

Hereditær angioödémás roham kialakulását befolyásoló tényezők vizsgálata

Doktori tézisek
Dr. Visy Beáta

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Farkas Henriette, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Gálffy Gabriella, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Holló Péter, DSc., egyetemi tanár

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Kempler Péter, DSc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. István Gábor, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Nagy Adrienne, Ph.D., főorvos

Budapest
2019

1 Bevezetés

A C1-inhibitor hiányos hereditár angioödéma (C1-INH-HAE) autoszomális öröklődésű kórkép, melyre a visszatérő, szubkután és/vagy szubmukózus lokalizációban megjelenő angioödémák jellemzőek. A felső légutak nyálkahártyáján kialakuló HAE-s roham akár fulladáshoz is vezethet, míg a bélfalak ödémájával járó hasi roham akut sebészeti kórkép gyanúját keltheti.

A betegség komplement vizsgálattal diagnosztizálható. A klinikai tünetek tekintetében az egyéb, allergiás patomechanizmusú angioödémáktól való elkülönítése azért is fontos, mert a visszatérő hereditár angioödémás (HAE) rohamok nem reagálnak az allergiás kórképek kezelésében használatos tonogén, antihisztamin, szteroid adására. Hazánkban a HAE-s rohamok kezelésére a patomechanizmusban szerepet játszó bradikinin felszabadulását megelőző humán plazmából tisztított vagy rekombináns humán C1-inhibitor (C1-INH) és bradikinin B2 receptor antagonisták szerek állnak rendelkezésre.

A HAE-s tünetek kialakulását provokálhatják a mechanikai trauma, pszichés stressz, műtéti beavatkozások, aktuálisan zajló infekciók, hormonális változások, bizonyos gyógyszerek szedése.

Tekintettel a potenciálisan életveszélyes állapotok kialakulásra a betegek életminőségét a betegség jelentős mértékben befolyásolja.

Az egyre gyarapodó ismeretek ellenére sem lehet azonban előre megjósolni, hogy kinek, mikor, milyen lokalizációban, milyen súlyosságú HAE-s tünete jelentkeznek.

2 Célkitűzés

Munkánk során célul tűztük ki a HAE-s rohamokat kiváltó tényezők minél részletesebb megismerését.

2.1 Nemi hormonok és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

- 1 A hormonális változással járó élethelyzetek hogyan befolyásolták a nőbetegek rohamgyakoriságát?
- 2 Az egyes nemi hormonok szintje hogy viszonyul a laboratóriumi normálértékekhez?
- 3 A rohamok számában találunk-e nemi különbséget?
- 4 Van-e összefüggés a HAE ödémás rohamainak gyakorisága és a nemi hormonok szérumszintje között?
- 5 A különböző hormonszintek prediktív értékűek-e?

2.2 *Helicobacter pylori* fertőzés és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

Farkas és mtsai 2001-ben a magyar HAE-s betegek vizsgálata kapcsán arról számoltak be, hogy *H. pylori* fertőzött betegek esetében gyakoribbak az ödémás hasi rohamok. Sikeres eradikációt követően a rohamok számában csökkenést tapasztaltak.

- 1 Ezen eredmények birtokában kezdtünk nemzetközi vizsgálatot annak érdekében, hogy megvizsgáljuk, vajon állításunk nagyobb számú és különböző nemzetiségű betegpopuláción is igazolható-e.
- 2 A korábbi magyar vizsgálat (Farkas és mtsai 2001) betegeinek további folyamatos követésével kíváncsiak voltunk arra, hogy a *H. pylori* eradikációjával elért változások hosszú távon is fennmaradnak-e.
- 3 A rendszeres gondozás során egyik *H. pylori* eradikáción átesett betegünk HAE-s tüneteinek gyakoribbá válását észleltük, ezért megvizsgáltuk, hogy a betegség súlyosbodásában esetlegesen *H. pylori* reinfekció szerepet játszhat-e.

2.3 D3-vitamin-szint és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

Az elemzések során arra kerestünk választ, hogy a nyári-őszi és a téli-tavaszi időszakok között találunk-e különbséget betegeink D3-vitamin-szintjében, az elszenvedett HAE-s rohamok számában, a HAE-s rohamok kezelésére felhasznált pDC1-INH mennyiségében, illetőleg a D3-vitamin szintje és az egyéb laboratóriumi vagy klinikai paraméterek között találunk-e összefüggést.

3 Módszerek

3.1 Nemi hormonok és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

1999 és 2001 között folytatott vizsgálatunkba az Országos Angioödéma Referencia Központban gondozott 78 C1-INH-HAE beteget vontuk be (34 férfi és 44 nő). A betegek életkora 4-70 év, átlagéletkoruk: 30,3 év volt. A vizsgálat ideje alatt a betegek közül 17 volt gyermekkorú (9 fiú, 8 lány; életkor: 4-15 év), 25 férfi (életkor átlag: $35,76 \pm 13,37$ S.D.), 31 fogamzóképes korban lévő (életkor átlag: $32,29 \pm 11,07$ S.D.), és 5 posztmenopauzális (életkor átlag: $59 \pm 7,84$ S.D.) nő. A vizsgálat idején 38 betegünk (4 gyermek, 17 férfi és 17 nő) részesült attenuált anabolikus szteroid készítmény, danazol kezelésben.

A betegek rendszeres gondozása során felvett adatokat (utolsó vizsgálat óta elszenvedett HAE-s rohamok száma, alkalmazott gyógyszerelés, menstruációs ciklussal összefüggő adatok) az ambuláns lapon rögzítettük.

Betegeink vérszérumból luteinizáló hormon (LH), follikulus stimuláló hormon (FSH), progeszteron (P), ösztadiol (E2), tesztoszteron (T), prolaktin (PRL) és szexuál hormont kötő fehérje (SHBG) szérumszintet határoztunk meg. A hormonszintek meghatározásához az Izotóp Intézet (Budapest, Hungary) tesztoszteron és progeszteron ¹²⁵I radioimmunoassay (RIA) és hFSH, hLH, hPRL, SHBG ¹²⁵I immunoradiometric assay (IRMA), valamint a CIS Bio International (Gif-Sur-Yvette Cedex, France) ESTR-CTRIA (ösztadiol) készletét használtuk.

A szérum LH, FSH, progeszteron, ösztadiol, tesztoszteron és PRL szinteket negyedévente, összesen három alkalommal határoztunk meg. SHBG-szint meghatározására egy alkalommal került sor.

A C1-INH koncentrációját radiális immunodiffúziós módszerrel határoztuk meg C1-INH ellenes antiszérum (DiaSorin; Stillwater, MN, USA) felhasználásával. Az eredményeket a normál minták átlagértékeinek százalékában adtuk meg. A C1-INH funkcionális aktivitásának meghatározásához Quidel C1-inhibitor enzyme immunoassay kitet (Quidel, San Diego, CA, USA) használtunk.

A felnőtt nőbetegek esetében kérdőív segítségével rögzítettük a következő anamnesztikus adatokat: 1. A pubertáskor befolyásolta-e a tünetek gyakoriságát? 2. A menstruációs ciklus befolyásolta-e a tünetek gyakoriságát? 3. A terhessége hogyan befolyásolta a tünetek alakulását? (Ha több terhessége volt, minden terhesség alatt egyformán változtak-e a tünetei?) 4. Fogamzásgátló tablettá szedése hogyan befolyásolta a tüneteit?

Betegeink hormonszintjeit összehasonlítottuk a klinikai tünetekkel, vagyis a vérvételt követő egy év alatt elszenvedett rohamok számával. Statisztikai elemzésre SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programot használtunk.

Vizsgálatunkat az ETT 211/00, FKFP0106/2000, OTKA T025449, OTKA T029044 pályázatok támogatásával végeztük.

Munkánk során a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően jártunk el.

3.2 *Helicobacter pylori* fertőzés és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

Egy Európai Unió pályázat, a PREHAEAT (Novel Methods for Predicting Preventing and Treating Attacks in Patients with Hereditary Angioedema QLG1-CT-2002-01359) keretén belül hét európai ország vett részt vizsgálatunkban 2004 és 2005 között. Beválasztási kritériumként a következők szerepeltek: C1-INH HAE diagnózis, az utolsó egy évben elszenvedett HAE

rohamok számára (sc, GI, gége) vonatkozó klinikai adatok ismerete és *H. pylori* fertőzés vizsgálatának rendelkezésre álló eredménye.

A nemzetközi populáció vizsgálatából kizártuk azokat a magyar betegeket, akik a 2001-ben publikált közlemény résztvevői voltak. Ezen betegek nyomon követési adatait a munkában külön dolgoztuk fel. A magyarországi HAE-Központban a korábbi vizsgálat lezárulta után gondozásba vett betegek adatait a nemzetközi regiszterben rögzítettük, eredményeiket a nemzetközi adatokkal együtt elemeztük.

A nemzetközi vizsgálatban 152 beteg vett részt [64 férfi, 88 nő; átlagéletkoruk: 34,41 év (1-77év)].

2001-ben megjelent cikkünkben kiemeltünk a 65 HAE-s beteg közül 9-et, akiknek az alkalmazott és korábban jó hatékonyságú hosszú távú megelőző kezelés ellenére gyakori ödémás hasi panaszai és emellett diszpepsiás tünetei is voltak. Mindegyikük *H. pylori* fertőzött volt. A 9 beteg egy év alatt összesítetten elszorított 28 hasi rohama a sikeres eradikációt követően 1-re csökkent, az összorhamszám pedig 100-ról 19-re változott (Farkas és mtsai 2001).

Ezen betegeinket a vizsgálat lezárulta után tovább követtük, dolgozatunkban négy év tapasztalatairól számolunk be. Tekintettel arra, hogy egy beteg a követési idő alatt elhalálozott, így a követési adatok nyolc beteg esetében állnak rendelkezésünkre.

A négyéves követés végén a betegek átlagéletkora: 51 év (41-69 év). Nemi megoszlásukat tekintve 4 férfi és 5 nő volt. Az elhalálozott beteg a legidősebb nő volt, aki a követés végén lett volna 69 éves.

H.J. a *H. pylori* reinfekció idején 54 éves férfibeteg.

Az egyes központokban gondozott betegek részletes anamnézisének az adott centrum vezetője vette fel, majd a klinikai és laboratóriumi adatokkal együtt a jelszóval védett, nemzetközi HAE regiszterben rögzítette webes felületen keresztül (www.haeregister.org). Statisztikai elemzésünkhöz a 4-es workpackage-be (*H. pylori* susceptibility to abdominal attacks) bevont betegek regiszterből exportált epidemiológiai adatait, valamint a vizsgálatához tartozó klinikai adatait használtuk fel.

A különböző országokban gondozott betegek ellenőrző vizsgálata során anti-*H. pylori* immunglobulin G (IgG) antitest pozitivitás esetén végzett C14-urea kilégzési teszttel vagy önmagában C14-urea kilégzési teszttel állapítottuk meg a beteg aktuális fertőzöttségét.

A *H. pylori* fertőzött betegeket a nemzetközi ajánlásokat figyelembe véve, az érvényben lévő helyi protokollok szerint részesítettük eradikációs kezelésben.

A következő kontroll időpontjában, legalább hat héttel az eradikációs terápia befejezését követően kontroll kilégzési teszt történt. Amennyiben az eradikáció sikeres volt (a kilégzési teszt negatívvá vált) rögzítettük az eradikációt megelőző egy évben elszenvedett angioödémás rohamok számát (szubkután, gége, hasi) valamint a profilaxisra alkalmazott gyógyszerelést. Az eradikációt követő tizenkét hónap elteltével ugyanezeket az adatokat ismét feljegyeztük.

A rögzített adatokat SPSS for Windows 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programban elemeztük.

Vizsgálatunkat a PREHAEMAT QLG1-CT-2002-01359, ETT 194/2003, OTKA T046496, SBF 02.0347 pályázatok támogatásával végeztük.

Munkánk során a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően jártunk el.

3.3 D3-vitamin-szint és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

2013-2014-ben az Országos Angioödéma Referencia Központban összesen gondozott 175 C1-INH-HAE beteg közül 118 beteget [69 nő, 49 férfi; átlagéletkor 38,44 év (2,1-83,25 év)] vontunk be a vizsgálatba.

Az ambuláns lapon, valamint az éves betegnaplóban feljegyzett HAE rohamszám alapján rögzítettük az adott időszakban elszenvedett rohamszámot, rohamtípust, valamint az alkalmazott gyógyszerelést.

A HAE rohamokat lokalizációjuk alapján három csoportba soroltuk. Az első csoportba a szubkután lokalizációjú tünetek tartoztak. A második csoport a szubmukózus megjelenésű ajak-gége ödémákat foglalta magába. A harmadik csoportba a szubmukózus megjelenésű, gasztrointesztinális lokalizációjú ödémák kerültek. Amennyiben egyidőben több lokalizációban is jelentkezett angioödéma, úgy az adott tünetet a klinikailag súlyosabb formához regisztráltuk (pl. szubkután és szubmukózus tünet esetén a szubmukózus csoportba, míg gasztrointesztinális és ajak-gégeödéma esetén az ajak-gégeödémához). Feljegyeztük az erythema marginatum előfordulását is.

Tekintettel a D3-vitamin-szint korábról ismert szezonális ingadozására, betegeink frissen levett vérmintájából két alkalommal, két különböző szezonban határoztuk meg a D3-vitamin szintjét direkt kompetitív kemiluminescens assay (LIAISON 25OH Vitamin D total assay; DiaSorin, Stillwater MN, USA) módszerrel.

A naptári évet a hormonszint fiziológias ingadozása alapján két hathónapos periódusra osztottuk. A téli-tavaszi időszakot december 1-től május 31-ig, míg a nyári-őszi időszakot június 1. és november 30. között jelöltük ki. A két mintavétel közül az egyik minden beteg esetében egybeesett az évi egyszeri kontrollvizsgálat időpontjával, amikor a komplement paraméterek vizsgálat

és vérkép, máj- és vesefunkciós valamint gyulladási paraméterek (CRP, esetenként We) meghatározása is történt. Komplement analízis során C1q (komplement 1 fehérje q alegység), C3, C4, C1-INH koncentráció, C1-INH funkcionális aktivitás, valamint C1-INH ellenes antitestek meghatározása történt.

111 beteg esetében a téli-tavaszi, 105 esetében pedig a nyári-őszi időszakból állt rendelkezésünkre a D3-vitamin szintje és az adott időperiódus klinikai adatai. 98 beteg esetében mind a két időszakra rendelkezünk adatokkal. Mivel komplement vizsgálatokra csak az évi egyszeri kontroll vizit alkalmával került sor, ezért a 118 bevont beteg közül komplement laboratóriumi eredményekkel 57 esetben téli-tavaszi és 61 esetben nyári-őszi időszakból rendelkezünk.

Adatainkat GraphPad Prism 7.00 statisztikai program segítségével elemeztük. Az egymástól független minták/csoportok összehasonlításakor Mann-Whitney, míg az egymással összefüggő csoportok esetében Wilcoxon tesztet alkalmaztunk. Összefüggéseket Spearman korrelációval kerestünk.

A vizsgálat elvégzéséhez a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának engedélyével rendelkezünk (65/2008).

4 Eredmények

4.1 Nemi hormonok és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

4.1.1 A nőbetegek esetében történt kérdőíves vizsgálat eredménye

A kérdőívet a betegek a kezelőorvos rendelőjében töltötték ki, mind a 36 serdülőkoron túl lévő nőbetegtől (életkor: 14-69 év) értékelhető kérdőívet kaptunk. Huszonegy beteg a menarchét megelőzően tünetmentes volt. 13/21 beteg esetében az első tünetek a serdülőkor idején jelentek meg, a további nyolc betegnek a pubertás ideje alatt sem volt angioödémás tünete. A menstruáció körüli időszakban a betegek 42,4 %-ában a HAE-s tünetek gyakoribbá válnak. 25 betegünk anamnézisében szerepelt terhesség, mely alatt a betegek 36%-ában a rohamok gyakoribbá váltak, 56%-ában ritkábban jelentkeztek és 8%-ban a terhesség nem befolyásolta a tünetek megjelenését. Amennyiben a betegnek több terhessége volt a tünetek változatos módon jelentkeztek, a betegek 50%-ában minden terhesség alatt egyformán alakultak a tünetek, vagyis a rohamok száma vagy csökkent, vagy nőtt, míg az esetek másik 50%-ában az egyes terhességek különböztek egymástól. Szülés ideje alatt egy betegnek volt genitális angioödémája, amely C1-INH koncentráció adására regrediált és a szülés per vias naturales zajlott. Tizenegy beteg szedett korábban fogamzásgátló tablettát, közülük hét esetében a HAE-s tünetek

gyakoribbá és súlyosabbá váltak a hormonális fogamzásgátlás előtti időszakhoz viszonyítva.

4.1.2 Hormonszintek

A három különböző időpontban vett vérminták nemi hormon szintjei szoros összefüggést mutattak egymással a Spearman's korrelációs teszt során (többnyire $R > 0,5$ és $p < 0,0001$). Ezen kívül az első vizsgálat alkalmával alacsony vagy magas hormonszinttel rendelkező betegek a második és harmadik vizsgálat során szintén az alacsony, illetve a magas hormonszintű csoportba tartoztak. Például a PRL szintek esetében a medián és az interkvartilis tartomány az első illetőleg a harmadik mérés során 314 (194–453) mU/l és 312 (187–472) mU/l volt. Hasonlóképpen az ösztradiol esetében az első mérés alkalmával 112 (29,4–211,6) pmol/l adódott, míg a harmadik mérés során 117,8 (27,6–266,8) pmol/l értékeket találtunk. Emiatt a további statisztikai elemzésekhez már csak az első hormonszint meghatározás eredményeit használtuk. A nemi hormonok szintjének normál értéktől való eltérését az 1. táblázatban összesítettük.

Minden értéket a beteg neméhez, életkorához, és a menstruációs ciklus fázisához illesztettünk. A nemi hormonok nagy része az élettani normálértéken belüli tartományban volt, azonban a progeszteron szintek több, mint fele a normális felső határérték felett volt.

1. táblázat A betegek csoportosítása a mért hormonszintek normálértékhez való viszonya alapján

	PRL	T	E2	FSH	P	LH
alacsony érték	10	23	23	18	1	23
normál érték	52	54	46	46	36	51
emelkedett érték	15	1	9	14	41	4

4.1.3 HAE-rohamok gyakoriságának nemek szerinti különbsége

A nőbetegeknek szignifikánsan több rohama zajlott a mintavételt követő egy éven belül, mint a férfiaknak. Ez a különbség a hasi ödémás rohamok esetében még kifejezettebb volt, mint a szubkután ödémák esetében.

4.1.4 A nemi hormonok szérumszintje és a HAE-s rohamok gyakorisága, lokalizációja közti összefüggés a hormonszint meghatározást követő egy éven belül

A nemi hormonok szérumszintje és a mintavételt követő egy éven belül zajlott rohamok száma közti lehetséges összefüggést Spearman korrelációval vizsgáltuk. Figyelembe vettük a két nem rohamszámaiban észlelhető különbséget, ezért a férfi és női betegek adatait külön elemeztük (2. táblázat).

2. táblázat A nemi hormonok szérumszintje és a vizsgálatot követő egy évben jelentkező HAE-s rohamok száma közti összefüggés (Spearman korrelációs együttható és p érték)

	férfiak			nők		
	szubku- tán	hasi	össze- sen	szubku- tán	hasi	összesen
PRL	0,25 (0,161)	0,071 (0,693)	0,208 (0,246)	0,078 (0,62)	0,443 (0,003)	0,204 (0,189)
ösztadiol	0,119 (0,508)	0,003 (0,986)	0,109 (0,544)	0,308 (0,044)	0,105 (0,501)	0,332 (0,029)
progeszteron	0,252 (0,158)	0,020 (0,911)	0,215 (0,229)	0,507 (0,001)	-0,020 (0,9)	0,408 (0,007)
SHBG	-0,001 (0,996)	-0,065 (0,726)	-0,076 (0,679)	-0,509 (0,001)	-0,29 (0,065)	-0,581 (<0,0001)
tesztoszteron	-0,089 (0,621)	-0,221 (0,231)	0,010 (0,956)	0,147 (0,358)	0,059 (0,708)	0,214 (0,167)
FSH	-0,076 (0,799)	0,030 (0,868)	0,091 (0,613)	-0,015 (0,923)	0,180 (0,248)	0,077 (0,622)
LH	-0,037 (0,837)	0,083 (0,647)	0,048 (0,790)	0,089 (0,572)	0,033 (0,836)	0,091 (0,560)
FAI	-0,169 (0,381)	0,144 (0,457)	-0,194 (0,314)	0,373 (0,016)	0,192 (0,230)	0,446 (0,003)

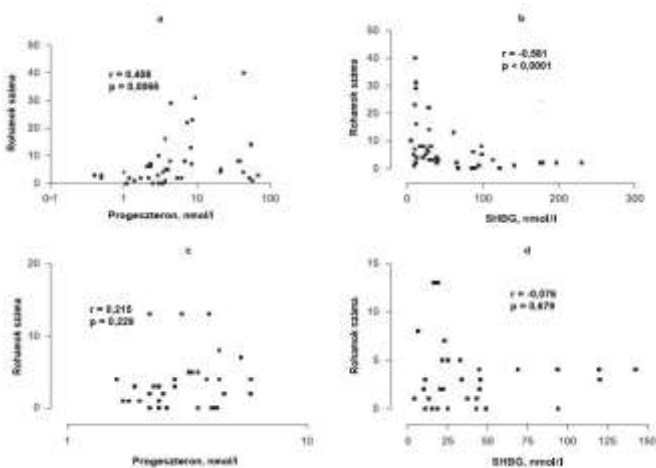
A nőbetegek körében végzett vizsgálattal szignifikáns korrelációt találtunk egyes hormonszintek és az elszenvedett rohamok száma között. Pozitív korrelációt találtunk a szubkután rohamok száma, és az ösztadiol, valamint a progeszteron szérumszintje között, míg az SHBG-szintekkel szemben szignifikáns negatív korreláció mutatkozott. Ezzel szemben a PRL szintek csak a hasi rohamok gyakoriságával mutattak összefüggést.

Az összes roham (sc + hasi) figyelembe vételekor a rohamsűrűség pozitív korrelációt mutatott az ösztadiol és a progeszteron szérumszintjével, míg az SHBG-vel szignifikáns negatív korreláció volt észlelhető.

Mivel a szabad androgén indexet (FAI) az SHBG szintből számítjuk, így nőbetegek körében erősen negatív korrelációt találtunk a FAI és az SHBG koncentráció között ($r=-0,822$, $p<0,001$) és pozitív korreláció mutatkozott a FAI értéke és a HAE-s rohamok száma között is (2. táblázat).

Nem találtunk összefüggést a progeszteron és a C1-INH koncentráció (OR 0,52; $p=0,754$), valamint a C1-INH aktivitás (OR 0,165; $p=0,317$) között. Ösztadiol és PRL esetében is hasonló eredményt kaptunk.

Többszörös lineáris regressziós vizsgálat során az életkorhoz és az alkalmazott danazol dóziséhoz illesztettük az adatokat, melynek során a nőbetegek PRL szintje és a hasi rohamok száma közti kapcsolat már nem volt kimutatható ($p=0,194$), valamint az ösztadiol és a szubkután rohamok száma közti kapcsolat is eltűnt ($p=0,685$). A szubkután tünetek és a progeszteron szint közti pozitív korreláció az életkorra és az alkalmazott danazol dóziséra illesztett többszörös lineáris regressziós vizsgálat során is kimutatható volt ($p=0,025$), csakúgy, mint az SHBG szinttel való negatív korreláció ($p=0,007$).



1. ábra A progeszteron (a,c) és az SHBG (b,d) szint korrelációja a rohamszámmal női (a,b) és férfi betegek (c,d) körében (Spearman korrelációs együttható és p érték)

Ezt követően az utóbbi két érték (progeszteron és SHBG) és az elszenvedett összes rohamszám kapcsolatát ábráztuk nő és férfi betegek szerinti csoportokban (1. ábra).

A progeszteron szint csak a nőbetegek esetében korrelált a rohamszámmal (1. ábra a,c). Az SHBG szint és a rohamok száma közti szignifikáns negatív korrelációhoz is csak a nőbetegek körében jutottunk (1. ábra b,d). Férfibetegek

esetében az SHBG szint és a rohamszámok közti összefüggés részletes vizsgálata során a magas SHBG szint alacsony rohamszámmal társult (1. ábra d).

4.1.5 Magas progeszteron és alacsony SHBG szint által előre jelezhető szubkután és összes rohamszám a mintavételt követő egy évben

A betegeket hormonszintjük alapján két csoportra osztottuk: alacsony és magas hormonszint. A különböző hormonok esetében az alábbi határokat választottuk: PRL 450 mU/l (normálérték felső határa); ösztradiol 147 pmol/l (menopauzában a normális érték felső határa); progeszteron 4 nmol/l (normálérték felső határa menopauzában); SHBG 40 nmol/l (összes minta átlaga 5% trimmelés után). A betegeket az egy év alatt elszenvedett rohamszám alapján további csoportokra osztottuk (<5 és ≥ 5). Az adatokat többszörös logisztikus regressziós módszerrel elemeztük, ahol a (vérminta levételének idejében) a betegek életkorát, az alkalmazott danazol dózisát, és nőbetegek esetében a menstruációs ciklust (kivéve SHBG esetében) vettük figyelembe.

A magas progeszteron szint ($\geq 4,0$ nmol/l) több, mint 13-szor gyakoribb szubkután rohamszámmal járt együtt (OR 13; $p=0,0047$), mint az alacsony szint. Ezzel szemben sem a magas PRL, sem a magas ösztradiol szint nem jelzett előre magas szubkután rohamszámot.

A nők összes rohamszámát figyelembe véve is magas rohamszámot jelzett elő a magas progeszteron szint, azonban nem olyan jelentős esélyhányadossal és szignifikancia szinttel, mint kizárólagosan a szubkután tünetek esetében.

A magas SHBG szint mindkét nemben úgy tűnt, hogy alacsony rohamszámmal jár együtt (1. ábra), ezért mind a két nemben és az összes betegre vonatkoztatva is meghatároztuk az SHBG prediktív értékét.

Vágópontnak az összes beteg SHBG szintjének 5% trimmelés utáni átlagát választottuk (40 nmol/l). A magas SHBG szint mindkét nemben alacsony rohamszámot jelzett elő, jöllehet csak a szignifikancia szint határán. Az összes beteg adatainak együttes vizsgálata során a magas SHBG-szint és az alacsony rohamszám között szignifikáns összefüggést ($p=0,034$) kaptunk, alacsony esélyhányadossal OR 0,25 (0,07–0,90).

Amennyiben 30 nmol/l-t választottuk az SHBG szint szempontjából vágópontnak (medián közeli érték; férfiak esetében a medián: 28,9 nmol/l, nők esetében a medián: 30,2 nmol/l volt), akkor csak a nőbetegek között találtunk szignifikáns összefüggést [OR 0,16 (0,03–0,82), $p=0,0281$], míg a férfibetegek körében a magasabb SHBG szint nem járt együtt alacsonyabb rohamszámmal [OR 0,25 (0,02–2,58), $p=0,2469$].

4.2 *Helicobacter pylori* fertőzés és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

4.2.1 *H. pylori* fertőzöttség vizsgálata a nemzetközi betegcsoportban

A vizsgálatba bevont betegek közül 125 (82,2%) anamnézisében szerepel hasi ödémás roham. A betegek 39,5%-a évente 5 vagy annál több hasi rohamon esett át.

A nemzetközi vizsgálat 152 résztvevője közül 139 betegnél anti- *H. pylori* IgG szerológia történt, 61 beteg (43,9%) esetében pozitív eredménnyel. Előzetes tájékoztatást és beleegyezést követően a vizsgálatban részt vevő betegek közül 30-an (19,7%) részesültek eradikációs kezelésben, C14-urea kilégzési teszttel is igazolt fertőzés esetén.

Az eradikációra kerülő esetek közül 28 alkalommal az eradikáció sikeres volt és az egy éves követés adatai is a rendelkezésünkre álltak.

A 28 beteg közül 19 esetben csökkent a HAE-s rohamok száma a követés egy éve alatt, két esetben gyakrabban jelentkezett panasz és hét esetben nem történt változás.

Wilcoxon nem parametrikus tesztet alkalmazva a hasi ödémás rohamok száma szignifikánsan csökkent az eradikációt megelőző 12 hónaphoz képest ($p=0,0006$). Gégeödéma ($p=0,156$) és szubkután rohamok ($p=0,794$) tekintetében nem volt szignifikáns a különbség.

4.2.2 A korábbi magyarországi vizsgálatban eradikált betegek nyomon követése

A négy éves követési periódus ideje alatt a betegek HAE-s rohamainak számában és lokalizációjában változás nem történt. A profilaxisra alkalmazott gyógyszer dóziséban sem kellett változtatni

Először az eradikáció előtti 12 hónapban elszenvedett rohamszámot hasonlítottuk össze a négyéves követési időszak alatti átlagos évi rohamszámmal. Vizsgálatunkhoz ANOVA Friedman tesztet használtunk. Az összes rohamszámmra vonatkoztatva $p<0,01$, a hasi rohamok kapcsán $p<0,01$, az alkalmazott profilaktikus gyógyszerdózisok esetében $p=0,05$ adódott.

Második lépésben a sikeres eradikációt követő egy év alatt elszenvedett rohamok száma és a négy éves követési idő alatt jelentkező évenkénti átlagos rohamszámok között nem találtunk szignifikáns különbséget. Ráadásul a sikeres eradikáció után 12 hónappal mért C1-INH aktivitás (medián: 25,8%) szignifikánsan emelkedett a négy éves követési periódus végéig (medián: 75,6%) ($p=0,039$).

4.2.3 Esetismertetés

A sikeres *H. pylori* eradikációt követő gondozás során észleltük 54 éves férfi betegünk HAE-s rohamainak gyakoribbá válását. Kórtörténetére való tekintettel *H. pylori* reinfekciót is kerestünk. C14-urea kilégzési teszttel fennálló *H. pylori* fertőzést igazoltunk. Az aktív infekció ideje alatt a beteg ismét gyakori HAE-s tüneteket panaszolt, azonban a sikeres eradikáció után a tünetek száma újból csökkent és változatlan maradt a továbbiakban is.

4.3 D3-vitamin-szint és a HAE-s rohamok gyakoriságának vizsgálata

4.3.1 C1-INH-HAE betegek D3-vitamin-szintje

A D3-vitamin-szinteket elemezve a betegeket három csoportba soroltuk: biztosan vitaminhiányos (<20ng/ml), feltehetően vitaminhiányos (20 ng/ml-30ng/ml) és normál (>30 ng/ml) D3-vitamin szintűek.

3. táblázat A vizsgálatba bevont 118 beteg megoszlása a D3-vitamin-szintek alapján a különböző időszakokban

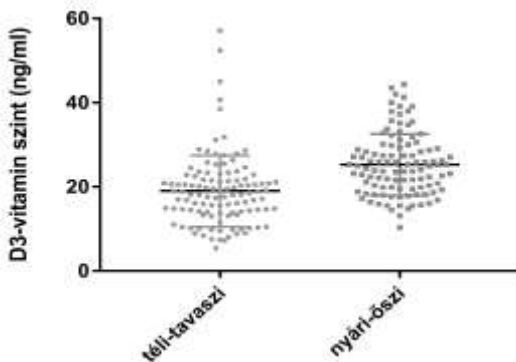
	D3-vitamin <20 ng/ml	D3-vitamin 20-30 ng/ml	D3-vitamin >30 ng/ml	összesen
téli-tavaszi időszakban	66 fő (59,5%)	38 fő (34,2%)	7 fő (6,3%)	111 fő
nyári-őszi időszakban	29 fő (27,6%)	53 fő (50,5%)	23 fő (21,9%)	105 fő
mindkét időszakban	23 fő (23,5%)	19 fő (19,4%)	4 fő (4,1%)	98 fő

A téli-tavaszi időszakban betegeink 59,5%-a (66/111) egyértelműen D3-vitamin-hiányos, míg csupán 6%-ának (7/111) a vitamin szintje éri el az ajánlott 30 ng/ml értéket. A téli-tavaszi időszakban a vizsgált betegek 11,7%-a (13/111) súlyosan vitaminhiányos csoportba volt sorolható, D3-vitamin-szintjük nem érte el a 10 ng/ml értéket. A nyári-őszi időszakban is 27,6%-ban (29/105) D3-vitamin-hiányosak a betegek, és ilyenkor is mindössze 21,9% (23/105) D3-vitamin-szintje éri el az ajánlott értéket. A vizsgálatba bevont betegek 23,5%-ának (23/98) a téli-tavaszi és nyári-őszi szezomban sem éri el a 20 ng/ml-t a D3-vitamin-szintje, tehát ők egész évben biztosan vitaminhiányosnak tekinthetők (3. táblázat).

4.3.2 A téli-tavaszi és nyári-őszi időszakok közti különbség

A téli és nyári időszak adatait összehasonlítva a nyári időszakban a vizsgált populációnkban magasabb a D3-vitamin szintje, mint télen ($p<0,0001$) (2. ábra).

A HAE rohamok kezelésére alkalmazott pdC1-INH koncentrátumot tartalmazó ampullákból a nyári-őszi időszak alatt kevesebbet használtak fel a betegek, mint téli-tavaszi időszakban ($p=0,01$). Az elszenvedett rohamok számában (rohamtípusonként és összesítetten sem) (4. táblázat), a különböző komplement paraméterek szintjeit összevetve nem találtunk különbséget a két időszak között.



2. ábra C1-inhibitor hiányos hereditær angioödémás betegek D3-vitamin-szintjei a téli-tavaszi és a nyári-őszi időszakokban

4. táblázat Ugyanazon betegek D-vitamin-szintjei és klinikai paramétereinek közötti különbség a két vizsgálati periódusban (Wilcoxon teszt; $N=98$)

	téli medián (25-75pc)	nyári medián (25-75pc)	Wilcoxon teszt, p
D3-vitamin (ng/ml)	18,1 (14-21,9)	24,9 (19,7-29,2)	<0,0001
erythema marginatum	0 (0-0)	0 (0-0)	NS
szubkután angioödéma	1 (0-4)	1 (0-3)	NS
gége/ajak angioödéma	0 (0-0)	0 (0-0)	NS
gasztrointesztinális angioödéma	0 (0-1)	0 (0-2)	NS
összes angioödéma	2 (0-6)	2 (0-5)	NS
pdC1-INH kezelés (amp)	0 (0-2)	0 (0-1)	0,01

4.3.3 A D3-vitamin-szint összefüggése a klinikai és a laboratóriumi paraméterekkel

Az elemzések során nem találtunk korrelációt a D3-vitamin szintje és a HAE epizódok kezelése során szükségessé vált pdC1-INH mennyisége, illetőleg a rohamszámok között.

A Spearman korrelációs vizsgálat alapjául a 4. táblázatban bemutatott D3-vitamin-szintek és a klinikai adatok szolgáltak.

A további analízisekben a téli-tavaszi és a nyári-őszi adatokat együttesen vizsgáltuk, ezáltal csaknem minden betegnek két adatsora került be az elemzésbe, így összesen 216 minta eredményét elemezhetjük. Tekintettel arra, hogy 9 mintához klinikai adatot nem sikerült összegyűjteni, így azokat az elemzésből kihagytuk. Az összes adat elemzése során a D3-vitamin medián szintje 20,8 ng/ml-nek adódott. Minden vonatkozásban ugyanazt az eredményt kaptuk, mint a szezonális elemzések során. A D3-vitamin szintje és a vizsgált paraméterek között korreláció nem volt kimutatható.

A D3-vitamin szintje és az egyes komplement paraméterek szintjei között sem a téli-tavaszi, sem a nyári-őszi időszakban nem találtunk szignifikáns korrelációt.

A továbbiakban a nyári-őszi mintákból D3-vitaminszint szerinti csoportosításban 20 ng/ml alatti és 30 ng/ml feletti csoportot képeztünk. A határérték vitaminhiányos (20 és 30 ng/ml közötti D3-vitamin-szint) csoportot az elemzés ezen részében nem vizsgáltuk. Ugyanezt az összehasonlítást a 10 ng/ml és a 30 ng/ml D3-vitamin-szint esetében is el tudtuk végezni a téli-tavaszi időszak adatain. Elemeztük a csoportok közötti lehetséges különbséget az elszenvedett tünetek számának (összes tünet, szubkután tünet, szubmukózus tünet, gége-ajak tünet valamint GI tünet), az alkalmazott pdC1-INH pótlás mennyiségének, a mintavételt megelőző egy hétben szükségessé váló C1-INH pótlás szempontjából. A két csoport vizsgált paraméterei között különbséget nem találtunk egyik esetben sem (Mann-Whitney teszt).

4.3.4 D3-vitamin pótlási szokások

A kérdőívek elemzése során megtudtuk, hogy az anonym módon visszaküldők között 24/77 fő (31,17%) alkalmaz valamilyen módon D3-vitamin pótlást. A betegek 16,67%-a (4/24 fő) cseppeket, 83,33%-a pedig tablettás kiszerezést használ a D3-vitamin pótlására. Az alkalmazási gyakoriság tekintetében tizenötön (15/24 fő; 62,5%) napi rendszerességgel, négyen (4/24 fő; 16,67%) heti rendszerességgel, és további négy személy heti 2-3 alkalommal vesz be az alkalmazott készítményből. A D3-vitaminpótlás szezonálisát illetően a

betegek mintegy fele (13/24 fő; 54,17%) szedi egész évben a készítményt, míg kilencen (9/24 fő; 37,5%) kizárólag a téli hónapokban. További 1-1 személy ősszel, illetőleg a tavaszi hónapokban szed még D3-vitamint a téli pótlás mellett. Tekintettel arra, hogy az anonyim módon kitöltött kérdőívek adatait a klinikai tünetekkel és a laboratóriumi eredményekkel nem tudjuk összevetni, az eredmények csak korlátozottan értékelhetők.

5 Következtetések

1. A menstruáció körüli időszakban a betegek 42,4%-ában a HAE-s rohamok gyakoribbá váltak.
2. Hormonális fogamzásgátló tabletták szedésekor a HAE-s rohamok gyakoribbá és súlyosabbá váltak a gyógyszereszedést megelőző időszakhoz viszonyítva.
3. A nemi hormonok nagy része az élettani normálértéken belüli tartományban volt, azonban a progeszteron szintek több, mint fele a normális felső határérték felett volt C1-INH-HAE betegeink körében.
4. A nőbetegeknek szignifikánsan több HAE rohama zajlott a mintavételt követő egy éven belül, mint a férfiaknak. Ez a különbség a hasi ödémás rohamok esetében kifejezettebb volt, mint a szubkután angioödémák esetében.
5. A nőbetegek magas progeszteron szintje ($\geq 4,0$ nmol/l) több, mint tizenháromszor gyakoribb szubkután rohamszámmal járt együtt, mint az alacsony szint. A progeszteronnak a posztmenopauzális határértéket meghaladó szérumkoncentrációja tehát előre jelezte a rohamok nagyobb gyakoriságát a C1-INH-HAE-s nőbetegekben.
6. A férfi és nőbetegek együttes vizsgálata során a magas SHBG-szint és az alacsony rohamszám között szignifikáns összefüggést kaptunk.
7. Nőkben a progeszteron és SHBG szint, férfiakban pedig az SHBG szint mérése segítséget nyújthat a betegség súlyosságának prognosztizálásában.
8. A *H. pylori* fertőzött betegek között gyakoribbak a HAE rohamok.
9. A *H. pylori* sikeres eradikációját követően a rohamok számában szignifikáns csökkenés mutatkozott.
10. A *H. pylori* eradikációjával elért jótékony hatás hosszú távon fennmaradt, ez a C1-INH aktivitásának növekedésében is megnyilvánult.
11. A nyári-őszi időszakban is 27,6%-ban D3-vitamin-hiányosak a C1-INH-HAE betegek, és ilyenkor is mindössze 21,9%-uk D3-vitamin-szintje éri el az ajánlott értéket. Az ajánlott 30 ng/ml D3-vitamin értéket betegeink csupán 4,1%-a érte el a két vizsgálati időszakban.

12. A nyári időszakban a vizsgált populációkban magasabb D3-vitamin-szintet mértünk, mint télen.
13. A nyári-őszi időszak alatt kevesebb pdC1-INH koncentrátumot igényeltek a betegek, mint a téli-tavaszi időszakban.
14. A D3-vitamin szintje és a vizsgált paraméterek (komplement leletek, klinikai tünetek) között nem volt korreláció.

6 Saját publikációk jegyzéke

6.1 Az értekezéshez kapcsolódó saját publikációk jegyzéke

1. Visy B., Füst G, Varga L, Szendei G, Takács E, Karádi I, Fekete B, Harmat G, Farkas H. (2004) Sex hormones in hereditary angioneurotic oedema. Clin Endocrinol, 60: 508-515. **IF: 3,023**
2. Visy B., Füst G, Bygum A, Bork K, Longhurst H, Bucher C, Bouillet L, Cicardi M, Farkas H. (2007) *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. Helicobacter, 12: 251-257. **IF: 2,423**
3. Visy B., Szilágyi T, Kőhalmi KV, Veszeli N, Varga L, Imreh É, Farkas H. (2019) D3-vitamin szint és a betegség súlyossága közötti kapcsolat vizsgálata hereditár angioödémában. [Analysis of the relationship between vitamin D₃ level and disease severity in hereditary angioedema]. Orv Hetil, 160: 987-993. Hungarian. **IF: 0,564 (2018-ban)**

6.2 Az értekezéstől független saját publikációk jegyzéke

1. Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. (2000) Hereditár angioneuroticus oedema gyermekkorban. [Hereditary angioneurotic edema in children] Orv Hetil, 141: 2541-2547. Hungarian
2. Farkas H, Harmat G, Fáy A, Fekete B, Karádi I, Visy B., Varga L. (2001) Erythema marginatum preceding an acute oedematous attack of hereditary angioneurotic oedema. Acta Derm Venereol, 81: 376-377. **IF: 1,477**
3. Ozsváth L; Varga L, Nébenführer L, Visy B., Farkas H. (2002) Szerzett C1-esterase inhibitor hiány. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, 78: 203-206.
4. Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. (2002) Clinical management of hereditary angio-oedema in children. Pediatr Allergy Immunol, 13: 153-61. *összefoglaló cikk, IF: 1,807 a megjelenés évében
5. Farkas H, Harmat G, Fekete B, Karádi I, Visy B., Varga L. (2002) Acute abdominal attack of hereditary angioneurotic oedema associated with ultrasound abnormalities suggestive of acute hepatitis. Acta Paediatr, 91: 971-974. **IF: 1,260**
6. Farkas H, Pintér J, Kalabay L, Jakab L, Visy B, Fekete B. (2002) Mometazon furoat hatékonyságának vizsgálata. A gyógyszer hazai bevezetését követő első pollenszezon tapasztalatai. [Effectiveness of mometasone furoate

nasal spray in seasonal allergic rhinitis. First experiences in practice after the introduction of the drug in Hungary]. *Orv Hetil*, 143: 1929-1933. Hungarian.

7. Farkas H, Visy B, Fekete B, Karádi I, Kovács JB, Kovács IB, Kalmár L, Tordai A, Varga L. (2002) Association of celiac disease and hereditary angioneurotic edema. *Am J Gastroenterol*, 97: 2682-2683. **IF: 3,953**

8. Visy B, Kocsis I, Kovács J, Kalmár L, Tordai A, Harmat Gy, Varga L, Fekete B, Karádi I, Farkas H (2003) Herediter angioneuroticus oedema és coeliakia együttes előfordulása. *Gyermekgyógyászat*, 54: 163-165.

9. Harmat Gy, Farkas H, Varga L, Visy B; Kincses L. (2003) Immunhiány – adathiány. *Gyermekgyógyászat*, 54: 201-204.

10. Visy B, Harmat Gy, Varga L, Farkas H. (2004) Herediter angioneuroticus oedema (HANO) gyermekkorban. *Gyermekgyógyászat*, 55: 193-198.

11. Agostoni A, Aygören-Pürsün 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, Fáy K, Fekete B, Fischer B, Fontana L, Füst G, Giacomelli R, Gröner A, Hack CE, Harmat G, Jakenfelds J, Juers M, Kalmár L, Kaposi PN, Karádi I, Kitzinger A, Kollár T, Kreuz W, Lakatos P, Longhurst HJ, Lopez-Trascasa M, Martinez-Saguer I, Monnier N, Nagy I, Németh E, Nielsen EW, Nuijens JH, O'grady C, Pappalardo E, Penna V, Perricone C, Perricone R, Rauch U, Roche O, Rusicke E, Späth PJ, Szendei G, Takács 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. **IF: 7,205**

S84: Visy B, Füst G, Varga L, Farkas H, Role of sex hormones in HAE part II
S104: Kollár T, Fekete B, Lakatos P, Visy B, Németh E, Farkas H. Investigation of bone turnover in patients with HAE

S108: Farkas H, Harmat Gy, Füst G, Varga L, Visy B. Clinical management of HAE in children

12. Felvinci R, Németh É, Visy B, Varga L, Jakab L, Farkas H. (2005) The effect of sexual hormone alterations on the frequency of oedematous attacks in patients with hereditary angioneurotic edema: A nemihormonok változásának hatása a hereditær angioneuroticus oedemában szenvedő betegek rohamainak gyakoriságára. *Lege Artis Medicinæ* 15: 191-196.

13. Varga L, Széplaki G, Visy B, Füst G, Harmat G, Miklós K, Németh J, Cervenak L, Karádi I, Farkas H. (2007) C1-inhibitor (C1-INH) autoantibodies in hereditary angioedema. Strong correlation with the severity of disease in C1-INH concentrate naive patients. *Mol Immunol*, 44: 1454-1460. **IF: 3,742**

14. Blaskó B, Széplaki G, Varga L, Ronai Z, Prohászka Z, Sasvari-Szekely M, Visy B, Farkas H, Füst G. (2007) Relationship between copy number of genes (C4A, C4B) encoding the fourth component of complement and the clinical course of hereditary angioedema (HAE). *Mol Immunol*, 44: 2667-2674 **IF: 3,742**
15. Farkas H, Varga L, Széplaki G, Visy B, Harmat G, Bowen T. (2007) Management of hereditary angioedema in pediatric patients. *Pediatrics*, 120: e713-722. *összefoglaló cikk, IF: 4,473 a megjelenés évében
16. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Visy B, Harmat G, Füst G, Széplaki G, Fekete B, Karádi I, Varga L. (2007) Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 120: 941-947. **IF: 8,115**
17. Altorjai P, Visy B, Kormos Z, Harmat G, Fekete F, Farkas H. (2008) Pericardiac effusion complicating an acute abdominal attack of hereditary angioneurotic edema. *American Journal of Case Reports*, 9: 233-236.
18. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Visy B, Harmat G, Füst G, Széplaki G, Fekete B, Karádi I, Varga L. (2009) Hereditary Angioedema: A decade of human C1-inhibitor concentrate therapy 216-222. In: BL, Zuraw; MM, Frank (szerk.) *A Selection of Important Papers in Hereditary Angioedema: A Compilation of Key Peer-Reviewed Papers From Leading Journals*. Amsterdam, Hollandia : Excerpta Medica, (2009) Közlemény:1732575 Könyvrészlet
19. Kelemen Z, Moldovan D, Mihály E, Visy B, Széplaki G, Csuka D, Füst G, Farkas H, Varga L. (2010) Baseline level of functional C1-inhibitor correlates with disease severity scores in hereditary angioedema. *Clin Immunol*, 134: 354-358. **IF: 3,932**
20. Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L, Széplaki G, Jakab L, Füst G, Prohászka Z, Harmat G, Visy B, Karádi I. (2010) The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema-a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol*, 66: 419-426. **IF: 3,032**
21. Czaller I, Visy B, Csuka D, Füst G, Tóth F, Farkas H. (2010) The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 152: 44-49. **IF: 1,764**
22. Kelemen Z, Visy B, Csuka D, Czaller I, Füst G, Farkas H. (2010) Abdominal symptoms of hereditary angioedema and early weaning. *Eur J Clin Nutr*, 64: 1025-1027. **IF: 2,563**