corral J, Hernandez-Espinosa D, Soria JM, Gonzalez-Conejero R, Ordonez A, Gonzalez-Porrás JR, et al. Antithrombin Cambridge II (A384S): an underestimated genetic risk factor for venous thrombosis. *Blood.* 2007 May 15;109(10):4258–63.
81. Finazzi G, Caccia R, Barbui T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: review of 404 cases. *Thromb Haemost.* 1987 Dec 18;58(4):1094.

82. Girolami A, Lazzaro AR, Simioni P. The relationship between defective heparin cofactor activities and thrombotic phenomena in AT III abnormalities. *Thromb Haemost.* 1988 Feb 25;59(1):121.
83. Maclean PS, Tait RC. Hereditary and acquired antithrombin deficiency: epidemiology, pathogenesis and treatment options. *Drugs.* 2007 Jan;67(10):1429–40.
84. Kristensen SR, Käehne M, Petersen NE. Hemizygous antithrombin-deficiency (Budapest III) in a newborn presenting with a thrombosis at birth. *Br J Haematol.* 2007 Aug;138(3):397–8.
85. Kuhle S, Lane DA, Jochmanns K, Male C, Quehenberger P, Lechner K, et al. Homozygous antithrombin deficiency type II (99 Leu to Phe mutation) and childhood thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2001 Oct;86(4):1007–11.
86. Sarper N, Orlando C, Demirsoy U, Gelen SA, Jochmanns K. Homozygous antithrombin deficiency in adolescents presenting with lower extremity thrombosis and renal complications: two case reports from Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014 Apr;36(3):e190–2.
87. Kovács B, Bereczky Z, Selmeczi A, Gindele R, Oláh Z, Kerényi A, et al. Progressive chromogenic anti-factor Xa assay and its use in the classification of antithrombin deficiencies. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Jun 26;
88. Tait RC, Walker ID, Islam SI, McCall F, Conkie JA, Mitchell R, et al. Influence of demographic factors on antithrombin III activity in a healthy population. *Br J Haematol.* 1993 Jul;84(3):476–80.
89. Franchini M, Veneri D, Salvagno GL, Manzato F, Lippi G. Inherited thrombophilia. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2006 Jan;43(3):249–90.
90. Kumar R, Moharir M, Yau I, Williams S. A novel mutation in the SerpinC1 gene presenting as unprovoked neonatal cerebral sinus venous thrombosis in a kindred. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Jan;60(1):133–6.
91. Ates O. The deficiencies of protein C, protein S and antithrombin III in patients with retinal vein occlusion: a Turkish sample. *Clin Lab Haematol.* 2006 Dec;28(6):391–2.
92. Harmanci O, Ersoy O, Gurgey A, Buyukasik Y, Gedikoglu G, Balkanci F, et al. The etiologic distribution of thrombophilic factors in chronic portal vein thrombosis. *J Clin Gastroenterol.* Jan;41(5):521–7.
93. Calcaterra D, Martin JT, Ferneini AM, De Natale RW. Acute mesenteric and aortic

- thrombosis associated with antithrombin deficiency: a rare occurrence. *Ann Vasc Surg*. 2010 Apr;24(3):415.e5–7.
94. Shibahara K, Tatsuta K, Orita H, Yonemura T, Kohno H. Superior mesenteric and portal vein thrombosis caused by congenital antithrombin III deficiency: report of a case. *Surg Today*. 2007 Jan;37(4):308–10.
  95. Santangeli P, Sestito A. Acute left atrial thrombosis during anticoagulant therapy in a patient with antithrombin deficiency. *Acta Cardiol*. 2008 Oct;63(5):635–7.
  96. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood*. 1998 Oct 1;92(7):2353–8.
  97. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med*. 2003 Jan 21;138(2):128–34.
  98. Olivieri M, Bidlingmaier C, Schetzeck S, Borggräfe I, Geisen C, Kurnik K. Arterial thrombosis in homozygous antithrombin deficiency. *Hamostaseologie*. 2012 Jan;32 Suppl 1:S79–82.
  99. Kovac M, Mitic G, Miljic P, Mikovic Z, Mandic V, Djordjevic V, et al. Poor pregnancy outcome in women with homozygous type-II HBS antithrombin deficiency. *Thromb Res*. 2014 Jun;133(6):1158–60.
  100. Pascual C, Muñoz C, Huerta AR, Rus GP, Ortega V, Corral J, et al. A new case of successful outcome of pregnancy in a carrier of homozygous type II (L99F) antithrombin deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014 Jan;25(1):74–6.
  101. Durant C, Ternisien C, Connault J, Saint-Jean M, Planchon B. [Antithrombin homozygous type II HBS deficiency (99Leu-Phe) associated with recurrent arterial thrombosis]. *Rev Med Interne*. 2011 Mar;32(3):e29–31.
  102. Alguel G, Jochmans K, Simanek R, Ay C, Quehenberger P, Langer M, et al. Successful outcome in a pregnant woman with homozygous antithrombin deficiency. *Thromb Haemost*. 2007 Dec;98(6):1377–8.
  103. Guerhazi S, Elloumi-Zghal H, Ben Hassine L, Romani S, Khalfallah N, Abdelhak S, et al. [Homozygous antithrombin type HBS deficiency; a family study]. *Pathol Biol (Paris)*. 2007 Jun;55(5):256–61.
  104. Ilonczai P, Oláh Z, Selmeczi A, Kerényi A, Bereczky Z, Póka R, et al. Management and outcome of pregnancies in women with antithrombin deficiency. *Blood Coagul*

Fibrinolysis. 2015 Oct;26(7):798–804.

105. Tu C-M, Hsueg C-H, Chu K-M, Cheng S-M, Tsao T-P. Simultaneous thromboses of double coronary arteries in a young male with antithrombin III deficiency. *Am J Emerg Med.* 2009 Nov;27(9):1169.
106. Peovska I, Maksimovic J, Kalpak O, Pejkov H, Bosevski M. Recurrent myocardial infarction in a young football player with antithrombin III deficiency. *Cardiol J.* 2008 Jan;15(5):463–6.
107. Roldán V, Ordoñez A, Marín F, Zorio E, Soria JM, Miñano A, et al. Antithrombin Cambridge II (A384S) supports a role for antithrombin deficiency in arterial thrombosis. *Thromb Haemost.* 2009 Mar;101(3):483–6.
108. Mahmoodi BK, Brouwer J-LP, Veeger NJGM, van der Meer J. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age: results from a large family cohort study. *Circulation.* 2008 Oct 14;118(16):1659–67.
109. Kottke-Marchant K, Duncan A. Antithrombin deficiency: issues in laboratory diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2002 Nov;126(11):1326–36.
110. Mosvold J, Abildgaard U, Jenssen H, Andersen R. Low antithrombin III in acute hepatic failure at term. *Scand J Haematol.* 1982 Jul;29(1):48–50.
111. Abildgaard U, Lie M, Odegård OR. Antithrombin (heparin cofactor) assay with “new” chromogenic substrates (S-2238 and Chromozym TH). *Thromb Res.* 1977 Oct;11(4):549–53.
112. Odegård OR, Lie M, Abildgaard U. Antifactor Xa activity measured with amidolytic methods. *Haemostasis.* 1976 Jan;5(5):265–75.
113. Kovacs B, Bereczky Z, Olah Z, Gindele R, Kerényi A, Selmeczi A, et al. The Superiority of Anti-FXa Assay Over Anti-FIIa Assay in Detecting Heparin-Binding Site Antithrombin Deficiency. *Am J Clin Pathol.* 2013 Oct 11;140(5):675–9.
114. Parvez Z, Fareed J, Messmore HL, Moncada R. Laser nephelometric quantitation of antithrombin-III (AT-III) development of a new assay. *Thromb Res.* Jan;24(5-6):367–77.
115. Uchikova EH, Ledjev II. Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Apr 1;119(2):185–8.
116. Togli MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med.* 1996 Jul 11;335(2):108–14.

117. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997 Oct;78(4):1183–8.
118. Pabinger I, Grafenhofer H. Pregnancy-associated thrombosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2003 Aug 14;115(13-14):482–4.
119. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004 Jan;114(5-6):409–14.
120. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003 Jun;16(2):153–68.
121. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S, Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997 May;73(1):31–6.
122. Higgins JR, Walshe JJ, Darling MR, Norris L, Bonnar J. Hemostasis in the uteroplacental and peripheral circulations in normotensive and pre-eclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Aug;179(2):520–6.
123. Bellart J, Gilibert R, Fontcuberta J, Carreras E, Miralles RM, Cabero L. Coagulation and fibrinolytic parameters in normal pregnancy and in pregnancy complicated by intrauterine growth retardation. *Am J Perinatol.* 1998 Feb;15(2):81–5.
124. Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 1984 Oct 31;52(2):176–82.
125. Beller FK, Ebert C. The coagulation and fibrinolytic enzyme system in pregnancy and in the puerperium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1982 May;13(3):177–97.
126. Gonzalez R, Alberca I, Vicente V. Protein C levels in late pregnancy, postpartum and in women on oral contraceptives. *Thromb Res.* 1985 Sep 1;39(5):637–40.
127. Faught W, Garner P, Jones G, Ivey B. Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Jan;172(1 Pt 1):147–50.
128. Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood.* 1986 Oct;68(4):881–5.
129. Bokarewa MI, Bremme K, Falk G, Sten-Linder M, Egberg N, Blombäck M. Studies on phospholipid antibodies, APC-resistance and associated mutation in the coagulation factor V gene. *Thromb Res.* 1995 May 1;78(3):193–200.

130. Haim N, Lanir N, Hoffman R, Haim A, Tsalik M, Brenner B. Acquired activated protein C resistance is common in cancer patients and is associated with venous thromboembolism. *Am J Med.* 2001 Feb 1;110(2):91–6.
131. Cumming AM, Tait RC, Fildes S, Yoong A, Keeney S, Hay CR. Development of resistance to activated protein C during pregnancy. *Br J Haematol.* 1995 Jul;90(3):725–7.
132. Clark P, Sattar N, Walker ID, Greer IA. The Glasgow Outcome, APCR and Lipid (GOAL) Pregnancy Study: significance of pregnancy associated activated protein C resistance. *Thromb Haemost.* 2001 Jan;85(1):30–5.
133. Walker MC, Garner PR, Keely EJ, Rock GA, Reis MD. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Jul;177(1):162–9.
134. Bokarewa MI, Wramsby M, Bremme K. Reactivity against phospholipids during pregnancy. *Hum Reprod.* 1998 Sep;13(9):2633–5.
135. Bokarewa MI, Wramsby M, Bremme K, Blombäck M. Variability of the response to activated protein C during normal pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1997 Jun;8(4):239–44.
136. Bremme K, Ostlund E, Almqvist I, Heinonen K, Blombäck M. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol.* 1992 Jul;80(1):132–7.
137. Gilabert J, Fernandez JA, España F, Aznar J, Estelles A. Physiological coagulation inhibitors (protein S, protein C and antithrombin III) in severe preeclamptic states and in users of oral contraceptives. *Thromb Res.* 1988 Feb 1;49(3):319–29.
138. James AH, Rhee E, Thames B, Philipp CS. Characterization of antithrombin levels in pregnancy. *Thromb Res.* 2014 Sep;134(3):648–51.
139. Ishii A, Yamada S, Yamada R, Hamada H. t-PA activity in peripheral blood obtained from pregnant women. *J Perinat Med.* 1994 Jan;22(2):113–7.
140. Lecander I, Astedt B. Isolation of a new specific plasminogen activator inhibitor from pregnancy plasma. *Br J Haematol.* 1986 Feb;62(2):221–8.
141. Astedt B, Hägerstrand I, Lecander I. Cellular localisation in placenta of placental type plasminogen activator inhibitor. *Thromb Haemost.* 1986 Aug 20;56(1):63–5.
142. de Boer K, ten Cate JW, Sturk A, Borm JJ, Treffers PE. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Jan;160(1):95–100.

143. Estellés A, Gilabert J, España F, Aznar J, Galbis M. Fibrinolytic parameters in normotensive pregnancy with intrauterine fetal growth retardation and in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Jul;165(1):138–42.
144. Bajzar L, Nesheim ME, Tracy PB. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent. *Blood.* 1996 Sep 15;88(6):2093–100.
145. Chetaille P, Alessi MC, Kouassi D, Morange PE, Juhan-Vague I. Plasma TAFI antigen variations in healthy subjects. *Thromb Haemost.* 2000 Jun;83(6):902–5.
146. Sheppard B, Bonnar J. Uteroplacental Hemostasis in Intrauterine Fetal Growth Retardation. *Semin Thromb Hemost.* 2008 Feb 6;25(05):443–6.
147. Lockwood CJ, Krikun G, Runic R, Schwartz LB, Mesia AF, Schatz F. Progestin-epidermal growth factor regulation of tissue factor expression during decidualization of human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan;85(1):297–301.
148. Lanir N, Aharon A, Brenner B. Haemostatic mechanisms in human placenta. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003 Jun;16(2):183–95.
149. Aharon A, Brenner B, Katz T, Miyagi Y, Lanir N. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in trophoblast cells: implications for placental hemostasis. *Thromb Haemost.* 2004 Oct;92(4):776–86.
150. Combes V, Simon A-C, Grau G-E, Arnoux D, Camoin L, Sabatier F, et al. In vitro generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant. *J Clin Invest.* 1999 Jul 1;104(1):93–102.
151. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, Benessiano J, Steg PG, Freyssinet JM, et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2000 Feb 29;101(8):841–3.
152. Falati S, Liu Q, Gross P, Merrill-Skoloff G, Chou J, Vandendries E, et al. Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin. *J Exp Med.* 2003 Jun 2;197(11):1585–98.
153. Bretelle F, Sabatier F, Desprez D, Camoin L, Grunebaum L, Combes V, et al. Circulating microparticles: a marker of procoagulant state in normal pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Thromb Haemost.* 2003 Mar;89(3):486–92.
154. Sabadell J, Casellas M, Alijotas-Reig J, Arellano-Rodrigo E, Cabero L. Inherited

- antithrombin deficiency and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Mar;149(1):47–51.
155. Khalafallah AA, Ibraheem A-RO, Teo QY, Albarzan A-M, Parameswaran R, Hooper E, et al. Review of Management and Outcomes in Women with Thrombophilia Risk during Pregnancy at a Single Institution. *ISRN Obstet Gynecol.* 2014 Jan;2014:381826.
  156. Vicente V, Rodríguez C, Soto I, Fernández M, Moraleda JM. Risk of thrombosis during pregnancy and post-partum in hereditary thrombophilia. *Am J Hematol.* 1994 Jun;46(2):151–2.
  157. Greer IA, Brenner B, Gris J-C. Antithrombotic treatment for pregnancy complications: which path for the journey to precision medicine? *Br J Haematol.* 2014 Mar 5;
  158. Vossen CY, Preston FE, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, van der Meer FJM, et al. Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow-up study. *J Thromb Haemost.* 2004 Apr;2(4):592–6.
  159. Xia Y, Lu Q-Y, Lu Y-L, Dai J, Ding Q-L, Wang X-F, et al. Molecular basis of type I antithrombin deficiency in two women with recurrent venous thromboembolism in the first trimester of pregnancy. *Blood Cells Mol Dis.* 2012 Apr 15;48(4):254–9.
  160. Kovac M, Miković Z, Rakirević L, Srzentić S, Mandić V, Djordjević V, et al. A successful outcome of pregnancy in a patient with congenital antithrombin deficiency. *Vojnosanit Pregl.* 2011 Feb;68(2):175–7.
  161. Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J, Henderson P, Blajchman MA. Thrombosis in antithrombin-III-deficient persons. Report of a large kindred and literature review. *Ann Intern Med.* 1992 May 1;116(9):754–61.
  162. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Increased risk of venous thrombosis in carriers of natural anticoagulant deficiencies. Results of the family studies of the Spanish Multicenter Study on Thrombophilia (EMET study). *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998 Jan;9(1):71–8.
  163. Bauersachs R, Alban S. Perioperative bridging with fondaparinux in a woman with antithrombin deficiency. *Thromb Haemost.* 2007 Mar;97(3):498–9.
  164. Konkle BA, Bauer KA, Weinstein R, Greist A, Holmes HE, Bonfiglio J. Use of recombinant human antithrombin in patients with congenital antithrombin deficiency undergoing surgical procedures. *Transfusion.* 2003 Mar;43(3):390–4.
  165. Schwartz RS, Bauer KA, Rosenberg RD, Kavanaugh EJ, Davies DC, Bogdanoff DA. Clinical experience with antithrombin III concentrate in treatment of congenital and

- acquired deficiency of antithrombin. The Antithrombin III Study Group. *Am J Med.* 1989 Sep 11;87(3B):53S – 60S.
166. Menache D, O'Malley JP, Schorr JB, Wagner B, Williams C, Alving BM, et al. Evaluation of the safety, recovery, half-life, and clinical efficacy of antithrombin III (human) in patients with hereditary antithrombin III deficiency. Cooperative Study Group. *Blood.* 1990 Jan 1;75(1):33–9.
  167. Rodgers GM. Role of antithrombin concentrate in treatment of hereditary antithrombin deficiency. An update. *Thromb Haemost.* 2009 May;101(5):806–12.
  168. Schulman S, Tengborn L. Treatment of venous thromboembolism in patients with congenital deficiency of antithrombin III. *Thromb Haemost.* 1992 Dec 7;68(6):634–6.
  169. van den Belt AG, Sanson BJ, Simioni P, Prandoni P, Büller HR, Girolami A, et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Intern Med.* 1997 Oct 27;157(19):2227–32.
  170. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ, American College of Chest Physician. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):110S – 112S.
  171. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* American College of Chest Physicians; 2012 Feb 1;141(2 Suppl):e419S – 94S.
  172. Fukuda T, Kamisato C, Honda Y, Matsushita T, Kojima T, Furugohri T, et al. Impact of antithrombin deficiency on efficacy of edoxaban and antithrombin-dependent anticoagulants, fondaparinux, enoxaparin, and heparin. *Thromb Res.* 2013 Jun;131(6):540–6.
  173. Plander M, Szendrei T, Bodó I, Iványi JL. Successful treatment with rivaroxaban of an extended superficial vein thrombosis in a patient with acquired antithrombin deficiency due to Peg-asparaginase treatment. *Ann Hematol.* 2015 Apr 15;94(7):1257–8.
  174. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Mar;141(2 Suppl):e691S – 736S.
  175. Okoroh EM, Azonobi IC, Grosse SD, Grant AM, Atrash HK, James AH. Prevention of venous thromboembolism in pregnancy: a review of guidelines, 2000-2011. *J Womens*

Health (Larchmt). 2012 Jun;21(6):611–5.

176. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Sep;122(3):706–17.
177. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005 Jul 15;106(2):401–7.
178. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. The British Committee for Standards in Haematology. *J Clin Pathol.* 1990 Sep;43(9):703–9.
179. James AH, Konkle BA, Bauer KA. Prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy in patients with hereditary antithrombin deficiency. *Int J Womens Health.* 2013 Jan;5:233–41.
180. Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol.* 2007 Jan;102(1):174–86.
181. Giannotta M, Tapete G, Emmi G, Silvestri E, Milla M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link? *Thromb J.* 2015 Jan;13:14.
182. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut.* 2004 Apr;53(4):542–8.
183. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc.* 1986 Feb;61(2):140–5.
184. Murthy SK, Nguyen GC. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106(4):713–8.
185. Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, Koike J, Igarashi M, Suzuki T, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 May;37(10):953–62.
186. Oldenburg B, Van Tuyl BAC, van der Griend R, Fijnheer R, van Berge Henegouwen GP. Risk factors for thromboembolic complications in inflammatory bowel disease: the role of hyperhomocysteinaemia. *Dig Dis Sci.* 2005 Feb;50(2):235–40.
187. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet (London, England).* 2010 Feb 20;375(9715):657–63.

188. Solem CA, Loftus E V, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jan;99(1):97–101.
189. Thompson NP, Wakefield AJ, Pounder RE. Inherited disorders of coagulation appear to protect against inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1995 Apr;108(4):1011–5.
190. Guéant JL P-BLOA. Meta-analysis: hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Nov;34(10):1173–84.
191. Magro F, Soares J-B, Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014 May 7;20(17):4857–72.
192. Sipeki N, Davida L, Palyu E, Altorjay I, Harsfalvi J, Szalmas PA, et al. Prevalence, significance and predictive value of antiphospholipid antibodies in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 14;21(22):6952–64.
193. Novacek G, Haumer M, Schima W, Müller C, Miehsler W, Polterauer P, et al. Aortic mural thrombi in patients with inflammatory bowel disease: report of two cases and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 Jul;10(4):430–5.
194. Murata S, Ishikawa N, Oshikawa S, Yamaga J, Ootsuka M, Date H, et al. Cerebral sinus thrombosis associated with severe active ulcerative colitis. *Intern Med*. 2004 May;43(5):400–3.
195. Koutroubakis IE. Therapy insight: Vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jun;2(6):266–72.
196. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. American College of Chest Physicians; 2012 Feb 1;141(2 Suppl):e669S – 90S.
197. Mikita J, Ilonczai P, Tóth J. [Local thrombolysis in the treatment of peripheral arterial vascular diseases]. *Orv Hetil*. 2007 Sep 16;148(37):1737–44.
198. Hay CRM, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol*. 2006 Jun;133(6):591–605.
199. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Pellegrini F, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012 Jul 5;120(1):47–55.

200. Holme PA, Brosstad F, Tjønnfjord GE. Acquired haemophilia: management of bleeds and immune therapy to eradicate autoantibodies. *Haemophilia*. 2005 Sep;11(5):510–5.
201. Hausl C, Ahmad RU, Sasgary M, Doering CB, Lollar P, Richter G, et al. High-dose factor VIII inhibits factor VIII-specific memory B cells in hemophilia A with factor VIII inhibitors. *Blood*. 2005 Nov 15;106(10):3415–22.
202. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost*. 1995 Feb;73(2):247–51.
203. Herbst KD, Rapaport SI, Kenoyer DG, Stanton W, Feinstein DI. Syndrome of an acquired inhibitor of factor VIII responsive to cyclophosphamide and prednisone. *Ann Intern Med*. 1981 Nov;95(5):575–8.
204. Ilonczai P., Schlammadinger Á., Oláh Zs., Rázsó K., Bereczky Zs. BZ. Terápiarezisztens nagy titerű szerzett gátlótestes haemophilia sikeres immuntolerancia-indukciós kezelése : esetbemutató. *Hematológia - Transzfuziológia*. 2007;40:p. 45–8.
205. Nemes L, Pitlik E. New protocol for immune tolerance induction in acquired hemophilia. *Haematologica*. 2000 Oct;85(10 Suppl):64–8.
206. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, Konsek E, Unkrig C, Walger P, et al. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood*. 2005 Mar 15;105(6):2287–93.
207. Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Levesque H, Marco P, Nemes L, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012 May 22;120(1):39–46.
208. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branch W, Casele H, Cox-Gill J, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Nov;197(5):457.e1–21.
209. Bramham K, Retter A, Robinson SE, Mitchell M, Moore GW, Hunt BJ. How I treat heterozygous hereditary antithrombin deficiency in pregnancy. *Thromb Haemost*. 2013 Sep;110(3):550–9.
210. Newall F. Anti-factor Xa (anti-Xa) assay. *Methods Mol Biol*. 2013 Jan;992:265–72.
211. Chan W-S, Rey E, Kent NE, Corbett T, David M, Douglas MJ, et al. Venous

- Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 Jun;36(6):527–53.
212. James AH. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. *Am J Med.* 2007 Oct;120(10 Suppl 2):S26–34.
213. Kreuziger LMB, Prosen TL, Reding MT. Use of recombinant human antithrombin concentrate in pregnancy. *Int J Womens Health.* 2013 Jan;5:583–6.
214. Au WY, Lam CCK, Kwong YL. Successful treatment of acquired factor VIII inhibitor with cyclosporin. *Haemophilia.* 2004 Jan;10(1):98–100.
215. Pfliegler G, Boda Z, Hársfalvi J, Flóra-Nagy M, Sári B, Pecze K, et al. Cyclosporin treatment of a woman with acquired haemophilia due to factor VIII:C inhibitor. *Postgrad Med J.* 1989 Jun;65(764):400–2.
216. Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood.* 2004 Jun 15;103(12):4424–8.
217. von Depka M. Immune tolerance therapy in patients with acquired hemophilia. *Hematology.* 2004 Aug;9(4):245–57.
218. Krabbendam I, Franx A, Bots ML, Fijnheer R, Bruinse HW. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a critical appraisal of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Feb 1;118(2):143–53.
219. Rodger MA. An update on thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: what should we tell our patients? *Thromb Res.* 2013 Jan;131 Suppl:S25–7.
220. Tranquilli AL, Giannubilo SR, Dell’Uomo B, Grandone E. Adverse pregnancy outcomes are associated with multiple maternal thrombophilic factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Dec 1;117(2):144–7.
221. Rogenhofer N, Bohlmann MK, Beuter-Winkler P, Würfel W, Rank A, Thaler CJ, et al. Prevention, management and extent of adverse pregnancy outcomes in women with hereditary antithrombin deficiency. *Ann Hematol.* 2014 Mar;93(3):385–92.
222. Szilágyi A, Nagy A, Tamás P, Vizer M, Szabó I, Losonczy H. Two successful pregnancies following eight miscarriages in a patient with antithrombin deficiency. *Gynecol Obstet Invest.* 2006 Jan;61(2):111–4.
223. Tiede A, Tait RC, Shaffer DW, Baudo F, Boneu B, Dempfle CE, et al. Antithrombin alfa in hereditary antithrombin deficient patients: A phase 3 study of prophylactic intravenous administration in high risk situations. *Thromb Haemost.* 2008 Mar;99(3):616–22.

224. Paidas MJ, Sibai BM, Triche EW, Frieling J, Lowry S. Exploring the role of antithrombin replacement for the treatment of preeclampsia: a prospective randomized evaluation of the safety and efficacy of recombinant antithrombin in very preterm preeclampsia (PRESERVE-1). *Am J Reprod Immunol*. 2013 Jun;69(6):539–44.
225. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. American College of Chest Physicians; 2012 Feb 1;141(2 Suppl):e195S – 226S.
226. Tabibian JH, Roth BE. Local thrombolysis: a newer approach to treating inflammatory bowel disease-related thromboembolism. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Jan;43(5):391–8.
227. Tabibian JH, Streiff MB. Inflammatory bowel disease-associated thromboembolism: a systematic review of outcomes with anticoagulation versus catheter-directed thrombolysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jan;18(1):161–71.
228. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med*. 2004 May 10;164(9):963–8.
229. Pardos-Gea J, Ordi-Ros J, Altisent C, Balada E, Pérez-López J, Vilardell M. Acquired haemophilia A: successful treatment with immunosuppression, methylprednisolone pulses and oral cyclosporin. *Thromb Haemost*. 2006 Apr;95(4):735–7.
230. Sperr WR, Lechner K, Pabinger I. Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII. *Haematologica*. 2007 Jan;92(1):66–71.
231. Onitilo AA, Skorupa A, Lal A, Ronish E, Mercier RJ, Islam R, et al. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Thromb Haemost*. 2006 Jul;96(1):84–7.
232. Lian EC, Larcada AF, Chiu AY. Combination immunosuppressive therapy after factor VIII infusion for acquired factor VIII inhibitor. *Ann Intern Med*. 1989 May 15;110(10):774–8.
233. Grahammer F, Fischer K-G. Successful immunoadsorption of life-threatening bleeding in factor VIII inhibitor disease, but no long-term remission with anti-CD20 treatment. *BMJ Case Rep*. 2015 Jan;2015.
234. Collins PW. Treatment of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007 May;5(5):893–900.
235. Ettingshausen CE, Kreuz W. Role of von Willebrand factor in immune tolerance

induction. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005 Apr;16 Suppl 1:S27–31.

236. Barillé-Nion S, Barlogie B, Bataille R, Bergsagel PL, Epstein J, Fenton RG, et al. Advances in biology and therapy of multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003 Jan;248–78.
237. Reece DE. An update of the management of multiple myeloma: the changing landscape. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005 Jan;353–9.

## **9. TÁRGYSZAVAK**

Antithrombin deficit, thrombophilia, terhesség, antikoaguláns terápia, gyulladósos bélbetegség, thrombolysis, szerzett haemophilia A

Antithrombin deficiency, thrombophilia, pregnancy, anticoagulant therapy, inflammatory bowel disease, thrombolysis, acquired haemophilia A

## 10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt köszönöm témavezetőmnek, Boda Zoltán professzor úrnak, hogy munkámhoz kezdettől fogva támogató és inspiráló légkört biztosított, melyben a haemostaseológia iránti érdeklődésem elmélyülhetett; emellett gazdag ismeretanyaggal, magabiztos irányítással és emberséggel segített át az akadályokon, melyek olykor nehezítették előrehajtásomat.

Köszönöm a Haemostasis Tanszék munkatársainak: Mikita János tanár úr, Oláh Zsolt adjunktus úr, Schlamadinger Ágota adjunktusnő, Rázsó Katalin adjunktusnő, Árokszállási Anita doktornő és Selmeczi Anna doktornő segítségével, kollegiális támogatása nélkülözhetetlen volt a kutatási munkámhoz. Hálás vagyok asszisztensnőinknek, Nagy Brigittának és Tóth Editnek, valamint Kosztonyák Katalin titkárnőnek, akik önzetlenül segítettek munkámat.

Hálával tartozom Muszbek László professzor úrnak és Bereczky Zsuzsának, a Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék vezetőjének a lelkiismeretes és odaadó szakmai segítségükért.

Köszönettel tartozom Gindele Réka PhD hallgatónak és Szabó Zsuzsanna analitikusnak, akik az AT genetikai vizsgálatokat végezték a Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszéken.

Köszönöm Kappelmayer János professzor úrnak és Kerényi Adrienne adjunktusnőnek, hogy tanácsaikkal és hasznos ötleteikkel építő módon segítettek elő kutatómunkámat, valamint a LMI Hemosztázis részlegének munkatársainak, különös tekintettel Bereczki Annamária és Halász Erzsébet analitikusokra, akik az anti-FXa méréseket végezték.

Köszönöm Póka Róbert professzor úrnak, hogy szakmai együttműködéssel, tanácsaival, bátorításával segítette munkámat.

Köszönettel tartozom Szarvas Mariann tudományos munkatársamnak, aki az eredmények értékelésében nyújtott segítséget.

Köszönet illeti Dr. Tóth Lászlót, a Pathológiai Intézet adjunktusát a szövettani képekért és Dr. Tóth Judit adjunktusnőt (Euromedics Kft.) a katéter-vezérelt thrombolysis kivitelezéséért és az angiográfiás felvételekért.

Köszönöm családomnak türelmét és támogató szeretetét és köszönöm az Úrnak, hogy megismerhettem egy kicsiny részletét annak, amit alkotott.

## 11. A PHD ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK



DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



Nyilvántartási szám: DEENK/198/2015.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Ilonczai Péter  
Neptun kód: AWDLHF  
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10037967

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Ilonczai, P.**, Oláh, Z., Selmeczi, A., Kerényi, A., Bereczky, Z., Póka, R., Schlammadinger, Á., Boda, Z.: Management and outcome of pregnancies in women with antithrombin deficiency: A single-center experience and review of literature.  
*Blood Coagul. Fibrinolysis* 26 (7), 798-804., 2015.  
IF:1.403 (2014)
2. **Ilonczai, P.**, Tóth, J., Tóth, L., Altörjay, I., Boda, Z., Palatka, K.: Catheter-directed thrombolysis in inflammatory bowel diseases: Report of a case.  
*World J. Gastroenterol.* 18 (34), 4791-4793, 2012.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i34.4791>  
IF:2.547
3. **Ilonczai, P.**, Schlammadinger, Á., Oláh, Z., Rázsó, K., Bereczky, Z., Boda, Z.: Temporarily successful eradication therapy in acquired haemophilia with high inhibitor titer: A case report with a new protocol.  
*Thromb. Haemost.* 100 (1), 149-150, 2008.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1160/TH07-06-0422>  
IF:3.803



## 12. TOVÁBBI KÖZLEMÉNYEK



DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



### További Közlemények

4. Ujj, Z., Jóna, Á., Udvardy, M., Tornai, I., Kiss, A., Telek, B., Szász, R., Reményi, G., **Ilonczai, P.**, Illés, Á., Rejtő, L.: Hepatitis B virus reactivation in a patient with follicular lymphoma treated with fludarabine and rituximab containing immuno-chemotherapy.  
*Research. 1*, 796-801, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.13070/rs.en.1.796>
5. Árokszállási, A., **Ilonczai, P.**, Rázsó, K., Oláh, Z., Bereczky, Z., Boda, Z., Schlammadinger, Á.: Acquired haemophilia: An often overlooked cause of bleeding - experience from a Hungarian tertiary care centre.  
*Blood Coagul. Fibrinolysis. 23* (7), 584-589, 2012.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0b013e3283551102>  
IF:1.248
6. Boda, Z., Rázsó, K., Szarvas, M., Oláh, Z., **Ilonczai, P.**, Veréb, Z., Rajnavölgyi, É.: Repeated application of autologous bone marrow-derived stem cell therapy in patients with severe Buerger's disease.  
*Stem Cell Disc. 1* (1), 16-19, 2011.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.4236/scd.2011.11002>
7. Rejtő, L., Schlammadinger, Á., **Ilonczai, P.**, Tornai, I., Batár, P., Reményi, G., Kiss, A., Udvardy, M.: Treatment of mantle cell lymphoma with autologous stem-cell transplantation in a patient with severe congenital haemophilia-A and chronic (B and C virus) hepatitis.  
*Haemophilia. 16*, 706-709, 2010.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02243.x>  
IF:2.364
8. Boda, Z., Udvardy, M., Rázsó, K., Farkas, K., Tóth, J., Jámor, L., Oláh, Z., **Ilonczai, P.**, Szarvas, M., Kappelmayer, J., Veréb, Z., Rajnavölgyi, É.: Stem cell therapy: A promising and prospective approach in the treatment of patients with severe Buerger's disease.  
*Clin. Appl. Thromb. Hemost. 15* (5), 552-560, 2009.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177.1076029608319882>  
IF:1.351





9. Boda Z., Udvardy M., Farkas K., Tóth J., Jámbor L., Soltész P., Rázsó K., Oláh Z., **Ilonczai P.**, Szarvas M., Litauszky K., Hunyadi J., Sipos T., Kappelmayer J., Veréb Z., Rajnavölgyi É.: Autológ csontvelői eredetű őssejtterápia eredménye előrehaladott perifériás artériás érbetegségben.  
*Orv. Hetil.* 149 (12), 531-540, 2008.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2008.28125>
10. **Ilonczai P.**, Schlammadinger Á., Oláh Z., Rázsó K., Bereczky Z., Boda Z.: Terápiarezisztens nagy titerű szerzett gátlótestes haemophilia sikeres immuntolerancia-indukciós kezelése: Esetbemutató.  
*Hematológia-transzfuziológia.* 40, 45-48, 2007.
11. Mikita J., **Ilonczai P.**, Tóth J.: Lokális thrombolyticus kezelés perifériás artériás érbetegségben.  
*Orv. Hetil.* 148 (37), 1737-1744, 2007.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2007.28196>
12. **Ilonczai P.**, Jámbor L., Bereczky Z., Oláh Z., Boda Z.: Antitrombin- és protein-S-deficiencia, FII-G20210A heterozigóta mutáció - egy fiatal nőbeteg súlyos mélyvéna-thrombosisa.  
*Hematológia-transzfuziológia.* 39, 5-9, 2006.

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 12,716**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 7,753**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2015.10.15.



### **13. A PHD ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK KÜLÖNLENYOMATAI**