

A családi anamnézis és a Leiden-mutáció vizsgálatának összehasonlítása fogamzásgátlót szedni kívánók körében

PÓKA RÓBERT DR., BALOGH ISTVÁN*, AJZNER ÉVA DR.*

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikája (igazgató: Borsos Antal dr., egyetemi tanár) és a Klinikai Kémiai Intézete (igazgató: Muszbek László dr., egyetemi tanár) közleménye*

Összefoglalás: A szerzők kétszáznegyven esetben hasonlították össze fogamzásgátlót szedni kívánó nők thromboemboliára vonatkozó anamnézisének és az öröklött thrombophilia eddig ismert leggyakoribb okának kimutatására végzett vizsgálat eredményét. A Leiden-mutáció kimutatását molekuláris biológiai vizsgálattal, a thrombosis családi előfordulására vonatkozó adatok felvételét pedig kérdőíves módszerrel végezték. Négy esetben (1,7%) fordult elő a thrombosis családi halmozódása (mélyvénás thrombosis >2 esete), s ezek egyike sem hordozta a Leiden-mutációt. Legalább egy thrombotikus eset fordult elő (pozitív anamnézis) 50 páciens családjában. A 38 pozitív anamnézisű, vad genotípusú esetből 4-nél fordult elő a thrombosis családi halmozódása és további 4 esetben maga a proband szenvedett el thrombotist. A 12 heterozigóta között 1 esetben fordult elő thrombosis. A pozitív családi anamnézis 0,24-os prediktív értékkel jelezte előre a genetikai vizsgálat pozitív eredményét, a genotípus viszont 0,65-os pozitív prediktív értékkel mutatta a thrombosis családi előfordulását. Eredményeik alapján megállapítják, hogy a genetikai vizsgálattal kiegészített anamnézis az anamnéziséknél magasabb szelektivitással szűri ki azokat, akiknél a thrombosis kockázata emelkedett. A családi anamnézis viszonylag magas szenzitivitású szűrő-módszer, azonban a thrombosis egyéni előfordulására vonatkoztatott pozitív prediktív értéke igen alacsony.

Kulcsszavak: fogamzásgátlás, thrombosis, Leiden-mutáció

Az elmúlt 30 év során a thromboemboliás megbetegedések okozta halálozás a világ fejlett országaiban jelentősen csökkent, Magyarországon azonban közel kétszeresére emelkedett [1]. A szomorú statisztika magyarázata részben a megelőzés hiányossága lehet. Az öröklött thrombotishajlam leggyakoribb oka az aktivált protein C-vel szembeni rezisztencia [2]. Ennek hátterében túlnyomó többségben az V-ös véralvadási faktor génjének

Leiden-mutációja áll [3]. A rendellenesség szülészeti és nőgyógyászati jelentőségére *Doszpod és Sas* hívta fel a magyar nőorvosok figyelmét [4]. Egészséges magyar nők között 9,5%-os gyakorisággal fordul elő a mutáció heterozigóta formája [5]. A hordozó egyének thrombosis kockázata fogamzásgátló szedése esetén emelkedett [6]. Figyelembe véve a genetikai rendellenesség igen magas magyarországi gyakoriságát, módszertani

javaslatban szorgalmaztuk az APC rezisztencia vizsgálat rutinszerű elvégzését fogamzásgátlók első alkalommal történő felírása előtt [7].

A jelenlegi gyakorlatban a fogamzásgátlók felírását leggyakrabban a családi anamnézisben szereplő thromboemboliás megbetegedés kontra-indikálja. Prospektív vizsgálatban kívántuk összehasonlítani azt, hogy a thrombosis fokozott kockázatának előrejelzésében mennyire hatékony az anamnézis és a genetikai vizsgálat.

Betegek és módszerek

Kétszáznegyven panaszmentes nő genetikai vizsgálatát végeztük el a Leiden-mutáció kimutatására. Az átlag életkor 24 év volt ($SD \pm 7$ év), 16 és 44 éves szélső értékekkel. A molekuláris biológiai vizsgálat során korábban publikált standard módszereket alkalmaztunk [7]. A populáció genetikában általánosan alkalmazott vad típus kifejezést használtuk azon esetek jelölésére, amelyek DNS-vizsgálata a Leiden-mutáció jelenlétét kizárta.

A kérdőíves módszerrel rögzítettük a thromboemboliás megbetegedések egyéni és családi előfordulását. Thromboemboliás megbetegedésen mélyvénás thrombosis vagy embolia előfordulását értettük. A betegek által adott válaszokat nemleges válaszként rögzítettük akkor is, ha pusztán nem tudott ilyen eset előfordulásáról a családban. Az anamnézis és a molekuláris biológiai vizsgálat eredményének összehasonlításával értékeltük a két módszer hatékonyságát a thrombosis kockázatának előrejelzésében. A vizsgált módszerek, sorrendben genotípus, családi anamnézis (teszt) vonatkoztatási alapjaként (pozitív státusz) ezért sorrendben a thrombosis családbeli előfordulását, a thrombosis probandok közötti előfordulását, a Leiden-mutáció jelenlétét, valamint ismét a thrombosis probandok közötti előfordulását vettük alapul.

Eredmények

Kétszáznegyven hormonális fogamzásgátlót szedő vagy szedni kívánó nő esetében végeztük el az V. véralvadási faktor Leiden-mutációjának kimutatására szolgáló DNS analízist. Harmincnégy nőnél (14%) igazoltuk a Leiden-mutáció heterozigóta formájának jelenlétét. Homozigóta beteget szűrési anyagunkban nem találtunk. A nemzetközi összehasonlításban is magas hordozóarányt részben az okozza, hogy a tanulmány részben válogatott esetek adatait dolgozza fel. Míg a heterozigóta esetek mindegyikénél részletes anamnézist vetünk fel, addig a vad típusok egy jelentős hányadában nem állt rendelkezésünkre a thrombosis családi előfordulására vonatkozó adat. A tanulmányunkban részleteznél ötször nagyobb random szűrési anyagunkban a heterozigóta hordozók gyakorisága 9,33% volt.

Mindössze 4 esetben (1,7%) fordult elő a thrombo-

sis családi halmozódása (mélyvénás thrombosis >2 esete), s ezek egyike sem hordozta a Leiden-mutációt. Legalább egy thrombotikus eset fordult elő 50 (pozitív anamnézis) esetében (I. táblázat). A 38 pozitív anamnézisű, vad genotípusú esetből 4-nél fordult elő a thrombosis családi halmozódása és további 4 esetben maga a proband szenvedett el thrombotist. A 33 heterozigóta között 1 esetben fordult elő thrombosis (II. táblázat). A negatív családi anamnézisű esetek közül három szenvedett el korábban mélyvénás thrombotist. Pozitív családi anamnézisűek között 2 esetben fordult elő thrombosis (III. táblázat).

I. táblázat

Családi anamnézis és a Leiden-mutáció előfordulása

	Családi anamnézis	
	Negatív	Pozitív
Vad típus (%)	168 (88,4)	38 (76)
Heterozigóta (%)	22 (11,6)	12 (24)

II. táblázat

Proband thrombosis és a Leiden-mutáció előfordulása

	Egyéni anamnézis	
	Negatív	Thrombosis
Vad típus (%)	202 (86)	4
Heterozigóta (%)	33 (14)	1

III. táblázat

Thrombosis előfordulása a családban és a probandok között

Családi anamnézis	Egyéni anamnézis	
	Negatív	Thrombosis
Negatív (%)	187 (79,6)	3
Pozitív (%)	48 (20,4)	2

Az anamnézis és a genetikai vizsgálat prediktív értékeinek vizsgálata során nehézséget okoz az a tény, hogy fiatal korban igen ritkán fordul elő thrombosis még fogamzásgátló tablettát szedők között is. A genetikai vizsgálat pozitív prediktív értéke 0,65 volt (IV. és V. táblázat). A thrombosis probandok közötti előfordulását azonban, minden bizonnyal a rövid megfigyelési idő miatt, csak 0,03-os prediktív értékkel jelezte a genetikai vizsgálat. A pozitív családi anamnézis 0,24-os prediktív értékkel jelezte előre a genetikai vizsgálat pozitív eredményét.

IV. táblázat

Az anamnézis, mint szűrő módszer értékelése

Szűrő módszer Vonatkozás	Családi anamnézis	
	Genotípus	Egyéni anamnézis
Szenzitivitás	0,35	0,40
Specifitás	0,82	0,79
Pozitív prediktív érték	0,24	0,04
Negatív prediktív érték	0,88	0,98

V. táblázat

A genetikai vizsgálat, mint szűrő módszer értékelése

Szűrő módszer Vonatkoztatás	Genotípus	
	Családi anamnézis	Egyéni anamnézis
Szenzitivitás	0,24	0,20
Specifitás	0,88	0,86
Pozitív prediktív érték	0,65	0,03
Negatív prediktív érték	0,82	0,98

Megbeszélés

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 [8]. A vénás thromboembolia rizikótényezői közé sorolandók a vénás thrombosis családi előfordulása, obesitas (BMI > 30 kg/m²) és varicositas [9].

Az öröklött thrombosis-hajlam igazolása genetikai laboratóriumi vizsgálattal egy életre szól. Egy amerikai felmérés szerint az amerikai fehér populációban 5,27%, afrikai származású amerikaiak között 1,23%, ázsiai amerikaiak között 0,45% és indiánok között pedig 1,25% a Leiden-mutációt hordozók aránya [10]. Magyarországon ez az arány 9,5% [5].

Szűrővizsgálataink során, a tanulmány lezárásáig homozigóta esetet nem találtunk (a közlés idején már két tünetmentes homozigóta esetet szűrtünk ki). Ennek oka az, hogy a populációgenetika Hardy-Weinberg-törvénye alapján várható igen ritka gyakoriságú homozigóták kivétel nélkül (?) belgyógyászati intézményekben kerülnek felismerésre mélyvénás thrombosis tüneteivel.

Egy haematológusok által végzett számítás szerint az APC-rezisztencia szűrése nem kifizetődő. Négy és hét százalék közötti hordozó-gyako-

riságot feltételezve a szerzők szerint a thromboemboliás halálozások számának csökkentésére nem lenne gazdaságos mindenkinél elvégezteni a vizsgálatot [11]. Ma már a funkcionális teszten alapuló APC vizsgálat olcsón elvégezhető, akár kisebb felszereltségű laboratóriumokban is. Csökkent APC-ráta esetén legalább három centrum áll rendelkezésre Magyarországon ahhoz, hogy a Leiden-mutációt a költségesebb PCR vizsgálattal kimutassuk.

Néhány évtizeddel ezelőtt a kromoszóma-vizsgálatok hasonlóan elérhetetlennek tűntek a mindennapi diagnosztika számára. Sorolhatnánk azokat a kezdetben túlságosan költségesnek ítélt vizsgálatokat (pl. a terhések AFP, β -hCG, HBsAg szűrővizsgálata, CT- és MRI-vizsgálata az onkológiában), amelyekről a kezdeti szkepticizmus ellenére bebizonyosodott, hogy hasznosak. A hasznos újítások előbb-utóbb olcsókká válnak, hiszen a széleskörű elterjedéssel párhuzamosan csökken a specifikus ráfordítás.

A molekuláris biológiai medicina korát éljük. Napról napra újabb és újabb betegséggel kapcsolatban derül ki a rendellenesség molekuláris biológiai magyarázata. Egészen az elmúlt évekig úgy gondoltuk, hogy a leggyakoribb monogénes öröklődésű humán betegség a cysticus fibrosis. A cysticus fibrosis heterozigóta hordozóinak gyakorisága Európában 1/25. Ugyanakkor kaukázusi származásúak között a Leiden-mutáció heterozigóta formája 1/20 gyakorisággal fordul elő [10].

A halálteki statisztikákban egyre magasabb helyet foglalnak el a thromboemboliás megbetegedések. Fejlett országokban, a kórházakban bekövetkezett halálesetek többsége ma már thromboemboliás eredetű. Egy szűkebb területen, a szülészeti eseményekhez kapcsolódó anyai halálesetek között is az élre kerültek a thromboemboliás eredetűek. Terhességben vagy a gyermekágyban thrombosit elszenvedett esetek 78%-ában mutatták ki az V. véralvadási faktor Leiden-mutációjának jelentését [12].

A mai magyar gyakorlat szerint orális fogamzásgátlók első alkalommal történő felírásakor elegendő teljes fizikális és nőgyógyászati vizsgálat, valamint a rákszűrés elvégzése, thrombophilia irányú laborvizsgálat nem szükséges. Ha feltételezzük, hogy az APC-rezisztencia vizsgálata széles körben elterjed, várhatóan a potenciális gyógyszereszedők 10%-ának fogjuk javasolni, hogy ne használjanak hormonális fogamzásgátlót. Ezzel szemben, ha szigorúan vesszük a családi anamnézist, betegek jelentős hányadát fosztjuk meg azoktól a jótékony mellékhatásoktól (pl. méh- és

petefészekrák-kockázat csökkenése, menstruációs fájdalom és vérvesztés enyhítése, a vérzések rendszerezése), amelyek a tablettaszedéssel együtt járnak. Felmérésünk alapján a pozitív családi anamnézis gyakorisága közel 21%-ra tehető a teljes populációban, és csak néhány százalékkal kevesebb a fogamzásgátlót szedők között. A heterozigóták gyakorisága negatív anamnézisűek között 11,6%, pozitív anamnézis esetén pedig 24%. Ha a pozitív anamnézist szigorú kizáró kritériumként értékelnék, valóban jelentős lenne azoknak az eseteknek a száma, akiknek nem írunk fel hormonális fogamzásgátlót. A genetikailag meghatározott thrombosis-hajlam szűrése esetén azonban lényegesen kevesebb nőnek javasolnánk más fogamzásgátló módszert. Továbbá az ilyen szűrővizsgálat bevezetésével azok a nők is hozzájuthatnának a fogamzásgátlók kedvező hatásaihoz, akik a thrombosisról félve nem merik szedni a gyógyszert annak ellenére, hogy nincs ismert veleszületett hajlamuk.

Vizsgálataink alapján a genetikai vizsgálat az anamnéziséhez képest jóval magasabb szelektivitással szűri ki azokat, akiknél a thrombosis kockázata emelkedett. A családi anamnézis viszonylag magas szenzitivitású szűrőmódszer, azonban a thrombosis egyéni előfordulására vonatkoztatott pozitív prediktív értéke igen alacsony. Tulajdonképpen ugyanezt lehetne elmondani az egyéni anamnéziséhez vonatkoztatott genetikai vizsgálatról. A legfontosabb különbség azonban az, hogy míg a genetikai vizsgálat eredménye egy életre szól, addig a családi anamnézis folyamatosan változik és rendkívül sok szubjektív elemet tartalmazhat. Pozitív eredményű genetikai vizsgálat esetén várhatóan nemcsak a proband, hanem a családtagjai és leszármazottai is tudatosan kerülnek a thrombosis kockázatát emelő tényezőket, s így a teszt valódi pozitív prediktív értékének meghatározása várhatóan a jövőben sem lesz torzítástól mentes.

Eddig csak a Leiden-mutáció okozta APC-rezisztenciáról igazolódott egyértelműen, hogy fokozott thrombosis-hajlamot jelent, ezért amennyiben lehetséges, az APC-rezisztencia vizsgálatát a genetikai háttérben álló Leiden-mutáció kimutatását kell hogy jelentse. Tisztában vagyunk azzal, hogy ez a lehetőség Magyarországon csak nagyobb laboratóriumi centrumokban áll rendelkezésre, ezért, ahol a genetikai vizsgálat nem elérhető, a második generációs (V. faktor hiányplazmával ötszörösére hígított) APTI-alapú funkcionális teszt elvégzését javasoljuk, a lupus anticoagulans interferáló hatásának kizárásával. Az így készült

APC-rezisztencia fenotípust mutató betegeknél más, nem hormonális fogamzásgátló módszer ajánlását tartjuk indokoltnak.

A legújabb molekuláris genetikai módszerek alkalmazásával lehetőség nyílik arra, hogy az első fogamzásgátló készítmény felírása a jelenleginél sokszorosan kisebb thrombophiliás kockázatot jelentsen.

Irodalom

- [1] Molnár L, Sándor T, Monos E, Acsády Gy. A vénás betegségek mortalitásának feltűnő növekedése Magyarországon. *Orv Hetil* 1997; 138:2727-2732.
- [2] Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson P.J. 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.
- [3] 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.
- [4] Dostopold J, Sas G. A thrombosis-hajlam jelentősége a szülészeti és nőgyógyászati gyakorlatban. *Magy Nőorv* 1996; 59:347-351.
- [5] Póka R, Balogh I, Ajzner É. Public health approach to APC resistance assay. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1271-1272.
- [6] Bertina RM, Reitsma PH, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factors for venous thrombosis. *Thrombos Hemostas* 1995; 74:449-453.
- [7] Póka R, Balogh I, Ajzner É, Nagy IG. Orális fogamzásgátlás thromboemboliás szövődményeinek megelőzése: módszertani javaslat. *Orv Hetil* 1998; 139: 815-818.
- [8] 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.
- [9] CPMP. Position statement of the CPMP on oral contraceptives containing desogestrel or gestodene. CPMP Press Release, London, 22 January 1997.
- [10] Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of Factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997; 277:1305-1307.
- [11] Altés A, Souto JC, Mateo J, Borrell M, Fontcuberta J. Activated protein C resistance assay when applied in the general population. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:358-359.
- [12] Hallak M, Senderowitz J, Cassel A, Shapira C, Aghai E, Auslander R, Abramovici H. Activated protein C resistance (factor V Leiden) associated with thrombosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:889-93.

Póka R, Balogh I, Ajzner É. *Testing for Leiden-mutation in view of family history of patients seeking oral contraceptive advice*

Family history of thromboembolic disease and the result of genetic testing for the presence of Leiden-mutation were compared in two-hundred and forty women seeking contraceptive advice. A fragment of the factor V gene enclosing the possible site of the Leiden-mutation was amplified by PCR and the products separated by gel electrophoresis. Data of thromboembolic history were collected by self-administered structured questionnaire. Familial thrombosis (two or more cases of deep vein thrombosis in the family) occurred in 4 cases (1,7%) and none of these carried the Leiden-mutation. At least one event of thromboembolic disease was recorded (positive history) in fifty women. Among the 38 women with positive history and wild-type genetic test result four had more than one relative with thrombosis, and in further 4 cases the proband herself had

suffered an episode of deep vein thrombosis. Among the 12 cases of heterozygote carriers one had had thrombosis. Though positive family history had a 0.24 predictive value in forecasting genetic status, testing for the Leiden-mutation gave an almost three times more accurate prediction than family history. The results suggest that genetic testing for Leiden-mutation improves the selection of patients with positive family history who are truly at risk of thromboembolic side-effects if put on combined oral contraceptives. Family history on its own is a highly sensitive method of selecting the patients who are at an increased risk of thromboembolic side-effects, but suffers from a low positive predictive value.

Key words: oral contraception, thrombosis, Leiden-mutation

Közlésre elfogadva: 1998. június 22.

TERÁPIÁS JAVASLAT

A Magyar Onkológusok Társasága Mammológiai Szekciójának javaslatai az emlőrák hormonális kezelésének tárgyában

1./ A különféle műtéti eljárások, illetőleg a legkülönbözőbb adjuváns és kuratív/palliatív citosztatikus kezelések ellenére az iparilag fejlett országokban, s így hazánkban is, a 40-50 év közötti női lakosság vezető halál oka az emlőrák. A feltehetően több malignus klónból álló daganatszövet egyes sejtjei a citosztatikus terápia hatására elpusztulnak. Számos, elsősorban receptor pozitív sejt azonban nem a kemoterápia, hanem a hormonális ellátás következtében válik életképtelenné.

2./ A kísérletek nagy számából ismert, hogy az emlőrák sejtjeinek jelentős része ösztrogéndús környezetben fejlődik legoptimálisabban.

3./ Bizonyított, hogy előrehaladott emlőrákban a hormonális kezelés 30-40%-ban hatékony, s az effektivitás időtartama 8-10 hónap.

4./ Hormonális kezelés elsősorban az ún. alacsony rizikójú emlőrákos csoportban (posztmenopauzális status, receptor pozitívitas, nem-szervi áttétek) javasolható. Leghatásosabb az ösztrogén és progeszteron pozitív csoportban. A receptor negatív sejtek esetében, sokkal kevésbé kifejezetten, az epidermális növekedési faktorokon keresztül fejt ki hatását.

5./ Adjuváns, illetőleg kemoterápiával együttes alkalmazása során kifejtett hatékonysága még nem egyértelműen bizonyított fiatal életkorban. Az ötven év feletti korcsoportban azonban, megelőző szándékkal adva is eredményes.

6./ Előrehaladott, de alacsony rizikójú daganatban a három havonként végzett kontrollvizsgálatok eredményétől függő, lépcsőzetes hormonkezelés javasolható, melynek során az endokrin terápia az esetleges progresszió létrejöttéig alkalmazandó.

7./ Az elsődleges választás a tamoxifen (fiatal populáció esetében a GnHR analógok), melyet progresszió esetében a progesztogének, (posztmenopauzális statusban) az aromatáz-gátlók követhetnek.

8./ A fiatal korcsoportban végzett műtéti kasztráció több összetevő miatt is megkérdőjelezhető, a besugárzással végzett petefészkek-tevékenység átmeneti leállítását nem javasolható.

9./ Az előrehaladottabb életkorban végzett antiösztrogén kezelés jótékony mellékhatásai (oszteoporozisgátlás, infarktus-hajlam csökkentés) figyelembe veendőek.