

Hormonális fogamzásgátlás, gesztációs események és a Leiden-mutáció előfordulása mélyvénás thrombosis miatt kezelt betegek között

PÓKA RÓBERT DR., KISS EMESE DR.^{*}, BALOGH ISTVÁN^{**},
AJZNER ÉVA DR.^{**}

*A Debreceni Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikája
(igazgató: Borsos Antal dr., egyetemi tanár), III. számú Belgyógyászati Klinikája
(igazgató: Szegedi Gyula dr., egyetemi tanár) és Klinikai Kémiai Intézete^{*}
(igazgató: Muszbek László dr., egyetemi tanár) közleménye*

Összefoglalás: A szerzők kétéves belgyógyászati beteganyagban vizsgálták a mélyvénás thrombosis kialakulásakor fennálló hormonális fogamzásgátlás és a gesztációs események gyakoriságát, valamint a Leiden-mutáció előfordulását. A vizsgált periódusban a DOTE III. számú Belgyógyászati Klinikáján 76 generatív korban lévő nőbetegnél igazolódott mélyvénás thrombosis. Strukturált kérdőíves módszerrel 50 esetben nyertek részletes anamnesztikus adatokat a betegek fogamzásgátlásáról, terhességeikről és az előzményben szereplő egyéb hajlamosító körülményekről. Negyvenöt betegnél genetikai vizsgálatot végeztek a Leiden-mutáció kimutatására. A thrombosis kialakulásakor a betegek 40%-a szedett fogamzásgátló tablettát, 12%-uk pedig terhes vagy gyermekágyas volt. A mélyvénás thrombosis miatt kezelt betegek 34%-a hordozta a Leiden-mutációt, 8%-uk homozigóta formában. A hormonális fogamzásgátlás vagy a terhesség és a Leiden-mutáció együttes előfordulása mélyvénás thrombosis miatt kezelt betegek között 58%-ban fordult elő a közvetlen kórelőzményben. A szerzők a fogamzásgátlók szedése alatt, illetve a gesztációs események kapcsán kialakult mélyvénás thrombosis megelőzésére az APC-rezisztencia rutinszerű vizsgálatát javasolják a családtervezés előtt.

Kulcsszavak: fogamzásgátlás, thrombosis, Leiden-mutáció

A hormonális fogamzásgátlással kapcsolatos thrombosiskockázat fokozottan veszélyezteti azokat a betegeket, akiknél hereditár vagy szekunder thrombophilia áll fenn [1].

Sokáig az öröklött thrombosis hajlam leggyakoribb okaként a természetes antikoagulánsok valamelyikének (AT-III, protein-S, protein-C) hiányát tartották számon, de ezek hiányával az esetek csu-

pán 3–12%-a magyarázható [2]. A további igazoltan thrombophiliát előidéző (plazminogén deficiencia, egyes dysfibrinogenaemiák, homocystinuria), illetve azzal összefüggésbe hozható öröklött tényezők (faktor XII-hiány, heparin kofaktor-II-hiány, plazminogén-aktivátor és inhibitor-rendellenességek, hisztidin-gazdag glikoprotein emelkedett szintje, esetleges szöveti faktor út inhibitor-defici-

encia) együttesen is csak az öröklött esetek további néhány százalékára adnak magyarázatot.

1994-ben *Dahlbäck* és csoportja aktivált protein-C rezisztencia néven leírtak egy új thrombophiliát okozó abnormitást, melyet a mélyvénás thrombosis klinikailag igazolt eseteinek 40-50%-ában lehet kimutatni [3].

Az APC-rezisztencia betegség molekuláris genetikai hátterében leggyakrabban az V. faktor génjének pontmutációja (Leiden-féle mutáció) áll [4], ami az 1691-es bázis guanin-adenin cseréjét eredményezi. Az így keletkező V. faktor fehérjeláncában az 506. aminosav arginin helyett glutamin lesz. Az abnormis V. faktor az alvadási kaszkádban megfelelően működik, de aktiválódott formáját az APC csak lassabban tudja elbontani, így az tovább perzisztálva fokozott thrombosis-készséget okoz. A mutáció meglete heterozigóta formában kb. 8-szorosára, homozigóta formában pedig kb. 80-szorosára fokozza a thrombosis kockázatát. A kockázat tovább fokozódik, ha a genetikai defektus hordozója orális fogamzásgátlót szed [5]. Egészséges magyar populációban a Leiden-féle mutáció heterozigóta formájának előfordulása 9,3%-ra tehető [6]. A jelenlegi gyakorlatban a fogamzásgátlók felírását kontraindikálja a családi anamnézisben halmozottan előforduló thromboemboliás megbetegedés. A mélyvénás thrombosis családi halmozódása viszonylag ritka. A terhessgondozás során kiderített családi halmozódás esetén nincs hazai szakmai útmutatás arra vonatkozóan, hogy a terhest a veszélyeztetett terhesek csoportjába kell-e sorolni, s ha igen, akkor szükséges-e thrombosis-profilaxis. A kombinált orális fogamzásgátlókkal és a gesztációs eseményekkel mint a mélyvénás thrombosis ismert kockázati tényezőivel kapcsolatos ténykedésünk javítása érdekében retrospektív tanulmányban vizsgáltuk a Leiden-mutáció gyakoriságát mélyvénás thrombosis elszenvedett generatív korú nők között.

Betegek és módszerek

A DOTE III. számú Belgyógyászati Klinikájának beteganyagában elektronikus úton azonosítottuk azokat a 14–45 éves korú nőbetegeket, akik 1996. január 1. és 1997. december 31. között I80200 vagy I80201 (ICD 10th revision) diagnózissal kerültek felvételre. Postázott kérdőíves módszerrel rögzítettük a betegek előzményi adatait, különös tekintettel az alkalmazott fogamzásgátlási módszerekre és terhességekre. További adatokat nyertünk a betegség idején fennálló egyéb hajlamosító tényezőkről, mint például belgyógyászati

betegségek, műtétek, immobilizáció, átlag fölötti testtömeg-index, dohányzás és a thrombosis családi előfordulása. A gesztációs eseményhez kapcsolódónak tekintettük a mélyvénás thrombosis, ha az a terhesség alatt vagy a szülést, illetve vetélést követően 6 héten belül került felismerésre. A kérdőív kitöltése opcionális volt, melyre külön felhívtuk a betegek figyelmét. Negyvenöt betegnél a bentfekvés idején megtörtént a Leiden-mutáció jelenlétének molekuláris biológiai vizsgálata. A molekuláris biológiai vizsgálat az Arg506-Gln mutáció lehetséges helyét közrefogó génszakasz polimeráz láncreakcióval (PCR) történő amplifikációját és a PCR-terméket restrikciós endonukleázzal emésztve, az emésztési termékek agaróz gélelektroforézissel történő kimutatásán alapult [4]. A molekuláris biológiai teszthez, az oligonukleotidok szintéziséhez szükséges anyagokat és a Taq polimerázt a Pharmacia, az Mnl I restrikciós endonukleázt a New England Biolabs, az agarózt pedig a Perkin-Elmer cégtől szereztük be. A populációgenetikában általánosan alkalmazott vad típus kifejezést használtuk azon esetek jelölésére, amelyek DNS-vizsgálata a Leiden-mutáció jelenlétét kizárta. Az anamnézis és a molekuláris biológiai vizsgálat eredményének összehasonlításával értékeltük a Leiden-mutáció, a hormonális fogamzásgátlás és a terhesség szerepét a mélyvénás thrombosis kialakulásában.

A különböző betegcsoportokban mért testtömeg-index ($BMI = \text{testtömeg (kg)} / \text{testmagasság (m)}^2$) négyzete) értékek összehasonlítására t-próbát alkalmaztunk. Kórosnak tekintettük a 25 kg/m^2 fölötti testtömeg-indexet.

Eredmények

A vizsgált két éves belgyógyászati anyagban 76 beteget kezelték mélyvénás thrombosis miatt. Postai megkeresésünkre ötvenen (65,8%) jelentkeztek. Nyolc beteg (10,5%) elköltözött kezelésé óta, és az új lakcím nem állt rendelkezésünkre. Tizenhárman (23,7%) nem válaszoltak megkeresésünkre. A nem válaszolók között 8 esetben, az elköltözöttek között pedig 2 esetben állt rendelkezésre a genetikai vizsgálat eredménye. Az 50 válaszadó között 34-nél történt meg a genetikai vizsgálat.

Húsz betegnél (40%) kombinált fogamzásgátló szedése alatt alakult ki mélyvénás thrombosis (1. táblázat). A tablettaszedés kezdetétől a thrombosis kialakulásáig 1–93 hónap (medián = 12 hónap) telt el. A húszból 15 betegnél történt meg a genetikai vizsgálat, s 9 esetben igazoltuk a Leiden-mutáció jelenlétét. Hét nőbetegnél a rendelkezésre álló heterozigóta, kettőnél pedig homozigóta formája igazolódott. A családi anam-

Egyidejű orális fogamzásgátló (OAC) szedés vagy gesztációs esemény előfordulása és az V. véralvadási faktor genotípusa mélyvénás thrombosis felismerésekor

	Vad típus	Leiden-mutáció-hordozó		Ismeretlen	Összesen
		Heterozigóta	Homozigóta		
OAC szedő	6	7	2	5	20
Gesztáció	0	3	2	1	6
Egyik sem	11	3	0	10	24
Összesen	17	13	4	16	50

nézisben 4-4 betegnél fordult elő egy, illetve két mélyvénás thrombosisos eset.

Hat betegünk (12%) terhesség vagy gyermek-ágy során szenvedett mélyvénás thrombosis. Közülük 5-nél történt meg a genetikai vizsgálat, s mindegyiküknél kimutatható volt a Leiden-mutáció. Három betegnél heterozigóta, kettőnél pedig homozigóta forma igazolódott. Négy betegnél volt pozitív a thromboemboliás családi anamnézis, s ezekből kettőnél 2-2 családtag szenvedett el thrombosis. A hat szülészeti esetből egynél sem történt thrombosis-profilaxis.

A vizsgált beteganyagban huszonnégy olyan nőbeteg volt, akik nem szedtek fogamzásgátlót és terhesek sem voltak a mélyvénás thrombosis kialakulását közvetlenül megelőző hónapokban. Közöttük 14 esetben történt genetikai vizsgálat a Leiden-mutáció kimutatására. Három betegnél a mutáció heterozigóta formáját igazoltuk, 11-en vad típusúak voltak. További három esetben autoimmun betegség, illetve thrombocytosis volt kimutatható.

A teljes beteganyag átlagos testtömeg-indexe $24,3 \text{ kg/m}^2$ ($SD = 0,6 \text{ kg/m}^2$) volt. A Leiden-mutációt heterozigóta vagy homozigóta formában hordozó betegek nem voltak kövérebbek, mint a vad típusúak (BMI sorrendben 23,0 és 25,5, $p = 0,153$). A fogamzásgátló szedése idején thrombosis elszennvedők testtömeg-indexe sem különbözött szignifikánsan azokétól, akik terhességtől függetlenül és fogamzásgátló szedése nélkül kaptak mélyvénás thrombosis (BMI sorrendben 23,3 és 25,3, $p = 0,155$). A teljes beteganyagban 16 esetben regisztráltunk kóros BMI értéket (32%). Ezek közül 4 hordozta a Leiden-mutációt.

Ötven betegből 13 dohányzott a thrombosis felismerésekor, s ezek között 5 hordozta a Leiden-mutáció heterozigóta formáját.

Megbeszélés

A teljes populációban 5/100 000-re tehető a thromboemboliás megbetegedések gyakorisága. Kombinált orális fogamzásgátlót szedők között 10/100 000 esetben fordul elő thromboemboliás szövődmény. 1995. október 31-én figyelmeztetést adott ki az Országos Gyógyszerészeti Intézet Mellékhatásfigyelő Szolgálat, melyet néhány nappal később követett a Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium állásfoglalása [7]. A Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium szerint indokolt felhívni a nők figyelmét arra, hogy genetikai praedispositio és/vagy egyéb kockázati tényező jelenléte esetén a hormonális fogamzásgátlás nem tanácsos [7].

Tanulmányunk eredményei alapján a generatív korú nők között kialakuló mélyvénás thrombosisok hátterében gyakran mutatható ki a veleszületett thrombosis hajlam leggyakoribb okaként ismert Leiden-mutáció. Ötven mélyvénás thrombosis miatt kezelt betegünk közül 20 szedett kombinált fogamzásgátlót a betegség kialakulása idején. Közülük 9-nél igazolódott a Leiden-mutáció jelenléte. Ha a gyógyszer-szedés megkezdése előtt ismert lett volna a rendellenesség, akkor nagy valószínűséggel elkerülhető lett volna a mélyvénás thrombosis kialakulása. Adataink alapján a fogamzásgátló szedése alatt thrombosis elszennvedők 60%-ának jelentett volna potenciális megelőzést, ha a hajlam még a gyógyszer-szedés megkezdése előtt kiderül. Természetesen ez egyelőre csak feltételezés, mivel a szűrővizsgálattal felismert esetek tájékoztatása útján elért morbiditáscsökkenést még senki sem igazolta. Éppen ezzel a céllal indítottuk el azt a prospektív vizsgálatot, melyben már több mint 3000 fiatal nőnél végeztünk APC-rezisztenciaszűrést, illetve genetikai vizsgálatot a Leiden-mutáció kimutatására. Eddig közel 300 fiatal nőnél igazoltuk a genetikai rend-

ellenesség jelenlétét. Részletes tájékoztatást követően tanácsokkal láttuk el őket a mélyvénás thrombosis megelőzése érdekében. Nyomon követésükkel kívánjuk felmérni azt, hogy a szűrővizsgálat milyen mértékben képes a thromboemboliás szövődmények megelőzésére. Jelen tanulmányunkban a húsz fogamzásgátló szedése alatt diagnosztizált esetből nyolcnál fordult elő a családban mélyvénás thrombosis, négy esetben két-két családtagnál. A jelenleg érvényben lévő módszertani ajánlás alapján tehát 4 betegnél nem lett volna szabad a fogamzásgátlót receptre felírni.

Hat betegnél gyermekágyban vagy már a terhesség idején alakult ki mélyvénás thrombosis. Közülük öt betegnél történt meg a genetikai vizsgálat és mind az öt esetben jelen volt a Leiden-mutáció. Három esetben heterozigóta, két esetben pedig homozigóta forma igazolódott. A gyermekágyban, illetve terhesség alatt diagnosztizált thrombotikus betegek egyike sem részesült profilaxisban, s ez érthető is, hiszen mindegyiküknél később derült ki a veleszületett thrombotishajlam. Megjegyzendő, hogy 6-ból 4 esetben fordult már elő thrombosis a családban, s ezekből kettőnél 2-2 rokon szenvedett el thrombotist. Ez utóbbi esetekben felvetődik ugyan a thrombosis-profilaxis szükségessége, de a jelenlegi gyakorlatban az ilyen terhesek – egyéb pozitívum hiányában – nem kerülnek a veszélyeztetett terhes kategóriába. Ami talán még sajnálatosabb jellemzője az ilyen eseteknek, hogy a thrombosis családi halmozottsága is csak utólag derül ki, vagy ha ki is derül, nem követi hemosztázis-kivizsgálás a terhesség korai fázisában.

A tanulmányunk 50 betege közül 6-nál volt kimutatható más öröklött vagy szerzett thrombophilias tényező. Ezek előfordulását a II. táblázat részletezi.

A veleszületett thrombotishajlam eseteinek túlnyomó többségét a Leiden-mutáció miatt bekövetkező APC-rezisztencia okozza. A mutációt felfedező munkacsoport véleménye szerint a rendel-

lenesség szűrése nem indokolt. Ezt a véleményt hazai szakemberek is támogatják annak ellenére, hogy Magyarországon a Leiden-mutáció hordozó-frekvenciája közel kétszerese, a thromboemboliás morbiditás pedig 2,5-szerese a nyugat-európai átlagnak. A szűrést ellenző hazai vélemények leggyakrabban ismételt érve az, hogy egy fatális thromboemboliás eset megelőzéséhez 200 000 szűrővizsgálatra lenne szükség. Amellett, hogy ezeket a számokat semmilyen magyarországi adat nem támasztja alá, véleményünk szerint a XXI. századi egészségügy értékelésekor nem szorítkozhatunk kizárólag a mortalitási adatokra. Ma már a szülészetben sem az anyai vagy a perinatális mortalitás a minőségi javulás elsődleges mutatója. Az egészségügy fejlesztésében előtérbe került a morbiditás csökkentése, melynek lényege a megelőzés. Nem vitatható, hogy a csökkenő morbiditás áttételesen a mortalitást is kell, hogy javítsa, de ennek mértéke az eleve alacsony gyakoriságok miatt sokkal kevésbé szembetűnő. Tanulmányunk alapján a hormonális fogamzásgátlás, a terhesség és a menopauzális hormonpótló kezelés thromboemboliás szövődményeinek csökkentésében is hasznos lehet az APC-rezisztencia szűrése, mely veleszületett formában a magyar nők 9,3%-át veszélyezteti. Jogosan vetődik fel a kérdés, hogy mit javasoljunk pozitív esetekben.

Terhességben heparin profilaxist javasolunk minden Leiden-mutáció-hordozónak. Egy közel-múltban végzett vizsgálat megerősíti ezt a nézetet, ugyanis a thrombotist korábban már elszenvedett terhesek között a profilaktikus heparin elhagyása azoknál emelte jelentősen a recidív thrombosis esélyét, akik hordozták a Leiden-mutációt [8]. Ha a genetikailag terhelt terhes recidív thrombotisát meg lehet előzni heparin-profilaxissal, akkor jogosan feltételezhető, hogy a primer prevenció is jótékony hatású.

A fogamzásgátlásból nem kell kizárni a pozitív eseteket. A hormonális fogamzásgátlás és a Leiden-mutáció kérdésével kapcsolatos nézeteinkről

II. táblázat

Az egyéb eredetű szerzett vagy veleszületett thrombophilia hat esete a vizsgált betegcsoportban

Egyéb thrombophilia	V. faktor genotípus	Szülészeti-Nőgyógy. körülmény
PS deficit	ismeretlen	terhes
FIIvar heterozigóta+FVIII 258%	heterozigóta	gyermekágyas
PS deficit+LA pozitív	homozigóta	gyermekágyas
ITP+SLE	homozigóta	-
ITP+SLE	vad	OAC szedő
LA pozitív	homozigóta	OAC szedő

korábban részletesen beszámoltunk (Orv Hetil 1998;139:815–818, Magy Nőorv L 1999;62: 11–15). Ezek lényege, hogy a mutációt hordozók gyógyszereszedéssel kapcsolatos thrombosis-kockázata lényegesen magasabb, mint a populációs átlag, ezért a hormonális fogamzásgátlás nem javasolt. Természetesen ez nem tiltás, mert a döntés mindig a páciens kezében van. Ha a hormonális fogamzásgátlók sok-sok jótékony hatása érdekében a páciens vállalja az emelkedett thrombosis-kockázatot, akkor fel kell írunk a gyógyszert. A kockázatokról és mellékhatásokról egyébként is felvilágosítjuk a beteget. APC-rezisztenciára nem szűrt tablettaszedők között, Magyarországon tízből egy esetben nem adunk korrekt tájékoztatást a kockázatokról. Szűrt populációban is mi tájékoztatunk, a páciens dönt. Aki nem vállalja az emelkedett kockázatot, annak alternatív fogamzásgátló módszert javaslunk. Hogy ez konkrétan mi legyen, azt a páciens és partnere dönti el, mi ismeretjük a palettát. Ha a hormonális fogamzásgátlás mellett dönt, akkor fel kell írunk a gyógyszert. További vizsgálatokra van szükség az ilyen esetek adekvát nyomon követésének kidolgozásához.

Irodalom

- [1] Rákóczi I, Gerő Gy, Demeter J, Gáti I. Comparative metabolic effects of oral contraceptive preparations containing different progestogens. Effects of desogestrel+ethinylestradiol on the hemostatic balance. *Arzneim Forsch Drug Res* 1985; 35:630.
- [2] Dahlbäck B. Inherited thrombophilia: Resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995; 85:607–614.
- [3] Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Nat Acad Sci US AM* 1994; 90:1004–1008.
- [4] Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64–7.
- [5] Bertina RM, Reitsma PH, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factors for venous thrombosis. *Thrombosis Hemostas* 1995; 74:449–453.
- [6] Balogh I, Póka R, Pfliegler G, Dékány M, Boda Z, Muszbek L. High prevalence of factor V Leiden mutation and 20210A prothrombin variant in Hungary. *Thromb Haemost* 1999; 81:600–601.
- [7] Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium. Állásfoglalás a Brit Gyógyszerfelügyeleti Hatóság (British Committee on Safety of Medicines) desogestrel és gestodene tartalmú fogamzásgátló tablettákkal kapcsolatos 1995. október 18-i ajánlásáról. Budapest, 1995. november 3.
- [8] Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M. et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2000; 343:1439–1444.

Póka R, Kiss E, Balogh I, Aizner É: *Oral contraceptive use and Leiden mutation among patients treated for deep vein thrombosis*

The authors studied the frequency of oral contraceptive use and the presence of Leiden-mutation among women of fertile age treated for deep vein thrombosis. They found 76 female patients less than 45 years of age at the time of diagnosis of their deep vein thromboses. A structured self-administered questionnaire was completed and returned by 50 patients including data of their contraceptive history, obstetric events and predisposing factors. Molecular biology tests were performed in 45 cases in order to identify Leiden-mutation. 40% of the patients were on combined contraceptive pills and 12% were pregnant or delivered recently at the time of the deep vein thrombosis. The presence of Leiden-mutation was confirmed in a heterozygous form in 34% of the patients. 8% of the cases were homozygous for the Leiden-mutation. 58% of the deep vein thrombosis patients were on the pill, were pregnant or had a childbirth recently, and had the Leiden-mutation at the time of the diagnosis. With such a high frequency of Leiden-mutation in the studied population, one may propose that routine screening for APC-resistance is recommended in countries with similarly high allelic frequency.

Key words: oral contraception, thrombosis, Leiden-mutation