

Dr. Póka Róbert egyetemi tanár

Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet

Hematológiai eredetű vérzések a nőgyógyászatban

A nőgyógyászati járóbeteg-ellátásban a leggyakoribb panasz a vérzészavar. Egy családorvosi gyakorlatban végzett populációs szintű brit felmérés szerint 1000 orvos-beteg találkozásból 25 esetben vérzészavar képezi a konzultáció indokát.¹ A rákszűrést és a vérképpenőrzést körzeti ápolónő/védőnő is el tudja végezni, a kismedencei ultrahangvizsgálatot radiológiai szolgáltató biztosítja, de a szakorvosi közreműködést igénylő eseteket természetesen nőgyógyászati szakrendelésre utalják. Hazai becslések szerint minden harmadik nő élete során legalább egyszer kér tanácsot menstruációs zavar miatt. A fertilis kor első harmadában funkcionális (hormonális és véralvadási) okok az elsődlegesek, később a myomák, míg a menopausa előtti kb. 10 évben az endometrialis polypusok a leggyakoribbak. Endometrium carcinoma 1% alatt szerepel a bő havi vérzés létrejöttében. Intrauterin, hormont nem tartalmazó fogamzásgátló eszköz >50%-kal növeli a menstruációs vérvesztést.

Ez az összefoglaló döntően a vérzékenység okozta menstruációs zavarokkal foglalkozik két okból. Az egyik ok az, hogy az anatómiai és endokrin okok megszüntetése típusos nőgyógyászati feladat, a másik – fontosabb – ok pedig az, hogy a vérzékenység sokkal gyakrabban fordul elő, mint azt a regisztrált haemophiliás betegek számából gondolnánk. A cél, hogy a lehetséges minimumra csökkentsük a fel nem ismert esetek arányát és csökkentsük az inadekvát nőgyógyászati kezelések (pl. ismételt vérzéscsillapító küretek) számát.²

Magyarországon több mint 2700 regisztrált vérzékeny beteg él, ebből nagyjából 800 haemophilia-A, 200 haemophilia-B, 1300 von Willebrand-betegségben (vWD), további közel 400



ember egyéb vérzési rendellenességben szenved.³ A véralvadási faktor hiányban szenvedők 95%-ánál a VIII-as (haemophilia-A), IX-es (haemophilia-B), vagy a XI-es (haemophilia-C) faktor veleszületett hiánya áll fenn, további 2–5%-ban pedig a XIII-as, X-es, VII-es, V-ös vagy II-es faktorok defektusa mutatható ki. Ez utóbbiak populációs előfordulási gyakorisága 1-2 millió lakosonként 1 eset. A vérzékenység ritka típusait jellemzően nem a nőgyógyász szűri ki, hiszen e betegségek már a generatív életkor előtt tüneteket okoznak.

Kórelőzmény

A nőgyógyászati vizsgálat alkalmával felmerülő vérzékenység felismerésében is döntő szereppel bírnak az előzményi adatok.

A vérzékenység kontextusában – a hematológiai kivizsgáláshoz hasonlóan – elsődleges cél az lehet, hogy a primer (vérlemezke-működészavar) és a szekunder véralvadási zavar veleszületett vagy szerzett formájára utaló tényezőket derítsük fel:

- az előzményi vérzéses epizód (köldökcsomok makacs vérzése, fogzás/foghúzás kapcsán elhúzódó vérzés, serdülőkori vérzészavar, visszatérő orrvérzés, műtétek kapcsán észlelt vérzékenység vagy utóvérzés miatti reoperáció);

- korábbi vashiányos állapot vagy vaskezelésre reagáló vérszegénység;

- hormonális fogamzásgátlásra jól reagáló bő havi vérzések;
- terhesség, szülés vagy gyermekágyban elszenvedett bővebb vérzés (vWD esetén jellemzően a gyermekágyban fordul elő tisztázatlan eredetű vérzés a csökkent ösztrogénszint és a visszaeső vW-faktor-szint miatt);

- antibiotikumszedés vagy malabsorptiós szindróma okozta K-vitamin-deficit;

- véraláfutások előfordulása megélt trauma nélkül;

- bő havi vérzés, melynek hátterében a vérzékenység mellett is előfordulhat anatómiai eltérés (polyp, myoma, adenomyosis stb.) vagy endokrin funkciózavar (hypothyreosis, anovulációs ciklus, endometriosis stb.);

- vérlemezke- vagy vaszkuláris eredetű vérzékenységre utal a nyálkahártyavérzés (szájnyálkahártya, gasztrointesztinális traktus, húgyutak);

- korábban nem észlelt spontán jelentkező véraláfutás thrombocytopeniás eredetre utal;

- az izom és ízületi bevézések faktorhiányra jellemzőek;

- a fibrinolysis defektusaiban jellemző a traumát vagy műtétet követő késői vérzés;

- a vérzékenység családi előfordulása öröklődő defektusra utal, bár újonnan keletkező germinális mutációk révén negatív családi anamnézis mellett is előfordulhat ilyen típusú vérzékenység (haemophilia-A esetek 30–40%-a);

- autoszomális recesszív öröklődésű rendellenességek (pl. Glanzmann-thrombasthenia, 2N típusú vWD) a felmenő rokonságban jellemzően nem manifesztálódik;

- a csak fiúknál előforduló rendellenesség X. kromoszómához kötött recesszív génhibára utal (haemophilia-A és -B);

- fontos a gyógyszer vagy gyógyhatású szerek szedésének felderítése, hiszen különösen az utóbbiaknak a páciensek nem feltétlenül tulajdonítanak említésre méltó jelentőséget, holott nem ritkán tartalmazhatnak vérlemezkegátló hatóanyagot.

A nőgyógyászati gyakorlatban vérzészavar kapcsán legnagyobb eséllyel vWD-re derülhet fény.⁴

A von Willebrand-betegség eseteit hat típusba soroljuk⁵:

- 1 – a tünetmentességtől a provokált vérzés súlyos formájáig változatos klinikai megjelenésű mucocutan vérzés, vWD-faktor-szint többségben enyhén csökkent. A vWD-betegek 75%-a ebbe a típusba sorolható. A vW-faktor (vWF) szintje és aktivitása is csökkent, arányuk azonban normális⁶;

- 2A – mérsékelt-súlyos mucocutan vérzés. Ebben a típusban normális mennyiségű, de csökkent aktivitású vWF van jelen. Egyes esetekben a faktor kóros aktivitása a multimerizáció defektusából adódik. Ebben a típusban a nagy molekulású multimerok képződése és a vérlemezke-kötődés csökkent, vélhetően a fokozott proteolízis miatt. A vWF-aktivitás és antigén hányadosa csökkent. A vWD-betegek 10–15%-a tartozik ebbe a típusba⁷;

- 2B – mérsékelt-súlyos mucocutan vérzés. Erre a típusra jellemző a vWF fokozott vérlemezke-kötődése, melynek oka a vWF génjének vagy a vérlemezkek GPIb receptora génjének aktivitásfokozódással járó mutációja. Ennek következtében felgyorsul a vWF-multimerekkel kötött vérlemezkek eliminációja, ami thrombocytopeniában és alacsony vWF-szintben manifesztálódik. A vWF-aktivitás és antigénszint aránya csökken, és vWF molekulák spektrumában csökken a multimerok aránya. A vWD-betegek 5%-ánál fordul elő ez a típus. A GPIb receptor génmutációja okozta eseteket pseudo-vWD-nek vagy vérlemezke típusú vWD-nek is nevezik tekintettel arra, hogy a vWF szintézise, szerkezete és aktivitása alapvetően normális⁸;

- 2M – változó mértékű, általában mérsékelt-súlyos mucocutan vérzés. Hasonlóan a 2A típushoz, ebben a típusban is a vWF-GPIb kötődés csökkenése figyelhető meg, azonban a vWF-molekulák multimerizáltságának eloszlása normális. A vWF-aktivitás és antigénszint hányados ebben a típusban is csökkent. Ez a típus a 2A és 2B típusnál is ritkábban fordul elő;

- 2N – mérsékelt-súlyos ízületi, lágyszöveti, gasztrointesztinális vérzés vagy sebészeti beavatkozás kapcsán jelentkező vérzés. Ebben a típusban a vWF és a VIII-as faktor kötődése csökkent. A vWF-karrier-funkció csökkenése a VIII-as faktor szintjének csökkenését idézi elő, tehát a VIII-as faktor aktivitás és vWF-antigén aránya csökken, a vWF-aktivitás és antigénszint aránya normális. Ez a ritka állapot a haemophilia-A-hoz hasonló fenotípust eredményez;

- 3 – súlyos fokú mucocutan és ízületi, lágyszöveti, gasztrointesztinális vagy sebészeti beavatkozás kapcsán jelentkező vérzés, jellemzően már csecsemőkorban manifesztálódik. Ebben a típusban a vWF szintje rendkívül alacsony, illetve jelenléte sokszor ki sem mutatható. A vWF hiányzó funkciójából adódóan

a VIII-as faktor szintje is igen alacsony, melynek következtében a tünetek minden esetben súlyosak.

Enyhe tünetek esetén a vWD minden típusa lehetséges, kivéve a 3-as típust. A von Willebrand-betegségben szenvedők egyik leggyakoribb tünete a bő havi vérzés. Egyes felmérések szerint a vWD-nőbetegek 60–90%-ánál fordul elő menorrhagia és 20%-uknál a sikertelen konzervatív kezelések miatt hysterectomiára kerül sor.⁹ A vWD előfordulása bő havi vérzéssel kezelt nők között jelentősen függ a populáció földrajzi és gazdasági adottságaitól. Metaanalitikus felmérések szerint a menorrhagiás nők 10%-ánál kerülhet felismerésre vWD.

Kivizsgálás

A menorrhagia nőgyógyászati kivizsgálásának irányelveiben is szerepel a családi anamnézis felderítése, bár vélhetően a gyakorló nőorvosok számára mindent felülír az intrauterin patológia, illetve az anatómiai és endokrin okok keresése.¹³ A pozitív családi anamnézis különösen fontos azokban az esetekben, amikor a páciens életében még nem fordult elő a véralvadási rendszer számára jelentős kihívást okozó esemény (pl. trauma, műtét, szülés). A vWD autoszomális domináns (1, 2B, 2A és 2M típusú esetek többsége) vagy autoszomális recesszív (2N és 3-as típusok) öröklődése az érintettek jellegzetes eloszlását mutathatja a családfában. Természetesen segítségünkre lehet egy vagy több érintett családtag laboratóriumi leleteinek ismerete. Bár a vWD-ben érintett egyének vérképe és véralvadási aPTT-jei többségben normálisak, az alábbi eltérések hívhatják fel a figyelmet a koaguláció zavarára:

- Megnyúlt aPTI – Az alacsony VIII-as faktor szinttel járó vWD-esetek aPTI-je mindig megnyúlt.
- Thrombocytopenia – 2B típusú vWD-ben jellemző az enyhe thrombocytopenia (100–150 G/l). Ilyen esetekben a vWF-szint emelkedésével párhuzamosan tovább csökken a vérlemezkesszám, tehát dezmozpresszin (DDAVP) alkalmazása esetén tovább esik a thrombocyta-szám.¹⁰
- Microcytaer anaemia – Menorrhagia esetén a vashiányos anaemia akkor is igen gyakori, ha vérzékenység nem áll fenn. Ennek ellenére, a vérzékenység kontextusában azért fontos tisztázni ennek mértékét, mert a hüvelyi vérvesztés szubjektíven megítélt enyhe vagy mérsékelt mennyiségéhez képest súlyosabb anaemia jelezheti a társult hematológiai betegség jelenlétét.

Speciális laboratóriumi vizsgálatok

Az előzőekben tárgyalt obligát vizsgálatok mellett, különösen azokban az esetekben, ahol az anatómiai okok keresése negatív

eredménnyel zárult vagy az anamnézis felvetette szerzett vagy veleszületett véralvadási defektus gyanúját, vWD szűrésére az alábbi vizsgálatok elvégzése szükséges:

- vWF antigén (vWF:Ag) – A vWF protein szintjének meghatározása;
- vWF-aktivitás (vWF:Act) – Funkcionális teszt a vWF vérlemezkéhez vagy kollagénhez történő kötődésének vizsgálatára;
- VIII-as faktor aktivitás.

A bő havi vérzés háttérében, főleg fiatal nőknél, viszonylag gyakori (kb. 10%) a von Willebrand-betegség jelenléte. A kivizsgálás menetét és a kezelési lehetőségeket kellő evidenciával alátámasztó hazai és nemzetközi irányelvek minden nőgyógyász számára hozzáférhetők. Ugyanakkor elmondható, hogy a vérzékeny populációra specifikus nőgyógyászati irányelvek nem állnak rendelkezésre.

A vérzékenység súlyosabb monogénes típusainak többsége faktorpótlással és megfelelően irányított életmóddal tehető tünetmentessé. A leggyakoribb és a nőgyógyászati gyakorlatban potenciálisan a betegség felismerését eredményező lehetőségként állhat fenn a von Willebrand-betegség. Bár a betegséget genetikai eltérés okozza, s így végleges gyógyítása mai tudásunk szerint nem lehetséges, a legmegfelelőbb tüneti kezelés módjának meghatározása érdekében bő havi vérzés esetén indokolt hematológus segítségét igénybe venni.

A kezelés során indokolt figyelembe venni mind a hematológiai kezelési elveket, mind pedig a nőgyógyászati kezelési lehetőségeket.

A hematológiai kezelés alapelvei

A von Willebrand-betegek általában nem igényelnek rendszeres kezelést, bár a vérzés kockázata mindig fokozott.¹¹ Emiatt a betegségben szenvedőknek lehetőség szerint a sérüléseket el kell kerülniük. Fontos, hogy a von Willebrand-betegek az aspirin vérzési időt megnyújtó hatása miatt semmilyen aspirinszármazékot nem szedhetnek. Erős menstruációs vérzésű nők esetében a kombinált orális fogamzásgátló tabletta hatékonyan enyhíti a vérzést, illetve csökkenti a havi vérzés hosszát vagy gyakoriságát. Műtét előtt álló pácienseket néha megelőző céllal kezelnek. Ezt a kezelést von Willebrand-faktorról komplexált emberi eredetű, közepes tisztaságú VIII-as faktor koncentráttal lehet elvégezni. A betegség enyhe esetei dezmozpresszinnel (DDAVP) is kezelhetők, ami az endothel-sejtekben lévő Weibel–Palade-testekben tárolt vWF kibocsátásának indukálásával megemeli a beteg plazmájában lévő vWF

szintjét, bár 2B típusban ez a vérlemezkészám további esését okozhatja, így ebben a típusban kerülendő.¹²

A nőgyógyászati kezelés alapelvei

A menorrhagia ellátásának nőgyógyászati hazai irányelvei között mindössze kettő vonatkozik specifikusan a vérzékenység lehetőségére¹³:

- Ajánlás⁴

Purpura, suffusio – vérzési, véralvadási rendellenesség (ITP, von Willebrand-betegség, egyéb haemostasis-zavar) gyanúja felmerül (B típusú ajánlás).

- Ajánlás⁶

Hematológiai vizsgálatok szükségesek a klinikailag felmerülő anaemia igazolására/kizárására, valamint haemostasis-vizsgálatok a bő havi vérzés hátterében feltételezett véralvadási zavarok tisztázására (B típusú ajánlás).

A nőgyógyászati ellátás további alapelvei lényegében változtatás nélkül alkalmazhatók haemophiliás betegek, azonban a kórképek változatossága és esetleges kombinált volta minden esetben hematológus jóváhagyását igényli.

Gyógyszeres kezelés (1. táblázat)

Anaemia esetén orális vaspótlás. Hypovolaemia: parenteralis folyadékpótlás, szükség esetén transzfúzió – intézeti ellátás. Von Willebrand-betegség és egyéb haemostasis zavar esetén

1. táblázat	Gyógyszeres kezelés választási lehetőségei a vérzés mennyiségének csökkentésére. Az alkalmazás részletei: javallat, adagok, választási szempontok a szövegben található.
1	LNG-IUS
2a	Anti-fibrinolitikum – tranexamsav (max 3-4 ciklusban)
2b	NSAID – kivéve indometacin – (max 3-4 ciklusban, dysmenorrhoea esetén előnyös)
2c	Kombinált fogamzásgátló tabletták
3a	Orális progesztogén (csak kivételesen javasolható, bizonytalan hatékonyság, mellékhatások miatt)
3b	Injekciós progesztogén (pl. DMPA, hazánkban nincs forgalomban)
4.	Progeszteron receptor modulátor (PRM)
4a	Mifepriston (hazai javallat nincs)
4b	Ulipristal acetát (max 3 hónapig adható (fibro)myomák preoperatív kezelésére)
5.	GnRH-analóg (pl. leuprolid)

hematológus szakellátás szükséges. Hármastípusú vWD-ben thrombocyta-szuszenzió adása is indokolt lehet.¹⁴

Helyi és szisztémás gyógyszerek

Levonorgestrel kibocsátó intrauterin eszköz (LNG-IUS) helyileg alkalmazandó, eredetileg fogamzásgátló.¹⁵ Több mint 90%-kal csökkenti a vérzés mennyiségét. Mérsékli a menstruációs fájdalmat, a praemenstrualis panaszokat és a sterilizációhoz mérhető biztonságú reverzibilis fogamzásgátlást biztosít. A vérzészavar szempontjából a hysterectomiához hasonló életminőség érhető el. Nagyon bő vérzés esetén juvenilis bő havi vérzés esetében is megoldást jelenthet az LNG-IUS. Ezek alapján a szakmai ajánlások a hysterectomia javallatának hiányában vagy elutasítása esetén szóba jövő nem műtétes módszerek közül első vonalbeli eljárásnak javasolják. Egyéb gyógyszeres eljárás egyedi mérlegelés alapján választandó. Új metaanalízisek nem tudták az LNG-IUS kedvezőbb elfogadását bizonyítani a hysterectomiához viszonyítva, és az utóbbi költséghatékonyságát is kedvezőbbnek találták.

Hypermenorrhoea kezelésére alkalmazható gyógyszerek

Tranexámsav

A tranexámsav körülbelül 50%-kal csökkenti vérzés mennyiségét, ez a leghatékonyabb szisztémásan adandó gyógyszer. Antifibrinolyticus hatású. Bár a menstruációs fájdalmat nem csökkenti számottevően, a vérző nők életminőségét jelentősen javítja.¹¹ Serdülőkori vérzészavar (juvenilis metropathia) kezelésére is ajánlható első választásként szakvizsgálat után, szakorvosi ellenőrzéssel. Hatékonyságban csak az LNG-IUS múlja felül. Bár nem mérsékli számottevően a menstruációs fájdalmat, a vérző nők életminőségét jelentősen javítja. IUD használata esetén is csökkenti a fokozott vérzés mennyiségét. Ellenjavallt adása aktív thromboemboliás betegségben, thrombophiliában.

Nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID)

NSAID (pl. mefenaminsav 3×500 mg, naproxen 2×500 mg, diclofenac 3×50 mg, ibuprofen 3-4×400 mg) 5 napig alkalmazva 20–50%-kal csökkenti a vérvesztést és csökkenti a menstruációs fájdalmat. A NICE Guideline a tranexámsav előtt választandónak tartja dysmenorrhoea esetén.¹⁶ Az ajánlás juvenilis metropathia esetére is alkalmazható.¹⁷ A menorrhagiát gyakran kísérő fájdalom (dysmenorrhoea) kezelésére is alkalmasak. Adenomyosishoz, IUD-használathoz, véralvadási zavarhoz társuló rendellenes vérzés esetén is hatásosak. A leghatéko-

nyabbnak tartott és legtöbbit vizsgált szer a mefenaminsav. Az összehasonlító vizsgálatok szisztematikus áttekintése ugyanakkor nem igazolt szignifikáns eltérést a felsorolt szerek hatása között. NSAID készítmények adása vérlemezkehiány vagy -funkciózavar esetében nem ajánlott. Különösen a release típusú aggregációs zavart okozó szerek (pl. indometacin) kerülendők. A korábban felsoroltak alkalmazásakor is gondolni kell erre a figyelmeztetésre. Szerencsére az NSAID alkalmazásának fő javallata, a vérzést kísérő fájdalmas dysmenorrhoea nem jellemző a thrombocytopenia vagy funkciózavar okozta menorrhagiára.

Kombinált orális fogamzásgátlók, ciklusos gesztogének

E készítmények jelentősen csökkentik a vérzés mennyiségét és mérséklék a menstruációs fájdalmat.¹⁸ Anovulációs ciklus esetén alkalmasak a ciklus szabályozására is. Szabályos ovulációs ciklus esetén a luteális fázisban (15. vagy 19. naptól a 26. napig) alkalmazott ciklusos gesztogénterápia (pl. noretiszteron) hatástalan a hypermenorrhoea kezelésében. Anovulációs ciklus esetén alkalmas a vérzés mennyiségének csökkentésére, a ciklus szabályozására. A 21 napos (5–26. ciklusnapokon) ciklusos orális gesztogénkezelés ugyanakkor szignifikánsan csökkenti a vérzés mennyiségét, de kevésbé, mint a hormontartalmú IUD, melyet a betegek jobban tolerálnak. Tájékoztassuk a beteget, hogy a ciklusos gesztogénkezelés nem hatékony fogamzásgátló módszer. Ezzel szemben a kombinált fogamzásgátló tabletták jelentősen csökkentik a vérzés mennyiségét, egyben fogamzásgátlást is biztosítanak. Ismert mellékhatásai (pl. vénás thromboembolia) kockázatának potenciális emelkedése, a javallat felállításakor figyelembe veendő. Juvenilis metropathia esetén is alkalmazható szakorvosi javallatra. A ciklikus orális gesztogénterápia (pl. noretiszteron) a ciklus második felében (15–25. napon) nem kielégítő hatékonysága és mellékhatásai miatt csak rövid ideig alkalmazható. Az endometriosis kezelésében sikeres, egyedi szerkezetű és hatású gesztogén, a dienogest alkalmazásának lehetősége felmerül a gyakran hypermenorrhoeát okozó adanomyosis kezelésére. A rendelkezésre álló irodalomban azonban kizárólag endometriosis externa kezelésére alkalmazták. Leggyakoribb mellékhatása, a méhvérzés előidézése szintén ellen szól alkalmazásának a bő havi vérzés kezelésében.

Depó medroxiprogesteron-acetát (DMPA)

A DMPA eredetileg injekciós fogamzásgátló. Jelentősen csökkenti a vérzés mennyiségét, mintegy 50%-ban amenorrhoeát okozva.¹⁹ Egyéb mellékhatásai miatt – súlynövekedés, puffadás,

folyadékretenció – alkalmazása korlátozott. Magyarországon nincs forgalomban, de méltányossági alapon beszerezhető.

GnRH-analóg

A GnRH-analógok (pl. leuprolid-acetát 3,75 mg havonta *im.*) 3–5 hónapos adásával közel 50%-kal csökkenthető a myomák mérete, de a befejezést követően ismét növekedni kezdenek. Hatására az endometrium is jelentősen vékonyabb lesz. Csontdenzitást csökkentő mellékhatása miatt hosszabb távú kezelésre nem javasolt. Használata tervezett myomectomia előtt jön szóba. Fő mellékhatásai a közel 40%-ban jelentkező hőhullámok, 6 hónapon túl osteoporosis. E szerek alkalmazása előnyös lehet vérzékeny betegek menorrhagiájának kezelésében is.²⁰

Ulipristal

Klinikai vizsgálatban az ulipristal 3 hónapos adása során 60%-ban az endometrium megvastagodott és 16 mm-t meghaladó endometrium-vastagságot találtak a nők 11%-ánál, a placebocsoport 2%-os gyakoriságával szemben. Ellenőrzött klinikai vizsgálatokban a vastagabb endometrium kórszövet-tani vizsgálata az elváltozást jellegzetesen cysticus, de nem hyperplasiás, benignus jellegűnek írta le. Jól meghatározott kritériumok alapján elkülöníthető volt a hyperplasiától és az adenocarcinomától. Egy kezelési ciklus után az endometrium regressziójának bekövetkeztét hüvelyi ultrahangvizsgálattal (TVS) ajánlatos ellenőrizni. Ha az ellenőrzés nem igazol regressziót, további megfigyelés vagy endometrium-biopszia mérlegelendő. Utóbbi esetben a patológust az ulipristal-kezelés tényéről értesíteni kell. Az ulipristal-acetát-kezelés a placebohoz képest szignifikáns, 21%-os myoma-méret-csökkenést okozott 3 hónapos napi 5 és 10 mg orális adaggal és jelentősen csökkentette a vérvesztés mértékét, javította a betegek életminőségét. Újabb szakirodalmi adatok 2×3 hónapos kezelést javasolnak, köztük 2 hónap szünettel nagy méretű, vagy multiplex, bő méhvérzést okozó myomák esetében. Hosszabb ideig tartó kezeléssel (pl. 4×3 hónapos kezelési ciklus, közte szünettel) akár végleg elérhetővé válhat a myomectomia, vagy méheltávolítás. A hazai forgalomban lévő készítmény (2012 óta) az alkalmazási előirat szerint „a közepesen súlyos-súlyos tünetekkel járó méh-fibromák szakaszos kezelésére javallott, fogamzóképes korú felnőtt nők esetében”. Preoperatív, a méh-fibroma nagyságának csökkentésére 5 mg napi adaggal folyamatosan legfeljebb 3 hónapig alkalmazható. A kezelési ciklus a következő második menstruáció első hetében kezdve szükség szerint ismételhető. Az előirat szerinti további javallat az előbbi tünetek esetén

a méh-fibromák szakaszos kezelése 3 hónapos ciklusokban. Az ulipristal a leuprolid-acetáttal egyenértékűnek bizonyult a vérzéscsökkentés mértékét tekintve, némileg elmaradva a myomák méretének csökkentésében. Ugyanakkor nem okozott hőhullámokat a leuproliddal ellentétben.

Az ulipristal acetát kezelés során a mindenkor érvényes alkalmazási előirat szerint kell eljárni. Az Európai Gyógyszerügynökség szerint az ulipristal acetát alkalmazásakor „kockázatminimalizálásra irányuló intézkedések”-et kell hozni, melynek tartalmaznia kell a gyógyszert alkalmazó orvosok oktatási tervét, valamint a betegek felvilágosításának sajátos szempontjait. Az ulipristal a haemophiliás betegek kezelésében is hatékonyan alkalmazható.²¹

Hypermenorrhoea kezelésére alkalmazható műtéti eljárások

Endometrium-roncsolás, ablatio (EA)

Az endometrium elektrodiatermiás ablatiója haemophiliás betegek számára is lehetőséget nyújt panaszaik gyógyszeres kezelés nélküli megszüntetésére.²² Számos műszer és kezelési technika áll rendelkezésre (reszektoszkóp, roller ball, ballonos termo ablatio, HydroThermAblator, mikrohullámos és bipoláris rádiófrekvenciás ablatio stb.). Hatékony, kevesebb mellékhatással, szövődémmennyel, rövidebb gyógyulási idővel és alacsonyabb költséggel kezelhető velük a menorrhagia a legtöbb gyógyszeres terápiához vagy a hysterectomiához képest. A kezelés megismétlése vagy később hysterectomia válhat szükségessé (8,5%). Egy újabb metaanalízis szerint a második generációs EA módszerek (=bipoláris rádiófrekvenciás és mikrohullámú eszközök) hatékonyabbak, mint az első generációsak, és a szisztémás gyógyszeres terápiához viszonyítva előnyösebbek. A vizsgált betegcsoport 80–90%-ánál amenorrhoea, illetve hypomenorrhoea alakult ki, 76%-ban elkerülhetővé vált a hysterectomia. Olyan betegeknek javasolható, akiknek családtervezésük lezárt. A beavatkozás nem csökkenti lényegesen az endometrium carcinoma kockázatát. Egy 2011-ben közölt metaanalízis szerint az endometrium carcinoma incidenciája 6,2 év követési időszakban 0,02% volt. Az EA módszerek betegelégedettség szempontjából elmaradnak a hysterectomiától, és hosszú távon költség-hason arányuk sem kedvezőbb. Ablatio előtt alkalmazott 4–12 hetes GnRH-analóg-kezeléssel vékonyítható az endometrium: így rövidebb műtéti idő várható, megnő a posztoperatív 12 hónapos amenorrhoea valószínűsége. Az endometrium-ablatiót, illetve az endometrium vékonyítására, sorvasztására GnRH-analóg

készítmények alkalmazását hazánkban rutinszerűen nem alkalmazzuk. Folyamatban vannak és esetenként forgalomba hozatali engedélyt is eredményeztek azok a klinikai vizsgálatok, amelyek az orálisan aktív GnRH-analógok (pl. elagolix, relugolix) hatékonyságát és biztonságosságát igazolták bő havi vérzéssel járó kórképekben.²³

Intervenciós radiológiai kezelés

Az arteria uterina szelektív embolizációja hatékony lehet az erős vérzést, fájdalmat okozó myomákon túl a haemophiliás betegek akut vérzései esetén is.²⁴ Használata rutinszerűen nem terjedt el, bár hatásosságát, biztonságosságát nemzetközi kontrollos vizsgálatokban tanulmányozták a hysterectomiához és a sebészeti myomectomiához hasonlítva. A myoma-gócok tömegét 5 éves időtartamban vizsgálva több mint 50%-ban csökkentette, kevesebb volt a recidíva, mint sebészeti myomectomia után, a vérvesztés jelentősen csökkent, rövidült az ápolási idő. A mellékhatások gyakorisága viszont jelentős volt, ezzel kapcsolatosan a betegek elégedettsége nem múlta felül a hysterectomiáét. Az eljárást rutinszerűen nem alkalmazzák hazánkban sem. Hátránya a módszernek az ismételt vizsgálatok szüksége a lehetséges mellékhatások felismerésére, kezelésére (hiszteroszkópia). Ilyen mellékhatás a myoma teljes elhalála után létrejövő üreg fisztulaszerű torkollása a méhüregbe, további elhalások, intrauterin összenövés. Egy felmérés bilaterális embolisatiót követően 3–9 hónappal 60%-ban talált mellékhatásokat. Bár klinikailag hatékonynak bizonyult, a fenti okok miatt csak ritkán alkalmazott módszer.

Méheltávolítás

A hatékony gyógyszeres és sebészeti terápiás módszerek összehasonlítása számos klinikai tanulmányban megtörtént. Ezek új keletű metaanalízise a hosszú távú megelégedettséget és költség-hason hányadost kedvezőbbnek találta a hysterectomiával kezelt betegek között, mint a többi választható kezelési módszer esetén.¹⁶ Ezek miatt hypermenorrhoea jellemző és gyakori javallata lett a méheltávolításnak, különösen akkor, ha ismételt kezelésre nem reagál, mértéke súlyos veszélyt jelent az egyén egészségi állapotára, a páciens elfogadja, és/vagy társjavallat áll fenn és nincs ellenjavallata a műtétnek. Ezt a véleményt tükrözi a brit NICE ajánlás is. A nőgyógyászati műtéti technológia jelenlegi hazai szintjén már az esetek többségében laparoszkópos úton elvégezhető a méheltávolítás, jellemzően kisebb morbiditással és rövidebb hospitalizációval, mint nyitott műtéti technológia alkalmazása esetén.

HIVATKOZÁSOK

1. Rees M. Menorrhagia. *BMJ*. 1987;294:759–762.
2. Greer IA, Lowe GD, Walker JJ, et al. Haemorrhagic problems in obstetrics and gynaecology in patients with congenital coagulopathies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991;98:909–918.
3. Magyar Hemofília Egyesület. Hemofília füzetek. Családtervezés és hemofília. 2018 március. http://www.mhe.hu/wp-content/uploads/hemofilia_fuzetek/Csaladtervezes_es_hemofilia.pdf
4. Lukes AS, Kadir RA, Peyvandi F, et al. Disorders of hemostasis and excessive menstrual bleeding: prevalence and clinical impact. *Fertil Steril*. 2005;84:1338–1344.
5. Sadler JE. „A revised classification of von Willebrand disease. For the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis”. *Thromb Haemost*. 1994;71:520–525.
6. Swystun LL, Lillicrap D. How much do we really know about von Willebrand disease? *Curr Opin Hematol*. 2016;23:471–478.
7. Lyons SE, Bruck ME, Bowie EJ, et al. Ginsburg D. Impaired intracellular transport produced by a subset of type IIA von Willebrand disease mutations. *J Biol Chem*. 1992;267:4424–4430.
8. Ciavarella G, Ciavarella N, Antoncecchi S, et al. High-resolution analysis of von Willebrand factor multimeric composition defines a new variant of type I von Willebrand disease with aberrant structure but presence of all size multimers (type IC). *Blood* 1985;66:1423–1429.
9. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, et al. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet*. 1998;351:485–489.
10. Enayat MS, Guilliat AM, Lester W, et al. Distinguishing between type 2B and pseudo-von Willebrand disease and its clinical importance. *Br J Haematol*. 2006;133:664–666.
11. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Eng J Med*. 2004;351:683–694.
12. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*. 2008;14:171–232.
13. EMMI Egészségügyi Szakmai Kollégium. Egészségügyi szakmai irányelv – A hypermenorrhoeáról (menorrhagia) 2. sz. Módosítása. 2018. január 18. <https://kollegium.aeek.hu>
14. Castillo R, Escolar G, Monteagudo J, et al. Hemostasis in patients with severe von Willebrand disease improves after normal platelet transfusion and normalizes with further correction of the plasma defect. *Transfusion*. 1997;37:785–790.
15. Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, et al. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. *BJOG*. 2004;111:1425–1428.
16. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): Heavy Menstrual Bleeding. Clinical Guideline and Quick Reference Guide. NICE Clinical Guideline 44. January 2007.
17. Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol*. 1995;35:209–219.
18. Kouides PA, Phatak PD, Burkart P, et al. Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemophilia*. 2000;6:643–648.
19. Kadir RA, James AG. Reproductive health in women with bleeding disorders. *World Federation of Hemophilia. Treatment of Hemophilia*. April 2009 No 48.
20. Panesar K. Managing menorrhagia. *US Pharm*. 2011;36:56–61.
21. Davies J, Kadir RA. Heavy menstrual bleeding: An update on management. *Thromb Res*. 2017;151:S70–S77.
22. Rubin G, Wortman M, Kouides PA. Endometrial ablation for von Willebrand disease-related menorrhagia: experience with seven cases. *Haemophilia*. 2004;10:477–482.
23. Archer DF, Stewart EA, Jain RI, et al. Elagolix for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids: results from a phase 2a proof-of-concept study. *Fertil Steril*. 2017;108:152–160.
24. Bowkley CW, Dubel GJ, Haas RA, et al. Uterine artery embolization for control of life-threatening hemorrhage at menarche: Brief report. *J Vasc Interventional Radiol*. 2007;18:127–131.