

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**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

Súlyos haemostasis zavarok kezelésének új szempontjai: antikoaguláns stratégia antithrombin deficités terhességben, gyulladással társuló thromboembolia és szerzett haemophilia

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Ilonczai Péter, okleveles általános orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán doktori iskolája
(Trombózis, hemosztázis és vaszkuláris biológia programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Boda Zoltán, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora

tagok:

Dr. Kardos Mária, PhD

Dr. Pfliegler György, kandidátus

A doktori szigorlat időpontja és helye:

2015. december 21. 12 óra, Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet 2. emeleti tárgyalóterme

Az értekezés bírálói:

Dr. Vad Szilvia, PhD

Dr. Vezendi Klára, kandidátus

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora

tagok:

Dr. Kardos Mária, PhD

Dr. Pfliegler György, kandidátus

Dr. Vad Szilvia, PhD

Dr. Vezendi Klára, kandidátus

Az értekezés védésének időpontja és helye:

2015. december 21. 14 óra, Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet "A" épület tanterme

BEVEZETÉS

A thrombophilia egy olyan hyperkoagulábilis állapot, mely vénás thromboemboliára (VTE) hajlamosít. 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. A thrombophiliák lehetnek veleszületettek, szerzetek illetve mindkét típus együtt is előfordulhat. A különböző thrombophiliás állapotok eltérő VTE kockázatot hordoznak.

A VTE kialakulásának megértési folyamatában előrelépést jelentett a természetes antikoagulánsok csökkenésének háttérében álló genetikai eltérések feltérképezése. Kiderült, hogy a thrombophiliák heterogének, a pathogen mutációk száma az antithrombin (AT) deficit esetében meghaladja a 250-et. A thrombophiliákkal kapcsolatban végzett klinikai és epidemiológia 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, gyulladásos kórállapotok, műtét, trauma, immobilitás, fogamzásgátló tabletták, hormon szubsztitúciós kezelés, obezitás, antifoszfolipid-antitestek (APAk), terhesség és gyermekágyas időszak, sepsis és vénás fejlődési rendellenességek valamint az életkor. A VTE pathogenezisének ezen dinamikus modellje figyelembe veszi a thrombophilia genetikai architektúráját valamint a potenciálisan megváltoztatható vagy megelőzhető környezeti szerzett rizikótényezők kölcsönhatásait.

Családvizsgálatok alapján ismert, hogy a különböző thrombophilia-hordozó egyénekben a VTE kialakulásának kockázata eltérő. Az AT, protein C (PC) és protein S (PS) deficit, a FaktorV

Leiden (FV Leiden) és prothrombin (FII) G20210A homozygota mutációi, valamint a kombinált thrombophilia magas thrombotikus rizikót, míg a FV Leiden és FIIG20210A heterozygota mutáció hordozása enyhe rizikófaktorozódást jelentenek ezen defektussal nem rendelkező egyénekkel összehasonlítva.

A szerzett VTE kockázati tényezők közül nagy jelentőséggel bír a terhesség. Terhességben a VTE kockázata fokozott. A korábban VTE-án átesett terhesek esetében a placenta-mediált terhességi komplikációk kockázata emelkedett. A veleszületett thrombophiliák közül a magas TE-s kockázatot eredményező defektusok és az antifoszfolipid szindróma (APS) a terhesség alatt bekövetkező VTE kockázatát fokozza valamint emelkedett a magzatvesztés kockázata is. Nagyobb valószínűséggel fordulnak elő késői terhességi komplikációk mint pre-eclampsia, halvaszületés, méhen belüli növekedés-visszamaradás (“intrauterine growth restriction”, IUGR), placenta abruptio és az ún. haemolysis, emelkedett májenzimek, alacsony vérlemezkeszám (“hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome”, HELLP). A legmagasabb VTE kockázattal járó AT deficit esetében kevés irodalmi adat áll rendelkezésre a terhesség alatti kezelés, illetve VTE megelőzés vonatkozásában.

A szerzett thrombophiliás állapotok 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. Kevés irodalmi adat áll rendelkezésre az aktív IBD-ben szenvedő akut TE-s betegek antikoaguláns és thrombolytikus kezelésével kapcsolatban.

A klinikai gyakorlatban a súlyos haemostasis zavarok közül nagy kihívást jelent a ritka vérzékenység, a szerzett haemophilia A (“acquired haemophilia A”, AHA). Mind a diagnosztika, mind a kezelés összetett és különösen nehéz a nagy gátlótesttiterrel rendelkező esetekben.

AT deficit és terhesség

Az AT egy természetes antikoaguláns, melynek legfontosabb feladata a thrombin-mediálta fibrinképződés és a FXa (X faktor) indukálta thrombingeneráció gátlása. Az AT deficit ritka és a legthrombogénebb thrombophilia, az átlagpopulációhoz képest a thrombosis kockázatát 25-50-szeresére növeli. Az AT deficit I. típusú (mennyiségi) és II. típusú (minőségi) deficitre osztályozható. 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”, PE) (II. típus PE). A II. típus RS defektushoz képest a HBS defektusai alacsonyabb thrombosis kockázattal társulnak és homozygota formában is előfordulhatnak. A II. típus HBS defektus hátterében álló genetikai eltérések egyike a jól jellemzett Budapest 3 mutáció. A homozygota II. típusú HBS defektus alacsony AT aktivitással társul, súlyos vénás és artériás thrombosit, ismétlődő vetélést okozhat. Thrombophiliás terhesekben, különösen AT deficitben az antikoaguláns rendszer csökkent működése a méhlepényi vérkeringés romlásához és kedvezőtlen terhességi kimenetelhez vezethet. Az anyai AT deficit a thromboemboliás események kockázatának kb. hatszoros emelkedését eredményezi és a magzatvesztés rizikójának szignifikáns növekedésével jár. Az úgynevezett késői terhességi komplikációk kialakulásának valószínűsége szintén megnövekszik az AT deficit terhesekben. Az AT deficit terhesek kezelésével kapcsolatos kezelési ajánlások ellentmondásosak. A kórállapot ritkasága miatt a terápiás megközelítések alapvetően az irodalomban közölt esettanulmányokon alapulnak.

IBD-hez társult TE

Az IBD két fő formája a colitis ulcerosa (“ulcerative colitis”, UC) és a Crohn betegség (“Crohn’s disease”, CD). Az IBD szisztémás megbetegedés, mely gyakran extraintestinális manifesztációkkal és tünetekkel valamint immunmediált kórképekkel társul. Ezen krónikus gyulladási kórképeket hyperkoagulabilitás és prothrombotikus állapot jellemzi, melyhez a

véralvadás zavara társul. Újabb adatok arra utalnak, hogy a TE az IBD betegség-specifikus extraintesztinális megnyilvánulási formája, mely a szerzett és veleszületett genetikai rizikófaktorok többszörös kölcsönhatása eredményeként jön létre. A szisztémás TE előfordulási gyakorisága az IBD-s betegekben 1.0%-7.7% közötti, a kontroll populációhoz viszonyítva az IBD-s betegek VTE rizikója 3-4-szeres. Az antikoaguláns és thrombolytikus kezelés alkalmazása súlyos IBD-ben egyelőre megoldatlan kérdés. Általánosságban a TE kezelése IBD-ben nem tér el a nem-IBD-s betegek kezelésétől, azonban jelenleg nem állnak rendelkezésre egyértelmű ajánlások az IBD-hez társult TE kezelésével kapcsolatban.

AHA

Az AHA igen ritka betegség melyet véralvadási faktorok, leggyakrabban a FVIII ellen termelődött IgG típusú autoantitestek megjelenése jellemez. AHA-ban az IgG típusú autoantitesteket plazmasejtek termelik. Főképpen felnőttekben jelentkezik, súlyos, gyakran életet veszélyeztető vérzések alakulhatnak ki. Az AHA előfordulási gyakorisága 0.2-1.0 eset/millió fő/év. 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. AHA-ban súlyos haemorrhagiás diathesis alakul ki, melyet kiterjedt lapszerinti bőrvérzések, illetve intramusculáris vérzések jellemeznek, a haemarthros ritka. A betegség mortalitása magas, 8-22% közötti.

A magas gátlótesttiterrel rendelkező AHA-s betegek kezelése különösen nehéz. Irodalmi adatok alapján a nagy FVIII-ellenes gátlótesttiterrel rendelkező betegek kevésbé reagálnak az immunszuppresszív kezelésre. A betegség kezelésében két célt kell elérni: 1. uralni az akut vérzést, 2. eradikálni a FVIII-ellenes gátlótestet. A betegséggel kapcsolatban fellelhető irodalom igen kiterjedt, azonban megbízható adat kevés áll rendelkezésre.

CÉLKITŰZÉSEK

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.
2. Célunk volt bemutatni és elemezni az aktív IBD-hez társult akut artériás TE antikoaguláns és thrombolitikus kezelését a klinikai gyakorlatban.
3. Célunk volt egy AHA-s beteg kezelése során alkalmazott mentő gátlótest eradikációs protokollunk bemutatása.

BETEGEK, ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

AT deficités terhesek retrospektív vizsgálata

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 AT koncentrátum (ATC) beadása előtt közvetlenül (völgy) és beadás után 4 órával (csúcs) határoztuk meg. AT szubsztitúció céljából human plazmából készül (phAT) készítményeket használtunk. Az első és második beteg esetén Antithrombin III-at (Baxter), a harmadik, negyedik és ötödik kismamánál Kybernin P-t (CSL Behring) alkalmaztunk. Az AT aktivitás mérését FXa gátlás mérésén alapuló heparin kofaktor meghatározással végeztük (Innovance AT, Siemens). 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.

AT génszekvenálás

Az AT szubtypusának meghatározását és az AT deficit diagnózisának megerősítését az AT gén fluoreszcens szekvenálási módszerrel végeztük.

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. Az anti-FXa méréseket az enoxaparin (Clexane, Sanofi) 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.

Kezelési protokoll

Fogantatási időszak

A terhességi teszt pozitívra válása esetén az acenokumarint vagy warfarint szedő betegeket azonnal enoxaparinra állítottuk át. Azoknak a nőknek, akik korábban antikoaguláns kezelést nem kaptak és terhességi tesztjük pozitívra 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. 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. 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. Az LMWH dozírozását anti-FXa mérések eredményei alapján végeztük, a nemzetközi irányelveknek megfelelően. 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 dózisának emelése ellenére nem tudtuk elérni, ATC adását kezdtük. 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.

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).

EREDMÉNYEK

AT deficités terhesek retrospektív vizsgálata

Összesen öt veleszületett AT deficités terhes kilenc terhességét vizsgáltuk. A nők életkora 19-32 év között változott [23.2±4.2 (átlag±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 enoxaparin kapott a terhesség felismerésétől kezdve. Négy terhes igényelt ATC-ot a kívánt anti-FXa hatás eléréséhez.

Laboratóriumi eredmények

Három beteg esetében homozygota II. típus HBS AT defektus igazolódott, melynek hátterében 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.

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 alsóvégtagi mélyvénathrombosis (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 pulmonális embólia (PE) és egy jobb oldali MVT történt. Egy homozygota Budapest 3 AT deficités

betegnek 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.

Magzati kimenetel

Az II. típus HBS AT defektussal rendelkező betegek terhessége effektív antikoaguláns profilaxis nélkül egy korai és két késői vetéléssel végződött. 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.

Aktív IBD-hez társult akut artériás TE-s beteg thrombolytikus kezelése

Egy 46 éves férfi - akinek anamnesisében 10 éve kezelt CD szerepelt - került felvételre klinikánkra IBD relapszusának tünetegyüttese miatt. Vizsgálata során fogyásról, alhasi fájdalomról, véres hasmenésről és izületi 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 terápiát kapott, melyet az elmúlt egy évben stabil dózisban tartósan kapott. Általános tüneteinek kívül 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.

Érsebészeti konzilium történt, azonban érsebészeti megoldást nem láttak kivitelezhetőnek. Laboratóriumi vizsgálatai közül kiemelhető a vérszegénység [haemoglobin: 85 g/L (normális: 135-165 g/L)], thrombocytosis [(thrombocytaszám: 409 G/l (normál 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. A szövettani vizsgálat transzmurális gyulladásos infiltrációt, fekélyeket jelzett. 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) napi 2x60 mg dózisban, szubkután injekció formájában alkalmazva. A kéz fájdalomossága és hidegsége órákon belül megszűnt, és a radialis pulzus tapinthatóvá vált. A kontroll angiográfia igazolta a javulást. 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. A 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%)]. Lupus antikoaguláns (LA) negatívnak bizonyult, APAk nem voltak kimutathatók, a homocystein szint normális volt. A CD relapszusát anti-tumor nekrozis faktor-alfa (“anti-tumor

necrosis factor- α ”, TNF- α) antitest alkalmazásával kezeltük (infiximab). Három hónap LMWH profilaxis után, a biológiai kezelést követően egy évvel a beteg remisszióba került, a jobb kéz keringése teljesen rendeződött.

AHA-s beteg kezelése

2003 februárjában egy 75 éves férfibeteg került felvételre klinikánkra nagy kiterjedésű subcutan haematomák miatt. Korábbi anamnesisében örökletes vérzékenységre utaló adat nem szerepelt. Laboratóriumi vizsgálatait során megnyúlt aktivált parciális thromboplastin időt (APTI>100 sec) észleltünk, melyet normális plazma hozzáadásával nem lehetett korigálni. A prothrombin idő (PI), illetve a thrombin idő (TI) normál 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 februárja és 2005 júliusa között több alkalommal kezeltük kiterjedt spontán bőrvérzések, intramuscularis haematomák, extenzív retroperitoneális haematomák, könyök-, váll- és térdizületi vérzések miatt.

Az akut vérzéseket sikerrel kezeltük NovoSeven (Novo Nordisk, Dánia) 110 ug/kg 12 óránkénti vagy FEIBA (Baxter) 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 (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. Miután a beteg nem reagált a fenti kezelésre, 2003 szeptemberében cyclosporin (Sandimmune Neoral, Novartis) adását kezdtük 3x100 mg/nap dózisban, 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, eredménytelenül. A gátlótest eradikációját célzó kezelések nem bizonyultak megfelelően hatásosnak, az inhibitor titer továbbra is magas maradt. 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).

MEGBESZÉLÉS

AT deficités terhések retrospektív vizsgálata

Az AT deficités terhésekkel 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. Eredményeink arra utalnak, hogy az AT deficit típusa fontos szerepet játszik a magas rizikójú fenotípus kialakításában, erről számolnak be a homozygota II. típus HBS defektust hordozókról megjelent esetbemutatók is. Ezen eredmények alátámaszthatják az anyai TE megelőzése céljából alkalmazott thrombo-profilaxis szükségességét AT deficit és terhesség társulása esetén.

Ellentétben azokkal a közleményekkel, melyek szerint a thrombophilia a terhességi komplikációk magasabb kockázatával társul, a módszeres áttekintő közlemények az összefüggést ellentmondásosnak találták vagy nem találtak kapcsolatot az AT deficit és a kedvezőtlen terhességi kimenetel között. 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.

Jelen vizsgálatunkban a homozygota II. típus HBS defektust hordozó és a legalacsonyabb aktivitással rendelkező terheseknél fordult elő a legnagyobb számban vetélés. Adataink az esettanulmányok eredményeivel összhangban állnak és támogatják azt a megfigyelést, hogy az AT deficit fokozza a placenta-mediált terhességi komplikációk kockázatát. Az AT deficit, mint "high-risk" thrombophilia által indukált placentáris vaszkuláris szövődményeket az adekvátan alkalmazott antikoaguláns terápia megelőzheti vagy csökkentheti. Az AT deficit és a késői terhességi szövődmények társulására vonatkozó adatok ellentmondásosak. Néhány szerző késői

terhességi komplikációkat elszenvedett betegek között az AT deficit magasabb prevalenciájáról számolt be, vizsgálataink eredményei ezt nem erősítik meg.

Annak ellenére, hogy az AT deficit magas TE-s kockázattal társul az anyai VTE előzmény nélküli AT deficit terhesek esetén a kezelési irányelvek csak antepartum és postpartum LMWH profilaxist, vagy csak antepartum fokozott figyelmet és postpartum LMWH profilaxist javasolnak. Ezen ajánlások az AT deficit nőt személyes és családi VTE anamnesis alapján magas vagy közepesen emelkedett VTE rizikó csoportba osztják, és nem tesznek különbséget az AT deficit bizonyos típusai között, és nem veszik figyelembe az AT aktivitás-csökkenés súlyosságát sem. 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. Vizsgálatunk eredményei arra utalnak, hogy összefüggés van az AT deficit típusa és súlyossága, valamint anyai és magzati komplikációk előfordulási gyakorisága között. 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. 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.

Habár az aktuális érvényben lévő irányelvek nem ajánlják az ATC használatát még olyan nagy kockázatú terhesek esetén sem, akik terápiás antikoagulálást igényelnek, számos esettanulmány és megfigyeléses vizsgálat kedvezőbb terhességi kimenetelt írt le LMWH és ATC együttes használatával. Eredményeink a fenti hivatkozásokkal összhangban támogatják a nagy rizikójú betegek terápiás antikoagulálásának szükségességét.

Vizsgálatunknak számos erőssége van. Tudomásunk szerint homozygota II. típus HBS AT

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

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

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 nem 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. Az IBD-s betegek körében a TE előfordulásának gyakorisága 3.6-szer magasabb a normál populációhoz viszonyítva, az IBD-s betegek morbiditásának és mortalitásnak szignifikáns tényezője. A TE főleg a vénás rendszert, ritkán az artériás keringést érinti, gyakran műtétet követően jelentkezik. A gyakoribb MVT és PE mellett szokatlan lokalizációjú

thrombosisok is előfordulnak (cerebrális, retinális, hepatikus és mesenterialis). A TE kezelése során a vérzési kockázat felmérése alapvető, a betegek többsége azonban jól tolerálja a terápiás dózisu antikoagulans kezelést. A nemzetközi irányelvek az aktív IBD-ben szenvedő betegek esetén thrombosis-profilaxis alkalmazását ajánlják. 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. Eddig az irodalomban nem közöltek esetet IBD-s betegben felső végtagi akut artériás elzáródás miatt végzett lokális thrombolytikus kezelésről. Eredményünket a nemzetközi adatokkal összevetve elmondhatjuk, hogy közepes-súlyos aktív CD-t a szisztémás TE rizikófaktorának kell tekinteni. Az 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.

AHA-s beteg kezelése

Nagy inhibitor titerrel rendelkező AHA-ban a gátlótest eradikációja sok esetben igen komplikált. 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 szteroiddal, cyclophosphamid vagy cyclosporin, rituximab és immunoabszorpció. A mi esetünkben az alkalmazott kezelések hatástalanok voltak, másokkal ellentétben a rituximab is ineffektív volt. Lian és mtsai kiváló eredménnyel kezelték AHA-s betegeket FVIII-infúzió, illetve CVP (cyclophosphamid, vincristin, prednisolon) kombinált alkalmazásával. Tizenkét betegből egy beteg kivételével, akinél nagy gátlótest titert észleltek (44-139 BE), minden esetben sikerült az inhibitor eradikálni. A mi protokollunkban az immunszuppressziót (vincristin és dexamethason) kiegészítettük FVIII/vWF koncentrátummal

(Haemate-P). A FVIII koncentrátum alkalmazásának elméleti háttere a lymphocyta proliferáció stimulációja és akcelerációja. VWF tartalmazú FVIII koncentrátumok alkalmazásával nagyobb sikerrel érhető el immuntolerancia, mint a tisztított FVIII koncentrátumokkal. A nagy dózisú dexamethason a plasmasejtek apoptózisát okozza, és hatékonyabbnak tűnik, mint a methylprednisolon, továbbá a vincristin, mint erélyes immunszuppresszív szer additív szerepe feltételezhető. Az irodalomban általunk elsőként bemutatott és alkalmazott új protokoll két alkalommal sikerrel eradikálta az inhibitor betegünk esetében. 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. Érdeemi mellékhatást nem észleltünk.

Következtetésként elmondhatjuk, hogy a protokollunk alkalmazása mentő kezelésként megfontolható nagytiterű, terápia-rezisztens szerzett AHA-betegek inhibitorának 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.

ÖSSZEFOGALÁS – ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

AT deficités terhesek retrospektív vizsgálata

- Öt AT deficités terhes kilenc terhességét vizsgáltuk retrospektív módon, melynek során elsőként számoltunk be egy olyan antikoaguláns protokollról, aminek kialakításakor az egyéni VTE rizikófelmérelen 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 defektus esetén az anyai VTE és terhességi komplikáció rizikója magas, mely alátámasztja a rizikóadaptált antikoaguláns kezelés szükségességét.

Aktív IBD-hez társult akut artériás TE-s beteg thrombolitikus kezelése

- Az irodalomban elsőként mutattunk be endoscopos vizsgálattal igazolt súlyos aktivitási tünetekkel rendelkező IBD-s betegben akut artériás elzáródás miatt végzett felső végtagi intraarteriális CDT-t.
- Eredményünk alapján elmondható, hogy a várhatóan magasabb vérzési kockázat ellenére a CDT – végtagmentés esetén – megfontolandó kezelési eljárás lehet ezen fokozott thrombotikus kockázattal bíró betegcsoportban.

AHA-s beteg kezelése

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



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

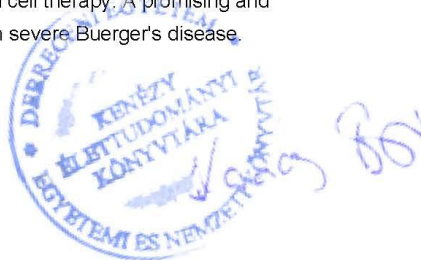
- Ilonczai, P.**, Oláh, Z., Selmeczi, A., Kerényi, A., Bereczky, Z., Póka, R., Schlammadinger, Á., Boda, Z.: Management and outcome of pregnancies in women with antithrombin deficiency: A single-center experience and review of literature.
Blood Coagul. Fibrinolysis 26 (7), 798-804., 2015.
IF:1.403 (2014)
- Ilonczai, P.**, Tóth, J., Tóth, L., Altorjay, 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
- 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





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., Jámbor, 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 arteriális 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 alapján szolgáló közleményekre): 7,753

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

Debrecen, 2015.10.15.

