

Prevention of recurrent thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome

Wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa w zespole antyfosfolipidowym

Jerzy Windyga

Outpatient Clinic of Hemostatic Disorders Institute of Hematology and Blood Transfusion, Warsaw, Poland
(Samodzielna Pracownia Krzepnięcia Krwi Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie)

Abstract

Background. The antiphospholipid antibody syndrome (APS) is an autoimmune disorder in which venous and arterial thrombosis or foetal loss may occur in patients with antiphospholipid antibodies (APA). The optimal intensity of oral anticoagulant (OA) therapy for the prevention of thromboembolism in patients with APS is controversial. The aim of this study was to assess the efficacy of anticoagulation with a targeted International Normalized Ratio (INR) of 2.0–3.0 for secondary prevention of thrombosis in patients with APS.

Material and methods. The patient group consisted of 21 patients (9 women and 12 men, aged 14–67, mean 33.9 ± 17.1 years) with APS. Twenty one patients (14 women and 7 men, aged 26–54, mean 44.4 ± 9.7 years) with inherited thrombophilia formed the reference group. APS patients and reference group-subjects received oral anticoagulants (acenocoumarol) (targeted INR = 2.0–3.0) to prevent recurrence of thromboembolism. The INR was determined with rabbit brain thromboplastin reagent (Biomed-WSS, Warsaw) and Behring Thromborel S thromboplastin reagent. Prothrombin fragment 1 + 2 (F1 + 2) levels were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay method (Behring).

Results. Prevention of recurrent thrombosis with acenocoumarol was followed-up in 21 patients with APS for 3–8 years (95 patient-years) and in 21 patients with inherited thrombophilia for 2–5 years (86 patient-years). Only in one APS patient a single recurrence of deep venous thrombosis was recorded (the patient decided to stop taking acenocoumarol). During acenocoumarol treatment, 3 minor bleeding episodes were observed, which did not require the interruption of anticoagulation. None of the reference group-subjects had either recurrence of thromboembolism or bleeding complication. In 10 patients with APS, as well as in 10 with inherited thrombophilia receiving acenocoumarol for prevention of recurrent thrombosis, F1 + 2 levels were within the normal range over a 16-week observation period.

Conclusions. Our current results indicate that oral anticoagulant therapy with a targeted INR of 2.0–3.0 prevents recurrences of venous and/or arterial thrombosis in patients with antiphospholipid antibody syndrome and carries no significant risk of hemorrhagic complications.

Key words: antiphospholipid antibody syndrome, lupus anticoagulant, oral anticoagulants, thromboprophylaxis

Streszczenie

Wstęp. Zespół antyfosfolipidowy (APS) jest chorobą autoimmunologiczną, definiowaną jako współistnienie przeciwciał antyfosfolipidowych z takimi objawami klinicznymi, jak żylna lub tętnicza zakrzepica oraz utrata ciąży. Kontrowersje wzbudza intensywność wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą doustnego antykoagulantu (OA) u pacjentów z APS. Celem niniejszej pracy było ustalenie, czy stosowanie OA w dawce

Address for correspondence (Adres do korespondencji):

Dr n. med. Jerzy Windyga, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Chocimska 5, 00–957 Warszawa
tel. +48 (22) 849 75 38, fax: +48 (22) 848 89 80

zapewniającej utrzymanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) w granicach 2,0–3,0 dobrze zabezpieczą pacjentów z APS przed nawrotami zakrzepicy.

Materiał i metody. Badaniami objęto 21 pacjentów (9 kobiet i 12 mężczyzn) w wieku 14–67 lat (średnia wieku: $33,9 \pm 17,1$ roku) z zespołem antyfosfolipidowym. Grupę porównawczą stanowiło 21 osób (14 kobiet i 7 mężczyzn) w wieku 26–54 lat (średnia wieku: $44,4 \pm 9,7$ roku) z wrodzoną trombofilią. W ramach wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej pacjenci z obu grup przyjmowali OA (acenokumarol) (INR 2,0–3,0). Wartość INR oznaczano przy użyciu krajowej tromboplastyny mózgow króliczych (Biomed, Wytwórnia Surowic i Szczeponek, Warszawa) oraz Thromborelu S (Dade Behring, Marburg, Niemcy). Fragmenty 1+2 protrombiny (F1+2) oznaczano metodą immunoenzymatyczną za pomocą zestawu firmy Behring.

Wyniki. Przebieg wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej z zastosowaniem acenokumarolu obserwowano przez 3–8 lat (95 pacjentolat) u 21 chorych z APS oraz przez 2–5 lat (86 pacjentolat) u 21 osób z wrodzoną trombofilią. Tylko u 1 pacjenta z APS, który samowolnie przestał przyjmować acenokumarol, wystąpił 1 nawrót żyłnej zakrzepicy. U 3 chorych z APS w okresie stosowania OA zanotowano niewielkie powikłania krwotoczne, które nie wymagały przerwania leczenia przeciwzakrzepowego. W grupie pacjentów z wrodzoną trombofilią nie zaobserwowano nawrotów zakrzepicy ani powikłań krwotocznych. Zarówno u 10 chorych z APS, jak i u 10 osób z wrodzoną trombofilią przyjmujących acenokumarol, zawartość F1+2 utrzymywała się w granicach normy w okresie 16-tygodniowej obserwacji.

Wnioski. Wyniki niniejszej pracy wskazują, że wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa za pomocą acenokumarolu, zapewniająca utrzymywanie wartości INR w granicach 2,0–3,0, zabezpiecza pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym przed nawrotami zakrzepicy, a jednocześnie nie stwarza istotnego zagrożenia powikłaniami krwotocznymi.

Słowa kluczowe: zespół antyfosfolipidowy, antykoagulant toczeniowy, doustne antykoagulanty, profilaktyka przeciwzakrzepowa

Introduction

The antiphospholipid antibody syndrome (APS) is an autoimmune disorder in which venous and arterial thrombosis or foetal loss may occur in patients with antiphospholipid antibodies (APA) [1]. The most important representatives of APA are lupus anticoagulant (LA) and anticardiolipin antibodies (ACL). Antiphospholipid antibody syndrome is believed to be the most common cause of acquired thrombophilia [2].

Although it is generally known that each patient with APS and history of venous thromboembolism (VTE) must receive secondary thromboprophylaxis, there is no agreement as to its intensity [3–7]. It was the main aim of this paper to assess whether oral anticoagulant at a dose sufficient to achieve a targeted international normalized ratio (INR) of 2.0 to 3.0 adequately protects patients with APS against recurrences of venous and/or arterial thrombosis.

Material and methods

The patient group consisted of 21 patients (9 women and 12 men, aged 14–67, mean 33.9 ± 17.1 years, median age 26 years) with APS registered in the Blood Coagulation Disorders Clinic at the Institute of Hematology and Blood Transfusion (IHIT) in Warsaw for 3 years or more. The diagnosis of APS had been based

Wstęp

Zespół antyfosfolipidowy (APS) jest chorobą autoimmunologiczną, definiowaną jako współistnienie przeciwciał antyfosfolipidowych (APA) z takimi objawami klinicznymi, jak żylna lub tętnicza zakrzepica, poronienia lub przedwczesne porody [1]. Najważniejszymi przedstawicielami APA są: antykoagulant toczeniowy (LA) i przeciwciała antykardiolipinowe (ACL). Uważa się, że APS jest najczęstszą przyczyną nabytej trombofilii [2].

Choć powszechnie wiadomo, że każdy chory ze stwierdzonym APS i przebyłym epizodem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej musi być objęty wtórną profilaktyką przeciwzakrzepową, to nie ma zgodności w zakresie intensywności tej profilaktyki [3–7]. Głównym celem niniejszej pracy było ustalenie, czy stosowanie doustnego antykoagulantu (OA) w dawce zapewniającej utrzymywanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) w granicach 2,0–3,0 skutecznie zabezpiecza pacjentów z APS przed nawrotami żyłnej i/lub tętniczej zakrzepicy.

Materiał i metody

Badaniami objęto 21 pacjentów (9 kobiet i 12 mężczyzn) w wieku 14–67 lat (średnia wieku wynosiła $33,9 \pm 17,1$ roku; mediana 26 lat) zarejestrowanych od 3 lub więcej lat w Poradni Zaburzeń Krzepnięcia Krwi

on the criteria established by Wilson et al. [8]. Those patients experienced venous and/or arterial thrombosis and received oral anticoagulants (OA) (acenocoumarol) with targeted INR 2.0–3.0 to prevent recurrence of thrombotic events.

The reference group consisted of twenty-one patients (14 women and 7 men, aged 26–54 mean 44.4 ± 9.7 years, median age 42 years) with inherited thrombophilia registered in the Blood Coagulation Disorders Clinic at the IHiT in Warsaw for ≥ 2 years. Nineteen patients were carriers of factor V Leiden (16 heterozygotes and 3 homozygotes). In one patient, heterozygosity for factor V Leiden coexisted with protein S deficiency. One patient had antithrombin (AT) deficiency. Another was heterozygous for the G20210A mutation of the prothrombin. The reference group-subjects received oral anticoagulants after an episode of VTE, targeted INR of 2.0–3.0. Antithrombin and protein C were measured using reagents from Behring. Free protein S was assayed by an ELISA method (Diagnostica Stago). Factor V Leiden genotype and the G20210A mutation in the prothrombin gene were determined as described by Bertina et al. [9], and Poort et al. [10].

The efficacy of therapy was assessed on the basis of clinical and laboratory analysis. Clinical analysis consisted in assessing the frequency of recurrences of thrombosis and bleeding episodes. Laboratory analysis consisted in measurement of the prothrombin fragment 1+2 (F1+2), used as marker of coagulation activation. For that purpose, every 4 weeks, blood samples were taken from 10 APS patients receiving acenocoumarol. Within 16 weeks, 4 blood samples were taken from each patient, a total of 40 samples. Additionally, identical blood samples were taken from 10 patients with inherited thrombophilia receiving OA in secondary thromboprophylaxis.

It is known that in the presence of LA results of prothrombin time (PT) measurement may vary depending on the kind of thromboplastin reagent used. As the anticoagulant intensity in this study was assessed by measuring INR with Polish rabbit brain thromboplastin reagent (Biomed, WSS, Warsaw), it was necessary to check its sensitivity to the presence of LA. For that purpose, prothrombin time was measured in two groups of patients — 20 with LA and 20 with inherited thrombophilia, receiving oral anticoagulant in secondary thromboprophylaxis, using Polish thromboplastin reagent as well as a foreign one — Thromborel S (Dade Behring, Marburg, Germany) considered insensitive to LA [11]. Then INR was calculated for each PT measurement using conversion tables supplied by the producers. The results were compared.

Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie z powodu zespołu antyfosfolipidowego. Rozpoznanie APS ustalono na podstawie kryteriów opracowanych przez Wilson i wsp. [8]. Badani chorzy przebyli żylną i/lub tętniczą zakrzepicę i w ramach wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej przyjmowali doustny antykoagulant (acenokumarol) w dawce zapewniającej utrzymanie wartości INR w przedziale 2,0–3,0.

Grupę porównawczą stanowiło 21 pacjentów (14 kobiet i 7 mężczyzn) w wieku 26–54 lat (średnia wieku wynosiła $44,4 \pm 9,7$ roku; mediana 42 lata), będących pod opieką Poradni Zaburzeń Krzepnięcia Krwi Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie od 2 lat lub dłużej z powodu wrodzonej trombofilii. Dziewiętnastu pacjentów było obarczonych mutacją genu czynnika V typu Leiden (16 heterozygot i 3 osoby homozygotyczne), przy czym w 1 przypadku ze stanem heterozygotycznym wobec tej mutacji współistniał niedobór białka S. U 1 chorego wykryto niedobór antytrrombiny (AT). Także w 1 przypadku stwierdzono stan heterozygotyczny wobec mutacji G20210A genu protrombiny. Pacjenci ci otrzymywali OA po przebytych epizodach żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej, a INR utrzymywał się w granicach 2,0–3,0. Zawartość AT i białka C oznaczono za pomocą zestawów firmy Behring. Antygen wolnego białka S oznaczono metodą ELISA (Diagnostica Stago). Mutację genu czynnika V typu Leiden oraz mutację G20210A genu protrombiny wykrywano metodami opisanymi uprzednio przez Bertinę i wsp. [9] oraz Poorta i wsp. [10].

Ocenę skuteczności prowadzonego leczenia stanowiły analiza kliniczna i laboratoryjna. W analizie klinicznej oceniano częstość nawrotów zakrzepicy i epizodów krwawień, natomiast w analizie laboratoryjnej oznaczano marker aktywacji krzepnięcia — fragment protrombiny 1+2 (F1+2). W tym celu od 10 chorych z APS leczonych acenokumarolem pobierano co 4 tygodnie krew. W okresie 16 tygodni od każdego pacjenta pobrano po 4 próbki krwi — łącznie 40 próbek. Dodatkowo, w taki sam sposób pobierano krew od 10 pacjentów z wrodzoną trombofilją, przyjmujących OA w ramach wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Wiadomo, że w obecności LA wynik pomiaru czasu protrombinowego może zmieniać się w zależności od rodzaju użytej tromboplastyny. Ponieważ w niniejszym badaniu stosowanie OA kontrolowano za pomocą czasu protrombinowego oznaczanego przy użyciu krajowej tromboplastyny mózgow króliczych (Biomed, Wytwórnia Surowic i Szczepionek, Warszawa), konieczne było sprawdzenie jej wrażliwości na obecność LA. W tym celu w dwóch grupach pacjentów — u 20 osób z LA i u 20 chorych z wrodzoną trombofilją, przyjmują-

For the INR and FI + 2 assays, blood was drawn into 5 ml tubes containing 0.5 ml of 3.2% buffered trisodium citrate. For the FI + 2 assay, blood was centrifuged at 1700 G for 15 minutes at room temperature, then again at 1700 G for 5 minutes. Platelet poor plasma was removed and frozen at -70°C for analysis. FI + 2 levels were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay method (Dade Behring, Marburg, Germany). The normal range established for this FI + 2 assay is < 1.1 nmol/l.

Statistic evaluation

Mean INR values were compared between two patient groups using Mann-Whitney U test. Value of $p < 0.05$ was considered as significant.

Results

Table I shows the relationship between the INR and kind of thromboplastin reagent used in the LA patients group and in the group with inherited thrombophilia receiving acenocoumarol for the prevention of recurrent thrombosis. Differences between INR values within each group were statistically insignificant.

Treatment with oral anticoagulants to prevent recurrence of thrombosis was followed up in 21 APS patients for 3–8 years (95 patient-years) and in 21 patients with inherited thrombophilia for 2–5 years (86 patient-years). Table II shows localization of thrombosis in both groups of patients. In the patient group the INR value was maintained within 2.0–3.0 for 70% of observation time (for 19% of observation time INR was < 2.0 and for 11% it was > 3.0). In the reference group the INR value was maintained within 2.0–3.0 for 68% of observation time (for 17% of observation time INR was < 2.0 and for 15% it was > 3.0). In the fo-

cych acenokumarol, zmierzono czas protrombinowy przy użyciu polskiej tromboplastyny oraz za pomocą tromboplastyny zagranicznej Thromborel S (Dade Behring, Marburg, Niemcy), którą uznaje się za niewrażliwą na LA [11]. Następnie obliczono wartość INR dla każdego pomiaru czasu protrombinowego, korzystając z tabel przeliczeń dostarczonych przez producentów i porównano uzyskane wyniki.

Czas protrombinowy i FI + 2 oznaczano w osoczu uzyskanym z krwi pobieranej do 5-mililitrowych probówek zawierających 3,2-procentowy cytrynian trójsodowy. Krew do oznaczeń FI + 2 była wirowana $1700 \times g$ przez 15 min w temperaturze pokojowej, a odciągnięte osocze powtórnie poddawano wirowaniu $1700 \times g$ przez 5 min. Do momentu wykonania badania ubogopłytkowe osocze przechowywano w temperaturze -70°C . Fragment protrombiny I + 2 oznaczano metodą immunoenzymatyczną (Dade Behring). Za wartości prawidłowe uznawano stężenie FI + 2 wynoszące poniżej 1,1 nmol/l.

Analiza statystyczna

Średnie wartości INR w dwóch grupach pacjentów porównano za pomocą testu U-Manna-Whitney'a. Różnice uznawano za znamienne dla poziomu istotności $p < 0,05$.

Wyniki

W tabeli I przedstawiono zależność INR od rodzaju użytej tromboplastyny w grupie pacjentów z LA i w grupie osób z wrodzoną trombofilią, otrzymujących acenokumarol w ramach wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Różnice pomiędzy wartościami INR w obrębie każdej z badanych grup były statystycznie nieistotne.

Przebieg wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej z zastosowaniem OA obserwowano przez 3–8 lat

Table I. Relationship between the INR and the kind of thromboplastin reagent used in the lupus anticoagulant group of patients and in the group with inherited thrombophilia receiving acenocoumarol for prevention of recurrent thrombosis

Tabela I. Zależność INR od rodzaju użytej tromboplastyny w grupie pacjentów z antykoagulantem toczniowym i w grupie osób z wrodzoną trombofilią, przyjmujących acenocoumarol w ramach wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej

| Groups of patients (n) Grupy pacjentów | INR value ($\bar{x} \pm SD$) Wartość INR | | p |
|--|---|---------------------|------|
| | Polish rabbit brain thromboplastin reagent Polska tromboplastyna mózgów króliczych | Thromborel S | |
| LA (n = 20) | 2.52 (± 0.75) | 2.54 (± 0.63) | 0.60 |
| Inherited thrombophilia (n = 20) Wrodzona trombofilia | 3.07 (± 1.18) | 2.91 (± 1.06) | 0.66 |

INR (international normalized ratio) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; \bar{x} (mean value) — wartość średnia; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; LA (lupus anticoagulant) — antykoagulant toczniowy

Table II. Localization of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome group of patients and in the group with inherited thrombophilia**Tabela II.** Lokalizacja zakrzepicy u pacjentów z APS i u pacjentów z wrodzoną trombofilią

| Localization of thrombosis Umiejscowienie zakrzepicy | Patients with APS Pacjenci z APS n = 21 | Patients with inherited thrombophilia Pacjenci z wrodzoną trombofilią n = 21 |
|---|---|--|
| Venous Żyłna | 17 (81%) | 20 (95.2%) |
| Arterial Tętnicza | 2 (9.5%) | – |
| Venous and arterial Żyłna i tętnicza | 2 (9.5%) | 1 (4.8%) |
| Pulmonary embolism Zator tętnicy płucnej | 7 (33.3%) | 3 (14.3%) |

APS (antiphospholipid antibody syndrome) — zespół antyfosfolipidowy

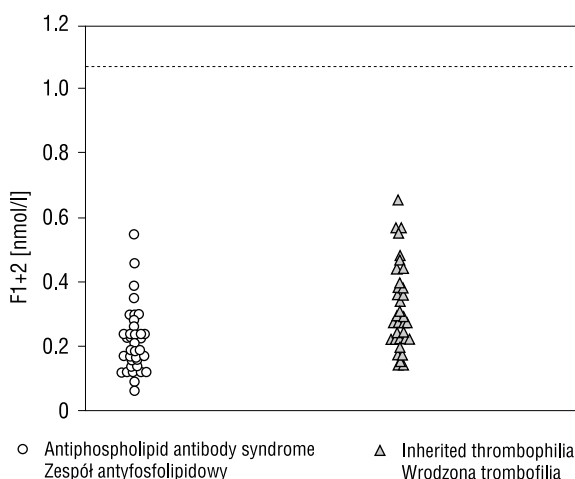


Figure 1. Prothrombin fragment 1+2 levels (F1+2) in plasma samples of 10 patients with antiphospholipid antibody syndrome and in 10 with inherited thrombophilia during acenocoumarol (INR 2.0–3.0) treatment. Horizontal broken line represents the upper limit of the normal range. Within 16 weeks, 4 blood samples from each patient were taken

Rycina 1. Zawartość fragmentu protrombiny 1+2 (F1+2) w osoczu 10 pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym i u 10 osób z wrodzoną trombofilią w czasie stosowania acenocoumarolu (INR 2,0–3,0). Przerywana linia oznacza górną granicę wartości prawidłowych. U każdego pacjenta wykonano 4 oznaczenia w okresie 16 tygodni

llow-up period only one recurrence of deep vein thrombosis in one APS patient was observed (the patient decided to stop taking acenocoumarol). In 3 APS patients mild bleeding complications occurred, which did not require the interruption of oral anticoagulation. In the group of patients with inherited thrombophilia neither recurrences of thrombosis nor bleeding complications were observed.

Figure 1 shows the levels of F1+2 measured in plasma samples of 20 patients receiving oral anticoagulants (INR 2.0–3.0). Both in 10 APS patients and in 10 pa-

u 21 osób z zespołem antyfosfolipidowym (95 pacjentolat) i przez 2–5 lat u 21 osób z wrodzoną trombofilią (86 pacjentolat). Lokalizację zakrzepicy u pacjentów obu grup przedstawiono w tabeli II. U osób z grupy badanej wartość INR utrzymywała się w przedziale 2,0–3,0 przez 70% czasu obserwacji. Wartość INR mniejszą od 2,0 i większą niż 3,0 zanotowano odpowiednio w 19% i w 11% całkowitego czasu obserwacji. U osób z grupy kontrolnej przez 68% czasu obserwacji INR zawierał się w granicach 2,0–3,0. Wartość INR poniżej 2,0 stwierdzono w 17%, a INR powyżej 3,0 w 15% całkowitego czasu obserwacji. W okresie obserwacji nawrót zakrzepicy w żyłach głębokich kończyny dolnej zaobserwowano u 1 pacjenta z APS, który samowolnie przestał przyjmować acenocoumarol. U 3 chorych z APS zanotowano niewielkie powikłania krwotoczne, niewymagające przerwania leczenia przeciwzakrzepowego. W grupie pacjentów z wrodzoną trombofilią nie stwierdzono nawrotów zakrzepicy ani powikłań krwotocznych.

Na rycinie 1 przedstawiono wyniki pomiarów zawartości F1+2 w osoczu 20 pacjentów otrzymujących doustny antykoagulant (INR 2,0–3,0). Zarówno u 10 chorych z APS, jak i u 10 osób z wrodzoną trombofilią zawartość F1+2 cały czas utrzymywała się w granicach normy.

Dyskusja

Dotychczas polskiej tromboplastyny mózgow króliczych (Biomed, Wytwórnia Surowic i Szczepionek, Warszawa) nie badano pod kątem wrażliwości na antykoagulant toczniowy. W niniejszej pracy wykazano, że tromboplastyna ta, podobnie jak Thromborel S (Dade Behring, Marburg, Niemcy) jest niewrażliwa na LA i można ją stosować do oznaczeń czasu protrombinowego u pacjentów z antykoagulantem toczniowym.

Leczenie ostrej zakrzepicy u chorych z APS nie różni się od ustalonych standardów [12]. Ze względu

tients with inherited thrombophilia F1 + 2 levels remained in normal range all the time.

Discussion

The sensitivity of Polish rabbit brain thromboplastin reagent (Biomed, WSS, Warsaw) to the presence of a lupus anticoagulant has not as yet been studied. The present study demonstrates, that Polish thromboplastin reagent like Thromborel S (Dade Behring, Marburg, Germany) is not sensitive to LA and may be used for prothrombin time measurement in patients with lupus anticoagulant.

Treatment of acute thrombotic event, if identified, is no different in APS than in the general population. Due to high of risk of recurrent thrombosis in patients with APS, after initial treatment with heparin a long-term, if not life-long, antithrombotic prophylaxis with oral anticoagulants should be applied [3–6, 13, 14]. However, the optimal intensity of oral anticoagulant treatment in patients with the antiphospholipid antibody syndrome remains controversial. The issue is important, since high-intensity anticoagulation carries a higher risk of hemorrhagic complications. Prandoni et al. [4] followed-up 21 patients with APS receiving warfarin after VTE episode and during the initial three-month period of anticoagulation (INR 2.0–3.0), only one patient experienced thrombotic recurrence in the targeted INR range. Three minor bleedings, which occurred during follow-up, did not require interruption of anticoagulation. Among 70 patients with APS, warfarin treatment of intermediate intensity (INR 2.0–2.9) and high intensity (INR \geq 3.0) significantly reduced the rate of recurrent thrombosis, whereas low-intensity treatment (INR \leq 1.9) did not confer significant protection [6]. Kamashta et al. [3] recommended high-intensity anticoagulation with INRs of 3.0 or higher for patients with APS and thrombotic events. However, in 7 out of 64 patients on high-intensity warfarin treatment, severe bleeding complications occurred. In contrast, Ginsberg et al. [15] and Rance et al. [5] suggested that an INR of 2.0–3.0 was sufficient to prevent VTE recurrences in APS patients.

In the present study, 21 patients with APS receiving acenocoumarol with targeted INR 2.0–3.0, were followed up for 3 to 8 years (total length of prophylaxis — 95 years). During maintenance treatment, prothrombin time tests were repeated at least every 4 weeks, and the INR value was maintained within 2.0–3.0 for 70% of observation time. In the follow-up period only one APS patient developed a recurrent episode of venous thrombosis. The patient stopped taking acenocoumarol 3 weeks before the recurrence. After the restart of acenocoumarol (INR 2.0–3.0) he had no further thrombosis epi-

na duże ryzyko wystąpienia nawrotów zakrzepicy, po wstępnej terapii heparyną, pacjenci z APS wymagają długotrwałej (najczęściej trwającej do końca życia) profilaktyki przeciwzakrzepowej z zastosowaniem doustnego antykoagulantu [3–6, 13, 14]. Kontrowersje natomiast wzbudza intensywność wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u tych chorych. Jest to bardzo ważne zagadnienie, ponieważ intensyfikacja leczenia przeciwzakrzepowego prowadzi do zwiększenia ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych. Prandoni i wsp. [4] stwierdzili nawrót zakrzepicy tylko u 1 spośród 21 pacjentów z APS, otrzymujących przez pierwsze 3 miesiące wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej warfarynę w dawkach pozwalających utrzymać wartość INR w granicach 2,0–3,0. Trzy niewielkie krwawienia, które wystąpiły w okresie obserwacji, nie wymagały przerwania leczenia przeciwzakrzepowego. W innym badaniu obserwacją objęto 70 pacjentów z APS, przyjmujących warfarynę [6]. Znamienne zmniejszenie odsetka nawrotów zakrzepicy stwierdzono u osób, u których INR utrzymywano w granicach 2,0–2,9 oraz \geq 3,0, natomiast mniej intensywna antykoagulacja (INR \leq 1,9) nie zabezpieczała pacjentów przed kolejnymi epizodami zakrzepowymi. Kamashta i wsp. [3] zalecali u chorych z APS i zakrzepicą utrzymywanie INR na poziomie 3,0 lub więcej. Należy jednak podkreślić, że u 7 spośród 64 pacjentów leczonych intensywnie warfaryną (INR $>$ 3,0) wystąpiły poważne powikłania krwotoczne. Natomiast Ginsberg i wsp. [15] oraz Rance i wsp. [5] sugerowali, że utrzymywanie INR w przedziale 2,0–3,0 skutecznie zabezpiecza pacjentów z APS przed nawrotami epizodów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

W niniejszym badaniu 21 chorych z APS przyjmujących acenokumarol (INR 2,0–3,0) obserwowano przez 3–8 lat (łącznie okres profilaktyki wyniósł 95 lat). Oznaczenia czasu protrombinowego wykonywano nie rzadziej niż co 4 tygodnie, a wartość INR utrzymywała się w przedziale 2,0–3,0 przez 70% czasu obserwacji. Podczas obserwacji stwierdzono tylko 1 nawrót zakrzepicy u pacjenta, który samowolnie przestał przyjmować acenokumarol na 3 tygodnie przed nawrotem. Po ponownym wdrożeniu OA (INR 2,0–3,0) nie nastąpiły u niego kolejne epizody zakrzepicy. W okresie obserwacji wystąpiły jedynie 3 niewielkie powikłania krwotoczne (krwawienie z nosa) niewymagające przerwania leczenia przeciwzakrzepowego ani hospitalizacji chorych.

U 10 pacjentów z APS leczonych acenokumarolem w dawce zapewniającej utrzymanie INR w przedziale 2,0–3,0 w ciągu 16 tygodni 4-krotnie oznaczono zawartość F1 + 2 w osoczu, który zawsze zawierał się w gra-

sodes. During OA treatment, three minor bleedings were observed (nose bleeds), not requiring the interruption of anticoagulation or hospitalization.

In 10 patients with APS receiving acenocoumarol (targeted INR 2.0–3.0), F1+2 plasma levels were measured 4 times within 16 weeks. The values were always within the normal range. In the group of 10 patients with inherited thrombophilia, F1+2 plasma levels also remained within normal range during the OA therapy. The results confirm the earlier observations of Douketis et al. [16]. They measured F1+2 plasma levels in 21 APS patients allocated to one of three intensities of warfarin (INR: 1.1–1.4, 1.5–1.9 or 2.0–2.5). A statistically significant decrease of F1+2 plasma levels was observed only in the patient group receiving warfarin with targeted INR of 2.0–2.5. Douketis et al. [16] concluded, that warfarin therapy with targeted INR of 2.0–2.5 is effective in suppressing coagulation activation and therefore should effectively prevent thrombotic recurrences in patients with APS.

Conclusions

1. Our current results indicate that oral anticoagulation therapy with a targeted INR of 2.0–3.0 prevents recurrences of venous and/or arterial thrombosis in patients with antiphospholipid antibody syndrome, and carries no significant risk of hemorrhagic complications.
2. Polish rabbit brain thromboplastin reagent (Biomed, WSS, Warszawa) is not sensitive to lupus anticoagulant and may be used for prothrombin time measurement in patients with lupus anticoagulant.

References

1. Windyga J (2002) Zespół antyfosfolipidowy: występowanie, aspekty kliniczne i leczenie przeciwzakrzepowe. *Acta Haemat Pol*, 33 (suppl. 1): 43–52.
2. Musiał J (2002) Zespół antyfosfolipidowy. In: Łopaciuk S. (ed.) *Zakrzepy i zatory*. PZWL, Warszawa, 89–104.
3. Khamashta MA, Guadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV (1995) The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*, 332: 993–997.
4. Prandoni P, Simioni P, Girolami A (1996) Antiphospholipid antibodies, recurrent thromboembolism, and intensity of warfarin anticoagulation. *Thromb Haemost*, 75: 859.
5. Rance A, Emmerich J, Fiessinger J-N (1997) Anticardiolipin antibodies and recurrent thromboembolism. *Thromb Haemost*, 77: 221–222.
6. Rosove MH, Brewer PMC (1992) Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med*, 117: 303–308.
7. Moll S, Ortel TL (1997) Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Intern Med*, 127: 177–185.

nicach normy. Także w grupie 10 chorych z wrodzoną trombofilią w okresie leczenia OA zawartość F1+2 zawsze utrzymywała się w granicach normy. Wyniki te potwierdzają wcześniejsze obserwacje Douketisa i wsp. [16]. Oznaczyli oni zawartość F1+2 w osoczu 21 pacjentów z APS, których podzielono na 3 grupy, w zależności od intensywności stosowanej u nich antykoagulacji (INR: 1,1–1,4; 1,5–1,9 i 2,0–2,5). Tylko u osób, u których INR zawierał się w przedziale 2,0–2,5 wykazano istotnie statystycznie zmniejszenie zawartości F1+2 w osoczu. Douketis i wsp. [16] stwierdzili, że stosowanie OA w dawkach gwarantujących utrzymanie INR na poziomie 2,0–2,5 hamuje aktywację krzepnięcia krwi w stopniu wystarczającym do zapobiegania nawrotom zakrzepicy u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym.

Wnioski

1. Wyniki niniejszej pracy wskazują, że wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa za pomocą doustnego antykoagulantu, zapewniająca utrzymanie wartości INR w granicach 2,0–3,0, skutecznie zabezpiecza pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym przed nawrotami zakrzepicy, a jednocześnie nie stwarza istotnego zagrożenia powikłaniami krwotocznymi.
2. Polska tromboplastyna mózgow króliczych (Biomed, Wytwórnia Surowic i Szczepionek, Warszawa) nie jest wrażliwa na obecność antykoagulantu toczniowego i można ją stosować do pomiaru czasu protrombinowego u pacjentów z antykoagulantem toczniowym.

Praca finansowana ze źródeł własnych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

8. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette J-C, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GRV, Triplett DA, Khamashta MA (1999) International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an International Workshop. *Arthritis Rheum*, 42: 1309–1311.
9. Bertina RM, Koelman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH (1994) Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, 369: 64–67.
10. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM (1996) A common genetic variation in the 3' -untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*, 88: 3698–3703.
11. Robert A, Le Querrec A, Delahousse B, Caron C, Houbouyan L, Boutiere B, Horellou MH, Reber G, Sie P (1998) Control of oral anticoagulation in patients with the antiphospholipid syndrome - influence of the lupus anticoagulant on international normalized ratio. *Thromb Haemost*, 80: 99–103.

12. Khamashta MA (2000) Hughes syndrome: antiphospholipid syndrome. Springer-Verlag, London, 391–396.
13. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S (1998) Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med*, 104: 332–338.
14. Windyga J (2002) Przeciwciała antyfosfolipidowe jako czynnik ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Pol Arch Med. Wew*, 108: 1065–1070.
15. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Mofatt K, Johnston M, Stevens P, Hirsh J (1995) Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood*, 86: 3685–3691.
16. Douketis JD, Crowther MA, Julian JA, Stewart K, Donovan D, Kaminska EA, Laskin CA, Ginsberg JS (1999) The effects of low-intensity warfarin on coagulation activation in patients with antiphospholipid antibodies and systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost*, 82: 1028–1032.