

Hogyan kezeljük az antifoszfolipid szindrómát?

1.rész – Vénás thrombózis

A cikk áttekinti, hogyan hozzunk orvosilag megfelelő döntést az antifoszfolipid szindróma (APS) változatainak tekintetében, beleértve a vénás és artériás thrombózisok kialakulásának másodlagos profilaxisát, csakúgy, mint az ismételt vetélések és magzati elhalások megelőzését.

A közlemény az elsődleges thrombózisprofilaxis szerepét is hangsúlyozza. Nagy volumenű összefoglalás olvasható mind az antifoszfolipid betegségekkel kapcsolatos szakirodalom, mind az általános populáció (ti. az a népességcsoport, amelyet nem az APS-sel kapcsolatban tanulmányoznak) körében jelenleg is folyó, az elsődleges és másodlagos thrombózisprofilaxissal kapcsolatos nagy, kontrollált, randomizált klinikai vizsgálatok legaktuálisabb és legrelevánsabb bizonyítékon alapuló eredményeiről.

Az antifoszfolipid szindróma (APS) klinikailag az alábbiakkal jellemezhető: artériás vagy vénás thrombózisok kialakulása változatos vascularis lokalizációkban, a terhesség során az első trimeszterben visszatérő vetélések, a második és harmadik trimeszterben magzati elhalás vagy olyan súlyos preeclampsia, amely a magzat mesterséges világrahozatalát teszi szükségessé a terhesség 34 hetes kora előtt. A szerzett thrombophiliák fontos oka, amelyeket főleg fiatalabb korban diagnosztizálnak ahhoz az átlagéletkorhoz képest, amelyben a thrombózisok túlnyomó része az átlagpopulációban kialakul. Az artériás keringéssel kapcsolatban a legfontosabb esemény a cerebrovascularis infarktus, a vénás keringésben észlelhető patológias folyamatok legfontosabb manifesztációi pedig az alsó végtagi trombózis és a pulmonális embólia (PE).

Az APS diagnózisának kimondásához jelenleg az alábbi három fő kritérium teljesülése szükséges: (1) A kardiolipin enzyme-linked immunosorbent assay (CL-ELISA) és a lupus antikoaguláns (LA) assay, melyekhez diagnosztikus módszerként csatlakozik a béta 2-glycoprotein I (β 2-GPI) ELISA. (2)

Az ajánlás, mely szerint az APS diagnózis kimondásának feltétele az antitestek legalább 12 héten keresztül megfigyelhető folyamatos jelenléte. (3) A definitív CL-ELISA és β 2-GPI-ELISA referenciatartományok beállítása (Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4(2): 295-306. Ebben a közleményben található jelenlegi APS klasszifikáció részletes leírása, amely magában foglalja az ELISA-k referenciatartományainak meghatározását is.)

A jelenlegi klasszifikáció nem zárja ki, hogy a thrombotikus APS diagnózisát a visszatérő artériás és/vagy vénás thrombózisok más rizikófaktoraik jelenlétében állítsuk fel, mint ahogyan az előzőekben jelenlévő atherosclerotikus rizikófaktorok ismerete mellett sem zárja ki a diagnózis kimondását. Szülészettel kapcsolatos szöveggörnyezetben eltérő a helyzet, ott ugyanis nem lehet az APS diagnózisát felállítani, ha valamilyen egyéb olyan igazolható ok is van, amelynek következménye lehet a visszatérő, első trimeszterben bekövetkező vetélések sora, vagy a második-harmadik trimeszterben bekövetkező magzati elhalás.

Ezen újság hasábjain már két megelőző áttekintő írásban bizonyítékot szolgáltatunk az antitestek fontosságára vonatkozóan, különösen az anti- β 2-GPI antitestek lupus antikoaguláns aktivitásával kapcsolatban, ahogy annak diagnosztikai (ti. etiopatológiai) jelentősége van. A prognózis előrejelzése magában foglalja annak a figyelembevételét, hogy az autoantitestek detektálása megváltoztatja-e a visszatérő thrombotikus események vagy a haláleset bekövetkezését az olyan, autoantitestekkel nem rendelkező betegekkel összehasonlítva, akiknél egyébként hasonló kezdeti thrombotikus esemény következett be és ugyanilyen másodlagos profilaxisban részesültek. Ez lenne a jelen áttekintés tárgya (Isd. kiegészítő irodalom).

Vénás thrombózis

Áttekintés

Egy orvosban számos kérdés felvetődhet egy olyan, vénás thromboembolizációval (VTE) jelentkező beteg esetével kapcsolatban, akinek laboratóriumi értékei kimerítik az APS kritériumait. Az eset számos problémát vet fel. Először is: mely az antikoagulálás optimálisnak tekinthető intenzitása? Másodsor: milyen hosszú legyen az optimális kezelési időintervallum?

Az antikoagulálás intenzitása

Crowther és társai illetve Finazzi és társai respektív, randomizált klinikai vizsgálat (RCT) keretében vizsgálták, hogy olyan betegek esetében, akiknél kezdeti thrombotikus esemény igazolható és kimerítik az APS laboratóriumi kritériumait, a magasabb intenzitású [international normalized ratio(INR) 3.1-4] antikoagulálás előnyösebb-e a mérsékelt intenzitású (INR 2-3) antikoagulálással szemben. Az iniciális thrombotikus események magukban foglalják mind a VTE-t, mind az artériás thrombózist, annak ismeretében, hogy hozzávetőlegesen 70%-ban a vénás keringési rendszer érintett.

Mindkét vizsgálat igazolta, hogy a nagy intenzitású antikoagulálás nem jobb, mint a mérsékelt intenzitású. A major vérzések gyakorisága mindkét kutatásban hasonló volt az eltérő intenzitású kezelésben részesült csoport tagjai között. A két vizsgálatból származó adatok értékelése után azonban kitűnt, hogy a magas intenzitású antikoagulálás együtt járt a minor vérzéses jelenségek kockázatának csökkenésével.

A mi szempontunkból mindkét vizsgálat kulcsfontosságú volt az APS kezelésével kapcsolatban, mert megmutatták, hogy a retrospektív vizsgálatok csak korlátozottan használhatók fel az orvosi döntéshozatalban szereplők vezetésére, ahogyan a thrombotikus APS kezelésére használatos antikoagulálás intenzitás esetében láttuk.

Egy megelőző retrospektív vizsgálat eredményei azt sugallják, hogy a nagy intenzitású antikoagulálás (INR>3) az artériás és vénás események megelőzésére is előnyösebb módszer, mint a mérsékelt intenzitású, ahol az INR 2 és 3 közé esik. Éppen ezek miatt az a véleményünk, hogy az artériás thrombózisok kapcsán alkalmazandó nagy vagy mérsékelt intenzitású antikoagulálás vagy a vérlemezkék összeapzódása elleni terápia kérdésének

esetében nem lenne okos dolog a retrospektív vizsgálatok eredményeiből definitív következtetéseket levonni, amíg randomizált kontrollált vizsgálatok folynak specifikusan erre a témára vonatkozólag.

A kezelés időtartama

A következő kérdés, amelyet az orvosnak meg kell válaszolnia a vénás APS kezelésével kapcsolatban, hogy milyen hosszú legyen a terápia optimális időtartama? Egyértelmű, hogy azt a randomizált klinikai vizsgálatot, amelyben a páciens megfelel az APS kritériumainak, nem lehet alávetni e kérdés megválaszolásának. Éppen ezért ebben az összefüggésben a klinikusnak más módot kell találnia, hogy meghozza ezt a döntést.

Schulman és társai egy RCT végzése közben jegyezték meg, hogy azoknál a vénás thromboembólián átesett betegeknél, akik 6 hónap múltán abbahagyták az antikoaguláns kezelést és IgG-re pozitív lett a CL-ELISA tesztjük (az LA jelenlétét nem vizsgálták), magasabb az esemény újbóli bekövetkezésének illetve a halálnak az esélye azon páciensekkel összehasonlítva, akik ugyanilyen hosszú ideig részesültek kezelésben, ugyanakkor IgG tesztjük negatív eredményt hozott. Az újbóli események bekövetkezése a terápia abbahagyása utáni 6 hónapos időintervallumban fordult elő leggyakrabban. Az antitestek CL-ELISA segítségével meghatározott alacsony és magas szintje is megnövekedett kockázattal szövődött, majd ez a későbbiekben fokozódott.

Kearon és munkatársai egy randomizált kontrollált vizsgálat keretében olyan betegek körében elemezték az antikoaguláns terápia időtartamát (3 hónap vagy hosszabb), akiknél az első vénás thromboembóliás esemény rákos megbetegedés vagy más, azonosított, reverzibilis, provokáló tényező hiányában alakult ki. Egy alcsoport-elemzés azt az eredményt hozta, hogy a randomizáció időpontjában LA pozitívnak bizonyult betegeknél az LA negatív betegekhez képest magasabb az újabb VTE kialakulásának kockázata a kezdeti esemény utáni 3 hónapos antikoaguláns terápia megszüntetését követően. Emiatt szerintük az LA-pozitív betegek számára előnyösebb a 3 hónaposnál hosszabb időtartamú antikoagulálás. A betegeket átlagosan 10 hónapig követték.

Nem hagyhatók figyelmen kívül az idiopathiásan kialakuló VTE-vel jelentkező betegek bevonásával végzett, a hosszú távú antikoagulálás optimális intenzitását vizsgáló RCT-ok eredményei. Ridker és társai azt találták, hogy a meghosszabbított időtartamú (átlagos követési idő 2,1 év; maximális követési idő: 4,3 év) alacsony intenzitású (INR 1,5-2,0) antikoagulálás a placebo csoporttal összehasonlítva jobb klinikai kimenetelt eredményez olyan betegeknél, akik az első 6 hónapban standard antikoaguláns terápiában (INR 2 és 3 között) részesültek.

Kearon és munkatársai hasonló betegcsoportban (idiopathiás VTE bekövetkezése) azt igazolták, hogy a visszatérő VTE-k megelőzése tekintetében a meghosszabbított időtartamú konvencionális intenzitású (INR 2 és 3 között) antikoagulálás (átlagos követési idő: 2,4 év) jobb hatású az alacsony intenzitású antikoagulálásnál (INR 1,5-1,9) mindamelllett, hogy nem emeli a vérzéses szövődmények kialakulásának kockázatát. Mindkét vizsgálatban kizárási kritérium volt az LA és az antikardiolipin antitestek jelenléte, míg ugyanakkor jelentős genetikai eredetű thrombophiliás betegeket is bevontak a vizsgálatba.

Egy 8 randomizált klinikai vizsgálatot magában foglaló, 2994 beteg adatain nyugvó metaanalízis is megválaszolta a VTE után történő antikoagulálással kapcsolatos kérdést. A levonható következtetés szerint azok a szimptomatikus VTE-vel rendelkező betegek, akik folytatják az antikoagulálást, védettek a kiújulással szemben. Ugyanakkor a kezdeti esemény után az idő előrehaladtával a VTE visszatérésének abszolút kockázata csökken, míg az antikoagulálással összefüggésbe hozható vérzés kockázata megmarad.

Az American College of Chest Physicians legutóbbi, a VTE kezelésére szolgáló útmutatója szerint a VTE-vel rendelkező betegek három jól elkülöníthető kategóriába sorolhatók a terápiás módszerekre vonatkozó ajánlásokat illetően. Ezek a következők: (a) rákos betegek, (b) olyan betegek, akiknél a VTE következménye valamilyen reverzibilis, provokáló faktor jelenlétének [pl.: műtét, gipszelés miatti immobilizáció, ösztrogén terápia, terhesség, 8 órát meghaladó időtartamú utazás], (c) provokáló faktorok nélküli betegek [pl. a b) csoport tagjainál azonosítható provokáló faktorok hiánya, jól azonosított genetikailag meghatározott thrombophiliával rendelkezők, szerzett thrombophiliások {ahogy az APS betegek is}, idiopathiás VTE].

Az útmutató azt tanácsolja, hogy olyan betegek esetében, akiknél provokáló tényezőktől mentesen alakul ki a proximális mélyvéna thrombózis (deep vein thrombosis – DVT) vagy tüdőembólia (pulmonary embolism – PE) [pl. c) csoport betegei], hosszútávú antikoagulálás legyen a választott terápia függetlenül a genetikailag meghatározott vagy szerzett thrombophiliák jelenlététől vagy hiányától.

Ez a megközelítés az általunk áttekintett bizonyítékok alapján még inkább elfogadhatónak tűnik. Ugyanakkor azt is tudni kell, hogy az elsődlegesen, provokáló faktorok hiányában kialakuló VTE kezelésével kapcsolatban a szakirodalomban számos más alternatív nézőpont létezik. Ezek némelyike azt ajánlja, hogy a klinikus által meghozott terápiás döntést ne annak a kockázatbecslésnek vessük alá, amelynek alapja kizárólag a vénás thromboembólia esemény bekövetkeztének provokált vagy kiváltó faktoroktól mentes volta.

Ezt a komplex kérdéskört már korábban is vitának vetették alá, és ennek részletes elemzése áll a jelen áttekintő közlemény fókuszpontjában is. Egyvalamiben, amelynek bizonyítéka alább kerül bemutatásra, viszont talán egyet kell érteni. Mégpedig abban, hogy ha van olyan csoport, amely kapcsán a terápia kidolgozásában vonalas megközelítést kell alkalmazni, miszerint hosszú távú antikoagulálásra van szükségük, akkor az azon betegcsoport, akiknél kiváltó faktorok hiányában alakul ki a VTE, és akiknél antifoszfolipid autoantitest pozitívás igazolódik.

Ahogy az Galli és munkatársai szisztematikus áttekintéséből is kitűnik, a LA erősebben kapcsolódik a thrombózishajlammal, mint a CL-ELISA pozitívást mutató betegek, ezért az antikoaguláns kezelés meghatározásához vezető döntéshozó folyamatot kitüntetett figyelemmel kell végezni olyan betegek esetében, akiknél perzisztens LA pozitívás áll fenn. Főként retrospektív vizsgálatokból származik az a figyelemfelkeltő bizonyíték, amely arra utal, hogy a thrombózis kockázata emelkedettebb azon betegek körében, akiknél egyszerre pozitív az LA teszt, illetve a CL-ELISA és a α -2GPI-ELISA. Későbbi prospektív vizsgálatokkal tovább lehet majd osztályozni a kezdeti provokáció hiányában kialakult VTE-vel rendelkező

APS betegeket.

Az alsó végtagi mélyvénákban továbbra is jelen lévő vérrög-maradvány ultrahanggal történő detektálása hasznosnak mutatkozik az újabb VTE előfordulására vonatkozó kockázat megítélésében, ahogyan az antikoaguláns terápia befejezését követően 1 hónappal kimutatható emelkedett D-dimer érték is. Az ultrahang proximális DVT kezelésének meghatározásában betöltött hasznos szerepét mutatja egy újabb randomizált vizsgálat, habár a vizsgálat nem dupla-vak elrendezésű volt és abba nem választottak be APS betegeket.

Vajon elegendő-e az antikoaguláns terápia abbahagyásához a vérrögmaradvány felszívódásának ultrahanggal történő bizonyítása vagy szükséges a D-DIMER szint normális tartományba való visszatérésének igazolása olyan APS betegek körében, akiknél kiváltó okok hiányában (pl. visszatérő, reverzibilis, tranzien rizikófaktor hiánya) alakult ki proximális DVT? Hiszen ez az ismétlődés szempontjából alacsony kockázatú betegek körében a meghosszabbított, bizonytalan antikoagulálás talaján kialakuló vérzés alacsony kockázatát jelzi.

Ahogyan ezt mások is hangsúlyozzák, nagyon fontos annak ismerete, hogy a randomizált klinikai vizsgálatokban a megnyújtott időtartamú antikoagulálást válogatott betegpopuláció tagjainál alkalmazták. Kizárták azon pácienseket, akik esetében rossz volt a compliance vagy akiknél úgy találták, hogy nagyobb a vérzés kockázata. Ennélfogva a való életben nagyon fontos, hogy a meghosszabbított időtartamú antikoagulálás kockázat-haszon aránya meghatározott időközönként felülvizsgálásra kerüljön.

A visszatérő esemény kockázata alacsonyabb abban az esetben, ha az elsődleges kóreseemény létrejöttét valamilyen átmeneti kockázati tényező váltotta ki (pl. műtét, trauma, vagy ösztrogén terápia). Az egyéb, magasabb kockázattal járó változó tényezők magukban foglalják az elsődleges esemény lokalizációját – a disztálisan elhelyezkedő DVT-sal szemben magasabb kockázatot jelent a proximális DVT vagy a tüdőembólia –, rosszindulatú daganatos megbetegedés fennállását, illetve nagyobb kockázatot jelent a férfi nem, az idősebb életkor (70 évesnél idősebb) és az elhízás. A vénás insuficiencia fennállásának klinikai bizonyítéka olyan avariábilis kockázati tényezőnek tekinthető, amely az átlagpopulációban a visszatérő VTE gyakoribb előfordulásával szövődik.

A vérzéssel összefüggésbe hozható változóról Schulman és társai értekeztek hosszasan. Ezek közé tartozik az antikoagulálás intenzitása (a 2-3 INR értékkel összehasonlítva a 4 fölötti INR érték drámaian megnöveli az intracerebrális vérzés valószínűségét, a 3-as INR érték fölött pedig megduplázódik a major vérzéses események gyakorisága), életkor (75 év fölött), kísérőbetegségek (pl. megelőző vérzéses történés, nem kontrollált hipertenzió, cerebrovasculáris betegség, az elesés megnövekedett kockázata, vesebetegség, májproblémák, alkohol- vagy drogabúzus, cukorbetegség, anaemia, alacsony vérlemezkesszám, malignus betegség), rendszeres gyógyszerfogyasztás (pl. aspirin, non-szteroid gyulladáscsökkentők). Számos vérzést szimuláló modellel kísérleteztek a vérzés kockázatának meghatározásához.

Olyan betegeknél, akiknél a legelső VTE kialakulása jól meghatározható átmeneti, reverzibilis

rizikófaktorok fennállására (mint például műtét) vezethető vissza, és ismert, hogy kimerítik az APS diagnózisának laboratóriumi kritériumait, az antikoaguláns terápia időtartama randomizált klinikai vizsgálatok segítségével eddig nem került meghatározásra.

Egy Kearon és munkatársai által végzett randomizált klinikai vizsgálat során az 1 hónapig tartó antikoagulálást hasonlították össze a 3 hónapos kezeléssel olyan betegek körében, akiknél a proximális elhelyezkedésű DVT vagy tüdőembólia kialakulásának hátterében provokáló hatású, átmeneti, reverzibilis kockázati tényezők álltak. Az alcsoport analízise közben azt tapasztalták, hogy a randomizáció idején megállapított antifoszfolipid autoantitest (IgG és/vagy IgM antikardiolipn és/vagy LA) pozitivitás nem szövőődött a VTE újbóli kialakulásának megnövekedett kockázatával, összehasonlítva azon betegekkel, akik antitestekre negatívnak bizonyultak.

A jelenlegi, korlátozottan alkalmazható eredmények alapján a mi értelmezésünk szerint elfogadható bizonyíték szükséges ahhoz, hogy meg lehessen határozni az antikoaguláns terápia időtartamát a legelső VTE után olyan betegek esetében, akik kimerítik az APS diagnózisának laboratóriumi kritériumait, illetve a VTE tranziens, reverzibilis provokáló tényezők hatására következett be.

Ez ahhoz a stratégiához hasonló, amelyet az átlagpopuláció esetében alkalmazunk (pl. 3 hónapos kezelés), amikor a proximális lokalizációjú DVT és a pulmonális embólia hátterében valamilyen átmeneti, reverzibilis kiváltó ok húzódik meg. Megfelelő radiológiai háttér mellett egy másik megoldást jelent, hogy abban az esetben, ha a kezelés kezdete után 3 hónappal Doppler ultrahanggal az alsó végtagi vénákban reziduális vérrög mutatható ki, akkor addig kell az antikoagulálást folytatni, amíg a maradvány vérrög fel nem szívódik.

Ez nagyon bölcs döntés azon adatok ismeretében, melyek arra utalnak, hogy az APS autoantitestek károsítják a fibrinolízist, és legalábbis késleltetik a vérrög eltűnését, ahogyan azt rágcsálókön végzett APS thrombózis kísérletek igazolták.

2.rész - Artériás thrombózis

Az antifoszfolipid szindróma fő artériás manifesztációja a stroke. A legfontosabb kérdések, amelyeket az orvosnak meg kell oldania a kezelési stratégia kialakítása során, hogy szükséges-e vérlemezke elleni szer adása mint az aspirin, vagy olyan szájon át szedendő K-vitamin-antagonistát célszerű-e használni, mint a warfarin? Amennyiben ez utóbbira esik a választás, mekkora legyen annak dózisa?

A vérlemezkek összecsapódásának gátlása vagy K-vitamin-antagonista?

A stroke kialakulására hajlamosító potenciális szíveltérés (pl. billentyű- vagy fali thrombus a pitvarok vagy kamrák falán) hiányában adott a kérdés: másodlagos thromboprofilaxis céljából aspirint vagy warfarint alkalmazzunk? Az Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study (APASS) az egyetlen olyan randomizált klinikai vizsgálat, amely arra irányult, hogy a nem kardiogén kórok miatt létrejövő stroke kialakulásában mekkora szerepet játszanak az

antifoszfolipid antitestek.

A vizsgálat azt az eredményt hozta, hogy olyan betegek körében, akik stroke-on estek át, és tesztjük pozitív lett az LA autoantitestekre vagy a CL-ELISA-ra vagy mindkettőre, az eseményt követő 30 napon belül nincs különbség a prognózis terén azokhoz a betegekhez képest, akiknél ezen tesztek során negatív eredményt kaptak. Ez a 2 éves követési periódus alapján akkor is igaz, ha az autoantitest pozitív betegek aspirinkezelésben (325 mg/nap), vagy alacsony illetve közepes intenzitású antikoagulációban (INR 1.4-2.8; átlagos INR-érték a vizsgálatban: 1.9) részesültek. Az aspirin és az alacsony intenzitású antikoagulálás megegyező mértékben volt hatásos a stroke prevenciójában. Az APASS vizsgálatban egyaránt részt vettek CL-ELISÁ-val igazolt alacsony és magas antitest-titerrel rendelkező betegek is. Az antitestek szintjét csak egyszer mérték, és azok jelenlétének prognosztikai szignifikanciáját nem értékelték. Ehhez kapcsolódóan végeztek egy 8 olyan beteg részvételével lefolytatott kis retrospektív analízist, akik megfeleltek az APS laboratóriumi kritériumainak, és akiknél nem kardiológiai okra visszavezethető stroke alakult ki. A vizsgálat azt mutatta, hogy aspirin kezelés mellett ezen betegeknek ugyanolyan esélyük van a thrombotikus esemény megismétlődésére, mint az átlagos stroke populációba tartozóknak.

A nem kardiogén kórok talaján kialakult stroke-on átesett autoantitest-pozitív illetve autoantitest-negatív páciensek hasonló prognózisának ismeretében egyértelmű, hogy mint az eseményen átesett általános betegpopulációhoz hasonlóan, fontolóra kell venni a randomizált klinikai vizsgálatokból származó adatokat a másodlagos thromboprofilaxis értékelésére. Azt már kimutatták, hogy a nagy intenzitású warfarin kezelés (INR 3-4.5) nem jobb az aspirinnél (30 mg), és tulajdonképpen a major vérzések kockázatának növekedésével jár, főként az idősebb korosztályban.

Egy másik, mérsékelt intenzitású warfarinkezelést (INR 2-3) és aspirin terápiát (30-325 mg) tranzeins ischaemiás attack-on (TIA) és minor stroke-on átesett betegek körében összehasonlító vizsgálat kimutatta, hogy a későbbi ischaemiás események elleni lehetséges védőhatást ellensúlyozza a vérzéses szövődmények gyakoribbá válása, így levonható a következtetés, miszerint az antikoagulálás nem hatékonyabb az aspirinkezelésnél. Jelenleg tehát az általunk eddig feldolgozott vizsgálati eredmények alapján igazolódni látszik az aspirin vagy a mérsékelt intenzitású (INR 2-3) warfarin kezelés létjogosultsága TIA vagy nem szíveredetű, APS-sel szövődött stroke kezelésében.

Amennyiben az a döntés születik, hogy nonkardiogén talajon kialakult stroke kezelésére inkább a vérelemzke összecsapzódást gátló kezelés az előnyösebb, mint a mérsékelt intenzitású warfarin kezelés, azt tanácsoljuk, alkalmazzunk olyan másodlagos antiplatelet szert is, mint a dipyridamole. Az átlagpopulációból származó adatok szerint a nonkardiogén stroke kialakulásának megelőzésére másodlagos profilaxisként az aspirin (30-325 mg) és az elhúzó fel szabadulású dipyridamol (naponta kétszer 200 mg) kombinációja jobb hatású, mint az aspirin önmagában történő alkalmazása. Korábban a clopidogrelről (75 mg) úgy tűnt, hogy a normál populációban az aspirin-dipyridamole kombinációhoz hasonlóan hatékony a nonkardiogén talajon kialakult stroke utáni másodlagos profilaxisra. Ezt alternatív megoldásnak javasoljuk az APS-es betegek nonkardiogén stroke-jával kapcsolatban. Olyan betegek körében, akik megelőző szívinfarktuson vagy stroke-on estek át, másodlagos profilaxis céljára az önmagában alkalmazott clopidogrel hatékonyabb, mint az egyedüli

aspirin terápia.

Már korábban körvonalazódott az aspirin (75-100 mg) és clopidogrel (75 mg) kombinációjának specifikus indikációja a stroke megelőzésében. Ez a kombináció a major vérzéses szövődmények megelőzésére előnyösebb a kizárólag aspirint tartalmazó terápianál, amennyiben a betegnek pitvarfibrillációja van, míg a warfarin (INR 2-3) ugyanezen vonatkozásban előnyösebb, mint a két vérlemezke összecsapzódást gátló szer kombinációja. A nonkardiogén eredetű ischaemiás stroke vagy a TIA másodlagos profilaxisának beállításában az aspirin (75 mg) és clopidogrel (75 mg) kombinációja nem hatékonyabb, mintha kizárólag a clopidigrelt alkalmaznánk önmagában.

A másodlagos stroke prevencióra vonatkozó, eltérő módszereket alkalmazó klinikai vizsgálatokból származó adatok összegyűjtése alapján megtörtént a major vérzéses események százalékos arányának meghatározása, mely a következőket eredményezte: aspirin önmagában (<325 mg): 1%, clopidogrel önmagában: 0.85%, aspirin és elnyújtott felszívódású dipyridamole: 0.93%, aspirin és clopidogrel: 1.7%, antikoaguláció (INR 2-3): 2.5%. Az aspirin warfarinnal történő kombinációja 3.9%-ra növeli a major vérzéses szövődmény bekövetkezésének valószínűségét, és pitvarfibrilláció jelenlétében nem nyújt védelmet a stroke ellen. Az aspirin 100 mg-os vagy annál nagyobb dózisának clopidogrellel történő kombinációja növeli a vérzés kockázatát, ugyanakkor nem mutat védő hatást.

Amennyiben az a határozat születik, hogy a nonkardiogén embolizáció talaján kialakult stroke kezelésében másodlagos profilaxis céljára az orális antikoaguláns terápia jobb, mint a vérlemezkek összecsapzódásának gátlása, felvetődik a kérdés a megkezdendő terápia módjával és időtartamával kapcsolatban. A jól meghatározott ajánlások mindeddig hiányoznak. Ennélfogva a bizonyítékok hosszú sorát kell értékelni a nonkardiogén talajon kialakult stroke irodalmától a kardiogén embolisatio miatt bekövetkezett stroke szakirodalmának tanulmányozásáig. Figyelembe véve, hogy az akut stroke kezelése nem fibrinolízis segítségével történik, ezek a megfigyelések mind helyesek, így eltérő ajánlások követése szükséges ebben az esetben, és az olvasók közmegegyezéssel hozott szakértő útmutatókkal találkozhatnak. A mi osztályunkon a thrombolízis végrehajtásáról a neurológusok döntenek, akik rutinszerűen végzik az akut stroke-os betegek thrombolízisét a kórházunk stroke részlegében.

Nagyon fontos tudni, hogy az akut stroke-ot kiváltó történés (nonkardiogén vagy kardiogén talajon kialakult embolizáció) utáni első 48 órában az átlagpopuláció tagjai között az egyedüli aspirin terápia előnyösnek mutatkozik a placebohoz képest. Az antikoagulálás, vagy a frakcionálatlan heparin (unfractionated heparin – UFH), alacsony molekulásúlyú heparin (lowmolecular-weight heparin – LMWH), heparinoidok, orális antikoagulánsok, vagy a thrombin inhibitorok az akut stroke kialakulásától számított 48 órán belül történő alkalmazása 2 metaanalízis eredményei alapján sem csökkentették a halál vagy magatehetetlenség bekövetkeztének esélyét. Igaz ugyan, hogy az antikoaguláns terápia kevesebb visszatérő ischaemiás stroke-kal szövődött, ugyanakkor gyakoribbá vált a szimptomatikus intrakraniális vérzések kialakulása. Helyes, ha ezen eredmény alapján a pitvarfibrilláló, minor stroke-on átesett betegek esetében alkalmazott hosszútávú másodlagos profilaxis tekintetében szembe állítjuk a (3 hónapon belül megkezdett) orális antikoagulálást annak világos előnyeivel együtt és az aspirin terápiát.

Ezek az eredmények azt sugallják, hogy mikor akár nonkardiogén akár kardiogén embolizáció miatt bekövetkező stroke után másodlagos thromboprofilaxis gyanánt orális antikoagulánst jön szóba, talán elfogadható annak alkalmazása, az akut szakasz lezajlása után bizonyos idővel (legalább 48 órával). Az átmeneti időszakban aspirin rendelése ajánlott. Amennyiben a stroke nagy kiterjedésű (pl. ha substantialis érintettség bizonyítékai merülnek fel vagy ha a CT felvételen jól meghatározható hypodenzitás látszik az a. cerebri media ellátási területének harmadánál nagyobb területen), akkor érdemes az orális antikoagulálás kezdetét elhalasztani 2 héttel vagy még tovább, hiszen a nagy kiterjedésű infarktusok esetében emelkedett a spontán vérzéses transzformációk kialakulásának kockázata.

Akut stroke után a VTE profilaxisában az alacsony dóziszú heparin alkalmazásának van szerepe (ellentétben a nagyobb adag heparinnal). Egy metaanalízis azt az eredményt hozta, hogy ebben az esetben UFH-val szemben az LMWH hatásosabb a VTE megelőzésében. A jelenlegi elfogadott kezelési tervek azt ajánlják, hogy vagy alacsony dóziszú UFH-t vagy LMWH-t alkalmazzunk az akut stroke után beállítandó VTE profilaxis során.

A heparin teljes antikoaguláns hatását biztosító dózisének az orális antikoagulálás elkezdését megelőző áthidaló terápiában betöltött szerepe bizonytalan marad, mivel retrospektív vizsgálatok eredményei szerint az növeli a komoly vérzéses szövődmények kockázatát. Az áthidaló heparinterápia nem olyan módszer, amit mi a stroke centrumunkban általános stroke betegeknél rutinszerűen használnánk az orális antikoagulálás bevezetésére. Fennáll a veszélye a warfarinhoz asszociált bőrnekrozis kialakulásának illetve egy átmeneti hyperkoagulábilis állapot létrejöttének, amennyiben áthidaló megoldásként nem használunk heparint, ugyanakkor az átlagos stroke-on átesett betegek csoportjában ez a kockázat igen alacsony.

A hyperkoagulábilis állapot rosszabbodásának kockázata elméletileg nagyobb az APS betegek körében, hiszen tudjuk, hogy esetükben a protein C rendszer károsodása mutatható ki, ami feltehetően az LA aktivitással rendelkező anti-2GPI autoantitestek jelenlétének tudható be. Ennélfogva ha egy stroke-on átesett beteg LA pozitívnak bizonyul illetve pozitív a _2GPI ELISA tesztje, akkor kevésbé bátran javasoljuk a teljes dóziszú heparinnal történő kezelést, bár ezt a stratégiát teljes mértékben kerüljük az akut stroke-ot követő első néhány hétben, és az átmenetben a heparin profilaktikus dózisének illetve aspirint alkalmazunk erre a célra. Vagyis, további klinikai vizsgálatokat kell végezni annak megállapítása érdekében, hogy mi az optimális időpont illetve terápiás tartomány az orális antikoagulálás bevezetésére olyan stroke-on átesett pácienseknél, akik LA pozitívak és a _2GPI ELISA tesztjük is pozitív.

Néhány szakértő a kardioembóliás stroke-on átesett betegek bizonyos alcsoportjaiban korai antikoagulálás céljából a heparin teljes terápiás dózisének ajánlja, például rheumás szívbetegség és pitvarfibrilláció együttes fennállása esetén, műbillentyű beültetés után, vagy intrakardiális thrombus jelenléte esetében. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy klinikai vizsgálatok eddig nem értékelték a heparin teljes terápiás tartományának korai alkalmazását ezekben a speciális stroke alcsoportokban, illetve a vérzés kockázata felülírhatja az előnyöket. Szoros kollaborációban az akut stroke osztály neurológusaival, a döntés meghozatalához vezető folyamatot az alábbi tényezőkre bontottuk: az intrakardiális thrombus mérete és stabilitása (a kardiológusok tanácsa alapján), az agyi infarktus mérete (a

neuroradiológusok javaslata alapján), és a nem kontrollált hypertónia jelenléte vagy hiánya. Nagy, instabil intrakardiális thrombus echocardiogramon való jelenléte, kis kiterjedésű stroke vagy TIA (a vérzés kizárása mellett) CT-vel vagy MR-rel igazolt jelenléte, illetve a jól kontrollált hypertonia abba az irányba befolyásolja a döntésünket, hogy kezdetben heparint alkalmazzunk, majd hosszútávú orális anticoagulálásra térjünk át.

Szerintünk a „triplán pozitív” betegpopuláció az egyetlen alcsoport, akik esetében további vizsgálatok szükségesek a későbbi terápia beállítását és a prognózist illetően. A „triplán pozitív” betegeknek perzisztensen magasnak mutatkozik az antitestek mennyisége mind a CL-ELISA, mind a $_2$ GPI-ELISA tekintetében, illetve pozitívak LA-ra nézve is. Ezeknek a betegeknek valószínűleg magas az LA aktivitással rendelkező anti- $_2$ GPI Abs titerük, és retrospektív vizsgálati eredmények szerint rosszabb klinikai kimenetelre számíthatnak. Ezt a lehetőséget támasztja alá az APASS vizsgálatban részt vevő LA és CL-ELISA pozitív betegek alcsoportja (akik így valószínűleg a triplán pozitívak köré sorolhatók, de $_2$ GPI-ELISÁ-t nem végeztek az APASS vizsgálatban). Kimutatták, hogy ebben az alcsoportban az aspirint szedők illetve az alacsony-mérsékelt INR értékkel bírók csoportjában magasabb a visszatérő stroke és a halál bekövetkezésének a kockázata, mint az antitestre negatívnak bizonyult betegeknek – habár az eredmények statisztikailag nem voltak szignifikánsak. Ennélfogva jelenleg nem lehetséges a különbség igazolása abban az esetben, mikor ezt az intenzív antithrombotikus kezelésnek alávetett APS stroke csoportot hasonlítjuk össze az átlagos, stroke-on átesett páciensek populációjával.

Mi igyekszünk mérsékelt intenzitású orális antikoagulálással kezelni az olyan lokalizációban előforduló noncerebrális artériás thrombózisokat is, mint például a veseartériában kialakuló. Az akut koronária szindrómát és a myokardiális infarktust az általános betegpopuláció evidence base gyógyításának keretein belül kezeljük.

A kísérő rizikófaktorok, mint például hypertónia vagy hyperkoleszterinaemia kezelése lényeges a másodlagos thromboprofilaxis szempontjából, mivel ezeknek a fennállása általában is nagyon fontos az APS betegek szempontjából.

Ezen eltérések kezelésének fontossága olyan klinikai vizsgálatokból ered, amelyek keretében az általános stroke populáció körében végzett másodlagos thromboprofilaxist vizsgálták. Ezek megmutatták a vérnyomás kontroll és az LDL-koleszterin szint statinokkal történő csökkentésének előnyeit. A vérnyomás legalább 9/4 Hgmm-rel és a koleszterinszint 1.0 mM-lal való csökkentése még olyan betegek körében is szignifikánsan előnyösnek mutatkozott, akiknél nem volt magas vérnyomás kimutatható (az átlagos vérnyomásérték 136/79 Hgmm volt a vizsgálat kezdetén) és azoknál a pácienseknél is, akiknél a kezelés előtti LDL-koleszterin szint 3.0 mM alatt volt.

Nagyon fontos megjegyezni, hogy a Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) randomizált kontrollált klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy a placebo csoporttal összehasonlítva az agresszív LDL-koleszterin kezelés kismértékben növeli a szimptomás vérzéses stroke kialakulásának kockázatát. Obszervációs vizsgálatok eredményei azt sugallják, hogy az összkoleszterinszint negatívan befolyásolja a vérzéses stroke kialakulását magas vérnyomásos betegek körében, utalva ezzel az agresszív LDL-koleszterin szintet csökkentő terápiára beállított betegek körében végzett vérnyomáskontroll fontosságára.

3.rész - Kezelési kudarc

Úgy tűnik, hogy az antikoagulálás befejezése után, főként tranziens rizikófaktorok hiányában visszatérő VTE fellépése a nem kielégítő antikoagulálás (INR 2-3 között) következménye, bizonyítva ezzel, hogy a kísérő betegségek miatt kialakuló vérzés kockázata nem magasabb.

A feltevést alátámasztja egy vizsgálat, amelyet a normál populációba tartozó betegek körében végeztek. Azt találták, hogy második VTE-t követő 6 hónapos antikoagulálás (INR 2-2.8) után megnövekedett a VTE visszatérésének kockázata, habár az is igaz, hogy a 4 éves utánkövetés ideje alatt a meghosszabbított idejű kezelés egyben a major vérzéses komplikációk kialakulásának valószínűségét is megnövelte.

Amennyiben a vénás keringéssel kapcsolatos probléma a mérsékelt intenzitású (INR 2-3) orális antikoagulánssal (amilyen a warfarin is) történő kezelés ideje alatt lép fel, először azt értékeljük, hogy vajon az újbóli jelentkezést megelőző időszakban a beteg INR-je a terápiás tartományon belül volt-e.

Ha az INR értéke a terápiás tartományon kívülre esett, megkíséreljük kideríteni annak okát, vagyis helyreállítjuk az eltérést, és a kezelést mérsékelt intenzitású antikoagulálással folytatjuk. Amennyiben a vénás esemény újbóli bekövetkeztének idején az INR értéke a terápiás tartományon belül volt, az egyetlen figyelembevehető opciónak az antikoagulálás intenzívebb mértékét tartjuk (INR 3-35.). Egyetértünk azzal, hogy hiányoznak a VTE kezelésére irányuló terápiás kudarcok valódi megoldására vonatkozó bizonyítékok, ahogyan az APS betegekkel kapcsolatos rendelkezésünkre álló randomizált klinikai vizsgálatok is inkább kizárják azokat a betegeket, akik megelőzőleg visszatérő VTE-n estek át. Amennyiben a mérsékelt intenzitású (terápiás tartományon belüli) antikoagulálás alkalmazásának idején alakul ki artériás thrombotikus esemény, az alternatív kezelési javaslat az alacsony dóziszú aspirinnel történő kiegészítés lesz.

Még egyszer tehát, egyetértünk abban, hogy definitív, randomizált klinikai vizsgálatokkal alátámasztott standard terápia nem áll rendelkezésre az APS betegek körében előforduló artériás thrombózissal kapcsolatos terápiás kudarcokat illetően. A szakirodalomban jelenleg is élénk viták tárgyát képezi, hogy az általános, stroke-on átesett betegpopulációban érdemes-e a warfarint és az aspirint kombinálni - néhányan szószólói e témának, mások tartózkodnának e kombinációtól. Ahogyan azt az előzőkben hangsúlyoztuk, a vérzés kockázata fokozódik az antikoagulálás intenzitásának növelésével, vagy ha az antikoagulálást a vérlemezkék összecsapódását gátló szerrel egészítjük ki, illetve ha a fő vérlemezke-összecsapódás-gátlókat együtt alkalmazzuk. Ennélfogva ezeket a variációkat pontos kockázat-haszon értékelésnek kell alávetni az alkalmazás előtt.

Azokban a szituációkban, mikor a beteg INR-jének terápiás tartományon belül történő stabilizálását nehézkesnek találjuk, kiváltképpen ha amiatt következnek be thrombotikus események, mert az a terápiás tartományon kívülre esik, úgy döntünk, hogy a kezelést LMWH alkalmazásával folytatjuk. Egy metaanalízis keretében hasonlították össze a hosszútávú LMWH kezelés és az orális antikoagulálás hatását és biztonságosságát a VTE visszatérésével kapcsolatban. Számos esetleírás található az említett stratégia APS betegek körében tapasztalható hasznosságát illetően.

A stroke és a VTE kezelésével kapcsolatban mutatták ki, hogy az INR terápiais tartománybeli szintjének kielégítő kontrollja milyen fontos a thrombotikus események visszatérésének és a vérzéses komplikációk megelőzésének szempontjából. Az Antikoagulation Forum közmegegyezésen alapuló bejelentése szerint az alábbiakban azonosított kilenc, az optimális antikoaguláns terápia szempontjából kulcsfontosságú terület tekintetében született szakmai ajánlás: (1) a kezelőszemélyzet minősítése, (2) felügyelet, (3) ellátásmanagement és koordinálás, (4) dokumentáció, (5) betegoktatás, (6) betegkiválasztás- és értékelés, (7) laboratóriumi monitorozás, (8) a warfarin terápia elindítása és beállítása, (9) a terápia vezetése.

Bár általánosnak tűnik, hogy az egyes LA betegek kezelésére igen kevéssé alkalmazzák a thromboplasztin készítményeket, mégis megjegyezték, hogy azok használata a protrombin idő (prothrombin time, PT) megnyújtásával az antikoagulálás mértékének túlértékeléséhez vezet, ha a PT-INR-t használják monitorozásra. A thromboplasztinok APS betegek körében antikoagulálás monitorozásának céljából történő felhasználása előtt le kell ellenőrizni az LA iránti érzékenységet, különösen azon típusoknak, amelyek újralipidált szöveti faktorokból származnak. Farmakogenetikai tesztek, kiváltképp olyanok, melyek a CYP2C19 allél funkciócsökkenésének vagy funkcióvesztésének kimutatására szolgálnak, segítségünkre lehetnek azon betegek azonosításában, akiknél a clopidogrellel történő kezelés során emelkedett a terápiais kudarc bekövetkeztének kockázata.

Az újfajta antikoagulánsok szerepére vonatkozó pontos, formális klinikai vizsgálatok még váratnak magukra az APS esetében visszatérő thrombotikus események prevenciójával kapcsolatban. A fő kérdés, amit meg kell válaszolni, hogy az újfajta antikoagulánsok hatékonyabban előzik-e meg a visszatérő thrombózisok kialakulását, mint a standard antikoaguláns terápia, illetve előnyösebb mellékhatás-profillal rendelkeznek-e?

Az átlagpopulációban eddig elvégzett klinikai vizsgálatok biztató eredményekkel zárultak. A vénás thromboembóliák kezelésében ígéretesnek mutatkozott az idraparinux, amely az aktivált X-es faktor (Xa) gátlószereként funkcionál. Az AF-fel kapcsolatos stroke prevenciójával kapcsolatban is értékelték, és azt találták, hogy a stroke és a szisztémás embolizációk prevenciójában a K-vitamin antagonistákkal egyenértékű szerepe lehet, ám alkalmazása szignifikánsan gyakrabban kapcsolódott vérzéses szövődmények kialakulásával.

Az immunmoduláció (pl: kortikoszteroidok és/vagy immunglobulinok) APS-hez kapcsolódó vénás és artériás thrombózisok kialakulásában betöltött szerepe eddig nem kimutatott, de nem is cél, hogy ezeket a katasztrofális APS-től eltérő indikációkban alkalmazzuk.

4. rész

Elsődleges thromboprofilaxis. Egy randomizált klinikai vizsgálat eredményeként Erkan és társai azt találták, hogy alacsony dóziszú (81 mg) aspirin elsődleges thrombózis profilaxisként hosszútávon történő alkalmazása a placebohoz képest nem eredményez javulást a klinikai kimenetel tekintetében olyan, klinikai tünetekkel nem rendelkező betegeknél, akiknek tartósan pozitív CL-ELISA és/vagy LA assay eredményeik vannak.

Emiatt a mi gyakorlatunkban nem alkalmazunk profilaktikusan aspirint kizárólag a páciens autoantitest státuszára alapozva, habár agresszív kezelést vetünk be az olyan egyidejűleg fennálló kardiovasculáris rizikófaktorokkal szemben, mint a hipertónia, a hyperkoleszterinémia, az elhízás vagy a dohányzás.

Nagy volumenű randomizált klinikai vizsgálatokban már korábban is kimutatták, hogy a statinok szignifikánsan csökkentik mind a VTE, mind a major artériás kardiovasculáris események kialakulásának kockázatát abban az egészségesnek tűnő populációban (férfiaknál 50 éves kor alatt, nőknél 60 éves kor alatt), ahol a randomizáció időpontjában emelkedett a nagy-szenzitívitású CRP értéke (hsCRP, 2.0mg/l vagy magasabb) illetve az LDL-koleszterin szint alacsonyabb, mint 3.4mM.

A statinok kardiovaszkuláris protektív hatása jobban érvényesül azon személyeknél, akiknél az LDL-koleszterin értéke 1.8mM alatt van, illetve akiknél a hsCRP értéke nem magasabb, mint 2mg/l, de a legkifejezettebb protektív hatás azon betegeknek mutatható ki, akik esetében mindkét paraméter értékei alacsonynak mutatkoznak. A statinok ezen protektív hatásának mechanizmusa kívül esik jelen cikk látókörén. Meg kell azonban jegyezni, hogy a mozgásszegény életmód, az alacsony edzettségi szint, a hasi elhízás, az inzulinrezisztancia és a dohányzás mind előrevetítik a hsCRP szint emelkedését.

Ahogy Ridker és munkatársai is megjegyezték az életvezetésre vonatkozó ajánlásukban, a diétás megszorítások, a fizikai aktivitás, a dohányzás abbahagyása kezdeti terápiás lépések lehetnek a farmakológiai beavatkozást megelőzően. A haemorrhagiás stroke aránya nem különbözött a statinnal kezelt illetve a placebo csoportban.

A statinok primer thromboprofilaxisra való alkalmazása olyan esetekben, mikor a kezelés megkezdése előtti LDL-koleszterin értéke alacsonyabb, mint 3.4mM, potenciálisan hasznos lehet olyan szisztémás lupus erythematosus-ban (SLE) szenvedő betegeknek, akiknél az antifoszfolipid antitest tesztek tartósan pozitív eredményt hoznak.

Azt is leírták már, hogy az SLE betegek körében emelkedett a thrombotikus események bekövetkezése kockázata az életkorban megfelelő általános populáció csoportjával összehasonlítva. Az LA pozitívítás a későbbiekben növeli az artériás és vénás thrombózisok kialakulásának kockázatát az SLE betegeknek. Egy SLE betegek körében végzett keresztmetszeti vizsgálat eredményeiből kitűnik, hogy a hsCRP emelkedett értéke szignifikánsan gyakrabban kapcsolódik LS pozitívítással, ugyanakkor az emelkedett hsCRP érték és a thrombózis kialakulása között nem volt kimutatható kapcsolat.

Az antifoszfolipid antitestekre pozitív betegek statinokkal történő kezelésének potenciálisan hasznát is kísérletekkel támasztották alá. In vitro és in vivo rágcsáló APS modellek segítségével kimutatták, hogy a statinok védelmet jelentenek a patológiás antitestek direkt prothrombotikus hatásával szemben. Ennélfogva prospektív randomizált klinikai vizsgálatok végzésére van szükség ahhoz, hogy meg lehessen határozni, vajon a viszonylag normális kezelés előtti LDL-koleszterol szintek statinkezelésének van-e szerepe az SLE betegek elsősleges thromboprofilaxisában, kiváltképp azon betegek esetében, akiknél az LA pozitívítás emelkedett hsCRP szinttel párosul.

Mivel igen nehézkes megfelelő számú beteg toborzása az elsődleges thromboprofilaxis mérésének értékelésére, ezt olyan nagyléptékű vizsgálat részévé kell tenni, amely a statinok elsődleges thromboprofilaxisában betöltött szerepét vizsgálja különböző krónikus gyulladós kórképek esetében, mint például a rheumatoid arthritis.

Fontos megjegyezni, hogy a statinok terhesség folyamán történő alkalmazása jelenleg is folyó vizsgálatok tárgyát képezi, olyan, más vizsgálatok által eredményezett felvetések közepette, melyek szerint kapcsolat lehetséges a születési deformitásokkal. Éppen ezért a statinok gyermeket tervező nőkben történő alkalmazása a kockázat fennállása miatt kerülendő. Jelenleg óvatosan közelítünk az SLE betegek körében statinokkal történő elsődleges thromboprofilaxis kérdéséhez olyan pácienseknél, akiknél az LDL-koleszterin szint közel normális (<3.4mM).

A statin alkalmazásához vezető küszöbértéket alacsonyabbra tesszük, ha (1) az SLE nehezen kontrollálható hsCRP szint emelkedéssel jár együtt infekció jelenléte nélkül is, (2) magasabb életkor esetén, (3) tartósan tripla pozitivitás mutatkozik az LA, CL és _2GPI-ELISA tekintetében, (4) abdominális elhízás vagy inzulin rezisztancia áll fenn, (5) az életmód változtatással elérni kívánt testsúlycsökkentés eredménytelen, (6) a dohányzás folytatódik.

A haemorrhagiás stroke kockázatának megnövekedése miatt nehezen kontrollálható magas vérnyomással rendelkező betegek esetében kerüljük az agresszív LDL-koleszterin szint-csökkentést. Az SLE kezelésében használatos egyik szer a hydroxychloroquine. Számos obszervációs vizsgálat alátámasztotta, hogy a szer SLE betegeknél csökkenti a thrombosis kialakulásának kockázatát.

Ezeket a megfigyeléseket in vivo, APS thrombózis rágcsáló modellekkel támasztották alá, illetve in vitro vizsgálatok igazolták, hogy a hydroxychloroquine blokkolja a vérlemezkék antitest-mediált patológiás hatásait. Ennélfogva csökkentjük az SLE hydroxychloroquine kezeléséhez szüksége határértéket olyan betegeknél, akiknél tartósan antifoszfolipid antitest pozitivitás áll fenn. Egy randomizált klinikai vizsgálat eredményeként Erkan és társai azt találták, hogy alacsony dózisu (81 mg) aspirin elsődleges thrombózis profilaxisként hosszútávon történő alkalmazása a placebohoz képest nem eredményez javulást a klinikai kimenetel tekintetében olyan, klinikai tünetekkel nem rendelkező betegeknél, akiknek tartósan pozitív CL-ELISA és/vagy LA assay eredményeik vannak.

Emiatt a mi gyakorlatunkban nem alkalmazunk profilaktikusan aspirint kizárólag a páciens autoantitest státuszára alapozva, habár agresszív kezelést vetünk be az olyan egyidejűleg fennálló kardiovasculáris rizikófaktorokkal szemben, mint a hipertonia, a hyperkoleszterinémia, az elhízás vagy a dohányzás.

Nagy volumenű randomizált klinikai vizsgálatokban már korábban is kimutatták, hogy a statinok szignifikánsan csökkentik mind a VTE, mind a major artériás kardiovasculáris események kialakulásának kockázatát abban az egészségesnek tűnő populációban (férfiaknál 50 éves kor alatt, nőknél 60 éves kor alatt), ahol a randomizáció időpontjában emelkedett a nagy-szenzitivitású CRP értéke (hsCRP, 2.0mg/l vagy magasabb) illetve az LDL-koleszterin szint alacsonyabb, mint 3.4mM.

A statinok kardiovaszkuláris protektív hatása jobban érvényesül azon személyeknél, akiknél az LDL-koleszterin értéke 1.8mM alatt van, illetve akiknél a hsCRP értéke nem magasabb, mint 2mg/l, de a legkifejezettebb protektív hatás azon betegeknek mutatható ki, akik esetében mindkét paraméter értékei alacsonynak mutatkoznak. A statinok ezen protektív hatásának mechanizmusa kívül esik jelen cikk látókörén. Meg kell azonban jegyezni, hogy a mozgásszegény életmód, az alacsony edzettségi szint, a hasi elhízás, az inzulinrezisztancia és a dohányzás mind előrevetítik a hsCRP szint emelkedését.

Ahogyan Ridker és munkatársai is megjegyezték az életvezetésre vonatkozó ajánlásukban, a diétás megszorítások, a fizikai aktivitás, a dohányzás abbahagyása kezdeti terápiás lépések lehetnek a farmakológiai beavatkozást megelőzően. A haemorrhagiás stroke aránya nem különbözött a statinnal kezelt illetve a placebo csoportban.

A statinok primer thromboprofilaxisra való alkalmazása olyan esetekben, mikor a kezelés megkezdése előtti LDL-koleszterin értéke alacsonyabb, mint 3.4mM, potenciálisan hasznos lehet olyan szisztémás lupus erythematosus-ban (SLE) szenvedő betegeknek, akiknél az antifoszfolipid antitest tesztek tartósan pozitív eredményt hoznak.

Azt is leírták már, hogy az SLE betegek körében emelkedett a thrombotikus események bekövetkeztének kockázata az életkorban megfelelő általános populáció csoportjával összehasonlítva. Az LA pozitívítás a későbbiekben növeli az artériás és vénás thrombózisok kialakulásának kockázatát az SLE betegeknek. Egy SLE betegek körében végzett keresztmetszeti vizsgálat eredményeiből kitűnik, hogy a hsCRP emelkedett értéke szignifikánsan gyakrabban kapcsolódik LS pozitívítással, ugyanakkor az emelkedett hsCRP érték és a thrombózis kialakulása között nem volt kimutatható kapcsolat.

Az antifoszfolipid antitestekre pozitív betegek statinokkal történő kezelésének potenciálisan hasznát is kísérletekkel támasztották alá. In vitro és in vivo rágcsló APS modellek segítségével kimutatták, hogy a statinok védelmet jelentenek a patológiás antitestek direkt prothrombotikus hatásával szemben. Ennélfogva prospektív randomizált klinikai vizsgálatok végzésére van szükség ahhoz, hogy meg lehessen határozni, vajon a viszonylag normális kezelés előtti LDL-koleszterol szintek statinkezelésének van-e szerepe az SLE betegek elsődleges thromboprofilaxisában, kiváltképp azon betegek esetében, akiknél az LA pozitívítás emelkedett hsCRP szinttel párosul.

Mivel igen nehézkes megfelelő számú beteg toborzása az elsődleges thromboprofilaxis mérésének értékelésére, ezt olyan nagyléptékű vizsgálat részévé kell tenni, amely a statinok elsődleges thromboprofilaxisában betöltött szerepét vizsgálja különböző krónikus gyulladásos kórképek esetében, mint például a rheumatoid arthritis.

Fontos megjegyezni, hogy a statinok terhesség folyamán történő alkalmazása jelenleg is folyó vizsgálatok tárgyát képezi, olyan, más vizsgálatok által eredményezett felvetések közepette, melyek szerint kapcsolat lehetséges a születési deformitásokkal. Éppen ezért a statinok gyermektervező nőkben történő alkalmazása a kockázat fennállása miatt kerülendő. Jelenleg óvatosan közelítünk az SLE betegek körében statinokkal történő elsődleges thromboprofilaxis kérdéséhez olyan pácienseknél, akiknél az LDL-koleszterin szint közel normális (<3.4mM).

A statin alkalmazásához vezető küszöbértéket alacsonyabbra tesszük, ha (1) az SLE nehezen kontrollálható hsCRP szint emelkedéssel jár együtt infekció jelenléte nélkül is, (2) magasabb életkor esetén, (3) tartósan tripla pozitivitás mutatkozik az LA, CL és α 2GPI-ELISA tekintetében, (4) abdominális elhízás vagy inzulin rezisztancia áll fenn, (5) az életmód változtatással elérni kívánt testsúlycsökkentés eredménytelen, (6) a dohányzás folytatódik.

A haemorrhagiás stroke kockázatának megnövekedése miatt nehezen kontrollálható magas vérnyomással rendelkező betegek esetében kerüljük az agresszív LDL-koleszterin szint-csökkentést. Az SLE kezelésében használatos egyik szer a hydroxychloroquine. Számos obszervációs vizsgálat alátámasztotta, hogy a szer SLE betegeknél csökkenti a thrombosis kialakulásának kockázatát.

Ezeket a megfigyeléseket in vivo, APS thrombózis rágcsáló modellekkel támasztották alá, illetve in vitro vizsgálatok igazolták, hogy a hydroxychloroquine blokkolja a vérlemezkék antitest-mediált patológiás hatásait. Ennélfogva csökkentjük az SLE hydroxychloroquine kezeléséhez szüksége határértéket olyan betegeknél, akiknél tartósan antifoszfolipid antitest pozitivitás áll fenn.

5.rész - A szülészeti APS kezelése thrombosisra utaló kórelőzmény hiányában.

Empson és társai metaanalízisükben kiterjedten vizsgálták azokat a kutatásokat, amelyek a visszatérő vetélések és magzati elhalások prevencióját érintik olyan nőbetegek körében, akiknél a CL-ELISA és többféle LA assay segítségével tartós antitest pozitivitás igazolható.

A frakcionálatlan heparin (unfractionated heparin – UFH) és aspirin kombinációja előnyösebb, mint az aspirin egyedüli alkalmazása, a terhesség elvesztését 54%-kal csökkenti. Ez az adat két kisméretű vizsgálat eredményeiből származik, amelyek közül az egyiknél problémák voltak a betegek csoportokba történő beosztásának elfogulatlan biztosításával kapcsolatban.

Nem született arra utaló eredmény, hogy a magas dózisú UFH előnyösebb lenne az alacsony dózishoz képest. Az aspirin egyedüli alkalmazása a placebohoz vagy a standard kezeléshez képest nem csökkentette a vetélés kockázatát. Emellett az sem látszik, hogy a prednisone-nak vagy az intravénás immunglobulinnak szerepe lenne a visszatérő vetélések megelőzésében APS betegeknél.

A legfontosabb kérdés, amely eddig nem szolgált randomizált klinikai vizsgálatoknak célpontjával, hogy az UFH egyedüli alkalmazása szülészeti APS esetén előnyösebb vagy ugyanolyan hatású-e, mint az aspirin és UFH kombinációja. Addig is a szülészeti APS kezelésére együtt használjuk az alacsony dózisú aspirint és az UFH-t.

További vizsgálatok által igazolandó fontos kérdés még, hogy van-e potenciális különbség az UFH illetve az LMWH kezelés között szülészeti APS esetében. Nem találtak különbséget az LMWH és aspirin kombináció illetve az aspirin egyedüli alkalmazása között egy olyan kutatásban, melyben az APS-hez kapcsolódó visszatérő terhességmegszakadásokat vizsgálták. Ez a megfigyelés egybevág Laskin és munkatársai kutatási eredményeivel.

Ők a saját, későbbi vizsgálatukban olyan nők heterogén populációját vizsgálták, akik mindannyian kettő vagy több egymást követő, felderítetlen okból (a 32. gestációs hét előtt) bekövetkező vetélésen estek át, illetve ezeknél a nőknél vagy tartósan (8 hétnél tovább) fennálló antifoszfolipid antitest pozitivitást (CL-ELISA IgG és/vagy IgM vagy LA) találtak, vagy hereditér thrombohiliások voltak, vagy antinucleáris antitest pozitívítás volt igazolható.

Ugyanakkor egy prospektív, kontrollált, munticentrikus pilot vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy APS betegeknek az LMWH (napi 40 mg enoxaparin szubkután) illetve alacsony dózisú (81 mg) aspirin kombinációja ekvivalens az UFH (naponta kétszer 5000 U szubkután) és aspirin (81 mg) kombinációjával a visszatérő vetélések megelőzésére. Ezt alátámasztja egy másik, kis lélegzetvételi, egy-centrumos vizsgálat, amely a dalteparin és aspirin kombinációt hasonlította össze az UFH és aspirin kombinációjával.

A heparin-indukált thrombocytopenia (heparin-induced thrombocytopenia – HIT) kockázatának értékelése nagyon fontos a szülészeti APS esetében akár alacsony dózisú UFH és aspirin kombinációját, akár LMWH és aspirin kombinációját alkalmazzuk. Az átlagpopulációban ortopédiai műtétek után figyelték meg, hogy VTE profilaxis céljából a HIT megnövekedett kockázata tapasztalható UFH alkalmazásakor, összehasonlítva az LMWH kezeléssel. Ezt a megfigyelést egy későbbi metaanalízisbe foglalt tanulmány sorozat elemei is alátámasztják. A metaanalízist olyan betegek körében végzett kutatásokból állították össze, akiknél ortopédiai műtét után VTE profilaxis alkalmazására került sor.

Egy másik, későbbi metaanalízis keretében összehasonlították a heparin-asszociált thrombocytopenia (azaz a HIT vonatkozásában ezek a vizsgálatok nem alkalmaztak pontosabb diagnosztikai kritériumokat) kialakulásának rizikóját UFH és LMWH terápiás dózisait kapó betegeknek és kimutatták, hogy nem igazolható VTE-vel kapcsolatos különbség a két csoport között.

Nem elégségesek a bizonyítékok ahhoz, hogy kimondhassuk, a HIT kialakulásának aránya különbözik a két csoport tagjai között. Számos lehetőség merült fel az előző metaanalízisekhez viszonyított eltérések magyarázatára, amelyek a HIT-tel kapcsolatban speciálisan vizsgált betegekre vonatkoztak, úgymint eltérő betegpopulációk (ortopédiai műtét vs más orvosi indikációk), illetve a vizsgált populációk körében alkalmazott kezelés eltérő intenzitása és időtartama.

Abban az általános betegpopulációban, akiknél VTE felismerése után nem jön szóba az orális antikoagulálás, az UFH terápiás dózisban történő alkalmazása az osteopenia fokozott kockázatával jár, összehasonlítva az LMWH kezeléssel.

Olyan terhesekben, akiknél VTE következett be, az UFH kezeléshez viszonyítva mind az LMWH, mind a beállított dózisú UFH kezelés megnövelte az osteopenia kialakulásának kockázatát. Ezeket a vizsgálati eredményeket a heparin indukálta osteopeniát modellező állatkísérletek is alátámasztják. Ugyanakkor egy Backos és társai által végzett, szülészeti APS esetében profilaktikus, alacsony dózisú UFH-t és LMWH-t az osteopenia kockázatának szempontjából összehasonlító kísérlet eredményei nem mutattak különbséget a két kezelési mód között.

Egy másik, a terhesség során thromboprofilaxis céljából alkalmazott UFH és LMWH csontsűrűsége kifejtett hatását vizsgáló kutatás szerint a csontsűrűség mértéke megegyező volt a két kezelési mód esetén. Minden beteg kalciumpótlásban is részesült (napi 500 mg dózisban). A bizonyítéktípusok széles skálájának alapján úgy gondoljuk, hogy akár az alacsony dózisú UFH (naponta kétszer történő) plusz aspirin kombináció, akár az alacsony dózisú LMWH (naponta egyszer történő) plusz aspirin kombináció alkalmazása elfogadható szülészeti APS esetén a visszatérő vetélések megelőzésére mindaddig, amíg multicentrikus randomizált klinikai vizsgálatok keretében össze nem hasonlítják a két kezelési módot.

Az aspirinkezelést már a fogamzás előtt, a heparin alkalmazását a terhesség terhességi tesztel történő megállapításakor meg kezdjük. A heparin-indukálta thrombocytopenia monitorozását és vizsgálatát az érvényes, publikált ajánlásoknak megfelelően végezzük. Kezdetben a heparinterápia megkezdése után két egymást követő héten végzünk vérlemezke számlálást, ezt követően minden hónapban egyszer. Legalább a terhesség 34. hetéig kezeljük a terheseket. A 26. gesztációs héttől kezdődően rutinszerű ultrahang vizsgálatokat végzünk az intrauterin retardáció megítélésének céljából.

Egyetértünk abban, hogy hiányoznak azok a pontos bizonyítékok, amelyek alapján meg lehetne határozni az előző thrombózis hiánya mellett terhességi APS-en átesett betegeknél a postpartum periódusban szükséges thromboprofilaxis terápia optimális időtartamát. Clark és munkatársai egy korábbi, kis lélegzetvételi, nem randomizált, prospektív megfigyeléses vizsgálat alapján közzétették, hogy olyan, többszörös (2 vagy 3) vetéléseken átesett betegeknél, akiknél megelőzőleg thrombózis nem szerepel az anamnézisében illetve az elvégzett CL-ELISA vagy LA tesztek ismételt pozitív eredményt hoznak, a postpartum periódusban nem magasabb a thrombotikus esemény bekövetkezésének kockázata összehasonlítva azon betegekkal, akikre hasonló klinikai kép jellemző, de negatív autoantitest eredménnyel.

Randomizált klinikai vizsgálatok szükségesek a kezelési standardok megállapításához. Pillanatnyilag kockázat alapú megközelítést alkalmazunk annak megállapítására, hogy mely betegek részesüljenek postpartum VTE profilaxisban. Olyan faktorokat mérlegelünk, mint az antifoszfolipid antitest pozitivitás többszörös assay-ekkel igazolt jelenléte vagy hiánya, tekintetbe véve korábbi retrospektív vizsgálatok eredményeit, amelyek szerint a hármas pozitivitás (LA, α 2GPI-ELISA és CL-ELISA) fokozottabb kockázatot jelent a VTE kialakulásának szempontjából.

A postpartum VTE kockázatának mérlegelésének szempontjából jelentőségük lehet még az alábbi variációknak: császármetszés vs vaginális szülés, sürgősségi császármetszés vs tervezett császármetszés, 35 év feletti életkor, hereditér thrombophilával kapcsolatos családi anamnézis, immobilitás, komoly pre-eclampsia, ikerterhesség.

Gyermekeket tervező, megelőző tranziens rizikófaktorral nem szövődő thrombózison átesett, hosszú ideje warfarinnal kezelt APS nőbetegek terápiai vezetése

Az ezen kérdéskörrel kapcsolatos randomizált klinikai vizsgálatok hiánya miatt a terhesség idején bekövetkező thrombosis kezelése megegyezésen alapuló terápiai tervek alapján

történik. Megalapozott bizonyítékok vannak arra vonatkozóan, hogy a warfarinnak a terhesség hatodik és tizenkettedik hete között alkalmazva teratogén hatása van (ha az utolsó menstruációs periódus első napjától számolunk), emiatt a betegek számára LMWH-t választunk akár a tervezett fogamzás előtt, akár a terhesség bebizonyosodása után.

Egyetértünk abban, hogy az UFH használható az LMWH helyettesítésére, habár a konvencionális, profilaktikus alacsony dózissal erősebb intenzitásnál az osteopenia kockázata magasabb, mint az UFH esetében. Azon betegek előtt, akiknél a fogamzás után heparin alkalmazása mellett döntünk, hangsúlyozzuk hogy a hatodik gesztációs hét előtt a heparinra való váltás a megfelelő terhességvezetés biztosításának érdekében történik.

A témába vágó optimális LMWH vagy UFH dózist már korábban meghatározták, és a jelenlegi, szakértők által elfogadott előírások is több formában tartják elfogadhatónak az alábbiakat, a minősített elasztikus kompressziós harisnyákkal együtt: (1) testsúlyhoz igazított teljes dózissal LMWH (periódikus monitorozással vagy anélkül; pl. havonta-minden harmadik hónapban) vagy UFH (monitorozással) annak fenntartására, hogy vagy az anti-Xa szint vagy az aktivált parciális thromboplastin idő egyedileg meghatározott terápiás tartományban legyen, (2) a testsúly alapján meghatározott LMWH dózis 75%-a, (3) LMWH közepes dózisa (pl. 12 óránként 5000 U dalteparin szubkután, vagy 12 óránként 40 mg enoxaparin szubkután).

Egyre inkább előnyben részesítjük a testsúlyhoz adaptált, teljes dózissal LMWH alkalmazását. Egyre többször állítjuk le a heparin kezelést legalább az elektív terhességindukció előtt 24 órával, hogy aztán újrakezdjük, amint lehetséges. A későbbiekben orális antikoagulálás következik, miután a beteg átesett az áthidaló terápián illetve viseli a kiegészítő elasztikus kompressziós harisnyát; ezek teszik lehetővé a postpartum periódusban a korai mobilizáció mind bátrabb felvállalását.

Olyan APS betegek kezelése, akik egy előző terhességük során egyszer thrombosison estek át, jelenleg nem részesülnek warfarin kezelésben, és újra gyermeket szeretnének vállalni

Ebben a vonatkozásban a megközelítés szintén elfogadott irányelveken nyugszik. Számos, ajánlások formájában elfogadott lehetőség van a terhesség alatti profilaktikus vagy közepes dózissal LMWH vagy UFH kezeléssel kapcsolatban, a terápia laboratóriumi monitorozásával vagy anélkül az antikoaguláció előzetesen meghatározott mértékének biztosítása céljából.

Hajlunk arra, hogy előnyben részesítsük az LMWH közepes dózissal történő kezelést és a kompressziós harisnya viseletét. A szülés elektív megindítása előtt 24 órával abbahagyjuk a terápiát. Ezt a beteg szempontjainak figyelembevételével a nagy kockázatú 6 hetes postpartum periódusban vagy az orális antikoagulálás (INR 2-3) bevezetéséig áthidaló heparin kezelés, vagy folytatólagos szubkután LMWH terápia és kompressziós harisnya viselete követi.

Katasztrófális APS

A katasztrófális APS az antifoszfolipid szindróma ritka formája, amely több szerv mikrothrombotizációjával jellemezhető. Számos faktor kiválthatja, mint az infekció, trauma,

műtéti beavatkozás, illetve az orális antikoagulálás befejezése. A katasztrófális APS ritkasága miatt randomizált klinikai vizsgálatok eredményei nem hozzáférhetőek terápiás irányelvek számára.

A vizsgálok számos, előnyökkel járó beavatkozást leírtak, amelyeket mi is használunk ezeknek a betegeknek a kezelése során. Úgy tűnik, hogy az antikoaguláció azonnali elindítása (egyidejűleg fennálló vérzés hiányában) illetve az esetleg fennálló lappangó fertőzés azonosítása és kezelése a terápia sarkalatos pontja. Infekció hiányában a glükokortikoidoknak is szerepük van. Az intravénás immunglobulinok és/vagy plazmacserélők alkalmazása is javasolt, és ezek is olyan módszerek, amelyeket alkalmazunk. Lupusgyanú esetén a cyclophosphamide a megfelelő választás. Az ismétlődés ritka, bár mi szeretjük a betegeket tartósan antikoagulálni.

Forrás

Bill Giannakopoulos, Steven A. Krilis Blood 2009 114:2020-2030