

Foszfolipid-ellenes antitestek előfordulása fiatal nőkben kombinált orális fogamzásgátló szedése mellett

VAD SZILVIA DR., LAKOS GABRIELLA DR., KISS EMESE DR.,
PETŐ ERIKA DR., PÓKA RÓBERT DR.

A Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikája (igazgató: Borsos Antal dr., egyetemi tanár) és III.sz. Belgyógyászati Klinikája (igazgató: Bakó Gyula dr., egyetemi tanár) közleménye

Összefoglalás: A thrombophilia szerepe az orális fogamzásgátlás során kialakuló emelkedett thrombosis-kockázatban tudományosan megalapozott tény. A szerzett thrombophilia leggyakoribb oka a foszfolipid-ellenes antitestek emelkedett titere. Keresztmetszeti tanulmányt végeztünk fiatal nők körében a foszfolipid-ellenes antitestek előfordulásának és az orális fogamzásgátlás kapcsolatának vizsgálatára. Az IgG, IgA és IgM típusú anti-béta2-glycoprotein I és antikardiolipin ellenanyagok szérumban szintjét validált ELISA módszerrel mértük meg. Az összes vizsgált antitest típust együttvéve, fogamzásgátlót szedő nők között több mint kétszer gyakrabban találtunk emelkedett antitest-szintet, mint fogamzásgátlót nem szedő nők között (OR=2,3, 95%CI 1,1-5,1). Emelkedett ellenanyag-szint leggyakrabban az IgG típusú anti-béta2-glycoprotein I antitest esetében volt megfigyelhető. A kombinált orális fogamzásgátlók szedése növeli a kórosan emelkedett foszfolipid-ellenes antitest-szint rizikóját tünetmentes nőkben.

Kulcsszavak: orális fogamzásgátlás, antifoszfolipid ellenanyagok

A foszfolipid-ellenes antitestek jelenléte gyakran figyelhető meg artériás és vénás thromboembóliás megbetegedések, habituális abortusz, méhenbelüli magzatelhalás és meddőség esetén [1]. Magas titerű IgG típusú kardiolipin-ellenes antitestek jelenléte fokozza az ischaemiás stroke és a vénás thrombosis kockázatát [2]. A béta2-glycoprotein I-függő IgG típusú kardiolipin-ellenes antitestek megjelenése a szérumban férfiakban előre jelezhetik a stroke és a myocardialis infarctus későbbi kialakulását [3]. A kofaktor-függő antifoszfolipid antitestek kimutatása lehetőséget ad az

emelkedett thrombosis-kockázatú populáció azonosítására [4]. Irodalmi adatok szerint antifoszfolipid ellenanyagokat egészséges nők 3%-ában lehet kimutatni, s az ellenanyagok jelenléte nem feltétlenül társul a thrombosis vagy a vetélés emelkedett rizikójával [5]. Egy tanulmányban az IgG típusú béta2-glycoprotein I antitestek előfordulása egészséges nem terhes kontrollok között 3% volt [6]. A tünet és panaszmentes páciensek között, véletlenül felfedezett foszfolipid-ellenes ellenanyagok jelenléte ellenére, a thrombosis és a vetélés előfordulása alacsony [7]. Ezekben az esetek-

ben a jelenlévő kardiolipin-ellenes antitestek titeré általában alacsony [8].

A kombinált orális fogamzásgátlók szedése mellett az átlag populációhoz képest gyakrabban alakul ki thrombosis, ischaemiás stroke és myocardialis infarctus [9]. A harmadik generációs gesztogént tartalmazó fogamzásgátló készítményeket azzal a céllal fejlesztették ki, hogy csökkentsék a myocardialis infarctus előfordulását. Az elmúlt évek epidemiológiai tanulmányai azonban azt igazolták, hogy a harmadik generációs gesztogént tartalmazó készítmények szedése esetén gyakoribb a thromboembóliás megbetegedés [10]. Az ischaemiás stroke előfordulása második és harmadik generációs készítmények szedése mellett azonos.

A foszfolipid-ellenes ellenanyagok és az orális fogamzásgátlók hasonló morbiditása ellenére eddig még senki sem vizsgálta e két tényező kapcsolatát. Az irodalomból jól ismert tény, hogy egyes gyógyszerek tartós szedése indukálhatja a foszfolipid-ellenes antitestek megjelenését a szérumban. Ez a hatás leggyakrabban phenothiazinok, quinidin, hydralazin, procainamid és phenytoin szedése esetén figyelhető meg [1]. Mindig nem került közlésre olyan klinikai adat, amely a fogamzásgátló tablettákban előforduló szteroid hormonok és a foszfolipid-ellenes antitestek kapcsolatát vizsgálná tünetmentes nőkben.

Betegek és módszerek

Vizsgált populáció

A vizsgálatban résztvevő nők mindegyike fogamzásgátlási tanács kéréséből került nőgyógyászati szűrővizsgálatra. Kétszázhuszonhárom egészséges nem terhes nőnél végeztük el egyidejűleg a foszfolipid-ellenes antitestek kimutatására szolgáló vérvizsgálatot. A résztvevők átlag életkora 22,5 év (11-51 év) volt. Közülük 96 szedett kombinált fogamzásgátló tablettát a vérvétel idején. Átlagosan 23,4 hónapja szedték az orális fogamzásgátlót. A szedők és a nem szedők között sem fordult elő olyan gyógyszer alkalmazása a vizsgálatot megelőző pár hónapban, ami jelenlegi ismereteink szerint antifoszfolipid ellenanyag termelést indukálhatna (pl. major tranquilláns, antiepileptikum). A gyógyszert nem szedők átlagosan hat hónapja nem alkalmaztak orális fogamzásgátlót és korábban átlagosan tíz hónapig használtak kombinált fogamzásgátlót.

A tablettát szedő és nem szedő csoportok statisztikai összehasonlíthatóságának ellenőrzésére mindkét csoportban meghatároztuk a koreloszlást, az előzményben szereplő terhességek összetartamának eloszlását, a vetélések előfordulását, a meddőség előfordulását, a mélyvénás thrombosis családi előfordulását és a vérvé-

tel napjának menstruációs ciklushoz viszonyított előfordulását.

Minden résztvevőtől könyökvéna-punkció útján tíz milliliter perifériás vénás vért vettünk 12 órás éhezést követően reggel 8 és 9 óra között. Minden nő beleegyezését adta a vizsgálatban való részvételhez. A vizsgálat protokollját a Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrumának Etikai Bizottsága a vizsgálat megkezdése előtt elfogadta.

IgG, IgA és IgM típusú béta2-glycoprotein I-elleni antitestek kimutatása.

A béta2-glycoprotein I-elleni antitestek mennyiségét ELISA módszerrel határoztuk meg. Antigénként tisztított humán béta2-glycoprotein I-et (Chrystal Chem. Inc., USA) használtunk 10 mg/ml koncentrációban 96-lyukú polystyren lemezekben (Cellstar No 655 180, Greiner Labortechnik, Germany). Az antigénhez kötött ellenanyagok mennyiségét torna-peroxidázzal jelzett anti-human IgG, IgA és IgM ellenanyagokkal (DAKO AS, Glostrup, Denmark) mutattuk ki O-phenylendiamin-H₂O₂ szubsztrát felhasználásával. Az IgG típusú ellenanyagok mennyiségét SGU/ml egységekben, az IgA és IgM típusú ellenanyagok mennyiségét pedig U/ml egységekben határoztuk meg kalibrációs görbék segítségével. Az IgG, IgA és IgM típusú ellenanyagok normál szérumszintjének felső határa sorrendben 14,6 SGU/ml, 43,0 U/ml és 34,0 U/ml volt.

IgG, IgA és IgM típusú kardiolipin-elleni antitestek mérése.

A kardiolipin-elleni antitestek mennyiségi meghatározását ELISA módszerrel végeztük. Antigénként marha kardiolipint (Sigma Immunochemicals Inc., Mo, USA) alkalmaztunk. Blokkoló oldatként 10% borjúsavot tartalmazó foszfát puffert használtunk. Mintáinkat 1:100-as hígításban mértük le. Az antigénhez kötött ellenanyagokat tormaperoxidázzal jelölt anti-humán IgG, IgA és IgM ellenanyagokkal (DAKO AS, Glostrup, Denmark), O-phenylendiamin-H₂O₂ szubsztrát felhasználásával mértük. Az IgG típusú ellenanyagok mennyiségét SGU/ml egységekben, az IgA és IgM típusú ellenanyagok mennyiségét pedig U/ml egységekben határoztuk meg kalibrációs görbék segítségével. Az IgG, IgA és IgM típusú ellenanyagok normál szérumszintjének felső határa sorrendben 22,0 SGU/ml, 8,0 U/ml és 16,0 U/ml volt.

Statisztikai analízis

A folytonos változók átlagértékeinek összehasonlítását t-próbával végeztük. A kategorikus változók két csoportban mért értékeinek gyakoriságát χ^2 -próbával hasonlítottuk össze. Az emelkedett ellenanyag szint előfordulásában észlelt különbségeket esélyhányadosokkal és azok 95%-os konfidencia intervallumával fejeztük ki. Az egységnyi esélyhányados azonos oldalán elhelyezkedő 95%-os konfidenciahatárok esetén a különbséget szignifikánsnak tekintettük.

A kombinált orális fogamzásgátlót szedő és nem szedő nők között nem volt jelentős különbség az átlag életkorban, az előzményben szereplő összes terhesség tartamában, a vetélések előfordulásában, a meddőség gyakoriságában, a mélyvénás thrombosis családi előfordulásában valamint abban sem, hogy a vérvétel a menstruációs ciklus melyik napján történt. A kardioliplin- és béta2-glycoprotein I-elleni IgG, IgA és IgM típusú antitestek szérum szintjét fogamzásgátlót szedő és nem szedő nők között az I. Táblázat mutatja be. A különböző foszfolipid-ellenes antitestek szérum szintje a fogamzásgátlót szedők és nem szedők között lényegesen nem különbözött.

Az emelkedett szérum-szintű foszfolipid-ellenes antitestek előfordulási gyakoriságát fogamzásgátlót szedők és nem szedők között a II. Táblázat mutatja be. A normál tartomány felső határát meghaladó szintű IgG típusú béta2-glycoprotein I-ellenes antitest előfordulásának esélye fogamzásgátlót szedők között lényegesen magasabb volt mint a nem szedők esetében.

Az IgG típusú anti-béta2-glycoprotein I antitest átlagos szérum szintje fogamzásgátlót szedők és nem szedők között sorrendben 19,2 SGU/ml és 20,6 SGU/ml ($p=0,68$) volt.

Emelkedett IgG típusú kardioliplin-ellenes antitest-szintű gyógyszer-szedők és nem szedők között az ellenanyag átlagos koncentrációja sorrendben 37,2 SGU/ml és 32,1 SGU/ml ($p=0,59$) volt. A gyógyszer-szedők 19,8 %-ában, a nem szedőknek pedig 9,4 %-ában fordult elő emelkedett foszfolipid-elleni antitest titer.

Megbeszélés

A kombinált orális fogamzásgátlókról és a foszfolipid-ellenes antitestekről egyaránt igazolódott, hogy fokozzák a thrombosis, az ischaemiás stroke és a myocardialis infarctus kockázatát [2, 3, 9]. Függetlenül a cardiovascularis és cerebrovascularis morbiditásra kifejtett hatásuk mértékétől, együttes jelenlétük tovább fokozhatja a kockázatot. A foszfolipid-ellenes antitestek és a kombinált orális fogamzásgátlók morbiditásának átfedései arra utalnak, hogy hatásuk illetve mellékhatásaik mechanizmusában közös tényezők játszhatnak szerepet.

Egy irodalmi közlés három olyan fiatal nő esetét írta le, akiknél ismert volt a foszfolipid-ellenes antitestek jelenléte, és fogamzásgátló szedése alatt

Átlagos foszfolipid-ellenes antitest-szint fogamzásgátlót szedő és nem szedő nők között

Antifoszfolipid antitest	Szedők (n=96)	Nem szedők (n=127)	p
Anti-b2-glycoprotein I			
IgG SGU/ml (SD)	6,2 (6,0)	5,2 (5,1)	0,17
IgA U/ml (SD)	8,9 (5,0)	10,7 (11,6)	0,17
IgM U/ml (SD)	8,1 (9,8)	8,3 (7,0)	0,88
Anticardioliplin			
IgG SGU/ml (SD)	6,3 (7,7)	6,8 (7,8)	0,63
IgA U/ml (SD)	2,2 (2,3)	2,0 (1,7)	0,47
IgM U/ml (SD)	5,5 (9,9)	4,2 (3,7)	0,18

II. Táblázat

Emelkedett titerű foszfolipid-ellenes antitestek előfordulása fogamzásgátlót szedő és nem szedő nők között

Emelkedett titerű antitest	Szedők (n=96)	Nem szedők (n=127)	OR (95%CI)
Anti-b2-glycoprotein I			
IgG	8	3	4,0 (1,1-15,3)
IgA	0	1	-
IgM	3	0	-
Anticardioliplin			
IgG	3	7	0,5 (0,1-2,2)
IgA	3	1	4,0 (0,4-39,9)
IgM	3	4	1,0 (0,2-4,5)
Bármelyik antitest	19	12	2,3 (1,1-5,1)

mélyvénás thrombosis szenvedtek el [11]. A háromból két esetben vizsgálták az aktivált protein C-vel (APC) szembeni érzékenységet, és egyikükéről igazolódott APC-rezisztencia. Veszélyesített thrombophiliát hordozó nők között fogamzásgátló szedése alatt nem csak gyakrabban, hanem korábban is alakul ki mélyvénás thrombosis, mint az ilyen genetikai defektust nem hordozó nők között [12]. Az APC-rezisztenciáért felelős faktor V Leiden-mutáció kaukázusi populációban gyakori, ennek ellenére a mutáció szűrését a legtöbb szerző nem javasolja, még fogamzásgátló szedés elkezdése előtt sem [13].

In vitro tanulmányok igazolták, hogy az anti-béta2-glycoprotein I antitestek jelenléte hátráltatja az aktivált V-ös véralvadási faktor aktivált protein C általi lebontását [14]. Az aktivált protein C-vel szembeni rezisztencia nem csak öröklött formában létezik. A szerzett APC-rezisztencia is jelentősen emeli a thrombosis kockázatát. A lehetséges részvevő me-

chanizmusok taglalása nélkül igazolták, hogy terhesség és fogamzásgátló szedése során is kialakul egy bizonyos mértékű APC-rezisztencia [15].

Tanulmányunk eredményei azt igazolják, hogy a foszfolipid-ellenes antitestek emelkedett titer szignifikánsan gyakrabban fordul elő kombinált orális fogamzásgátlót szedő nők között, mint nem szedők között. Mind a hat vizsgált antitest típust egybe véve, az emelkedett titer több mint kétszer gyakrabban fordult elő fogamzásgátlót szedők között. Az emelkedett titer előfordulása az IgG típusú anti-béta2-glycoprotein I ellenanyagok esetében volt megfigyelhető. Kombinált orális fogamzásgátlót szedők között az emelkedett titerű IgG típusú anti-béta2-glycoprotein I ellenanyag jelenlétének gyakorisága 8,3% volt. Irodalmi adatok szerint egészséges, szült nők között 3 %-os gyakorisággal várható ennek az ellenanyagnak az emelkedett titerű előfordulása [6]. Tanulmányunk egyik érdekes eredménye, hogy az IgG típusú kardioliplin-ellenes antitest emelkedett titerű jelenléte gyakoribb volt a fogamzásgátlót nem szedők között, mint a szedők között, bár a különbség statisztikailag határértékű volt. Egy tanulmányban egészséges nők között, függetlenül a paritástól, 3 %-ban fordult elő emelkedett foszfolipid-ellenes antitest-titer [5]. Vizsgálataink során a fogamzásgátlót nem szedő egészséges nők 9,4%-ában találtunk emelkedett szintű foszfolipid-ellenes IgG, IgA vagy IgM típusú ellenanyagot. Az irodalmi adatokhoz viszonyított magasabb gyakoriságot magyarázhatja az, hogy az emelkedett titer definíciója tanulmányunkban kevésbé volt szigorú. Az irodalomból idézett gyakoriság meghatározásakor kóros titerként a normál felső határának kétszeresét meghaladó értéket vették alapul. További kritérium volt az idézett tanulmányokban, hogy a kórosan emelkedett titer 6-8 héttel később ismételt vizsgálatnál is fennáll. Saját vizsgálatainkban ilyen szigorú kritériumokkal nem szűkítettük le a pozitív eredményű nők körét, mert ez az esetszámok csökkentése révén a különbségek statisztikai kimutathatóságát korlátozta volna.

Továbbra is megválaszolatlan marad az a kérdés, hogy vajon az emelkedett foszfolipid-ellenes antitest-szintek hozzájárulnak-e a kombinált orális fogamzásgátlók morbiditásához vagy sem. Lehetőséges, hogy az ellenanyagok szintjének emelkedése csak kísérő jelenséggé figyelhető meg a gyógyszeres kezelés kezdeti hónapjaiban. Öröklött thrombophilia fennállása esetén az emelkedett szintű foszfolipid-ellenes antitestek minden bizonnyal fokozzák a tablettaszedés thrombosis-kockázatát.

A foszfolipid-ellenes antitestekről kimutatták, hogy kóros szerepet játszanak a korai vetélések és számos egyéb szülészeti megbetegedés (pl. méhen belüli magzatelhalás, lepényleválás, magzati retardatio, pre-eclampsia stb.) kialakulásában [1]. Erre való tekintettel feltételezhető, hogy ilyen jellegű terhelő gesztációs anamnézis esetén javasoljuk a kombinált orális fogamzásgátlók elkerülését, különösen akkor, ha a páciens még nem fejezte be családtervezését.

A foszfolipid-ellenes antitestek populációs szintű szűrése valószínűleg nem gazdaságos. További ellenérv lehet az általános szűrés elvetésére az, hogy a tünetmentes, fogamzásgátlót szedő nőkben észlelt gyakoribb pozitív eredmény magának a gyógyszeres kezelésnek is lehet az eredménye minden káros következmény nélkül. További vizsgálatokra van szükség annak eldöntésére, hogy az emelkedett antifoszfolipid antitest-titer gyógyszeres kezelés idején észlelt magasabb gyakorisága hosszabb távú szedés során változik-e. Szintén nyomon követéses vizsgálatok deríthetnek fényt arra, hogy az emelkedett antifoszfolipid titerű fogamzásgátlót szedő nők thrombosis-, stroke illetve infarktus-kockázata magasabb-e, mint a normál titerű nőké.

Irodalom

- [1] Greaves M.: Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999; 353: 1348–1953.
- [2] Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischaemic stroke and venous thrombosis. *Ann Int Med* 1992; 117: 997–1002.
- [3] Brey RL, Abbott RD, Curb D et al. B2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischaemic stroke and myocardial infarction. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 2001; 32: 1701–1706.
- [4] Levine S, Jacobs BS 2001: A prospective, seasonal Odyssey into antiphospholipid protein antibodies. *Stroke* 2001; 32: 1699.
- [5] Creagh MD, Duncan SLB, McDonnell JM, Greaves M. Failure of the detection of antiphospholipid antibodies alone to predict poor pregnancy outcome. *BrJ Haematol* 1991; 77:4.
- [6] Arnold J, Holmes Z, Pickering W et al: Anti-b2-glycoprotein I and annexin-V antibodies in women with recurrent miscarriage. *BrJ Haematol.* 2001; 113: 911–914.
- [7] Silver RM, Porter TF, Van Leeuwen I et al: Anticardiolipin antibodies: clinical consequences of „low titres”. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 494–500.
- [8] Finazzi G, Brancaccio B, Moia M et al: Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996; 100: 530–536.

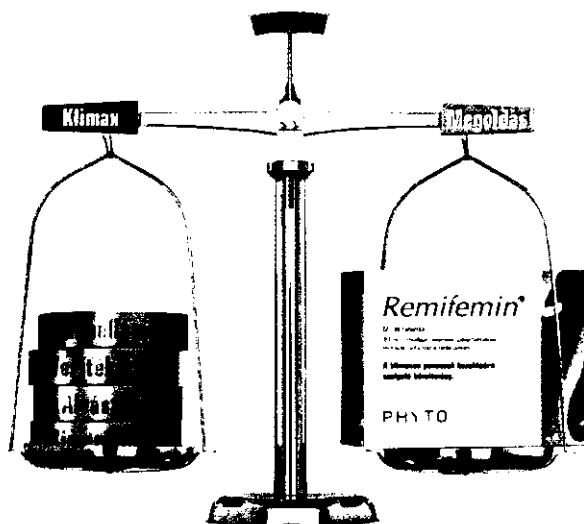
- [9] Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C: Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with different progestagen components. *Lancet* 1995; 46: 1589-1593.
- [10] Lewis MA: Myocardial infarction and stroke in young women: What is the impact of oral contraceptives? *AmJ Obstet Gynecol.* 1998; 179: S68-77.
- [11] Girolami A, Zanoni E, Zanardi S, Saracino A, Simioni P: Thromboembolic disease developing during oral contraceptive therapy in young females with antiphospholipid antibodies. *Blood Coag Fibrinolys* 1996; 7: 497-501.
- [12] Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP: Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000; 160: 49-52.
- [13] Vandenbroucke JP, van der Meer FJM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR: Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* 1996; 313: 1127-1130.
- [14] Galli M, Ruggeri L, Barbui T: Differential effects of anti-b2-glycoprotein I and antiprothrombin antibodies on the anticoagulant activity of activated protein C. *Blood* 1998; 91: 1999-2004.
- [15] Meinardi JR, Henkens CMA, Heringa MP, van der Meer J: Acquired APC resistance related to oral contraceptives and pregnancy and its possible implications for clinical practice. *Blood Coag Fibrinolys* 1997; 8: 152-154.

Vad SZ, Lakos G, Kiss E, Pető E, Póka R: *The presence of antiphospholipid antibodies in young women during use of oral contraceptives.*

The role of thrombophilia in the elevated risk of thromboembolism during oral contraceptive (OC) use has been established. The most common form of acquired thrombophilia is the presence of antiphospholipid antibodies in the blood. We performed a cross-sectional study among young women to survey the occurrence of antiphospholipid antibodies among users and non-users of OC. Serum levels of IgG, IgA and IgM isotypes of anti-2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies were measured by validated ELISA methods. Regardless of the type of antiphospholipid antibody, pill-users had an elevated antibody titer more than twice as frequently as non-users (OR=2.3, 95%CI 1.1-5.1). The higher frequency of elevated antibody titer was related most commonly to IgG type anti-2-glycoprotein I antibodies. Oral contraceptive use increases the risk of elevated antiphospholipid antibody levels among asymptomatic young women.

Keywords: antiphospholipid antibodies, oral contraception

Egyensúlyban hormon nélkül



Az első, klinikailag igazolt hatású, gyógynövény eredetű gyógyszer a változókorral járó tünetek kezelésére.

Remifemin®
A hatásos, hormonmentes terápia



További információ: Phytotec Hungária 1026 Budapest, Lotz Károly u. 3. • Tel: 392-0384 • info@phytotec.hu • www.phytotec.hu

A Phytotec klinikailag igazolt hatású, hormonmentes, természetes eredetű gyógyszer a változókorral járó tünetek kezelésére. A Phytotec természetes eredetű gyógynövények segítségével jelentősen bővíti terápiás lehetőségeimet, és olyan betegeknek is megoldást jelent, akik idegenkednek a szintetikus gyógyszerektől. A Phytotec betegeimet elégedettebbé, orvosi munkámat egyszerűbbé teszi.

PHYTOEC
VALÓDI GYÓGYSZER A TERMÉSZETTŐL