

A C1-inhibitor deficiencia okozta angioödémás betegek kezelése során alkalmazott gyógyszerek biztonságosságának vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Kőhalmi Kinga Viktória

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Farkas Henriette, az MTA doktora, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Cserháti Endre, az MTA doktora, egyetemi tanár
Dr. Csoma Zsuzsanna, Ph.D., osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. habil. Holló Péter, Ph.D., egyetemi docens
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Polgár Anna, Ph.D., osztályvezető főorvos
Dr. Krasznai Magdolna, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2018

TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	4
2. BEVEZETÉS.....	5
2.1. Az angioödéma	5
2.1.1. Hízósejt mediált angioödéma	5
2.1.2. Bradykinin mediált angioödéma	5
2.2. Az angioödémák klasszifikációja	6
2.2.1. Szerzett angioödémák	7
2.2.2. Örökletes angioödémák (HAE).....	8
2.3. A betegség genetikai és molekuláris háttere.....	10
2.3.1. Genetikai háttér – A C1-inhibitor (SERPING1)gén	10
2.3.2. A C1-inhibitor fehérje	10
2.4. A C1-INH-HAE diagnosztikája.....	12
2.4.1. Családtörténet.....	12
2.4.2. Klinikai tünetek.....	12
2.4.3. Laboratóriumi diagnosztika.....	14
2.4.4. Differenciáldiagnosztika	17
2.5. A hereditár angioödéma kezelése	20
2.5.1. Provokáló tényezők kiiktatása.....	20
2.5.2. Preprocedurális (rövid távú) profilaktikus kezelés.....	20
2.5.3. Hosszú távú megelőző kezelés	21
2.5.4. A HAE rohamok akut kezelése	21
2.6. A C1-inhibitor hiány okozta hereditár angioödémában alkalmazott kezelések ismert mellékhatásai	26
3. CÉLKITŰZÉSEK.....	28
3.1. A C1-inhibitor deficiencia okozta hereditár angioödémás betegek kezelése során alkalmazott gyógyszerek biztonságosságának vizsgálata	28
3.1.1. Hosszú távú danazol kezelés hatásának vizsgálata a hematológiai paraméterekre hereditár angioödémában	28
3.1.2. A danazol kezelés hatása C1-inhibitor hiány okozta hereditár angioödémás gyermekek növekedésére.....	28
3.1.3. Tromboembólia rizikó felmérése plazmából előállított C1-inhibitor koncentrátummal kezelt hereditár angioödémás betegek esetén.....	28

3.2. Új profilaktikus kezelési lehetőségek C1-inhibitor deficiencia okozta hereditár angioödémában	28
3.2.1. Új profilaxis alkalmazása C1-inhibitor deficiencia okozta hereditár angioödémában erythema marginatum során plazmából előállított C1-INH koncentrátummal	28
3.2.2. Rövidtávú profilaxis alkalmazása rekombináns C1-INH koncentrátummal szerzett C1-INH deficienciában	29
4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	30
5. EREDMÉNYEK	40
5.1. Hosszú távú danazol kezelés hatásának vizsgálata a hematológiai paraméterekre hereditár angioödémában	40
5.2. A danazol kezelés hatása C1-inhibitor hiány okozta hereditár angioödémás gyermekek növekedésére	46
5.3. Tromboembólia rizikó felmérése plazmából előállított C1-inhibitor koncentrátummal kezelt hereditár angioödémás betegek esetén	49
5.4. Új profilaxis alkalmazása C1-inhibitor deficiencia okozta hereditár angioödémában erythema marginatum során plazmából előállított C1-INH koncentrátummal	53
5.5. Rövidtávú profilaxis alkalmazása rekombináns C1-INH koncentrátummal C1-INH-AAE beteg esetében	56
6. MEGBESZÉLÉS	58
6.1. Hosszú távú danazol kezelés hatásának vizsgálata a hematológiai paraméterekre hereditár angioödémában	58
6.2. A danazol kezelés hatása C1-inhibitor hiány okozta hereditár angioödémás gyermekek növekedésére	60
6.3. Tromboembólia rizikó felmérése plazmából előállított C1-inhibitor koncentrátummal kezelt hereditár angioödémás betegek esetén	61
6.4. Új profilaxis alkalmazása C1-inhibitor deficiencia okozta hereditár angioödémában erythema marginatum során plazmából előállított C1-INH koncentrátummal	65
7. KÖVETKEZTETÉSEK	66
8. ÖSSZEFOGLALÁS	68
9. SUMMARY	69
10. IRODALOMJEGYZÉK	70
11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	82
12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	86

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AA - attenuált androgén

AAE - acquired angioedema, szerzett angioödéma

ACE - angiotenzin konvertáló enzim

ACE-I - angiotenzin konvertáló enzim inhibitor

ACEI-AAE - angiotenzin konvertáló enzim inhibitor szedése okozta szerzett angioödéma

BK - bradykinin

C1-INH - C1-inhibitor

C1-INH-AAE - szerzett angioödéma az angol nomenklatúra szerint (acquired angioedema)

C1-INH-HAE - hereditár angioödéma/hereditár angioneurotikus ödéma

EM - erythema marginatum

HAE - hereditár angioödéma az angol nomenklatúra szerint (hereditary angioedema)

IH-AAE - idiopátiás hisztaminerg szerzett angioödéma

InH-AAE - idiopátiás non-hisztaminerg szerzett angioödéma

ITP - idiopátiás trombocitopeniás purpura

LA - lupusz antikoaguláns

MASP - manánkötő lektin asszociált szerin proteáz

MVT - mélyvénás trombózis

nC1-INH-HAE - normál C1-INH funkcióval járó hereditár angioödéma

pdC1-INH - plazmából előállított C1-INH koncentrátum

PLG-HAE - Plazminogén mutáció okozta hereditár angioödéma

PTT LA - Lupus antikoaguláns szenzitív parciális tromboplastin idő

rhC1-INH - rekombináns technikával előállított humán C1-INH koncentrátum

TE - tüdőembólia

2. BEVEZETÉS

2.1. Az angioödéma

Az angioödéma lokalizált szubkután vagy szubmukózus duzzanat, mely a plazma szövetek közé történő kiáramlásával jön létre. Előfordulhat önmagában is, de társulhat hozzá csalánkiütés vagy lehet az anafilaxiás reakció része.

Az angioödéma főként a végtagokat, az arcot, ajkakat, szájüreget, gégét, garatot, uvulát és a genitáliákat érinti. Emellett előfordulhat a gasztrointesztinális, illetve az urogenitális szervekben, de a központi idegrendszer is érintheti (1, 2). Az angioödémát az ödémák egyéb formáitól úgy lehet megkülönböztetni, hogy percek vagy órák alatt alakul ki és órákon vagy pár napon belül vonul vissza. Általában nem a gravitációnak kitett területeken jelentkezik és jellemzően aszimmetrikus eloszlású. Az esetek egy részében allergiás vagy anafilaxiás tünetek is társulhatnak hozzá.

A kialakulás mechanizmusa alapján kétféle típusú angioödémát lehet megkülönböztetni.

2.1.1. Hízósejt mediált angioödéma

A hízósejt mediálta angioödémákban gyakran észlelhető hízósejt mediátorok kibocsátásával járó egyéb tünet (pl. reakció ételallergiára, rovarcsípésre). Ilyen tünet lehet csalánkiütés, erythema, generalizált pruritus, bronchospasmus, globus érzés és hipotenzió. Az ödéma általában percek alatt alakul ki az expozíciót követően, és 24-48 óra alatt vonul vissza teljesen.

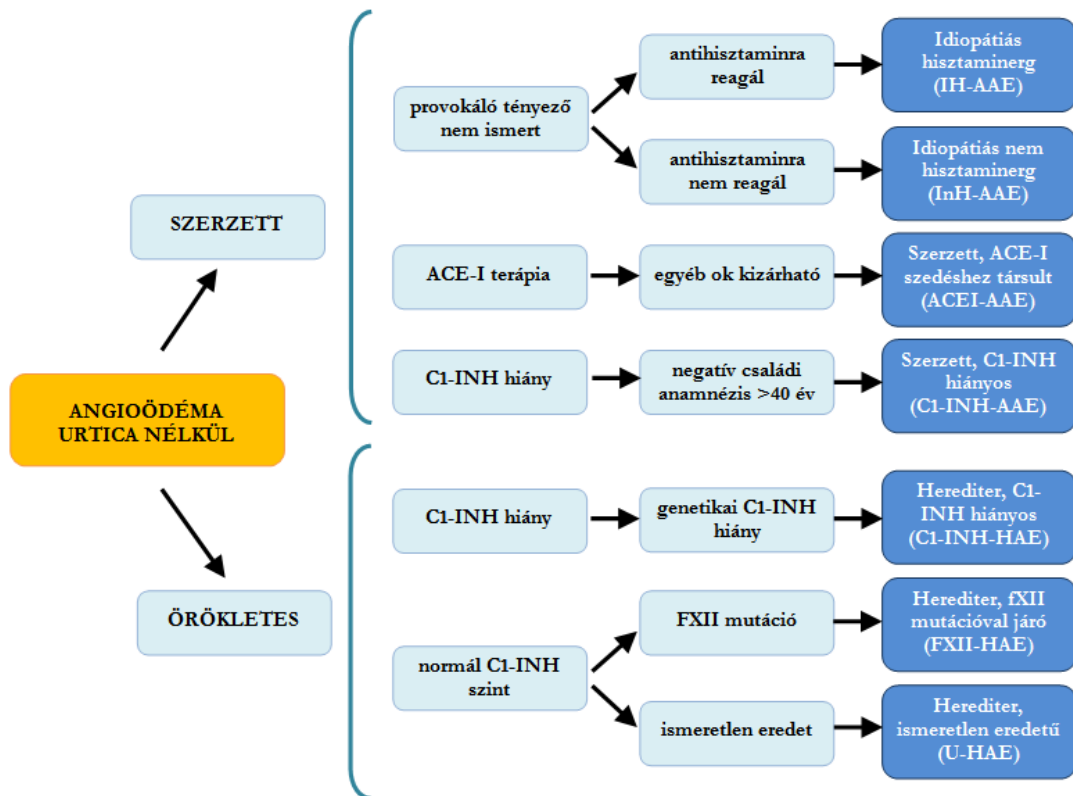
2.1.2. Bradykinin mediált angioödéma

A bradykinin mediált angioödéma nem társul csalánkiütéssel, bronchospazmussal vagy más allergiás tünettől. Az ödéma órák, akár napok alatt alakul ki és 2-4 nap alatt oldódik. Ebben a típusú angioödémában a kiváltó tényező gyakran nem ismert, vagy ha ismert is, a kapcsolat nem nyilvánvaló. Ilyen pl. az angiotenzin konvertáló enzim (ACE)-gátló indukált angioödéma, ami a gyógyszer szedésének kezdetét követően hetek, de akár évek múlva is kialakulhat.

2.2. Az angioödémák klasszifikációja

Az önálló tünetként jelentkező angioödémák csoportosítását többféleképpen is elvégezhetjük, azonban egyezményes klasszifikáció csak 2014 óta van. 2014-ben az Európai Allergia és Klinikai Immunológiai Akadémia (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) felkérte a téma szaktekintélyeit egy egyezményes osztályozás létrehozására.

Az új klasszifikáció alapján az angioödémákat alapvetően két csoportra osztották: szerzett és örökletes angioödémákra (1. ábra).



1. ábra. Az angioödémák osztályozása, Cicardi és mtsai. alapján (3).

IH-AAE idiopathiás hisztaminerg szerzett angioödéma; InH-AAE idiopathiás non-hisztaminerg szerzett angioödéma; ACE-I angiotenzin konvertáló enzim inhibitor; ACEI-AAE ACEI szedéséhez társuló szerzett angioödéma; C1-INH C1 inhibitor; C1-INH-AAE C1-INH deficienciájában kialakuló szerzett angioödéma.

2.2.1. Szerzett angioödémák

2.2.1.1. Idiopátiás hisztaminerg és nem hisztaminerg angioödémák

A szerzett angioödémák között megkülönböztetjük azokat, ahol ismert a kiváltó tényező és azokat, ahol nem. Ennek alapján elkülönítjük az idiopátiás hisztaminerg angioödéma (IH-AAE) csoportot, amely antihisztamin adására reagál és az idiopátiás nem hisztaminerg angioödéma (InH-AAE) csoportot, amely az alkalmazott antihisztamin terápia mellett nem javul. Ebben a típusú angioödémában nagy valószínűséggel a bradykinin játszik központi szerepet, azonban ezidáig csak korlátozott tudományos bizonyíték szól mellette. Az ide tartozó betegek száma is sokkal limitáltabb, mint az idiopátiás hisztaminerg angioödémában szenvedőké, mely vélhetően a leggyakrabban előforduló angioödéma típus.

2.2.1.2. Szerzett, ACE-gátló (ACEI) szedéséhez kapcsolódó angioödéma

Az ACEI (angiotenzin konvertáló enzim inhibitor) indukálta szerzett angioödéma (ACEI-AAE) a leggyakoribb gyógyszerindukált angioödéma. Leggyakrabban az ajkakat, nyelvet és az arcot érinti az angioödéma, valamint a felső légutakat, ritkán a gastrointestinalis traktusban (jejunum főként) jelentkeznek a tünetek. Urtica és pruritus nem jellemző erre a formára. A gyógyszert szedők 0.1-0.7 %-ában fordul elő (4-8), de az afroamerikai populációban ötször gyakoribb az előfordulása (9). Az angioödémás epizódok 20-40%-t okozzák (10). Az ACE gátlókat széles körben alkalmazzák magas vérnyomás betegségben, miokardiális infarktusbán, szívelégtelenségben, szisztolés diszfunkcióban, diabéteszben és krónikus veseelégtelenségben.

Az ACEI-AAE-ban az ödéma percek-órák alatt alakul ki, majd a tetőzést követően 24-72 óra alatt oldódik, bár a teljes megszűnése napokig is eltarthat néhány esetben, még akkor is, ha az ACEI-t elhagyják (10, 11). Ha az ACEI-t nem hagyja el a beteg, akkor is spontán visszavonulhat az ödémás roham, de a továbbiakban az ödémás tünetek újból jelentkezhetnek, súlyosabb formában is és életet veszélyeztető állapot is kialakulhat. Az esetek több, mint felében az expozíciót követő héten kialakul az angioödéma, de kialakulhat évekkel később is (12). A gyógyszert szedő betegek 2/3-ban az első 3 hónapra tehető az első roham időpontja. A gyógyszer elhagyását követően is kialakulhat angioödéma a következő hónapokban (88% az első hónapban) (13).

2.2.1.3. Szerzett C1-INH hiány következtében kialakuló angioödéma

A szerzett C1-INH hiány következtében kialakuló angioödémák (C1-INH-AAE) becsült előfordulása 1:500.000, mely valószínűleg alábecsüli a valós számot. Akkor gondolunk erre a típusú angioödémára, ha a tünetek felnőtt korban jelentkeznek - a C1-INH-AAE 94%-ban 40 éves kor után jelentkezik- a családi anamnézis negatív. a komplementvizsgálat igazolja a C1-INH hiányt és a C1-INH génjében (*SERPING1*) nem mutatható ki mutáció. Főként az arc, a szájüreg és a felső légutak érintettek, de az ödéma bárhol kialakulhat (14, 15).

A jelenség patofiziológiai háttere a C1-INH és a komplement rendszer klasszikus út komponenseinek konzumpciójában keresendő. A rohamok során a kontaktrendszer aktiválódik és bradykinin szabadul fel, amely angioödémát okoz (16-20).

Ezen a csoporton belül két különböző típus különböztethető meg, melyek inkább patofiziológiai szempontok alapján választhatók élesen ketté (21, 22).

I. C1-INH-AAE I-es típus: leggyakrabban limfoproliferatív kórképekhez társul (pl.: limfóma). A limfoproliferatív betegség közvetlenül vezet a C1 és a C1-INH elhasználódásához (23-25). Az alapbetegség kezelésével, illetve annak meggyógyításával az angioödémás tünetek megszűnnek (26, 27).

II. C1-INH-AAE II-es típus: C1-INH elleni autoantitestek mutathatók ki. Ebben a típusban a C1-INH hiányt az autoantitestek C1-INH neutralizáló hatása okozza (28).

2.2.2. Örökletes angioödémák (HAE)

Minden eddig leírt örökletes angioödéma autoszomális domináns öröklődést mutat.

2.2.2.1. C1-INH hiányhoz társuló örökletes angioödémák

A C1-INH-HAE ritka betegség (prevalencia: 1/10000-1/50000). A C1-INH fő regulátora a komplement-, koagulációs-, fibrinolitikus- és kinin-kallikrein rendszernek. A C1-INH génjében (*SERPING1*) bekövetkezett mutáció csökkent plazma C1-INH koncentrációhoz és/vagy funkcióhoz vezet, amelynek következtében a kontakt rendszer aktiválódik, a prekallikrein kallikreiné alakul és a nagy molekulású kininogénből fokozódik a bradykinin felszabadulása, amely a klinikai tünetek megjelenését eredményezi. A betegség autoszomális domináns módon öröklődik. A bekövetkezett genetikai defektus alapján két fenotípust különböztetünk meg, a gyakoribb C1-INH-

HAE I.-es és a ritkábban előforduló II.-es típusát (3).

C1-INH-HAE I. típus (80-85%), amelyben a mutáns génről nem képződik elegendő fehérje, ennek következtében a C1-INH szérumszintje csökken.

C1-INH-HAE II. típus (10-15%), amelyben normál vagy emelkedett a C1-INH szérumszintje, míg a fehérje funkcionális aktivitása csökken.

2.2.2.2. Normál C1-INH funkcióhoz társuló örökletes angioödéma (nC1-INH-HAE)

Normál vagy átmeneti jelleggel enyhén csökkent C1-INH szint jellemzi, a fehérje funkciója megtartott.

I. XII faktor (Hageman faktor) génmutáció következtében kialakult hereditár ödémában (FXII-HAE) az aktivált XII faktor szintjének emelkedése miatt a kontakt rendszer aktiválódása következik be, amely bradykinin felszabaduláshoz vezet.

II. Angiopoietin 1 (ANGPT-1) gén mutáció következtében kialakuló hereditár angioödéma (ANGPT1-HAE). Az angioödéma ezen típusának kialakításáért az *ANGPT1* gén misszenz mutációja a felelős. Az *ANGPT1* mutációval rendelkező egyéneknél az angiopoietin 1 nem tud multimerré alakulni a tunica interna endotél sejt kináz-2 receptorokon (TIE-2). Monomer formában azonban kevésbé képes gátolni a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) és a BK hatását, ezzel megnöveli az endotél sejtek vaszkuláris permeabilitását és angioödéma kialakulásához vezet (29).

III. Plazminogén (PLG) gén mutáció következtében kialakuló hereditár angioödéma (PLG-HAE). Ebben az angioödéma formában a plazminogén gén misszenz mutációja a fehérje szerkezetének megváltozásának révén a fibrinolitikus rendszer aktivációjához, következményes plazmin felszabaduláshoz vezet. A plazmin aktiválja a kinin-kallikrein rendszert, ennek révén növeli a bradykinin felszabadulását, amely felelős az angioödéma kialakulásáért (30-32).

IV. Amennyiben a családi halmazódás megfigyelhető, a komplement szintek normálisak, azonban a fenti genetikai mutációk közül egyik sem mutatható ki, ismeretlen eredetű örökletes angioödémáról beszélünk (U-HAE)(3).

2.3. A betegség genetikai és molekuláris háttere

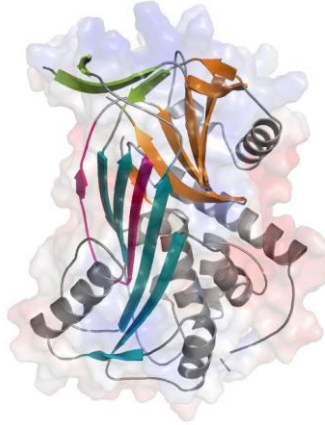
2.3.1. Genetikai háttér – A C1-inhibitor (*SERPING1*) gén

A C1-INH-HAE I.-es és II.-es típusának hátterében álló C1-INH hiány genetikai mutációit már részben azonosították, több mint 400 mutációt írtak le. A C1-inhibitor érintő genetikai mutációkat összegyűjtő adatbázist a magyar kutatócsoport hozta létre, ez az adatbázis mindenki számára elérhető a <http://hae.enzim.hu> honlapon (33). A C1-INH fehérjét kódoló gén a 11-es kromoszómán található. A génszakasz 17 kilobázis hosszúságú, 8 exonból áll és a nyolcadik exon egy jelentős része nem transzlálódó régió (34). A génhiba következtében a betegségnek két formája alakulhat ki. A gén molekuláris sajátosságai miatt instabil, ennek tudható be a sporadikus esetek, új mutációk gyakori (15-25%-os) előfordulása. A C1-INH gén 17 db teljes intragenikus Alu-szekvenciát tartalmaz (35). Szerepük azért fontos, mert ezen szakaszokon gyakran történik DNS rekombináció, amely a C1-INH génben kóros intragenikus átrendeződéshez vezethet. A molekuláris változások jellemzően nagyobb deléciók (DNS-szakasz kiesések), illetve inzerciók és duplikációk, melynek végeredménye szinte minden esetben az allél működésképtelenné válása, és az I.-es típusú C1-INH-HAE kialakulása. Genetikai instabilitáshoz vezet a C1-INH génben található számos CpG sziget jelenléte is (36). Ilyen dinukleotid található a fehérje reaktív centrumában lévő 444-es arginint kódoló kodonban is. A 444-es arginin körüli régióban több pontmutációt, valamint deléciót és inzerciót is találtak. Ezen pontmutációk aminosavcseréhez és ezáltal a fehérje abnormalis működéséhez vezetnek. A II.-es típusú C1-INH-HAE-ra jellemző ezen régió mutációja. A C1-INH gén három helyen is tartalmaz speciális repetitív szekvenciákat, ahol a duplaszálú DNS két szála egymás mellett elcsúszva helytelenül illeszkedhet egymáshoz. Ezek a mutációk mind az I.-es, mind pedig a II.-es típusú C1-INH-HAE kialakulásában szerepet játszhatnak (37-40).

2.3.2. A C1-inhibitor fehérje

A plazmában található C1-INH fehérje egy 104 kDa tömegű, 478 aminosavból álló peptidlánc. A fehérjét egy evolúciósan, szerkezetileg nagymértékben konzervált szerpin (szerin-proteáz inhibitor) domén (365 aminosav), illetve egy (csak a C1-INH-ra jellemző) N-terminális peptidszakasz (113 aminosav) építi fel (2. ábra). A C1-INH nagymértékben glikozilált: tömegének közel 30 %-át a szénhidrát oldalláncok teszik ki

(41). A glikozilációs helyek jelentős része az N-terminális régióban található, szerepük ismeretlen.



2. ábra. A C1-inhibitor serpin-domain szerkezete (42)

A serpin típusú fehérjékre jellemzően, a C1-INH reaktív centrumával a célproteázok aktív centrumához kötődve fejt ki gátló hatását (43). Ennek eredményeként először egy reverzibilis enzim-inhibitor komplex jön létre, a C1-INH fehérje konformációja megváltozik, és az egyik béta-redő szerkezetű egysége bekötődik a célproteáz aktív centrumába. Végeredményben egy nagyon stabil enzim-inhibitor komplex alakul ki, mely gyakorlatilag csapdába ejti a proteáz fehérjét, miközben a C1-INH fehérje elhasad és kivonódik a keringésből. A kialakult fehérje-komplex stabilitása olyan nagymértékű, hogy az esetek jelentős részében a komplex specifikus receptorok által hamarabb kivonódik a keringésből, minthogy az inhibitor felszabadulna a komplexből (44).

A C1-INH számos olyan enzimet gátol, amelyek a gyulladásos, a véralvadási és a fibrinolitikus rendszerhez tartoznak (45). A komplement rendszerben az egyetlen inhibitora az aktív C1r-nek és C1s-nek, továbbá gátolja a MASP-2-t, a XIa faktort, a XIIa faktort, a kallikreint, a trombint, a plazmint és a szöveti plazminogén aktivátort (43, 46). Így bármely enzim aktiválódása, melyet a C1-INH gátol, legyen az akár a komplement, a kinin-kallikrein, a véralvadási vagy a fibrinolitikus rendszer proteáza, az inhibitor felhasználódásához vezet. Ha a felhasználódás meghaladja a folyamatos szintézist, a C1-INH szintje a plazmában csökken. A C1-INH felhasználódása fokozódik, ha az egyik rendszer a másikat aktiválja. A C1-INH-HAE-s betegek C1-INH szintje tünetmentes időszakban is csak 30%-a a normál értéknek. A C1-INH

katabolizmusa C1-INH-HAE-s páciensekben az egészségesekhez viszonyítva fokozott (47).

In vivo a C1-inhibitor fehérjét legnagyobb részt a máj parenchymasejtjei termelik, de számos egyéb sejt, mint a monociták, fibroblasztok, mikroglia, a köldökzsínór véna endotél sejtjei, a kondrociták, a placenta és a megakariociták egyaránt szintetizálják és szekretálják (in vitro is) (48). A danazol és a stanazolol egészségesekben is 20%-kal emeli a C1-INH szintet (49). Hatásukat főleg a máj C1-INH termelésének fokozása révén érik el. A pontos hatásmechanizmus egyelőre még nem teljesen tisztázott, habár a C1-INH gén tartalmaz potenciális glükokortikoid, illetve „androgen response element”-et, ez az egység mégsem aktiválódik (in vivo) az androgénre válaszul (48).

2.4. A C1-INH-HAE diagnosztikája

A diagnózis felállítása a családi anamnézis, a klinikai tünetek, valamint a laboratóriumi komplement- és genetikai tesztek alapján történik (50).

2.4.1. Családtörténet

Az esetek 75-85%-ában a beteg családtagjai körében is előfordult angioödéma, amely segítheti a diagnózis felállítását, míg 15-25%-ban a családban nem léptek fel ödémás tünetek. Ez utóbbi eset a *C1-INH* génben bekövetkező *de novo* mutáció eredménye (51).

2.4.2. Klinikai tünetek

Bár a klinikai tünetek bármely életkorban felléphetnek, leggyakrabban kisiskolás korban jelentkeznek először (50). Az ödéma lokalizációjától függően megkülönböztethetünk szubkután és szubmukózus tüneteket. Az ödémás rohamok gyakorisága, súlyossága előre nem jósolható meg és a fenotípus jelentősen különbözhet még egy családon belül is.

Szubkután ödéma

A szubkután ödémák, amelyeket viszketés, bőrpír nem kísér, a végtagokon, az arcon, a nyakon, a törzsön és a genitáliákon jelenhetnek meg (1. kép).



1. kép. Szubkután ödéma az arcon.

A bőrön térképszerű rajzolat, ún. erythema marginatum alakulhat ki a betegség prodromális tüneteiként. Kisgyermekekben ez a bőrtünet félrevezető lehet a diagnózis szempontjából, mivel infekciókban hasonló bőrtünet figyelhető meg, és könnyen összetéveszthető csalánkiütéssel. Az arcödémáknak súlyos következményei lehetnek, mivel gyakran kíséri azokat felső légúti ödéma. A bőrre lokalizálódó ödémák általában 2-4 nap alatt spontán regresszióznak (52).

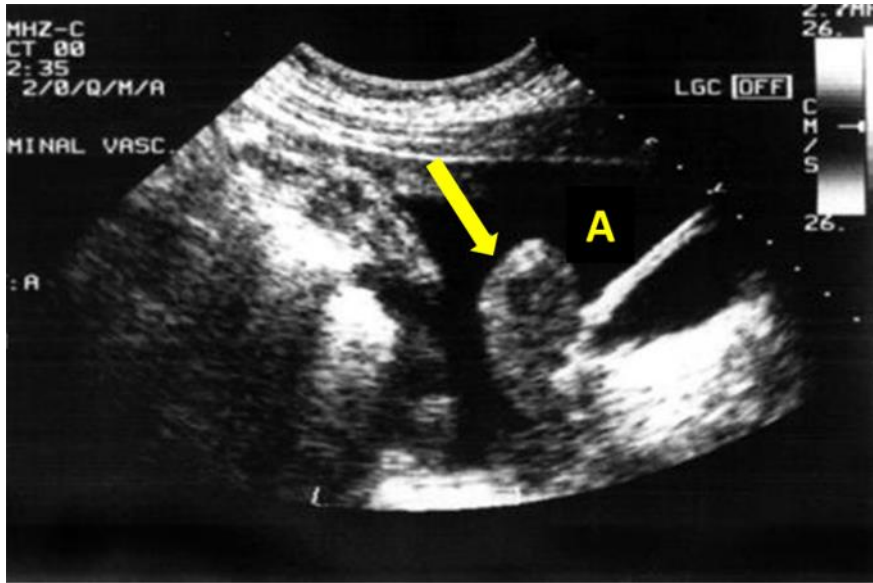
Szubmukózus ödéma

A szubmukózus ödémák érinthetik a felső légutakat és/vagy a béltraktust.

A garat-, nyelv-, gégeödéma a légúti obstrukció révén rövid időn belül fulladáshoz vezethet. Gyermekekben a gégeödéma kialakulása sokkal gyorsabb, mint felnőttekben a légutak kisebb átmérője miatt.

A gasztrointesztinális traktus ödémái esetén jellegzetes tünetek a görcsös hasi fájdalom, hányinger, hányás, vizes hasmenés. Ritkán kollapszus is kialakulhat a hipovolémia

miatt. A tünetek könnyen összetéveszthetőek akut hasi katasztrófa (pl. akut appendicitis) tüneteivel, ezért a C1-INH-HAE-ban szenvedő betegek gyakran esnek át felesleges sebészeti beavatkozásokon hasi ödémás rohamok során. A diagnózist segíti a roham fennállása alatt elvégzett hasi ultrahang vizsgálat, amely szabad hasúri folyadékot és ödémás bélfalakat igazolhat (2. kép) (50).



2. kép Bélfal ödéma és ascites hasi UH felvételen C1-inhibitor deficiencia okozta hereditár angioödémában.

Nyíl: ödémás bélkacs, A: ascites

2.4.3. Laboratóriumi diagnosztika

A laboratóriumi diagnosztika komplement tesztet és molekuláris genetikai vizsgálatot foglal magában. Magyarországon a C1-INH-HAE betegek felkutatása, nyilvántartása, gondozása egyetlen központban, az Országos Angioödéma Referencia Központban (www.haenet.hu) történik Prof. Dr. Farkas Henriette vezetésével a Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinikán (53).

Prenatális diagnosztika

Terhesség alatt csak molekuláris genetikai vizsgálattal állapítható meg, hogy az embrió ill. magzat örökli-e a betegséget, azonban az esetek 10%-ában nem lehet kimutatni a mutációt (51). Még akkor is, ha a mutáció jelen van az utódban, előre nem jósolható

meg a betegség súlyossága, ezért nem indokolt a terhesség megszakítása a HAE betegség miatt.

Posztnatális diagnosztika -

Tünetek megjelenése előtt, pozitív családtörténettel

Miután megszületik a gyermek, akinek családjában már diagnosztizált C1-INH-HAE betegek vannak, célszerű minél hamarabb komplement tesztet végezni.

A komplement teszt elvégzése a Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinikáján, a Prof. Dr. Prohászka Zoltán által vezetett Kutatólaboratóriumban, a Füst György Komplement Diagnosztikai Laboratóriumban történik. A kapott eredmények, leletek validálását Dr. Varga Lilian, laboratóriumvezető végzi. A teszt elvégzéséhez egy cső natív vérre van szükség, amely akár személyesen eljuttatható vagy futárral beküldhető egy beutaló kíséretében, amelyen „C1-inhibitor deficiencia kizárását” kell kérni. Ha a minta messziről vagy nem frissen érkezik, a mintát szállítás előtt mindenképpen le kell centrifugálni és -20°C-on tárolni és szállítani.

A komplement teszt során szérumban mérjük a C1-INH koncentrációt és aktivitást, valamint a C4 komplement komponens koncentrációját. C1-INH-HAE I-es típusában csökkent C1-INH koncentráció és aktivitás jellemző, valamint a C4 koncentrációja is a referencia tartomány alatt van. C1-INH-HAE II-es típusában azonban a C1-INH koncentrációja normális, olykor a referencia tartománynál magasabb is lehet, míg a C1-INH aktivitás és C4 koncentráció csökkent. A vizsgálatot a gyermek 1 éves kora előtt is el lehet végezni, de feltétlenül megerősítő vizsgálat szükséges a betöltött 1 éves kor után, mivel ekkorra érik el a komplement komponensek a felnőttekre jellemző értékeket (54).

A molekuláris genetikai vizsgálatot általában kutatási célból (a geno-, fenotípus összehasonlítása miatt) végezzük el, illetve akkor, ha a komplement teszt eredménye nem egyértelmű, valamint ez a preimplantációs és a prenatális diagnosztikához is elengedhetetlen. A vizsgálatok Dr. Szilágyi Ágnes és Dr. Csuka Dorottya vezetésével történnek, EDTA-val antikoagulált vérminta szükséges elvégzésükhöz. A Nemzetközi Mutációs adatbázis - amely a www.hae.enzim.hu oldalon tekinthető meg - gondozása is itt történik.

Tünetek megjelenése után

Saját tanulmányunk szerint a betegség első tünete és a diagnózis felállítása között eltelt idő átlagosan 11.2 év (50). A késői felismerés gyakori oka az ellátó orvos ismereteinek hiánya a betegségről (hiszen ritka kórképről van szó), illetve a negatív családi anamnézis. Ha a klinikai tünetek mellett a komplement teszt alapján egyértelműen felállítható a diagnózis, a következő lépés a tünetes és tünetmentes családtagok szűrése, azaz a komplement tesztek elvégzése.

A betegség különböző típusaira jellemző komplement mintázatot az alábbi táblázatban látható (1. táblázat).

1. táblázat: A C1-INH hiány különböző típusaiban tapasztalható komplement eltérések
N: normál érték, ↓: csökkent érték, ↑: emelkedett érték

	C1-INH koncentráció	C1-INH aktivitás	C1q	C4	anti-C1-INH antitestek
C1-INH-HAE I	↓	↓	N	↓	nem mutathatók ki
C1-INH-HAE II	↑/N	↓	N	↓	nem mutathatók ki
nC1-INH-HAE	N	N	N	N	nem mutathatók ki
C1-INH-AAE-I	↓	↓	↓	↓	nem mutathatók ki
C1-INH-AAE-II	↓	↓	↓	↓	kimutathatók

Annak érdekében, hogy ez a ritka, de életveszélyes betegség korán diagnosztizálásra kerüljön, és a betegek a megfelelő kezelésben részesüljenek, minden ismeretlen eredetű angioödéma esetén a komplement vizsgálatok elvégzése szükséges és a kivizsgálás menetéhez hozzátartozik.

2.4.4. Differenciáldiagnosztika

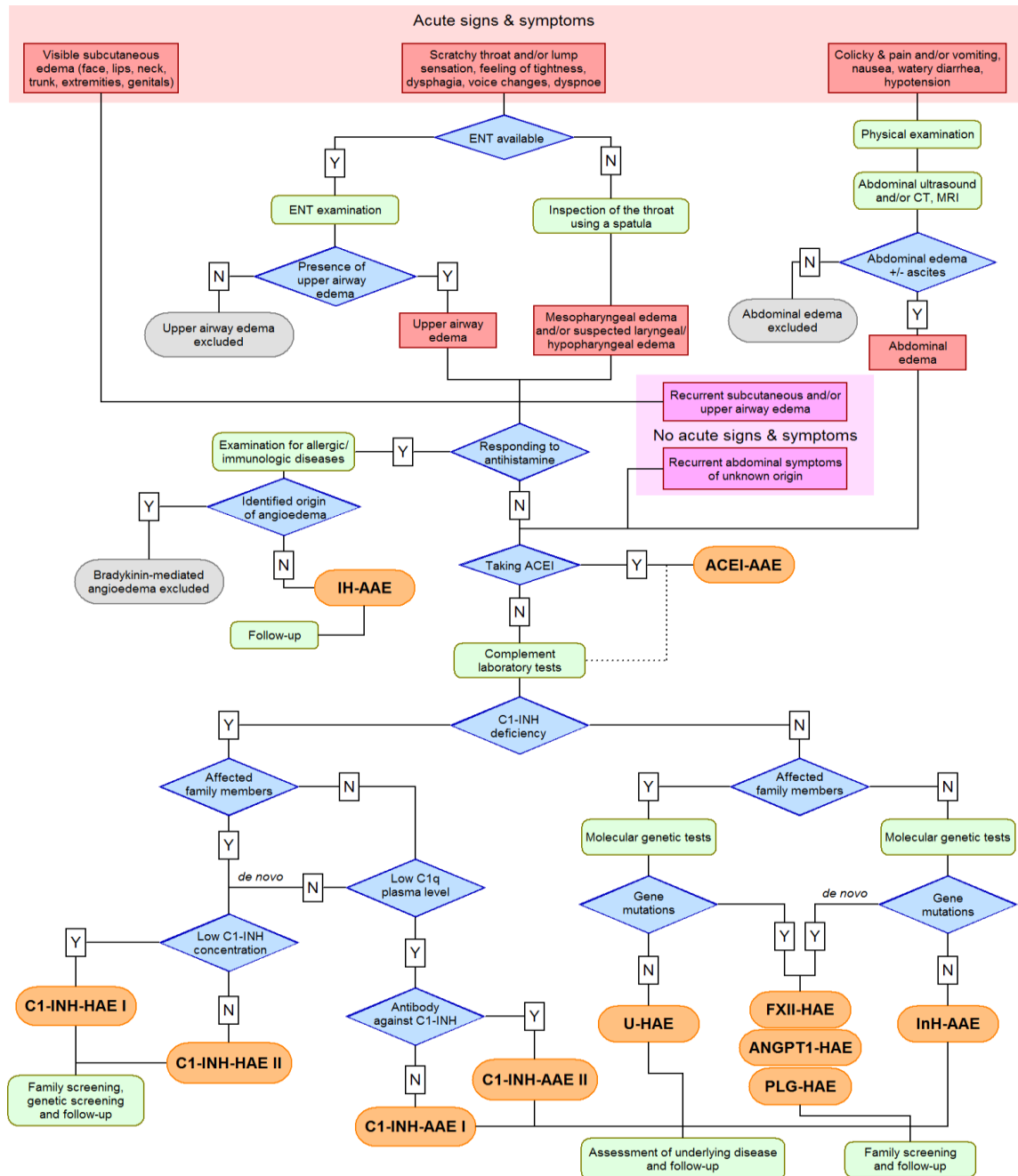
Az angioödémát sokszor nehéz elkülöníteni a csalánkiütéstől. Fontos különbség, hogy a csalánkiütés a bőr felszíni rétegeit érinti, viszket, bőrpír kíséri, míg az angioödéma a bőr mélyebb rétegeiben, illetve a szubkutiszban alakul ki és a bőrön kívül érintheti a szubmukózus szöveteket is. Az angioödéma megjelenésénél mindig keresni kell a kísérő tüneteket is, mert olyan súlyos állapotokban is jelentkezhet, mint az anafilaxia, ahol a gyors diagnózis felállítása életet menthet. A hízósejt és bradykinin-mediált angioödémák, klinikai megjelenésüket tekintve azonosak, patomechanizmusukban és a kezelésre adott válaszukban azonban különböznek. A hízósejt mediált általában allergiás angioödéma rapidan alakul ki, fél-egy napig tart, illetve a szokásos kezelésre (kalcium, antihisztamin, szteroid, tonogén) jól reagál. Ezzel szemben a bradykinin-mediált angioödéma lassan fejlődik ki és általában huzamosabb ideig fennáll (48-72 óra), a szokványos terápiára nem, vagy nem megfelelően reagál. Az angioödémás tünet nem ritka, számos betegségben előfordulhat, mint: cellulitis, diszkoid lupus erythematosus (DLE), vena cava superior szindróma, Grave-Basedow kór, a blepharochalasia, a szisztémás amiloidózis, oro-facialis granulomatosis, mely Crohn betegséggel kapcsolatos, illetve az eozinofiliás fascitis. Egyéb ritka betegségek is léteznek, melyeket visszatérő angioödéma jellemez. Ilyenek a Gleich szindróma, Melkersson-Rosenthal szindróma, Clarckson szindróma, NERDS szindróma, autoinflammatorikus szindróma (familiáris mediterrán láz-FMF).

Az angioödéma háttérének tisztázása céljából Központunk az alábbi diagnosztikai tesztek végzi el:

1. vérkép és kémia, gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek vizsgálata, máj-, vese- és pajzsmirigy funkcionális vizsgálata, C3 és C4 szintek mérése, IgG, IgM, IgA és összIgE szintek meghatározása, vizelet vizsgálat, széklet féreg, protozoon, baktérium vizsgálata, *Helicobacter pylori* ellenes antitestek kimutatása és góckutatás (mellkas röntgen, fogászati panoráma röntgen, hasi UH, nőgyógyászati, urológiai, fül-orr-gégészeti kivizsgálás). Ezekon kívül érdemes allergia irányában vizsgálni epikután teszttel és Prick teszttel: inhalatív és nutritív allergének irányába.
2. ha nem tisztázódott a tünetek háttere: lokális (pl. pajzsmirigy ellenes) és szisztémás autoimmun betegségekre jellemző antitesteket (pl. ANA) mérünk,

illetve C1-INH-t, posztinfekciós szerológiát, orrmelléküreg CT-t kérünk, munkahelyi allergénekre epikután tesztet végeztetünk, vérből meghatározzuk a szérumban speciális IgE-ket, és próbákat végzünk a fizikai hatás indukált anigoödémára.

A még mindig tisztázatlan esetekben autológ szérumban és plazmában bőrpróbák, szérumban triptáz szintmérés jön szóba. Minden ismeretlen eredetű angioödéma esetén teljeskörű komplement vizsgálatot végzünk, illetve genetikai tesztekkel egészítjük ki a kivizsgálást a C1-INH és a XII. faktor genetikai eltéréseinek, valamint autoinflammatorikus szindróma jelenlétének kizárására. Bőrbíopszia vizsgálatot és mammográfiás vizsgálatot kezdeményezünk.



3. ábra. Az angioödémák diagnosztikus algoritmus. A különböző típusú angioödémák elkülönítésére nem áll rendelkezésre gyorseszteszt, ezért fontos egy megfelelő kivizsgálási protokoll létrehozása. Amennyiben az angioödéma nem reagál antihisztamin kezelésre, bradykinin mediált formának tekinthető. Amennyiben az angioödémás beteg ACE-inhibitor kezelésben részesül, a kórkép ACEI-AAE-nek tekinthető, azonban a komplement vizsgálat elvégzésére ebben az esetben is szükség van, mivel az ACEI-AAE mellett fennállhat hereditár angioödéma forma lehetősége is. Gyakran az ACEI szedése provokálja a HAE klinikai tüneteinek megjelenését. A komplement teszt és a

genetikai vizsgálatok elvégzésével egyértelműen elkülöníthetők egymástól a szerzett és az öröklött bradykinin mediált angioödéma formák.

Az ábrán piros téglalapokban az ödémás tüneteket, a magenta téglalapokban a visszatérő tüneteket, a kék rombuszokban a diagnosztikus algoritmus döntési pontjait, zöld lekerekített téglalapokban az elvégzendő orvosi beavatkozást vagy laboratóriumi vizsgálatot, sötét ovális alakzatokban a kizárt betegség, narancssárga ovális alakzatokban a végleges diagnózis látható. Az ábrán kutatócsoportunk által publikált *"Farkas H, Veszeli N, Kajdácsi E, Cervenak L, Varga L. "Nuts and Bolts" of Laboratory Evaluation of Angioedema. Clin Rev Allergy Immunol. 2016 Oct;51(2):140-51."* került módosításra.

2.5. A hereditár angioödéma kezelése

2.5.1. Provokáló tényezők kiiktatása

Az ödémás roham megelőzése érdekében a betegeket életmódbeli tanácsokkal kell ellátni, hiszen léteznek olyan események, amelyek a HAE roham kialakulását megnövelhetik. Mivel a betegek egy része említi, hogy a fizikai megterhelés rohamot provokál nála, ezért erős testi igénybevétel káros is lehet. Továbbá a mechanikai trauma is emelkedettebb kockázattal jár a HAE roham kialakulására vonatkozóan, ezért a küzdősportok kerülését mindenképpen javasoljuk. Mindemellett HAE rohamot kiváltó tényező lehet még a terhesség, a menstruáció, az ösztrogén tartalmú orális fogamzásgátló és ACEI gyógyszerek használata, különböző infekciók, a pszichés stressz, időjárás-változás, bizonyos ételek fogyasztása, illetve a fogászati és műtéti beavatkozások (55).

2.5.2. Preprocedurális (rövid távú) profilaktikus kezelés

Sebészeti, fogászati, illetve diagnosztikus beavatkozásokat (pl. endotracheális intubáció, bronchoszkópiás vizsgálat, gasztroduodenoszkópia) megelőzően preprocedurális (rövid távú) profilaktikus kezelésben ajánlott részesíteni a beteget, mivel fentiek a beavatkozás helyén ödémás roham kialakulását provokálhatják. Első vonalban 1000 NE vagy 20 NE/kg plazmából előállított C1-INH koncentrátum alkalmazása ajánlott a beavatkozás megkezdését megelőzően. Második vonalban friss fagyasztott plazma (FFP) is adható, azonban a vérrel átvihető betegségek és az alloszenzitizáció kialakulása miatt ennek

alkalmazása nem olyan biztonságos, mint a plazmából előállított C1-INH koncentrátum adása. Preprocedurális megelőző kezelés alkalmazása nélkül foghúzást követően a C1-INH-HAE betegek több, mint egyharmadának angioödémás epizódja alakult ki (56-64).

2.5.3. Hosszú távú megelőző kezelés

A hosszú távú profilaxist alkalmazunk akkor, ha a beteg anamnézisében súlyos, életet veszélyeztető rohamok szerepelnek, vagy ha az ödémás epizódok gyakran (havonta legalább egy alkalommal) jelentkeznek. Antifibrinolitikumok (epszilon-aminokapronsav, tranexámsav) és attenuált androgének (danazol, oxandrolon és stanazolol) adhatók. A nem kívánatos gyógyszer mellékhatások elkerülése érdekében a minimális hatékony dózist ajánlatos alkalmazni, és a folyamatos gyógyszeres kezelés mellett időszakosan laboratóriumi (vérkép, májenzimek, CK, vizelet) és hasi ultrahang vizsgálatokat kell végezni. Amennyiben a beteg nem tolerálja a fenti gyógyszereket, illetve azok hatástalannak bizonyulnak, akkor C1-INH koncentrátum adható heti kétszer 1000-1500 NE dózisban. Jelenleg a nanofiltrált humán C1-INH koncentrátum, Cinryze, (Shire USA) törzskönyvezett profilaxisra.

2.5.4. A HAE rohamok akut kezelése

Az életveszélyes angioödémás roham részben a felső légúti ödéma, részben a bélfal ödéma következtében létrejött súlyos állapot, mely sürgős és adekvát kezelést igényel.

Előfordulhat olyan eset is, hogy nem zárható ki egyértelműen az akut hasi történések, vagy a kialakuló hipovolémiás állapot miatt a beteget hospitalizálni kell. A felső légúti ödéma külső megjelenésében nem különíthető el egyéb allergiás és gyulladásos mechanizmus alapján kialakuló ödémáktól és a szokásosan alkalmazott adrenalin, antihisztamin, glukokortikoid terápiára nem reagál (65).

Amennyiben a felső légúti ödéma progrediál, csak az intubáció, illetve a tracheotomia a lehetséges kezelés. Megfelelő időben alkalmazott, szakszerű terápia életmentő lehet, és a beteget megóvhatjuk a felesleges műtéti beavatkozásoktól.

A jelenleg hatályos ajánlás alapján bármely lokalizációjú angioödémás tünet kezelhető és a kezelés megkezdése az angioödémás tünetek megjelenését követően a lehető leghamarabb ajánlott (64).

2.5.4.1. C1-INH koncentrátumok

A hiányzó fehérje pótlására szolgáló C1-INH koncentrátumok között megkülönböztetünk plazmából előállított és rekombináns C1-INH koncentrátumot.

2.5.4.1.1. Plazmából előállított C1-INH koncentrátum

Az ödémás rohamok akut kezelésére a leghatékonyabb oki terápiát jelentő készítményt, az intravénásan adható C1-INH koncentrátumot alkalmazzuk. A C1-INH koncentrátumok ezen típusa humán plazmából előállított, tisztított, liofilizált, hepatitis B és C vírusra, illetve HIV-re szűrt, nanofiltrált C1-INH kivonat. A jelenleg hatályos ajánlás alapján a gyógyszer dózisa 20 NE/ttkg dózis – mindemellett az Országos Angioödéma Referencia Központban gondozott C1-INH-HAE betegek egy része a korábbi ajánlásnak megfelelően 500 NE dózisban alkalmazza a gyógyszert (amely 1 ampullának felel meg), mivel ez a dózis is hatékonyan szünteti ödémás tüneteiket (66). Akut kezelés szükséges minden arc-, ajak- nyak-, hasi- és felső légúti ödéma esetén, valamint súlyos törzs- és végtagödémában. Bármely lokalizációjú és súlyosságú ödémás roham kezelhető. A C1-INH koncentrátum kezelés hatására a tünetek 15-60 perc alatt javulnak és 24-48 óra alatt múlnak el teljesen (67). Eddigi alkalmazása során súlyos mellékhatást nem észleltek. A plazma eredetű készítmény használata elméletileg vírusátvitel kockázatát rejti magában, ezért a Központunkban gondozott, plazmából előállított C1-INH koncentrátum kezelésben részesült betegek a rendszeres éves kontroll vizsgálat során minden alkalommal hepatitis B és C, illetve HIV-vírus fertőzés irányába szűrővizsgálaton esnek át. A szoros donorkiválasztásnak, a pasztörizációs és ultrafiltrációs eljárásoknak köszönhetően, infekció átvitel még nem történt. A terápiás hatás kb. 3-5 nap, függően a kezelés előtti plazma C1-INH szinttől, illetve a beadott dózistól. A gyógyszer Magyarországon 1986 óta elérhető, a betegoktatást követően önadagolásra törzskönyvezett, az egészségbiztosító által 100%-ban támogatott készítmény. Központunkban rendszeresen szervezünk önadagolás tanfolyamokat, amelyek során a betegek megtanulhatják az intravénás öninjekciózás technikáját.

2.5.4.1.2. Rekombináns C1-INH koncentrátum

A rekombináns fehérje előállítását nehezíti, hogy a természetesen előforduló, funkcionális jelentőséggel bíró, jelentős mértékű glikozilációt nehéz reprodukálni nem

humán rendszerekben. A rekombináns C1-inhibitor fehérje készítményt (conestat alfa) transzgenikus nyulak tejéből vonják ki (68). Az így előállított fehérjének eltérő a glikolizáltsága, ez okozza, hogy rövidebb féléletideje (3 óra) bír, mint natív humán társainak. A készítmény fő előnye, hogy nagy tisztaságú és nagy mennyiségben állítható elő. Így a C1-INH-HAE-s betegek hiányzó fehérjéjének a pótlása nem függ a donorok számától és a különböző kórokozók átvitele is kiküszöbölhető. A C1-inhibitor fehérje készítmények hátránya, hogy alkalmazásuk intravénás bevitellel történik. A rekombináns készítmény használata során eddig egy alkalommal írtak le anafilaxiás reakciót (amelynek tünetei urticaria, gégeödéma, hypotonia, eszméletvesztés lehetnek) egy nyúlszőr allergiás egyén esetében, azonban a nyúlszőrre nem allergiás egyének között az akár életet is veszélyeztető tünetegyüttes leírására eddig még nem került sor. A gyógyszer Magyarországon 2012 óta elérhető, önadagolásra törzskönyvezett, az egészségbiztosító által 100%-ban támogatott készítmény.

2.5.4.2. Icatibant

A bradykinin-2 receptor (B2R) antagonistá icatibant egy szintetikus peptid (69, 70). Mivel a szerkezete hasonló a bradykininhez és azzal megegyező mértékű affinitást mutat a BK2-receptorokhoz, de kötődésével nem aktiválja azt, így hatékonyan gátolja a bradykinin érfal-permeabilitást fokozó hatását. A BK1-receptorra (B1R) nincsen befolyással. Komoly mellékhatást az eddigiekben nem tapasztaltak, mindössze a beadás helyén létrejövő lokális panaszokról (erythema, égő érzés, viszketés, fájdalom) számoltak be a betegek, melyek néhány órán belül spontán megszűntek (71). Felezési ideje (2-4 óra) viszonylag rövid, így előfordulhat, hogy adását követően a HAE roham visszatér. Hosszú távú profilaxisra nem alkalmas. A hosszú távú bradykinin antagonizálás hatásáról emberben keveset tudunk, azonban állatokon végzett krónikusan magas dózisú gátlás alkalmazása, akut koronária betegségekhez vezetett. A gyógyszer 30 mg-os dózisban, szubkután alkalmazható, ezért nagy előrelépést jelent az angioödémás rohamok kezelésében, mivel a betegek otthonukban, saját maguknak adagolhatják (72).

A gyógyszer Magyarországon 2017 óta elérhető, önadagolásra törzskönyvezett, az egészségbiztosító által 100%-ban támogatott készítmény. Központunkban a betegek önadagolás oktatására irányuló tanfolyam folyamatosan zajlik.

2.5.4.3. Ecallantide

A C1-INH-HAE klinikai tüneteinek kialakításában fontos szerepet játszik a vazóaktív bradykinin, mely a kallikrein aktiválódásának köszönhetően szabadul fel. A szarvasmarhából kivont aprotinin nevű kallikrein inhibitor már évtizedekkel ezelőtt alkalmazták a C1-INH-HAE kezelésére, később azonban kivonták a forgalomból, mivel alkalmazása során néhány esetben végzetes kimenetelű anafilaxiás reakciót váltott ki (73). Az újonnan kifejlesztett *Pichia pastoris* élesztőgomba által előállított kisméretű kallikrein inhibitor azonban sokkal ígéretesebbnek bizonyult a betegség kezelésében (74). Ez a humán rekombináns fehérje megfelelően magas szelektivitást és affinitást mutatva, a plazma kallikrein szelektív inhibitora. Az utóbbi években néhány beteg esetében beszámoltak a szer ellen termelődő antitestek jelenlétéről, szubkután beadása után egyeseknél hiperszenzitivitás, 3%-ban anafilaktikus reakció jelentkezhet (75, 76), ezért csak egészségügyi szakember felügyelete mellett alkalmazható. Az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala akut terápiás indikációban törzskönyvezte 30 mg-os dózisban szubkután adagolva. Alkalmazása Európában egyelőre nincs jóváhagyva. Általános mellékhatása hogy megnyújtja a parciális trombolasztin időt.

A gyógyszer csak az USA-ban érhető el, Európában nem törzskönyvezett.

Az akut kezelésre jelenleg alkalmazható gyógyszereket a 2. táblázatban tüntettük fel.

2.5.4.4. Friss fagyasztott plazma

Amennyiben a fenti célzott terápiák nem érhetőek el, 2E friss fagyasztott plazma (FFP) is alkalmazható (77). Ez a vérkészítmény tartalmazza a hiányzó komplement faktorokat. Ritkán ugyan, de egyes betegek állapotát súlyosbíthatja, amikor a beadott normál plazmában található nagy molekulású kininogén (HMWK) hasítása végbemegy és további bradykinin felszabaduláshoz vezethet (78). További veszélye, hogy potenciális rizikót jelent a fertőzések átvitelére és az alloimmunizációra.

2. táblázat A C1-INH-HAE akut kezelésében jelenleg alkalmazható gyógyszerek.

Gyógyszer hatóanyaga	Készítmény neve		Indikáció			Gyógyszerbeadás módja
			Akut kezelés			
			Korcsoport		Dózis	
			Gyermek	Felnőtt		
Plazmából előállított C1-INH	Berinert®	Európa	Igen	Igen	20 NE/ttkg	Intravénás (önadagolással is adható)
		USA	Adolescens 12-18 év között	Igen	20 NE/ttkg	
	Cinryze®	Európa	≥ 2 év felett	Igen	1000 U	Intravénás (önadagolással is adható)
		USA	Nem törzskönyvezett	Nem törzskönyvezett	-	
	Haegarda®	Európa	Nem törzskönyvezett	Nem törzskönyvezett	-	Szubkután
		USA	Nem törzskönyvezett	Nem törzskönyvezett	-	
Rekombináns C1-INH, conestat alpha	Ruconest®, Rhucin®	Európa	Adolescens 12-18 év között (2-13 évesekben klinikai vizsgálat folyik)	Igen	<84 kg: 50 U/kg ≥84 kg: 4200 U	Intravénás
		USA	Adolescens 12-18 év között	Igen	<84 kg: 50 NE/kg ≥84 kg: 4200 NE	Intravénás (önadagolással is adható)
Ecallantide	Kalbitor®	Európa	Igen ≥ 16 év felett	Igen	30 mg 3 injekcióban 10 mg/injekció	Szubkután, orvosi személyzet által beadható
		USA	Adolescens 12-18 év között (0 to ≤12 év klinikai vizsgálat folyik)	Igen	30 mg 3 injekcióban 10 mg/injekció	
Icatibant	Firazyri®	Európa	≥ 2 év	Igen	30 mg	Szubkután
		USA	Nem törzskönyvezett	Igen	30 mg	

2.6. A C1-inhibitor hiány okozta hereditár angioödémában alkalmazott kezelések ismert mellékhatásai

A legrégebbi és legtöbb tapasztalat C1-INH-HAE-ban az attenuált androgénekkal (metiltesztoszteron, danazol, stanozolol, oxandrolon) áll rendelkezésünkre, habár ezen gyógyszerek pontos hatásmechanizmusa mindmáig ismeretlen. Azt gondoljuk, hogy az attenuált androgének a májban történő szintézis fokozása révén megemelik a C1-INH fehérje szintjét, valamint a mononukleáris sejtekben növelik a C1-INH mRNS expresszióját (49, 79). Az irodalom alapján C1-INH-HAE-s betegekben az attenuált androgénekkal történő kezelés 94-100%-kal csökkenti az angioödémás rohamok kialakulásának gyakoriságát és súlyosságát; mindazonáltal sajnos a betegek 5-8%-a nem reagál az alkalmazott danazol kezelésre (80-82). A napjainkban is a C1-INH-HAE profilaktikus kezelésére széles körben alkalmazott attenuált androgének hatékony, per os adható, olcsó gyógyszerek, azonban alkalmazásuk során számos mellékhatás fordulhat elő (83).

Az attenuált androgének jól ismert mellékhatásai a lipidprofilra gyakorolt hatás (84), a hepatotoxicitás (81), a virilizációs mellékhatások (85), a pszichiátriai és viselkedésbeli mellékhatások (86-88), glükóz intolerancia és inzulin rezisztencia kialakulása (89, 90), valamint a hypogonadizmus (91).

Mindezek mellett az AAS a hematológiai paramétereket is befolyásolhatja: Az eritropoézis fokozása révén eritrocitózist és a hemoglobinszint emelkedését okozhatja (83). Az eritrocitózis és polyglobulia okán a vér viszkozitása megnő, a keringés lelassulásával az oxigenizáció lecsökken, amely szédülést, fejfájást, látászavart, a mentális funkciók hanyatlását és a tromboembóliás hajlam fokozódását az agyi, a végtag és a koszorú ereken vonhatja maga után. Az AAS kezelés hematológiai mellékhatásait illetően rendelkezésre álló klinikai adatok elsősorban endometriózis, jóindulatú emlődaganatos, Fanconi anaemiás és idiopáthiás trombocitopéniás purpurás (ITP) betegek danazol terápiájával kapcsolatban került publikálásra (92-95). Ezek a vizsgálatok azonban nem adaptálhatók teljes mértékben a C1-INH-HAE-s betegekre, mivel ebben a kórképben mind a gyógyszeresedés időtartama (éveken át tartó, hosszú távú C1-INH-HAE-ban vs. 2-6 hónap pl. endometriózisban), mind az alkalmazott dózis (33-200 mg) különbözik az endometriózisban (400-600 mg), illetve az idiopáthiás trombocitopéniás purpurában (50-800 mg) alkalmazottól (95). C1-INH-HAE-ban eddig

két publikációban említik az eritrocitózist és a polyglobuliát, illetve egy cikkben a polyglobuliát, mint lehetséges mellékhatását az AAS-nek, azonban hosszú távú nyomonkövetéses vizsgálatot a témában eddig még nem végeztek (80, 81, 96).

Az AAS kezelés további ismert mellékhatásai közé tartozik gyermekek esetében a növekedés visszamaradása az epifízis fugák korai záródása miatt (97, 98). E mellékhatás kiküszöbölése érdekében a C1-INH-HAE-ra vonatkozó nemzetközi irányelvek a Tanner V-ös stádium eléréséig nem ajánlják az AAS-ek alkalmazását gyermekek kezelésére (99-101). (A Tanner-féle stádiumbeosztás a nemi érés orvosi meghatározására szolgál; mindkét nem esetében a pubes szőrzete, fiúk esetében a genitáliák, lányok esetében az emlők fejlődése alapján Tanner I és V közötti stádiumokba sorolható a pubertáskorú gyermekek nemi érése.) Központunkban 1980 óta alkalmazunk danazolt profilaxisként gyermekek kezelésére, azonban az elmúlt évtizedben már nem ezzel a szerrel kezdtük 18 évesnél fiatalabb betegeink profilaktikus kezelését. Időközben ugyanis az életkori korlátozás nélkül adható pdC1-INH készítmény alkalmazhatóvá vált angioödémás rohamok kezelésére is – tekintet nélkül az ödémaképződés helyére és súlyosságára. Korábban ezt a szert életveszélyes anigoödémás epizódok kezelésére kellett fenntartanunk. Mindezekon felül, a profilaxis javallataira vonatkozó nemzetközi ajánlások is megváltoztak az utóbbi néhány évben (99).

A növekedésnek az epifízis fugák korai záródása miatt bekövetkező visszamaradását, mint az AAS-ek mellékhatását, még nem mérték fel C1-INH-HAE-s gyermekeken és más HAE központoknak sincsenek az AAS-ek növekedésre kifejtett hatásait alátámasztó klinikai adatai. Ennélfogva, az AAS-ek C1-INH-HAE-s gyermekek növekedésére hosszú távon kifejtett hatásainak tanulmányozását tűztük ki vizsgálatunk céljaként.

Az intravénásan alkalmazott plazmából előállított C1-INH koncentrátum mind a C1-INH-HAE akut, mind a profilaktikus kezelésében biztonságos és hatékony készítménynek bizonyult. Mindennek ellenére megjelent néhány közlemény, amelyben újszülöttek esetében off-label, magas dózisú pdC1-INH került alkalmazásra és a gyógyszer beadását követően tromboembóliás események következtek be (66, 102). Ezért tanulmányunkban célunk volt megvizsgálni a tromboembóliás kórképekre hajlamosító rizikótényezők, valamint a tromboembóliás kórképek előfordulását az

Országos Angioödéma Referencia Központban rendszeresen gondozott, plazmából előállított C1-INH koncentrátum kezelésben részesült betegeink körében.

3. CÉLKITŰZÉSEK

3.1. A C1-inhibitor deficiencia okozta hereditár angioödémás betegek kezelése során alkalmazott gyógyszerek biztonságosságának vizsgálata

3.1.1. Hosszú távú danazol kezelés hatásának vizsgálata a hematológiai paraméterekre hereditár angioödémában

Tekintettel a hosszú távú danazol kezelés irodalomban leírt lehetséges eritrocitózist és/vagy polyglobuliát okozó mellékhatására, vizsgálatunk célja az volt, hogy nyomonkövetéses vizsgálattal megvizsgáljuk a hosszú távú (1, 3 és 5 éves) danazol kezelés hatását a hematológiai paraméterekre C1-INH-HAE betegeinkben.

3.1.2. A danazol kezelés hatása C1-inhibitor hiány okozta hereditár angioödémás gyermekek növekedésére

Az irodalom leírja továbbá a hosszú távú danazol kezelés epiphysis fugák korai záródását okozó mellékhatását, ezért a soron következő vizsgálatunkban a danazol kezelés hatását vizsgáltuk meg hosszú távú danazol kezelésben részesülő C1-INH-HAE gyermek betegeink körében.

3.1.3. Tromboembólia rizikó felmérése plazmából előállított C1-inhibitor koncentrátummal kezelt hereditár angioödémás betegek esetén

Tekintettel arra, hogy egy tanulmány leírta a plazmából előállított C1-inhibitor koncentrátum tromboembóliás kórképeket okozó mellékhatását, célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk betegeink körében is ezen gyógyszer tromboembóliát okozó mellékhatását.

3.2. Új profilaktikus kezelési lehetőségek C1-inhibitor deficiencia okozta hereditár angioödémában

3.2.1. Új profilaxis alkalmazása C1-inhibitor deficiencia okozta hereditár angioödémában erythema marginatum során plazmából előállított C1-INH koncentrátummal

Olyan betegek esetében, akiknél a C1-INH-HAE prodromális tüneteként jelentkező erythema marginatumot nagy arányban követi HAE roham, új típusú profilaxisként plazmából előállított C1-INH koncentrátum került beadásra.

3.2.2. Rövidtávú profilaxis alkalmazása rekombináns C1-INH koncentráttal szerzett C1-INH deficienciában

Egy szerzett C1-INH deficienciás beteg esetében műtétet megelőzően rövid távú profilaxisként rekombináns C1-inhibitor koncentrátum alkalmazására került sor.

4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

4.1. Hosszú távú danazol kezelés hatásának vizsgálata a hematológiai paraméterekre hereditár angioödémában

4.1.1. Vizsgált egyének

Prospektív vizsgálatunkban az Országos Angioödéma Referencia Központban, a nemzetközi kritériumokban leírtaknak megfelelően (53) diagnosztizált és gondozott 145 C1-INH-HAE beteg esetében vizsgáltuk az eritrocitózis és a polyglobulia előfordulását. A C1-INH-HAE betegek évente legalább egy alkalommal ellenőrző vizsgálaton vettek részt, amelynek során hematológiai vizsgálatok történtek. A vizsgálatok eredményeit az Országos HAE Regiszterben rögzítettük és az 1993 és 2015 közötti adatokat elemeztük.

4.1.2. Kontroll egyének

A korban és nemből illesztett egészséges kontroll csoport esetében az egészségügyi szűrővizsgálat során levett vérmintából egy alkalommal történt vérkép analízis, demográfiai adataikat részletesen az eredményekben ismertetjük.

A Semmelweis Egyetem (Budapest) kutatásetikai bizottsága jóváhagyta a vizsgálati tervet és a Helsinki Nyilatkozat előírásainak megfelelően megszereztük a résztvevők tájékoztatást követően adott beleegyező nyilatkozatát.

4.1.3. Kvantitatív vérkép vizsgálat

A hematológiai paraméterek laboratóriumi méréseit digitális elemző készülékekkel (Cobas Integra 400/800, Roche, Basel, Switzerland) végeztük. A vérképre vonatkozó laboratóriumi paraméterek közül öt paramétert elemeztünk: a fehérvérsejtszám, a vörösvértestszám, a hemoglobin, a hematokrit és a trombocitaszám értékét. Eritrocitózisnak férfiak esetében azt tekintettük, ha a vörösvértestszám meghaladta az $5.9 \times 10^{12}/L$ -t, nők esetében az $5.1 \times 10^{12}/L$ értéket. Polyglobuliának azt tekintettük, ha a hematokrit értéke férfiakban meghaladta a 0.52 L/L, nők esetében a 0.48 L/L értéket (103).

4.1.4. A vizsgálat felépítése

A vizsgálat első felében azt elemeztük, hogy eltér-e az eritrocitózis és a polyglobulia előfordulásának gyakorisága danazolt életében soha nem szedő C1-INH-HAE betegek

körében az egészséges kontrollokhoz képest. Ennek vizsgálatához két módszert alkalmaztunk:

1. A C1-INH-HAE betegek esetében azt az első laboreredményt vettük figyelembe, amelynek idején a betegek 18 év felettek voltak és danazolt még életükben soha nem szedtek. Ezen kritériumoknak 76 beteg felelt meg a 145 C1-INH-HAE betegből. Az elvégzett vörösvértestszt és a hematokrit vizsgálatok alapján azt elemeztük, hogy hány esetben fordult elő ebben a betegcsoportban eritrocitózis és polyglobulia, illetve az egészséges kontrollokban.

2. A 2012-es évben 51 olyan C1-INH-HAE betegünk volt, aki élete során soha nem szedett danazolt. Ezen betegek vérkép eredményeit hasonlítottuk össze az egészséges kontroll csoport vérkép laboreredményeivel annak vonatkozásában, hogy a két csoportban hány esetben fordult elő eritrocitózis és polyglobulia.

A vizsgálat második részében azt vizsgáltuk, hogyan befolyásolja a betegek hematológiai paramétereinek értékeit a hosszú távú danazol kezelés valamint, hogy a danazol dózisa és a mért hematológiai paraméterek között milyen összefüggés figyelhető meg. Ehhez a 145 C1-INH-HAE betegből 39 danazol rendszeresen szedő beteg danazol kezelés előtti hematológiai paraméter értékeit összehasonlítottuk a terápia bevezetését követő 1-, 3- illetve 5. év elteltével mért hematológiai paraméter értékekkel. A laboratóriumi paraméterek mérését minden esetben ugyanabban a laboratóriumban és ugyanazzal a módszerrel végeztük el. Két nőbeteget kizártunk az elemzésből, mivel vérképükben még a danazol kezelés megkezdése előtt eritrocitózist észleltünk.

A vizsgálat harmadik részében az eritrocitózis és polyglobulia előfordulását azon C1-INH-HAE betegekben vizsgáltuk meg, akik 5 évnél tovább részesültek danazol kezelésben (dózis: 50-200 mg). Ennek vizsgálatához az Országos HAE Regiszter adatai és a betegek kórlapjai alapján kigyűjtöttük az egyes betegek esetében a danazol szedés időtartamát, melynek alapján csoportokat képeztünk (5-10 év, 10-15 év, 15-20 év, 20-25 év és 25-30 év danazol szedés). Az eritrocitózis és polyglobulia előfordulását a danazol szedés befejezését követő első laboreredmény figyelembevételével vizsgáltuk meg.

4.1.5. Statisztikai módszerek

Statisztikai elemzéseinket a GraphPadPrism Version 6.00 (GraphPad Software, San Diego, California, U.S.A.) programmal végeztük el. Az eritrocitózis és a polyglobulia előfordulásának összehasonlítását Fischer-exact teszttel végeztük. A danazol kezelés előtti és az 1-, 3-, illetve 5 év danazol szedés utáni mintákat párosított t-próbával (Wilcoxon-teszt) és ANOVA-val értékeltük, a danazol szedés dózisének vizsgálata esetében Spearman korrelációt alkalmaztunk. Minden statisztikai elemzésünknel a $p < 0.05$ értéket tartottuk szignifikánsnak.

4.2. A danazol kezelés hatása C1-inhibitor hiány okozta hereditár angioödémás gyermekek növekedésére

4.2.1. Betegek

Retrospektív vizsgálatunkat az Országos Angioödéma Referencia Központban végeztük. Az 1986 és 2014 között itt – a nemzetközi kritériumokkal összhangban (99-101) – kórismézett, majd gondozott 145 C1-INH-HAE beteg közül 45 állapotát kísértük figyelemmel. A C1-INH-HAE-t a családi anamnézis, a klinikai tünetek alapján és a komplement paraméterek (a C1-INH antigenikus és funkcionális aktivitása, C1q és C4 szintek) vizsgálatával diagnosztizáltuk.

Hosszú távú AA profilaxisban részesülő betegek esetében, a kezelés első 2 évében a laboratóriumi vizsgálatokat (teljes vérkép, máj- és vesefunkciós vizsgálat, véralvadási paraméterek, szérum össz-, LDL-, és HDL-koleszterin, triglicerid és lipoprotein(a) szintek, továbbá vizeletvizsgálat) háromhavonként, a hasi ultrahangvizsgálatot félévente ismétljük. Ezt követően a májműködési zavar tüneteinek hiánya, vagy csupán enyhe tünetek észlelése esetén 6-12 hónaponként végzünk vizsgálatokat az esetleges májkárosodás kimutatására. A növekedés antropometriai értékelésére 6 havonként kerül sor (53). A betegek orvosi dokumentációja tartalmazta az iskolaorvosi hálózat és a háziorvosok által rendszeresen – évente, vagy szükség esetén akár még gyakrabban – elvégzett szűrővizsgálatok leleteit. Néhány beteg csontkorát is meghatároztuk.

A Semmelweis Egyetem (Budapest) kutatás-ethikai bizottsága jóváhagyta a vizsgálati tervet és a Helsinki Nyilatkozat előírásainak megfelelően megszereztük a résztvevők tájékoztatást követően adott beleegyező nyilatkozatát.

4.2.2. Módszerek

I. Vizsgálatunk első szakaszába olyan 21 évesnél idősebb betegeket választottunk be, akik C1-INH-HAE betegségét 21 éves koruk előtt kórisméztük. Bármilyen más, a növekedést esetlegesen akadályozó kórfolyamat fennállása kizárta a részvételt a vizsgálatban. E feltételek alapján 45 C1-INH-HAE beteg volt beválasztható, azonban 3 coeliakiában is szenvedő beteget kizártunk, vagyis 42 beteget (20 fiút és 22 leányt) vontunk be a vizsgálatba. A 42 közül 12 beteg (8 fiú és 4 leány) rendszeresen, 4 (2 fiú és 2 leány) szükség esetén szedett danazol, míg 26 beteg (9 fiú és 17 leány) nem kapott danazol kezelést 21 éves kora előtt.

II. A második szakaszban részben módosultak az előbbi beválasztási kritériumok: az előbbi 12 rendszeres danazol kezelésben részesülő C1-INH-HAE beteg közül azon 7 (6 fiú és 1 leány) danazollal rendszeresen kezelt C1-INH-HAE beteg került beválasztásra a vizsgálat második részébe, akik a danazol kezelésben 16 éves koruk előtt részesültek. Azért ezt a korhatárt választottuk, mert normális esetben eddig az életkorig mind a két nemnél befejeződik a növekedés jelentős része, ezért azt a danazol kezelés a továbbiakban már nem befolyásolhatja számottevően (104).

A vizsgálati alanyok rendszeres – az Országos Angioödéma Referencia Központban legalább évente egyszer esedékes – ellenőrző vizsgálata során a testmagasságot (TM) is megmértük. A szülők testmagasságát kétféleképpen derítettük ki. Egyrészt az éves ellenőrző vizsgálatok alkalmával megmértük a szülők testmagasságát, azonban ezt esetenként megghiúsította, hogy a szülő nem volt jelen (külföldre távozott, elhalálozott, stb.). Ilyen esetekben a beteg elmondása, vagy orvosi feljegyzések alapján állapítottuk meg a szülők testmagasságát. Ezután a következő módon kiszámítottuk a várható testmagasságtól való eltérést (Δ SD):

A 18 évesekre JOUBERT táblázatában megadott adatokat használtuk (105):

3. táblázat A testmagasság (TM, cm) átlagértéke és szórása (SD, cm) 18 éves fiúk és leányok esetében, JOUBERT táblázata alapján.

TM = testmagasság

	Átlagos testmagasság (TM) (cm)	SD (cm)
Fiúk	176,9	6,22
Leányok	167,2	6,13

2. A fiúkra és a leányokra vonatkozóan kiszámítottuk a testmagasság értékek szórását (SD_{TM}):

Fiúk:

$$\frac{TM - 176,9}{6,22}$$

Leányok:

$$\frac{TM - 167,2}{6,13}$$

3. A várható testmagasság (VT) értékét a következőképpen számítottuk ki:

$$\frac{\text{apai TM} + \text{anyai TM}}{2} \pm 6,5 \text{ cm}$$

4. Ezután kiszámítottuk a várható testmagasság értékének szórását fiúk, ill. leányok esetén (SD_{VT}):

Fiúk:

$$\frac{VT - 176,9}{6,22}$$

Leányok:

$$\frac{VT - 167,2}{6,13}$$

5. Végül, új paraméterként bevezettük a TM és az VT értékek szórásai közötti különbséget (ΔSD):

$$\Delta SD = SD_{TM} - SD_{VT}$$

Összehasonlítottuk a danazolt szedő és nem szedő, továbbá a fiú és leány betegek ΔSD értékeit. Danazolt rendszeresen szedő betegek esetében 21 éves korig kiszámítottuk a kezelés teljes időtartamát, valamint a kumulatív összdózist. Ezután a danazol kumulatív dózisének (150438 mg, ami 84 mg-os [33-300 mg-os] napi adagnak felel meg) és a kezelés időtartamának középértékei (4,9 év) szerint alcsoportokat hoztunk létre. Ugyanezeket a mutatókat a danazollal 16 éves koruk előtt kezelt betegek esetében is kiszámítottuk, majd megvizsgáltuk, hogy korrelálnak-e a ΔSD értékekkel.

4.2.3. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzést a GraphPad Prism szoftverrel (v6.0, GraphPad Software, San Diego, Kalifornia, USA) végeztük el. A danazolt szedő/nem szedő betegek, a fiúk/leányok, és a danazolt kisebb/nagyobb kumulatív dózisban, ill. rövidebb/hosszabb ideig szedő betegek Δ SD értékeit Mann–Whitney-teszttel hasonlítottuk össze. A Δ SD és a kezelés időtartama, valamint a Δ SD és a danazollal 16, illetve 21 éves koruk előtt rendszeresen kezelt betegek kumulatív dózisa között Spearman-féle korreláció elemzéssel kerestünk összefüggést.

4.3. Tromboembólia rizikó felmérése plazmából előállított C1-inhibitor koncentráttal kezelt hereditár angioödémás betegek esetén

4.3.1. Betegek és módszerek

Retrospektív vizsgálatunkat az 1986 és 2015 közötti időszak adatai alapján végeztük az Országos Angioödéma Referencia Központban gondozott 144 C1-INH-HAE beteg (79 nő és 65 férfi, átlag életkor: 38.82 év [min.: 2 év, max.: 84 év) bevonásával. A megfigyelési időszak az egyes betegek diagnózisának időpontjától kezdődött és 2015-ig, illetve 6 C1-INH-HAE beteg esetében a betegek haláláig tartott. A C1-INH-HAE diagnózisát a családi anamnézis, a klinikai tünetek és a komplement vizsgálat adatai alapján (antigenikus és funkcionális C1-INH, C1q, C4) állítottuk fel. Minden beteget az Országos Angioödéma Referencia Központban diagnosztizáltunk és minden beteg évente legalább egy alkalommal kontroll vizsgálaton esett át egy a Központ által felállított, standardizált protokoll alapján. A kontroll vizsgálatok alkalmával összegyűjtöttük a betegek klinikai adatait, illetve laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk. Ezen adatok rögzítésre kerültek az Országos Angioödéma Regiszterben (53). A diagnózis felállítását követően minden beteget elláttunk plazmából előállított C1-INH koncentráttal (pdC1-INH, Berinert[®], CSL Behring GmbH, Marburg, Németország) injekcióval tekintettel arra, hogy az obszervációs időszakban ez volt az egyetlen Magyarországon elérhető akut kezelési lehetőség. A gyógyszer a betegek számára folyamatosan rendelkezésre állt, azt otthonukban is maguknál tarthatták, továbbá vészhelyzet esetén a gyógyszer az Országos Angioödéma Referencia Központban, valamint a nagyobb regionális kórházakban is elérhető volt. Amennyiben a beteg plazmából előállított C1-INH koncentráttal kapott, a termék neve és a készítmény gyártási száma rögzítésre került a betegek HAE Betegnaplójában.

A pdC1-INH koncentráttal adagolása vizsgálatunk során a következő volt: A betegek akut kezelésre, rövid távú és intermittáló profilaxisra is 500-1000 NE dózis között kaptak. 2011-től a pdC1-INH ajánlott dózisa a gyógyszerleirat szerint 20 NE/ttkg-ra változott. A betegek a pdC1-INH-t minden esetben intravénás injekcióban, perifériás vénán keresztül kapták.

Vizsgálatunkban a következő artériás és vénás tromboembóliás események előfordulását figyeltük meg a betegek esetében: mély vénás trombózis (MVT), tüdőembólia (TE), stroke, akut miokardiális infarktus. Minden beteget minden éves

kontroll vizit alkalmával megkérdeztünk arról, hogy esetükben előfordult-e a fenti tromboembóliás események közül bármelyik.

4.3.2. Artériás és vénás rizikófaktorok

A tromboembóliás kórképek előfordulását és az ezekre hajlamosító tényezők jelenlétét vizsgáltuk mind a pdC1-INH kezelést kapott, mind az ilyen kezelésben nem részesült C1-INH-HAE betegekben. A következő rizikófaktorokat azonosítottuk:

Figyelembe vettük a kardiovaszkuláris betegségekre hajlamosító rizikófaktorokat úgy, mint a hiperkoleszterinémia, a hipertrigliceridémia, a dohányzás, a magas vérnyomás betegség, a diabétesz mellitusz és az elhízás. Ezen paraméterek felmérése a 2015-ben történt éves kontroll vizit adatai alapján történt meg. Vizsgálatunkban hyperkoleszterinémiának és hypertrigliceridémiának azt definiáltuk, amennyiben legalább két éves kontroll vizit alkalmával a referencia tartomány feletti koleszterin, illetve triglicerid szintet mértünk. Feltérképeztük továbbá a mélyvénás trombózisra és a tüdőembóliára hajlamosító tényezőket is, beleértve a betegek életkorát (a 2015-ös évben), nagy ortopédiai vagy onkológiai műtét előfordulását a betegek anamnézisében, orális fogamzásgátló készítmény használatát, terhesség előfordulását a betegek esetében és a betegek anamnézisében szereplő korábbi vénás tromboembóliás eseményeket. Felmértük továbbá az öröklött, a szerzett és a véralvadási paraméterekkel kapcsolatos rizikófaktorokat: a lupus antikoaguláns jelenlétét (LA), a Russell Viperá Méreg Időt (dRVVT), a lupus antikoaguláns szenzitív parciális tromboplastin időt (PTT LA), az anticardiolipin antitesteket (ACA), az anti- β_2 -glycoprotein I antitesteket (anti-B2GP-I AT), a Leiden-mutációt, illetve a Prothrombin G20210A mutációt(106). A laboratóriumi vizsgálatokat 2014-ben végeztük el a betegek vérmintáiból. Végül megvizsgáltuk, hogy a betegek részesültek-e hosszú távú profilaktikus kezelésben antifibrinolítikummal (tranexámsav) vagy attenuált androgénnel (danazol).

4.3.3. Laboratóriumi módszerek

Minden beteg éves kontroll vizsgálat során vett vérmintáján koagulációs vizsgálatokat (Siemens BCS-XP koagulációs automatával [Siemens Healthcare Diagnostics Product GmbH, Marburg, Németország] és molekuláris genetikai vizsgálatokat (Genosign kit, valós idejű polimeráz láncreakció [RT-PCR], LightCycler [Microtrade, Budapest,

Magyarország]) végeztünk. Amennyiben ezen vizsgálatok során eltérést találtunk, vizsgálatainkat kiegészítettük a trombózis rizikó felmérésére szolgáló antihrombin aktivitás, Protein C és Protein S méréssel.

A Semmelweis Egyetem (Budapest) kutatásetikai bizottsága jóváhagyta a vizsgálati tervet és a Helsinki Nyilatkozat előírásainak megfelelően megszereztük a résztvevők tájékoztatást követően adott beleegyező nyilatkozatát.

4.4. Új profilaxis alkalmazása C1-inhibitor deficiencia okozta hereditár angioödémában erythema marginatum során plazmából előállított C1-INH koncentráttal

4.4.1. Betegek és módszerek

Vizsgálatunkban kiválasztottunk két olyan C1-INH-HAE beteget, akik esetében gyakran jelentkeznek HAE rohamok és HAE rohamaikat gyakran megelőzi EM. Ezen betegeket megkértük arra, hogy az EM megjelenésekor – amilyen hamar csak tudnak – adjanak be maguknak 500 NE plazmából előállított C1-INH koncentrátumot az esetlegesen bekövetkező HAE roham megelőzésének érdekében és jegyezzék fel a kezelés adatait (időpont, gyógyszer dózisa) és az esetlegesen kialakult HAE roham részleteit a HAE betegnaplójukban. Minden beteg aláírta a vizsgálattal kapcsolatos betegtájékoztatót és beleegyező nyilatkozatot.

4.4.2. Statisztikai analízis

A statisztikai analízist a GraphPad Prism szoftverrel végeztük (GraphPad Software, San Diego, California, USA, 6.00 verzió). Mindkét nőbeteg esetében Fisher's exact teszttel hasonlítottuk össze a pdC1-INH-val kezelt és nem kezelt EM-ok számát azon pdC1-INH-val kezelt és nem kezelt EM-ok számával, amelyeket követett HAE roham. Minden analízisnél a $p < 0.05$ értéket tartottuk statisztikailag szignifikánsnak.

5. EREDMÉNYEK

5.1. Hosszú távú danazol kezelés hatásának vizsgálata a hematológiai paraméterekre hereditár angioödémában

I. Eritrocitózis és a polyglobulia előfordulásának gyakorisága danazolt életükben soha nem szedő C1-INH-HAE betegek körében az egészséges kontrollokhoz képest.

I/1. Nem találtunk különbséget a 18 év feletti, danazolt még életében soha nem szedett C1-INH-HAE betegek [76 C1-INH-HAE beteg: 31 férfi (átlag életkor: 31.01 év, min.: 18.10 év, max.: 58.50 év) és 45 nő (átlag életkor: 33.21 év, min.: 18.10 év, max.: 73.21 év)] és a kontroll csoport [141 egyén: 57 férfi (átlag életkor: 31.00 év, min.: 21.00 év, max.: 37.00 év) és 84 nő (átlag életkor: 33 év, min.: 22 év, max.: 52 év)] között az eritrocitózis és a polyglobulia vonatkozásában ($p>0.05$) (4. táblázat).

4. táblázat A danazolt életükben soha nem szedő C1-INH-HAE betegek (18 éves kor utáni első laborvizsgálat alapján) és az egészséges kontroll csoport összehasonlítása az eritrocitózis és a polyglobulia előfordulásának szempontjából.

		Danazolt nem szedő C1-INH-HAE beteg N: 76	Egészséges kontroll N: 141
Eritrocitózis előfordult	Férfiak	0	1
	Nők	1	2
Eritrocitózis nem fordult elő	Férfiak	31	56
	Nők	44	82
Polyglobulia előfordult	Férfiak	0	0
	Nők	0	0
Polyglobulia nem fordult elő	Férfiak	31	57
	Nők	45	84

I/2. Danazolt életük során soha nem szedő C1-INH-HAE betegek [51/145 C1-INH-HAE beteg, 21 férfi (átlag életkor: 37.39 év, min.: 18.10 év, max.: 63.27 év) és 30 nő (átlag életkor: 38.64 év, min.: 22.50 év, max.: 82.02 év)] 2012-es laboreredményeit összehasonlítva a hozzájuk tartozó korban, nemben illesztett egészséges kontroll csoport [210 egyén: 89 férfi (átlag életkor: 38.00 év, min.: 23 év, max.: 67 év), 121 nő (átlag életkor: 38 év, min.: 21 év, max.: 59 év)] laboreredményeivel annak vonatkozásában, hogy melyik betegcsoportban hány esetben fordult elő eritrocitózis és/vagy polyglobulia, nem találtunk különbséget ($p>0.05$) a danazolt életükben soha nem szedő betegek és a kontroll csoport között sem az eritrocitózis, sem a polyglobulia előfordulása tekintetében (5. táblázat).

5. táblázat A danazolt életükben soha nem szedő C1-INH-HAE betegek (2012. évi hematológiai laborértéket figyelembe véve) és az egészséges kontroll csoport összehasonlítása az eritrocitózis és a polyglobulia előfordulásának szempontjából.

		Danazolt nem szedő C1-INH-HAE betegek N: 51	Egészséges kontroll N: 210
Eritrocitózis előfordult	Férfiak	0	2
	Nők	1	6
Eritrocitózis nem fordult elő	Férfiak	21	87
	Nők	29	115
Polyglobulia előfordult	Férfiak	0	0
	Nők	0	1
Polyglobulia nem fordult elő	Férfiak	21	89
	Nők	30	120

II. Hosszú távú danazol kezelés hatása a hematológiai paraméterekre

39 hosszú távú danazol kezelésben részesülő beteg (37 fő C1-INH-HAE I.-es típus, 2 fő C1-INH-HAE II.-es típus) danazol kezelés előtti hematológiai paraméter értékeit hasonlítottuk össze a danazol terápia bevezetését követő 1, 3- illetve 5. év elteltével. Az ötéves nyomkövetés folyamán 3 és 5 év elteltével már kevesebb beteg adatát tudtuk elemezni, mint az első évben. A betegek demográfiai adatait az alábbiakban részletezzük.

1 éves danazol profilaxisban részesülő csoport:

39 beteg részesült 1 éven át tartó danazol profilaxisban. Ebben a csoportban 18 férfi (átlag életkor: 37.23 év, min.: 18.00 év, max.: 66.46 év) és 21 nő (átlag életkor: 36.72 év, min.: 18.26 év max.: 65.57 év) volt.

3 éves danazol profilaxisban részesülő csoport:

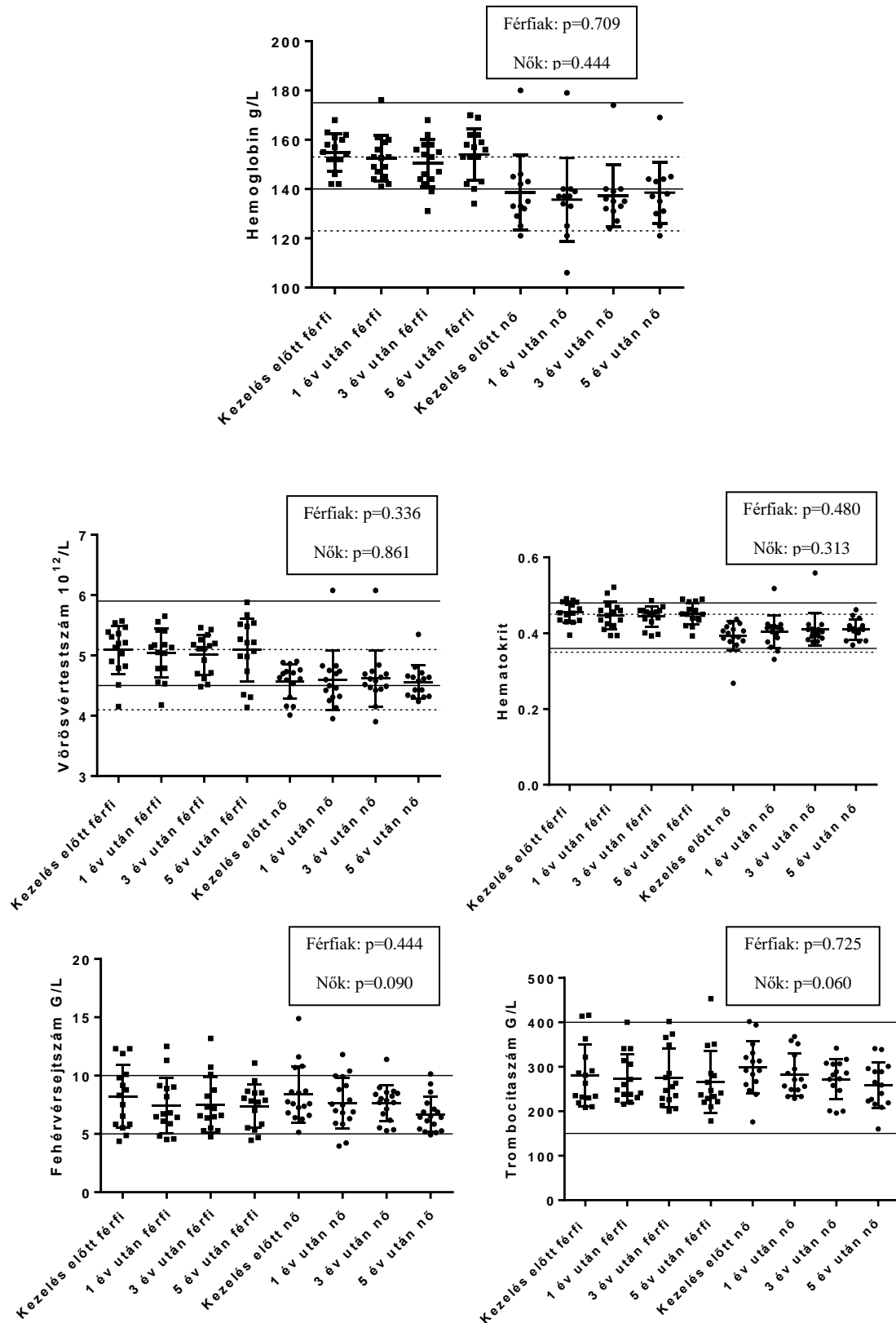
33 beteg került bevonásra a 3 éves danazol profilaxist kapott csoportba. Közülük 16 férfi (átlag életkor: 35.64 év, min.: 18.00 év, max.: 45.46 év) és 17 nő (átlag életkor: 33.81 év, min.: 18.27 év, max.: 47.29 év).

5 éves danazol profilaxisban részesülő csoport:

30 beteg részesült 5 éven át tartó danazol profilaxisban, 15 férfi (átlag életkor: 35.17 év, min.: 18.00 év, max.: 45.46 év) és 15 nő (átlag életkor: 34.32 év, min.: 18.27 év, max.: 47.29 év).

Férfiakban 1-, 3-, 5 év danazol kezelést követően nem találtunk szignifikáns változást a hematológiai paraméterek értékeiben a kezelés előtti értékekhez viszonyítva.

Nők esetében 1-, 3 és 5 év danazol kezelést követően sem találtunk szignifikáns különbséget a vörösvértestszám, a hemoglobin és a hematokrit értékeiben, azonban a fehérvérsejtszám ($p=0.0067$) és a trombocitaszám ($p=0.0203$) szignifikánsan csökkent 5 év danazol kezelés után a kezelés előtti értékekhez képest.



4. ábra: A vörösvértestszám, hemoglobin, hematokrit, fehérvérsejtszám és trombocitaszám értékei a 39 danazol szedő (18 férfi és 21 nő) C1-INH-HAE beteg

esetében a kezelés előtti és az 1-, 3- és 5 éves danazol kezelést követően ANOVA-tesztel vizsgálva. A referencia tartomány határértékei: vörösvértestszám (férfiak: $4.50-5.90 \times 10^{12}/L$, nők: $4.10-5.10 \times 10^{12}/L$), hemoglobin (férfiak: 140-175 g/L, nők: 123-153 g/L), hematokrit (férfiak: 0.36-0.48 L/L, nők: 0.35-0.45 L/L), fehérvérsejtszám ($4.0-10.0 \times 10^9/L$), trombocitaszám ($150-400 \times 10^9/L$). A férfiakat négyzettel, a nőket körrel jelöltük. Amely értéknél a referencia tartomány eltér férfiak és nők esetében, ott a férfiakra vonatkozó referencia tartományt folytonos vonallal, a nőkre vonatkozó referencia tartományt szaggatott vonallal jelöltük.

Csupán egyetlen esetben fordultak elő a referencia tartomány feletti vörösvértestszám és hematokrit értékek. Ezen nőbetegünk (Patient #1) esetében az eritrocitózis 1 év danazol kezelést követően alakult ki és a megfigyelés 3. és 5. évében is fennmaradt. A nőbeteg a danazol szedését 44 éves korában kezdte meg. Utolsó menstruációja 46 éves korában volt, tehát a vörösvértestszám emelkedés nem volt betudható a postmenopausának. A beteg soha életében nem dohányzott. Esetében 2012-ben hematológiai konzílium történt, amely hematológiai megbetegedés fennállását kizárta (JAK-2 mutáció negatív volt), a beteg obszervációját javasolta, a danazol elhagyására nem került sor. Ezen tényeket figyelembe véve az ő esetében az eritrocitózis esetlegesen betudható volt a danazol kezelésnek.

Emelkedett hematokrit értékek szintén egyetlen esetben, ugyanezen eritrocitózisban is szenvedő nőbeteg esetében fordultak elő. A beteg esetében polyglobuliát figyeltünk meg 1- és 3 éves danazol kezelést követően, azonban a polyglobulia 5 év danazol kezelés után már nem volt megfigyelhető, így ennek kialakulása valószínűleg nem hozható összefüggésbe a danazol kezeléssel.

A referencia érték feletti vörösvértestszámmal és/vagy hematokrit értékkel bíró férfibeteget sem a danazol kezelés megkezdése előtt, sem 1-, 3-és 5 éves danazol kezelést követően nem találtunk.

Megvizsgáltuk, hogy a danazol dózisa befolyásolja-e a vizsgált hematológiai paraméterek (a fehérvérsejtszám, a vörösvértestszám, a hemoglobin, a hematokrit és a trombocitaszám) értékeit. Ehhez minden egyes laborérték esetében a danazol szedés megkezdése előtti értékből kivontuk az 5 éves laborértékeket. Ezt az értéket az adott beteg által szedett átlagos napi dózissal hasonlítottuk össze. Az alkalmazott danazol

dózisa 5 év szedést követően férfiakban (átlagos napi dózis: 106,5 mg, min.: 50 mg, max.: 200 mg) és nőkben (átlagos napi dózis: 108 mg, min.: 50 mg, max.: 220 mg) volt.

Spearman korrelációval öt év danazol kezelést követően sem a férfiakban, sem a nőkben nem találtunk szignifikáns összefüggést a danazol szedés dózisa és a vizsgált hematológiai paraméterek értékei között.

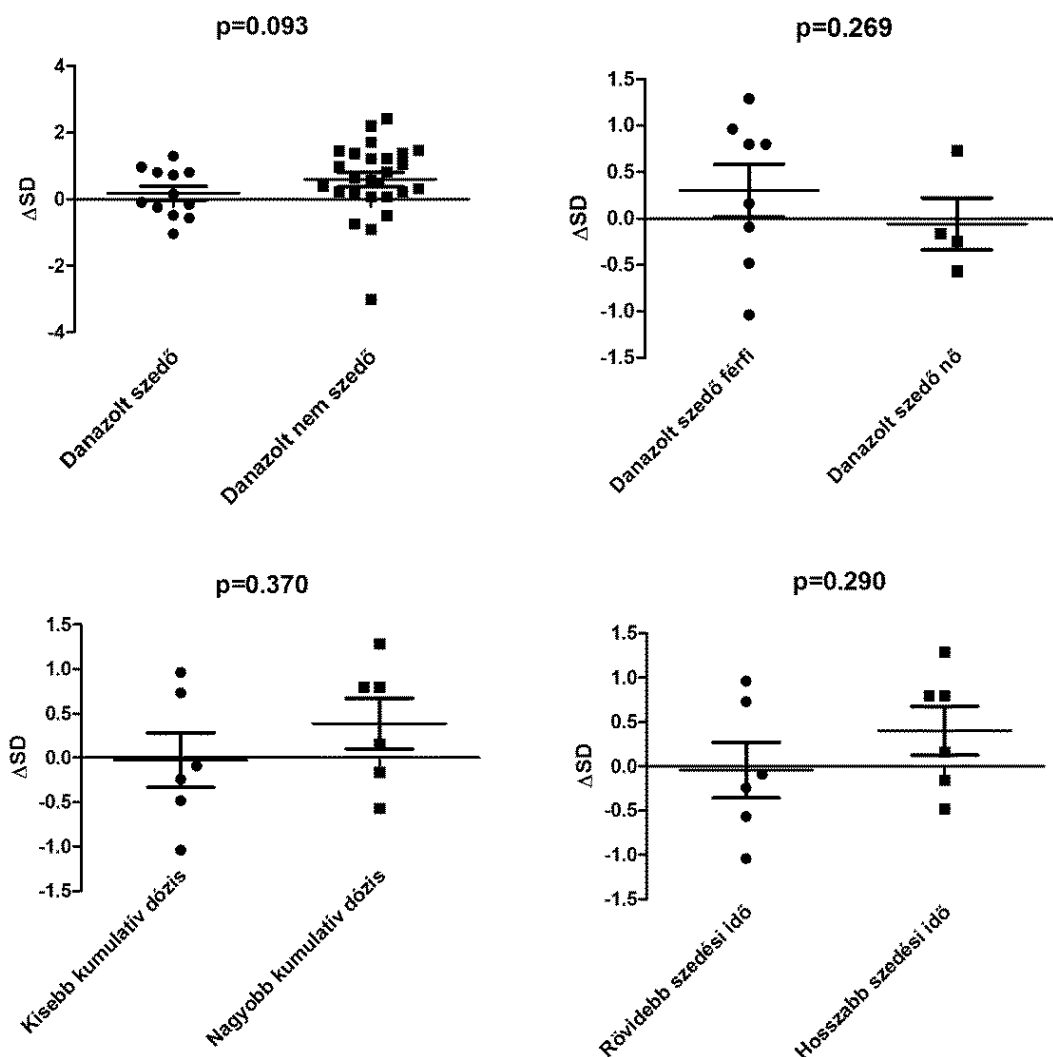
III. 5 évnél hosszabb távú danazol kezelés hatása a hematológiai paraméterekre

Összesen 50 beteg (25 férfi, 25 nő) részesült 5 évnél tovább danazol kezelésben. 5-10 évig át szedett danazolt 12 beteg (6 férfi és 6 nő), 10-15 évig 24 beteg (11 férfi, 13 nő), 15-20 évig 13 beteg (8 férfi, 5 nő), 20-25 évig 8 beteg (3 férfi, 5 nő) és 25-30 éves időtartamon át 1 férfi beteg. Közülük férfiak esetében egyetlen esetben sem fordult elő eritrocitózis, sem polyglobulia, míg nők esetében összesen három esetben észleltünk eritrocitózist. Az 5 évnél hosszabb ideig tartó danazol kezelést követően egy esetben sem észleltünk polyglobuliát. Ezen három nőbeteg közül Patient #1 esetét fent ismertettük. Az eritrocitózis az ő esetében a danazol (átlagos napi dózis: 116.7 mg [min.: 50 mg; max.: 200 mg] kezelés megkezdését követően 16 év múlva is fennállt. A további két eritrocitózisos nőbeteg közül a Patient #2 esetében a beteget 9 évig követtük, azonban egyetlen évben sem észleltük a vörösvértestszám emelkedését, kivéve az utolsó, 2015-ös évet, amikor marginális vörösvértestszám emelkedést találtunk. Meg kell jegyeznünk, hogy a betegnek a vérvétel időpontjában vizelet üledékében 25-30 fehérvérsejt, 2-3 vörösvértest, sok laphámsejt és baktérium volt, vizeletéből *Streptococcus agalactiae* tenyésztett ki. A beteg 58.3 mg-os átlagos napi dózisú [min.: 50 mg; max.: 100 mg] danazol kezelésben részesült. Patient #3 nőbeteg laboratóriumi paramétereit 20 éve követjük nyomon, ezen időszak alatt mindössze az utolsó két évben találtunk $5.1 \times 10^{12}/L$ feletti vörösvértestszám értékeket, azonban a hosszú távú danazol kezelésen túl egyéb, az eritrocitózisra predisponáló tényezők is fennállnak a betegnél (dohányzás, hypertonia). A beteg 147.1 mg-os átlagos napi dózisban [min.: 100 mg; max.: 300 mg], 20 éven át szedett danazolt.

5.2. A danazol kezelés hatása C1-inhibitor hiány okozta hereditár angioödémás gyermekek növekedésére

A C1-INH-HAE betegek várható testmagasságtól való eltérés értékeinek (átlag: 0,38; min.: -3,02, max.: 2,42) alapján mindössze egyetlen beteg testmagassága volt alacsony (Δ SD: -3,02) és két beteg testmagassága volt magas (Δ SD: 2,21; 2,42). A három beteg közül egyik sem részesült danazol kezelésben 21 éves kora előtt.

A 21 éves koruk előtt danazolt szedő vagy nem szedő C1-INH-HAE betegek (n=12 vs. n=30), a fiúk vagy leányok (n=8 vs. n=4), a danazolt kisebb vagy nagyobb kumulatív dózisban (n=6 vs. n=6), ill. rövidebb vagy hosszabb ideig szedett betegek (n=6 vs. n=6) Δ SD értékei között nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbségeket (5. ábra).



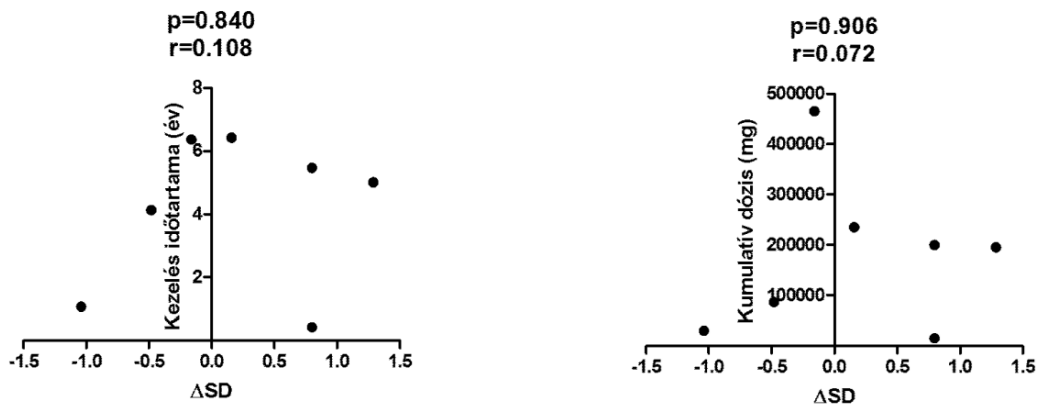
5. ábra. A C1-INH-HAE betegek Δ SD értékeinek összehasonlítása danazol-szedés, a betegek neme, valamint a danazol dózisa és a kezelés időtartama szerint. A danazolt szedő vs. nem szedő C1-INH-HAE betegek (n=12 vs. n=30), a fiúk és a leányok (n=8 vs. n=4), a danazolt kisebb vs. nagyobb kumulatív dózisban (n=6 vs. n=6), ill. rövidebb vs. hosszabb ideig szedett betegek (n=6 vs. n=6) Δ SD értékeinek összehasonlítása.

6. táblázat. A vizsgálatban résztvevő C1-INH-HAE betegek életkora a danazol kezelés megkezdésekor (év), továbbá az egyes betegek 21, ill. 16 éves kora előtt alkalmazott danazol kezelés időtartama.

Beteg	Életkor a danazol kezelés megkezdésekor (életév)	A 21 éves kor előtt alkalmazott danazol kezelés időtartama (év)	A 16 éves kor előtt alkalmazott danazol kezelés időtartama (év)
1. beteg	9,57	11,43	6,43
2. beteg	9,63	9,65	6,37
3. beteg	10,53	10,47	5,47
4. beteg	10,99	10,01	5,01
5. beteg	11,87	5,49	4,13
6. beteg	14,95	3,73	1,05
7. beteg	15,56	5,44	0,44
8. beteg	16,09	4,43	-
9. beteg	17,56	3,44	-
10. beteg	17,82	3,00	-
11. beteg	19,18	1,37	-
12. beteg	20,38	0,62	-

Ezen C1-INH-HAE betegek átlagéletkora a danazol kezelés megkezdésekor 14,51 (min-max.: 9,57-20,38) év volt és átlagosan 5,76 (min-max.: 0,62-11,43) éven át szedtek danazolt (6. táblázat).

A danazollal 16 éves koruk előtt kezelt betegek Δ SD értékei, valamint a danazol kezelés időtartama és kumulatív dózisa között nem volt szignifikáns összefüggés (6. ábra).



6. ábra. Korreláció a Δ SD és a 16 évesnél fiatalabb korban végzett danazol kezelés időtartama, valamint a danazol kumulatív dózisa között. A danazollal 16 éves koruk előtt rendszeresen danazollal kezelt C1-INH-HAE betegek (6 fiú és 1 leány) Δ SD értékei, valamint a danazol kezelés időtartama és kumulatív dózisa közötti összefüggés Spearman-féle korreláció-elemzése.

Az alanyok egyikének sem volt kóros a testmagassága (Δ SD min.: -1,04, max.: 1,29). Ezen C1-INH-HAE betegek átlagéletkora a danazol kezelés megkezdésekor 11,87 (min-max.: 9,57-15,56) év volt és átlagosan 4,13 (min-max.: 0,44-6,43 év) éven át szedtek danazolt (6. táblázat).

5.3. Tromboembólia rizikó felmérése plazmából előállított C1-inhibitor koncentráttal kezelt hereditár angioödémás betegek esetén

Az obszervációs időszak alatt a vizsgálatunkba bevont 144 C1-INH-HAE beteg közül 104 beteg részesült pdC1-INH kezelésben (60 nő és 42 férfi [medián életkor 38.1 év, 25%-75% percentilis: 25.9-51.5 év]), 40 beteg (17 nő és 23 férfi, medián életkor 36.6 év, 25%-75% percentilis: 16.4-57.8 év)] azonban egyáltalán nem kapott pdC1-INH kezelést élete során (7. táblázat). Az egy kezelésre eső átlagos dózis 573.59 NE volt. 3155 alkalommal kaptak a betegek 500 NE, 434 alkalommal 1000 NE, 38 alkalommal 1500 NE, 7 alkalommal 2000 NE és egy beteg egy alkalommal 2500 NE pdC1-INH-t. A medián (25%-75% percentilis) pdC1-INH expozíciós idő 10.5 év (5.0-14 év) volt és a kumulatív évek száma a pdC1-INH kezelésben részesülő csoportban 1031 év volt. Egy betegre kivetítve a maximális éves kumulatív dózis 136500 NE pdC1-INH volt, amelyet egyik C1-INH-HAE betegünk terhessége alatt kapott. A kumulatív megfigyelési évek száma a pdC1-INH kezelésben nem részesülő csoport esetében 365 év volt. A pdC1-INH beadásához egyik beteg sem használt centrális kanült. Mind a pdC1-INH kezelést kapott, mind az ilyen kezelésben nem részesült csoportban számos rizikófaktort tártunk fel, amelyet a 8. táblázat tartalmaz részletesen. Mindkét csoportban körülbelül a betegek felének életkora volt 45 év feletti és szintén a betegek fele szenvedett hiperkoleszterinémiában. A pdC1-INH-t kapó és a nem kapó csoport hasonló volt más rizikófaktorok tekintetében is, néhány kivétellel. A pdC1-INH-val kezelt csoportban négy nőbeteg is részesült progeszteron tartalmú orális fogamzásgátló kezelésben, míg a pdC1-INH-t nem kapott csoportban egyetlen nőbeteg sem kapott ilyen gyógyszert. Az obezitás is nagyobb részt a pdC1-INH-t kapó betegeket érintette. Hosszú távú profilaxisban 3-4-szer több beteg részesült a pdC1-INH-t kapó csoportban a nem kapó csoporthoz képest. A hosszú távú danazol kezelésben részesülő betegek esetében sokkal gyakrabban azonosítottunk rizikófaktorokat, mint a hosszú távú tranexámsav kezelésben részesülő betegek között, annak ellenére, hogy a tranexámsav kezelés mellékhatásaként thromboembólia alakulhat ki. A 45 év feletti életkor, a terhesség, az orális fogamzásgátló használata és a megelőző tromboembóliás esemény szintén gyakrabban előforduló rizikófaktorok voltak a danazol szedő csoportban.

A trombofilia panel abnormalitásai jelentették a legfontosabb rizikófaktort tromboembóliás esemény bekövetkezésére. 15/144 betegnek született pozitív lupusz

antikoaguláns és prothrombin G20210A mutáció eredménye. Közülük ketten a tromboembóliás eseményre magas rizikófaktorú csoportba tartoztak – az egyik beteg esetében heterozigóta Leiden-mutáció és heterozigóta II-es faktor polimorfizmus, míg a másik beteg esetében magas pozitív lupusz antikoaguláns és heterozigóta II-es faktor polimorfizmus igazolódott –, míg kilenc beteg a mérsékelt rizikójú csoportba tartozott – három beteg esetében magas pozitív lupusz antikoaguláns, három beteg esetében heterozigóta Leiden-mutációt, három beteg esetében heterozigóta II-es faktor polimorfizmust találtunk. Egyetlen beteg kivételével, aki heterozigóta II-es faktor polimorfizmussal bírt, mindez a 11 beteg részesült pdC1-INH kezelésben.

Öt beteg esetében figyeltük meg tromboembóliás esemény előfordulását, ezen betegek közül ketten részesültek pdC1-INH kezelésben. A Beteg #1 esetében –, aki számos rizikófaktorral bírt úgy, mint krónikus alkoholizmus, hiperkoleszterinémia, előrehaladott életkor, hosszú távú danazol kezelés – 9 hónappal a Berinert injekció beadását követően agyi infarktus következett be. Az agyi infarktust megelőző 14 évben a beteg 2500 NE kumulatív dózisu pdC1-INH-t kapott. A tromboembóliás eseményt követően a betegnek nem volt szüksége további pdC1-INH kezelésre tekintettel arra, hogy azóta nem jelentkeztek HAE rohamai. A Beteg #2 esetében 7 hónappal az utolsó 500 NE dózisu pdC1-INH kezelést követően a bal oldali v. iliaca externa, a v. saphena magna, a v. femoralis superficialis és az a. femoralis esetében alakult ki trombózis. Mindezenfelül ezen beteg 3 évvel később agyi infarktuson esett át, amelyet megelőzően 5 hónappal részesült 500 NE pdC1-INH kezelésben. Ezen beteg esetében is számos tromboembóliás eseményre hajlamosító rizikófaktorot azonosítottunk, nevezetesen a hiperkoleszterinémiát, a preobezitást, az életkort, a hosszú távú danazol profilaxist és a megelőző tromboembóliás esemény előfordulását. A beteg a tromboembóliás eseményt megelőzően a 15 év obszervációs idő alatt 4000 NE pdC1-INH kapott, míg azt követően összesen 3000 NE pdC1-INH kezelésben részesült. Ezen túlmenően az agyi infarktust követően további 500 NE pdC1-INH kezelést kapott, amelyet tromboembóliás esemény nem követett. A két tromboembóliás eseményen átesett beteg minden esetben fix dózisu (500 NE) pdC1-INH kezelés történt. Szeretnénk kiemelni egy C1-INH-HAE-s nőbeteg esetét, aki a legnagyobb kumulatív dózisu pdC1-INH-t kapta, amely 136500 NE pdC1-INH beadását jelentette egy év alatt. A gyógyszert a beteg terhesség és szoptatás alatt

kapta; ezen időszak alatt tranexámsav kezelésben is részesült, tromboembóliás esemény a beteg esetében azonban mindezek ellenére sem következett be.

7. táblázat. Demográfiai paraméterek, expozíciós idő és a tromboembóliás kórképek előfordulása a pdC1-INH-t kapott és a nem kapott betegcsoportban.

Demográfiai paraméterek	pdC1-INH kezelésben részesült betegek (104 beteg)	pdC1-INH kezelésben nem részesült betegek (40 beteg)
Életkor (medián)	38.1 év	36.6 év
Nem	62 nő and 42 férfi	17 nő and 23 férfi
C1-INH-HAE I. típus/II. típus	95/9	38/2
Expozíciós/obszervációs idő [medián (Q1, Q3)]	pdC1-INH expozíciós idő mediánja [5.0-14.0] év	Obszervációs idő mediánja 8.5 [4.0-13.5] év
Tromboembóliás rizikófaktorral bíró betegek aránya	93 (89%)	27 (68%)

8. táblázat. A tromboembólia rizikófaktorok eloszlása a pdC1-INH kezelésben részesült és nem részesült C1-INH-HAE betegek között.

Rizikófaktor	pdC1-INH kezelésben részesült (102 beteg [%])	pdC1-INH kezelésben nem részesült (42 beteg [%])
KARDIOVASZKULÁRIS		
Hiperkoleszterinémia	52 (51)	17 (40)
Hipertrigliceridémia	17 (17)	6 (14)
Dohányzás	21 (21)	8 (19)
Magas vérnyomás betegség	13 (13)	10 (24)
Diabetes mellitus	3 (3)	2 (5)
Pre-obezitás (25 < BMI < 30)	35 (34)	10 (24)
Obezitás (BMI > 30)	20 (20)	4 (10)
MÉLYVÉNÁS TROMBÓZIS ÉS TÜDŐEMBÓLIA		
>45 év életkor	40 (39)	17 (40)
Ortopédiai nagyműtét	0 (0)	2 (5)
Onkológiai műtét	2 (2)	1 (2)
Orális fogamzásgátló (desogestrel)	4 (4)	0 (0)
Terhesség	26 (25)	4 (10)
Megelőző vénás tromboembólia	1 (1)	2 (5)
ÖRÖKLŐDŐ		
LA pozitívitas	8 (8)	1 (2)
B2GP pozitívitas	5 (5)	1 (2)
ACA pozitívitas	4 (4)	0 (0)
Leiden mutáció (heterozigóta)	4 (4)	2 (5)
Prothrombin G20210A	8 (8)	1 (2)
Protein C (<54)	0 (0)	0 (0)
Protein S (<59)	4 (4)	0 (0)
Antithrombin (<80)	0 (0)	0 (0)
VIII, IX, XI faktor hiperaktivitás	1 (1)	2 (5)
Gyógyszerek		
Tranexámsav	28 (27)	3 (7)
Danazol	57 (56)	8 (19)

5.4. Új profilaxis alkalmazása C1-inhibitor deficiencia okozta hereditár angioödémában erythema marginatum során plazmából előállított C1-INH koncentráttal

Vizsgálatunkba két fiatal nőbeteg került bevonásra.

Beteg #1

A 21 éves fiatal nőbeteg esetében 3 éves korában történt komplement vizsgálat, amely igazolta a C1-INH-HAE I. típusát (C4: 44%, referencia tartomány [ref.]: 36-144%; C1-INH koncentráció: 34% ref.: 64-166%; C1-INH aktivitás: 4.2%; ref.: 70-130%). Ezt követően a diagnózist megerősítettük genetikai vizsgálattal, továbbá a beteg családi anamnézise is pozitív volt (négy családtagja is C1-INH-HAE-ban szenved). A beteg első HAE rohama 5 éves korában jelentkezett, a beteg azóta 500 mg/nap dózisú tranexámsav hosszú távú profilaxisban részesül. A beteg esetében EM 6 éves korában jelentkezett először. A beteg 9 éves korában gyakran, 18 esetben jelentkezett EM. 9 és 11 éves kora között a HAE rohamok gyakorisága is megnőtt: a betegnek 22 HAE rohama jelentkezett EM nélkül és 32 HAE rohamot megelőzött EM ebben az időszakban. A beteg 11 éves korában 30 szubkután HAE rohamon esett át, azonban a HAE rohamok lefolyása megváltozott: ezen HAE rohamokat minden esetben megelőzte EM. Azt gondoljuk, hogy a beteg gyakori HAE rohamainak hátterében mentális stressz, mint a HAE rohamokat provokáló ismert trigger faktor állt, mivel a betegnek gimnáziumi felvételi vizsgái voltak ebben az időszakban. A beteg 12 és 18 éves kora között 78 esetben fordult elő önmagában EM. Mindemellett 31 HAE rohamot előzött meg EM és a betegnek mindössze 10 HAE rohama volt EM nélkül. Ebben az időszakban a betegnek háromszor (pontosan 3.1-szer több) több olyan HAE rohama fordult elő, amelyet megelőzött EM is, mint amely előtt nem jelentkezett ilyen bőrtünet. Abból adódóan, hogy a beteg 19 éves korában szembetűnővé vált az összefüggés az EM-ok és a HAE rohamok között, megkértük a beteget arra, hogy amennyiben észleli, hogy a bőrén EM jelentkezik, amilyen hamar csak tud, adjon be magának 500 NE pdC1-INH-t a HAE roham kialakulásának megelőzése érdekében. Ennek megfelelően a beteg 16 alkalommal adott be magának 500 NE pdC1-INH-t és ez a kezelés minden esetben megelőzte a HAE roham kialakulását. 26 esetben, amikor a beteg nem tudta beadni magának a pdC1-INH-t (mivel iskolában volt vagy dolgozott), HAE roham minden esetben kialakult. Ezekben az esetekben a beteg 500 vagy 1000 NE pdC1-INH-t

adott magának akut kezelésként. 20 éves korában a beteg 9 EM epizód során alkalmazott pdC1-INH kezelést, amely ezekben az esetekben is maradéktalanul kivédte a HAE roham kialakulását. Ebben az időszakban 19 olyan eset fordult elő, amikor a beteg nem tudta beadni magának a pdC1-INH-t EM alatt. Ezeket az EM-okat minden esetben HAE roham követte: 18 esetben szubkután, 1 esetben hasi lokalizációjú HAE roham alakult ki. A betegnek szignifikánsan kevesebb HAE rohama alakult ki, amennyiben pdC1-INH kezelést alkalmazott EM során, mint azokban az esetekben, amelyekben ilyen kezelés a bőrtünet alatt nem történt ($p < 0.0001$).

Beteg #2

A 28 éves nőbeteg első HAE rohama 10 éves korában volt. A C1-INH-HAE II. típusának diagnózisát a beteg klinikai tünetei, a komplement vizsgálat (C1-INH antigenikus szint 233%; C1-INH funkcionális aktivitás 22.5 %; C1q 143 mg/L; C4 0.04 g/L) és a genetikai vizsgálat (a beteg heterozigóta egy arginin-cisztein aminosav cserét okozó mutációra a 466-os aminosav pozícióban) eredményei alapján állítottuk fel. A beteg esetében a családi anamnézis negatív volt C1-INH deficienciára. 11 és 16 éves kora között HAE rohamainak gyakorisága és súlyossága miatt 1000-2000 mg/nap hosszútávú tranexámsav profilaxisban részesült. A betegnek 12 éves korában fordult elő először EM a bőrén. 11 és 16 éves kora között 5 alkalommal jelentkezett EM-a és 21 alkalommal alakult ki HAE rohama. Ezen ödémás rohamok közül 11 a beteg 16. életéve során alakult ki, amely arra engedett következtetni, hogy az alkalmazott tranexámsav profilaxis már nem volt hatékony a beteg esetében. Ezért a beteg hosszútávú danazol profilaxisra (50-200 mg/nap) került átállításra, amelyet 17 és 20 éves kora között alkalmazott. Ezalatt az időszak alatt összesen mindössze 2 EM fordult elő, azonban a betegnek 200 HAE rohama volt, amelyekre pdC1-INH kezelést kapott. Mivel a hosszú távú danazol kezelés hatástalannak bizonyult, a beteg 21 és 22 éves kora között 2000 mg/nap hosszú távú tranexámsav profilaxis került újra bevezetésre. A beteg esetében ebben az időszakban a tranexámsav kezelés ellenére 152 HAE roham történt EM kialakulása nélkül, amelynek mindegyikére pdC1-INH kezelést kapott. 24 éves korában a tranexámsavval történő hosszú távú profilaxis felfüggesztésre került, mivel ez ineffektívnek bizonyult. Ebben az évben kezdte a beteg azt tapasztalni, hogy a HAE rohamait EM előzi meg: 71 HAE rohama volt, amelyet EM előzött meg, 29 HAE

rohama EM megjelenése nélkül és egy alkalommal az EM önmagában jelentkezett. Figyelembe véve a HAE rohamok számát és azt a tényt, hogy a beteg elutasította a pdC1-INH koncentráttal történő hosszú távú profilaktikus kezelést, valamint hogy a HAE rohamok rendszertelenül jelentkeztek, a danazol 200 mg/nap dózisban újra bevezetésre került a beteg esetében a beteg 25 éves korában. Sajnos azonban a HAE rohamok száma ezen kezelés ellenére sem csökkent: a beteg 67 esetben tapasztalt HAE rohamot, amelyet EM előzött meg, 38 esetben HAE rohamot EM jelentkezése nélkül és 3 esetben az EM önmagában jelentkezett. Abból adódóan, hogy a beteg 26 éves korában szembetűnővé vált az összefüggés az EM-ok és a HAE rohamok között, továbbá mivel a beteg teherbe esett, amely megnövelhette a HAE rohamok frekvenciáját és súlyosságát, a beteget megkértük arra, hogy amennyiben észreveszi, hogy a bőrén EM jelentkezik, amilyen hamar csak tud, adjon be magának 500 NE pdC1-INH-t a HAE roham kialakulásának megelőzése érdekében. Ennek megfelelően a beteg 27 éves korában 19 esetben alkalmazott pdC1-INH kezelést EM során, amely minden alkalommal kivédte a HAE roham kialakulását. 39 esetben, amikor a beteg nem tudta beadni magának a pdC1-INH-t EM fennállása alatt (szociális problémák és kisbabájának ellátásával kapcsolatos feladatok miatt), HAE roham minden esetben kialakult. A beteg 28 éves korában 34 alkalommal adott magának pdC1-INH-t EM fennállása alatt, amely minden esetben kivédte a HAE rohamok kialakulását. Sajnálatos módon ebben az időszakban 45 esetben a beteg nem tudta beadni magának a pdC1-INH-t, amikor EM-a jelentkezett – ezekben az esetekben minden alkalommal HAE roham alakult ki. A betegnek szignifikánsan kevesebb HAE rohama alakult ki, amennyiben pdC1-INH kezelést alkalmazott EM során, mint azokban az esetekben, amelyekben ilyen kezelés a bőrtünet alatt nem történt ($p < 0.0001$).

5.5. Rövidtávú profilaxis alkalmazása rekombináns C1-INH koncentráttal C1-INH-AAE beteg esetében

Ez az első olyan esetleírás, amelyben C1-INH-AAE beteg esetében rekombináns C1-INH koncentrátum került beadásra rövid távú profilaktikus kezelésként. A 66 éves nőbetegnek 15 éve ismert és enalaprilal kezelt magas vérnyomás betegsége volt. Az elmúlt 10 hónapban hasi tünetei (8 görcsös hasi fájdalom, hányás) kezdetben havonta egy alkalommal, majd 10 naponta jelentkeztek. Ezalatt az időszak alatt a beteg 3 esetben szubkután HAE rohamot is tapasztalt váll, comb és lábfej lokalizációban. Tünetei 7-8 órán át álltak fenn és 2-3 nap alatt vonultak vissza teljesen. Hasi tünetei miatt számos alkalommal sürgősségi osztályon történő megfigyelést igényelt. Egy hasi HAE roham alatt hasi-kismedencei CT vizsgálat is történt a beteg esetében, amelynek során szabad hasi folyadékot lehetett kimutatni. Tünetmentes időszak alatt gasztroduodenoszkópia, kolonoszkópia, széklet vizsgálat parazitákra, protozoonokra és baktériumokra, illetve gliadin ellenes antitest vizsgálat történt, amely vizsgálatok mind negatív eredményt adtak. 10 hónappal a tünetek kezdetét követően egy hasi ödémás roham lefolyása során a tünetekre való tekintettel a beteg házi orvosában felmerült a C1-INH deficiencia lehetősége, ezért az Országos Angioödéma Referencia Központba irányította a beteget. Az ACEI kezelés ezúttal nem került felfüggesztésre a beteg esetében arra való tekintettel, hogy a betegnek főképp hasi ödémás rohamai jelentkeztek. A beteg esetében a klinikai tünetek és a komplement vizsgálat eredménye alapján C1-INH-AAE diagnózisa került felállításra; a beteg családi anamnézise negatív volt. Mivel a bradykinin mediált angioödémák ismert trigger faktora az ACEI kezelés, ezért a beteg esetében az alkalmazott enalapril cseréjét javasoltuk bisoprololra, amikor a beteg először megjelent ambulanciánkon. Az ezt követő 6 hónapban mindössze egy enyhe hasi lokalizációjú HAE roham történt. A beteg követése során pancitopénia igazolódott, amely miatt a beteg esetében csontvelő biopszia történt. A biopszia megerősítette a non-Hodgkin lymphoma marginális zóna típusát. A beteg megelőző erythropoietin kezelést követően splenectomián esett át (lépének tömege 1.49 kg, mérete 19 X 16 X 12 cm volt). A megelőző erythropoietin kezelésre azért volt szükség, mivel a beteg vallási okokból elutasította a vér transzfúziót. PdC1-INH készítmény a műtét alatt elérhető volt, azonban mind a műtét, mind a posztoperatív szak angioödémás tünet kialakulása szempontjából eseménytelenül zajlott. A betegnek angioödémás

rohama az elmúlt 2 évben nem alakult ki, ezért sem akut, sem profilaktikus kezelést nem igényelt. A beteg hematológiai és komplement paramétereit rendszeresen ellenőriztük. Az elmúlt 2.5 évben a beteg esetében 3 alkalommal került sor műtéti beavatkozásra. Mindannak ellenére, hogy a beteg ebben az időszakban tünet-és panaszmentes volt, minden esetben rövid távú profilaxis került alkalmazásra ezen beavatkozások során, mivel a beteg komplement paramétere nem változtak, a C1-INH deficiencia fennállt. Két esetben a beteg 1000 NE plazmából előállított C1-INH koncentrátum rövid távú profilaxist kapott fogászati és szájsebészeti beavatkozást (több fog szanálása és sutura) megelőzően. Egy alkalommal, cataracta szemműtétet megelőzően a beteg 2100 NE rekombináns C1-INH koncentrátum rövid távú profilaxist kapott. A beteg esetében a nyúl-specifikus IgE teszt, amelyet a gyógyszer alkalmazása előtt végeztünk el, negatív volt. Mindkét típusú gyógyszer intravénásan, a beavatkozások előtt 1 órával került alkalmazásra a beteg esetében. A beteget azért állítottuk át a pdC1-INH kezelésről a rhC1-INH kezelésre, mivel időközben Magyarországon is elérhetővé vált a rekombináns C1-INH koncentrátum, továbbá a beteg vallási okokból is a rekombináns készítményt részesítette előnyben a plazmából előállított gyógyszerhez képest. Minden beavatkozás HAE roham kialakulásának szempontjából eseménytelenül zajlott, gyógyszer mellékhatás nem alakult ki.

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. Hosszú távú danazol kezelés hatásának vizsgálata a hematológiai paraméterekre hereditár angioödémában

Eredményeinek egyik jelentősége az, hogy először mutattuk meg, hogy a C1-INH-HAE betegek és az egészséges egyének nem különböznek az eritrocitózis és polyglobulia előfordulásának a tekintetében. Munkánk másik fontos és új eleme az, hogy részletesen elemztük a hosszú távú danazol kezelés ezen lehetséges mellékhatását rendszeresen és hosszútávon nyomonkövetett, nagyobb számú beteg bevonásával, figyelembe véve anamnesztikus adataikat, nemüket, korukat és danazol dózisát, valamint a szedésének időtartamát. C1-INH-HAE betegekben hosszú távú profilaxisra alkalmazott danazol mellékhatásaként leírt eritrocitózis és polyglobulia előfordulását vizsgálva még 5 év danazol kezelést követően sem észleltük a vörösvértestszám és/vagy a hematokrit értékek szignifikáns emelkedését. A betegek vörösvértestszám és hematokrit értékei alapvetően a referencia tartományon belül voltak, kivéve három C1-INH-HAE nőbeteget a 21 közül, de utóbbiakból is csupán egyetlen nőbetegnél merülhet fel a danazol eritrocitózist okozó szerepe. A danazol dózisa sem befolyásolta a hematológiai paraméterek értékeit. Ez valószínűleg abból adódik, hogy a minimális effektív dózis alkalmazására törekedtünk, amely nem haladta meg a 220 mg-ot. Hasonló eredményre jutottak Bork és munkatársai, akik 118 vizsgált C1-INH-HAE beteg közül csupán két beteg esetében találták az eritrociták számának emelkedését danazol kezelés hatására, de ezekben az esetekben a laboratóriumi eltérések ellenére nem került sor a danazol kezelés leállítására(81). Cicardi és munkatársai 61, hosszú távú danazol kezelésben részesült C1-INH-HAE beteget vizsgálva mindössze 1 férfi és 1 nőbeteget írtak le, akik enyhe polyglobuliában szenvedtek (80). Ezekben az esetekben az alkalmazott dózis, a gyógyszeresedés időtartama és a betegek nyomon követésének adatai nem voltak részletezve az eritrocitózisos esetek szempontjából. Az eddigiekkel némileg ellentmondó eredményre jutott Zurlo, Frank és mtsaik, akik 82 long-term danazol profilaxisban részesülő C1-INH-HAE beteget vizsgáltak, akik közül 18 beteg esetében észleltek polyglobuliát. Fontos megjegyezni azonban, hogy ezek a betegek azonban jóval nagyobb, eleinte 600 mg/day dózisú danazol kezelésben részesültek, mint az általunk vizsgált C1-INH-HAE betegek és esetükben csak később került sor a minimális effektív dózis beállítására. A legmagasabb hemoglobinn érték 182 g/L és 0.52 hematokrit

érték volt. Frank et al. 15 C1-INH-HAE beteg esetében trombocitózist is leírtak, azonban sem a polyglobuliás, sem a trombocitózisos betegek közül nem szenvedett el senki thrombotikus eseményt (96). Mindezeket az eredményeket figyelembe véve, valamint azt a megfigyelést, hogy a danazol serkenti a thrombopoiesist, – ezért is alkalmazzák idiopathiás trombocytopeniás purpurás betegek kezelésében (95) – különösen meglepő és érdekes az az eredményünk, hogy C1-INH-HAE nőbetegek esetében a trombocitaszám szignifikánsan csökkent 5 év danazol kezelést követően.

Eredményeinket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a C1-INH-HAE kezelésében a klinikai gyakorlatban lassan 40 éve használt danazol kezelés az általunk alkalmazott minimális, effektív dózisban (33-220 mg/nap), hosszabb szedést követően sem okozott olyan hematológiai eltéréseket, amelyek a kezelés felfüggesztését tették volna szükségessé. Mivel sporadikusan előfordult eritrocitózis, ezért a hosszú távú danazol kezelésben részesülő betegek legalább évente történő ellenőrző vizsgálatok során a máj-, vesefunkció, vérzsírok, hasi ultrahang mellett a hematológiai paraméterek kontrollja is javasolt. Így lehetőség van a danazol mellékhatásainak korai felismerésére, ennek következtében kialakuló betegségek megelőzésére és amennyiben szükséges, a terápia módosítására.

6.2. A danazol kezelés hatása C1-inhibitor hiány okozta hereditár angioödémás gyermekek növekedésére

Vizsgálati populációnk létszáma csekély volt, azonban ilyen ritka betegség esetében nehéz több meghatározott korú és ugyanabban a kezelésben részesülő beteget összegyűjteni. Megállapításaink figyelemre méltónak tűnnek, mivel elsőként bizonyítottuk, hogy danazzal kezelt C1-INH-HAE betegeink növekedésének üteme nem különbözik szignifikánsan a danazzal nem kezeltétől. A várható testmagasságtól való eltérést tekintve sem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a danazolt rendszeresen szedők, illetve a nem szedők között. Ezt az eredményt nem befolyásolta sem a danazol kumulatív dózisa, sem pedig az alkalmazásának időtartama. A 16 éves koruk előtt danazolt rendszeresen szedő betegek esetében a Δ SD értéke úgyszintén nem függött össze a danazol kumulatív dóziséval, vagy a kezelés teljes időtartamával. Hangsúlyoznunk kell azonban, hogy a danazolt a minimális hatékony dózisban alkalmaztuk és a betegek rendszeresen megjelentek az ellenőrző viziteken.

Mivel nem végeztek még hasonló vizsgálatokat C1-INH-HAE beteg gyermekeken, megállapításaink csak más betegségek attenuált androgénnel végzett kezelésének eredményeivel hasonlíthatóak össze. Egy, a hasonló dóziséval végzett kezelést pubertas praecoxos betegeken értékelő tanulmány például megállapította, hogy a danazol nem befolyásolta a hosszúnövekedést (107). Egy másik, kisebb szabású vizsgálatban LEE és *mtsai* szexuálisan koraérett gyermekeket kezeltek danazzal és megállapították, hogy végső testmagasságuk – az életkor alapján értékelve – az öt alany közül kettő esetében kissé meghaladta a várt értéket (108). KEELE & WORLEY növekedésben visszamaradt, alacsony testsúlyú gyermekeket kezeltek oxymetholonnal vagy placebóval. Az oxymetholon csoport testmagassága már egy havi kezelés után nagyobb volt és ez a különbség tovább nőtt a vizsgálat 12. hónapjáig (98). SOBEL és *mtsai* életkorukhoz képest alacsony termetű gyermekeket kezeltek metiltesztoszteron különböző dózisaival. Az 5 mg-os napi adag – a nagyobb dózisokhoz hasonlóan – jelentősen meggyorsította a növekedést a kezelés 6 hónapja során. A csontkor átlagértékének növekedése a kezelés során meghaladta a testmagasság növekedését (97). Serdületlen Turner-szindrómás betegek esetében AA adásával gyorsítják a növekedést, ha a beteg csontkora elmarad a kronológiai kora mögött (109-111). Ezen felül, az AA-k – gyermekeknél akár

egyidejűleg is fennálló – Fanconi-féle anaemia és idiopátiás trombocitopeniás purpura (ITP) kezelésére is használatosak (112), azonban egyik kórkép kezelése során sem észlelték, hogy kedvezőtlenül hatnának a kezelt gyermekek növekedésére.

A publikált adatok nehezen vethetők össze egymással, valamint saját eredményeinkkel, mivel az irodalomban nem lelhető fel információ a különböző típusú AA-k relatív hatásereiről. Ez a glükokortikoidok ekvivalens dózisaihoz hasonlóan hasznos mutató lenne, ám ennek hiányában lehetetlen pontosan összehasonlítani a különböző tanulmányokban alkalmazott dózisokat. Ráadásul, más betegségekben általában rövidebb (6 hónap) a gyógyszeres kezelés időtartama, míg a C1-INH-HAE betegek éveken át megszakítás nélkül szedik az AA-kat. Sem az AA terápia az alkalmazott gyógyszeradagok, sem a kezelés időzítése nincs összhangban a pubertás hormonális változásaival. Az androgén hormonok állandóan magas szintje meggyorsíthatja a csontok érését és ezáltal mindkét nemből csökkentheti a végső testmagasságot.

Eredményeink jelentőségét hangsúlyozza, hogy a konszenzusos iránymutatások gyermekeknél nem ajánlják a danazol alkalmazását a Tanner V-ös stádium elérése előtt. Ezt mindenekelőtt a növekedés visszamaradásának kockázatával indokolják, jóllehet még nem bizonyították, hogy ez a kockázat valóban fenyeget-e a C1-INH-HAE gyermekek AA kezelése során (99-101).

6.3. Tromboembólia rizikó felmérése plazmából előállított C1-inhibitor koncentráttal kezelt hereditár angioödémás betegek esetén

Hosszú távú nyomonkövetéses vizsgálatunk alapján a plazmából előállított C1-INH koncentráttal nem növelte a tromboembólia rizikóját betegeinkben még annak ellenére sem, hogy számos predisponáló faktor állt fenn a betegeknél, illetve hogy a pdC1-INH-t bizonyos esetekben magas kumulatív dózisban kapták.

Összehasonlítva az eddig közölt irodalmi adatokat és az általunk tapasztaltakat, felmerül a kérdés, hogy vajon mi a háttere az eddigi thromboembolic mellékhatásoknak? *Horstick et al* által közölt 13 újszülött esetében a plazmából előállított C1-inhibitor intravénásan, különösen magas dózisban (500 NE/ttkg) kapták a betegek az áteresztő kapilláris szindróma megelőzésére, kardiopulmonális bypass műtétet követően. Minden beteg esetében súlyos vénás trombózis alakult ki és 9 gyermek meghalt embóliában (102). Ez a beteg populáció több szempontból – úgy, mint a betegek életkora, az

alapbetegségük, az off label alkalmazás, a pdC1-INH adagolás módja és az alkalmazott dózis szempontjából – is különbözött a C1-INH-HAE betegektől. A tromboembóliás szövődmények elsősorban a lényegesen magasabb alkalmazott dózissal hozhatóak összefüggésbe, amely ebben a vizsgálatban mintegy 25-szöröse volt az ajánlottnak (500 NE/ttkg C1-INH intravénásan, szemben a pdC1-INH (Berinert) ajánlott dóziséval, amely 20 NE/ttkg), sőt, 2012 előtt fix dózis (500-1000 NE) volt az alkalmazási javaslat. Jelenleg az új adagolási előíratnak megfelelően mi is 20 NE/ttkg plazmából előállított C1-INH koncentrátum adagolást javasolunk, és a betegeket is ennek megfelelően látjuk el gyógyszerrel. Azonban a betegek egy része továbbra is eredményesen alkalmazza a fix dózist. Mindazonáltal, elsősorban terhesség alatt, amikor csak plazmából előállított C1-INH koncentrátum adható, több beteg esetében alkalmaztunk magas kumulatív dóziséval C1-INH terápiát és tromboembóliás szövődményt még a magas kumulatív dózis ellenére sem észleltünk (113). A plazmából előállított C1-INH alkalmazott dózisének jelentőségét *in vitro* and *in vivo* állatokon végzett trombogénitász vizsgálatokkal tanulmányozták. A vizsgálatok egy részében – amennyiben magasabb dóziséval pdC1-INH került alkalmazásra (100 NE/ttkg-nál nagyobb dózis) – vérrögképződést figyeltek meg. A jelenség hátterében azt feltételezték, hogy a magas dóziséval pdC1-INH legátolta a XIa faktort, a thrombint, a plazmint és a szöveti típusú plazminogén aktivátort (tPA)(114). Ugyanakkor *Tassani et al.* azt találták, hogy olyan újszülöttekben, akik artériás switch műtéten estek át, 100 NE/ttkg dóziséval pdC1-INH kezelés hatékonynak bizonyult. Nem észlelték a pdC1-INH prokoagulációs hatását, még ezen, az ajánlott dóziséval jóval magasabb adagolás esetében sem (115). *Schurmann et al.* tanulmányában 800 NE/ttkg dózisban alkalmaztak pdC1-INH-t nyulak esetében és azt figyelték meg, hogy még ezen magas dóziséval pdC1-INH alkalmazása sem hajlamosította trombózisra az állatokat (116). *Relan et al.* 100 NE/ttkg dózisban alkalmaztak rekombináns C1-INH koncentrátumot tünetes C1-INH-HAE betegeken és számos koagulációs és fibrinolitikus paramétert analizáltak. Eredményeik alapján azt találták, hogy az alkalmazott rhC1-INH kezelés nem volt szignifikáns hatással sem a koagulációra, sem a fibrinolízisre. Egyetlen C1-INH-HAE beteg esetében sem figyeltek meg tromboembóliás eseményt (117). Ezekből az adatokból úgy tűnik, hogy a 100 NE/ttkg dóziséval C1-INH koncentrátum alkalmazása még biztonságos. Nagy jelentősége lehet az adagolás módjának is. Ezt figyelembe véve hangsúlyozni szeretnénk, hogy *Horstick et al.*

vizsgálatában a betegek centrális vénás kanülön át, míg a klinikai gyakorlatban a betegek többsége perifériás vénán keresztül kapja meg a pdC1-INH-t. A különböző centrális katéterek használata növelheti a trombózis rizikóját. *Baskin et al.* a katéter-asszociált trombózis előfordulását vizsgálva azt találták, hogy a beépített katétert viselő gyermekek esetében 50%-ban, míg a felnőttek esetében 66%-ban trombózis alakult ki (118). *Kalaria and Craig* adatai is alátámasztják a katéter használatának kockázatát a tromboembóliás szövődmény kialakulásában. Tanulmányukban 66 vizsgáló 856 betegét figyelték meg, akik különböző pdC1-INH kezelést kaptak. 5/856 beteg esetében figyeltek meg abnormális vérrögképződést; az 5 beteg közül 3 használt beépített katétert. A szerzők arra már nem térnek ki, hogy a vizsgált betegpopulációban milyen volt a tromboembóliás szövődményre predisponáló egyéb faktorok megoszlása (119). A mi tanulmányunk jelentősége abban áll, hogy a C1-INH koncentrátum kezelés és a tromboembólia kapcsolatának elemzésekor elsőként vizsgáltuk a tromboembóliás szövődményekre hajlamosító faktorokat, és elsőként végeztünk laboratóriumi szűrővizsgálatot az öröklődő rizikófaktorok kimutatására. A pdC1-INH első bevezetését követő közel harminc évben felhalmozódott klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy a gyógyszer mellékhatásprofilja kiváló. Korábbi vizsgálatunkban több, mint 468 HAE rohamot elemeztünk 61 betegünk esetében és azt találtuk, hogy a pdC1-INH hatékonyan és biztonságosan alkalmazható készítmény a C1-INH-HAE kezelésében (120). Az elmúlt 10 évben új C1-INH készítmények kerültek bevezetésre, az indikációs terület is bővült. A nemzetközi terápiás ajánlások alapján lokalizációtól függetlenül minden HAE roham kezelhető és a kezelés megkezdése a lehető legkorábban ajánlott, amikor a beteg észreveszi a HAE roham megjelenését (99). Hosszú távú prophylaxisra törzskönyvezték a pdC1-INH készítményt (121). A dozírozás is változott (a korábbi fix dózis helyett 20 NE/ttkg a pdC1-INH adagja, a hosszú távú profilaxisban a heti 2X1000-1500 IU Cinryze adása ajánlott) (66, 122). Ugyancsak a hosszú távú profilaxis egyre gyakoribb bevezetésével egyidejűleg nőtt a centrális katétert viselő betegek száma. Egyéb bradykinin mediált ödémákban (elsősorban nC1-INH-HAE, C1-INH-AAE) egyre gyakoribb az off-label adás (123, 124). A pdC1-INH szélesebb körű, gyakoribb és nagyobb dózisban való alkalmazása mellett is ritkán jelentkezett tromboembóliás szövődmény. A közölt esetekben a betegek nagy része állandó katétert viselt, illetve nem állt rendelkezésre olyan információ a

beteg anamnézisének illetően, amelyet figyelembe véve, tudományos igényességgel állítható, hogy a kialakult szövődés és a gyógyszeresedés között közvetlen kapcsolat van.

A mellékhatások felismerésének érdekében alapvető a betegek centrumokban történő hosszú távú nyomonkövetése, legalább évenként egyszeri kontroll vizsgálata, betegnapló vezetése, a betegek klinikai (tünetek, kezelés) és laboratóriumi adatainak HAE regiszterben történő rögzítése. Ezen adatok birtokában valóban lehetővé válik annak a megítélése, hogy vajon az adverz események összefüggésbe hozhatók-e a kezeléssel.

Vizsgálatunk alapján megállapítható, hogy a plazmából előállított C1-INH koncentrátum a törzskönyvezésben szereplő indikációban, a javasolt dózisban és perifériás vénán keresztül adagolva C1-INH-HAE betegekben még fennálló rizikó tényezők mellett is biztonsággal alkalmazható és nem okoz tromboembóliás szövődést.

6.4. Új profilaxis alkalmazása C1-inhibitor deficiencia okozta hereditár angioödémában erythema marginatum során plazmából előállított C1-INH koncentráttal

Elsőként alkalmaztunk kezelést C1-INH-HAE beteg esetében objektív prodromális tünet – az erythema marginatum – megjelenése során annak érdekében, hogy megelőzzük a HAE roham kialakulását.

Az irodalom áttekintése alapján hasonló kezelést egyetlen esetleírás ismertet, azonban ez az esetközlés egy szerzett C1-INH hiányos betegről szól. A beteg esetében a herékre lokalizálódó angioödémás epizód alakult ki erythema marginatum kíséretében, amelyet icatibanttal kezeltek. A hereödéma az icatibant kezelést követően 1 nap múlva, az EM 15-30 perc múlva teljesen visszavonult (125). Betegeink esetében a pdC1-INH alkalmazása EM epizód során 100%-ban kivédte a HAE rohamok kialakulását. Ezzel a stratégiával a pdC1-INH alkalmazása a legkisebb effektív dózissal történhetett meg és a gyógyszer beadása csak akkor történt meg, amikor a betegnek EM epizódja volt. Ezzel szemben a pdC1-INH-val történő hosszú távú profilaxis során a betegek esetében úgy kerül sor a gyógyszer alkalmazására, hogy a betegnek nem áll fenn HAE rohamuk. Jelenleg az irodalom alapján nem egyértelműen eldöntött az, hogy a prodromális tüneteket a HAE roham részének tekintjük-e és a jelenlegi protokollok arra vonatkozóan sem foglalnak állást, hogy a prodromális tüneteket kezeljük-e. Az általunk bemutatott esetek fényében egyértelmű, hogy az EM során történő kezelés azon betegek esetében bizonyulhat hatékony megelőző kezelésnek, akik esetében a HAE rohamokat gyakran megelőzi EM. Tekintettel arra, hogy a betegek élete során mind az ödémás tünetek megjelenése, mind lokalizációja megjósolhatatlan és a betegek élete alatt is változik, egy objektív prodromális tünetnek – amilyen az erythema marginatum – nagy jelentősége van. Ezért fontos a betegek oktatása és a tanácsadás, valamint a betegek és tüneteik rendszeres nyomonkövetése egy későbbi személyre szabott, hatékony megelőző kezelés kialakításának szempontjából. Tanulmányunk alapján kimondhatjuk, hogy egy megfelelő időben, a prodromális tünet jelentkezése alatt történő kezelés megelőzheti a HAE rohamok kialakulását és további előnyökkel is járhat: optimalizálja a gyógyszeres kezelés alkalmazását (kevesebb alkalommal kerül sor felesleges gyógyszeres kezelésre), ezáltal javítja a betegek életminőségét és sokkal költséghatékonyabb terápiát is jelenthet a betegek esetében.

7. KÖVETKEZTETÉSEK

A dolgozat fő megállapításai a következők:

1. Nem találtunk különbséget a 18 év feletti, danazolt még életében soha nem szedett C1-INH-HAE betegek és a kontroll csoport között az eritrocitózis és a polyglobulia előfordulásának vonatkozásában. Danazolt életük során soha nem szedő C1-INH-HAE betegek laboreredményeit összehasonlítva a hozzájuk tartozó korban, nemből illesztett egészséges kontroll csoport laboreredményeivel annak vonatkozásában, hogy melyik betegcsoportban hány esetben fordult elő eritrocitózis és/vagy polyglobulia, nem találtunk különbséget a danazolt életükben soha nem szedő betegek és a kontroll csoport között sem az eritrocitózis, sem a polyglobulia előfordulásának tekintetében. 39 hosszú távú danazol kezelésben részesülő beteg danazol kezelés előtti hematológiai paraméter értékeit összehasonlítva a danazol terápia bevezetését követően 1, 3- illetve 5. év után mért hematológiai paraméter értékekkel, férfiakban egyetlen esetben sem találtunk szignifikáns változást a hematológiai paraméterek értékeiben a kezelés előtti értékekhez viszonyítva. Nők esetében 1-, 3 és 5 év danazol kezelést követően sem találtunk szignifikáns különbséget a vörösvértestszám, a hemoglobin és a hematokrit értékeiben, azonban a fehérvérsejtszám és a trombocitaszám szignifikánsan csökkent 5 év danazol kezelést követően a kezelés előtti értékekhez képest. Csupán egyetlen esetben nőbeteg esetében fordultak elő a referencia tartomány feletti vörösvértestszám és hematokrit értékek. Tekintettel arra, hogy az egyéb tényezők, amelyek az eritrocitózist és a polyglobuliát okozhatták, kizárhatóak voltak, az ő esetében az eritrocitózis esetlegesen betudható volt a danazol kezelésnek.

2. A 21 éves koruk előtt danazolt szedő vagy nem szedő C1-INH-HAE betegek, a fiúk vagy leányok, a danazolt kisebb vagy nagyobb kumulatív dózisban, ill. rövidebb vagy hosszabb ideig szedett betegek SD értékei között nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbségeket.

3. Öt beteg esetében figyeltük meg tromboembóliás esemény előfordulását, ezen betegek közül ketten részesültek pdC1-INH kezelésben, azonban ezen betegek esetében sem volt összefüggésbe hozhatóak a tromboembóliás események a pdC1-INH kezeléssel. Így vizsgálatunk alapján megállapítható, hogy a plazmából előállított C1-INH koncentrátum a törzskönyvezésben szereplő indikációban, a javasolt dózisban és perifériás vénán keresztül adagolva C1-INH-HAE betegekben még fennálló rizikó

tényezők mellett is biztonsággal alkalmazható és nem okoz tromboembóliás szövődményt.

4. Új típusú profilaktikus kezelést vezettünk be két nőbeteg esetében a C1-INH-HAE egyetlen objektív prodromális tünete, az erythema marginatum fennállása alatt. A plazmából előállított C1-INH koncentrátum kezelés mindkét beteg esetében 100% effektivitással védte ki a HAE roham kialakulását.

5. C1-INH-AAE beteg esetében elsőként alkalmaztunk rekombináns C1-INH koncentrátumot rövid távú profilaktikus kezelésként cataracta műtétet megelőzően. A beavatkozás HAE roham kialakulásának szempontjából eseménytelenül zajlott, gyógyszer mellékhatás nem alakult ki.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

Az attenuált androgén és tranexámsav készítmények alkalmazását az 1970-es években kezdték meg C1-inhibitor deficienciájában kialakuló hereditár angioödémás (C1-INH-HAE) betegek hosszú távú profilaktikus kezelésében. Ezen gyógyszerek adása empirikus alapon történt és hatásmechanizmusuk a mai napig nem tisztázott. A plazmából előállított C1-INH koncentrátum (pdC1-INH) az 1980-as években vált elérhetővé a HAE rohamok akut kezelésére. Az új gyógyszerek alkalmazásával megfogalmazódott a kérdés, hogy a készítmények hatékonyak, illetve biztonságosan alkalmazhatóak-e.

39 hosszú távú danazol kezelésben részesülő beteg danazol kezelés előtti hematológiai paraméter értékeit összehasonlítva a danazol terápia bevezetését követő értékekkel, csak nők esetében találtuk a fehérvérsejtszám és a trombocitaszám szignifikáns csökkenését 5 év danazol kezelés után. A hosszú távú danazol kezelést kapott C1-INH-HAE-s gyermekeket vizsgálva a várható testmagasságtól való eltérést tekintve nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a danazol rendszeresen szedők, illetve a nem szedők között. A tromboembóliás kórképen átesett két, pdC1-INH kezelésben részesült C1-INH-HAE beteg esetében nem volt összefüggésbe hozható a pdC1-INH terápia a tromboembóliás eseményekkel. Tekintettel arra, hogy a gyógyszerfejlesztés fókuszában egyre inkább a megelőző kezelés áll, ezért tartottuk fontosnak a hazánkban jelenleg elérhető gyógyszerek speciális profilaktikus alkalmazásával új típusú profilaktikus kezelési stratégia kifejlesztését. Új típusú profilaktikus kezelési módot vezettünk be erythema marginatum során. A bőrtünet fennállása alatt alkalmazott pdC1-INH kezelés 100% hatékonysággal kivédte a HAE roham kialakulását. Szerzett C1-INH hiányos beteg esetében elsőként alkalmaztunk rekombináns C1-INH koncentrátumot cataracta műtétet megelőzően, amely kivédte az esetleges HAE roham kialakulását.

Mindezen vizsgálataink elvégzésére elsősorban azért került sor, hogy az alkalmazott gyógyszerek mellékhatásainak felméréseivel, illetve új profilaktikus kezelési lehetőségek kifejlesztésével javítsuk C1-INH-HAE betegeink életminőségét. Az új kezelési protokollok kialakításakor a minimális effektív dózisú gyógyszer alkalmazására, a felesleges kezelés elkerülésére törekedtünk és mindezek mellett a költséghatékonyságot is szem előtt tartottuk.

9. SUMMARY

We had to wait long decades for the drug therapy of C1-INH-HAE patients. Attenuated androgens and tranexamic acid were implemented to the long-term prophylaxis of patients with C1-INH-HAE in the 1970s. Plasma-derived C1-INH concentrate for the treatment of HAE attacks was developed in the 1980s. As new therapeutical options were developed, new questions were raised in the world of hereditary angioedema. At that time, it was unknown whether the new medicinal products were safe and effective.

As regards the female patients after 1, 3 or 5 years of danazol treatment, compared with baseline, WBC and PLT values were significantly lower after 5 years of danazol treatment than at baseline. We observed RBC and Hct values beyond the upper limit of the reference range in a single patient.

We investigated the growth of pediatric C1-INH-HAE patients after long-term danazol treatment. Regarding the deviation from the mid-parental target height, we did not find any significant difference between patients taking *vs.* not taking danazol, males *vs.* females taking danazol. The dose and the duration of danazol treatment did not influence that value neither before 21, nor before 16 years of age.

Our cohort study did not find any evidence for an increased risk of thromboembolism during treatment with pdC1-INH, despite the presence of multiple predisposing factors. Considering that prophylactic treatment is in the spotlight of the development of new medicinal products, our aim was to put in practice a special prophylactic strategy, using the medicinal products currently available in Hungary.

Our report was the first, in which treatment was deliberately administered in the presence of erythema maginatum – in order to prevent a HAE attack. In our cases, the administration of pdC1-INH conferred 100-percent protection against such attacks.

In case of a C1-INH-AAE patient, we introduced short-term prophylaxis with rhC1-INH before cataract surgery for the first time. The procedure was uneventful, drug adverse reactions were not observed.

The goal of our investigations were to assess the side effects of the administered drugs and develop new therapeutic strategies to improve C1-INH-HAE patients' quality of life. During developing new therapeutical strategies, we optimized drug therapy (less unjustified medication), and we made an effort to use medicinal products cost-effectively.

10. IRODALOMJEGYZÉK

1. Sunder TR, Balsam MJ, Vengrow MI. (1982) Neurological manifestations of angioedema. Report of two cases and review of the literature. *JAMA*, 247(14):2005-7.
2. Decloedt E, Freercks R, Maartens G. (2009) Cerebral angioedema associated with enalapril. *Br J Clin Pharmacol*, 68(2):271-3.
3. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B, EAACI Huto. (2014) Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*, 69(5):602-16.
4. Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. (1998) ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. *Drug Saf*, 18(3):171-88.
5. Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. (2008) Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension*, 51(6):1624-30.
6. Messerli FH, Nussberger J. (2000) Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. *Lancet*, 356(9230):608-9.
7. Toh S, Reichman ME, Houstoun M, Ross Southworth M, Ding X, Hernandez AF, Levenson M, Li L, McCloskey C, Shoaibi A, Wu E, Zornberg G, Hennessy S. (2012) Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med*, 172(20):1582-9.
8. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. (2004) Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens*, 17(2):103-11.
9. Gibbs CR, Lip GY, Beevers DG. (1999) Angioedema due to ACE inhibitors: increased risk in patients of African origin. *Br J Clin Pharmacol*, 48(6):861-5.
10. Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo CA, Jr. (2008) Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 100(4):327-32.

11. Bloom AS, Schranz C. (2015) Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema of the Small Bowel-A Surgical Abdomen Mimic. *J Emerg Med*, 48(6):e127-9.
12. Warner KK, Visconti JA, Tschampel MM. (2000) Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother*, 34(4):526-8.
13. Bas M, Adams V, Suvorava T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. (2007) Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy*, 62(8):842-56.
14. Bouillet-Claveyrolas L, Ponard D, Drouet C, Massot C. (2003) Clinical and biological distinctions between type I and type II acquired angioedema. *Am J Med*, 115(5):420-1.
15. Cicardi M, Zanichelli A. (2010) The acquired deficiency of C1-inhibitor: lymphoproliferation and angioedema. *Curr Mol Med*, 10(4):354-60.
16. Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. (1994) Activation of the contact system and fibrinolysis in autoimmune acquired angioedema: a rationale for prophylactic use of tranexamic acid. *J Allergy Clin Immunol*, 93(5):870-6.
17. Cugno M, Cicardi M, Coppola R, Agostoni A. (1996) Activation of factor XII and cleavage of high molecular weight kininogen during acute attacks in hereditary and acquired C1-inhibitor deficiencies. *Immunopharmacology*, 33(1-3):361-4.
18. Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, Coppola R, Paonessa R, Mannucci PM, Agostoni A. (1997) Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies. *Blood*, 89(9):3213-8.
19. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. (1998) Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet*, 351(9117):1693-7.
20. Fields T, Ghebrehiwet B, Kaplan AP. (1983) Kinin formation in hereditary angioedema plasma: evidence against kinin derivation from C2 and in support of "spontaneous" formation of bradykinin. *J Allergy Clin Immunol*, 72(1):54-60.
21. Cicardi M, Beretta A, Colombo M, Gioffre D, Cugno M, Agostoni A. (1996) Relevance of lymphoproliferative disorders and of anti-C1 inhibitor autoantibodies in acquired angio-oedema. *Clin Exp Immunol*, 106(3):475-80.
22. D'Incan M, Tridon A, Ponard D, Dumestre-Perard C, Ferrier-Le Bouedec M, Betail G, Souteyrand P, Caillaud D. (1999) Acquired angioedema with C1 inhibitor

deficiency: is the distinction between type I and type II still relevant? *Dermatology*, 199(3):227-30.

23. Hauptmann G, Lang JM, North ML, Oberling F, Mayer G, Lachmann P. (1976) Acquired C1-inhibitor deficiencies in lymphoproliferative diseases with serum immunoglobulin abnormalities. A study of three cases. *Blut*, 32(3):195-206.

24. Schreiber AD, Zweiman B, Atkins P, Goldwein F, Pietra G, Atkinson B, Abdou NI. (1976) Acquired angioedema with lymphoproliferative disorder: association of C1 inhibitor deficiency with cellular abnormality. *Blood*, 48(4):567-80.

25. Hauptmann G, Petitjean F, Lang JM, Oberling F. (1979) Acquired C1 inhibitor deficiency in a case of lymphosarcoma of the spleen. Reversal of complement abnormalities after splenectomy. *Clin Exp Immunol*, 37(3):523-31.

26. Levi M, Hack CE, van Oers MH. (2006) Rituximab-induced elimination of acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Am J Med*, 119(8):e3-5.

27. Castelli R, Deliliers DL, Zingale LC, Pogliani EM, Cicardi M. (2007) Lymphoproliferative disease and acquired C1 inhibitor deficiency. *Haematologica*, 92(5):716-8.

28. Jackson J, Sim RB, Whelan A, Feighery C. (1986) An IgG autoantibody which inactivates C1-inhibitor. *Nature*, 323(6090):722-4.

29. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, Cordisco G, Loffredo S, Leccese A, Bova M, Barca MP, Santacroce R, Cicardi M, Del Giacco S, Margaglione M. (2018) Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 141(3):1009-17.

30. Bork K, Wulff K, Steinmuller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, Hardt J. (2018) Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*, 73(2):442-50.

31. Belbezier A, Hardy G, Marlu R, Defendi F, Dumestre Perard C, Boccon-Gibod I, Launay D, Bouillet L. (2018) Plasminogen gene mutation with normal C1 inhibitor hereditary angioedema: Three additional French families. *Allergy*.

32. Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, Kaji A, Miyahara H, Kaname S, Horiuchi T. (2018) A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy*.

33. Kalmar L, Hegedus T, Farkas H, Nagy M, Tordai A. (2005) HAEdb: a novel interactive, locus-specific mutation database for the C1 inhibitor gene. *Hum Mutat*, 25(1):1-5.
34. Davis AE, 3rd, Whitehead AS, Harrison RA, Dauphinais A, Bruns GA, Cicardi M, Rosen FS. (1986) Human inhibitor of the first component of complement, C1: characterization of cDNA clones and localization of the gene to chromosome 11. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83(10):3161-5.
35. Carter PE, Duponchel C, Tosi M, Fothergill JE. (1991) Complete nucleotide sequence of the gene for human C1 inhibitor with an unusually high density of Alu elements. *Eur J Biochem*, 197(2):301-8.
36. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, Tosi M. (2000) Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 106(6):1147-54.
37. Zahedi K, Prada AE, Davis AE, 3rd. (1993) Structure and regulation of the C1 inhibitor gene. *Behring Inst Mitt*, (93):115-9.
38. Zuraw BL, Herschbach J. (2000) Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 105(3):541-6.
39. Verpy E, Biasotto M, Brai M, Misiano G, Meo T, Tosi M. (1996) Exhaustive mutation scanning by fluorescence-assisted mismatch analysis discloses new genotype-phenotype correlations in angiodema. *Am J Hum Genet*, 59(2):308-19.
40. Tosi M. (1998) Molecular genetics of C1 inhibitor. *Immunobiology*, 199(2):358-65.
41. Bos IG, Hack CE, Abrahams JP. (2002) Structural and functional aspects of C1-inhibitor. *Immunobiology*, 205(4-5):518-33.
42. A C1-inhibitor szerpin-domain szerkezete [21-Aug-2018]. Available from: www.chem.elte.hu/departments/protnmr/img/aap.jpg.
43. Wagenaar-Bos IG, Hack CE. (2006) Structure and function of C1-inhibitor. *Immunol Allergy Clin North Am*, 26(4):615-32.
44. Huntington JA, Carrell RW. (2001) The serpins: nature's molecular mousetraps. *Sci Prog*, 84(Pt 2):125-36.
45. Cicardi M, Zingale L, Zanichelli A, Pappalardo E, Cicardi B. (2005) C1 inhibitor: molecular and clinical aspects. *Springer Semin Immunopathol*, 27(3):286-98.

46. Hoffmann H, Siebeck M, Thetter O, Fink E, Philapitsch A. (1987) Effect of aprotinin and C1-esterase inhibitor on activation of the plasma kallikrein-kinin system in vivo. *Prog Clin Biol Res*, 236A:159-64.
47. Davis AE, 3rd. (2006) Mechanism of angioedema in first complement component inhibitor deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*, 26(4):633-51.
48. Prada AE, Zahedi K, Davis AE, 3rd. (1998) Regulation of C1 inhibitor synthesis. *Immunobiology*, 199(2):377-88.
49. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. (1976) Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med*, 295(26):1444-8.
50. H. F. (2010) Pediatric aspects of hereditary angioedema: diagnosis, treatment, and follow-up. *Medical Clinics of North America, Supplement 1*::1-8.
51. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, Bucher C, Castaldo AJ, Cicardi M, Davis AE, De Carolis C, Drouet C, Duponchel C, Farkas H, Fay K, Fekete B, Fischer B, Fontana L, Fust G, Giacomelli R, Groner A, Hack CE, Harmat G, Jakenfelds J, Juers M, Kalmar L, Kaposi PN, Karadi I, Kitzinger A, Kollar T, Kreuz W, Lakatos P, Longhurst HJ, Lopez-Trascasa M, Martinez-Saguer I, Monnier N, Nagy I, Nemeth E, Nielsen EW, Nuijens JH, O'Grady C, Pappalardo E, Penna V, Perricone C, Perricone R, Rauch U, Roche O, Rusicke E, Spath PJ, Szendei G, Takacs E, Tordai A, Truedsson L, Varga L, Visy B, Williams K, Zanichelli A, Zingale L. (2004) Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*, 114(3 Suppl):S51-131.
52. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. (2006) Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*, 119(3):267-74.
53. Farkas H, Varga L. (2003) The Hungarian HAE experience. *Transfus Apher Sci*, 29(3):229-33.
54. Farkas H, Varga L, Szeplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. (2007) Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics*, 120(3):e713-22.
55. Zotter Z, Csuka D, Szabo E, Czaller I, Nebenfuhrer Z, Temesszentandras G, Fust G, Varga L, Farkas H. (2014) The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 9:44.

56. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. (2011) Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 112(1):58-64.
57. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabo E, Nebenfuhrer Z, Temesszentandras G, Jakab L, Varga L, Harmat G, Karadi I. (2012) Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor--a long-term survey. *Allergy*, 67(12):1586-93.
58. Nanda MK, Singh U, Wilmot J, Bernstein JA. (2014) A cross-sectional questionnaire assessing patient and physician use of short-term prophylaxis for hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 113(2):198-203.
59. Bork K, Barnstedt SE. (2003) Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc*, 134(8):1088-94.
60. Forrest A, Milne N, Soon A. (2017) Hereditary angioedema: death after a dental extraction. *Aust Dent J*, 62(1):107-10.
61. Frank MM. (2012) Hereditary angioedema: short-term prophylaxis for surgery. *Allergy Asthma Proc*, 33(4):303-4.
62. Aygoren-Pursun E, Martinez Saguer I, Kreuz W, Klingebiel T, Schwabe D. (2013) Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II--the natural history. *Allergy*, 68(8):1034-9.
63. Jurado-Palomo J, Munoz-Caro JM, Lopez-Serrano MC, Prior N, Cabanas R, Pedrosa M, Burgueno M, Caballero T. (2013) Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 23(1):1-6.
64. Maurer M, Magerl M, Ansoategui I, Aygoren-Pursun E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Balle Boysen H, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris C, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nast A, Pawankar R, Potter P, Riedl M, Ritchie B, Rosenwasser L, Sanchez-Borges M, Zhi Y, Zuraw B, Craig T. (2018) The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*, 73(8):1575-96.

65. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. (2003) Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*, 163(10):1229-35.
66. Berinert® [C1 Esterase Inhibitor (Human)] Full Prescribing Information [21-Aug-2018]. Available from: <http://labeling.cslbehring.com/PI/US/Berinert/EN/Berinert-Prescribing-Information.pdf>.
67. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Szabo E, Czaller I, Varga L, Fejes J, Fust G, Harmat G. (2013) Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol*, 131(3):909-11.
68. van Doorn MB, Burggraaf J, van Dam T, Eerenberg A, Levi M, Hack CE, Schoemaker RC, Cohen AF, Nuijens J. (2005) A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 116(4):876-83.
69. Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. (2007) Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol*, 119(6):1497-503.
70. Bas M, Bier H, Greve J, Kojda G, Hoffmann TK. (2006) Novel pharmacotherapy of acute hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. *Allergy*, 61(12):1490-2.
71. Bernstein JA. (2008) Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VIII: current status of emerging therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 100(1 Suppl 2):S41-6.
72. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, Aygoren-Pursun E, Bethune C, Bjorkander J, Bork K, Bouillet L, Boysen H, Bygum A, Caballero T, Cicardi M, Dempster J, Gompels M, Gooi J, Grigoriadou S, Huffer U, Kreuz W, Levi MM, Long J, Martinez-Saguer I, Raguet M, Reshef A, Bowen T, Zuraw B. (2010) HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 6(1):22.
73. Proud G, Chamberlain J. (1976) Letter: Anaphylactic reaction to aprotinin. *Lancet*, 2(7975):48-9.
74. Cicardi M, Zingale L, Zanichelli A, Deliliers DL. (2007) Established and new treatments for hereditary angioedema: An update. *Mol Immunol*, 44(16):3858-61.

75. Caballero T, Lopez-Serrano C. (2006) Anaphylactic reaction and antibodies to DX-88 (kallikrein inhibitor) in a patient with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 117(2):476-7; discussion 7.
76. Craig TJ, Li HH, Riedl M, Bernstein JA, Lumry WR, MacGinnitie AJ, Stolz LE, Biedenkapp J, Chyung Y. (2015) Characterization of anaphylaxis after ecallantide treatment of hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 3(2):206-12 e4.
77. Pickering RJ, Good RA, Kelly JR, Gewurz H. (1969) Replacement therapy in hereditary angioedema. Successful treatment of two patients with fresh frozen plasma. *Lancet*, 1(7590):326-30.
78. Frank MM, Jiang H. (2008) New therapies for hereditary angioedema: disease outlook changes dramatically. *J Allergy Clin Immunol*, 121(1):272-80.
79. Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. (2003) Increased expression of C1-inhibitor mRNA in patients with hereditary angioedema treated with Danazol. *Immunol Lett*, 86(3):271-6.
80. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Hack E, Agostoni G, Agostoni A. (1991) Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol*, 87(4):768-73.
81. Bork K, Bygum A, Hardt J. (2008) Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 100(2):153-61.
82. Fust G, Farkas H, Csuka D, Varga L, Bork K. (2011) Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. *Eur J Clin Invest*, 41(3):256-62.
83. Shahidi NT. (2001) A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther*, 23(9):1355-90.
84. Szeplaki G, Varga L, Valentin S, Kleiber M, Karadi I, Romics L, Fust G, Farkas H. (2005) Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 115(4):864-9.
85. Zotter Z, Veszeli N, Csuka D, Varga L, Farkas H. (2014) Frequency of the virilising effects of attenuated androgens reported by women with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis*, 9:205.

86. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. (1979) Clinical and biochemical effects of impeded androgen (oxymetholone) therapy of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 64(4):275-80.
87. Hosea SW, Santaella ML, Brown EJ, Berger M, Katusha K, Frank MM. (1980) Long-term therapy of hereditary angioedema with danazol. *Ann Intern Med*, 93(6):809-12.
88. Uzych L. (1992) Anabolic-androgenic steroids and psychiatric-related effects: a review. *Can J Psychiatry*, 37(1):23-8.
89. Woodard TL, Burghen GA, Kitabchi AE, Wilimas JA. (1981) Glucose intolerance and insulin resistance in aplastic anemia treated with oxymetholone. *J Clin Endocrinol Metab*, 53(5):905-8.
90. Cohen JC, Hickman R. (1987) Insulin resistance and diminished glucose tolerance in powerlifters ingesting anabolic steroids. *J Clin Endocrinol Metab*, 64(5):960-3.
91. Martikainen H, Alen M, Rahkila P, Vihko R. (1986) Testicular responsiveness to human chorionic gonadotrophin during transient hypogonadotrophic hypogonadism induced by androgenic/anabolic steroids in power athletes. *J Steroid Biochem*, 25(1):109-12.
92. Cheng MH, Yu BK, Chang SP, Wang PH. (2005) A randomized, parallel, comparative study of the efficacy and safety of nafarelin versus danazol in the treatment of endometriosis in Taiwan. *J Chin Med Assoc*, 68(7):307-14.
93. Nezhat C, Asch RH, Greenblatt RB. (1980) Danazol for benign breast disease. *Am J Obstet Gynecol*, 137(5):604-7.
94. Scheckenbach K, Morgan M, Filger-Brillinger J, Sandmann M, Strimling B, Scheurlen W, Schindler D, Gobel U, Hanenberg H. (2012) Treatment of the bone marrow failure in Fanconi anemia patients with danazol. *Blood Cells Mol Dis*, 48(2):128-31.
95. Schiavotto C, Castaman G, Rodeghiero F. (1993) Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in patients with refractoriness to or with contraindication for corticosteroids and/or splenectomy with immunosuppressive therapy and danazol. *Haematologica*, 78(6 Suppl 2):29-34.

96. Zurlo JJ, Frank MM. (1990) The long-term safety of danazol in women with hereditary angioedema. *Fertil Steril*, 54(1):64-72.
97. Sobel EH, Raymond CS, Quinn KV, Talbot NB. (1956) The use of methyltestosterone to stimulate growth: relative influence on skeletal maturation and linear growth. *J Clin Endocrinol Metab*, 16(2):241-8.
98. Keele DK, Worley JW. (1967) Study of an anabolic steroid. Certain effects of oxymetholone on small children. *Am J Dis Child*, 113(4):422-30.
99. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, Reshef A, Zuraw B, Hawk. (2012) Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*, 67(2):147-57.
100. Craig T, Aygoren-Pursun E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, Grumach A, Katelaris CH, Lockey R, Longhurst H, Lumry W, Magerl M, Martinez-Saguer I, Ritchie B, Nast A, Pawankar R, Zuraw B, Maurer M. (2012) WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J*, 5(12):182-99.
101. Bowen T. (2011) Hereditary angioedema: beyond international consensus - circa December 2010 - The Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Dr. David McCourtie Lecture. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 7(1):1.
102. Horstick. Arzneimittelkommission der Deutschen Aertzteschaft. Schwerwiegende Thrombenbildung nach Berinert HS. [21-Aug-2018]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/22549/Arznei%C2%ADmittel%C2%ADkommission-der-deutschen-Aerzteschaft-Schwerwiegende-Thrombenbildung-nach-Berinert-HS>.
103. Hoffman. Hematology, Fifth Edition, Basic Principles and Practice 1991.
104. Tambalis KD, Panagiotakos DB, Arnaoutis G, Psarra G, Maraki M, Mourtakos S, Grigorakis D, Sidossis LS. (2015) Establishing cross-sectional curves for height, weight, body mass index and waist circumference for 4- to 18-year-old Greek children, using the Lambda Mu and Sigma (LMS) statistical method. *Hippokratia*, 19(3):239-48.
105. Osler M. (1974) [Estrogens and liver diseases]. *Ugeskr Laeger*, 136(4):212.
106. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. (2011) Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*, 9(2):120-38.
107. Smith CS, Harris F. (1979) The role of danazol in the management of precocious puberty. *Postgrad Med J*, 55 Suppl 5:81-6.

108. Lee PA, Thompson RG, Migeon CJ, Blizzard RM. (1975) The effect of danazol in sexual precocity. *Johns Hopkins Med J*, 137(6):265-9.
109. Zuckerman-Levin N, Frolova-Bishara T, Militianu D, Levin M, Aharon-Peretz J, Hochberg Z. (2009) Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(12):4820-7.
110. Verver EJ, Freriks K, Sas TC, Huygen PL, Pennings RJ, Smeets DF, Hermus AR, Menke LA, Wit JM, Otten BJ, van Alfen-van der Velden JA, de Muinck Keizer-Schrama SM, Topsakal V, Admiraal RJ, Timmers HJ, Kunst HP. (2014) Karyotype-specific ear and hearing problems in young adults with Turner syndrome and the effect of oxandrolone treatment. *Otol Neurotol*, 35(9):1577-84.
111. Davenport ML. (2012) Growth hormone therapy in Turner syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*, 9 Suppl 2:723-4.
112. Karastaneva A, Lanz S, Wawer A, Behrends U, Schindler D, Dietrich R, Burdach S, Urban C, Benesch M, Seidel MG. (2015) Immune Thrombocytopenia in Two Unrelated Fanconi Anemia Patients - A Mere Coincidence? *Front Pediatr*, 3:50.
113. Farkas H, Csuka D, Toth F, Koszegi L, Varga L. (2012) Successful pregnancy outcome after treatment with C1-inhibitor concentrate in a patient with hereditary angioedema and a history of four miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 165(2):366-7.
114. Horstick G, Berg O, Heimann A, Gotze O, Loos M, Hafner G, Bierbach B, Petersen S, Bhakdi S, Darius H, Horstick M, Meyer J, Kempfski O. (2001) Application of C1-esterase inhibitor during reperfusion of ischemic myocardium: dose-related beneficial versus detrimental effects. *Circulation*, 104(25):3125-31.
115. Tassani P, Kunkel R, Richter JA, Oechsler H, Lorenz HP, Braun SL, Eising GP, Haas F, Paek SU, Bauernschmitt R, Jochum M, Lange R. (2001) Effect of C1-esterase-inhibitor on capillary leak and inflammatory response syndrome during arterial switch operations in neonates. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 15(4):469-73.
116. Schurmann D, Herzog E, Raquet E, Nolte MW, May F, Muller-Cohrs J, Bjorkqvist J, Dickneite G, Pragst I. (2014) C1-esterase inhibitor treatment: preclinical safety aspects on the potential prothrombotic risk. *Thromb Haemost*, 112(5):960-71.

117. Relan A, Bakhtiari K, van Amersfoort ES, Meijers JC, Hack CE. (2012) Recombinant C1-inhibitor: effects on coagulation and fibrinolysis in patients with hereditary angioedema. *BioDrugs*, 26(1):43-52.
118. Baskin JL, Pui CH, Reiss U, Wilimas JA, Metzger ML, Ribeiro RC, Howard SC. (2009) Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. *Lancet*, 374(9684):159-69.
119. Kalaria S, Craig T. (2013) Assessment of hereditary angioedema treatment risks. *Allergy Asthma Proc*, 34(6):519-22.
120. Farkas H, Jakab L, Temesszentandras G, Visy B, Harmat G, Fust G, Szeplaki G, Fekete B, Karadi I, Varga L. (2007) Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 120(4):941-7.
121. Cinryze[®] US Prescribing Information [21-Aug-2018]. Available from: <http://www.cinryze.com/pdfs/cinryze-prescribing-information.pdf>.
122. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, Reshef A, Ritchie B, Moldovan D, Shirov T, Grivcheva-Panovska V, Kiessling PC, Keinecke HO, Bernstein JA. (2009) Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*, 124(4):801-8.
123. Bork K. (2014) An evidence based therapeutic approach to hereditary and acquired angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 14(4):354-62.
124. Bork K. (2013) Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Immunol Allergy Clin North Am*, 33(4):457-70.
125. Bygum A, Broesby-Olsen S. (2011) Rapid resolution of erythema marginatum after icatibant in acquired angioedema. *Acta Derm Venereol*, 91(2):185-6.

11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertációhoz kapcsolódó publikációk

Kóhalmi KV, Veszeli N, Cervenak L, Varga L, Farkas H. A novel prophylaxis with C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema during erythema marginatum.

IMMUNOLOGY LETTERS. 2017 May 31. 189:(S1) pp. 90-93.

A folyóirat impakt faktora a megjelenés évében 2,436, amely a közlemény típusa miatt nem került feltüntetésre.

IF: -

Kóhalmi KV, Veszeli N, Luczay A, Varga L, Farkas H. Effect of danazol treatment on growth in pediatric patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency.

ORVOSI HETILAP. 2017 Aug;158(32):1269-1276.

IF: 0,322

Kóhalmi KV, Veszeli N, Zotter Z, Csuka D, Benedek S, Imreh É, Varga L, Farkas H. The effect of long-term danazol treatment on haematological parameters in hereditary angioedema.

ORPHANET JOURNAL OF RARE DISEASES. 2016 Feb 25;11(1):18.

IF: 3,478

Farkas H, **Kóhalmi KV**, Veszeli N, Zotter Z, Varnai K, Varga L. Risk of thromboembolism in patients with hereditary angioedema treated with plasma-derived C1-inhibitor.

ALLERGY AND ASTHMA PROCEEDINGS. 2016 Jan 21;37(2):164-170.

(társ-elsőszerzős közlemény)

IF: 2,614

Farkas H, **Kóhalmi KV**, Zotter Z, Csuka D, Molnár K, Benedek S, Varga L. Short-term prophylaxis in a patient with acquired C1-INH deficiency.

JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY. 2014 Aug;134(2):478-80.

IF: 11,476

A disszertációhoz kapcsolódó publikációkra vonatkozó összesített impakt faktor: 17,890.

A disszertációtól független publikációk

Nebenführer Z, Szabó E, Kajdácsi E, **Kóhalmi KV**, Karádi I, Zsáry A, Farkas H, Cervenak L. Flow-mediated vasodilation assay indicates no endothelial dysfunction in hereditary angioedema patients with C1-inhibitor deficiency.

ANNALS OF ALLERGY, ASTHMA & IMMUNOLOGY. 2018 Oct 10. pii: S1081-1206(18)31295-X.

IF: 3,263

Farkas H, **Kóhalmi KV**. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in adolescents and in children aged over 2 years.

EXPERT REVIEW OF CLINICAL IMMUNOLOGY. 2018 Jun;14(6):447-460. doi: 10.1080/1744666X.2018.1476851. Epub 2018 May 24. PubMed PMID: 29757016.

(társ-elsőszerzős cikk)

A folyóirat impakt faktora a megjelenés évében 3,436, mely a közlemény típusa miatt nem kerül feltüntetésre.

Andrási N, Veszeli N, **Kóhalmi KV**, Csuka D, Temesszentandrás G, Varga L, Farkas H. Idiopathic Nonhistaminergic Acquired Angioedema Versus Hereditary Angioedema.

JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY IN PRACTICE. 2018 Jul - Aug;6(4):1205-1208. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.018. Epub 2018 Apr 30. PubMed PMID: 29715562.

IF: 6,966

Farkas H, Debreczeni ML, **Kóhalmi KV**. Investigational drugs in phase I and phase II clinical trials for hereditary angioedema.

EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS. 2018 Jan;27(1):87-103. doi: 10.1080/13543784.2018.1415325. Epub 2017 Dec 15. Review. PubMed PMID: 29226721

(társ-elsőszerzős cikk)

A folyóirat impakt faktora a megjelenés évében 3,883, mely a közlemény típusa miatt nem kerül feltüntetésre.

Veszeli N, **Kóhalmi KV**, Kajdácsi E, Gulyás D, Temesszentandrás G, Cervenak L, Farkas H, Varga L. Complete kinetic follow-up of symptoms and complement parameters during a hereditary angioedema attack.

ALLERGY. 2018 Feb;73(2):516-520. doi: 10.1111/all.13327. Epub 2017 Oct 30. PubMed PMID: 28986975.

IF: 6,048

Kessel A, Farkas H, Kivity S, Veszeli N, **Kóhalmi KV**, Engel-Yeger B. The relationship between anxiety and quality of life in children with hereditary angioedema. PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY. 2017 Jul 10. doi: 10.1111/pai.12758. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28692169.

IF: 4,137

Engel-Yeger B, Farkas H, Kivity S, Veszeli N, **Kóhalmi KV**, Kessel A. Health-related quality of life among children with hereditary angioedema. PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY. 2017 Jun;28(4):370-376. doi: 10.1111/pai.12712. Epub 2017 Apr 4. PubMed PMID: 28258590.

IF: 4,137

Zotter Z, Nagy Z, Patócs A, Csuka D, Veszeli N, **Kóhalmi KV**, Farkas H. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency.

ORPHANET JOURNAL OF RARE DISEASES. 2017 Jan 10;12(1):5. doi: 10.1186/s13023-016-0552-6. PubMed PMID: 28069032; PubMed Central PMCID: PMC5223456.

IF: 3,607

Zotter Z, Veszeli N, **Kóhalmi KV**, Varga L, Imreh É, Kovács G, Nallbani M, Farkas H. Bacteriuria increases the risk of edematous attacks in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency.

ALLERGY. 2016 Aug 22. doi: 10.1111/all.13034.

IF: 7,361

Veszeli Nóra, **Kóhalmi Kinga Viktória**. A hereditár angioödéma gyermekkori sajátosságai, diagnosztikája és korszerű kezelése.

GYERMEKORVOS TOVÁBBKÉPZÉS. 2016. XV. évfolyam 2. szám
(*társ-elsőszerzős cikk*)

IF: -

Farkas H, **Kóhalmi KV**, Veszeli N, Tóth F, Varga L. First report of icaltiban treatment in a pregnant patient with hereditary angioedema.

JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY RESEARCH. 2016 Aug;42(8):1026-8. doi: 10.1111/jog.13003. Epub 2016 Apr 19.

IF: 1,099

**A disszertációtól független publikációkra vonatkozó összesített impakt faktor:
36,618.**

A megjelölt folyóiratok összesített impakt faktora: 54,508.

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Kutatómunkám során sokan álltak mellettem és segítettek.

Mindenekelőtt és legelsőként szeretném kifejezni köszönetemet és hálámat témavezetőmnek, Prof. Dr. Farkas Henriette-nek, aki lehetővé tette számomra, hogy kutatómunkámat ezen ritka és érdekes betegség tanulmányozásával végezzem. Annak felsorolását, hogy mi mindent köszönhetek Neki, nem is tudom, hol kezdjem. Nemcsak azt köszönöm Neki, hogy a "HANO" világszínvonalú szaktekintélyeként Tőle tanulhattam, a betegséggel kapcsolatos tapasztalatait meghallgathattam és elsajátíthattam, hanem elsősorban és mindenekelőtt azt, hogy emberileg úgy támogattott és támogat engem kutatómunkám és életem során, ahogyan ez már szinte nem is lenne elvárható. Köszönöm azt az odaadó irányítást, folyamatos szakmai és mérhetetlen emberi támogatását, a rám szánt rengeteg idejét és azt, hogy a nap 24 órájában, hétvégén is kérdéseimmel, problémáimmal Hozzá mindig fordulhattam. Köszönöm rám szánt idejét, odaadó irányítását, szakmai és emberi támogatását, s azt a rengeteg sok lehetőséget, hogy már negyedéves orvostanhallgató koromtól fogva jeles magyar és nemzetközi konferenciákon és publikációkban vehettem részt.

Külön köszönöm a programvezetőmnek, Prof. Dr. Prohászka Zoltánnak, hogy biztosította a kutatáshoz szükséges szakmai háttérrel, és mindig hasznos kritikáival, remek ötleteivel segítette fejlődésemet.

Hálával tartozom Dr. Varga Liliannak, aki témavezetőmmel együtt korábbi tudományos diákköri témavezetőm is volt, és aki bevezetett a komplement kutatások világába és páratlan ötleteivel mindig segítette szakmai munkám fejlődését.

Hálával gondolok vissza arra a pillanatra, amikor Füst György Professzor Úr az első HANO-val kapcsolatos publikációt, amely valaha a kezemben volt, a Journal of Allergy and Clinical Immunology különszámát a kezembe adta.

Külön köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Cervenák Lászlónak, Dr. Csuka Dorottyanak, Dr. Veszeli Nórának hasznos tanácsaikért, akikhez mindig fordulhattam kérdéseimmel, továbbá a klinikai adatok feldolgozásában is nagy segítségemre voltak.

Hálával tartozom Karádi István és Masszi Tamás Professzor Uraknak, hogy PhD munkámat a Semmelweis Egyetem III. Számú Belgyógyászati Klinikájához tartozó Kutatólaborban végezhettem.

Hálásan köszönöm Bali Juditnak, az Országos Angioödéma Referencia Központ ambulanciáján és azon kívül eltöltött pillanatokat és a kimeríthetetlen segítséget, amelyet mindig nyújtott munkámhoz.

Szeretnék köszönetet mondani a vizsgálatban részvevő betegeknek, hogy önzetlenül vállalták a kellemetlenségeket és beleegyezésüket adták a vizsgálatokhoz.

Végtelenül köszönöm Kollégáimnak, hogy együtt dolgozhattam Velük rengeteg szerteágazó témában, és hálás vagyok minden jellegű támogatásukért és bátorításukért az évek folyamán:

Dr. András Noémi, Dr. Benedek Szabolcs, Dr. Gombos Tímea, Prof. Dr. Harmat György, Prof. Dr. Nagy György, Dr. Ledniczky György, Dr. Szabó Erika, Dr. Szilágyi Tamás, Dr. Temesszentandrás György, Dr. Várnai Katalin, Prof. Dr. Veres Gábor, Dr. Visy Beáta, Dr. Walentin Szilvia, Dr. Zotter Zsuzsanna.

Végül, de nem utolsósorban hálás köszönettel tartozom a kitartó és pótolhatatlan támogatásért, a türelmükért és tanácsaikért, barátaimnak és Családomnak: Édesanyámnak, Testvéremnek, Sógornőimnek és Vőlegényemnek, Percze Szabolcsnak, hogy munkám alatt érezhettem megértő hozzáállásukat és így velük együtt örülhetek a feladat teljesítésének.