

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

Doktori tézisek

Dr. Kóhalmi 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

1. BEVEZETÉS

1.1 A C1-inhibitor deficienciájában kialakuló hereditár angioödéma

A C1-inhibitor (C1-INH) deficienciájában kialakuló hereditár angioödéma (C1-INH-HAE) egy ritka (becsült prevalencia: 1/10000-1/50000), autoszomális domináns módon öröklődő kórkép. A betegségre jellemzőek a rohamokban visszatérő, szubkután és/vagy szubmukózos lokalizációjú angioödémák.

A szubkután ödémák, amelyeket viszketés, fájdalom, bőrpír nem kísér, a végtagokon, az arcon, a nyakon, a törzsön és a genitáliákon jelenhetnek meg. A szubmukózos ödémák érinthetik a felső légutakat és/vagy a gyomor-béltraktust. A garat-, nyelv-, gégeödéma a légutak elzáródása révén rövid időn belül fulladáshoz vezethet. A gasztrointesztinális traktus ödémájának jellegzetes tünetei a görcsös hasi fájdalom, hányinger, hányás, vizes hasmenés, ritkán kollapszus. A tünetek összetéveszthetők akut hasi katasztrófa tüneteivel, ezért a C1-INH-HAE-ban szenvedő betegek gyakran esnek át felesleges sebészeti beavatkozásokon hasi ödémás rohamok során. A betegség prodromális tüneteként a bőrön vörös, térképszerű rajzolat, ún. erythema marginatum alakulhat ki.

1.2. Szerzett C1-INH hiány következtében kialakuló angioödéma

A szerzett C1-INH hiány következtében kialakuló angioödémák (C1-INH-AAE) becsült előfordulása 1:500.000, azonban a kórkép valószínűleg ennél több beteget érint a valóságban. A tünetek a legtöbb esetben 40 éves kor után jelentkeznek, a családi anamnézis negatív. Főként az arc, a szájüreg és a felső légutak érintettek, de az ödéma bárhol kialakulhat. A jelenség patofiziológiai hátterében a C1-INH és a komplement rendszer klasszikus út komponenseinek konzumpciója áll. A C1-INH-AAE-nek két típusát különböztetjük meg. A C1-INH-AAE I-es típusa leggyakrabban limfoproliferatív kórképekhez társul (például limfómához). A limfoproliferatív betegség közvetlenül vezet a C1 és a C1-INH elhasználódásához. A C1-INH-AAE II-es típusában C1-INH elleni autoantitestek mutathatók ki. Ebben a típusban a C1-INH hiányt az autoantitestek C1-INH neutralizáló hatása okozza.

1.3. 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) [AAs] áll rendelkezésünkre, habár ezen gyógyszerek pontos hatásmechanizmusa mindmáig ismeretlen. Azt gondoljuk, hogy az AAs a májban történő szintézis fokozása révén megemelik a C1-INH fehérje szintjét, valamint a mononukleáris sejtekben növelik a C1-INH mRNS expresszióját. A napjainkban is a C1-INH-

HAE profilaktikus kezelésére széles körben alkalmazott AAs hatékony, per os adható, olcsó gyógyszerek, azonban alkalmazásuk során számos mellékhatás fordulhat elő. Az AAs jól ismert mellékhatásai a proatherogén irányú lipidprofil változás, a hepatotoxicitás, a virilizáció, a viselkedésbeli zavarok, glükóz intolerancia és inzulin rezisztencia kialakulása, valamint a hypogonadizmus.

Mindezek mellett az AAs a hematológiai paramétereket is befolyásolhatja: Az eritropoezis fokozása révén eritrocitózist és a hemoglobinszint emelkedését okozhatja. Az AAs kezelés következtében kialakuló hematológiai elváltozásokat illetően rendelkezésre álló klinikai adatok elsősorban endometriózisos, jóindulatú emlődaganatos, Fanconi anémiás és idiopáthiás trombocitopéniás purpurás (ITP) betegek danazol terápiájával kapcsolatban kerültek publikálásra.

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. endometriózisosban), mind az alkalmazott dózis (33-200 mg) különbözik az endometriózisosban (400-600 mg), illetve az ITP-ben (50-800 mg) alkalmazottól. C1-INH-HAE-ban eddig két publikációban említik az eritrocitózist és a polyglobuliát, illetve egy cikkben a polyglobuliát, mint az AAs lehetséges mellékhatásait, azonban hosszú távú nyomonkövetéses vizsgálatot a témában eddig még nem végeztek.

Az AAs kezelés további ismert mellékhatásaként említik a gyermekek növekedésbeli visszamaradását az epifízis fugák korai záródása miatt. 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. Központunkban 1980 óta alkalmazunk danazolt (Danoval[®], Krka; Danatrol[®], Sanofi) profilaxisként gyermekek kezelésére, azonban az elmúlt évtizedben a terápiás lehetőségek bővülésének köszönhetően már egyre ritkábban alkalmazzuk ezen szereket 18 évesnél fiatalabb betegeink profilaktikus kezelésére. Az életkori korlátozás nélkül adható humán plazmából előállított C1-INH (pdC1-INH) [Berinert[®], Marburg, Németország] készítmény elérhetővé vált bármely HAE roham kezelésre – tekintet nélkül az ödémaképződés helyére és súlyosságára. A növekedésnek az epifízis fugák korai záródása miatt bekövetkező visszamaradására vonatkozóan eddig még nem történt megfelelő felmérés C1-INH-HAE-ban. Emiatt tűztük ki célul az AAs-ek C1-INH-HAE-s gyermekek növekedésére hosszú távon kifejtett hatásainak tanulmányozását. A klinikai vizsgálatok, illetve a klinikai gyakorlat tapasztalatai alapján az intravénásan alkalmazott pdC1-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 dózisu pdC1-INH került alkalmazásra és a gyógyszer

beadását követően tromboembóliás események következtek be. Ezért tanulmányunkban célunk volt megvizsgálni a tromboembóliás kórképekre hajlamosító rizikótényezők, valamint a tromboembóliás kórképek előfordulását az Országos Angioödéma Referencia Központban rendszeresen gondozott, pC1-INH koncentrátum kezelésben részesült betegeink körében.

2. CÉLKITŰZÉSEK

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

2.1.1. 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 nyomonkövetéssel vizsgálattal megvizsgáljuk a hosszú távú (1, 3 és 5 éves) danazol kezelés hatását a hematológiai paraméterekre C1-INH-HAE betegeinkben.

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

Az irodalom leírja továbbá a hosszú távú danazol kezelés epifízis 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.

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

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

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

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

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 koncentráttal került beadásra.

2.2.2. Rövid távú profilaxis alkalmazása rekombináns humán C1-INH koncentráttal szerzett C1-INH deficienciában

Egy szerzett C1-INH deficienciás beteg esetében műtétet megelőzően rövid távú profilaxisként rekombináns humán C1-inhibitor koncentráttal (rhC1-INH, Ruconest[®], Pharming Group NV – Leiden, Hollandia) alkalmazására került sor.

3. MÓDSZEREK

3.1. Hosszú távú danazol kezelés hatásának vizsgálata a hematológiai paraméterekre hereditár angioödémában – Vizsgált egyének, a vizsgálat felépítése

Prospektív vizsgálatunkban az Országos Angioödéma Referencia Központban, a nemzetközi kritériumokban leírtaknak megfelelően diagnosztizált és gondozott 145 C1-INH-HAE beteg esetében vizsgáltuk az eritrocitózis és a polyglobulia előfordulását az 1993 és 2015 közötti időszakban regisztrált laboratóriumi adataik alapján. A korban és nemben illesztett egészséges kontroll csoport esetében az egészségügyi szűrővizsgálat során levett vérmintából egy alkalommal történt vérkép analízis.

A hematológiai paraméterek laboratóriumi méréseit digitális elemző készülékekkel végeztük, a vérképre vonatkozó laboratóriumi paraméterek közül a fehérvérsejtszám, a vörösvértestszám, a hemoglobin, a hematokrit és a trombocitaszám értékét elemeztük.

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. (I/1. és I/2.)

A vizsgálat második részében 145 C1-INH-HAE betegből 39 danazolt rendszeresen szedő beteg danazol kezelés előtti hematológiai paraméter értékeit összehasonlítottuk a terápia bevezetését követő 1-, 3- illetve 5. év elteltével mért hematológiai paraméter értékekkel. (II.)

A vizsgálat harmadik részében az eritrocitózis és polyglobulia előfordulását vizsgáltuk meg azon C1-INH-HAE betegekben, akik 5 évnél tovább részesültek danazol kezelésben. (III.)

3.2. A danazol kezelés hatása C1-inhibitor hiány okozta hereditár angioödémás gyermekek növekedésére – Betegek és módszerek

Retrospektív vizsgálatunkat az Országos Angioödéma Referencia Központban 1986 és 2014 között – a nemzetközi kritériumokkal összhangban – kórisméztett, majd gondozott 145 C1-INH-HAE beteg közül 45 beteg növekedését kísértük figyelemmel.

Vizsgálatunk első szakaszába olyan 21 évesnél idősebb betegeket választottunk be, akik C1-INH-HAE betegségét 21 éves koruk előtt kórisméztük. 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. (I.)

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. (II.)

A vizsgálati alanyok rendszeres ellenőrző vizsgálata során a testmagasságot is megmértük. A szülők testmagasságát egyrészt az éves ellenőrző vizsgálatok alkalmával mértük meg, amennyiben erre nem volt mód, a beteg elmondása, vagy orvosi feljegyzések alapján állapítottuk meg. Ezt követően kiszámítottuk a várható testmagasságtól való eltérést (Δ SD). Összehasonlítottuk a danazolt szedő és nem szedő, továbbá a fiú és leány betegek Δ SD értékeit. Danazolt rendszeresen szedő betegek esetében 21 éves korig kiszámítottuk a kezelés teljes időtartamát, valamint a kumulatív dózist. Ezután a danazol kumulatív dózisének (150438 mg, ami 84 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 Δ SD értékekkel.

3.3. Tromboembólia rizikó felmérése plazmából előállított C1-inhibitor koncentráttal kezelt hereditár angioödémás betegek esetén – 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) bevonásával. A betegek diagnózisát követően minden beteget elláttunk pdC1-INH koncentráttal. 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 gyógyszerleírata szerint 20 NE/ttkg-ra változott. 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.

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:

Kardiovaszkuláris betegségekre hajlamosító rizikófaktorok: hiperkoleszterinémia, hipertrigliceridémia, dohányzás, magas vérnyomás betegség, diabétesz mellitusz, elhízás. Ezen paraméterek felmérése a 2015-ben történt éves kontroll vizit adatai alapján történt meg.

Mélyvénás trombózisra és a tüdőembóliára hajlamosító tényezők: életkor (a 2015-ös évben), nagy ortopédiai vagy onkológiai műtét, orális fogamzásgátló készítmény használata, terhesség, korábbi vénás tromboembóliás események.

Öröklött, a szerzett és a véralvadási paraméterekkel kapcsolatos rizikófaktorok: lupus antikoaguláns jelenléte (LA), Russell Viperá Méreg Idő (dRVVT), lupus antikoaguláns

szenzitív parciális tromboplasztin idő (PTT LA), anticardiolipin antitestek (ACA), anti- β_2 -glycoprotein I antitestek (anti-B2GP-I AT), Leiden-mutáció, Prothrombin G20210A mutáció. 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).

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 (Innovance[®] chromogenic assay; anti-Xa), Protein C és Protein S méréssel.

3.4. Új profilaxis alkalmazása C1-inhibitor deficiencia okozta hereditár angioödémában erythema marginatum során plazmából előállított C1-INH koncentrátummal – Betegek és módszerek

Vizsgálatunkban kiválasztottunk két olyan C1-INH-HAE beteget, akik esetében gyakran jelentkeznek HAE rohamok és HAE rohamokat gyakran megelőzi EM. Ezen betegeket megkértük arra, hogy az EM megjelenésekor – amilyen hamar csak tudják – 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.

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

3.5. Rövid távú profilaxis alkalmazása rekombináns humán C1-INH koncentrátummal szerzett C1-INH deficienciában – Betegek és módszerek

Egy 66 éves szerzett C1-INH deficienciás beteg esetében műtétet megelőzően rövid távú profilaxisként transzgenikus nyulak tejéből előállított rhC1-INH alkalmazására került sor.

4. EREDMÉNYEK

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

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 és 45 nő) és a kontroll csoport (141 egyén: 57 férfi és 84 nő) között az eritrocitózis és a polyglobulia vonatkozásában ($p>0.05$).

I/2. Danazolt életük során soha nem szedő C1-INH-HAE betegek (51/145 C1-INH-HAE beteg, 21 férfi és 30 nő) 2012-es laboreredményeit összehasonlítva a hozzájuk tartozó korban, nemben illesztett egészséges kontroll csoport [210 egyén: 89 férfi, 121 nő] 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.

II. 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. Csupán egyetlen nőbeteg esetében fordultak elő a referencia tartomány feletti vörösvértestszám és hematokrit értékek. A beteg esetében az eritrocitózis 1 év danazol kezelést követően alakult ki és a megfigyelés 3. és 5. évében is fennmaradt. Tekintettel arra, hogy az egyéb tényezők, amelyek az eritrocitózist okozhatták, kizárhatóak voltak, 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.

III. Összesen 50 beteg (25 férfi, 25 nő) részesült 5 évnél tovább danazol kezelésben. Közülük férfiak esetében egyetlen esetben sem fordult elő eritrocitózis, sem polyglobulia, míg nők esetében összesen három esetben észleltünk eritrocitózist.

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

I. 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.

II. A danazzal 16 éves koruk előtt kezelt betegek Δ SD értékei, valamint a danazol kezelés időtartama és kumulatív dózisa között nem volt szignifikáns összefüggés

Az alanyok egyikének sem volt kóros a testmagassága (Δ SD min.: -1,04, max.: 1,29).

4.3. 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), 40 beteg (17 nő és 23 férfi) azonban egyáltalán nem kapott pdC1-INH kezelést élete során. 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 pdC1-INH expozíciós idő 10.5 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. 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. A 45 év feletti életkor, a terhesség, az orális fogamzásgátló használata és a megelőző tromboembóliás esemény szintén szintén gyakrabban előforduló rizikófaktorok voltak a danazolt szedő csoportban.

A trombofília 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, kilencen a mérsékelt rizikófaktorú csoportba tartoztak. 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 9 hónappal a pdC1-INH koncentrátum 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. 3 évvel később a beteg agyi infarktuson esett át, amelyet megelőzően 5 hónappal részesült 500 NE pdC1-INH kezelésben. 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.

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

Vizsgálatunkba két fiatal nőbeteg került bevonásra.

Beteg #1: A 21 éves fiatal nőbeteg esetében 3 éves korában komplement vizsgálattal diagnosztizáltuk a C1-INH-HAE I. típusát. A beteg 12 és 18 éves kora között háromszor (pontosan 3.1-szer több) több olyan HAE roham 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 tudja, 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 esetében a C1-INH-HAE II. típusának diagnózisát a beteg klinikai tünetei, a komplement vizsgálat és a genetikai vizsgálat eredményei alapján állítottuk fel. 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 tudja, 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 ($p < 0.0001$).

4.5. Rövid távú 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 koncentráttal került beadásra rövid távú profilaktikus kezelésként. A 66 éves nőbetegnek 15 éve ismert és enalaprilal kezelt magas vérnyomás betegsége volt. 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. 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 erythropoetin kezelést követően splenectomián esett át. A megelőző erythropoetin kezelésre

azért volt szükség, mivel a beteg vallási okokból elutasította a vér transfúziót. 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 pdC1-INH koncentrátum rövid távú profilaxist kapott fogászati és szájsebészeti beavatkozást (több fog szanálása és sutura) megelőzően. Egy alkalommal, cataracta szemműtétet megelőzően rövid távú profilaxis alkalmazására került sor. A beteg 2100 NE rhC1-INH koncentrátumot kapott. Mindkét típusú gyógyszer intravénásan, a beavatkozások előtt 1 órával került beadásra. 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 gyógyszerrel szemben. Minden beavatkozás HAE roham kialakulásának szempontjából eseménytelenül zajlott, gyógyszer mellékhatás nem alakult ki.

5. 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, nemben 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 várható testmagasságtól való eltérés értékei között nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbségeket. Így a danazol ajánlásokban oly gyakran említett epifízis fugák korai záródását és a gyermekek növekedésbeli visszamaradását okozó mellékhatásával vizsgálataink alapján nem kell számolnunk.

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 biztonságosan 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.

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 mindemellett a költséghatékonyságot is szem előtt tartottuk.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

6.1. 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 icatibant 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.