

14.1. A haemostasis fiziológiája <i>Boda Zoltán</i>	399
A haemostasis fogalma	399
Endothelium	399
Vérlemezkék	400
Coagulatio	401
Fibrinolysis	404
Ajánlott irodalom	405
14.2. Vérzékenység <i>Vezendi Klára</i>	405
Vasculopathiák	405
A thrombocytarendszer betegségei	407
Coagulopathiák	411
Ajánlott irodalom	421
14.3. Thrombophilia <i>Vezendi Klára</i>	421
Veleszületett thrombophilia	423
Ajánlott irodalom	429



Az egészségügyi miniszter 125/2020. (IV. 22.) EüM rendeletével módosított 125/2020. (IV. 22.) EüM rendelet a COVID-19 járványügyi intézkedéseiről

Az egészségügyi miniszter 125/2020. (IV. 22.) EüM rendeletével módosított 125/2020. (IV. 22.) EüM rendelet a COVID-19 járványügyi intézkedéseiről.

Nagy orvosiaffektációk megfigyelése

Az egészségügyi miniszter 125/2020. (IV. 22.) EüM rendeletével módosított 125/2020. (IV. 22.) EüM rendelet a COVID-19 járványügyi intézkedéseiről.

Általános rendelkezések

Az egészségügyi miniszter 125/2020. (IV. 22.) EüM rendeletével módosított 125/2020. (IV. 22.) EüM rendelet a COVID-19 járványügyi intézkedéseiről.

14.1. A haemostasis fiziológiája

BODA ZOLTÁN

A haemostasis fogalma

A haemostasis fontos védekezőrendszereink egyike, amely az emberi szervezetet védi az elvérzéssel és az intravasculáris thrombusképződéssel szemben. A keringő vérben az érfa endothelje, a subendothelialis mátrix, a vérlemezkék és a vér alvadási faktorai között bonyolult kölcsönhatások eredményeként alakul ki az az egyensúly, amely élettani körülmények között biztosítja szervezetünk haemostasisát. Más kifejezéssel a haemostasis a vasculáris integritást biztosító folyamatok összessége.

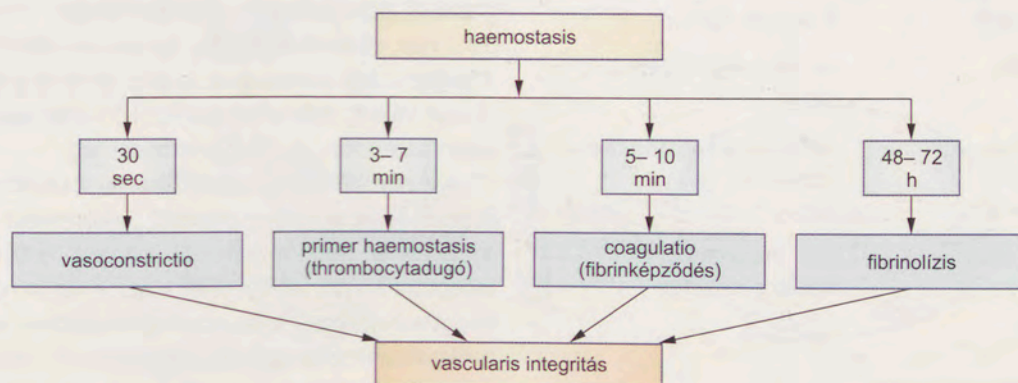
A haemostasis fő tényezői az érfa azon belül mindegyikétől az endothelium, a vérlemezkék (thrombocyták) és a vér alvadási faktorainak összessége, a coagulatio.

Kóros körülmények között a haemostasis két irányban változhat: csökkent haemostasis esetén vérzékenység (haemorrhagiás diathesis) alakul ki, a haemostasis fokozódásakor viszont intravasculáris alvadás következik be, amelynek eredményeként thrombosisok, thromboemboliák keletkeznek. A thrombosisok lehetnek artériásak (pl. stroke, akut myocardialis infarctus, akut perifériás artériás occlusio), vénásak (pl. akut mélyvéna thrombosis, akut pulmonalis embolia) és diffúzak (pl. DIC, TTP, HIT).

Élettani körülmények között az érrendszer sérülésekor meginduló folyamatokat négy csoportba oszthatjuk. A gyors vasoconstrictiót „thrombocytadugó” kialakulása követi, melyet összefoglalóan primer haemostasisnak is nevezünk. A primer haemostasis magában foglalja az érendothel-thrombocytá kölcsönhatást (thrombocytá-adhézió) és a thrombocytá-thrombocytá kölcsönhatást (thrombocytáaggregáció) egyaránt. Időben a primer haemostasis kialakulását követi a szekunder haemostasis (fibrinképződés) folyamata. Az emberi vérplazma két enzimszisztémával, a coagulációs és a fibrinolitikus rendszerrel teszi teljessé a haemostasis. A haemostasis fiziológiai alapfolyamatait és azok időbeli viszonyait a 14.1.1. ábra mutatja.

Endothelium

Az endothelium az erek belső felületét borító összefüggő sejtréteg, melynek segítségével zajlik szerveink anyagcseréje. Az emberi szervezetben az endothelsejtek összes felülete futballpályányi méretű, kb. 1000 m². A normál endothelium befolyásolja az értónust, az erek permeabilitását, elősegíti a szabad véráramlást, véralvadást, és thrombocytáaggregációt gátló és azt elősegítő anyagokat termel és juttat az endothelsejtek felületére és a vérkeringésbe. Az endothelsejtek szintetizálják és szekretálják a basalis membránt és a subendothelialis mátrixot, amely adhezív fehérjéket, kollagént, fibronek-



14.1.1. ábra. A haemostasis főbb élettani folyamatai

tint, laminint, vitronektint és von Willebrand-fehérjét egyaránt tartalmaz.

A thrombomodulin szintézisével és szekréciójával az endothelium gátolni képes a coagulációt. Az endothelsejtek felületén a thrombomodulin mellett heparanszulfát is található, amely természetes antikoagulánsaink egyike. A heparanszulfát aktiválja a keringő antithrombint, s ezzel erőteljesen gátolja az aktív X-faktor (FXa) és a thrombin (FIIa) képződését. Az endothelsejtek felületén elhelyezkedő thrombomodulin a thrombinhoz kötődve gátolja annak működését, s ezzel gátolja a fibrinogén-fibrin átalakulást, a FVIIIa- és FVa-képződést, továbbá a vérlemezkék aktivációját. Ezen kívül a thrombomodulin erőteljesen növeli az aktív protein-C hatását is, ami szintén antikoaguláns jellegű hatás, s fokozza a fibrinolysist is a plazminogén aktivátor inhibitor (PAI) hatásának bénítása útján. A heparanszulfát hozzájárul az endothelium negatív elektrosztatikus hatásának biztosításához is.

Az endothelsejtek szintetizálják a fibrinolízisben alapvető jelentőségű szöveti plazminogén aktivátort (t-PA), prourokinázt, plazminogén aktivátort, és a plazminogén aktivátor inhibitor szintézise is itt történik. Az endothelium szerepe jelentős a vérlemezkék aggregációjának szabályozásában is, hiszen a trombocytáaggregáció két potens inhibitora a prosztaciklin (PGI_2) és a nitrogén-monoxid (NO) szintézisét is az endothelsejtek végzik. A PGI_2 és az NO egyben igen erős vasodilatator hatású anyag. Ugyanakkor az endothelsejtek által termelt anyagok közül az endothelinek és a thromboxan A_2 erős vasoconstrictorok és trombocytáaggregációt is képesek kiváltani. Trombogén irányú elváltozást okoznak: thrombin, hypoxia, nagy nyírófeszültség („high shear”), oxidánsok, a cytokinek közül az interleukin-1, a tumor necrosis faktor, a gamma-interferon, a hormonok közül a

desmopressin. A desmopressin a nagy molekulatömegű von Willebrand-faktorok (VWF) release-ét segíti elő az endothelsejtek Weibel–Palade-testecskéiből, amelyek a primer haemostasishoz, elsősorban a trombocytáadhézióhoz nélkülözhetetlenek. Az endothelsejtek intercellularis adhézis molekulákat is tartalmaznak (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1).

Az endothelsejtek érdekes tulajdonsága, hogy funkcionálisan heterogének. Az endothelsejtek funkciója a különböző szervekben jelentősen eltér, amelynek komoly klinikai következményei is vannak. Például az angiotenzinkonvertáló enzimet számos szerv endothelsejtje szintetizálja, ebből a szempontból kiemelkedő jelentőségű az aorta endotheliuma, ugyanakkor a szív mikroereinek endotheliumában nem található angiotenzinkonvertáló enzim. Másik jó példa lehet, hogy az erős vasoconstrictor és vérlemezke-aggregációt indukáló tulajdonságú thromboxan A_2 -t a legtöbb endothelsejt nem szintetizálja, de az artéria pulmonalis endothelje igen.

Az endothelium és ezzel együtt az érfal permeabilitását növeli a vasodilatatio, a súlyos trombocytopenia és a heparininfúzió. Az endothelsejtek felülete elektrosztatikusan negatív, hasonlóan a trombocyták felületéhez. Ezt a hatást fokozza a PGI_2 a trombocytataszítás vonatkozásában, illetve a heparanszulfát és a thrombomodulin a coagulatio vonatkozásában.

Az endothelsejteknek az antithromboticus és a thromboticus folyamatokban fontos szerepet játszó anyagait a 14.1.1. táblázatban foglaltuk össze.

Vérlemezkék

A vérlemezkék (thrombocyták) a haemostasis vérben keringő sejtjes elemei. A csontvelői megakaryocytákból fragmentálódnak a kaszpázenzim segítségével, melynek szerepe az apoptózisban is jelentős. A vérlemezkék 2–5 micron nagyságú, sejttag nélküli, nyugalmi helyzetben diszkoid alakú véralkotó elemek. Átlagos élettartamuk 5–10 nap, eltávolításukban a lépnek van döntő szerepe. A vérlemezkék aktivációjuk során a diszkoid alakból sferikussá válnak, miközben felületükön állászerű nyúlványok (pseudopodiumok) jelennek meg.

A vérlemezkék élettani körülmények között nem kapcsolódnak az endothelsejtekhez. Érfalsérülést követően azonban a vérlemezkék glikoprotein Ib/IX (GPIb/IX) receptora a VWF segítségével kölcsönhatást hoz létre az endothelsejtekkel. Az érendothel-thrombocytá kölcsönhatást trombocytáadhézióknak nevezzük. A primer haemostasisban fontos szerep jut az endothelsejt-VWF-thrombocytamembrán-GPIb-tengelynek. A thrombo-

14.1.1. táblázat. Az endothelsejtek szerepe a haemostasisban

Antithrombotikus tényezők	Thrombotikus tényezők
Thrombomodulin	TF (szöveti faktor)
Heparin-szulfát	PAF (vérlemezke-aktiváló faktor)
TFPI (szöveti faktorút-inhibitor)	VWF (von Willebrand-faktor)
PGI_2 (prosztaciklin)	P-szelektin
NO (nitrogén-monoxid)	PAI-1 (plazminogén-aktivátor-inhibitor)
Adenozin	Endothelin
t-PA (szöveti plazminogén-aktivátor)	



cyta–thrombocytá kölcsönhatást thrombocytáaggregációnak nevezzük, melyben a thrombocytamembrán GPIIb/IIIa receptorának és a plazmatikus fibrinogénnek, a fibronektinnek és a VWF-nak van jelentős szerepe (14.1.2. ábra).

A thrombocytáadhézió és -aggregáció együttesen alkotja a thrombocytáaktivációt, melynek végeredményeként „thrombocytadugó” képződik, melyet primer haemostasisnak is nevezünk (lásd 14.1.1. ábra). Nagy nyírófeszültségek („high shear rate” > 800/sec) esetén, amely elsősorban artériákban, arteriolákban és kapillárisokban alakul ki, a thrombocytáadhézió csak VWF segítségével jöhet létre, kisebb nyírófeszültségek esetén a Willebrand-faktort más fehérjék (elsősorban a fibrinogén) helyettesítik. A vérlemezke-agonisták, mint pl. az ADP vagy a PAF („platelet activating factor”) a G-protein segítségével aktiválják a foszfolipáz C-t. Ez az enzim katalizálja a foszfatidil-inozitol-biszfoszfonát (PIP₂) hasítását IP₃-ra, amely Ca²⁺-t mobilizál a dense tubularis rendszerből. A szabad Ca²⁺ a foszfolipáz aktiválásával indítja el a vérlemezék prosztoglandin-anyagcseréjének aktiválását, melynek végeredménye a thromboxan A₂ képződése, amely markáns thrombocytáaktiváló és vasoconstrictor tulajdonságú anyag.

A thrombocytamembrán GPIb/IX receptorának hiánya vagy jelentős deficitje a Bernard–Soulier thrombocytopathia, a GPIIb/IIIa hiánya a Glanzmann-thrombasthenia.

A thrombocyták aggregációjának vizsgálatakor számos agonistát alkalmazhatunk, melyek közül a legfontosabbak az alábbiak: ADP, adrenalin, kollagén, arachidonsav, thrombin (a thrombocyták aggregométeres vizsgálata során is ezeket az anyagokat alkalmazzuk, kiegészítve a ristocetinnel, ristomycinnel). Az ADP-nek több receptora is ismert. Ezek közül az utóbbi időben a legtöbb figyelem a P2Y₁ és a P2Y₁₂ receptorokra irányult. A P2Y₁ a foszfolipáz-C nevű enzim aktiválásával okoz alak-

változást („shape change”), míg a P2Y₁₂ az adenilát-cikláz aktivitását gyengíti, és ezzel csökkenti a vérlemezék cAMP-szintjét. Mindkét receptor működése (P2Y₁ és P2Y₁₂) elengedhetetlen a thrombocyták aggregációjához. A két receptor gyógyszeres gátlása (pl. clopidogrel) markánsan gátolja a thrombocyták aggregációját.

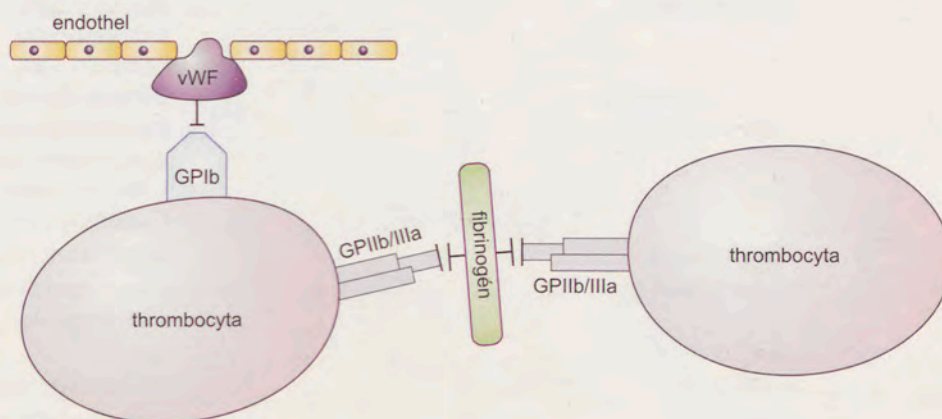
A vérlemezék foszfolipidjéből foszfolipáz A₂ segítségével arachidonsav képződik. Az arachidonsavból a ciklooxygenáz (COX) prostaglandin G₂-t (PGG₂) illetve prostaglandin H₂-t (PGH₂) képez, és ezekből a thromboxan-szintetáz segítségével jön létre a thromboxan A₂. A thromboxanképződést leghatásosabban a COX bénításával lehet elérni. Erre képes az acetil-szalicilsav (ASA), amely acetilálja a CO-t, s a vérlemezke sem a COX dezacetilálására, sem új COX-fehérje szintézisére nem képes. Ezért aszpirinkezelést követően a vérlemezék hemostatikus szempontból már nem teljes értékűek.

A vérlemezék fontos subcellularis organellumai a dense testek, amelyek elsősorban kisebb molekulatömegű anyagokat raktároznak [(pl. szerotonin, ATP, ADP, kalcium és pirofoszfát). A thrombocyták másik fontos subcellularis organellumai az alfa-granulák, amelyek a nagyobb molekulatömegű, fehérjetermészetű anyagok [(pl. fibrinogén, VWF, faktor-V, béta-thromboglobulin, thrombocytá 4-es faktor (PF4), thrombocytáeredetű növekedési faktor (PDGF)] raktározási helyei.

Coagulatio

A véralvadási faktorokat római számmal jelöljük (14.1.2. táblázat).

Működésük kaszkádszerűen történik. A véralvadási faktorok aktiválódását a szöveti faktor (TF, „tissue factor”) indítja el. Élettani körülmények között TF a vérben nem található. A szöveti faktor az endothelsejtekből és a



14.1.2. ábra. A thrombocytáadhézió és -aggregáció vázlata

macrophagokban szintetizálódik. Szintézisét elősegítik az endotoxinok, a cytokinek, mint pl. az interleukin-1 és a tumor necrosis faktor. Érfalsérüléskor TF válik szabaddá, amely elsőként a FVII aktiválását végzi el. A TF-FVIIa kiegészülve a FVIIIa-val és a FIXa-val alkotja a „tenase” nevű enzimkomplexet, amely nevének megfelelően a FX-ből FXa-t képez. A FXa FVa-val és foszfolipiddel együtt egy másik enzimkomplexet alkot, melyet protrombináznak nevezünk, s amely a prothrombinból (FII) FIIa-t (thrombin) képez. A prothrombináz 4 komponensének (FXa, FVa, foszfolipid és Ca) együttes jelenléte a prothrombin aktivációját akár háromezereszeresére is képes növelni, amelynek eredménye nagy mennyiségű FIIa (thrombin) megjelenése a keringésben. A FV-t a trombocyták is nagy mennyiségben tárolják (FV veleszületett vagy szerzett hiányában trombocytakonzentrátum alkalmazása elsődlegesen fontos). A thrombin, a

véralvadás fermentje jelenlétében végbemegy a fibrinogén-fibrin átalakulás, más szóval thrombus képződik. A fibrinogénen kívül a thrombin további szubsztrátja a FXIII, a FV és FVIII, a trombocytamembrán GPV, a protein-C és a protein-S. A coagulatio két kulcsenzime a FXa és a FIIa. Megfelelő mennyiségű FXa képződése esetén a coagulációs kaszkád hirtelen felgyorsul, hiszen egyetlen molekula FXa akár ezer molekula thrombin képzésére is képes. Nem véletlen, hogy az új típusú direkt, orális anti-coagulánsok klinikai fejlesztése során is épp a specifikus hatású anti-FXa vagy anti-FIIa típusú molekulák létrehozására törekedtek a gyógyszerkutatók, ma már nyugodtan kijelenthetjük: komoly klinikai sikerrel.

A thrombin aktiválja a FXIII-t is, amely a thrombin által hasított fibrindimereket polimerizálja, és ezzel stabilizálja. A véralvadás aktivációjának folyamatát a 14.1.3 ábra szemlélteti.

14.1.2. táblázat. A véralvadás faktorai

Faktor	Név	Gén helye (kromoszóma)	Hiányállapota
FI	Fibrinogén	4q	Afibrinogenaemia Hypofibrinogenaemia DIC
FII	Prothrombin	11p	Veleszületett hiány Kumarinkezelés, K-vitamin-hiány Cirrhosis hepatis
FV	Proaccelerin	1q	Veleszületett hiány DIC
FVII	Proconvertin	13q	Szerzett inhibitor Veleszületett hiány Kumarinkezelés K-vitamin-hiány Cirrhosis hepatis
FVIII	FVIII:C Antihaemophiliás globulin	Xq	Haemophilia-A Szerzett inhibitor
VWF	Willebrand-faktor	12p	Willebrand-betegség
FIX	Christmas-faktor	Xq	Haemophilia-B Kumarinkezelés K-vitamin-hiány Cirrhosis hepatis
FX	Stuart-Prower-faktor	13	Veleszületett hiány Kumarinkezelés K-vitamin-hiány Cirrhosis hepatis
FXI	Rosenthal-faktor	4	Veleszületett hiány
FXII	Hagemann-faktor	6	Hiánya nem okoz vérzékenységet
FXIII	Laki-Lóránd-faktor		
	A-alegység	6p	Veleszületett hiány
	B-alegység	1q	Szerzett inhibitor

Az emberi genom teljes megismerése a coagulatio folyamatainak jobb megértését illetően csak szerény eredményeket hozott. Az LMAN1-gén mutációja a FV- és a FVIII-szintézis közös defektusát eredményezheti. A K-vitamin epoxid-reduktáz-deficitje a FII, FVII, FIX és FX befolyásolásával kumarinrezisztenciát okozhat, hasonlóan a VKORC1-gén mutációjához. Az ADAMTS-gén hibája egy metalloproteáz, az ADAMTS13 deficitjét eredményezheti, amelynek következtében károsodik a VWF nagy molekulatömegű multimerjeinek hasítása, s így azok a vérkeringésben maradnak. A VWF óriás multimerjei a mikrokeringésben thrombocyathrombusokat hoznak létre, amely patomechanikus alapját képezi a thromboticus thrombocytopeniás purpurának (TTP), más néven a Moschcowitz-szindrómának.

A FVII-nek, illetve a FX-nek ismert a szöveti faktortól független aktivációja is. Ennek klinikailag legjelentősebb formája a daganatsejtek szétesésekor felszabaduló „cancer procoagulans” indukálta véralvadás-aktiváció.

A coagulatio gátlása

Fontos, hogy a keringésben nyomokban keletkező thrombin ne vezethessen kontrollálatlan véralvadáshoz, ne keletkezzen a véráramlást gátló thrombus. Erről a vérben három nagy inhibitorrendszer gondoskodik. Ezek a következők: 1. Antithrombin-heparin. 2. Thrombomodulin, protein-C és protein-S. 3. Szöveti faktor út inhibitor (TFPI). A rendszerek komponensei közül az antithrombin, protein-C vagy protein-S veleszületett súlyos hiánya élet-

képtelenséggel jár (in utero elhalás, súlyos thromboemboliák a perinatalis periódusban, vagy súlyos kórkép kialakulása az újszülöttnél: purpura fulminans). A három fehérje akármelyikének veleszületett deficitje vagy minőségi károsodása súlyos (elsősorban vénás) thrombosis-hajlammal jár együtt, amelyet familiális thrombophilának nevezünk. Thrombomodulin vagy TFPI veleszületett hiánya jelenleg nem ismert. A TFPI szerzett deficitjét DIC-ben leírták.

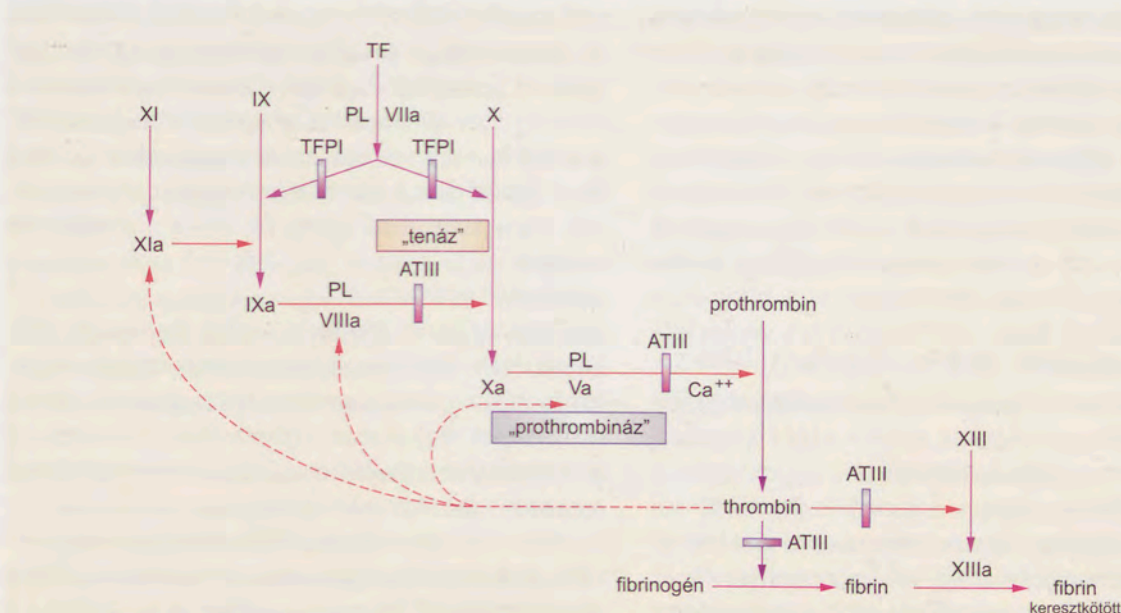
Antithrombin

Az antithrombin (AT) a thrombin primer inhibitor, de gátolni képes más szerin-proteázok aktivitását is (pl. a FXa vagy a FIXa képződését is). A májsejtekben szintetizálódik, kémiai glikoprotein. Az antithrombin a thrombinnal molárisan 1:1 arányban irreverzibilis komplexet képez, a folyamat lassú, de azt a heparin vagy az endothel felületén elhelyezkedő heparanszulfát akár több ezerszeresére képes felgyorsítani. Heparin hatására az AT-ban konformációváltozás jön létre. Az AT-t kódoló gén az 1-es kromoszómán helyezkedik el, ma már több száz mutációja ismert.

Az AT és a TFPI jelentőségét a különböző trombotikus folyamatokban a 14.1.3. táblázat mutatja.

Protein-C

A májsejtekben szintetizálódó glikoprotein. K-vitamin-függő fehérje, rövid (6 óra) félféltidővel. Mennyiségét a kumarinterápia csökkenti. Aktiválását a thrombin lassan végzi, de a folyamat az endothelfelületen található thrombomodulin hatására jelentősen felgyorsul. Az aktivált protein-C a FVIIIa és a FVa inaktiválására képes. A FV Leiden mutációjának az a lényege, hogy az 506-os hely-



14.1.3. ábra. A véralvadási kaszkád vázlata

14.1.3. táblázat. Az AT és a TFPI jelentősége a thrombosisok különböző típusaiban

Thrombosis típusa	AT	TFPI
Vénás	+++	+
Artériás	++	++
Diffúz	+	+++

zetű glutamin argininre cserélődik. Ennek következtében az aktivált protein-C nem képes megfelelően kötődni a FVa-hoz (a normális 100%-hoz képest a kötődés ereje csak kb. 10%-os), s e miatt nem képes inaktiválni a FVa-t. A keringésben maradt nagyobb mennyiségű FVa okozza a fokozott thrombosis-hajlamot. A FV-Leiden-mutáció gyakorisága hazánkban a 7–10%-ot is elérheti, a leggyakoribb génhiba.

Protein-S

Főleg a májsejtekben szintetizálódik, de megtalálható az endothelsejtekben és a megakaryocytákban is. K-vitamin-függő glikoprotein, a protein-C plazmatikus kofaktora.

A protein-C-től független antikoaguláns hatása is ismert. Mennyiségét a kumarinterápia csökkenti. A plazmában szabadon és komplementhez (C4B-kötött forma) kötődve kering. Protein-C kofaktor hatással csak a szabad protein-S rendelkezik, amely az összes protein-S kb. 40%-a. *Szöveti faktor út inhibitor (TFPI)*

A TFPI Kunitz-típusú szerinproteáz-inhibitor, három gátló doménnel rendelkezik. Szintézisét főleg az endothelsejtek végzik, de megtalálható a monocytákban is. A TFPI intravascularisan négy különböző helyen található meg. Nagyobb része (50–80%) az endothelsejtek felületén található, ahonnan heparin hatására szabadul fel. Kisebb része (10–50%) lipoproteinekhez kötődik, a plazmatikus TFPI másik része szabadon kering, s végül a vérelemezkek felületéhez kötődve is található TFPI. Heparin adását követően 8–10 perccel a TFPI plazmaszintje 2–4-szeresére nő. A legerősebb antikoaguláns hatású TFPI a heparin hatására felszabaduló és a plazmában szabadon keringő forma. A TFPI a TF-FVIIa komplex leg-erősebb inhibitora.

A természetes antikoagulánsoknak a véralvadási faktorokra kifejtett gátló hatásait mutatja a 14.1.4. táblázat.

Egyéb inhibitortulajdonságú fehérjék

A heparinkofaktor-II is képes a thrombint gátlani, klinikai jelentősége azonban messze elmarad az AT-hoz képest. Az alfa2-makroglobulin, az alfa2-antiplazmin és az alfa2-antitripszin is szerinproteáz-gátló tulajdonsággal rendelkező fehérjék.

14.1.4. táblázat. A természetes antikoagulánsoknak (TFPI, AT, protein-C és protein-S) a véralvadási faktorokra kifejtett gátló hatásai

Gátolt faktor	TFPI	AT	PC-PS
TF-FVIIa	+++	–	–
FXa	+	+++	–
FIIa (thrombin)	–	+++	–
FVIIIa, FVa	–	–	+++

Fibrinolysis

A fibrinolysis aktivációja

A fibrinolysis aktivációját a thrombin indítja el azzal a tulajdonságával, hogy az endothelsejtekből szöveti plazminogénaktivátor (t-PA) felszabadulását segíti elő.

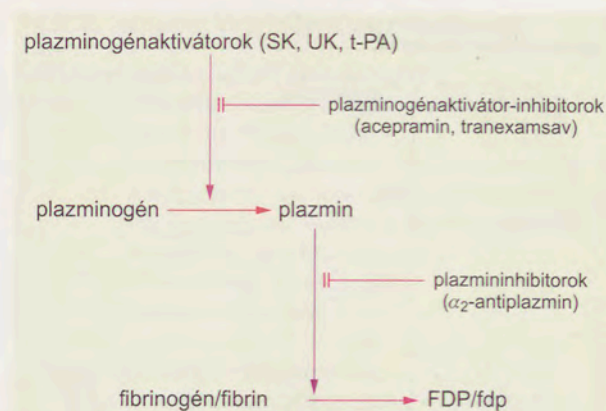
Az emberi vizeletben természetes plazminogénaktivátor (prourokináz) található. A plazminogénaktivátorok hatására következik be a plazminogén-plazmin átalakulás.

A képződött plazmin, a fibrinolysis enzimje, hasítja a fibrint és fibrin degradációs termékek (FDP) keletkeznek. A plazmin azonban nemcsak a fibrin, hanem a fibrinogén hasítására is képes (fibrinogenolízis), ennek következtében jelentősen csökkenhet a fibrinogén szintje a plazmában, amelyet litikus állapotnak nevezünk. A litikus állapot fokozott vérzésveszéllyel jár (streptokináz- vagy urokináz-kezelés során tapasztalható). Prostata-tumorkok esetében is létrejöhet fibrinogenolitikus állapot, amelyet a DIC-től nem mindig könnyű elkülöníteni. A t-PA nem okoz litikus állapotot, mert csak a szilárd fázisú fibrint hasítja. Sajnos, ennek ellenére klinikailag súlyos vérzéses szövődeményekkel t-PA-kezelés során is találkozhatunk, melynek oka az atherothrombusban levő fibrin feloldódása, s ennek következtében érfolytonossági hiány kialakulása, amely pl. súlyos agyvérzéseket okozhat.

A fibrinolysis gátlása

A plazminogénaktivátoroknak vannak természetes inhibitorai, ezek közül élettani hatás szempontjából a legjelentősebb a plazminogénaktivátor inhibitor-1 (PAI-1). Gyógyszerek segítségével is gátolhatjuk a fibrinolysist. A fibrinolysis gyógyszeres bénítói az acepramin (EACA) és a tranexamsav, vagy más néven Exacyl.

A thrombin-thrombomodulin komplex képes aktiválni a fibrinolysis egy másik inhibitorát, a TAFI-t (thrombinaktivált fibrinolysis-inhibitor) is. A TAFI-t a májsejtek szintetizálják, kémiaiag egyláncú glikopro-



14.1.4. ábra. A fibrinolitikus rendszer vázlata

tein, veleszületett hiánya ez ideig nem ismert. A TAFI aktivációja elősegíti a fibrin stabilizálódását. Újabb felismerés, hogy haemophiliásokban a vérzést a TAFI aktivációjának elmaradása is fokozza, mert egyrészt a képződött fibrin kevesebb, másrészt a fibrinolysis gátlása is elmarad.

A képződött plazmin bénítására képes az alfa2-antiplazmin (örökletes hiányállapota ritka, de súlyos vérzékenységet okozhat). A plazminogénaktivátorok az anti-thrombotikumok önálló effektív csoportját képezik (Streptase, Ukidan, Actilyse), míg az aktivátorinhibitorok (elsősorban az Exacyl) vérzéscsillapító (haemostypticus) hatásúak.

A fibrinolitikus rendszer vázlatát a 14.1.4. ábra mutatja.

Ajánlott irodalom

- Batár P.: A trombocyták szerepe a haemostasisban. In *Thrombosis és vérzékenység*. Boda Z. (szerk.), Budapest, Medicina Könyvkiadó, 25–48, 2006.
- Boda Z.: A haemostasis kórélettana. In *Kórélettan*. Szollár L. (szerk.), 5. kiadás, Budapest, Semmelweis Kiadó, 51–60, 2005.
- Grant MA, Aird WC: Molecular evolution of the vertebrate blood coagulation system. In *Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice*. Marder VJ et al. (eds), 6th edition, Philadelphia-Baltimore-New York-London, Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins, 11–25, 2013.
- Machovich R.: A véralvadási-fibrinolitikus rendszer. In *Thrombosis és vérzékenység*. Boda Z. (szerk.), Budapest, Medicina Könyvkiadó, 1–23, 2006.
- Machovich R.: Az érfal jelentősége a haemostasisban. In *Thrombosis és vérzékenység*. Boda Z. (szerk.), Budapest, Medicina Könyvkiadó, 49–64, 2006.

14.2. Vérzékenység

VEZENDI KLÁRA

A vérzékenységek (haemorrhagiás diathesisek) aszerint, hogy a haemostasis elemei közül melyik defektusa áll a háttérben, három fő csoportba sorolhatók:

1. vasculopathiák, 2. thrombocyta eredetű vérzékenységek, 3. coagulopathiák.

A helyes diagnózis felállításában segít az anamnesis, az inspekció, a beteg fizikális vizsgálata, valamint a véralvadási laboratóriumi vizsgálatok. Vascularis és thrombocyta eredetű vérzékenységekben petechiák, purpurák, bőr-, nyálkahártyavérzések észlelhetők, felszínes vágásokból perzisztáló, profúz vérzés lehet. Coagulopathiákra haematomák, ízületi vérzések jellemzőek, gyakori az utóvérzés. A véralvadási laboratóriumi szűrő („screening”) tesztek eredményei alapján az extrinsic és az intrinsic alvadási út zavarai elkülöníthetők (14.2.1. ábra).

Az aktivált partialis thromboplastinidő (APTI) megnyúlását az intrinsic útban szereplő valamelyik faktor, míg a kóros prothrombin (PI) eredményt az extrinsic út faktorainak defektusa okozza. A közös útban szereplő faktordefektusok esetén mind az APTI, mind a PI kóros lesz. A pontos ok kiderítése további speciális faktor meghatározásokkal lehetséges. A haemorrhagiás diathesisek differenciáldiagnózisát a véralvadási szűrőtesztek alapján a 14.2.1. táblázat foglalja össze.

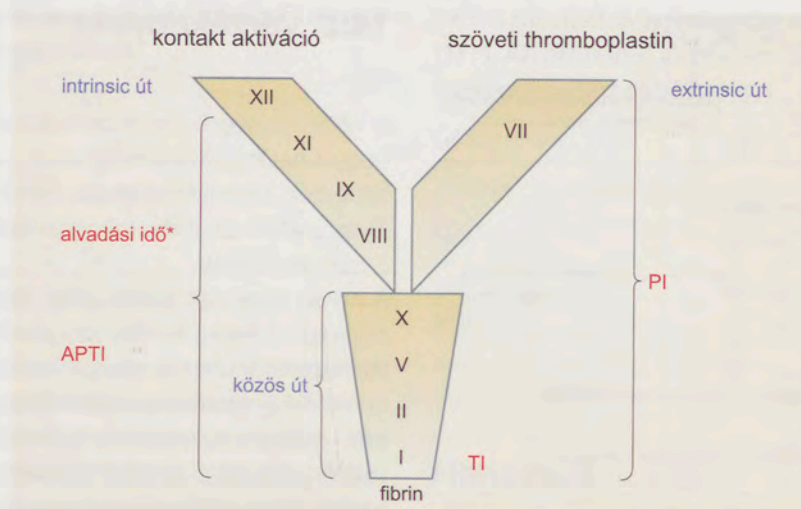
Vasculopathiák

A vaszkuláris eredetű vérzékenységek tüneteikért a kiserek fokozott permeabilitása vagy fragilitása a felelős. A vérzések főleg a bőrre lokalizálódnak, de egyes kórképekben nyálkahártyavérzések is előfordulnak. Súlyos vérzés ritka. A kapilláris fragilitási próbák (pl. Rumpel-Leede-teszt) többnyire pozitívak, az egyéb szűrőtesztek eredményei normálisak. Megkülönböztethetők: 1. érfal gyulladása nélküli és 2. érfal gyulladásával járó vasculopathiák (14.2.2. táblázat).

Az érfal gyulladása nélküli, öröklött vasculopathiák

Ezek a kórképek ritkán fordulnak elő.

Örökletes haemorrhagiás telangiectasia (Osler-Weber-Rendu-kór): autoszomális, domináns öröklődésű betegség, melyre a bőrön és nyálkahártyákon az életkorral sokasodó, tágult kiserek jellemzőek. Előfordulása 1:10 000-re tehető (az örökletes vaszkuláris vérzékenységek



14.2.1. ábra. A coagulopathiák szűrőtesztjei

APTI: aktivált partialis thromboplastinidő, PI: prothrombinidő, TI: thrombinidő)

*Megjegyzés: az alvadási idő szenzitivitása alacsony, enyhe coagulopathia kimutatására alkalmatlan.

14.2.1. táblázat. Haemorrhagiás diathesisek differenciáldiagnózisa a véralvadási szűrőtesztnek alapján

	Thrombocytaszám:	Vérzésidő:	PI:	APTI:	TI:
Vasculopathia:	N	↑ (N)	N	N	N
Thrombocytopenia:	↓↓	↑ ↑	N (↑)	N (↑)	N
Thrombocytopathia:	N (↓)	↑ ↑	N	N	N
von Willebrand-betegség:	N (↓)	↑	N	↑ (N)	N
Coagulopathia:					
• intrinsic út zavara (FXII, XI, IX, VIII):	N	N	N	↑ ↑	N
• extrinsic út zavara (FVII):	N	N	↑ ↑	N	N
• közös út zavara (FI, II, V, X):	N	N	↑ ↑	↑ ↑	N
• afibrinogenaemia:	N	↑	↑	↑	↑ ↑

PI: prothrombinidő, APTI: aktivált partialis thromboplastinidő, TI: thrombinidő, N: normál érték, ↑: megnőtt, ↓: csökkent

közt a Marfan-szindróma mellett a leggyakoribb betegség). A laesio helyén az elasztikus rostok hiányoznak, így a kiserek sérülékenyek. Jellemző tünet a nyálkahártyavérzés (orr, gasztrointesztinális traktus), rendszerint következményes vashiányos anaemiával. A tüdőben arteriovenosus shuntök keletkezhetnek. Specifikus kezelés nem lehetséges, elektroauterezés, lézerterápia, lokális vérzéscsillapítás jön szóba. DDAVP megkísérélhető. Vaspótlás, szükség esetén vörösvérsejt-transzfúzió adandó.

Pseudoxanthoma elasticum: az elasztikus rostok épségében meghatározó jelentőségű ABCC6 gén (adenozin-trifoszfát binding cassette szupercsalád tagja) mutációja okozta ritka betegség, melyre a bőrben, a retina és a szív-érrendszer rugalmas rostjaiban fokozódó kalciumlerakódás, teleangiectasiák miatti vérzések jellemzőek.

Ehlers–Danlos-szindróma: a kollagénképződés betegsége. Jellegzetes a hiperelasztikus bőr és a túlnyújtható ízületek („rubber man”). A kóros kollagénhez nem tapadnak ki a thrombocyták, a vérzékenység néha igen súlyos lehet.

Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry-betegség): öröklődése X-kromoszómához kötött. A vérzékenység oka a fibroblastok enzimhiánya. A telangiectasiák mellett szaruhártyahomály, vasomotorzavarok észlelhetők, a kiserek elzáródása is előfordul.

Haemangioma cavernosum (Kasabach–Merritt-szindróma): lényege a kapilláris endothel proliferációja, következményes óriás haemangiomaképződéssel, leggyakrabban a bőrön, de olykor nagy parenchymás szervekben (máj, lép) is. A bennük lévő lassú áramlás miatt krónikus DIC alakulhat ki.

14.2.2. táblázat. Vaszkuláris vérzékenységek

I. Érfal gyulladása nélküli vasculopathiák:

Öröklött: Hereditær haemorrhagiás telangiectasia (Osler–Weber–Rendu-kór)
 Pseudoxanthoma elasticum
 Ehlers–Danlos-szindróma
 Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry-betegség)
 Haemangiómák: Kasabach–Merritt-szindróma, von Hippel–Lindau-szindróma
 Ataxia telangiectasia
 Osteogenesis imperfecta
 Marfan-szindróma

Szerzett: Scorbut (C-vitamin-hiány)

Fehérje-anyagszerezzavarok (amyloidosis, dysproteinaemiák)
 Diabetes mellitus, uraemia, májbetegség, Cushing-szindróma
 Purpura senilis
 Purpura simplex
 Mechanikus (sérülések) és pszichogén purpurák (Gardner–Diamond-szindróma)
 Progresszív purpura (Schamberg-betegség)
 Gyógyszer, vegyszer, mérgek (kortikoszteroid, kumarin, kígyómérgek)

II. Érfal gyulladásával járó vasculopathiák:

Nagyerek vasculitise: óriássejtes arteritis, Takayasu-betegség
 Közepes erek vasculitise: Polyarteritis nodosa, Kawasaki-arteritis
 Kiserek vasculitise: Wegener-granulomatosis, Churg–Strauss-szindróma, mikroszkópos polyangitis
 Immunkomplex vasculitisek: Henoch–Schönlein-purpura, cutan lymphocytoclasticus vasculitis, cryoglobulinaemia

Ataxia telangiectasia: a bőrön látható telangiectasiához szellemi visszamaradottság, immun- és endokrin zavarok társulnak. Öröklődése autoszomális receszszív, a génmutáció hibás DNS-képzéshez vezet.

Osteogenesis imperfecta: I. típusú kollagénképződés zavara. A hibás csontmátrix miatt gyakoriak a törések. Jellemzőek a rövid, görbe végtagok, a sclera kék elszíneződése, fogászati rendellenességek, laza ízületek. Rendszerint a thrombocyta működés is káros.

Marfan-szindróma: káros fibrillinmolekula következtében a kollagén keresztkötés sérült. Hosszú végtagok, gótikus szápad, pókujjak, gyakran aortaaneurysma jellemzi. Gyakorisága 1:10 000.

Az érfal gyulladása nélküli, szerzett vasculopathiák

Különbféle betegségekhez társulhatnak. A C-vitaminhiány okozta *scorbut* ma már ritka betegség, régebben súlyos vérzékenységet (bőr, nyálkahártyák, belső vérsek) okozott. A *purpura simplex* fiatal nők ártalmatlan, kozmetológiai eltérése. Az időskori *purpura senilis* hátterében a kötőszövet rugalmasságának elvesztése áll. Az igen ritka *Gardner–Diamond-szindróma* (autoerythrocyta sensitizatio) oka a saját vörösvérsejt stromával szembeni

túlérzékenység. 0,1 ml sajátvér intracutan injekciója után a fájdalmas bőrvérzés kiváltható (diagnosztikus bőrteszt). Kizárólag nők betegsége.

Az érfal gyulladásával járó vasculopathiák

Jellemzőjük, hogy a bőrvérzések tapinthatóvá válnak. Klinikai szempontból legfontosabb kórkép a *Henoch–Schönlein-purpura*. Jellemzően 2–3 héttel korábbi Streptococcus fertőzést követően jelentkezik, de egyéb fertőzés, rovarcsípés, ételmérgezés, gyógyszer (pl. penicillin) is provokálhatja. A bőrön (leginkább a végtagok fesztő oldalán, csípő, fartájon) a felszínből kiemelkedő, érzékeny erythemás foltok keletkeznek. Ízületi gyulladás, gasztrointesztinális panaszok, glomerulonephritis is kialakulhat. Szövettani vizsgálattal vasculitis mutatható ki. Gyermekekben gyakoribb. Idiopathiás is lehet. Ha az antistreptolysin (AST) titer emelkedett, antibiotikum adása célszerű. Súlyos formában (progressív glomerulonephritis) kortikoszteroid adandó.

A thrombocyta rendszer betegségei

E csoporton belül a thrombocyta mennyiségi és minőségi zavarai különíthetők el.

Mennyiségi zavarok

Egészséges felnőtt ember vérében a vérlemezkék száma 150–400 x G/l. 100 x G/l alatti értéknél *thrombocytopeniáról*, 500 x G/l feletti értéknél *thrombocytosisról* van szó.

A *thrombocytopeniák* patogenetikai osztályozását a 14.2.3. táblázat mutatja.

I. A csökkent képzés lehet ritka, veleszületett betegségek velejárója, gyakrabban a csontvelőt infiltráló vagy károsító folyamat eredménye.

II. A thrombocyták fokozott pusztulásának egyik oka a vérlemezkéket károsító *immunológiai folyamat*, melynek következtében a thrombocyták élettartama csökken.

Immun thrombocytopeniás purpura (ITP) gyermek-, illetve felnőttkorban egyaránt előforduló, thrombocytopeniával, bőr- és nyálkahártyavérzésekkel járó autoimmun betegség. Lehet primer (idiopathiás) vagy szekunder, valamilyen egyéb ok (CLL, SLE, malignus lymphoma, tumor, vírusfertőzések /HCV, HIV/, gyógyszerek, *Helicobacter pylori* infekció) következménye. A gyermekkori ITP többnyire akut, vírusfertőzést, immunizációt követően alakul ki. Az esetek többsége néhány hét után spontán gyógyul, 15% krónikus formába megy át. A felnőttkori ITP leginkább krónikus folyamat, változó súlyosságú bőr- és nyálkahártyavérzésekkel. 30 x G/l feletti thrombocytaszám esetén a betegek általában tünetmentesek, vérzés 20–30 x G/l alatti értéknél várható.

Életveszélyes vérzés ritka. Patogenezise összetett: a) thrombocytá glikoproteinellenes autoantitestek okozta fokozott reticuloendothelialis (lép, máj) destrukció, b) autoantitestek megakaryocytákhoz való kötődése miatti csökkent thrombocytopoesis, c) T-lymphocyták által mediált thrombocytakárosítás egyaránt szerepet játszik. Thrombocytá GPIIb/IIIa, illetve GPIb/IX elleni antitestek esetén thrombocytaaggregációs és adhéziós zavar is fennáll. A betegek kb. 30%-ánál egyéb autoantitestek (anticardiolipin, lupus anticoagulans, antinukleáris antitest [ANA]) is kimutatható. Klinikai lefolyását tekintve megkülönböztethető az újonnan diagnosztizált ITP (diagnózistól eltelt idő 3 hónap), a perzisztáló ITP (3–12 hónapja fennálló ITP) és a krónikus ITP (12 hónapon túl is tartó betegség). A diagnózis ma is az egyéb okok által létrehozott thrombocytopeniák kizárásán alapul. Csontvelővizsgálat fiatal betegnél nem okvetlenül szükséges, 60 év felett, illetve kezelésre nem reagáló esetekben javasolt.

A kezelés egyénre szabott, többnyire 30 x G/l alatti thrombocytaszám vagy vérzéses tünetek esetén jön szóba. A terápia célja a beteg számára biztonságos thrombocytaszám elérése. Az elsővonalbeli kezelés az esetek 70–80%-ában sikeres. Alapja a kortikoszteroid terápia (prednisolon 0,5–2 mg/kg/nap 2–4 hétig, majd az adag csökkentése, illetve fokozatos elhagyása szükséges). Ha nincs vérlemezkeszám-emelkedés, intravénás immunglobulin (IVIg, 0,4 g/kg 5 napon át) adható, ennek

14.2.3. táblázat. A thrombocytopeniák patogenetikai osztályozása

I. Csökkent képzés okozta („hypo-, ritkán amegakaryocytás”) thrombocytopenia:

- Veleszületett:
Wiscott–Aldrich-szindróma
Fanconi anaemia
May–Hegglin-anomalia
- Szerzett: csontvelő daganatos infiltrációja, aplasticus anaemia, kemoterápia, sugárhatás, fibrosis, thrombocytaképzést károsító anyagok (ethanol, tiazidok), vitaminhiány (B₁₂-vitamin, folsav), vírusfertőzések (parvovírus, cytomegalovírus, EBV, HCV, HIV), anti-TPO

II. Fokozott pusztulás okozta („megakaryocytás”) thrombocytopenia:

- Immun thrombocytopeniák:
Autoimmun: ITP (primer vagy sekunder)
Alloimmun: neonatalis, poszttranszfúziós
- Microangiopathiás thrombocytopenia:
thromboticus thrombocytopeniás purpura, TTP (Moschowitz)
haemolyticus uraemiás syndroma, HUS (Gasser)
- Consumptiós thrombocytopenia: disszeminált intravascularis coagulatio, DIC
- Egyéb: óriás haemangioma (Kasabach–Merritt-szindróma), fertőzések, gestatiós, gyógyszerhatás (kinin, kinidin, heparin), extracorporalis keringés

III. Redistributiós thrombocytopenia:

- Splenomegalia
- Hypersplenía

hatása azonban csak átmeneti (3–4 hét). Rh-pozitív, nem splenectomizált betegnek anti-D immunglobulin (75 µg/kg) megkísérélhető. A válasz tartósabb, mint IVIG esetén. Mellékhatásként ritkán intravascularis haemolysis okozhat. Az egyik intravénás készítmény (WinRho) azonban jelenleg nem hozzáférhető. *Helicobacter pylori* pozitívításkor a fertőzés eradikációja javasolt.

Az elsődleges kezelés sikertelensége esetén másodlagos terápia szükséges. Műtéti kezelés a splenectomia, mely a lienalis sequestratio kiiktatásával, valamint az antitesttermelés csökkenésével thrombocytaszám-növekedéshez vezet. A betegek 2/3-a jól reagál, a nem reagálók aránya 14%, a betegek 20%-ánál később relapsus jön létre. A splenectomia (napjainkban általában laparoscopos) a diagnózist követő 6–12 hónap után ajánlott. A posztoperatív infekciók kivédésére a műtét előtt 2–4 héttel a beteg immunizálása szükséges *Meningococcus*, *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae* ellen. Refrakter (konvencionális kezelésre, splenectomiára nem reagáló) ITP (felnőtt esetek kb. 20%-a) esetén vérzéses tünetek felléptekor egyéb szerek [anti CD20 monoklonális antitest (rituximab), danazol (szintetikus androgén), ciklosporin, citosztatikumok (ciklofosfamid, vincaalkaloidák)] adhatók. Új terápiás lehetőség a fennálló relatív thrombopoetin (TPO) hiányt megszüntető TPO-receptor-agonisták (romiplostin, eltrombopag) adása. A thrombocytatranszfúzió hatása csupán átmeneti.

Fogászati beavatkozásokhoz 30–50 x G/l feletti, kis műtétekhez 50 x G/l feletti, nagy műtétekhez 80 x G/l-nél magasabb thrombocytaszám elérése szükséges. ITP-s terhes nő kezelése 20–30 x G/l körüli thrombocytaszám, vérzés, illetve beavatkozás esetén indokolt (szteroid, IVIG – utóbbi előnyösebb). Hüvelyi szülés 50 x G/l feletti, sectio caesarea 80 x G/l feletti thrombocytaszámnál biztonságos. Mivel az anyai antitestek átjutnak a placentán, ITP-s anya újszülöttje thrombocytopeniás lehet (kb. 3%), ez az állapot az anyai antitestek kiürülésével megszűnik. Intracranialis vérzés gyanúja, 20 x G/l alatti vérlemezkeszám esetén kezelés (szteroid, IVIG) szükséges.

Neonatalis alloimmun thrombocytopenia: oka az, hogy apai eredetű, foetalis thrombocyta antigén (leggyakrabban Pl^A) ellen az anyában antitestek termelődnek, melyek a placentán át a magzatba jutnak, és in utero a thrombocyták immundestruktúrájához vezetnek. Ellentétben az Rh-immunizációval, ez már az első terhesség során bekövetkezhet. Ilyen esetekben az anya nem thrombocytopeniás.

A poszttranszfúziós purpurát ugyancsak alloantitestek idézik elő (lásd a 11.2. fejezet).

A thrombocyták fokozott felhasználódása következik be *thromboticus thrombocytopeniás purpura* (TTP), vala-

mint *haemolyticus uraemiás szindróma* (HUS) fennállása-kor is (lásd a 10.9. fejezetet). *Disseminált intravascularis coagulatio* (DIC) esetén a véralvadási faktorok mellett a thrombocyták fokozott felhasználódása is bekövetkezik, ami thrombocytopeniát okoz.

A gyógyszer indukálta thrombocytopeniák közül legfontosabb a heparinindukált thrombocytopenia (HIT). Kis molekulatömegű heparinok esetén ritkább (0,1–1%), mint nem frakcionált heparinkezeléskor (1–5%). A heparinadást követő első napokban észlelhető enyhe vérlemezkeszám-csökkenés (HIT I) nem immuneredetű, ártalmatlan jelenség. A később (5–10 nap múlva), vagy korábban (rapid HIT/T, ha a beteg 3–4 hónapon belül heparint kapott) kialakuló HIT II immunmechanizmus eredménye: a heparin-thrombocyta 4-faktorkomplex ellen képződő IgG típusú autoantitestek okozzák. Az esetek egy része (30–80%) thrombosisal jár (HITT). A vénás és artériás thrombosisok aránya 4:1. Mortalitása 8–20%. A kezelést illetően a heparin minden formájának azonnali elhagyását követően alternatív antikoaguláns: direkt thrombin inhibitorok [lepirudin (Refludan), bivalirudin, argatroban] vagy indirekt FXa gátlók [danaparoid (Orgaran), fondaparinux (Arixtra)] adására van szükség. Az új típusú, szájon át adható direkt thrombininhibitorok (dabigatran [Pradaxa]), illetve direkt FXa inhibitorok (rivaroxaban [Xarelto]) alkalmazhatóságára vonatkozóan klinikai vizsgálatok folynak. Thrombocytakonzentrátum adása kerülendő, de vérzés, invazív beavatkozás esetén szükséges lehet. A beteg kumarinra/warfarinra való átállítása alternatív antikoaguláns védelemben javasolt (a kumarinindukált bőrnecrosis veszélye miatt).

III. Redistribútiós thrombocytopeniában a megoszlás zavara a thrombocytopenia oka. A bármely okból meg-nagyobbodott lépben (fertőzések, hematológiai betegségek, raktározási betegségek, krónikus májbetegség stb.) jelentős mennyiségű thrombocyta tárolódik („hypersplenia”), ami thrombocytaszám-csökkenést eredményez.

Thrombocytosisok. Lehetnek elsődleges és másodlagos állapotok. Az elsődleges thrombocytosisokhoz különféle hematológiai kórképek (essentialis thrombocythaemia, polycythaemia vera, chronicus myeloid leukaemia, myelofibrosis) tartoznak. A másodlagos thrombocytosisok hátterében egyéb okok (idült gyulladásos folyamatok, autoimmun betegségek, asplenia, tumorok, vashiány, műtét utáni állapot) állnak.

Minőségi zavarok

Az ide tartozó kórképekben normál vagy közel normál thrombocytaszám mellett thrombocytaműködési zavar

észlelhető. Veleszületett és szerzett thrombocytopathiák különíthetők el.

A veleszületett thrombocytopathiák ritka, általában autoszomális recesszív öröklődésű betegségek (incidencia: $\leq 5:1$ millió), felosztásukat a 14.2.4. táblázat mutatja.

A változó súlyosságú vérzékenységi tünetek (bőr-, nyálkahártyavérzések) rendszerint már a születés után jelentkeznek, egész életen át fennállnak. Egyes esetekben egyéb fejlődési rendellenességek is előfordulnak. A működészavar milyensége speciális thrombocytafunkciós vizsgálatokkal állapítható meg.

- A thrombocytaadhézió zavara több kórképben kimutatható.

Bernard–Soulier-szindrómában a thrombocytamembrán GPIb-IX-V komplex (von Willebrand faktor- felszíni receptora) képzési zavara miatt akadályozott a thrombocyták kitapadása a subendotelialis kollagén rostokhoz. A vérkenetben óriás thrombocyták láthatók.

„Platelet like” (pseudo) von Willebrand-betegségben a thrombocytá GPIb fokozottan köti a VW-fehérjét (főleg a haemostasis szempontjából fontos nagy multimereket), aminek következtében a VWF mennyisége a keringésben csökken. Jellemző a kis koncentrációjú ristocetin hatására bekövetkező thrombocytaaggregáció.

14.2.4. táblázat. Veleszületett thrombocytopathiák osztályozása

A thrombocytaadhézió zavarai:

Bernard–Soulier-szindróma

„Platelet-type” (pseudo) von Willebrand-betegség

Kollagénreceptor-hiány

A thrombocytaaggregáció zavara:

Glanzmann thrombasthenia

A thrombocytaszekréció zavarai:

a) Vérlemezkék granulumbésképzési zavarai:

- α -granulumok hiánya: gray platelet szindróma
Quebec-thrombocytabetegség (FV Quebec)
Jacobsen (Paris–Trousseau) szindróma
- Dense-testek (δ -granulumok) hiánya:
Izolált dense-testhiány (storage pool betegség)
Hermansky–Pudlak-szindróma
Chediak–Higashi-szindróma
Wiscott–Aldrich-szindróma
Thrombocytopenia absent radii (TAR) szindróma

- Kombinált (α + δ) granulumbésképzési zavarai

b) Intracelluláris szignálátvitel zavarai:

- arachidonsav-felszabadulás zavara
- ciklooxygenáz-hiány
- thromboxane synthetase defektus
- thromboxane A_2 receptor-rendellenesség

A thrombocyták procoagulans aktivitásának zavara:

Scott-szindróma

Kollagén receptorhiány esetén a thrombocytá GPIIb/IIIa defektus a vérzékenység oka.

- A thrombocytaaggregáció zavara mutatható ki Glanzmann thrombastheniában, ahol a GPIIb-IIIa defektus miatt a vérlemezkék nem tudnak fibrinogént megkötni, ennek következménye az aggregáció hiánya és a csökkent alvadékretrakció. A vérzékenység olykor súlyos, ízületi, illetve gasztrointesztinális vérzések is előfordulnak.
- A thrombocytaszekréció zavarait a vérlemezkék citoplazmájában lévő különféle granulumbéskék (α , δ) rendellenességei okozzák. A thrombocyták aktiválódásakor normál működés esetén alvadásaktív anyagok: az α -granulumokból thrombocytá 4-faktor (PF4), b-thromboglobulin (TG), thrombocytá eredetű növekedési faktor (PDGF), fibronektin, FV, VWF, a d-granulumokból ADP, Ca-ionok, szerotonin szabadulnak fel. E mechanizmus károsodása thrombocytopathiás vérzékenységet eredményez.

Az alfa (α) granulumbéskék defektusaihoz több kórkép tartozik:

Gray platelet szindrómában az α -granulumok hiányoznak. A perifériás vérkenetben szürke színű thrombocyták láthatók.

Quebec thrombocytabetegség (FV Quebec) esetében az α -granulumok fehérjeinek ismeretlen eredetű proteolízise a változó súlyosságú vérzékenység oka. Thrombocytatranszfúzió többnyire hatástalan, vérzés esetén antifibrinolyticumok adandók.

Jacobsen (Paris–Trousseau) szindrómában az α -granulumok száma normális, de nem képesek tartalmukat kiüríteni. Ezzel egyidejűleg mentális retardáció, egyéb fejlődési rendellenességek is előfordulnak.

A thrombocytá delta (δ) granulumbéskék (dense testek) defektusai heterogén betegségecsoportot alkotnak:

A *storage pool disease* izolált, egyéb rendellenességek nélküli δ -granulum hiány.

Hermansky–Pudlak-szindrómában a δ -granulumok hiánya mellett oculocutan albinizmus, gyulladásos bélbetegségek, tüdőfibrosis, a csontvelőben, tüdőben, bélben pigmentált macrophagok jelenléte mutatható ki.

Chediak–Higashi-szindrómára δ -granulum hiány, részleges oculocutan albinizmus, a sejtek citoplazmájában nagy lizoszomális granulumbéskék jelenléte a jellemző. A fehérvérsejtek csökkent funkciója miatt ismétlődő infekciók lépnek fel.

A *Wiscott–Aldrich-szindróma* X-kromoszómához kötött, recesszív módon öröklődő, fiúkon manifestálódó, microthrombocytopeniával, immunhiánnyal, visszatérő infekciókkal, ekzemával, vérzékenységgel járó beteg-

ség. Oka az X-kromoszóma rövid karján lévő Wiscott–Aldrich-protein (WASP) gén mutációja. Gyakran társul malignus betegségekkel (leukaemia, lymphoma). Csontvelő-átültetés életmentő lehet.

Thrombocytopenia absent radii (TAR) szindrómában a δ -granulum hiány mellett kétoldali veleszületett radius-hiány, olykor egyéb rendellenességek (csont, szív, gasztrointesztinális rendszer) fordulnak elő.

- Az intracellularis szignálátvitel zavarai az arachidon-sav/thromboxane (TXA) út különféle defektusainak következményei. Az elégtelen TXA₂-képződés vérzékenységet eredményez.
- A thrombocyták prokoaguláns aktivitásának zavara a Scott-szindróma, melyben a véralvadási aktivátor komplexekhez szükséges foszfolipidek a vérlemezék aktiválódása során nem jutnak a felszínre.

Legfontosabb *teendő* veleszületett thrombocytopathiák esetén a vérzések megelőzése. Thrombocytaműködést gátló gyógyszerek (aspirin, nem szteroid gyulladásgátlók) kerülendők. Súlyos vérzékenység esetén gyakran, az enyhe esetekben ritkán szükséges kezelés. A DDAVP a VWF-szint emelésével elősegíti a thrombocytaadhéziót és -aggregációt. Mivel a szert Bernard–Soulier-szindrómában (ahol a VWF receptora a vérlemezékéről hiányzik) is hatékonyan találták, egy VWF-tól független hemosztatikus hatás is feltételezhető. Thrombocytatranszfúzió csak indokolt esetben javasolt a HLA-, illetve thrombocyta-antigénnel szembeni alloimmunizáció, allergiás reakció, esetleges fertőzésátvitel veszélye miatt. Alkalmanként egy donortól származó, aferezises thrombocytakészítmény előnyösebb. Súlyos vérzéseknél, thrombocytatranszfúzióra nem reagáló Glanzmann thrombastheniában rFVIIa (NovoSeven) adható. Kiegészítő kezelésként antifibrinolitikumok, helyi vérzéscsillapítás, nőknél orális antikonceptívumok alkalmazhatók. Vashiány esetén vaspótlás szükséges.

A szerzett thrombocytopathiák a leggyakoribb hematológiai rendellenességek közé tartoznak. Gyógyszerhatás, illetve szisztémás betegségek következményei lehetnek (14.2.5. táblázat).

A gyógyszerek indukálta thrombocytaműködési zavarok különféle patomechanizmus eredményei. Az aspirin irreverzibilisen, a nem szteroid gyulladásgátlók reverzibilisen gátolják a thrombocyta-anyagcsere kulczenzimének, a ciklooxygenáznak (COX) a működését. A ticlopidin, clopidogrel az ADP-receptorok blokkolásával, a dipiridamol a cAMP-szint növelésével okoz thrombocytaműködési zavart. A thrombocyta GPIIb-IIIa receptor-antagonisták szerzett Glanzmann-betegséget idéznek elő.

Coagulopathiák

A véralvadási faktordefektusok lehetnek *veleszületettek*, illetve *szerzettek*.

A szerzett coagulopathiákban komplex haemostasis zavar észlelhető: rendszerint több alvadási faktor egyidejű hiánya mellett egyéb eltérések (pl. thrombocytopenia) is kimutathatók. A veleszületett coagulopathiák oka (a ritka kombinált FV+FVIII defektust kivéve) egyetlen véralvadási faktor defektusa.

Veleszületett coagulopathiák

Haemophilia

A haemophilia ritka, veleszületett vérzékenység. Oka a FVIII (haemophilia A), vagy a FIX (haemophilia B) defektusa.

14.2.5. táblázat. Szerzett thrombocytopathiák legfontosabb csoportjai

Gyógyszerindukált thrombocytopathiák:

Analgetikumok:

- aspirin
- nem szteroid gyulladásgátlók (sulfonpirazon, indometacin, ibuprofen, naproxen, phenylbutazon, piroxicam)

Ticlopidin, clopidogrel

Dipiridamol

Thrombocyta GPIIb/IIIa receptorantagonisták

β -lactam antibiotikumok:

- penicillin, cephalosporinok

Kardiovaszkuláris szerek:

- nitroglicerín, izoszorbid-dinitrát, propranolol, nitropruszid,
- Ca-csatorna blokkolók (verapamil, diltiazem, nifedipin)

Pszichotrop szerek:

- triciklikus antidepresszánsok (imipramin, amitriptilin, nortriptilin)
- fenotiazinok (chlorpromazin, promethazin, trifluoroperazin)

Egyéb szerek: anesztetikumok, plazmaexpanderek, onkológiai szerek, antihisztaminok, clofibrat, radiológiai kontrasztanyagok, heparin, fibrinolitikumok

Thrombocytaműködési zavarral járó betegségek:

Krónikus veseelégtelenség (uraemia)

Hematológiai kórképek:

- paraproteinaemiák
- krónikus myeloproliferatív betegségek

• leukaemiák, MDS

Cardiopulmonalis bypass műtét

Thrombocytaellenes antitestek

Egyéb:

- krónikus májbetegség
- diabetes mellitus

Előfordulásában sem földrajzi, sem rasszbeli különbségek nincsenek. Általában minden 5000. fiúszületésre esik egy haemophilia A eset (azaz a gyakorisága 1:5000), míg a B típusú betegség ritkábban fordul elő (gyakorisága 1:30 000). A teljes populációban a haemophilia előfordulása 1:10 000-re tehető. A világon kb. 400 000 haemophiliás beteg él, csaknem 75%-uk nem kap megfelelő ellátást.

A betegség lényege a *vér alvadékonyságának csökkenése*, ennek következtében a haemophiliás betegek sérülések alkalmával hosszabb ideig véreznek, mint az egészségesek. Súlyos esetben spontán vérzések keletkeznek. *Öröklődése* X-kromoszómához kötött, recesszív. A VIII. faktor és a IX. faktor fehérjét az azonos nevet viselő gének állítják elő. Mindkét gén az *X ivari kromoszóma* hosszú karján található. A gének hibája faktorszintcsökkenéshez vagy nem megfelelő működésű véralvadási faktor képződéséhez vezet. Súlyos haemophilia A-s betegek csaknem felénél az intron 22 inverzió áll a háttérben, a többi esetben és B-haemophiliában a genetikai háttér igen heterogén. Mivel a férfiaknak csak egy X-kromoszómájuk van, annak a hibája vérzékenységet okoz. Nőknél az egyik X-kromoszóma defektusát a másik, egészséges X kompenzálja, így ők a betegség hordozói lesznek. A *hordozó (carrier, konduktor)* nők többnyire tünetmentesek, faktorszintjük 50% körüli. A hordozók kb. 20%-ának vannak csak vérzéses tünetei (faktorszintjük 40% alatti).

A véralvadási laboratóriumi vizsgálatok normál plazmával korrigálható APTI-megnyúlást és e mögött FVIII-vagy FIX-aktivitáscsökkenést mutatnak.

A haemophilia egész életen át tartó vérzékenység. A beteg faktorszintje élete során nem változik, kivétel a haemophilia B ritka, ún. Leiden-variánsa, ahol a FIX-aktivitás a pubertás korban nő. A *klinikai kép* alapján az A- és B-haemophilia nem különíthető el egymástól. A vérzések súlyosságát a faktorhiány mértéke határozza meg. E szerint a betegség lehet súlyos (faktorszint $\leq 1\%$), mérsékelten súlyos (faktorszint 1–5%) és enyhe (faktorszint 5–40%). Súlyos haemophiliában (a betegek 2/3-a) spontán vérzések jellemzőek, a mérsékelten súlyos, illetve az enyhe esetekben spontán vérzések többnyire nincsenek, de kis sérülések, invazív beavatkozások, műtétek súlyos vérzéssel járnak. Az egyes csoportokon belül azonban klinikailag különböző fenotípusok lehetnek.

Súlyos haemophiliásoknál a tünetek többnyire az első életévben jelentkeznek. Születéskor ritkán (elsősorban traumás szülésnél) előfordulhat cephalhaematoma vagy köldökvérzés, agyvérzés. Az első vérzések leginkább csecsemő- és kisgyermekkorban (az első, izomba kapott védőoltást követően, valamint, amikor a gyermek járni tanul) következnek be. Hamarabb ismerik fel a

betegséget, ha a családban előfordult haemophilia. Az esetek kb. 1/3-a de novo spontán mutáció következménye. Mérsékelten súlyos formáknál a betegség később, többnyire valamilyen műtéti beavatkozás (pl. vakbél-, mandulaműtét) során derül ki.

A vérzések lehetnek enyhék, súlyosak (ízületi, izom, lágyrész, száj, orr, íny, genitourinalis traktus) és életveszélyesek (központi idegrendszer, gasztrointesztinális rendszer, nyak, torok).

A legjellemzőbb vérzéstípus (a vérzések 70–80%-a) az *ízületi vérzés*. Valamennyi ízület érintett lehet, a gyakorisági sorrend: térd, könyök, boka, csípő, csukló, váll. Az ismétlődő ízületi vérzések a synovia krónikus gyulladást, kóros burjánzását, porcdestrukciót, az ízületi rés beszűkülését, degeneratív csontcysták kialakulását, kontrakturát, a környező izmok atrophiját, csontos ankylosist idéznek elő. A végeredmény a beteg mozgáskorlátozottságát okozó krónikus haemophiliás arthropathia. Feltehetően már néhány alkalommal bekövetkező vérzés elindítja a patológiai folyamatot. Egy súlyos haemophiliás betegnek évente kb. 20–30 ízületi vérzése van. A vérzések bekövetkeztét a betegek többnyire megérzik („aura”). A bevérzett ízület duzzadt, meleg, fájdalmas, mozgásában korlátozott. A betegek egy részénél ún. target ízület alakul ki, ahol 3 vagy több spontán vérzés jelentkezik az ízületben 6 hónap alatt.

Az *izomvérzések* (10–20%) valamennyi izmot érinthetik, leggyakoribbak a lábszár, alkar és csípőizmok bevérzései, melyek súlyos kompartment-szindrómát okozhatnak. A bevérzés következtében az izomrostok, erek, idegek összenyomódnak, az elégtelen vérellátás miatt izomszövet pusztulás, bénulások jöhetnek létre. A nem megfelelően kezelt, ismétlődő, letokolt nagy vérömlenyekből haemophiliás pseudotumor alakulhat ki. A retroperitonealis haematoma következménye subileus, ileus lehet. Az iliopsoas izom bevérzése akut appendicitis tüneteit produkálhatja. Az *egyéb vérzések* (a bevérzések 5–10%-a) közül a vese és a húgyutak vérzése makroszkópos haematuriát okoz, ami vesekőserű görcsös fájdalommal járhat. A gasztrointesztinális vérzések háttérben többnyire egyéb szervi ok is áll. A központi idegrendszeri, agyálmányi vérzések ritkák ($< 5\%$), rendszerint a fejet ért trauma következményei. Haemophiliás betegnél a fejet ért ütést mindig nagyon komolyan kell venni, még ha akután a vérzésre utaló neurológiai tünetek hiányoznak is. Invazív beavatkozások, műtét, sérülések alkalmával enyhe haemophiliásoknál is súlyos vérzések lehetnek.

A haemophiliát okozó géndefektus egyelőre még nem gyógyítható. A kezelés alapja a *hiányzó véralvadási faktor pótlása intravénás injekció formájában*. A faktorok fehérjetermészete kizárja a szájon keresztüli adagolást. Minden vérzés alkalmával igyekezni kell a mielőbbi fak-

torpótlásra, amit kellő adagban, elegendő ideig kell folytatni.

A faktorszubsztitúció adható vérzés esetén („on demand” kezelés), illetve a vérzés megelőzésére, ez a *profilaxis*. A profilaxis lehet rövid távú, célzott, egy adott periódusban (pl. műtét, foghúzás idején) alkalmazott, vagy tartós, hosszú távú profilaxis. Ennek formái a primer (2 éves életkor előtt az első ízületi vérzést követően vagy azt megelőzően elkezdett) és a szekunder (2 éves kor felett, 2 vagy több ízületi vérzés után induló) profilaxis. Tartós profilaktikus kezelés javasolt súlyos, $\leq 1\%$ faktoraktivitású haemophiliás gyermekeknél az ízületi károsodás megelőzésére, többnyire az első ízületi vérzést követően a serdülőkor végéig. Haemophilia A-s betegeknek ilyen célból hetente 3 alkalommal 25–50 IU/kg FVIII, B haemophiliásoknak hetente 2 x 25–50 IU/kg FIX adása javasolt. Ezzel megakadályozható a faktorszint 1% alá csökkentése, azaz a súlyos haemophilia középsúlyossá alakítható. A testsúlyhoz adaptált standard profilaxis helyett kedvezőbb a személyre szabott profilaxis, mely a beteg vérzéseit, a csont-izomrendszer állapotát, a beteg fizikai aktivitását és a FVIII/FIX farmakokinetikáját egyaránt figyelembe veszi. Jelenleg a folyamatos profilaxis az egyedüli módja az ízületi károsodások megelőzésének. A már kialakult krónikus arthropathiát a profilaxis ugyan nem szünteti meg, de képes a további ízületi károsodás

megakadályozására, ezért alkalmazása súlyos felnőtt hemofiliásoknál is előnyös.

A faktorpótlás történhet *kontrollált otthoni kezelés* (KOK) formájában is, amikor a beteg saját maga vagy kisgyermek esetén hozzátartozója adja be a készítményt. A KOK csökkenti a vérzés és a faktorpótlás közt eltelt időt, ezzel mérsékli a vérzés következményeit, kevesebb lesz az iskolai, munkahelyi hiányzások száma, csökken a kórházban töltött idő, nő a betegek szabadsága, javul testi és lelki állapotuk.

Faktorkoncentrátumok

A hiányzó faktor pótlására ma biztonságos, vírusinaktív gyári faktorkoncentrátumok állnak rendelkezésre, melyeket emberi plazmából (*plazma eredetű faktorkészítmények*), vagy géntechnológiai úton (*rekombináns készítmények*) állítanak elő. A plazma eredetű készítmények fajlagos aktivitásuk (a készítmény 1 mg fehérje tartalmára eső FVIII/FIX-aktivitás) szerint közepes (< 50 IU/ml), nagy (50–150 IU/ml) és ultra nagy (> 1000 IU/ml) tisztaságú koncentrátumok lehetnek. A vírusbiztonság és a készítmény fajlagos aktivitása között nincs összefüggés. A rekombináns készítményeket bővebben a 13.2. 2.1. fejezet ismerteti.

A beadandó faktor mennyiségét és a kezelés időtartamát az aktuális vérzés típusa, vagy a tervezett beavatkozás milyensége szabja meg (14.2.6. táblázat).

14.2.6. táblázat. Faktorpótlás haemophiliában (WFH haemophilia kezelési irányelvek, 2012)

		Haemophilia A	Haemophilia B	
Vérzés típusa:		Kívánt faktorszint (%):		Kezelés időtartama (nap):
Ízület		40–60	40–60	1–2, szükség szerint tovább
Felszínes izom		40–60	40–60	2–3, szükség szerint tovább
Iliopsoas, mély izom	kezdő:	80–100	60–80	1–2
	fenntartó:	30–60	30–60	3–5, szükség szerint tovább
Központi idegrendszer, fej	kezdő:	80–100	60–80	1–7
	fenntartó:	50	30	8–21
Mellkas, nyak	kezdő:	80–100	60–80	1–7
	fenntartó:	50	30	8–14
Gasztrointesztinális	kezdő:	80–100	60–80	1–6
	fenntartó:	50	30	7–14
Vese		50	40	3–5
Mély, zúzott seb		50	40	5–7
Nagy műtét	preoperatív:	80–100	60–80	
	posztoperatív:	60–80	40–60	1–3
		40–60	30–50	4–6
		30–50	20–40	7–14
Kis műtét	preoperatív:	50–80	50–80	
	posztoperatív:	30–80	30–80	1–5, szükség szerint tovább

Súlyos, életveszélyes vérzéseknél első teendő a faktorpótlás, a diagnosztikai beavatkozások ezt követik. Az egyszeri szubsztitúciós adag (figyelembe véve, hogy testsúly-kilogrammonkénti 1 IU FVIII adása a beteg FVIII-aktivitását 2%-kal, 1 IU FIX a FIX-aktivitást 1%-kal emeli) az alábbi képlet alapján könnyen kiszámítható:

Haemophilia A esetén: (kívánt FVIII aktivitás százalékban – saját FVIII-aktivitás százalékban) $\times$ (tskg:2)

Haemophilia B esetén: (kívánt FIX-aktivitás százalékban – saját FIX-aktivitás százalékban) $\times$ tskg

A-típusú haemophiliában a kezelést a FVIII rövid fél-életideje (8–12 óra) miatt naponta 2 alkalommal, haemophilia B-ben (FIX fél-életideje 18–24 óra) naponta 1 alkalommal kell adni. Profilaxis céljából haemophilia A esetén 3 $\times$ 25–50 IU/kg/hét, haemophilia B-ben 2 $\times$ 25–50 IU/kg/hét FVIII/IX-dózis javasolt.

Haemophiliás betegen megfelelő faktorpótlással bármilyen műtéti beavatkozás elvégezhető. Ízületi károsodás esetén synovectomy (arthroscopos vagy nyílt), szükség esetén ízületi prothesisbeültetés válhat szükségessé. A műtét előtt coagulációs vizsgálatok (véralvadási szűrőteszt, faktoraktivitás, inhibitorszűrés), vérkép, vércsoport meghatározás, irreguláris antitestszűrés, testsúlymérés, ízületi protézisműtét előtt fogászati vizsgálat (gócos fogak szanálása) szükséges. Fontos a műtét megtervezése, a sebész jártassága a vérékeny betegek ellátásában, a laboratóriumi faktomonitorozás, a sebész, aneszteziológus, hemosztazeológus kölcsönös együttműködése. Kisebb műtétekhez 30–50%-os faktorszint biztosítása többnyire elegendő, nagy műtétekhez azonban teljes korrekcióra (80–100%-os faktorszint) van szükség. A faktorpótlás hatásosságának ellenőrzésére előzetes tesztinfúzió szükséges a faktor biológiai hasznosulásának (recovery) megítélésére. A faktorbeadáskor követően 30 perccel levett vérmintából meghatározott faktorszintnek FVIII adáskor 90–100%, FIX adáskor 50% körülinek kell lenni – ennél alacsonyabb értékek inhibitor gyanúját keltenek. A faktorszubsztitúciót műtét előtt 30–60 perccel kezdjük, és a sebgyógyulásig kell folytatni. A posztoperatív faktorpótlás történhet bolus injekciók vagy folyamatos infúzió formájában. Kiegészítő kezelésként antifibrinolitikum adható. Tartós immobilizációval járó nagy műtét esetén thrombosis profilaxis szükséges LMWH sc. injekcióval.

Egyéb kezelési lehetőségek

Ízületi vérzés bekövetkezésekor a faktorpótlás mellett fontos az ízület nyugalomba helyezése, jegelése, a fájdalom csillapítása. A thrombocytaműködést csökkentő aspirin jellegű fájdalomcsillapítók adása tilos, paracetamol, amidasophen, metamidazol, opioid származékok adhatók. Nagy mennyiségű, feszülő ízületi vérzés esetén szükség lehet ízületi punkcióra, ez azonban kizárólag

faktorpótlást követően végezhető el. Intramuscularis injekció adása faktorszubsztitúció nélkül tilos. A vérzés megszűnését követően mihamarabb el kell kezdeni az ízület mozgását.

Enyhe haemophilia A esetén a vérzés megszüntetésére egy szintetikus készítmény, a *desmopressin* (DDAVP) is alkalmas lehet. Súlyos és közepes súlyos haemophiliásoknál, B típusú haemophiliában hatástalan. Kiegészítő (adjuváns) kezelésre alkalmazhatók *fibrinolízisgátló szerek*, elsősorban a tranexamsav (Exacyl). Adásuk a húgyutak vérzéseinél kerülendő. Műtétek, foghúzás esetén jó szolgálatot tesznek a *fibrinragasztók* (13.3. és 13.2.2. fejezet).

A faktorpótlás *akut szövődményeként* a beadást követően rövid időn belül felléphet láz, allergiás tünetek, kivételiesen anafilaxia. A faktorszubsztitúció *késői káros következményei* lehetnek az infekciós szövődmények és az inhibitor képződés.

Infekciós szövődmények

A vírusinaktiválási eljárások bevezetése (1985) előtt a fejlett nyugati országokban plazmaeredetű faktorok útján a haemophiliások 90%-a fertőződött hepatitis B vírussal (HBV), 80%-a hepatitis C vírussal (HCV). A HIV (human immunodeficiencia vírus) fertőzés a haemophilia A-s betegek 82%-át, a B-haemophiliások 48%-át érintette. Magyarországon 32 haemophiliás vált HIV-pozitívvá, a súlyos betegek 90%-a HCV-fertőzött lett.

Napjainkra a faktorkészítmények vírusátvitel szempontjából csaknem 100%-os biztonságot nyújtanak. A rekombináns technikával előállított faktorkészítményekkel a vírusátvitel kizárt.

Megfelelő faktorpótlással ma már a haemophiliás betegek várható élettartama nem különbözik lényegesen az egészséges populációtól. Egy esetleges vírusfertőzés azonban sorsfordító lehet. A hepatitis B, hepatitis C vírusok idült májgyulladást, májcirrhosist, ritkán hepatocellularis carcinomát okoznak. A hepatitis A vírus (HAV) következménye heveny májgyulladás, ami viszont nem alakul át idült formává. A HAV, HBV elleni védőoltás haemophiliás betegeknél különösen javallt. HCV ellenes védőoltás egyelőre nem létezik. Krónikus hepatitis C vírusfertőzés esetén kezelés (interferon + ribavirin) szükséges, mellyel azonban a hazai HCV-fertőzések 90–95%-át okozó, kedvezőtlen, 1b genotípusú esetekben tartós tünetmentesség csupán 40–50%-ban érhető el. Mivel az alkoholfogyasztás a máj állapotát tovább rontja, a krónikus hepatitises beteget fel kell világosítani annak veszélyeiről. A HIV-fertőzés ma még nem gyógyítható, de a betegség lefolyása (az AIDS-be történő átmenet) gyógyszerrel lassítható. A parvovírus B19, mivel nem rendelkezik lipidburokkal, a szokásos vírusinaktiválási eljárásokkal nem pusztítható el, így fennáll a vérkészítményekkel való átvitel lehetősége. A prionbetegségek közül a klasz-

szikus Creutzfeldt–Jacob-kór átvitelére nincs bizonyíték, az új variáns (vCJD) átvitele azonban lehetséges.

Inhibitorképződés

Ma a faktorpótlás legsúlyosabb szövődménye. A bevitt VIII- vagy IX-faktor a szervezet számára idegen fehérje, ezért előfordul, hogy az immunrendszer ellenanyagot (alloantitestet) termel ellene. Az inhibitorképződés gyakorisága súlyos haemophilia A-s betegekben 10–30%, enyhe, mérsékelt súlyos formákban 5–10%, B típusú haemophiliásoknál 3–5%. Az inhibitor megjelenésének kockázata a súlyos, $\leq 1\%$ faktoraktivitású gyermekeknél a legnagyobb, elsősorban a 15–50. expozíciós nap között várható. Az 50. nap után az inhibitorképződés kockázata 1% alá csökken. Enyhe haemophiliás felnőtteknél intenzív faktorpótlást követően későbbi életkorban is kialakulhat.

Az inhibitorképződésben genetikai és környezeti faktorok játszanak szerepet. Genetikai tényezők a génmutáció típusa (nagy deletio, nonsense mutáció, intron 22 vagy 1 inverzió esetén gyakoribb), az immunválaszt meghatározó öröklött tulajdonságok, az inhibitor családi előfordulása és az etnikum (afroamerikai, spanyol egyéneknél gyakoribb). A környezeti faktorok közül meghatározók a kezelés módja, intenzitása, a készítmény típusa, illetve az immunrendszert gyengítő tényezők („danger signal”, pl. műtét, védőoltás, gyulladás). A 6 hónaposnál fiatalabb életkorban elkezdett, intenzív, nagy dóziszú, > 5 napig tartó faktorpótlás műtét, súlyos vérzés vagy védőoltás miatt elősegíti az inhibitor kialakulást. Bebizonyosodott, hogy a plazma eredetű és rekombináns készítmények közt e tekintetben nincs különbség, továbbá az is egyértelművé vált, hogy a korán (6–12 hónapos korban) elkezdett, kis dóziszú rendszeres profilaxis toleranciaindukáló hatásánál fogva csökkenti az inhibitorképződést. „Danger signal” fennállásakor a faktorpótlás kerülendő.

A gátlótest szintjét Bethesda-egységekben (BU) fejezik ki. 5 BU alatt kis titerű, 5–10 BU felett nagy titerű inhibitorról van szó. Az inhibitor titere és a faktorpótló kezelés hatékonysága között fordított arányosság áll fenn.

Inhibitor megjelenésére kell gondolni, ha a beteg a faktorpótló kezelésre nem a megszokott módon reagál, vagy szokatlan vérzések jelentkeznek. Ennek oka, hogy az inhibitor megakadályozza a bevitt faktor hatását. Az inhibitoros B haemophiliások 50%-ánál FIX adására súlyos allergiás/anafilaxiás reakciók jelentkeznek. Vérzéseik esetén rFVIIa alkalmazható. Az inhibitoros haemophiliás betegek *akut vérzéseinek kezelése* nem egyszerű feladat. Kis titerű inhibitor esetén a vérzés csillapítására az addig alkalmazott faktor VIII nagy dózisa (75–100 IU/kg/nap), nagy titerű inhibitor vagy veszélyes vérzés esetén a FVIII és inhibitorai megkerülésével ható, ún. bypass szerek: aktivált prothrombinkomplex-koncentrátum (aPCC, FEIBA: 50–100 IU/kg naponta 1–2-szer, maximum 200 IU/kg/nap) vagy rekombináns aktív VII-faktor (rFVIIa, NovoSeven: 90 µg/kg 2–3 óránként a vérzés megszűnéséig vagy 270 µg/kg) adandó. Akut vérzésekben, elektív műtéteknél mindkét szer hatékonyan bizonyult. Hatástalanság esetén szükség lehet a másik bypass szerre való váltásra (szekvenialis terápia), illetve életveszélyes vérzéseknél a két szer együttes adására (ilyenkor thromboemboliás komplikáció léphet fel). FEIBA-kezelés mellett antifibrinolitikum adása a thrombosisveszély miatt kerülendő (ha mégis szükséges, a két szer adása közt 6 óra teljen el), rFVIIa esetén ilyen mellékhatásra nem kell számítani. Kis titerű FVIII-ellenes inhibitoros betegnek DDAVP adása szóba jöhet. Az antitesttiter átmeneti csökkentésére plazmaferézis, valamint adszorpciós eljárások megkísérelhetők. Immunszuppresszív szerek az alloantitestekkel szemben kevésbé hatékonyak. Az *inhibitor tartós csökkentése vagy eliminálása* az igen költséges immuntolerancia indukciós kezeléssel (ITI) lehetséges. Ehhez kúraszerűen történő faktor adására van szükség. Ez történhet kis dóziszú FVIII (25 IU/kg hetente 3-szor, Van Creveld-protokoll), intermediér dóziszú (50–100 IU naponta 1-szer), illetve nagy dóziszú (100–150 IU/kg naponta 2-szer, Bonn-protokoll) kezelés formájában. A Malmö-protokoll > 10 BU inhibitortiter esetén immunabszorpciót és a nagy dóziszú FVIII-kezelés mellett immunszuppresszív szereket is javasol. Szükség lehet az inhibitoros betegnél tartós profilaxis alkalmazására (FEIBA).

A haemophilia komplex ellátást igénylő betegség, melynek a faktorpótlás csupán egy része. A betegek rendszeres gondozása, társbetegségeik, pszichoszociális problémáik megfelelő kezelése csak a betegséget jól ismerő team (hematológus, hemosztazeológus, transzfuziológus, fogorvos, ortopéd szakorvos, sebész, infektológus, pszichológus, gyógytornász stb.) összehangolt munkájával biztosítható (komprehenzív haemophilia ellátás). Mindehhez a beteg együttműködése is szükséges.

Von Willebrand-betegség (VWB)

A betegséget a von Willebrand-faktor (VWF) génjében bekövetkező különféle mutációk okozzák, aminek az eredménye csökkent mennyiségű (1-es és 3-as típusú VW-betegségben) vagy kóros minőségű (2A, 2B, 2M, 2N típusban) VWF termelődése. Az *Eric von Willebrand* által 1926-ban leírt és róla elnevezett kórkép a leggyakoribb veleszületett vérzékenység, prevalenciája 1:10 000 körüli. Férfiakat, nőket egyaránt érint. A VWF-t kódoló, 52 exont tartalmazó óriásgén a 12. kromoszóma rövid karján helyezkedik el. A VWF a szervezetben található legnagyobb glycoprotein, szintézise a megakaryocytákban és az endothelsejtekben történik. Megtalálható a plazmában, a subendothelialis kötőszövetben, a thrombocyták α -granulumaiban és az endothelsejtek Weibel–Palade-

testjeiben raktározódik. A VWF mind a primer, mind a sekunder haemostasisban fontos szerepet játszik. Érsérüléskor nélkülözhetetlen a trombocyták kitapadásához (a sérült erek kollagénrostjaihoz és a vérlemezkék GPIb/IX-receptorához kötődik), elősegíti a trombocytá-aggregációt (a trombocytá GPIIb/IIIa-hoz kötődés révén), valamint a keringő FVIII-al komplexet képezve, megvédi azt az aktivált protein-C általi proteolízistól.

A Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság osztályozása (2006) szerint a VWB-nek három csoportja különíthető el: az 1-es és 3-as típus a *menyiségi (kvantitatív)*, a 2-es típus a VWF *minőségi (kvalitatív)* defektusait tartalmazza (14.2.7. táblázat).

A VWB gyanúja a klinikai tünetek alapján merül fel. A *laboratóriumi diagnózis* nem egyszerű, olykor csak ismételt vizsgálatokkal lehetséges. Nincs olyan teszt, ami egy magában alkalmas lenne a betegség valamennyi típusának kimutatására. A FVIII/VWF-szintet egyéb tényezők is befolyásolják (pl. O-vércsoport, életkor, etnikum, hormonális státus, terhesség).

Szűrő, megerősítő és speciális tesztek segítenek a diagnózis felállításában. *Szűrőtesztek* az APTI, trombocytaszám, vérzési idő (Ivy szerint), PFA-100 készülékkel végzett primer haemostasis-vizsgálat. *Kiegészítő tesztek* a VWF-antigén (VWF: Ag), a ristocetin kofaktoraktivitás (VWF: RCo), a FVIII coagulációs aktivitás (FVIII: C) és a kollagénkötő aktivitás (VWF: CB) mérése. Az egyes típusok, altípusok pontos megkülönböztetésére alkalmas *speciális tesztek* közé tartozik a ristocetinin indukált trombocytá-aggregáció (RIPA), a VWF multimer analízis és a VWF FVIII kötőképeségének vizsgálata (VWF: FVIIIb). Ezen utóbbi tesztek csak speciális véralvadási laboratóriumokban hozzáférhetők.

A *klinikai tünetek* lehetnek enyhék (80%), közepesen súlyosak, illetve súlyosak (20%), ritkán életveszélyesek. Az 1-es és 2-es típusokat változó súlyosságú vérzékenység jellemzi, a 3-as típusú esetek súlyos vérzésekkel járnak. A VWB jellegzetessége, hogy nyálkahártyatípusú vérzések

mellett coagulopathiákra jellemző vérzéstípusok is vannak. Ritka a haematuria, purpurák nincsenek. 3-as típusú esetekben izomközti, ízületi vérzések lehetnek. Gyakori az orr-, fogínyvérzés, bőrvérzések, posztoperatív, posztextrakciós vérzések, nőknél menorrhagia, posztpartumvérzések. A gasztrointesztinális (GI) vérzések hátterében gyakran a GI-rendszer angiodysplasiája áll, ami VWB-ben nem ritka. Terhesség alatt 1-es típusú VWB-ben a FVIII/VWF-szint emelkedik, így a várandósság során vérzés nem várható. A szülést követő gyors faktorszint csökkenés következtében azonban súlyos vérzések lehetnek. Az utóvérzés elkerülésére a FVIII-szintet vaginális szülés után 3–4 napig, sectio caesarea esetén 4–5 napig 50% felett javasolt tartani. A 2-es típusú betegségben terhesség alatt ugyancsak fokozódik a VWF képződése, de, mivel kóros VWF termelődik, vérzéses tünetek lehetnek. 3-as típusú VWB-betegnél a faktorszint terhesség alatt nem változik, ezért vérzéses komplikációk előfordulhatnak.

Az enyhe és mérsékleten súlyos esetek általában nem igényelnek rendszeres kezelést, erre többnyire csak valamilyen invazív beavatkozáskor kerül sor. A VWB *kezelésének* célja a vérzés megszüntetése, illetve megelőzése. Ez történhet a hiányzó véralvadási faktort tartalmazó, vírusinaktivált gyári faktorkoncentrátummal, vagy desmopressin (szintetikus vasopressin-analóg) alkalmazásával. DDAVP hatására a raktárhelyekből VWF/FVIII szabadul fel, ami átmenetileg megfelelő haemostasist biztosít a VWB-esetek 70–80%-ában. 1-es típusú VWB-ben elsőként választandó kezelési mód, 3-as típusban hatástalan, 2B típusban kontraindikált (a trombocyták aggregációját fokozva a trombocytopenia súlyosbodhat).

A VWB kezelésére olyan közepes és nagy tisztaságú *vírusinaktivált faktorkoncentrátumok* alkalmasak, amelyek a FVIII mellett tartalmazzák a VWF óriásmolekulákat is. Adásuk súlyos, DDAVP-re nem reagáló 1-es, 2-es és 3-as típusú VWB esetén indokolt. Sürgősség alkalmával (amikor nincs idő a DDAVP hatását kivárni) ugyancsak ez a

14.2.7. táblázat. A von Willebrand-betegség osztályozása

Típus:	Jellemző gyakoriság:	Öröklődés:
1	A VWF részleges hiánya, kvantitatív zavar (60–80%)	AD
2	Kvalitatív VWF-zavar	AD
2A	Csökkent VWF-függő trombocytáadhézió a HMWM szelektív hiányával (10–15%)	AD
2B	Fokozott VWF-affinitás a trombocyták GPIb receptora iránt (<5%)	AD
2M	Csökkent VWF-függő trombocytáadhézió a HMWM szelektív hiánya nélkül (ritka)	AD
2N	Jelentősen csökkent FVIII-kötő képesség (ritka)	AR
3	A VWF teljes hiánya (1–5%)	AR

VWF: von Willebrand-faktor, HMWM: nagy molekulatömegű multimer, AD: autoszomális domináns, AR: autoszomális recesszív

14.2.8. táblázat. A von Willebrand betegség kezelése vírusinaktivált magas VWF-tartalmú FVIII koncentrátummal

Indikáció:	Dózis: (IU/kg)	Infúziók száma:	Elérendő cél:
Nagy műtét	40–60	naponta egyszer	FVIII:C > 50% a teljes sebgyógyulásig
Kis műtét	30–50	naponta egyszer	FVIII:C > 30% a teljes sebgyógyulásig
Fogextractio	20–30	egy alkalommal	FVIII:C > 30% a beavatkozást követő 12 órán keresztül
Spontán vérzés	20–30	egy alkalommal	FVIII:C > 30%

választandó kezelés. A rekombináns VWF-készítmény kifejlesztése folyamatban van. A javasolt faktoradagolást a 14.2.8. táblázat tartalmazza.

Súlyos vérzés csillapítására a faktorkoncentrátum mellett *thrombocytakoncentrátum* (cellularis VWF-tartalom), esetenként *rFVIIa* adása is indokolt lehet. Kiegészítő szerként *fibrinolízisgátló* szer adható. Menorrhagia mérséklésére *oralis antikonceptívek* hatékonyak.

Súlyos 3-as típusú VWB-ben indokolt esetben tartós *profilaxis* alkalmazható, hetente kétszer 20–30 IU/kg FVIII/VWF tartalmú koncentrátummal. A 3-as típusú esetek 10–15%-ában *inhibitor* képződhet a bevitt idegen faktorról szemben. Ez nem csak a vérzékenységet súlyosbítja, hanem VWF-t tartalmazó készítmény adása-

kor súlyos anafilaxiás reakció léphet fel. Vérzés esetén rekombináns FVIII-készítmény, vagy rFVIIa (NovoSeven) a választandó.

A *szerezett VW-szindróma* (AVWS) különböző egyéb kórképekhez társulhat, a patomechanizmus összetett. VWF-ellenes antitestek képződhetnek lymphoproliferatív kórképekben, autoimmun folyamatokban. Hypothyreosisban a VWF-szintézis csökkenhet. Bizonyos tumorokban (pl. Wilms-tumor) a VWF keringésből való eltűnését a tumorsejtekhez való kötődése okozza. Aortastenosis, kamrai septumdefektus, hypertrophiás cardiomyopathia a VWF fokozott proteolízisét idézheti elő. Bizonyos gyógyszerek hatására is kialakulhat (pl. hidroxietil keményítő, ciprofloxacín, valproát). Az AVWS esetekben az alapbetegség sikeres

14.2.9. táblázat. Ritka coagulopathiák és kezelésük

Faktor (felezési idő):	Hiányállapot:	Prevalencia:	Kezelés:	Cél faktorszint:
I. (2–4 nap)	afibrinogenaemia hypofibrinogenaemia dysfibrinogenaemia*	Kb. 150 eset 1:1 millió 1:1 millió	Fibrinogén koncentrátum (Haemocomplettan P)	> 0,5 g/l
II. (2–3 nap)	hypo/dysprothrombinaemia	1:2 millió	PCC (Prothromplex)	20–30 %
V. (36 óra)	hypoproaccelerinaemia	1:1 millió	FFP, thrombocytakoncentrátum (FV forrás), rFVIIa (NovoSeven)	10–15%
V. + VIII. (36 óra/8–12 óra)	kombinált defektus	1:2 millió	FFP+ FVIII	25–50%
VII. (3–4 óra)	hypoproconvertinaemia	1:500 000	FVII, rFVIIa** (NovoSeven)	10–15%
X. (40 óra)	Stuart–Prower-faktor hiány	1:500 000–1 millió	PCC (Prothromplex)	10–50%
XI. (40–80 óra)	haemophilia C	1:1 millió, aschkenazi zsidóknál 4–8%	FFP-, FXI-koncentrátum (Hemoleven, hazánkban nem elérhető)	10–30 %
XIII. (11–14 nap)	fibrinstabilizáló faktor (Laki–Lóránd-faktor) hiány	1:2 millió	FXIII-koncentrátum (Fibrogammin P, rFXIII / NovoThirteen/)	2–5 %

*A dysfibrinogenaemiás esetek jelentős része tünetmentes, olykor fokozott thrombosis hajlammal jár (faktorpótlás mellé anticoagulans adása javasolt).

**FVII-defektusban megfelelő haemostasis elérésére a rFVIIa dózisa 15–30 µg/kg.

kezelésével a haemostasis rendeződik. E mellett iv. immunoglobulin (0,4–1,0g/kg 2-5 napon át), kortikoszteroid, plazmaferézis, vérzés esetén illetve megelőzésére DDAVP, FVIII/VWF tartalmú koncentrátum, nagy vérzés csillapítására rFVIIa adása javasolható.

Ritka coagulopathiák

A ritka coagulopathiákat a 14.2.9. táblázat foglalja össze.

Autoszomális recesszív módon öröklődnek, kivétel a dysfibrinogenaemia, mely autoszomális domináns öröklődésű. A ritka vérzékenységek kb. 2/3-át a FVII- és FXI-defektusok teszik ki. Az egyes kórképek hátterében különféle *géndefektusok* állnak. A vérzékenységi tüneteket mutató betegek többnyire homozigoták vagy compound heterozigoták. A heterozigoták faktorszintje kb. 50 %, ők rendszerint tünetmentesek.

Leggyakoribb *tünet* a nyálkahártyavérzés (orrvérzés, menorrhagia), de haematomák, ízületi vérzések, posztoperatív, posztpartum vérzések is lehetnek. A súlyos/életveszélyes vérzések (központi idegrendszeri, súlyos gasztrointesztinális) jóval ritkábbak, mint haemophiliában, főleg afibrinogenaemiában, FVII-, FX-, FXIII-defektusokban fordulnak elő. Köldökcsonkvérzés fibrinogén, FX-, FXIII-defektusban észlelhető. Sok esetben a faktorszint és a vérzés súlyossága közt nincs szoros összefüggés. A kombinált FV+FXIII-defektus nem okoz súlyosabb vérzékenységet, mint a hiányuk külön-külön.

Gyanú esetén a vérzékenység pontos *diagnóza* gyári hiányplazmákkal végzett egyedi faktormeghatározásokkal lehetséges.

Az egyes vérzékenységek *kezelésénél* törekedni kell gyári vírusinaktivált faktorkészítmények alkalmazására, ennek hiányában (FV: ilyen koncentrátum nem létezik, és FXI: Magyarországon nem törzskönyvezett készítmény) FFP adandó. Az adagolás gyakoriságánál a hiányzó alvadási faktor fél életidejét figyelembe kell venni. Kiegészítő kezelésként antifibrinolitikumok hasznosak.

14.2.10. táblázat. Szerzett coagulopathiák

- K-vitamin-hiány
- Krónikus májbetegség (hepatitis, cirrhosis, májtumor)
- Krónikus veseelégtelenség
- Traumához társuló coagulopathia
- Dysproteinaemiák (myeloma, cryopathia, amyloidosis)
- Antikoaguláns kezelés (kumarin/warfarin, heparin)
- Faktorelles antitestek (gátlóteszt haemophilia: leggyakrabban FVIII ellen képződő autoantitest)
- Véralvadási faktorok felhasználódása: disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC)
- Masszív transzfúzió (dilúciós coagulopathia)

Szerzett coagulopathiák

A szerzett coagulopathiák hátterében bizonyos betegség, véralvadást gátló gyógyszeresedés, faktorelles autoantitest-képződés, illetve a véralvadási faktorok fokozott felhasználása áll (14.2.10. táblázat).

K-vitamin-hiány okozta haemostasiszavar

K-vitamin-hiányban csökken a II, VII, IX, X alvadási faktorok aktivitása, ami vérzékenységet okozhat, ugyanakkor a protein C, protein S anticoagulánsok termelődése is csökken, ez a haemostasis trombotikus irányú eltolódását eredményezheti. A K-vitamin-hiány hátterében csökkent bevitel, felszívódási zavar, tartós extra-, intrahepatikus biliaris elzáródás, kumarintúladagolás állhat. Kezelése: K-vitamin-pótlás (felszívódási zavarban iv.). Az újszülöttkori K-vitamin-hiányos vérzékenység a rutinszerűen alkalmazott K-vitamin-profilaxis mellett napjainkban csupán elvétve fordul elő. Vérzés esetén a K-vitamin-dependens alvadási faktorokat tartalmazó faktorkészítmények (Prothrombin Complex Concentratum, PCC: Prothromplex Total, Beriplex), ezek hiányában FFP adására van szükség.

Krónikus májbetegségekhez társuló haemostasiszavar: az egyik leggyakoribb szerzett coagulopathia. Mivel a májban procoaguláns és anticoaguláns faktorok egyaránt termelődnek, a véralvadási zavar kettős természetű. A II, VII, IX, X, XI faktorok csökkenése, dysfibrinogenaemia, alacsony α_2 plazm szint, emelkedett t-PA, valamint az ezekhez az eltérésekhez gyakran társuló thrombocytopenia (a megnagyobbodott lépben fokozott a thr. sequestratio), illetve thrombocytaműködési zavar vérzékenységet okoz. Bőr-, gastrointesztinális vérzések gyakoriak. A csökkent protein C, protein S termelődés, a magas FVIII, VWF aktivitás viszont thrombosis kialakulásához vezethet. DIC (többnyire enyhe, krónikus) is kialakulhat. Cirrhosisos betegek halálának leggyakoribb oka a varix vérzés és a portális vénák thrombosisa. A májbetegségben fellépő coagulopathia kezelése összetett. Ha felszívódási zavar is van, K-vitamin adása kedvező lehet. Enyhébb esetekben DDAVP megpróbálható. A pro- és anticoaguláns fehérjék pótlására FFP, illetve PCC adására lehet szükség. A PCC-vel a II, VII, IX, X. faktorok pótolhatók, protein C-t, protein S-t is tartalmaz, de a FV és fibrinogén szubsztitúciójára nem alkalmas. Mellékhatásaként thrombosis alakulhat ki. Thrombocytopenia/thrombocytopenia esetén thrombocytakonzentrátumot kell adni. Egyéb terápiára nem reagáló, súlyos vérzések esetén rFVIIa megkísérélhető. Ha a trombotikus tendencia dominál, anticoaguláns kezelés szükséges.

Krónikus veseelégtelenséghez társuló haemostasiszavar

Veseelégtelenség korai szakában inkább prothromboticus tendencia észlelhető (FI, FXIIa, FVIIa, VWF, PAI-1, APC emelkedés, az endothelből csökkent t-PA felszabadulás, thrombocyt hyperreaktivitás). Végstádiumú vesebeteg-

ségben magas FVIII procoagulans aktivitás és FVIII Ag mellett csökkent FVIII-VWF aktivitás, thrombocyta működési zavar és következményes vérékenység dominál. Leggyakoribb tünet a nyálkahártyavérzés (orr, gastrointesztinális traktus, menorrhagia), de súlyos, életveszélyes vérzések is előfordulhatnak. A hemodialízis tovább fokozhatja a vérékenységi tüneteket. Kezelés: a vérékenység csökkenése az alapbetegség gyógyításától várható. DDAVP átmenetileg hatékony lehet, antifibrinolyticum (tranexamsav) is megkísérélhető.

Traumához társuló coagulopathia

Súlyos sérültek 15-30%-ában észlelhető. Oka kezdetben a vérzés okozta faktorvesztés, a hyperfibrinolysis, később a masszív transzfúzióhoz társuló dilútiós coagulopathia miatti vérékenység, melyet a hypothermia (33 °C testhőmérséklet alatt az alvadási faktorok aktivitása csökken) és az acidosis tovább ront. A kezelés első lépése a hatékony vérzéscsillapítás, a szöveti perfúzió biztosítása, a hypothermia, acidosis korrekciója. A haemostasis rendezésére súlyos traumás esetekben a vvs-koncentrátum és FFP 2:1, 1:1 arányú adását ajánlják. Thrombocytopenia/thrombocytopenia esetén thrombocytakoncentrátum adása is szükséges. A fibrinogén szint 1 g/l (újabb ajánlások szerint 1,5-2,0 g/l) felett tartása javasolt, fibrinogén koncentrátum adásával (kezdő dózis 50 mg/kg). PCC, FXIII koncentrátum, egyéb kezelésre nem reagáló súlyos vérzés esetén rFVIIa adása is szóbajön. A kezelés monitorozására viszkoelasztikus vizsgálatok (TEG, ROTEM) javasoltak (lásd még 10.6. fejezet).

Faktorelles gátlótestek okozta vérékenységek

Valamely véralvadási faktor ellen inhibitor (autoantitest) termelődik, mely az illető faktor funkcióját gátolva korábban nem vérékeny betegen súlyos vérzéses tüneteket okoz.

A gátlótest leggyakrabban a FVIII ellen képződik, ilyenkor *gátlótestes haemophilia* jön létre. Az autoantitest IgG (legtöbbször IgG1, IgG4) típusú, a FVIII-molekula nehézlán-cának A2 doménjéhez vagy a könnyűlánc C2 doménjéhez kötődik. A kórkép a világon bárhol, bármely etnikumban, mindkét nemben előfordul, az éves incidenciája 1-1,5:1 millió lakos. Gátlótestes haemophilia gyanúját a *klinikai kép* veti fel. A vérzéses tünetek különböznek a haemophilias, illetve inhibitoros (alloantitest!) haemophilias beteg vérzéseitől. Ízületi vérzések ritkán fordulnak elő, bőr- és nyálkahártyavérzések, kiterjedt haematomák, gasztrointesztinális, genitourinális vérzések a jellemzőek. Súlyos, életveszélyes vérzések az esetek 87%-ában észlelhetők. A kezelés nélküli mortalitás 21% körüli. A háttérben autoimmun betegségek, mint SLE, reumatoid arthritis, Sjögren-szindróma (17-18%), malignus tumorok (7-15%), bőrgyógyászati kórképek (3%), poszt-partum állapot (2%) áll. Az esetek 46-63%-a idiopathiás, azaz a háttérben kiváltó betegség nem mutatható ki. A poszt-partum esetek főleg először szülő nőknél, a szülést követő 1-4 hónapon belül alakulnak ki. Perzisztáló hüvelyi vérzés gyakori tünet. Spontán remisszió előfordul.

Faktorelles gátlótestek jelenlétekor *laboratóriumi vizsgálattal* az adott faktorhiányra utaló szűrőteszt

14.2.11. táblázat. Disszeminált intravascularis coagulatio (DIC) leggyakoribb okai

Infekciók:

- baktériumok: Gram-negatív sepsis (Meningococcus, Enterobacteriaceae, Pseudomonas), Gram-pozitív sepsis (Pneumococcus, Staphylococcus), anaerob (Clostridiaceae)
- vírusok
- gombák (Aspergillus, Candida, Histoplasma)
- protozoonok (malária)

Szülészeti szövődmények:

- eclampsia, HELLP-szindróma, septicus abortus, abruptio placentae, amnionfolyadék embolia, korai lepényleválás, visszamaradt placenta, intrauterin halott magzat

Malignus betegségek:

- solid tumorok (prostata, pancreas, disszeminált mucint termelő adenocarcinoma)
- akut promyelocytás leukaemia

Kiterjedt szövetsérülés:

- trauma, égés, sebészti beavatkozás

Hiperszenzitív reakció:

- anafilaxia, inkompatibilis vértranszfúzió

Kiterjedt éranomáliák:

- Kasabach-Merritt-szindróma

Egyéb okok:

- égés, hőség, kígyóméreg, májelégtelenség

megnyúlása észlelhető. Gátlótestes haemophilia esetén megnyúlt APTI mutatható ki, mely normál plazma hozzáadásával nem korrigálható. Az inhibitor (ellentétben a lupus anticoagulanssal) idő és hőmérsékletfüggő: 37°C-on 2 órás inkubáció után az APTI-megnyúlás fokozódik.

A kezelés elsődleges célja az akut vérzés megszüntetése. FVIII/FIX-ellenes autoantitest esetén, ha az inhibitor títre alacsony (<5BU), nagy dózisu (100–200 IU/kg naponta 2–3-szor) FVIII/FIX-koncentrátum adható. 5 BU feletti inhibitor vagy életveszélyes vérzés fennállásakor bypass szerek: rFVIIa (NovoSeven, 90 µg/kg 2–3 óránként) vagy aPCC (FEIBA, 50–100 IU/kg 8–12 óránként, max. 200 IU/kg/nap) adása szükséges. Mindkét szer egyaránt hatékony vérzéscsillapító, alteráló, illetve életveszélyes vérzés esetén együttes adásuk is szóba jöhet, ez azonban fokozott thromboembolia kockázattal jár. Az újonnan kifejlesztett B-domain depletált rekombináns sertés FVIII koncentrátum (susoctocog alfa, Obizur / Shire/) ugyancsak adható (100–150 IU/kg naponta), amennyiben nincs keresztreaktivitás porcin FVIII-al. Egyéb faktorok elleni gátlótest (FII-, FVII-, FX-, FXI-ellenes inhibitor) okozta vérzés rFVIIa, FFP, aPCC adásával kezelhető, FV-elleni gátlótest jelenlétekor rFVIIa, FFP, FXIII-inhibitor esetén FFP, FXIII koncentrátum lehet hatékony. A hosszú távú cél az inhibitorképződés gátlása, mely immunszuppresszív szerekkel (corticosteroid, cyclophosphamid, cyclosporin, rituximab /anti-CD20 antitest/) érhető el. A corticosteroid monoterápiánál hatékonyabb a kombinált (corticosteroid + cyclophosphamid) kezelés. A rituximab effektivitása (akár önmagában, akár kombinációban) kisebb, az inhibitor eltűnése is hosszabb időt vesz igénybe. A corticosteroid + cyclosporin kombináció főleg SLE-hez társult szerzett haemophiliában választandó. A metilprednizolont (100 mg/nap, fokozatosan csökkentve) + cyclophosphamidot (200 mg/nap, max. 2–3 g) + FVIII-koncentrátumot (1. héten 30 IU/kg/nap, 2. héten 20 IU/kg/nap, 3. héten 10 IU/kg/nap) tartalmazó 3 hetes kezeléssel („Budapest-protokoll”) kedvező hazai tapasztalatok vannak, hatékonysága kb. 90%. Ha a gátlótest eredikációja sikertelen, vagy az eradikációs terápia kontraindikált, a vérzések megelőzésére tartós profilaxisra (FEIBA hetente 2–3-szor adva) kerülhet sor.

Amennyiben a gátlótestes haemophiliás beteg nem vérzik, haemosztatikus kezelés nem szükséges, a beteg szoros obszervációja elegendő. Az immunszuppresszív terápiát azonban a diagnózis felállítása után haladéktalanul el kell kezdeni.

Disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC)

Olyan szisztémás thrombohaemorrhagiás szindróma, melynek lényege a véralvadási rendszer diffúz intravasculáris aktivációja a keringésbe jutó szöveti faktor (tissue faktor, TF) hatására. A thrombingeneráció fokozódása oly

nagy mértékű, hogy ez meghaladja a véralvadást szabályozó rendszer fiziológiás eliminációs kapacitását. A mikrocirkulációban diffúzan thrombusok keletkeznek, következményes szervperfúziós zavarokkal (MOD), többszervi elégtelenséggel (MOF). Ennek során a thrombocyták és a véralvadási faktorok felhasználódnak, consumptiós jellegű vérzékenység alakul ki, melyet az anticoagulans tényezők (antithrombin, protein-C) csökkenése tovább fokoz. Mindehhez a fibrinolitikus rendszer kezdetben kompenzatorikus, majd fokozott aktiválódása társul.

A DIC soha nem önálló kórkép, mindig valamely ok, alapbetegség következménye. A leggyakoribb okokat a 14.2.11. táblázat foglalja össze.

Klinikailag krónikus, akut és szeptikus DIC különíthető el. A *krónikus DIC* háttérben többnyire valamilyen malignus folyamat áll. A DIC kialakulása olykor megelőzi a tumor diagnózist. A fokozott thrombosiskészség jelei észlelhetők (vénas thromboembolia, migráló thrombophlebitis, ritkán artériás occlusio). A laboratóriumi vizsgálatok eredményei hypercoagulatióra utalnak (APTI, PI rövidült, thrombocytaszám normális, D-dimer emelkedett, vérkenetben fragmentocyták). Az *acute DIC*-t a haemostasis teljes összeomlása jellemzi. Klinikailag nagy kiterjedésű bőr-, nyálkahártya-, légútrészvérzések észlelhetők. Jellemző a szűrőszaturnákba meginduló, illetve a műtét alatti diffúz parenchymavérzés. A véralvadási laboratóriumi vizsgálatok fokozott consumptióra utalnak (APTI, PI, TI megnyúlás, csökkent fibrinogén, antithrombin, protein-C-aktivitás, thrombocytopenia). A súlyos alapbetegséghez társuló akut DIC mortalitása elérheti a 80%-ot. A *sezeptikus DIC* klinikai megjelenése az akut DIC-hez hasonló. Gyakori a hypotonia, shock, az idegrendszeri tünetek megjelenése.

A DIC *kezelésének* alapja a kiváltó alapbetegség megfelelő kezelése. Törekedni kell a hypovolaemia és hypoxia rendezésére. A haemostasiszavar terápiaja a DIC típusától függ. Kompenzált, krónikus DIC szoros megfigyelést igényel, a hypercoagulabilitás csökkentésére kis dózisu Na-heparin (5–7 E/kg/óra infúzióban) előnyös lehet. Thromboemboliás történet esetén anticoagulans kezelés szükséges. Ha a beteg vérzik, heparin adása ellenjavallt. Vérző DIC esetén 20 x G/l alatti thrombocytaszámnál thrombocytapótlás, súlyos faktorhiánynál (INR > 2, APTI 2-szeres megnyúlás, 1 g/l alatti fibrinogén) a hiányzó véralvadási faktorok szubsztitúciójára FFP adása (10–20 ml/kg) válhat szükségessé. aPCC a folyamatot súlyosbíthatja, ezért alkalmazása nem ajánlott. Súlyos anaemia esetén vvs-transzfúzió indokolt lehet. Életveszélyes vérzésben rFVIIa megkísérélhető. Szeptikus DIC-ben a hatékony antibakteriális kezelés mellett rekombináns humán aktivált protein-C (drotrecogin-alfa, Xigris /Lilly/) adásával is próbálkoztak, ami – a kezdeti biztató eredmények után –

nem csökkentette a mortalitást (PROWESS-Shock tanulmány), ezért a készítményt 2011-ben visszavonták. Antithrombin-koncentrátum hatékonysága kétséges. A rekombináns szöveti faktor inhibitor (TFPI) alkalmazásával kapcsolatban klinikai vizsgálatok folynak.

Ajánlott irodalom

- Ma AD, Roberts HR, Escobar MA (eds): *Haemophilia and Haemostasis: A Case-based Approach to management*. 2nd edition, John Wiley & Sons, Chichester, West Sussex, 2013.
- Collins PW: Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost*, 9, Suppl 1: 226–235, 2011.
- Coppola A et al.: Prophylaxis in children with hemophilia: evidence based achievements, old and new challenges. *Semin Thromb Hemost*, 38, 79–94, 2012.
- Hillyer CD et al. (eds): *Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects*, Amsterdam, Elsevier, 2009.
- Hoffbrand AV et al. (eds): *Postgraduate Haematology*, 6th edition, Oxford, Wiley-Blackwell, 2010.
- Iorio A et al.: Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev* 2011. Sept. 7 (9): CD003429. doi: 10.1002/14651858. CD003429.pub4.
- James AH: Von Willebrand disease. *Obstet Gynecol Surv*, 61, 136–145, 2006.
- Lehoczky D (szerk.): *Hematológiai betegségek korszerű kezelése*. A Magyar Transzfuziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium és a Tudományos Társaság kezelési irányelvei. Budapest, Zafir Press, 2011.
- Ma AD, Roberts HR, Escobar MA (eds): *Haemophilia and Haemostasis: a case-based approach to management*. 2nd edition. Chichester, West Sussex, John Wiley & Sons, 2013.
- Peyvandi F et al.: Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost*, 10, 1938–1943, 2012.
- Rodeghiero F et al.: Standardization of terminology, definition and outcome criteria in immun thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*, 13, 2386–2393, 2009.
- Seligsohn U: Treatment of inherited platelet disorders. *Haemophilia*, 18 (Suppl 4), 161–165, 2012.
- Vezendi K: Thromboopathiák. In *Thrombosis és vérzékenység*. Boda Z. (szerk.): Budapest, Medicina Könyvkiadó, 2006.
- Young G: New challenges in hemophilia: long-term outcomes and complications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012. 362–368, 2012.

14.3. Thrombophilia

VEZENDI KLÁRA

A thrombophilia kifejezés fokozott készséget jelent artériás vagy vénás thrombosis kialakulására. Multifaktoriális betegség, létrejötté számos okra vezethető vissza. Szerzett (secunder) és veleszületett (familiális, primer) formái ismeretesek.

Szerzett thrombophilia

A gyakoribb, szerzett hypercoagulabilitás bizonyos állapotokhoz, betegségekhez társul, illetve egyes gyógyszerek szedésekor alakulhat ki. Legfontosabb okait a 14.3.1. táblázat mutatja.

Az időskor önmagában hajlamosít thrombosis keletkezésére. Gyermekekben mélyvénás thrombosis csak szörványosan fordul elő, 20 éves kor alatt éves incidenciája 1:100 000 lakos, 40 év alatt 1:10 000, 60 év felett ez az arány akár az 1%-t is elérheti. Az *immobilitás* (3–4 napnál hosszabb ágynyugalom, bénult végtagok) kb. 2–6-szoros rizikót jelent vénás thrombosis kialakulására, a kórházi thrombosisok leggyakoribb oka. Hátterében elsősorban fokozott vénás stasis áll. Hasonló okból alakulnak ki a tartósan ülő munka végzésével (90 percet meghaladó ülés a poplitealis vénás átfolyást 50%-kal csökkenti), az alsó végtag gipszrögzítésével és a 4 órát meghaladó *utazásokkal* (repülő, autó, vonat) kapcsolatos thromboemboliás történések is. A hosszú utazás kb. kétszeres thrombosis rizikófokozódással jár. A repüléssel kapcsolatos halálos tüdőembolia bekövetkezése egyéb rizikófaktorok nélkül azonban kicsi (< 1:1 millió). A *sebészeti beavatkozások* okozta thrombosisok kockázatát a műtét milyensége és hossza befolyásolja (malignus betegség miatt végzett nagy hasi, medencei, ortopédiai, idegsebészeti műtétek vénás thromboemboliás kockázata a legnagyobb). Thrombosisprofilaxis nélküli csípő-, térdprotézisműtéteket követően a vénás thrombosis gyakorisága elérheti a 30–50%-t. Kórházi felvételt indokló súlyos *traumát* követően 5–13-szoros thrombosis rizikófokozódásra lehet számítani, a leggyakoribb halálok ezekben az esetekben a tüdőembolia. A *terhesség* önmagában 3–6-szorosára növeli a thrombosis kockázatát, ami a szülést követő 6 hétben még kifejezettebb. A *kiterjedt varicositas, dehidrátság* önmagukban enyhe hajlamosító tényezők. Az *obesitas* (testtömegindex, BMI > 30 kg/m²) 2–3-szoros vénás thrombosis rizikónövekedést okoz. *Erős dohányzás* ugyancsak fokozza a vénás thrombosis kialakulását (egyéb hajlamosító tényező/k megléte esetén a rizikófokozódás mértéke 1,8-szoros). *Centrális vénás kanül* beültetéssel kapcsolatos a felső végtagi thrombosisok kb. 25%-a, különösen vastagabb, hosszabb ideje bent lévő kanüloknél fordul elő. Kialakulásában szerepet ját-

14.3.1. táblázat. Szerzett (secunder) thrombophilia okai

Állapotok:	Betegségek:	Gyógyszerek:
Időskor	Malignus betegség	Kombinált orális antikonceptívek
Immobilizáció (kórházi tartózkodás, hosszú utazás, gipszrögzítés)	Hematológiai kórképek: myeloproliferatív betegségek (polycythemia vera, essentialis thrombocythaemia), paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria, sarlósejtes anaemia	Posztmenopauzális ösztrogénpótlás Szelektív ösztrogénreceptor modulátorok
Műtét/posztoperatív állapot		Kemoterápia (thalidomid, L-asparagináz)
Trauma	Antifoszfolipid-szindróma	
Terhesség/posztpartum időszak	Hyperhomocysteinaemia (szerzett)	
Egyéb (kiterjedt varicositas, dehidrálás, obesitas, dohányzás, centrális vénás kanül, nem O-s vércsoport tulajdonság, lezajlott vénás thrombosis)	Gyulladásos bélbetegség Nephrosis-syndroma Diabetes Hyperviscositas Congestiv szívbetegség	

szó egyéb tényezők a katéterinfekció, a beadott oldatok, kemoterápiás szerek hatása. A *nem O-s vércsoportú egyéneknél* gyakoribb (1,8-szoros) a thrombosis előfordulása a O-s vércsoportúakhoz képest. Ez feltehetően a FVIII és VWF magasabb szintjével függ össze. *Lezajlott vénás thrombosis* után, főleg fokozott rizikóval járó szituációkban egy ismételt trombotikus történet kb. 8-szor gyakrabban alakul ki az e tekintetben negatív anamnéziséű betegekhez képest.

A betegségek közül elsősorban a *malignus kórképek* járnak gyakran vénás thrombosis (mélyvénás thrombosis, migráló thrombophlebitis) kialakulásával, a rizikófokozódás kb. 10–20-szoros. Az aktív tumoros betegek 15%-ánál következik be vénás thromboembolia. Olykor a thrombosis megelőzi a tumor diagnózisát. A kockázat mértéke függ a tumor típusától: ovarium-, agy-, pancreastumorok esetén a legnagyobb, de lymphomák, leukaemiák, colon-, tüdőcarcinoma esetén sem elhanyagolható. Patogenetikai faktorok a stasis (immobilitás, esetenként vénakompresszió), az érfal endothelkárosodás (tumorból felszabaduló cytokinek érfalkárosító hatása, centrális vénás kanül), a tumorral összefüggő hypercoagulabilis állapot (szöveti faktor, cancer prokoaguláns expresszió okozta véralvadás-aktiváció, fokozott thrombocytaaktiváció), valamint a kemoterapeutikumok (pl. thalidomid) okozta fokozott alvadékonyság. Egyes *hematológiai betegségek* is hajlamosítanak thrombosisra. Polycythemia vera esetén az artériás/vénás occlusio az emelkedett vörösvérsejttömeg okozta viszkózitásfokozódással kapcsolatos. Essentialis thrombocythaemiában a magas thrombocytaszámnak lehet szerepe, májvéna,

portális vénák thrombosisa gyakori. Paroxysmalis nocturnalis hemoglobinuriás (PNH) esetek kb. 40%-ában észlelhető trombotikus történet, mely elsősorban a thrombocyták komplement általi aktiválódásának, a haemolysis miatti nitrogén-oxid (NO) felhasználódásnak és a PNH-s neutrophil sejtek urokináz plazminogén aktivátor receptorok csökkenésének a következménye. Sarlósejtes anaemiában a vvs-k fokozott rigiditása okozta áramlászavar és a fokozott thrombingeneráció játszik szerepet a thrombosis létrejöttében. Az *antifoszfolipid-szindróma* (APS) artériás, vénás thrombosisra, habituális abortusra, koraszülésre egyaránt hajlamosító autoimmun betegség. A történések hátterében antifoszfolipid antitestek (lupus antikoaguláns, IgM vagy IgG típusú antikardiolipin vagy β_2 -glikoprotein 1 antitestek) állnak. A thrombosis kockázat növekedése kb. 4-szeres. Trombotikus történések 4–14%-ában kimutatható. Társulhat SLE-hez, illetve más autoimmun betegségekhez is (secunder APS). Antifoszfolipid antitestek olykor malignus betegségekben is megjelennek. A kórisme felállításában a klinikai kép mellett az ismételt kimutatott (pozitivitás esetén legalább 2 vizsgálat 3 hónap különbséggel) antifoszfolipid antitestek segítenek. A laboratóriumi vizsgálat során APTI-megnyúlást csak a lupus antikoagulánsok okoznak. A *hyperhomocysteinaemia* szerzett formája ugyancsak elősegíti a thrombosis kialakulását.

A gyógyszerek közül a *kombinált orális antikonceptívek* (COC) szedés fokozott thrombosis hajlammal társul. A készítmények thrombosis kockázatát az ösztrogén-, illetve gesztagéntartalom befolyásolja. Az első generációs készítmények ösztrogéntartalmának csökkentése-

vel a thrombosiskockázat is csökkent. A további fejlesztések a gesztagén milyenségét érintették. A 2. generációs, levonorgestrel tartalmú készítmények esetén a vénás thrombosis rizikója kb. 4-szeres a szert nem szedő nőkhöz viszonyítva. A csökkentett mennyiségű ösztrogént, de megváltoztatott gesztagént (desogestrel, norgestimate, gestodene) tartalmazó új, 3. generációs fogamzásgátló tabletták a várakozással ellentétben thrombogénebbnek bizonyultak, kb. 8-szoros rizikófaktorozódást okoznak. Ez igaz a fogamzásgátló tapasztokra, illetve a hüvelygyűrűre is. Az egykomponensű, csupán progesztagén tartalmú orális contraceptivumok („mini-pill”) nem fokozzák a thrombosiskockázatot. A levonorgestrel kibocsátó intrauterin fogamzásgátló eszköz (IUD) ugyancsak nem növeli a thrombosisrizikót. A *posztmenopausalis* ösztrogénpótlás (HRT) a vénás thromboembolia kialakulásának valószínűségét csupán 2–4-szeresére növeli, de a nők idősebb érrendszere miatt a valóságban a kockázat ennél nagyobb. Az emlőrák kezelésében használt *szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok* (SERMS) (tamoxifen, raloxifen) szedése 2–3-szoros rizikófaktorozódással jár. A kockázat az első két évben a legnagyobb, különösen 50 év feletti nőknél, ha egyéb rizikófaktorai is vannak.

Veleszületett thrombophilia

A *veleszületett (familiális) thrombophilia* a haemostasis meghatározott genetikai hibája által előidézett örökletes thrombosishajlam. Míg a szerzett thrombophilia átmeneti állapot, a veleszületett eltérések egész életre szóló fokozott thrombosiskészséggel járnak. Fiatalok thrombosisának több mint a fele valamilyen öröklött defektussal kapcsolatos. A genetikai defektusok elsősorban a véralvadás valamely természetes antikoaguláns tényezőjét (antithrombin, protein-C, protein-S) érintik.

A klinikailag legjelentősebb anomáliákat a 14.3.2. táblázat foglalja össze.

A thrombophilia veleszületett formái különböző mértékű, általában vénás thrombosiskockázattal járnak. Nem minden thrombophilias egyénél alakul ki azonban thromboemboliás történés. Annak a valószínűsége, hogy öröklött thrombophilia fennállásakor az egyén élete során thrombosis alakul ki, antithrombinopathia esetén 8,1-szer, FV-Leiden-mutációval rendelkezőknél 2,2-szer, protein-C, protein-S-defektusnál 7,3-szor, illetve 8,5-ször gyakoribb a defektussal nem rendelkező egyénekhez képest. A defektusok egymással, illetve szerzett rizikótényezőkkel való kombinációja esetén a thrombo-

14.3.2. táblázat. Veleszületett (familiális) thrombophilák

Thrombophilia típusa (első leírása):	Prevalencia a lakosságban (%):	Prevalencia VTE-ban (%):	Thrombosiskockázat:
Antithrombin-defektus (Egeberg, 1965)	0,03	1–4	20–25-szörös
Aktivált protein-C (APC) rezisztencia (Dahlback 1993)			
FV-Leiden-mutáció (Bertina 1994)			
• heterozygota:	3–7	20	4–7szeres
• homozygota:	0,1	1,5	50–80-szoros
Protein-C-defektus (Griffin 1981):	0,3	3–5	6–10-szeres
Protein-S-defektus (Comp 1984):	0,2–0,3	2–5	11-szeres
Prothrombin G20210A-mutáció (Poort 1996)			
• heterozygota	1–3	6	2,8-szoros
• homozygota	0,02		10–40-szeres
Egyéb:			
• FVIII-szint-emelkedés:	11	25	5-szörös
• súlyos FXII-hiány			
• dysfibrinogenaemia			
• hyperhomocysteinaemia (öröklött)			
• plazminogén hiány			
• „sticky platelet” syndroma			
• heparin kofaktor II deficit			

sishajlam még kifejezettebb. Az orvos feladata az adott betegre vonatkozó aktuális kockázat megállapítása.

Antithrombinopathia

A májban képződő antithrombin, AT (korábbi elnevezéssel antithrombin III) fehérje a szervezet egyik legfontosabb antikoagulánsa. A K-vitamin-dependens glikoprotein a thrombin (FIIa) természetes inhibitora, de emellett egyéb aktív alvadási tényezők (FIXa, FXa, FXIa) lebontásában is részt vesz. Ezek alapján érthető, hogy hiánya fokozott thrombosiskészséggel jár. Hatását a heparin nagyságrendekkel fokozza. Az első AT-defektusos családot Egeberg ismertette 1965-ben.

Az AT veleszületett képzési rendellenességeit az 1. kromoszóma hosszú karján található AT-gén mutációi okozzák, eddig több mint 250 különböző mutáció ismert. Öröklődése autoszomális domináns. Két típus különböztethető meg: a kvantitatív (mennyiségi) defektust jelentő I. típusban (Type I) az AT termelődése csökkent, a heterozygota betegek AT-aktivitása a normál érték kb. 50%-a. A homozygota állapot esetén olyan súlyos a thrombosishajlam, ami az élettel többnyire összeegyeztethetetlen. A II. típusban (Type II) kóros AT-molekula termelődik (kvalitatív, minőségi defektus). Ezen belül 3 altípus különíthető el aszerint, hogy a heparinkötő hely defektusa (Type II-HBS), a reaktív hely defektusa (Type II-RS), vagy pleiotrop defektusok (Type II-PE) mutathatók ki. A heparinkötő hely defektus homozygota formája az élettel nem összeegyeztethetetlen, de igen alacsony AT-aktivitással és ennek következtében magas thrombosiskockázattal jár.

Az átlagpopulációban az antithrombinopathia ritkán fordul elő, a vénás thrombosiskockázat azonban magas (20–25-szörös az egészségesekhez képest). Az első thrombosisok (leggyakrabban alsó végtag mélyvénák, iliofemorális, mesenterialis vénák elzáródása, tüdőembolia) fiatal (15–35 év) életkorban alakulnak ki, a pubertás előtti történés ritka. Az esetek 42%-ában a thrombosis spontán következik be. Egyéb rizikófaktor (pl. terhesség, antikoncipiens szedés, műtét, trauma) megléte a thrombosiskockázatot tovább fokozza. Gyakori a recidiva. Artériás thrombosis kialakulása nem jellemző. Különböző betegségekben szerzett AT-defektus jöhet létre: ezek hátterében fokozott felhasználás (akut thrombosis, DIC, nagy műtét, preeclampsia, eclampsia), csökkent szintézis (májcirrhosis), fokozott kiválasztás (nephrosis-syndroma), illetve gyógyszerhatás (oralis antikoncipiens, L-asparagináz, heparin) áll. Terhességben az AT mennyisége ugyancsak csökken.

Mivel a heparin alvadásgátló hatásához antithrombin szükséges, AT-defektusos beteg akut thrombosisának kezeléskor olykor heparinrezisztencia észlelhető (> 40

000 IU nem frakcionált heparin hatására sincs megfelelő APTI-megnyúlás, illetve LMWH-val terápiás anti-FXa érték nem érhető el). Ilyen esetekben a heparin mellett AT-koncentrátum (50 IU/kg naponta 1-szer, az AT szint 80% felett tartandó), ennek hiányában FFP adása szükséges.

Aktivált protein C (APC) rezisztencia

A leggyakoribb familiaris thrombophilia, előfordulása földrajzi és etnikai változatosságot mutat. Az európai populációban gyakorisága 3–7%, Afrika, Ázsia, Dél-Európa országában 1–3%, a mediterrán területeken 12–14%. A kaukázusi népességben az öröklött thrombophiliák 40–50%-át teszi ki. Az APC-rezisztencia oka az V. faktor génjében létrejövő specifikus mutáció, melynek következtében az aktív FV (FVa) APC általi inaktivációja lelassul. Leggyakrabban, az esetek kb. 85–95%-ában a háttérben az ún. Leiden-mutáció (a FV-molekula 506-os helyén lévő arginin-glutamin aminosavcsere) igazolható. Az APC-rezisztens esetek kis hányadában egyéb mutációkat (Cambridge, Hong Kong, Liverpool, Kuvait) mutatnak ki.

Heterozygota formája (esetek 90–95%-a) önmagában enyhe (4–7-szeres) rizikófokozódást jelent vénás thrombosis keletkezésére, mely elsősorban egyéb kockázati tényezővel való társulásakor következik be. Ezzel szemben a ritka homozygota FV-Leiden-mutáció (a populációban kb. 0,1%-ban fordul elő) erősen (kb. 50–80-szorosára) fokozza a thrombosisképződés esélyét. Egyéb rizikófaktorokkal való kombináció a thrombosis kockázatát még tovább növeli. Heterozygota FV-Leiden-mutáció és prothrombin G20210A-mutáció együttes előfordulásakor a rizikófokozódás mértéke 20-szoros, orális antikoncipiens szedéssel együtt 30–35-szörös, hyperhomocysteinaemiával való társulásakor 21-szeres. Felületes thrombophlebitis is előfordul, valamint fiatal (45 év alatti), dohányzó nőknél ischaemiás stroke, myocardialis infarctus kialakulására is hajlamosít.

Egyes betegségekben, állapotokban szerzett APC-rezisztencia észlelhető, ilyenek az orális antikoncipiens szedés, antifoszfolipid-antitestek, SLE, terhesség, tumork, myeloma multiplex.

Protein-C (PC) defektus

A protein-C a májban képződő, K-vitamin-dependens, antikoaguláns hatású glikoprotein. A keringésben inaktív zymogen formában található, az endothel sejtek membránfehérjéje, a thrombomodulin által módosított thrombin hatására alakul át aktivált protein-C-vé (APC), mely kofaktora, a protein-S segítségével az aktív VIII faktor (FVIIIa) és az aktív V faktor (FVa) molekulák lebontásában vesz részt. A protein-C-t kódoló gén a 2. kromoszómán található. Protein-C-defektusban a gén 160-nál több

mutációját igazolták. Öröklődése autoszomális domináns, az I. típusban a fehérje csökkent képzése, a II. típusban kóros funkciója mutatható ki. A vénás thrombosis kockázatának mértéke 6–10-szeres az egészségesekhez képest. Az esetek kb. 70%-ában a thrombosis spontán alakul ki, gyakori a recidiva és a tüdőembóliával való társulás.

Speciális kórkép a *neonatalis purpura fulminans*, mely homozygota protein-C-defektusos csecsemőknél, kisgyermekeknél alakulhat ki. Ritka, de életveszélyes állapot, melyre a bőr alatti kis erekben diffúz thrombosis-képződés, kezdetben ecchymosisok, majd bőrnecrosis jellemző. Idegrendszeri tünetek is kialakulhatnak.

A másik specifikus jelenség a *kumarin/warfarin indukálta bőrnecrosis*, mely klinikailag hasonlít a gyermekkori purpura fulminanshoz. Típusosan az orális antikoaguláns kezelés bevezetése utáni első napokban alakul ki, ha a terápiát a szokásos standard dózisokkal kezdik. Ennek hatására az amúgy is alacsony, rövid felezési idejű (kb. 6 óra) protein-C-aktivitás tovább csökken, miközben a K-vitamin-dependens alvadási faktorok aktivitása, hosszabb féleletidejük miatt, csak lassan csökken. Ennek következtében egy átmeneti hypercoagulabilis állapot jön létre. Ennek elkerülésére az orális antikoaguláns bevezetése kis adagokkal, még teljes heparinvédelemben történjen. Az alacsony PC-szint FFP vagy gyári protein-C-koncentrátum (Ceprotin) adásával szükség esetén emelhető.

Kumarin/warfarin csökkenti a beteg protein-C-szintjét, bizonyos betegségek (májbetegség, infekció, septicus shock, DIC, posztoperatív állapot, egyes kemoterapeutikumok) szerzett PC-defektust okoznak.

Protein-S (PS) defektus

A PS K-vitamin-dependens glikoprotein, mely a májsejtekben és a megakaryocytákban képződik. Az aktivált protein-C kofaktora. A keringésben kétféle formában található: 40%-a szabad, 60%-a a komplementrendszer C4-kötő fehérjéjéhez (C4BP) kötődik. Csak a szabad PS-nek van kofaktor aktivitása. A PS-gének a 3-as kromoszómán találhatók, a defektust okozó mutációk száma meghaladja a 100-at. Öröklődése autoszomális domináns, a heterozygota defektus 11-szeres thrombosis-rizikófokozódást okoz. A ritka homozygota esetekben a klinikai kép igen súlyos (*neonatalis purpura fulminans*), az ilyen esetek egy része az étellel összeegyeztethetetlen. 3 típus különíthető el: az I. típusban csökkent PS-termelődés, a II. típusban normális antigénszint mellett csökkent PS-aktivitás, a III. típusban normális antigén-koncentráció mellett a szabad PS-mennyiség csökkenése észlelhető. A PS-szintet számos állapot befolyásolja (életkor előrehaladtával növekszik, orális antikonceptív szedés, terhesség,

infekciók, nephrosis syndroma, májbetegség esetén csökken).

Prothrombin-G20210A-mutáció

Gyakoriságban a második leggyakoribb öröklött thrombophilia, az európai populáció 1–3%-ában kimutatható. A prothrombin génjében (mely a 11. kromoszómán található) bekövetkező mutáció okozza. A 20210 nukleotid pozícióban bekövetkező guanin-adenin csere hatására a plazma prothrombinkoncentrációja kb. 30%-kal megnő. A heterozygota prothrombin G20210A-mutáció önmagában kis mértékben (kb. 2,8-szeresére) fokozza a thrombosis hajlamot, a homozygota állapot viszont 10–40-szeres kockázat növekedést okoz. Egyéb rizikófaktorokkal való kombinációja a thrombosis kockázatot tovább fokozza.

Hyperhomocysteinaemia

A homocystein-anyagcsere szerzett vagy veleszületett károsodása a szérum homocysteinszint növekedését okozza. A veleszületett esetek hátterében a homocystein-anyagcsere valamely enzimének (5-metil-tetrahydrofolát-reduktáz, 5-MTHFR vagy a cisztation-béta-szintetáz, CBS) hiánya áll. Az 5-MTHFR defektus a lakosság kb. 20 %-ában, a CBS hiány kb. 0,3 %-ban fordul elő. A szerzett hyperhomocysteinaemia vitaminhiány (B_{12} , B_6), valamint folsavhiány (a CBS és 5-MTHFR-enzimek működéséhez szükséges kofaktorok), bizonyos betegségek (diabetes mellitus, tumor, veseelégtelenség, gyulladásos bélbetegség), egyes gyógyszerek (methotrexat, nikotinsav, isonid, tiazidok) következménye lehet. A középsúlyos (20–50 $\mu\text{mol/l}$), valamint a súlyos (> 50 $\mu\text{mol/l}$) hyperhomocysteinaemia vénás és artériás (coronariák, perifériák, agyi erek) thrombosisra egyaránt hajlamosít. A kockázat mértéke 2,5-szeres az egészségesekhez képest. Az artériás trombotikus történések rizikóját dohányzás, koleszterinszint-emelkedés, a vénás occlusio létrejöttét egyéb genetikai tényező (pl. FV Leiden-mutáció) együttes jelenléte tovább fokozza.

A középsúlyos és súlyos hyperhomocysteinaemia esetén kezelés szükséges: naponta 100 mg B_6 -vitamin, 3 mg folsav, 400 μg B_{12} -vitamin adandó.

Bebizonyosodott, hogy az 5-MTHFR-mutáció hyperhomocysteinaemiával nem járó esetei önmagukban nem növelik a thrombosis kockázatát. Emiatt thrombophilia irányú laboratóriumi kivizsgálásnál a genetikai MTHFR-meghatározás helyett a szérum homocysteinszint vizsgálata javasolt.

Emelkedett alvadási faktorszintek

A genetikai okból emelkedett (> 150%) FVIII-szint a lakosság kb. 11%-ában kimutatható, a thrombosis kockázatát kb. 5-szörösére emeli. A FVIII-szint azonban az életkorral (időseknél magasabb), a vércsoport-tulajdonsággal (O

vércsoportúaknál alacsonyabb) is összefügg, szintjét akutfázis-reakció is emeli. A magas FXI-szint ($> 121\%$) 2,2-szeres, a FIX-emelkedés ($> 129\%$) 2,8-szeres, a magas FVIII + FIX-szintek együttesen 8,2-szeres thrombosisz rizikónövekedést okoznak. Számos egyéb tényezőről feltételezik, hogy fokozott thrombosishajlammal jár, és bizonyára léteznek eddig fel nem ismert hajlamosító okok is.

A veleszületett thrombophilia klinikuma

A familiáris thrombophilia főbb klinikai jellemzőit a 14.3.3. táblázat mutatja.

Fiatalkorban keletkező, „idiopathiás” vagy kis provokáló hatásra kialakuló thrombosis, recidivára való hajlam, szokatlan megjelenés (v. cava, v. mesenterica, portális vénák, v. hepatica, agyi sinusok), egyéb okra nem visszavezethető habituális vetélés familiáris thrombophilia gyanúját kelti. A családi thromboemboliás anamnesis gyakran pozitív. APC-rezisztencia a thrombophiliás családok 40–50%-ában, prothrombin G20210A-mutáció 6%-ában, antithrombin-defektus 5, protein-C-defektus 5, protein-S-defektus 5–10%-ában mutatható ki. Egyes thrombophiliatípusok jellegzetes tünetekkel járhatnak (ilyenek a homozygota protein-C, ritkán protein-S) defektusban észlelhető újszülöttkori purpura fulminans, heterozygota protein-C (protein-S) defektusban a kumarin/warfarin-necrosis, valamint az antithrombin-defektus fennállásakor előforduló heparinrezisztencia).

A veleszületett thrombophilia laboratóriumi diagnózisa

A thrombophilia laboratóriumi kivizsgálásakor (mely a klinikai tünetek, egyéni és családi anamnesis alapján válhat szükségessé) az alábbi kérdéseket kell szem előtt tar-

tani: a) Milyen tesztek segítenek hozzá a pontos diagnózishoz? b) Mikor indokolt a kivizsgálás? c) Milyen körülmények befolyásolják a tesztek eredményét? d) Hogyan kell a kapott eredményeket értékelni?

- A veleszületett thrombophilia laboratóriumi kivizsgálása, a kapott eredmények megfelelő értékelése nem egyszerű feladat. A vérzékenységgel ellentétben nincsenek átfogó „szűrőtesztek”, az egyes thrombophiliás állapotok csak drága, időigényes, speciális laboratóriumi felkészültséget igénylő tesztekkel mutathatók ki. A tesztek kiválasztásánál az a cél, hogy mind a súlyos thrombosishajlomot okozó defektusok, mind a populációban gyakran előforduló eltérések egyaránt felismerésre kerüljenek. Több, önmagában enyhe hajlamosító tényező együttes előfordulása fokozott thrombosishajlomot eredményez.

Az ajánlott laboratóriumi vizsgálatokat a 14.3.4. táblázat mutatja.

- Indokolt a beteg thrombophilia irányú kivizsgálása, ha a klinikai kép alapján feltételezhető veleszületett thrombophilia fennállása. Javasolt továbbá a kivizsgálás ismert thrombophiliás beteg egyenes ági hozzátartozóinál. A beteg szempontjából ugyanis nem közömbös, hogy fokozott thrombosiskockázattal járó szituációkban (pl. sebészeti beavatkozások, immobilitás stb.) kell-e még egyéb, veleszületett plusz kockázattal számolni. A kivizsgálás segít lezajlott thromboemboliás történet után az antikoaguláns kezelés hosszának elbírálásában is. Miután nőknél antikonciptens szedés, hormon (ösztrogén) pótló kezelés, terhesség idején ismert tény a thrombosiskészség fokozódása, felmerül a kérdés, hogy szükséges-e minden nő szűrése fogamzásgátló tabletta felírása, illetve terhesség előtt? Tünetmentes esetekben költséghatékonyági megfontolások alapján a kivizsgálást csak pozitív thromboemboliás családi anamnézis esetén kell elvégezni, az általános szűrés nem indokolt.

14.3.3. táblázat. Veleszületett (familiáris) thrombophilia klinikai jellemzői

Egyszeri VTE

- fiatal korban (50 év alatt)
- spontán vagy triviális provokáló hatásra (pl. orális antikonciptens szedés, terhesség, hosszabb utazás)
- családi halmozódás
- atípusos megjelenés (vena mesenterica, v. hepatica, v. portae, agyi erek)
- ismétlődő habitualis abortus
- heparinrezisztencia (antithrombin-defektus)
- neonatalis purpura fulminans (homozygota protein-C/S-defektus)
- kumarin/warfarin necrosis (protein-C/S-defektus)

Ismétlődő VTE-epizódok, recidivára való hajlam

VTE: vénás thromboembolia

- A laboratóriumi tesztek eredményét számos tényező befolyásolja. Nem ajánlott thrombophilia irányú kivizsgálás a thromboembolia akut szakában (kivételt képez a neonatalis purpura fulminans és az akut thrombosis kezelésekor észlelt heparinrezisztencia, ezekben az esetekben a protein-C/protein-S-, illetve AT-mérésnek terápiás jelentősége van). Thrombosis után megbízható eredmények csak kb. 2–3 hónappal később várhatók. A tesztek eredményét az alkalmazott kezelés is befolyásolja. Nem frakcionált heparin-terápia antithrombin, protein-C-, protein-S-csökkenést eredményez, kumarinkezelés alacsonyabb protein-C-, protein-S-szintet okoz, lupus antikoaguláns vizsgálat sem végezhető. Syncumart szedő beteget ezért a thrombophilia irányú kivizsgálás előtt 10-14 nappal kis molekulású heparinra (LMWH) kell átállítani. Az új típusú orális anticoagulánsok – direkt thrombininhibitor dabigatran (Pradaxa), direkt FXa-gátló, rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis), edoxaban (Lixiana) – ugyancsak befolyásolják egyes tesztek eredményeit. A molekuláris biológiai vizsgálatokat (FV-Leiden, prothrombin G20210A) az antikoaguláns kezelés nem befolyásolja. Fogamzásgátlók szedése antithrombin-, protein-S-csökkenést idéz elő. Nem célszerű a vizsgálatokat terhesség idején végezni, mivel ez az állapot szerzett APC-rezisztenciával, antithrombin-, protein-S-csökkenéssel jár. Májbetegség, nephrosis syndroma, K-vitamin-hiány szintén hatással van a laboratóriumi eredményekre.
- A thrombophilia irányú vizsgálatok megfelelő interpretálása nagy körültekintést igényel, és adott beteg thromboemboliás kockázatának felméréséhez igen fontos. Minden esetben egyénileg kell a kockázat mértékét megállapítani. Tünetmentes negatív thromboemboliás anamnézisű beteg antikoaguláns terápiára való beállítása szükségtelen. Ilyen esetekben a beteget fel kell világosítani egy

esetleges thrombosis tüneteiről, illetve fokozott thrombosiskockázattal járó szituációkban átmeneti thrombosisprofilaxis javasolt.

A veleszületett thrombophilia kezelése

Veleszületett thrombophiliások *thrombosisának* kezelése megegyezik a nem thrombophiliásoknál alkalmazottakkal. Bevezető heparinterápiát (kis molekulatömegű heparin [LMWH] előnyösebb) követően a beteget per os antikoagulánsra (hagyományosan kumarin/warfarin) kell átállítani. Az orális antikoagulánst a heparin adását követő első napon kell elkezdni. A heparin akkor hagyható el, ha a beteg prothrombin INR-értéke 2 egymást követő napon terápiás tartományban (2–2,5) van. Az új típusú, szájon át szedhető anticoagulánsok kellő indikáció esetén javasolhatók. Hatásmechanizmusuk alapján ide sorolhatók a direkt FXa inhibitorok és az anti-FIIa gátlók.

Thrombosis *megelőzésére* (prevenció) mind szerzett, mind veleszületett thrombosis hajlam esetén az érvényben lévő szakmai irányelvek követendők. A *sze-kunder prevenciót*, vagyis egy thromboticus történet utáni antikoaguláns kezelést nem thrombophiliás betegeknél 3 hónapig (alsó végtag distalis thrombosisa), illetve 6 hónapig (proximalis thrombosis) kell folytatni. Thrombophiliásoknál a kezelés hossza a thrombosis rizikó mértékétől függ. Kis kockázatú esetekben (heterozygota FV-Leiden-mutáció, heterozygota prothrombin G20210A-mutáció) legalább 6 hónapig, nagy rizikójú esetekben (protein-C-, protein-S-defektus, immobilizáció, kezelést igénylő malignus kórkép, vénás elégtelenség) legalább 12–24 hónapig javasolt folytatni. Ez az időtartam a klinikum függvényében meghosszabbítható. Tartós, „life long” antikoagulálás szükséges antithrombinopathia, homozygota FV-Leiden-, illetve homozygota prothrombin génmu-

14.3.4. táblázat. Thrombophilia kivizsgálására javasolt laboratóriumi tesztek

Öröklött thrombophiliás defektusok:

- APC-rezisztencia (2. generációs funkcionális teszt) – ha kóros: molekuláris biológiai módszerrel (PCR) FV-Leiden-mutáció analízis
- Antithrombin (funkcionális teszt)
- Protein-C (funkcionális teszt)
- Protein-S (funkcionális teszt)
- Prothrombin G20210A-mutáció (molekuláris biológiai módszer)
- Plazma homociszteinszint (veleszületett hyperhomocysteinaemia)

Szerzett abnormalitások:

- antifoszfolipid-antitest (lupus antikoaguláns, [LA], antikardiolipin antitest, [ACA], β -2 glycoprotein 1 antitest, [B2GP1])
- Plazma homociszteinszint (szerzett hyperhomocysteinaemia)

táció, antifoszfolipid antitestek, kombinált defektusok fennállásakor, életet vagy végtagot veszélyeztető thrombosisok után, valamint egy defektus esetén olyankor, ha a betegnek 2-nél több thrombosisa volt. A döntést a vérzésveszély mértéke is befolyásolja. Hagyományos orális anticoagulansok alkalmazásakor fontos a rendszeres prothrombin INR-ellenőrzés. Az új típusú, direkt hatású per os anticoagulansok fix dózisban alkalmazhatók, hatásuk ellenőrzésére nincsenek megbízható laboratóriumi tesztek, laboratóriumi kontrollt nem igényelnek. A direkt FXa-gátlók esetén anti-FXa-vizsgálat javasolható. Alkalmazásuk egyelőre meghatározott indikációkhoz kötött.

Thrombophiliás nők esetében speciális problémát okoz az orális antikoncipiens szedése, a hormonpótló kezelés, a szelektív ösztrogénreceptor modulátorok alkalmazása és a terhesség. Az ezekkel kapcsolatos thrombosiskockázat mértékét a szerzett thrombophiliáknál már érintettük.

Kombinált orális antikoncipiens (COC) szedésekor a rizikó az első 3–4 hónapban a legnagyobb, majd tartós szedés alatt csökken. Veszélyeztetett thrombophilia fennállása a thrombosis kockázatát tovább növeli. Heterozygota FV-Leiden-mutáció és COC-szedés együttesen 2. generációs készítmény esetén 30–35-szörös, 3. generációs tabletta esetén 50-szeres rizikófaktorozódással jár. Homozygota FV-Leiden-mutációval rendelkező, COC-t szedő nőnél a kockázat 100-szoros. A COC mellett meglévő heterozygota prothrombin G20210A-mutáció 16-szoros, antithrombinopathia, protein-C, protein-S-defektus 10–23-szoros thrombosisrizikóval jár. Dohányzás, obesitas, diabetes, hypertonia, idősebb kor további rizikónövekedést jelent.

Thrombophiliásoknál az orális antikoncipiens szedésre vonatkozóan mindig mérlegelni kell egyrészt a COC okozta veszélyeket, másrészt egy nem kívánt terhesség okozta kockázatát. Ha tünetmentes, enyhe thrombophiliás nő családi anamnézise negatív, és nincsenek egyéb rizikófaktorok, egyéni elbírálás szükséges. Heterozygota FV-Leiden-mutáció, heterozygota prothrombin G20210A-mutáció esetén, ha az egyén O vércsoportú, szóba jöhet a COC szedés. Olyan tünetmentes nőknél, akiknek családjában (első fokú rokonok) spontán thrombosis fordult elő, fogamzásgátló tabletta szedése nem javasolt. Thrombosison átesett thrombophiliások, illetve súlyos defektusok (antithrombinopathia, protein-C, protein-S-defektus, homozygota FV-Leiden- vagy prothrombin G20210A-mutáció, kombinált defektusok) esetén COC adása szigorúan kontraindikált. Ilyen esetekben alternatív fogamzásgátló módszerek (óvszer, hüvelytampont, pesszárium, nem hormon tartalmú méhen belüli fogamzásgátló eszközök, IUD) használata javasolt. A csak

gesztagént tartalmazó tabletták („minipill”) biztonságosan adhatók. Kumarin/warfarin-terápia mellett COC szedése megengedett.

A *posztmenopauzális ösztrogénpótlás (HRT)* okozta thrombosiskockázat heterozygota FV-Leiden-mutáció vagy prothrombin G20210A-mutáció 14–15-szörösre fokozza. Thrombophiliásoknak nem ajánlott.

A *szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERMS)* FV-Leiden-mutációval együtt 20–25-szörös thrombosisrizikóval járnak, ezt az emlőrák kezelésénél figyelembe kell venni.

A *terhesség* mint állapot 3–6-szorosára növeli a thrombosis kockázatát. Nem thrombophiliás terhesek 1,2%-ában, míg thrombophiliások 6–20%-ában fordul elő thrombosis, leggyakrabban a posztpartum időszakban. A vénás thrombosison kívül a placenta ereiben is képződhet thrombus. Ismétlődő, spontán abortuszok, preeclampsia, eclampsia, intrauterin retardáció thrombophiliásoknál 2,2-szer gyakoribb. Korábbi trombotikus történet esetén egy ismételt thrombosis veszélye fokozott. Heterozygota FV-Leiden- vagy prothrombin G20210A-mutáció és terhesség együttesen 6–8-szor, ugyanezen defektusok homozygota formái 20–40-szer, antithrombin, protein-C, protein-S-defektusok 8–64-szer nagyobb thrombosisrizikóval járnak az egészséges terhesekhez képest. A thrombosisprofilaxist illetően minden esetben egyéni kockázatfelmérés szükséges. Kumarin a lehetséges embriopathia miatt terhességben kontraindikált (az 5–12. héten a legveszélyesebb, de később sem ajánlott), az új típusú orális anticoagulansok átjutnak a placentán, így terhességben ugyancsak nem adhatók. Helyettük heparin (leginkább LMWH sc. injekció) adandó, a thrombosiskockázat mértékétől függően profilaktikus vagy terápiás dózisban. Az átállítás történhet már a fogamzás bekövetkezése előtt vagy a terhesség kiderülésekor azonnal. A heparin nem jut át a placentán. Tünetmentes, enyhe thrombophiliás, negatív családi anamnézisű terhes, akinek egyéb rizikófaktorai nincsenek, rutinszerűen nem igényel a terhesség alatt LMWH-profilaxist. Fokozott rizikósituációk fellépésekor azonban az LMWH adása indokoltá válik. Ha a terhesnek nem volt thrombosisa, de az első fokú rokonoknál spontán vagy terhességgel, COC-szedéssel kapcsolatban fellépő thrombosis szerepel, a terhesség alatti LMWH-adás indokolt. Súlyos thrombophiliás defektus (antithrombinopathia, homozygota FV-Leiden- vagy homozygota prothrombin G20210A-mutáció, kombinált defektusok, antifoszfolipid antitestek) esetén a terhesség alatt végig és a szülést követően 6 hétig terápiás dózisban (naponta 2-szer) szükséges az antikoaguláns (LMWH) adása. Lupus antikoaguláns jelenlétekor e mellett napi 100 mg aspirin szedése is javasolt. A szülés előtt az utolsó LMWH-

injekció 12–24 órával korábban történjen, a szülés után 12 óra múlva indítható újra. Ha a szülés után további tartós antikoaguláns kezelés szükséges, a kismama kumarinra/warfarinra visszaállítható, a szoptatás biztonságos.

Ajánlott irodalom

- Baglin T et al.: Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Brit J Haemat*, 149, 209–220, 2010.
- Boda Z (szerk.): *Thrombosis és vérzékenység*. Budapest, Medicina Könyvkiadó, 2006.
- Boda Z: Vénás tromboembóliák – antikoaguláns terápia. Klinikai bizonyítékok. Budapest, Medicina Könyvkiadó, 2014.
- Cooper PC, Goodeve AC, Beanchamp NJ: Quality in molecular biology testing for inherited thrombophilia disorders. *Semin Thromb Hemost*, 38, 600–612, 2012.
- Grimes DA, Stuart GS, Levi EE: Screening women for oral contraception: can family history identify inherited thrombophilias? *Obstet Gynecol*, 120, 889–895, 2012.
- Longo DL et al. (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th edition, New York, US, McGraw Hill Medical, 2012.
- Lussana F et al.: Pregnancy-related venous thromboembolism: risk and the effect of thromboprophylaxis. *Thromb Res*, 129, 673–680, 2012.
- Pfliegler Gy (szerk.): *A thromboemboliák kockázatának csökkentése és kezelése*. Az Egészségügyi Minisztérium Szakmai irányelve. Budapest, 2010.
- Shannon MB: *Management of pregnant women with thrombophilia or a history of venous thromboembolism*. ASH Education Book, 2007, 143–150, 2007.
- van der Meer FJ et al.: The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb. Haemost.* 78, 631–635, 1997.
- Varga E A, Kujovich J L: Management of inherited thrombophilia: guide for genetics professionals. *Clin. Genet.* 81, 7–17, 2012.