

Innovatív Immunoszuppresszív Terápiás
megközelítés a szerzett hemofília
A kezelésében: A CyDRi protokoll
hatékonyságának és biztonságosságának
vizsgálata

Doktori értekezés tézisei

Dr. Lehoczki Andrea Marianna

Semmelweis Egyetem
Doktori Iskola, Egészségtudományi Doktori Tagozat



Témavezető: Dr. Bodó Imre, PhD, DSc, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Micsik Tamás, PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Sarkadi-Nagy Eszter, PhD, tudományos
főmunkatárs

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Benyó Zoltán , PhD, DSc, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Jakus Zoltán PhD, egyetemi docens

Dr. Lukits Júlia PhD, főorvos

Földvári-Nagy Lászlóné Dr. Lenti Katalin, főiskolai tanár

Budapest

1. Bevezetés

A szerzett hemofília A (AHA) egy ritka, de súlyos autoimmun vérzési rendellenesség, amelyet a VIII-as véralvadási faktor (FVIII) ellen termelődő semlegesítő autoantitestek, ún. inhibitorok jelenléte jellemez. Ezek az antitestek blokkolják az FVIII működését, és ennek következtében súlyos vérzések alakulhatnak ki olyan betegekben is, akiknek korábban nem volt ismert vérzékenysége. A betegség leggyakrabban idősebb, többszörös társbetegséggel élő személyeknél fordul elő, de bármely életkorban jelentkezhet.

Az AHA becsült éves előfordulási aránya körülbelül 1,48 eset/millió fő, azonban a 60 év feletti populációban ez az arány 3–4 eset/millió főre emelkedik. Bár a betegség ritka, diagnosztikai nehézségei és súlyos klinikai következményei miatt jelentős egészségügyi kihívást jelent. Az esetek túlnyomó többségében a betegek hirtelen fellépő, spontán vérzésekkel kerülnek kórházba. Ezek a vérzések lehetnek bőr alatti, izomzati, gastrointestinalis vagy urogenitalis vérzések, de előfordulhat életveszélyes retroperitonealis vagy intracranialis vérzés is.

Laboratóriumi diagnózis során jellemzően izoláltan megnyúlt aktivált parciális tromboplastin idő (aPTI), alacsony FVIII aktivitás (<1%), valamint a Nijmegen-módosított Bethesda teszttel igazolt, keringő FVIII inhibitor észlelhető. A protrombin idő (PT) és a vérlemezkeszám jellemzően normális marad. Mivel az aPTI-t rutinszerűen nem minden intézményben mérik, gyakori az aluldiagnosztizálás és a késlekedés a megfelelő kezelés megkezdésében.

Az AHA kezelése két fő célkitűzésre épül: (1) az aktív vérzés mielőbbi kontrollálása, és (2) az inhibitor antitestek eradikációja immunszuppresszív terápiával (IST). A hemostatikus kezelés részeként bypass készítmények, például rekombináns aktivált VII-es faktor (rFVIIa), aktivált protrombin komplex koncentrátum (aPCC), vagy újabb lehetőségként rekombináns sertés FVIII alkalmazhatók. Emellett egyre nagyobb figyelmet kap az emicizumab is, mint nem-faktor alapú, subcutan adható terápiás lehetőség.

Az immunszuppresszív kezelés a tartós remisszió kulcsa, ugyanakkor jelenleg nem létezik egyértelmű konszenzus arra nézve, hogy melyik elsővonalbeli IST protokoll biztosítja a legjobb egyensúlyt a hatékonyság és a biztonságosság között. A leggyakrabban alkalmazott szekvenciális kezelési megközelítés során a betegek először szteroidokat kapnak (pl. prednizolon 1 mg/ttkg), majd csak a nem megfelelő válasz esetén kerül sor cyclophosphamid vagy rituximab hozzáadására. Ez a stratégia azonban különösen időskorú és komorbid betegek esetében fokozott fertőzésveszéllyel, metabolikus szövődményekkel és halálózással járhat.

A CyDRi protokoll egy újonnan kifejlesztett, kombinált elsővonalbeli immunszuppresszív kezelési stratégia, amely a szteroid, citotoxikus és B-sejt ellenes terápiák egyidejű alkalmazására épül. A protokoll a következőket tartalmazza:

- Ciklofoszfamid 1000 mg iv. az 1. és 22. napon
- Dexametazon 40 mg per os az 1., 8., 15. és 22. napon
- Rituximab 100 mg iv. az 1., 8., 15. és 22. napon

Ez a pulzusadagoláson alapuló protokoll célja a gyors hatás elérése, a szteroidexpoziáció és toxicitás minimalizálása, valamint a tartós remisszió biztosítása még idős, törekeny betegek esetében is. A CyDRi protokoll előnye, hogy már elsővonalban alkalmazva képes magas remissziós arányt és kedvező biztonságosi profilt biztosítani.

2. Célkitűzések

A szerzett hemofília A (AHA) kezelése továbbra is jelentős kihívást jelent, különösen az idős és komorbiditásokkal élő betegek körében, akiknél a jelenleg elérhető immunszuppresszív protokollok gyakran nem elég hatékonyak, vagy súlyos mellékhatásokat okoznak. Az irodalmi áttekintés rávilágított arra, hogy bár többféle kezelési megközelítés létezik, nincs egységesen elfogadott elsővonalbeli protokoll, amely egyszerre biztosítaná a gyors hatékonyságot és az alacsony toxicitást.

Kutatásunk célja egy új, kombinált immunszuppresszív protokoll, a CyDRi hatékonyságának és biztonságosságának retrospektív értékelése volt a szerzett hemofília A kezelésében. A CyDRi protokoll 2009-ben került bevezetésre a Dél-pesti Centrumkórház Szent László Telephelyén, majd 2017-től a Semmelweis Egyetemen is alkalmazásra került. Ez a kezelési séma három gyógyszer pulzusadagolásán alapul: ciklofoszfamid, deksametazon és rituximab.

A vizsgálat célkitűzései az alábbiak voltak:

Az elsődleges cél: A CyDRi protokoll klinikai hatékonyságának vizsgálata a tartós teljes remisszió (CR) elérésének aránya és időtartama alapján.

Másodlagos célok:

- A vérzéskontroll idejének és sikerességének értékelése a kezelést követően.
- A protokoll alkalmazásához köthető mellékhatások, toxicitás és kezeléssel összefüggő halálozás elemzése.
- A relapszus arányának és a relapszusra adott kezelési válasznak az értékelése.
- A CyDRi protokoll összehasonlítása más, nemzetközi irodalomban publikált kezelési stratégiákkal.

Vizsgálatunk hipotézise az volt, hogy a CyDRi protokoll – kombinált, pulzus alapú kezelési módjával – képes magas hatékonyságot biztosítani alacsony toxicitási profillal, még idős, komorbiditásokkal terhelt betegek esetében is. Ezzel a megközelítéssel új kezelési standard jöhet létre a szerzett hemofília A terápiájában.

3. Módszerek

Vizsgálatunk retrospektív, két intézményben végzett esetsorozat-elemzés, amely során a szerzett hemofília A diagnózisával kezelt betegeket elemeztük, akiket egységes CyDRi protokoll alapján kezeltek. Az adatgyűjtés a Dél-pesti Centrumkórház Szent László Telephelyén, valamint a Semmelweis Egyetem Hematológiai részlegén történt. Az adatgyűjtés időtartama 2009. szeptember és 2021. decembere közé esett.

3.1 Betegek bevonása

A vizsgálatba azok a betegek kerültek bevonásra, akik:

- a Nemzetközi Hemofília Alapítvány kritériumai alapján AHA diagnózist kaptak (megnyúlt aPTI, alacsony FVIII aktivitás, Nijmegen-módosított Bethesda teszttel igazolt inhibitor jelenlét),
- legalább egy CyDRi kezelési ciklust kaptak,
- teljes körű dokumentációval rendelkeztek.

Összesen 32 beteg adatait elemeztük.

3.2 Kezelési protokoll: CyDRi

A CyDRi protokoll három immunszuppresszív gyógyszer kombinációját alkalmazza pulzusadagolás formájában:

- Ciklofoszfamid: 1000 mg intravénásan az 1. és 22. napon
- Dexametazon: 40 mg orálisan vagy intravénásan az 1., 8., 15. és 22. napon
- Rituximab: 100 mg intravénásan az 1., 8., 15. és 22. napon

Amennyiben a beteg nem érte el a teljes remissziót (CR), további CyDRi ciklusokat kaptak, legalább 43 napos szünettel.

3.3 Vizsgált végpontok

Elsődleges végpont:

- Teljes remisszió (CR) elérése: a klinikai vérzés megszűnése, FVIII >50%, és az inhibitor eltűnése.

Másodlagos végpontok:

- A vérzéskontroll ideje: a bypass kezelés abbahagyása után jelentkező új vérzés hiánya és stabil hemoglobinszint.
- A kezeléshez köthető mellékhatások előfordulása.
Relapszus aránya és kezelési válasz.
- Teljes túlélés (OS) és a CR fennmaradásának időtartama.

3.4 Adatgyűjtés és statisztikai elemzés

A klinikai és laboratóriumi adatokat egységes adatlap alapján gyűjtöttük. A statisztikai elemzést R szoftverrel végeztük. A túlélési elemzésekhez Kaplan–Meier görbékét alkalmaztunk, a csoportok közötti különbségek meghatározására log-rank tesztet

használtunk. A szignifikanciahatárt $p < 0,05$ értékben határoztuk meg.

4. Eredmények

4.1 A betegpopuláció jellemzői

A vizsgálatban 32 beteg szerepelt, közülük 18 nő (56,3%) és 14 férfi (43,7%) volt. Az életkor medián értéke 77 év volt (interkvartilis tartomány: 69–84 év). A legtöbb betegnek nem volt előzőleg ismert vérzékenysége. Az esetek többsége idiopátiás eredetű volt (59,4%), míg az esetek 25%-ában autoimmun hátér, 21,9%-ában pedig malignitás állt fenn.

A betegeknek az FVIII aktivitás medián értéke 1,0 IU/dL, az inhibitor titer mediánja pedig 17 Bethesda egység (BU) volt. A betegek 43,8%-ánál magas (≥ 20 BU), 31,3%-ánál pedig nagyon magas (≥ 100 BU) inhibitor titer volt megfigyelhető.

4.2 A vérzés kontrollja

A 32 betegből 12 (37,5%) aktív vérzéssel érkezett, és bypass szer (recombináns aktivált VII-es faktor vagy APCC) alkalmazása mellett indult meg a CyDRi-kezelés. A többieknek a CyDRi-kezelés bypass szer nélkül indult. A vérzéskontroll medián ideje 15,5 nap volt (IQR: 2,5–29,5 nap), és a betegek 90,6%-ánál 60 napon belül teljes vérzéskontroll valósult meg. Vérzés miatti haláleset nem fordult elő.

4.3 Remissziós ráta és kezelésre adott válasz

Teljes remissziót (CR) 31 beteg (96,9%) ért el. A CR elérésének medián ideje 77 nap volt (IQR: 31–115 nap). Egyetlen beteg sem mutatott refrakteritást a CyDRi-kezeléssel szemben, kivéve egy 84 éves, törékeny beteget, aki CR elérése előtt pneumonia következtében elhunyt.

A magas inhibitor titerrel rendelkező betegek hosszabb idő alatt érték el CR-t ($p = 0,009$), de az FVIII szint, az ECOG státusz és a komorbiditási index nem mutatott szignifikáns összefüggést a CR elérésének idejével.

4.4 Relapszus és a CR tartóssága

A betegek közül mindössze ketten (6,5%) estek vissza, összesen három relapszus epizóddal. A relapszusok kezelésére újból CyDRi-ciklust alkalmaztunk, és mindhárom esetben sikeresen ismételtük meg a CR elérését. A relapszus utáni CR időtartama 161–1385 nap között volt.

4.5 Mellékhatások és toxicitás

A kezelés jól tolerálható volt: 5 beteg (15,6%) esetében fordult elő infekció, köztük *Clostridium difficile* colitis, cystitis, illetve egy retroperitoneális tályog. Egy haláleset történt, amely a súlyos alapbetegséghez (szívelégtelenség) köthető, nem pedig a kezeléshez. Steroid-indukált diabetes vagy pszichiátriai mellékhatás nem fordult elő. Ciklofoszfamidhoz társuló lázas neutropénia sem volt megfigyelhető.

4.6 Összehasonlítás más nemzetközi kohortokkal

A CyDRi protokollt kapott betegpopuláció remissziós aránya (96,9%) és a teljes túlélés (90,6%) magasabb volt, mint a nemzetközi adatok alapján közölt szekvenciális protokollok mellett tapasztalt arányok (45–75%). A kezelés során fellépő mellékhatások száma és súlyossága is kedvezőbbnek bizonyult a nemzetközi kohortokhoz viszonyítva.

5. Következtetések

Vizsgálataink egy új, első vonalbeli kombinált immunszuppresszív kezelési protokoll, a CyDRi hatékonyságát és biztonságosságát értékelték szerzett hemofília A (AHA) esetén. Eredményeink alapján a CyDRi protokoll kiemelkedően hatékony terápiás lehetőség, különösen az idős és komorbiditásokkal terhelt betegek körében, akiknél a hagyományos kezelések magas toxicitása és alacsony hatékonysága jelentős problémát jelent.

A legfontosabb következtetéseink a következők:

- Magas remissziós arány: A betegek 96,9%-a teljes remissziót ért el, amely meghaladja a korábban közölt szekvenciális protokollok hatékonyságát.

- Alacsony relapszus arány: A relapszus előfordulása alacsony volt (6,5%), és a CyDRi protokoll ismételt alkalmazása esetén is hatékony maradt.
- Kedvező biztonságossági profil: A kezeléshez kapcsolódó mellékhatások előfordulása alacsony volt, és nem igényelt jelentős beavatkozást. Nem fordult elő vérzéshez köthető halálozás, és a kezelési toxicitás is elviselhető maradt, még idős, törékeny betegeknél is.
- Gyors vérzéskontroll: A vérzéses tünetek gyorsan uralhatók voltak, a medián vérzéskontroll ideje mindössze 15,5 nap volt.

A CyDRi protokoll egy innovatív, háromszoros kombinációs megközelítés (cyclophosphamid, dexametazon, rituximab), amely egymással szinergikusan ható immunszuppresszív mechanizmusokat alkalmaz. Az eredmények alapján a CyDRi protokoll új standardként jelenhet meg az AHA kezelésében, különösen azon betegek számára, akiknél a standard szekvenciális terápiák nem alkalmazhatók, vagy fokozott kockázattal járnak.

Jövőbeli irányok:

- Eredményeink megalapozzák további, prospektív, multicentrikus vizsgálatok szükségességét a CyDRi protokoll hatékonyságának és hosszú távú biztonságosságának megerősítésére.
- A CyDRi költséghatékonysági elemzése hozzájárulhat a szélesebb körű elfogadásához.
- A protokoll más szerzett vérzési rendellenességek kezelésében való alkalmazásának lehetősége is vizsgálatot érdemel.

Összességében a CyDRi protokoll új távlatokat nyit a szerzett hemofília A kezelésében, és fontos lépést jelenthet a személyre szabott, biztonságos és hatékony immunszuppresszív terápia megvalósítása felé.

6. Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

1. **Lehoczki A**, Fekete M, Mikala G, Bodo I. Acquired hemophilia A as a disease of the elderly: A comprehensive review of epidemiology, pathogenesis, and novel therapy. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01317-7
2. Simon B, **Cegledi A***, Dolgos J, Farkas P, Gaddh M, Hanko L, Horvath R, Kaposi A, Magyar L, Masszi T, Szederjesi A, Wohner N, Bodo I. Combined immunosuppression for acquired hemophilia A: CyDRi is a highly effective low-toxicity regimen. *Blood*. 2022;140:1983-1992. doi: 10.1182/blood.2022016873 ***osztott első szerzőség**
3. **Cegledi A**, Batai A, Dolgos J, Fekete M, Gopcsa L, Kiraly V, Lakatos G, Nagy G, Szemlaky Z, Varkonyi A, Vilimi B, Mikala G, Bodo I. Case Report: Effective management of adalimumab-induced acquired hemophilia A with the CyDRI protocol. *Pathol Oncol Res*. 2024;30:1611720. doi: 10.3389/pore.2024.1611720

A disszertációtól független közlemények:

1. Gopcsa L, Reti M, Andrikovics H, Bobek I, Beko G, Bogyo J, Cegledi A, Dobos K, Giba-Kiss L, Jankovics I, Kis O, Lakatos B, Mathiasz D, Meggyesi N, Miskolczi G, Nemeth N, Paksi M, Riczu A, Sinko J, Szabo B, Szilvasi A, Szlavik J, Tasnady S, Remenyi P, Valyi-Nagy I. Effective virus-specific T-cell therapy for high-risk SARS-CoV-2 infections in hematopoietic stem cell transplant recipients: initial case studies and literature review. *Geroscience*. 2024;46:1083-1106. doi: 10.1007/s11357-023-00858-7
2. Gaspar Z, Szabo BG, Cegledi A, Lakatos B. Human herpesvirus reactivation and its potential role in the pathogenesis of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01323-9
3. Gaspar Z, Szabo BG, Andrikovics H, Cegledi A, Rajmon M, Abraham A, Varnai Z, Kiss-Dala N, Szlavik J, Sinko J, Valyi-Nagy I, Lakatos B. Secondary infections and long-term outcomes among hospitalized elderly and non-elderly patients with severe acute respiratory syn-

- drome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and treated with baricitinib: a comparative study from the national centre of Hungary. *Geroscience*. 2024;46:2863-2877. doi: 10.1007/s11357-024-01099-y
4. Nemes L, Cegledi A, Szabo G, Varga M, Sas G. [Clinical evaluation of factors VIII and IX manufactured in Hungary, based on results of the first half year]. *Orv Hetil*. 1998;139:749-752.
 5. Kozma A, Meggyesi N, Hardi A, Cegledi A, Toman A, Kapocs K, Mikala G. [Calreticulin: Pathophysiology of an unusual gain-of-function and its clinical consequences]. *Magy Onkol*. 2022;66:147-152.
 6. Basak GW, Mikala G, Koristek Z, Jaksic O, Basic-Kinda S, Cegledi A, Reti M, Masszi T, Mayer J, Giebel S, Hubel K, Labar B, Wiktor-Jedrzejczak W. Plerixafor to rescue failing chemotherapy-based stem cell mobilization: it's not too late. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:1711-1719. doi: 10.3109/10428194.2011.578312
 7. Cegledi A, Dolgos J, Fekete M, Gopcsa L, Varkonyi A, Vilimi B, Mikala G, Bodo I. Delayed spontaneous remission of acquired factor V inhibitor refractory to immunosuppressive therapy with pregnancy-associated improvement. *Pathol Oncol Res*. 2023;29:1611250. doi: 10.3389/pore.2023.1611250
 8. Cegledi A, Csukly Z, Fekete M, Kozma A, Szemlaky Z, Andrikovics H, Mikala G. Effective venetoclax-based treatment in relapsed/refractory multiple myeloma patients with translocation t(6;14). *Pathol Oncol Res*. 2023;29:1611375. doi: 10.3389/pore.2023.1611375
 9. Kunutsor SK, Jassal DS, Ravandi A, Lehoczki A. Dietary flaxseed: Cardiometabolic benefits and its role in promoting healthy aging. *Geroscience*. 2025. doi: 10.1007/s11357-025-01512-0
 10. Fekete M, Varga P, Ungvari Z, Fekete JT, Buda A, Szappanos A, Lehoczki A, Mozes N, Grosso G, Godos J, Menyhart O, Munkacsy G, Tarantini S, Yabluchanskiy A, Ungvari A, Györfy B. The role of the Mediterranean diet in reducing the risk of cognitive impairment, dementia, and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Geroscience*. 2025. doi: 10.1007/s11357-024-01488-3
 11. Fekete M, Lehoczki A, Szappanos A, Toth A, Mahdi M, Sotonyi P, Benyo Z, Yabluchanskiy A, Tarantini S, Ungvari Z. Cerebromicrovascular mechanisms contributing to long COVID: implications for neurocognitive health. *Geroscience*. 2025. doi: 10.1007/s11357-024-01487-4
 12. Fekete M, Lehoczki A, Csipo T, Fazekas-Pongor V, Szappanos A, Major D, Mozes N, Dosa N, Varga JT. The Role of Trace Elements in COPD: Pathogenetic Mechanisms and Therapeutic Potential of Zinc,

- Iron, Magnesium, Selenium, Manganese, Copper, and Calcium. *Nutrients*. 2024;16. doi: 10.3390/nu16234118
13. Fekete M, Horvath A, Santa B, Abonyi-Toth Z, Tomisa G, Szollosi GJ, Lehoczki A, Fazekas-Pongor V, Varga JT. Analysis of COPD: Distinguishing Characteristics and Management of Smoking vs Never Smoking Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024;19:2671-2688. doi: 10.2147/COPD.S484664
 14. Ungvari Z, Fekete M, Varga P, Fekete JT, Lehoczki A, Buda A, Szappanos A, Purebl G, Ungvari A, Györfly B. Imbalanced Sleep Increases Mortality Risk by 14%-34%: A Meta-Analysis. *Geroscience*. 2025;(in press).
 15. Ungvari Z, Fekete M, Varga P, Fekete JT, Buda A, Szappanos A, Lehoczki A, Mozes N, Grosso G, Menyhart O, Munkacsy G, Tarantini S, Yabluchanskiy A, Ungvari A, Györfly B. Impact of adherence to the Mediterranean diet on stroke risk. *Geroscience*. 2025. doi: 10.1007/s11357-024-01491-8
 16. Iannuzzi V, Narboux-Neme N, Lehoczki A, Levi G, Giuliani C. Stay social, stay young: a bioanthropological outlook on the processes linking sociality and ageing. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01416-5
 17. Cao X, Peng H, Hu Z, Xu C, Ning M, Zhou M, Mi Y, Yu P, Fazekas-Pongor V, Major D, Ungvari Z, Fekete M, Lehoczki A, Guo Y. Exploring the global impact of obesity and diet on dementia burden: the role of national policies and sex differences. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01457-w
 18. Szogi T, Borsos BN, Masic D, Radics B, Bella Z, Banfi A, Ordog N, Zsiros C, Kiricsi A, Pankotai-Bodo G, Kovacs A, Paroczai D, Botkane AL, Kajtar B, Sukosd F, Lehoczki A, Polgar T, Letoha A, Pankotai T, Tiszlavicz L. Novel biomarkers of mitochondrial dysfunction in Long COVID patients. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01398-4
 19. Ungvari Z, Fekete M, Varga P, Lehoczki A, Fekete JT, Ungvari A, Györfly B. Overweight and obesity significantly increase colorectal cancer risk: a meta-analysis of 66 studies revealing a 25-57% elevation in risk. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01375-x
 20. Nagy A, Czitrovszky A, Lehoczki A, Farkas A, Furi P, Osan J, Groma V, Kugler S, Micsinai A, Horvath A, Ungvari Z, Muller V. Creating respiratory pathogen-free environments in healthcare and nursing-care settings: a comprehensive review. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01379-7

21. Kallai A, Ungvari Z, Fekete M, Maier AB, Mikala G, Andrikovics H, Lehoczki A. Genomic instability and genetic heterogeneity in aging: insights from clonal hematopoiesis (CHIP), monoclonal gammopathy (MGUS), and monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01374-y
22. Kunutsor SK, Lehoczki A, Laukkanen JA. The untapped potential of cold water therapy as part of a lifestyle intervention for promoting healthy aging. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01295-w
23. Fekete M, Liotta EM, Molnar T, Fulop GA, Lehoczki A. The role of atrial fibrillation in vascular cognitive impairment and dementia: epidemiology, pathophysiology, and preventive strategies. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01290-1
24. Szilagyi A, Takacs B, Szekeres R, Tarjanyi V, Nagy D, Priksz D, Bombicz M, Kiss R, Szabo AM, Lehoczki A, Gesztelyi R, Juhasz B, Szilvassy Z, Varga B. Effects of voluntary and forced physical exercise on the retinal health of aging Wistar rats. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01208-x
25. Russell SJ, Parker K, Lehoczki A, Lieberman D, Partha IS, Scott SJ, Phillips LR, Fain MJ, Nikolich JZ. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (Long COVID) in older adults. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01227-8
26. Miko E, Sipos A, Toth E, Lehoczki A, Fekete M, Sebo E, Kardos G, Bai P. Guideline for designing microbiome studies in neoplastic diseases. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01255-4
27. Kunutsor SK, Kaminsky LA, Lehoczki A, Laukkanen JA. Unraveling the link between cardiorespiratory fitness and cancer: a state-of-the-art review. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01222-z
28. Cao X, Wang M, Zhou M, Mi Y, Fazekas-Pongor V, Major D, Lehoczki A, Guo Y. Trends in prevalence, mortality, and risk factors of dementia among the oldest-old adults in the United States: the role of the obesity epidemic. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01180-6
29. Zaczek A, Lewinski A, Karbownik-Lewinska M, Lehoczki A, Gesing A. Impact of visceral adipose tissue on longevity and metabolic health: a comparative study of gene expression in perirenal and epididymal fat of Ames dwarf mice. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01131-1
30. Molnar T, Lehoczki A, Fekete M, Varnai R, Zavori L, Erdo-Bonyar S, Simon D, Berki T, Csecsei P, Ezer E. Mitochondrial dysfunction in long COVID: mechanisms, consequences, and potential therapeutic approaches. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01165-5

31. Fekete M, Lehoczki A, Tarantini S, Fazekas-Pongor V, Csipo T, Csizmadia Z, Varga JT. Improving Cognitive Function with Nutritional Supplements in Aging: A Comprehensive Narrative Review of Clinical Studies Investigating the Effects of Vitamins, Minerals, Antioxidants, and Other Dietary Supplements. *Nutrients*. 2023;15. doi: 10.3390/nu15245116
32. Fekete M, Lehoczki A, Major D, Fazekas-Pongor V, Csipo T, Tarantini S, Csizmadia Z, Varga JT. Exploring the Influence of Gut-Brain Axis Modulation on Cognitive Health: A Comprehensive Review of Prebiotics, Probiotics, and Symbiotics. *Nutrients*. 2024;16. doi: 10.3390/nu16060789
33. Fekete M, Csipo T, Fazekas-Pongor V, Feher A, Szarvas Z, Kaposvari C, Horvath K, Lehoczki A, Tarantini S, Varga JT. The Effectiveness of Supplementation with Key Vitamins, Minerals, Antioxidants and Specific Nutritional Supplements in COPD-A Review. *Nutrients*. 2023;15. doi: 10.3390/nu15122741
34. Dinh H, Kovacs ZZA, Kis M, Kupecz K, Sejben A, Szucs G, Marvanykovi F, Siska A, Freiwan M, Posa SP, Galla Z, Ibos KE, Bodnar E, Lauber GY, Goncalves AIA, Acar E, Kriston A, Kovacs F, Horvath P, Bozso Z, Toth G, Foldesi I, Monostori P, Cserni G, Podesser BK, Lehoczki A, Pokreisz P, Kiss A, Dux L, Csabafi K, Sarkozy M. Role of the kisspeptin-KISS1R axis in the pathogenesis of chronic kidney disease and uremic cardiomyopathy. *Geroscience*. 2024;46:2463-2488. doi: 10.1007/s11357-023-01017-8
35. Fekete M, Major D, Feher A, Fazekas-Pongor V, Lehoczki A. Geroscience and pathology: a new frontier in understanding age-related diseases. *Pathol Oncol Res*. 2024;<https://doi.org/10.3389/pore.2024.1611623>.
36. Peterfi A, Meszaros A, Szarvas Z, Penzes M, Fekete M, Feher A, Lehoczki A, Csipo T, Fazekas-Pongor V. Comorbidities and increased mortality of COVID-19 among the elderly: A systematic review. *Physiol Int*. 2022. doi: 10.1556/2060.2022.00206
37. Fekete M, Szollosi G, Tarantini S, Lehoczki A, Nemeth AN, Bodola C, Varga L, Varga JT. Metabolic syndrome in patients with COPD: Causes and pathophysiological consequences. *Physiol Int*. 2022. doi: 10.1556/2060.2022.00164
38. Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Lehoczki A, Tarantini S, Varga JT. Effects of omega-3 supplementation on quality of life, nutritional status, inflammatory parameters, lipid profile, exercise tolerance and inhaled medications in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Palliat Med*. 2022;11:2819-2829. doi: 10.21037/apm-22-254

39. Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Feher A, Dosa N, Lehoczki A, Tarantini S, Varga JT. COVID-19 infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease: From pathophysiology to therapy. Mini-review. *Physiol Int*. 2022. doi: 10.1556/2060.2022.00172
40. Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Feher A, Csipo T, Forrai J, Dosa N, Peterfi A, Lehoczki A, Tarantini S, Varga JT. Nutrition Strategies Promoting Healthy Aging: From Improvement of Cardiovascular and Brain Health to Prevention of Age-Associated Diseases. *Nutrients*. 2022;15. doi: 10.3390/nu15010047
41. Feher A, Szarvas Z, Lehoczki A, Fekete M, Fazekas-Pongor V. Co-infections in COVID-19 patients and correlation with mortality rate. Minireview. *Physiol Int*. 2022. doi: 10.1556/2060.2022.00015

Summary

Acquired hemophilia A (AHA) is a rare but potentially life-threatening autoimmune bleeding disorder characterized by the development of neutralizing autoantibodies (inhibitors) against coagulation factor VIII (FVIII). AHA primarily affects elderly patients with comorbidities, and its clinical presentation is often severe, spontaneous bleeding episodes without prior bleeding history.

The standard treatment strategy for AHA includes two main goals: achieving rapid hemostatic control and eliminating inhibitors through immunosuppressive therapy (IST). However, the lack of a universally accepted first-line IST protocol and the high toxicity of sequential regimens, particularly in frail elderly patients, remain major challenges.

In this study, we evaluated the efficacy and safety of the CyD-Ri protocol, a novel first-line combined IST regimen consisting of cyclophosphamide, dexamethasone, and low-dose rituximab, administered in a pulsed schedule. A retrospective analysis was conducted on 32 patients with AHA treated according to this uniform institutional protocol.

The CyDRi protocol resulted in:

- A complete remission rate of 96.9%;
- A 90.6% overall survival rate at last follow-up;
- Rapid bleeding control with a median time to hemostasis of 15.5 days;
- Favorable safety profile with few treatment-related adverse events, even among the elderly.

The results confirm that the CyDRi protocol is an effective and safe treatment option for AHA, offering significant clinical advantages over traditional sequential therapies. Its short duration, low toxicity, and high success rate support its potential to influence future international treatment guidelines. A case report of adalimumab-induced AHA treated successfully with CyDRi further demonstrates the protocol's flexibility and applicability in complex clinical scenarios.

These findings warrant prospective, multicenter validation and suggest the CyDRi protocol as a promising standard of care for patients with acquired hemophilia A.

