

Aktivált protein-C-rezisztenciaszűrés szerepe a nők reproduktív egészségének védelmében

PÓKA RÓBERT DR., AJZNER ÉVA DR., VAD SZILVIA DR.,
PETŐ ERIKA DR.

A Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikája (igazgató: Borsos Antal dr., egyetemi tanár) és Klinikai Biokémiai és Molekuláris Pathológiai Intézete (igazgató: Muszbek László dr., egyetemi tanár) közleménye

Összefoglalás: A szerzők 3140 nőnél végezték el az APC-rezisztencia fenotípus vizsgálatát kereskedelmi forgalomban hozzáférhető funkcionális teszttel. Az APC-ráta átlagértéke 2,368 volt (min. = 1,07, max.=3,98, SD=0,438). A jelenleg fogamzásgátlót szedők APC-rátájának átlagértéke lényegesen alacsonyabb volt, mint a gyógyszert nem szedőké (2,173, ill. 2,33, $p<0,05$). A teljes vizsgálati anyagban 10,91% (317 eset) volt az átlagtól több mint 1xSD-vel alacsonyabb APC-ráta ($<1,93$) gyakorisága. Az APC-rezisztensek között a spontán vetélés előfordulásának kockázata 2,72-szer magasabb volt (95% CI 1,61–4,60), mint az APC-szenzitívek között, és a sterilitás is 4,04-szer nagyobb eséllyel (95% CI 1,79–9,14) fordult elő közöttük. Az APC-rezisztensek családjában 2,54-szer gyakrabban fordult elő thrombosis (95% CI 1,85–3,48) mint az APC-szenzitívek között, s a thrombosis kockázata 3,72-szer magasabb volt az APC-rezisztensek között (95% CI 1,86–7,41), mint az APC-szenzitívek között. A korábban fogamzásgátlót szedők között az APC-rezisztensek relatív thrombosis-kockázata 2,51 volt (95% CI 1,06–5,95), míg a jelenleg is fogamzásgátlót szedők között az APC rezisztencia már 25,8-szeres (95% CI 3,14–221,6) thrombosis-kockázat emelkedést mutatott.

Kulcsszavak: *aktivált protein-C-rezisztenciaszűrés, reproduktív egészség*

Az orális fogamzásgátlás kockázata az elmúlt évtizedekben jelentősen lecsökkent, elsősorban az ösztrogén-tartalom redukciójának eredményeként. Újabb gesztogén-komponensek bevezetésével a kardiovaszkuláris rizikó jelentősen csökkent. 1995-ben, nagy nemzetközi epidemiológiai tanulmányok felvetették a harmadik generációs gesztogént tartalmazó készítmények magasabb kockázatának lehetőségét thromboemboliás szövödmé-

nyek vonatkozásában. A média, egyes nyugat-európai kormányok és nők százezrei túleagálva a vizsgálatok eredményeit, hosszabb-rövidebb időre háttérbe szorították a harmadik generációs készítmények kedvező tulajdonságait [1–4]. Bár a második és harmadik generációs gesztogének körüli vita még nem zárult le, nők milliói élvezik e készítmények előnyeit [5, 6]. Ettől függetlenül, Magyarországon két és félszer gyakoribb a

thrombosis, mint Nyugat-Európában [7]. A kérdés, hogy hogyan lehetne biztonságosabbá tenni a nők reprodukív egészségének megőrzésében legnagyobb szerepet játszó orális fogamzásgátlást, hogy továbbra is velünk maradjon. Tanulmányunkban a véralvadási zavarok egy tíz éve felfedezett, nem súlyos, de gyakori fenotípusának (aktivált protein-C-rezisztencia) előfordulását vizsgáltuk szűrési anyagunkban. Ma már a rendellenesség genetikai magyarázata is ismert, de annak szűrőtesztként való alkalmazását többnyire nem javasolják [8–13]. A fenotípus magyarországi előfordulásának több ezres anyagon végzett vizsgálatával elemeztük az orális fogamzásgátlók szedésével kapcsolatos thrombosis-kockázatot, valamint az APC-rezisztencia és a reprodukív diszfunkció kapcsolatát. A fogamzásgátlót szedők ilyen irányú tájékoztatása csak a fenotípus ismeretében lehet korrekt.

Anyag és módszer

Az APC-rezisztencia fenotípus vizsgálatát 3140 nőnél végeztük el kereskedelmi forgalomban hozzáférhető funkcionális teszttel. A funkcionális tesztben PTT Automate (Diagnostica Stago) reagenssel mértük a betegek aktivált parciális thromboplastin idejét (APTI) aktivált protein-C (APC, Diagnostica Stago) jelenlétében és anélkül, majd az eredményeket ráta formájában adtuk meg (APC jelenlétében mért APTI/APTI). Nagy esetszámú mintából meghatároztuk az APC-ráta átlagértékét és standard deviációját. Az átlagtól $1 \times SD$ -vel kisebb érték alatti eseteket tekintettük pozitívnak (APC-rezisztens), a többi pedig negatívnak (APC-szenzitív).

Az orális fogamzásgátlók szedésével kapcsolatos relatív thrombosis-kockázat becsléséhez összehasonlítottuk a mélyvénás thrombosis előfordulását a pozitív és negatív eredményű csoportban. Megvizsgáltuk az APC-rezisztens és szenzitív esetek relatív thrombosis-kockázatát a teljes anyagban valamint a fogamzásgátlót korábban, illetve jelenleg szedők között. Meghatároztuk a mélyvénás thrombosis (MVT) vonatkozásában pozitív családi anamnézisű esetek relatív thrombosis-kockázatát a negatív családi anamnézisűekhez viszonyítva.

A reprodukív egészség legmarkánsabb mutatója a termékenység. A reprodukív diszfunkciót a meddőségi panaszok előfordulásával, valamint a spontán vetélések gyakoriságával értékeltük. Összehasonlítottuk az APC-rezisztenciavizsgálattal pozitív és negatív eredményű esetekben a reprodukív diszfunkció két paraméterének relatív kockázatát. A szűrési anyag 1049 esetében állt rendelkezésünkre adat az előzményben szereplő terhességekről, 1045 esetben pedig arról, hogy volt-e meddőségi panasz. Sterilitás alatt azt értettük, hogy egyéves védekezés nélküli házasság mellett nem jött létre terhesség függetlenül

attól, hogy a probléma a későbbiekben megoldódott vagy sem. Vizsgálati populációnk 972 esetében állt rendelkezésünkre adat arról, hogy az illetőnek volt-e mélyvénás thrombosis, illetve 971 esetben a családra vonatkozó thromboemboliás anamnézist is felvettük. Ötszázhetven esetünk az APC-ráta meghatározása idején kombinált orális fogamzásgátlót szedett, 338 esetünk korábban szedett valamilyen fogamzásgátlót, és 133-an soha nem szedtek ilyen készítményt. Mindhárom csoportban meghatároztuk az APC-rezisztensek szenzitívekhez viszonyított relatív thrombosis-kockázatát.

A relatív kockázatok meghatározásában az *odds ratio* (OR) értékeket alkalmaztuk, s a kockázatot akkor tekintettük szignifikánsnak, ha mindkét 95%-os konfidenciahatár az egység azonos oldalán helyezkedett el, azaz mindkét határérték 1 alatti vagy 1 fölötti értékű volt. Folytonos változók átlagértékeinek összehasonlítására *t-próbát* alkalmaztunk és a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

Háromezer-egyszáznegyven nőnél végeztük el az APC-rezisztencia fenotípusának meghatározását funkcionális vizsgálattal. Az APC-ráta átlagértéke 2,368 volt (min.=1,07, max.=3,98, SD=0,438). A jelenleg fogamzásgátlót szedők APC-rátájának átlagértéke 2,173 volt (min.=1,15, max.=3,7, SD=0,380). A fogamzásgátlót jelenleg szedők APC-rátája szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a gyógyszert nem szedőké (átlag = 2,33, min.=1,14, max.=3,98, SD=0,523).

A teljes vizsgálati anyagban 10,91% (317 eset) volt az $x < m - SD$ APC-ráta ($x < 1,93$) gyakorisága, ahol m a teljes vizsgálati anyag átlagos APC-rátája. A továbbiakban ezt az APC-ráta értéket tekintettük küszöbnek, mely alatt az esetet APC-rezisztensként jelöltük. Anyagunk 1049 esetéből 245-nek volt 1,95 alatti APC-rátája, s ezek között 27-nek volt egy vagy több spontán vetélése (*I. táblázat*).

A 804 APC-szenzitív esetből 35-nek volt már spontán vetélése. Az APC-rezisztensek között a spontán vetélés előfordulásának kockázata 2,72-szer magasabb volt (95% CI, 1,61–4,60), mint az APC-szenzitívek között. Az APC-rezisztens eseteink között 4,04-szer nagyobb eséllyel (95% CI 1,79–9,14) fordult elő sterilitás (*II. táblázat*). Az APC-rezisztensek családjában 2,54-szer gyakrabban fordult elő thrombosis (95% CI 1,85–3,48), mint az APC-rezisztensek között (*III. táblázat*). A thrombosis kockázata 3,72-szer magasabb volt az APC-rezisztensek között (95% CI 1,86–7,41), mint az APC-szenzitívek között (*IV. táblázat*). Azok között akik sohasem szedtek még orális fo-

gamzágátlót, az APC-rezisztensek és szenzitívek thrombosis-kockázata nem különbözött lényegesen (OR=0,94, 95% CI 0,08–10,70) (V. táblázat). A korábban fogamzágátlót, szedők között az APC-rezisztensek relatív thrombosis-kockázata 2,51 volt (95% CI 1,06–5,95) (VI. táblázat). A jelenleg is fogamzágátlót szedők között APC-rezisztencia esetén már 25,8-szeres (95% CI 3,14–221,6) thrombosis-kockázat-emelkedést mutattunk ki (VII. táblázat).

Megbeszélés

A nem kívánt terhességtől való félelem kényelmes és biztonságos módszerrel való kiiktatása a XX. század második felében a nők gazdasági emancipációját eredményezte. A modern fogamzágátlás megszüntette az emberiség történetében

mindaddig fennálló hátrányt, amely a nők életében kísértette a tanulás, továbbképzés és karrier váratlan és kényszerű abbahagyásának lehetőségét.

Az orális fogamzágátlók szedésének biztonsága a nők, orvosok és gyártók számára egyaránt létfontosságú. Senki sem gondolhatja azt, hogy a ma forgalomban lévő tabletták biztonságosságán már nem lehet javítani. Az ösztrogénkomponens

IV. táblázat

Mélyvénás thrombosis előfordulása APC-rezisztensek és -szenzitívek között

	Nem volt MVT	Volt MVT	Összesen
APC-szenzitív	720	16	736
APC-rezisztens	218	18	236
Összesen	938	34	972

I. táblázat

Spontán vetélés előfordulása APC-rezisztensek és -szenzitívek között

	Nem volt spontán vetélés	Előfordult spontán vetélés	Összesen
APC-szenzitív	796	35	804
APC-rezisztens	214	27	245
Összesen	987	62	1049

V. táblázat

Thrombosis előfordulása fogamzágátlót még nem szedett APC-rezisztensek és -szenzitívek között

	Nem volt MVT	Volt MVT	Összesen
APC-szenzitív	85	2	87
APC-rezisztens	45	1	46
Összesen	130	3	133

II. táblázat

Sterilitás előfordulása APC-rezisztensek és -szenzitívek között

	Nem volt steril periódus	Előfordult steril periódus	Összesen
APC-szenzitív	790	11	801
APC-rezisztens	231	13	244
Összesen	1021	24	1045

VI. táblázat

Thrombosis előfordulása fogamzágátlót korábban szedett APC-rezisztensek és -szenzitívek között

	Nem volt MVT	Volt MVT	Összesen
APC-szenzitív	241	13	254
APC-rezisztens	74	10	84
Összesen	315	23	338

III. táblázat

Thrombosis előfordulása a családban APC-rezisztensek és -szenzitívek között

	Nem volt a családban MVT	Előfordult a családban MVT	Összesen
APC-szenzitív	585	150	735
APC-rezisztens	143	93	236
Összesen	728	243	971

VII. táblázat

Thrombosis előfordulása fogamzágátlót jelenleg szedő APC-rezisztensek és -szenzitívek között

	Nem volt MVT	Volt MVT	Összesen
APC-szenzitív	442	1	443
APC-rezisztens	120	7	127
Összesen	562	8	570

mennyiségének csökkentésében határt szab a csökkenő ciklus-kontroll. Az újabb gesztogénerációk kifejlesztése magában hordozza a melékhatásprofil változását.

Több évtizedre visszanyúl az az orvosi törekvés, hogy a fogamzásgátlók alkalmazásának biztonságát az alkalmazó oldaláról közelítsük meg. Az 1990-es években felismert APC-rezisztencia gyakorisága felveti a szűrés szükségességét [2, 14–16]. A Leiden-mutációt hordozó fogamzásgátlót szedők emelkedett thrombosiskockázata évek óta ismert tény [17]. A genetikai vizsgálat elvégzése a teljes populációban lehet, hogy nem gazdaságos. Sőt olyan országban, ahol a Leiden-mutáció gyakorisága 7% alatt van, még az APC-rezisztenciavizsgálat általános elvégzése is gazdaságtalan lehet [18]. Bár az amerikai és a brit álláspontok nem javasolják a Leiden-mutáció populációs szintű szűrését, kihangsúlyozzák a profilaxis jelentőségét hordozókban [19, 20]. A hordozók felismeréséhez járhatóbb útnak ítéljük az APC-rezisztensek kiszűrését, mint a thrombosisos esetek kezelését és kivizsgálását.

Háromezer-egyszáznegyven nőnél végeztük el az APC-rezisztencia fenotípusának meghatározását funkcionális vizsgálattal. Az eredmények eloszlása félreérthetetlenül sugallja a háttérben álló Leiden-mutáció és az APC-rezisztencia kapcsolatát. A fogamzásgátlót jelenleg szedők APC-rátája szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a gyógyszer nem szedőké. Tradicionális APTI alapú teszt alkalmazásával eddig még senkinek sem sikerült igazolni a fogamzásgátló szedése során kialakuló emelkedett rizikó és az alacsony APC-ráta kapcsolatát. A klinikailag még nem validált thrombingenerációs teszttel azonban már több vizsgálat elemezte a második és harmadik generációs gesztogének eltérő hatásait [21–24].

A teljes vizsgálati anyagban 10,91% (317 eset) volt az APC-rezisztensek gyakorisága. Ilyen frekvencia mellett jogosan vetődik fel a kérdés, hogy nem kellene-e ezt a 10,91%-ot másképpen tájékoztatnunk? Helyes-e az a gyakorlat, mely szerint a fogamzásgátlót szedők 90%-át tájékoztatjuk korrekt módon a kockázat alacsony voltáról. Tanulmányunk adatai bizonyítják, hogy a családi anamnézis messze alacsonyabb hatékonysággal rendelkezik a nagyobb rizikójú esetek kiválasztásában.

Az APC-rezisztenciaszűrés előnyeit a reproduktív egészség más mutatói is igazolják. Anyagunk 1049 esetéből 245-nek volt 1,95 alatti APC-rátája, s ezek között 27-nek volt egy vagy több spontán vetélése (I. táblázat). Az APC-rezisten-

sek között a spontán vetélés előfordulásának kockázata 2,72-szor magasabb volt, mint az APC-szenzitívek között. A Leiden-mutáció és az ismétlődő vetélések kapcsolata kisebb esetszámú esetkontroll vizsgálatokból már ismert [25, 26]. Eredményeink populációs szinten, szűrési anyagban igazolják az APC-rezisztencia és a spontán vetélések kapcsolatát. Az APC-rezisztens esetek között 4,04-szer nagyobb eséllyel fordult elő sterilitás. Az eddig összegyűjtött tapasztalatunk arra utal, hogy perikoncepcionális antithrombotikus profilaxissal az esetek egy részében sikeres terhesség érhető el.

Anyagunkban, az APC-rezisztensek családjában 2,54-szer gyakrabban fordult elő thrombosis, mint az APC-szenzitívek között. A thrombosis kockázata 3,72-szor magasabb volt az APC-rezisztensek között, mint az APC-szenzitívek között. A relatív kockázatok összehasonlítása jól demonstrálja, hogy a családi anamnézis kevésbé hatékonyan jelzi a kockázatot. A korábban fogamzásgátlót szedők között az APC-rezisztensek relatív thrombosiskockázata 2,51-szer, a jelenleg is fogamzásgátlót szedők között pedig 25,8-szor magasabb volt a thrombosis-kockázat, mint a szenzitívek között.

A fogamzásgátlók szedésének jótékony hatásai függetlenek az APC-rezisztenciától. A jótékony hatások propagációja mellett a tőlünk gondoskodást váró nők számára azzal teszünk a legjobbat, hogy a vállalt rizikóról egyénre szabott tájékoztatást adunk. Figyelembevéve, hogy az APC-rezisztencia nemzetközi viszonylatban is jelentős mértékben veszélyezteti a magyar nők reproduktív egészségét, indokoltnak tartjuk fogamzásgátlók szedése során az APC-rezisztenciavizsgálat elvégzését. Pozitív eredmény miatt eltiltani senkit sem kell az orális fogamzásgátlóktól. Megvannak azok a speciális vizsgálati módszerek, amelyekkel a kockázatot vállaló nők nyomon követése megoldható. A döntés a tanácsot kérő nő kezében van, s döntéséhez legfontosabb a korrekt tájékoztatás.

Irodalom

- [1] CPMP. Position statement of the CPMP on oral contraceptives containing desogestrel or gestodene. CPMP Press Release, London 22 January, 1997.
- [2] Cramer DW. Safety of oral contraceptive pills. *Lancet*, 1996; 347: 546.
- [3] 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.
- [4] Országos Gyógyszerészeti Intézet Mellékhatásfigyelő Szolgálat: Figyelmeztetés orális fogamzásgátlókkal kapcsolatban. Az Országos Gyógyszerészeti Intézet Hivatalos Közlése, Budapest, 1995. október 31.
- [5] Greaves M, Preston FE. Rebuttal to: oral contraceptives and venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001; 85: 932-934.
- [6] Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 112-123.
- [7] Molnár L, Sándor T, Monos E, Acsády Gy. A vénás betegségek mortalitásának feltűnő növekedése Magyarországon. *Orv Hetil* 1997; 138: 2727-2732.
- [8] Koster T, Rosendaal FR, de Ronde F, Briët E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor response to activated protein C: Leiden thrombophilia study. *Lancet* 1993; 342: 1503.
- [9] 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;
- [10] Bertina RM, Koelman 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: 64-67.
- [11] Koelman BP, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. *Blood* 1994; 84: 1031-1035.
- [12] Jorquera JJ, Montoro JM, Fernández MA et al. Modified test for activated protein resistance. *Lancet* 1994; 362: 1162-1163.
- [13] Sun X, Evatt B, Griffin JH. Blood coagulation factor V abnormality associated with resistance to activated protein C in venous thrombophilia. *Blood* 1994; 83: 3120-3125.
- [14] Dospod J, Sas G. A thrombosis hajlam jelentősége a szülészeti és nőgyógyászati gyakorlatban. *Magy Nőorv L* 1996; 59: 347-351.
- [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.
- [16] 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.
- [17] Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453-1457.
- [18] 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.
- [19] Grody WW, Griffin JH, Taylor AK, Korf BR, Heit JA. American College of Medical Genetics consensus statement on factor V Leiden mutation testing. *Genet Med* 2001; 3: 139-148.
- [20] Walker IS, Greaves M, Preston FE. Guideline. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512-528.
- [21] Rosing J, Tans G, Nicolaes AF, Thomassen MCLGD, van Oerle R, van der Ploeg PMEN, Heijnen P, Hamulyak K, Hemker HC. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997; 97: 233-238.
- [22] Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. End of the line for „third-generation-pill” controversy? *Lancet* 1997; 349: 1113-1114.
- [23] Winkler U. Effects of hemostatic variables of desogestrel- and gestodene-containing oral contraceptives in comparison with levonorgestrel containing oral contraceptives: A review. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: S51-61.
- [24] Rosing J, Middeldorp S, Curvers J, Thomassen C, Nicolaes G, Meijers J, Bouma B, Büller H, Prins M, Tans G. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet* 1999; 354: 2034-2040.
- [25] Grandone E, Margaglione M, Colaiizzo D, d'Addeda M, Cappucci G, Vecchione G, Sciannamé N, Pavone G, di Minno G. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thrombos Haemostas* 1997; 77: 822-824.
- [26] Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briët E, Berntorp E, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Mariani G, Noteboom W, Pabinger I, Legnani C, Scharrer I, Schulman S, van der Meer FJM. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-916.

Póka R, Ajzner É, Vad Sz, Pető E.: *Activated protein-C sensitivity as a measure of reproductive health*

The authors screened 3140 women for resistance to activated protein-C using commercially available functional test-kits. The mean activated protein-C sensitivity rate (APC-rate) was 2.368 (min.=1.07, max.=3.98, SD=0.438). Current oral contraceptive users had a significantly lower mean APC-rate than non-users (2.173 vs. 2.33, p<0.05). Individuals with an APC-rate more than one SD below the mean (<1.93) occurred with 10.91% frequency (317 cases). The risk of spontaneous abortion was 2.72 times higher among APC-resistant cases than in sensitives (95% CI 1.61-4.60), and they also had a 4.04 times higher risk of infertility (95% CI 1.79-9.14). Familial occurrence of deep vein thrombosis was 2.54 times more common among APC-resistant cases than in sensitives (95% CI 1.85-3.48), and the individual risk of deep vein thrombosis was 3.72 higher among them (95% CI 1.06-5.95) and 25.8 (95% CI 3.14-221.6) among past and current users of oral contraceptives, respectively.

Key words: activated protein-C resistance, screening, reproductive health