

AKTUÁLIS

Tartós alvadásgátlás tromboembólia után: Miért? Meddig? Mivel?

Írta: DR. SAS GÉZA

"Ha ismerjük a kezdeti állapotot, a jövő egyértelműen meghatározható - mondatban nem a következtetés hamis, hanem a premissza nem állhat fenn." □ (W. Heisenberg)

A múlt század talán leghíresebb, az idézetben szereplő filozófiai gondolata az elméleti fizikából származik, azonban általános érvényessége miatt témánk szempontjából is releváns. Az alsóvégtag mélyvénáiban bekövetkezett trombózis késői következményeinek, és a tartós alvadásgátló kezelés (TAK) kapcsolatára korlátozom jelen tanulmány mondanivalóját, amely önmagában is számos vitatott, ám igen fontos problémát vet fel. A kérdés rendkívüli népegészségügyi és társadalmi szintű gazdasági fontossága miatt az újabb fejlemények (pl.: az új direkt hatású orális antikoagulánsok megjelenése, a point-of-care diagnosztika széleskörű elterjedése stb.) szükségesnek látszik a jelenleg legvalószínűbbnek látszó tézisek összefoglalása, mely több évtized kutatói, klinikai és oktatási tapasztalatán kívül a releváns szakirodalom folyamatos nyomon-követésén és elemzésén alapszik. Az előzmények historikus részleteit mellőzve kimondhatjuk, hogy már évtizedek óta bizonyított tény, hogy az alsóvégtag mélyvénáinak (v. iliaca, v. femoralis, v. poplitea) trombózisa esetén az iniciális kezelést mindenképpen alvadásgátló kezelésnek kell követnie, a thrombus propagációjának, recidívájának és az embolizáció megelőzésének céljából. Ám ez az egyetlen mondat, amelyben teljes az egyetértés, mert aztán a részleteket illetően eláraszt mindent a heisenbergi bizonytalanság. Az alapvető gondot itt is egy klasszikus ismeretelméleti probléma képezi. Megismerhető-e az, hogy tulajdonképpen milyen gyakorisággal lép fel trombózis az említett mélyvénákban, és ha bekövetkezik is, melyeket vegyük "komolyan" a klinikai gyakorlat szempontjából. *Bihari és mtsai* (1,2) végeztek részletes elemzést az alsóvégtagi varicositás hazai gyakoriságának a megítélésére. Kiderült, hogy a felnőtt korú lakosság több mint felében (57,1%) áll fenn visszeresség, ami önmagában is megdöbbentő adat, ha figyelembe vesszük a varicositás következményeit és azt, hogy ez a szám növekvő tendenciát mutat. Témánk szempontjából kiemelendő, hogy az anamnesztikus adatok elemzése alapján a visszeres betegeknek csak az 5,1%-ában szerepelt előzőleg lezajlott trombózis, ezért a szerzők a varicositás messze túlnyomó többségét primernek tartották. Az epidemiológiai vizsgálat során a háziorvoshoz visszeresség miatt forduló betegeket eleve kizárták a felmérésből, így a súlyosabb, krónikus vénás insufficienciával (CVI) járó esetek nem kerültek be a vizsgálatba. Bár kétségtelen, hogy a varicositás egyes formáinak a kialakulásához nincs köze a postthrombotikus szindrómának (PS), azt gondolom, hogy a valóságban, különösen a súlyosabb esetekben, jóval nagyobb a szekunder varicositás aránya a visszeres betegek között, aminek a gyakorlat számára fontos következményei vannak. Ez a vélelem azonban nem tekinthető sem újnak, sem extravagánsnak; *Várkonyi és mtsa* 1978-ban megjelent közleményéből származik az idézett mondat: *"Az ulcus cruris az esetek többségében a postthrombotikus syndroma végstádiuma."* (3) Ezért gondoltam fontosnak jelen tanulmány megírását és közzétételét. Már a régi klinikai monográfiák is leírták, hogy az alsóvégtagi mélyvéna trombózisok kb. fele tünetmentesen zajlik le (4). Gyakran fordul elő, hogy a korábban, évekkal

azelőtt bekövetkezett alsóvégtagi mélyvéna trombózis első klinikailag is észlelhető jeleit a lassan kialakuló PS jellegzetes tünetei képezik. Továbbképző előadásaimon gyakran hangoztattam, hogy a mélyvéna trombózis egyik leggyakoribb oka az, hogy a betegnek előzőleg már volt egy, csak nem tudott róla, és most csak recidivált, és már panaszokat is okoz. A primernek tartott pulmonális hypertóniák zöméről is csak később derült ki, hogy a tünetmentesen lezajlott tüdőembólia recidívák vezettek el évek alatt a kisvérköri vérnyomás fokozódásához (5). Egy - San Diegoban lefolytatott - a perifériás vénás betegek végzett tanulmány végkövetkeztetése is az volt, hogy a CVI oka gyakran a korábban fel nem ismert trombózis (6). A gyakoriságot konkrét számokban adta meg egy brit tanulmány (7). Az általuk vizsgált 100 krónikus lábszár-fekélyes betegből 53 betegnél tudtak műszeres vizsgálatokkal (duplex scan stb.) előzőleg lezajlott trombózist kimutatni, és közülük 36-nál genetikai trombózis-hajlamot (Leiden-mutációt) is igazoltak. Ezek közül a betegek közül is csak néhányan számoltak be az anamnézisükben előző trombózisos epizódról. Hét klinikai tanulmány eredményeit összegező meta-analízis szerint is, a tünetmentesen lezajló mélyvéna trombózisok igen jelentős mértékben járulnak hozzá a PS kialakulásához (8). A legújabb, a csaknem valamennyi releváns vizsgálatot összegző tanulmány egyértelműen szögezi le, hogy a PS kialakulásának leggyakoribb oka az azonos oldali végtagon kialakuló trombózis-recidíva (9).

Az eddig elmondottakból következik, hogy a CVI és különösen annak súlyos formáinak jelentős része megelőzhető lenne a thromboembóliák hatásos profilaxisával és kezelésével. A műtéti thromboprofilaxis általánossá válása óriási lépést jelentett e téren, és az akut thromboembóliák terápiájának fejlődése (trombolysis, thrombectomia, új antithrombotikumok bevezetése stb.) szintén hozzájárulnak ahhoz, hogy csökkentsék a trombózis korai és késői következményeit. Ezek olyan evidenciák, melyeket nem is érdemes tovább taglalni. Ezzel szemben maradtak fenn olyan kérdések, melyekre csak bizonyos valószínűséggel adhatunk választ a heisenbergi bizonytalanságok miatt. Ilyen például az, hogy akut thromboembóliás epizód lezajlása után meddig alkal - mazzuk a TAK-t. Világviszonylatban is az elsők közt voltunk, akik azt ajánlottuk, hogy az akkor érvényes szakmai ajánlásokkal szemben ne csak 3 hónapig, hanem azon túl is, évekig vagy akár az egész életen át folytassuk a TAK-t a proximális mélyvéna trombózisok esetén (10). Igaz, ez az ajánlás csak a saját klinikai megfigyeléseinken alapult, melyeket „anekdotikus” jellegűknél fogva nem tartottak alkalmasnak sem itthon, sem külföldön a „dogma” (a 3 hónapig tartó antikoagulálás) megváltoztatására. Később aztán a nagy külföldi multicentrikus tanulmányok bizonyították, hogy az idiopathiás, vagy másképpen nevezve unprovoked trombózisok esetében valóban 3 hónapon túl is folytatni kell a TAK-t, mert ezáltal a következő években drámaian csökkenthetjük a thromboembóliák recidíváját. A kiújulás évi gyakorisága 1,3% volt az antikoaguláltakban, míg a placebo szedők közt 27,4% (11). Végül csaknem három évtized elteltével kanonizálták az ajánlásunkat, amikor az amerikai hivatalos ajánlásba is bekerült a life-long ill. indefinite időtartam a TAK folytatására (12). Csakhogy ezáltal újabb dilemmák merültek fel. Az átmeneti kiváltó okok (pl.: sebészeti műtét, trauma, néhány napig tartó immobilizáció stb.) kapcsán létrejött trombózisok esetében (provoked cases) elegendőnek ítélték a 3 hónapig tartó alvadásgátlást, mert ezek után legfeljebb az esetek kb. 1%-ában lép fel a következő években recidíva a kumarin-kezelés abbahagyása után, ami miatt nem érdemes vállalni az antikoaguláció kétségtelen vérzési szövődményeinek a kockázatát (ami szintén kb. 1-2%-os gyakoriságú).

A gyakorlatban azonban az átmeneti tényező által kiváltott (provoked) és az

idiopathiás (□unprovoked□) thromboembóliák megkülönböztetése sokszor súlyos nehézségbe ütközik. Például az orális antikonceptívumok által kiváltott trombozist egyesek az egyik, míg mások a másik csoportba sorolják. Ugyanígy problémás a terhesség illetve szülés kapcsán fellépő trombozisos besorolása is, mert az esetek többségében valóban egyszeri, és többet nem ismétlődő epizódról van szó, ami miatt oktalanság lenne életfogytiglani alvadásgátlást elrendelni. Másrészt olykor egy fiatalabban appendectomia kapcsán fellépő trombozisos lehet az első jelzés, hogy súlyos genetikai defektus okozhatja a váratlan eseményért, mint ahogy a fogamzásgátlók szedése, a terhesség vagy szülés kapcsán is állhat ilyen veleszületett defektus (□thrombophilia□) a háttérben. Ebből arra következtethetnénk, hogy akkor érdemes lenne a thromboembóliák esetében a genetikai hátteret tisztázni. Csakhogy a thrombophilia fogalma mára meghatározhatatlanul bonyolulttá és kezelhetetlenné vált. Kezdetben azt hittük, hogy van néhány véralvadási inhibitor (antithrombin, protein C és protein S), melynek örökletes képzési zavara okozhat fokozott trombozisos hajlamot. Aztán még több tucat prokoaguláns és inhibitor fehérjéről derült ki, hogy képzési zavaruk trombozisos készségeket teremt. Csak, mint érdekességet említem, hogy például a veleszületett vérszegénységnek, a B típusú haemophiliának is van egy olyan változata, amely extrém trombozisos hajlammal jár! Ebben az esetben a mutáns IX faktor működése nemhogy csökkent, hanem túlságosan is fokozott (F IX Pádua). Másik példa lehet az általunk leírt kóros antithrombin-képzési zavar (antithrombin III Budapest), amely annak idején világviszonylatban is prioritás volt (13); mára több mint 200 egyéb antithrombin-defektust írtak le. Az európai populációban (így nálunk is) kb. 10% gyakorisággal fordul elő az ún. Leiden-mutáció, mely a véralvadás V faktorával kapcsolatos. Ennek homozigóta formája (ami persze ritka) valóban súlyos trombozisos hajlammal jár, de a heterozigóták akár 100 éves kort is megélhetnek thromboembóliás epizód nélkül. Így önmagában a Leiden-pozitivitás nem jelenti a TAK indikációját. Ráadásul egyes képzési "rendellenességek" valójában csupán genetikai variánsok, amelyek csak bizonyos táplálkozási anomáliák esetén képeznek trombozisos veszélyt. Ilyen enzim-polymorfizmus okozhat homo - cysteinaemiát, ha az érintett egyén ételében kevés a folsav. Ilyenkor még azt sem lehet eldönteni, hogy a thrombophilia veleszületett vagy szerzett. Befolyásoló tényező az AB0 vércsoportozás is. Többszörösen bizonyított tény, hogy a nem nullás vércsoportúakban az emelkedett von Willebrand és VIII faktor szint miatt gyakoribbak a thromboembóliák, mint a nullás vércsoportúakban. A nem súlyos, de gyakori genetikai defektusok (amelyek inkább normál variánsok) véletlen koincidienciája olyan helyzetet teremthet, amikor már egy átmeneti trombozisos-rizikó fokozódás (infekció, immobilizáció, műtét, terhesség stb.) esetén bekövetkezhet a haemostatikus egyensúly-rendszer olyan mérvű eltolódása, amely kiváltja az intravasalis alvadék képződését (14). Másszóval, el kell ismerjünk, hogy a "kezdeti állapot" a thrombophilia rizikó nagysága a gyakorlatban □egyértelműen NEM meghatározható□ az idiopathiás thromboembóliák többségében, ezért a "jövő", a TAK szükségességének időtartama sem definiálható egyértelműen.

Az a tény azonban, hogy TAK-el az idiopathiás thromboembóliák esetében a recidíva □ és ezáltal a PS kialakulásának az esélye is nagymértékben csökkenthető, arra utal, hogy más utat kell válasszunk annak eldöntésére, hogy 3 hónapon túl is fenntartsuk-e az antikoagulációt. Egyrészt igaz az, hogy az esetek kb. egyharmadában megelőzi a TAK a recidívát, de a fennmaradó kétharmad, vagyis a többség, főlegesen szedi az alvadásgátlót, teszi ki magát a vérszegénységnek és az egyéb kellemetlenségeknek. Ezért törekednek olyan jellemzők feltárására,

melyekkel kiválaszthatók azok a betegek, akiknél nagy a valószínűsége a recidívának, és ezért fenn kell tartani az alvadásgátlást. Ilyen valószínűsítő jellemző pl. a PS kezdeti tüneteinek a megjelenése is. A sok bizonytalansági tényező miatt ma az látszik a legjárhatóbb útnak, hogy az akut epizód (proximális mélyvéna trombózis, tüdőembólia) 3 hónapos antikoaguláns kezelés után meghatározzuk a D-dimer szintet, majd egyhónapos szüneteltetés után újra elvégezzük a meghatározást (15). Ha emelkedett értéket kapunk, és kizárható egyéb D-dimer emelkedést provokáló tényező, akkor érdemes a TAK-t újra bevezetni és fenntartani. Ez a taktika persze nem vonatkozik azokra, akiknél eleve szükséges a TAK fenntartása (ismételt thromboembólia, tumoros háttér, antifoszfolipid syndroma stb.). Trombózis-recidívára hajlamosít, ha műszeres vizsgálattal kimutatható a residuális trombus (16), ilyenkor is érdemes fenntartani az alvadásgátlást. Mindebből az a következtetés vonható le a gyakorlat számára, hogy a CVI-ás betegeknél, akik még nincsenek valamilyen kumarin-készítményre beállítva, ha akár anamnesztikusan vagy műszeres vizsgálatokkal előző thromboembólia valószínűsíthető, és a D-dimer szint is emelkedett, állítsuk be a TAK-t, ha annak nincs kontraindikációja. Döntésünket alátámaszthatja az esetleges genetikai predispozíció kimutatása is. Ezt akkor érdemes megkísérelni, ha a beteg családi anamnézisében feltűnő gyakorisággal említik a lezajlott thromboembóliákat. A TAK nem helyettesíti sem a szükséges sebészeti beavatkozásokat, sem az elasztikus pólya (harisnya) vagy egyéb, bizonyítottan hatásos szer alkalmazását; sőt, biztonsággal állítható, hogy ezek eredményességét fokozza a kellő intenzitással folytatott alvadásgátló kezelés. Mint láttuk, a TAK bevezetésének a CVI-k nagy részében azért van értelme, mert a trombózis-recidívák megelőzésével gátolhatjuk a visszérbetegség progresszióját, és azt is, hogy az antikoagulációnak indokolt esetben tartósnak, akár az egész életen át fenntartottnak kell lennie. Most következzen az, hogy mennyiben befolyásolják az új direkt hatású orális antikoagulánsok (dabigatran, rivaroxaban, apixaban stb.) a TAK jelenlegi gyakorlatát.

Az új alvadásgátlók kétségtelenül haladást jelentenek az antikoaguláció gyakorlatában, mert lehetővé teszik azt azokban a ritka esetekben is, melyekben a kumarinok valamilyen okból nem alkalmazhatók, pl.: kumarinrezisztencia, allergia, alopecia stb. Az előállítók harsány promóciója ellenére az alkalmazásuk különösen a TAK során igen korlátozott. A velük folytatott III-as fázisú ("bizonyító jellegű") klinikai vizsgálatokból az olyan betegeket eleve kizárták, akik a mindennapi gyakorlatban nap, mint nap megjelennek a rendelőkben. Ezek azok, akiknek valamilyen más jellegű megbetegedése is van, ezért más gyógyszereket is kell szedniük. Sok közöttük a túlsúlyos, a beszűkült-vesefunkciójú idős beteg is. Az antidotum és a labor-kontroll lehetőségének a hiánya is adott esetben tragikus következményekkel járhat, amit az utóbbi időben megjelent számos közlemény is igazol. Széleskörű alkalmazásuk ellen elsősorban mégis az elfogadhatatlanul magas árak hozható fel. A biztosító által támogatott esetekben se feledkezzünk meg arról, hogy ez a támogatás az adófizetők, tehát mindnyájunk pénzéből származik. Emiatt csökkenhet a valóban nélkülözhetetlen gyógyszerek és eljárásokra fordítható keret □ nem beszélve az egészségügyben dolgozók bérezéséről. Ezért is elfogadhatatlan az a visszaélés, amikor a kontrollra járást tekintik a "kumarin-kezelés nehézségbe ütköző" körülményének, és írják fel a beteg számára az új modern antikoagulánst. Az alvadásgátlás optimális mértéken tartása a prothrombin-idő (INR) meghatározása révén éppenséggel nagy előnye a kumarinoknak, amely biztosítja az egyénre szabott gyógyszer-adagolás lehetőségét. A TAK kontrollja különben is nemcsak az INR értékének optimális (2,0-3,0) közti értéken tartását jelenti, hanem az csupán az

orvosi felügyeletnek az egyik eleme. *Bernát és Rókusz* kiváló közleménye (17) e folyóiratban jól tanúsítja, hogy a TAK biztosítása a nálunk elérhető kumarin-készítményekkel jól megoldható, ha azt kellő odafigyeléssel és szakértelemmel végzik. A hangsúly a megfelelő minőségű TAK-en van; az óvatoskodó, aluldozírozott kumarin-terápia a PS kialakulásának a melegágya (18). A minőségi kumarin-kezelést nagymértékben segíti a beteg-közeli (point-of-care, POC) eszközök elterjedése, melyekkel a háziorvosi rendelőkben, vagy akár a beteg otthonában az INR meghatározható, és így elkerülhető a számára legnagyobb nehézséget jelentő laboratóriumi vérvétel procedúrája. A POC eszközök elterjedése a medicina legkülönbözőbb területein stratégiai fontosságú, az egészségügyi ellátás globális fejlődésének egyik letéteményese (19). Mindezek alapján kimondható, hogy nemcsak a stroke (20), hanem a thromboembóliák recidívájának megelőzésének is az első-vonalbeli gyógyszerét ma is a kumarinok képezik.

Irodalom

1. Bihari I., Tornóczi L., Bihari P.: Alsó végtagi varicositás hazai epidemiológiai felmérése. *Érbetegségek*, 2002; 9:57-62
2. Bihari I., Tornóczi L., Bihari P.: A krónikus vénás elégtelenség epidemiológiája Budapesten. *Érbetegségek*, 2002/ Suppl. 21-22.
3. Várkonyi V., Radó Gy., Soós Gy.: Az ulcus cruris konzervatív terápiájának újabb lehetősége. *Bőrgyógy. Venerol. Szemle*, 1978; 54: 121-124
4. Cecil Textbook of Medicine, 18th Edition, W.B. Saunders Comp., 1988; 385. p.
5. Piazza G., Goldhaber Sz.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 364:351-360
6. Cushman M., Callas PW., Denenberg JO., Bovill EG., Criqui MH.: Risk factors for peripheral venous disease resemble those for venous thrombosis. The San Diego Population Study. *J. Thromb. Haemost.*, 2010; 8:1730- 1735
7. Gaber Y., Siemens HJ., Schmeller W.: Resistance to activated protein C due to factor V Leiden mutation: high prevalence in patients with postthrombotic leg ulcers. *Brit. J. Dermatol.*, 2011; 144:546- 648
8. Wille-Jørgensen P., Jørgensen LN., Crawford M.: Asymptomatic postoperative deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.*, 2005; 93:236-241
9. Baldwin MJ., Moore HM., Rudarakanchana N., Gohel M., Davies AH.: Post-thrombotic syndrome: a clinical review. *J. Thromb. Haemost.*, 2013; 11: 795-805
10. Sas G.: A trombózis gyógyszeres megelőzése és kezelése; mai lehetőségeink, törekvéseink. *Gyógy - szereink*, 1979; 29:385-396
11. Kearon C., Gent M., Hirsh J., Weitz J., Kovacs MJ., Abderson DR., Turpie AG., Green D., Ginsberg JS., Wells P., MacKinnon B., Julian JA.: A comparison of three month of anticoagulation with extended anticoagulation

for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340:901-907

12. Kearon C., Kahn SR., Agnelli G., Goldhaber S., Raskob GE., Comerota AJ.: American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008; 133(Suppl.6) 454S-545S
13. Sas G., Blaskó Gy., Bánhegyi D., Jákó J., Pálos ÁL.: Abnormal antithrombin III (Antithrombin III Budapest) as a cause of familial thrombophilia. *Thromb. Diath. haemorrh.*, 1974; 32:105-115
14. Sas G., Domján Gy., Pál A.: Coagulation inhibition in venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 1991; 324:1288- 1289
15. Cosmi B.: Value of D-dimer testing to decide duration of anticoagulation after deep vein thrombosis; yes. *J. Thromb. Haemost.*, 2006; 4: 2527-2529
16. Cosmi B., Legnani C., Cini M., Guazzaloca G., Palareti G.: D-dimer and residual vein obstruction as risk factors for recurrence during and after anticoagulation withdrawal in patients with a first episode of provoked deep-vein thrombosis. *Thromb. Haemost.*, 2011; 105: 837-845
17. Bernát SI., Rókus L.: Az acenocumarol és a warfarin hatásossága és biztonságossága a mélyvéna trombózis kezelésében. *Érbetegségek*, 2012; 19:79-83
18. van Dongen CJJ., Prandoni P., Frulla M., Marchiori A., Prins MH., Hutten BA.: Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. *J. Thromb. Haemost.*, 2005; 3:939-942
19. Jani IV., Peter TF.: How point-of-care testing could drive innovation in global health. *N. Engl. J. Med.*, 2013; 368:2319-2324
20. Ansell J.: New oral anticoagulants should not be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2012; 125:165-170

Prof. Dr. Sas Géza
sas.agi@upcmail.hu