

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A szerzett hemofília A és a veleszületett XIII-as faktor deficiencia
klinikumának új aspektusai: diagnosztikus nehézségek és elsőként
alkalmazott terápiás lehetőségek**

Dr. Árokszállási Anita

Témavezető: Dr. Schlammadinger Ágota



Debreceni Egyetem

Laki Kálmán Doktori Iskola

Debrecen, 2020.

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	6
1. Bevezetés.....	9
2. Irodalmi áttekintés	13
2.1. Szerzett hemofília A	13
2.1.1. Definíció és patomechanizmus	13
2.1.2. Epidemiológia.....	13
2.1.3. Diagnózis	13
2.1.3.1. Klinikum.....	13
2.1.3.2. A hemosztázis laboratóriumi eltérései.....	14
2.1.3.3. Késedelem a diagnosztikában.....	16
2.1.4. Kezelés.....	16
2.1.4.1. Az akut vérzés ellátása.....	17
2.1.4.2. Gátlótest eradikáció.....	20
2.1.5. Prognózis	22
2.1.6. Az APCC-profilaxis lehetséges szerepe szerzett hemofília A-ban.....	22
2.2. Veleszületett XIII-as faktor deficiencia.....	24
2.2.1. Definíció és patomechanizmus	24
2.2.2. Epidemiológia.....	26
2.2.3. Diagnózis	27
2.2.3.1. Klinikum.....	27
2.2.3.2. A hemosztázis laboratóriumi eltérései.....	27
2.2.4. Kezelés.....	29
2.2.5. A rekombináns FXIII koncentrátum.....	31
3. Célkitűzések	32
3.1. Szerzett hemofília A	32
3.1.1. A diagnosztikus késedelem mértéke és okai.....	32
3.1.2. Az APCC profilaktikus alkalmazása	32

3.2. A rekombináns FXIII koncentrátum alkalmazhatósága major vérzés ellátása során	32
4. Betegek és módszerek.....	32
4.1. Szerzett hemofília A	32
4.1.1. A diagnosztikus késedelem mértéke és okai.....	32
4.1.1.1. A betegek.....	32
4.1.1.2. A vizsgált paraméterek.....	33
4.1.2. Az APCC profilaktikus alkalmazása	34
4.1.2.1. A betegek.....	34
4.1.2.2. Az APCC-profilaxis indikációi.....	35
4.1.2.3. Az APCC-profilaxis dozírozási sémája.....	35
4.1.2.4. Az APCC-profilaxis felfüggesztésének indikációi.....	35
4.1.2.5. Adatgyűjtés, statisztikai elemzés.....	35
4.1.2.6. Etikai nyilatkozat.....	36
4.2. A rekombináns FXIII koncentrátum alkalmazhatósága major vérzés ellátása során	36
4.2.1. A beteg.....	36
4.2.2. Farmakokinetikai vizsgálatok.....	38
5. Eredmények	39
5.1. Szerzett hemofília A	39
5.1.1. A betegek demográfiai és klinikai jellemzői a 2002-2016 közötti időszakban	39
5.1.2. A diagnosztikus késedelem mértéke és okai.....	42
5.1.3. Az APCC profilaktikus alkalmazása	45
5.1.3.1. Az APCC-profilaxisban részesült és nem részesült betegek demográfiai és klinikai adatainak összevetése.....	45
5.1.3.2. Az APCC-profilaxisban részesült és nem részesült betegek terápiás eredményei, a betegség kimenetele.....	47
5.2. A rekombináns FXIII koncentrátum alkalmazhatósága major vérzés ellátása során	48
5.2.1. A klinikai válasz	48
5.2.2. Farmakokinetikai paraméterek	49
6. Megbeszélés.....	51

6.1. Szerzett hemofília A	51
6.1.1. A diagnosztikus késedelem mértéke és okai.....	51
6.1.2. Az APCC profilaktikus alkalmazása	53
6.2. A rekombináns FXIII koncentrátum alkalmazhatósága major vérzés ellátása során	56
7. Összefoglalás	57
8. Az értekezésben olvasható új tudományos eredmények	59
9. Irodalomjegyzék	60
10. Tárgyszavak.....	71
11. Köszönetnyilvánítás.....	72
13. Függelék	73

Rövidítések jegyzéke

Anti-rpFVIII	rekombináns porcine (sertés) VIII-as faktor elleni antitest
Anti-hFVIII	humán VIII-as faktor elleni antitest
APCC	aktivált protrombin komplex koncentrátum
APTI	aktivált parciális tromboplasztin idő
Arg	arginin aminosav
AS	arterioszklerózis
BE	Bethesda egység
BPSZ	bypassing szer
BU	Bethesda unit (Bethesda egység)
Budapest-prot.	Budapest-protokoll
C	citozin nukleinsav
Ciklofosz	ciklofoszfamid
CARE	China Acquired Haemophilia Registry
cFXIII	celluláris, sejten belül található XIII-as véralvadási faktor
CLL	krónikus limfocitás leukémia
CT	computed tomography
CydRi	ciklofoszfamid-dexametazon-rituximab
EACH2	European Acquired Haemophilia Registry
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
E/tskg	egység per testsúlykilogramm
EN-RBD	European Network of Rare Bleeding Disorders
ET	eradikációs terápia
FAIR	FEIBA in the Acquired Haemophilia Italian Registry
FEIBA®	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity
FFP	friss fagyasztott plazma
FII	protrombin
FV	V-ös véralvadási faktor

FVII	VII-es véralvadási faktor
FVIII	VIII-as véralvadási faktor
FIX	IX-es véralvadási faktor
FX	X-es véralvadási faktor
FXI	XI-es véralvadási faktor
FXII	XII-es véralvadási faktor
FXIII	XIII-as véralvadási faktor
FXIII-A ₂ B ₂	XIII-as véralvadási faktor tetramer formában
FXIII-A	XIII-as véralvadási faktor A alegysége
FXIII-B	XIII-as véralvadási faktor B alegysége
FXIII-A ₂	XIII-as véralvadási faktor A alegysége homodimer formában
FXIII-B ₂	XIII-as véralvadási faktor B alegysége homodimer formában
G	guanin nukleinsav
Gln	glutamin aminosav
GTH	German, Austrian and Swiss Society on Thrombosis and Haemostasis
GTH-AH	Acquired Hemophilia Working Group of the German, Austrian and Swiss Thrombosis and Hemostasis Society
HT	hipertónia
HTRS	Hemostasis and Thrombosis Research Society
IgA	immunglobulin A
IgG	immunglobulin G
ISZB	iszkémiás kardiomiopátia
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITI	immuntolerancia indukció
hFVIII	humán VIII-as véralvadási faktor
INR	international normalized ratio
IQR	interkvartilis
kg/m ²	kilogramm per négyzetméter

KVE	krónikus veseelégtelenség
Lys	lizin aminosav
ml/tskg	milliliter per testsúlykilogramm
µg/tskg	mikrogramm per testsúlykilogramm
NE/dl	nemzetközi egység per deciliter
pFXIII	plazmában található XIII-as véralvadási faktor
rFVIIa	rekombináns aktivált VII-es faktor koncentrátum
rpFVIII	rekombináns porcine (sertés) VIII-as faktor koncentrátum
rFXIII	rekombináns XIII-as faktor koncentrátum
rFXIII-A ₂	rekombináns XIII-as faktor A-alegység koncentrátum
tskg	testsúlykilogramm
PF	pitvarfibrilláció
PI	protrombin idő
PRO-RBDD	Prospective Rare Bleeding Disorders Database
Ser	szerin aminosav
T	timin nukleinsav
T2DM	2. típusú diabetes mellitus
TI	trombin idő
USA	United States of America
X	bármilyen aminosav

1. Bevezetés

A szerzett hemofília A és a veleszületett XIII-as faktor (FXIII) deficiencia a ritka vérzékenységek közé tartozó kórképek. Becsült prevalenciájuk egymillió lakosra vonatkozóan átlagosan 1-3 eset a különböző vizsgálati populációkban. Ugyanakkor általános szakértői vélemény, hogy az esetek egy része diagnosztizálatlan marad, így a pontos epidemiológiai adatok nem ismertek a prevalenciára és az incidenciára vonatkozóan. Mindazonáltal elmondható, hogy még a ritka vérzékenységekre specializálódott központok látóterébe is évente legfeljebb néhány új eset kerül.

A faktorhiány patomechanizmusa a két betegségben eltérő, hiszen a szerzett hemofília A-ban autoantitest általi VIII-as faktor (FVIII) inaktiváció történik korábban vérzékenységekben nem szenvedő felnőtteknél, míg a FXIII veleszületett hiánya esetén örökletes génhiba áll a háttérben, a vérzési tünetek újszülöttkortól manifesztálódnak. Mindkét kórkép sajátos vérzési mintával rendelkezik az általános vérzékenységi hajlam mellett: szerzett hemofiliában a kiterjedt szubkután, izomközi és lágyrész hematómák, súlyos FXIII hiány esetén a köldökcsontvérzés, intrakraniális vérzések, izom és ízületi vérzések képezik a típusos tüneteket igen magas morbiditással és mortalitással.

A szerzett hemofiliás felnőttek és a FXIII hiányos gyermekek az első vérzéses tünetekkel gyakran nem hematológiai részlegen kerülnek ellátásra, hanem traumatológián, nőgyógyászatban, sebészen, onkológián vagy urológián, esetleg általános gyermekgyógyászati, belgyógyászati osztályokon, ahol az abnormális vérzések háttérében a ritka koagulopátiák rendszerint a diagnosztikus gondolkodás későbbi fázisában merülnek fel. A FXIII deficiens állapotban diagnosztikai nehézséget jelent, hogy a nyilvánvaló vérzékenység mellett a rutin véralvadási tesztek, a vérlemezke szám és funkció fiziológiás értékeket mutatnak; a FXIII aktivitás vizsgálata pedig nem ritkán elmarad, akár még hematológiai részlegeken is. Szerzett hemofília A-ban a diagnózist késlelteti – a saját és a nemzetközi adatok szerint is – a megnyúlt és normál plazmával nem korrigálható aktivált parciális tromboplastin idő (APTI) jelentőségének figyelmen kívül hagyása vagy a protrombin idő (PI) kizárólagos vizsgálata, esetleg a rutin véralvadási tesztek vizsgálatának teljes elmaradása vérzéses tünetek miatt kezelt betegeknél. A szerzett hemofília A területén a diagnosztikus késedelem mértékét több munkacsoport is meghatározta: 3-30 napnak adódtak az abnormális vérzékenység megjelenése és a diagnózis között eltelt medián időtartamok az egyes vizsgálatokban. A mortalitás nem nőtt a diagnosztikai késedelem

mértékével, ennek valószínű oka, hogy a központokon kívül kezelt betegek mortalitási adatai nem szerepeltek egyik regiszterben sem. Valamennyi szerző hangsúlyozta, hogy egyértelmű okkal nem magyarázható vérzékenység esetén a betegeket mihamarabb referálni szükséges a regionális hemosztázis központ irányába.

A nem hematológiai osztályokon jelentős vérzés esetén rutinszerűen alkalmazott friss fagyasztott plazma a veleszületett FXIII hiányos állapotban rendszerint effektívnek bizonyul. Napjainkban azonban a FXIII hiányos betegek kezelése ezt már túlhaladta: plazmaeredetű és rekombináns faktorkoncentrátumok állnak rendelkezésre a hiányzó FXIII pótlására, amelyeket a plazma FXIII aktivitás laboratóriumi követése mellett javasolt alkalmazni és súlyos FXIII hiány esetén havi rendszerességgű faktorprofilaxis ajánlott az intrakraniális vérzések kivédésére. Szerzett hemofília A-ban a vérzéscsillapítás hagyományos eszközei (plazma és vérlemezke transzfúzió, a fibrinolízist gátló szerek) hatástalanok, a vérzésforrás keresése és szanálása céljából végzett feltáró műtétek pedig életveszélyesek a betegek számára. A gátlótest jelenlétében az ún. bypassing készítmények vagy a rekombináns sertés VIII-as faktor (rpFVIII) koncentrátum alkalmazásától várható effektív vérzéscsillapító hatás, az invazív beavatkozások minimalizálása mellett. Tehát a ritka vérzékenységek területén nemcsak a diagnosztikát, hanem a betegek kezelését és élethosszig tartó gondozását is célszerűbb centrumokban végezni, mivel a faktorkészítmények rendkívül drágák, leginkább centrumokban hozzáférhetőek, alkalmazásuk nagy klinikai gyakorlatot igényel, egyes faktorkoncentrátumok (rpFVIII, FXIII) dozírozása a plazma faktoraktivitás laboratóriumi követésével történik és a speciális klinikai kérdések eldöntéséhez és kivitelezéséhez (faktorprofilaxis, inhibitor eradikáció) elengedhetetlen a vérzékeny betegekkel foglalkozó szakértők kollektív tapasztalata.

A klinikai tapasztalat jelentőségét emeli az a tény is, hogy a ritka vérzékenységek alacsony prevalenciája miatt a nagy esetszámú klinikai vizsgálatok korlátozottan állnak rendelkezésre a terápiás döntéshozatal támogatásához. A szerzett hemofília A területén a szakmai ajánlások többnyire a szakértői tapasztalaton, metaanalíziseken, centrumok eredményeit rendszerező közléseken és esetriportokon alapulnak és bizonyos klinikai kérdésekben kifejezetten kevés közlés áll rendelkezésre. Ilyen klinikai probléma a faktorprofilaxis kérdése, hiszen perzisztáló inhibitor mellett a betegek 25-65%-ánál ismételt vérzés várható, 10% körüli fatális kimenetellel. Tehát szerzett hemofiliában a faktorprofilaxis igénye

logikusnak tűnik, ugyanakkor a főleg idősebb, komorbiditásokkal bíró betegek fokozott trombózisrizikója miatt a rutinszerű bevezetés helyett inkább a szelektált esetekben gondolható szükségesnek és biztonságosnak a preventív célú rendszeres faktorpótlás a gátlótest jelenlétében. A faktorprofilaxis indikációs körének és a dozírozás módjának körültekintő vizsgálata azért is nagyon fontos, mert szerzett hemofiliában a reziduális FVIII aktivitás vagy az inhibitor titer nem korrelál a vérzékenység mértékével és a bypassing készítmények hemosztázisra kifejtett hatását laboratóriumi oldalról monitorizáló, validált módszer egyelőre nem áll rendelkezésre. Jelenleg a szerzett hemofília A ellátására vonatkozó szakmai ajánlásokban nem szerepel állásfoglalás a faktorprofilaxisról. Ezidáig az olasz munkacsoport közléseit olvashattuk, akik rövid ideig tartó, alacsony dózisú aktivált protrombin komplex koncentrátum (APCC) profilaktikus alkalmazásával kapcsolatos pozitív tapasztalatokról számoltak be: a profilaxisban részesített betegek vérzésszáma szignifikánsan csökkent a profilaxisban nem részesített csoport vérzésszámahoz viszonyítva. Az egyéni vérzékenységi tendencia figyelembevétele nélkül vagy nem pontosan definiált szempontok alapján történt az APCC-profilaxis bevezetése, amely mindössze néhány hétig tartott.

A veleszületett FXIII hiányos állapot ellátására vonatkozóan kétségkívül nagyobb számú, rendszerezett klinikai adat áll rendelkezésre. Ismert például a plazma FXIII (pFXIII) aktivitás és a vérzékenység várható mértéke közötti összefüggés, illetve a plazmaeredetű és a rekombináns FXIII koncentrátumok egységnyi mennyiségétől várható faktorszint emelkedés. Így az egyes klinikai szituációkban a FXIII pótlása laboratóriumi követés mellett hatékonynak és biztonságosnak mondható. A veleszületett FXIII hiányos állapot alacsony prevalenciája és a havi FXIII-profilaxis széleskörű bevezetése az ismert betegek körében igen megnehezíti egy új faktorkészítmény „tesztelését” akut vérzés ellátása során, klinikai vizsgálat keretei között. A FXIII-A alegység súlyos mértékű veleszületett hiányában egy új faktorkészítmény, a rekombináns XIII-as faktor (rFXIII) koncentrátum vált elérhetővé, amely jelenleg vérzésmegelőző céllal havi profilaxisra rendelkezik törzskönyvi engedéllyel 35 E/tskg intravénás dózisban. A farmakokinetikai eredmények alapján azonban a rFXIII készítmény vérzésellátásra is alkalmas lehet a preventív dózisban, erre vonatkozó klinikai vizsgálat egyelőre még nem áll rendelkezésre.

Jelen értekezés egyik célja azon okok feltárása volt, amelyek hazánkban a szerzett hemofiliában tapasztalható és súlyos következményekkel járó diagnosztikus késedelemhez vezetnek. A vizsgálat másik tárgyát az APCC-profilaxis képezte a klinikailag súlyosan vérzékeny betegek körében, a gátlótest jelenlétének idejére. Az értekezés harmadik témája a rekombináns XIII-as faktor koncentrátum alkalmazhatósága az akut vérzés ellátása során veleszületett, súlyos FXIII-A alegység deficienciában. E három klinikai területen rendszerező, saját beteganyaggal szerzett tapasztalatokat összefoglaló első nemzetközi közlések központunkból származnak és az értekezés alapjául is ezek szolgálnak.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Szerzett hemofília A

2.1.1. Definíció és patomechanizmus

A szerzett hemofília A autoimmun kórkép, amelyben a VIII-as véralvadási faktor (FVIII) ellen autoantitest (gátlótest, inhibitor) termelődik, nem ritkán klinikailag súlyos vérzékenységet okozva [1,2]. A VIII-as véralvadási faktorra szembeni immuntolerancia megszűnése mögött genetikai és környezeti faktorok kombinációja állhat [3]. A klinikai gyakorlatban az inhibitor termelődést provokáló tényező az esetek felében nem igazolható (idiopátiás), máskor azonban malignus betegség, autoimmun kórkép, graviditás, gyógyszerhatás (pl. interferon alfa, penicillin) vagy infekció szerepe valószínűsíthető a gátlótesttermelés okaként [4-13].

2.1.2. Epidemiológia

A szerzett hemofília A ritka betegség, a becsült incidencia 1,2-1,48 eset/millió lakos/év [6,7]. Elsősorban az idősebb felnőtteket érinti, a diagnóziskor jellemző medián életkor 64-78 év a különböző vizsgálati populációkban. A veleszületett hemofiliával ellentétben a nemek közötti arány közel kiegyenlített szerzett hemofiliában. A peripartum és az autoimmun betegséghez társuló előfordulás miatt fiatal felnőttkorban is van egy kisebb csúcs a prevalenciában egyértelmű női dominanciával [4-13]. A szülés körüli időszakban kialakuló gátlótest hemofília incidenciája 1/350000/év [6]. A gátlótest az első terhességben jelentkezik leggyakrabban, azonban relapszus a későbbi graviditások során is kialakulhat [14,15]. A 16 évnél fiatalabb gyermekek körében a szerzett hemofília extrém ritka, a becsült incidencia 0,045/millió gyermek/év [6].

2.1.3. Diagnózis

2.1.3.1. Klinikum

A szerzett hemofília A klinikumára jellemző a felnőttkorban váratlanul jelentkező vérzékenység olyan személyeknél, akiknél a családi és a saját korábbi anamnézis negatív koagulopátiák irányában. A spontán kialakuló szubkután- és izomhematómák, retroperitoneális vagy intrakraniális vérzések és a nem szűnő nyálkahártyavérzések a típusos tünetek szerzett hemofiliában. A veleszületett hemofiliában

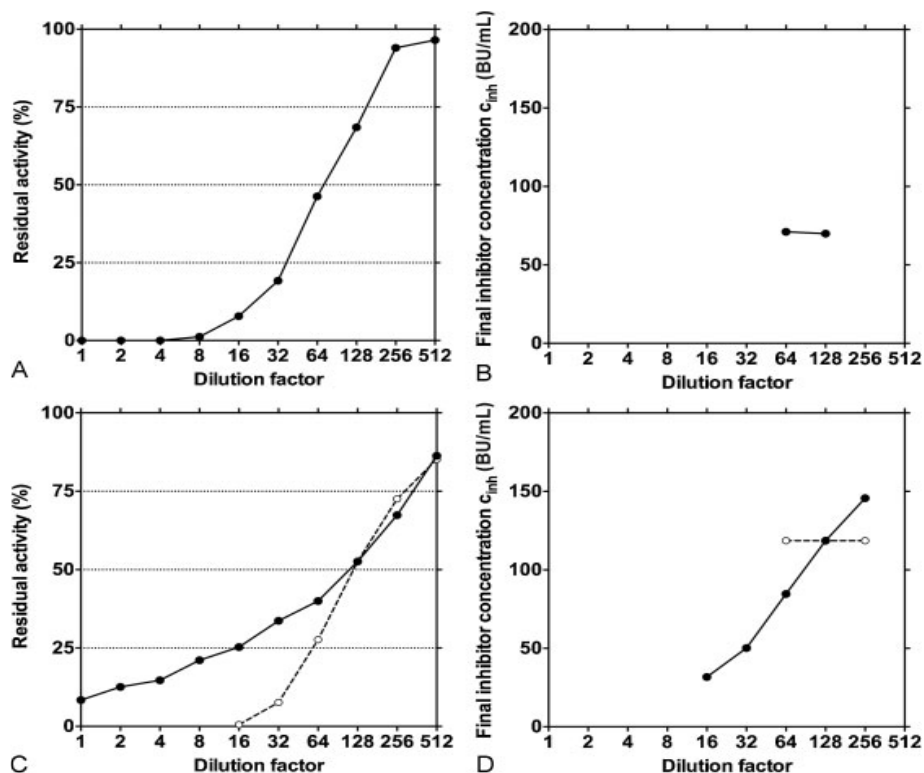
jellegzetes ízületi vérzések ritkán fordulnak elő. Az elhúzódó posztoperatív vagy aránytalanul intenzív poszttraumás vérzések is gyakoriak [4-13].

A szerzett gátlótest okozta vérzékenység klinikai súlyossága egyénenként igen változó. Az Egyesült Királyságban végzett populációalapú tanulmányban szereplő 172 beteg 9%-a elhunyt a vérzés következtében a diagnózistól számított medián 19 nap alatt (1-146 nap), míg 34% faktorpótlást sem igényelt, mivel csak enyhe tünetek jelentkeztek, illetve 2 betegnél nem alakult ki vérzés [6]. Az összeurópai regiszterben szereplő 501 beteg 4%-a volt tünetmentes a diagnóziskor, 3,3%-uk vérzés miatt hunyt el medián 23 napon belül, és a vérző betegek 30%-a nem igényelt speciális kezelést [16]. A kisebb esetszámú vizsgálatokban az első vérzéses esemény súlyos volt a betegek 28-51%-ánál, míg a betegek 12-17%-ánál nem jelentkezett vérzés, ugyanakkor a kórlefolyás során a betegek 3-15%-a szenvedett el fatális vérzést a diagnózistól számított medián 6 hónapon belül [7,9,10]. A vérzékenység súlyossága egyik tanulmányban sem mutatott összefüggést a reziduális FVIII aktivitással vagy az inhibitor titerrel, és amíg a gátlótest kimutatható volt, a súlyos vagy fatális vérzés kockázata is folyamatosan fennállt [6,16].

2.1.3.2. A hemosztázis laboratóriumi eltérései

A laboratóriumi kivizsgálás során az izoláltan megnyúlt és normál plazmával nem korrigálható aktivált parciális tromboplastin idő (APTI), a normál protrombin idő (PI) és trombin idő (TI), az alacsony FVIII aktivitás (<50%) és az inhibitor jelenléte ($\geq 0,6$ BE) igazolják a szerzett hemofília A diagnózisát [2]. A FVIII elleni neutralizáló inhibitor kimutatását és kvantifikálását a Bethesda módszerrel vagy a Bethesda módszer Nijmegen szerinti módosításával végzik, mértékegysége a Bethesda egység (BE) [17]. Az 5 BE alatti inhibitor titer kis titerű, az 5 BE feletti gátlótest szint nagy titerű gátlótestet jelent. A Bethesda módszer a FVIII aktivitást gátló hatást detektálja és kvantifikálja, a nem-neutralizáló antitest kimutatására nem alkalmas. A gátlótest hemofília jellemzésére a módszer megbízhatóságát csökkentik a standardizációs problémák és az inhibitoros autoantitest komplex kinetikája okozta mérési bizonytalanság. Az 1. ábra szemlélteti az inhibitoros allo- és autoantitesteket tartalmazó plazmaminták hígítása során mérhető reziduális FVIII aktivitások és a gátlótest titer eltérő alakulását Tiede és szerzőtársai munkája alapján [17].

1. ábra Az inhibitoros alloantitestet és autoantitestet tartalmazó plazmák reziduális faktoraktivitásának és az így mért inhibitor titernek az alakulása a Bethesda módszerrel történő gátlótest titer meghatározása során



A: 1. típusú gátlótest (alloantitest, inhibitorral komplikált veleszületett hemofília A) esetén a 25-75%-os reziduális faktor aktivitási tartományban a dilúció függvényében felvett reziduális aktivitás görbe lineáris. B: 1. típusú gátlótestnél az adott plazma különböző hígításainál kiszámolt inhibitor titer közel azonos. C: 2. típusú gátlótest (autoantitest, szerzett hemofília A) esetén a folyamatos vonallal jelölt 25-75%-os reziduális faktor aktivitási tartományban a dilúció függvényében felvett reziduális aktivitás görbe nem lineáris. A szaggatott vonal egy azonos inhibitor titerű, 1. típusú gátlótestre jellemző görbét illusztrál. D: 2. típusú gátlótestnél (folyamatos vonal) az adott plazma különböző hígításainál kiszámolt inhibitor titer eltérő. A szaggatott vonallal jelzett azonos titerű 1. típusú gátlótestet tartalmazó plazmában mért titer a különböző hígításoknál is azonos. Residual activity, reziduális FVIII aktivitás; dilution factor, az inhibitoros plazma hígításának a mértéke; final inhibitor concentration, a különböző plazma hígításoknál az inhibitor titer; BU/mL, Bethesda Unit per milliliter, Bethesda egység per milliliter [17].

A szerzett gátlótest komplex kinetikája miatt sem a reziduális FVIII aktivitás, sem az inhibitor titer nem alkalmas a vérzékenység klinikai súlyosságának előjelzésére vagy az ún. bypassing szerek hatékonyságának követésére a vérzés ellátása során [17]. Ugyanakkor egyes tanulmányok arra utalnak, hogy a kiindulási hemosztázis paraméterek előrevetíthetik az eradikációs kezelés sikerességét (az 1%-t elérő FVIII aktivitás és 20 BE alatti inhibitor titer esetén nagyobb a remissziós arány és hamarabb következik be; IgA típusú autoantitest ese tén magasabb a relapszusarány) [12,18]. A FVIII ellenes IgG autoantitest ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) módszerrel történő meghatározása a Bethesda módszer reális alternatívája lehet [19].

A szerzett hemofília A kivizsgálása során differenciáldiagnosztikai problémaként a heparinhatás, faktorhiányos állapot vagy a lupus antikoaguláns jelenléte merül fel [17]. Ezek kizárásában a gyógyszereszedésre vonatkozó anamnézisleltétel, a faktormeghatározás, a keverékes vizsgálatok és a Russel vipera mérge teszt segít. Mivel a vizsgált csoportokban 5-10% közöttinek bizonyult a vérzéses tünetet a betegség kezdetén nem mutató szerzett hemofiliások aránya, az egyéb okkal nem magyarázható, izoláltan megnyúlt és nem korrigálható APTI kivizsgálása mindenképpen indokolt, lehetőség szerint hemosztázis centrumban [1,2].

2.1.3.3. Késedelem a diagnosztikában

A szerzett hemofília A speciális ellátást igénylő súlyos vérzékenység potenciálisan életveszélyes szövődményekkel. Az adekvát faktorpótlás és az inhibitor eradikáció mihamarabbi bevezetése érdekében a gyors és korrekt diagnózis alapvető klinikai igény. A helyzetet nehezíti, hogy a vérző betegek általában nem hematológiai osztályra, hanem például nőgyógyászati, urológiai, traumatológiai részlegre kerülnek felvételre és hemosztazeológiai konzílium rendszerint csak később történik. A gátlótest hemofília diagnosztikájában tapasztalható késlekedés gyakorlati jelentőségét mutatja, hogy több munkacsoport is számszerűsítette a diagnosztikus késedelem hosszát: az összeurópai regiszter adatai alapján általánosságban medián 3 nap (interkvartilis, IQR 0-12), a terhességhez társuló gátlótest hemofiliások körében medián 6 nap (IQR 0-21) telt el a vérzékenység megjelenése és a helyes diagnózis között; egy spanyol centrumban medián 19 napnak (IQR 2-180), a kínai nemzeti regiszter szerint medián 30 napnak (IQR 15-76) adódott a késedelem [8,13,15,20].

2.1.4. Kezelés

A szerzett hemofiliás betegek kezelése során feladatunk az akut vérzés csillapítása és a gátlótest eliminációja. Az inhibitor termelését kiváltó kórkép igazolása és lehetőség szerinti megszüntetése a terápia harmadik pillére [1,2]. Nagy esetszámú, jól tervezett vizsgálatok a betegség ritka volta miatt tekintettel sem a vérzéscsillapítás, sem a gátlótest eradikáció terén nem állnak rendelkezésre. Helyettük retrospektív vagy prospektív adatgyűjtésen és metaanalíziseken alapuló vizsgálatok eredményeire [4-

13] és szakértői bizottságok konszenzus véleményén alapuló javaslatokra [1,2,21-24] támaszkodhatunk a terápiás döntéshozatal során. A legjelentősebb tanulmányokat a 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat A szerzett hemofília A klinikumát vizsgáló legnagyobb esetszámú tanulmányok

Vizsgálatvezető	Vizsgálat helye	Vizsgálat jellege	Vizsgálat ideje	Vizsgálati populáció (fő)
Green és Lechner ⁴	nemzetközi	retrospektív adatgyűjtés	1981 előtt	215
Delgado ⁵	21 vizsgálat eredményének összegzése	metaanalízis	1984-2002	249
Collins ⁶	Egyesült Királyság	populációalapú prospektív adatgyűjtés	2001-2003	172
Tay ⁷	Dél-Ausztrália	retrospektív analízis	1997-2008	25
Knoeb ⁸	13 európai ország, 117 centrum	prospektív adatgyűjtés	2003-2008	501
Borg ⁹	Franciaország	prospektív adatgyűjtés	2001-2005	82
Huang ¹⁰	Tajvan	retrospektív adatgyűjtés	1987-2010	65
Kessler ¹¹	USA	prospektív adatgyűjtés	2004-2011	166
Tiede ¹²	Németország, Ausztria	prospektív adatgyűjtés	2010-2013	102
Sun ¹³	Kína	prospektív adatgyűjtés	2012-2017	187

USA, United States of America

Mivel a szakmai ajánlások ismeretén túl a klinikai tapasztalat is nagyon fontos, valamint a laboratóriumi háttér és a faktorellátás folyamatossága is alapvető, ezért a szakértői konszenzus vélemények egybehangzóan javasolják a szerzett hemofiliás betegek hemosztázis rendellenességekre specializálódott centrumokban vagy velük igen szoros együttműködésben történő ellátását [1,2,21-24].

2.1.4.1. Az akut vérzés ellátása

Szerzett hemofília A-ban a vérzés ellátására az ún. bypassing készítmények (aktivált protrombin komplex koncentrátum és rekombináns aktivált VII-es faktor koncentrátum), illetve közvetlen faktorpótlásra egy rekombináns technológiával előállított sertés VIII-as faktor koncentrátum áll rendelkezésre [1,2]. A humán VIII-as faktor (hFVIII) készítmény és a dezmozesszin hatékonysága igazoltan alacsony szerzett hemofiliában, és csak alacsony gátlótesttiter esetén jönnek szóba. Alkalmazásukra elsősorban olyan országokban kerül sor, ahol a korszerű készítmények nem elérhetőek [1,2].

A bypassing szerek nem pótolják, hanem megkerülik az inaktivált endogén FVIII-t, ezáltal beindítva a véralvadási kaszkádot [25]. Az aktivált protrombin komplex koncentrátum (APCC,

FEIBA®, Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, Takeda) humán plazmából készül és K-vitamin függő alvadási faktorokat tartalmaz, részben aktivált formában (FII, FVII, FIX, FX). Az ajánlott dózis 50-100 E/tskg intravénásan 8-12 óránként ismételve, a maximális napi dózis 200 E/tskg [1,2]. A rekombináns aktivált VII-es faktor (rFVIIa, NovoSeven®, NovoNordisk) az aktivált vérlemezkék felszínéhez kötődve aktiválja a véralvadás X-es faktorát. A rFVIIa ajánlott dózisa 90 µg/tskg intravénásan, 2-3 óránként alkalmazva [1,2]. Ha a vérzés uralhatóvá vált, a dózisok közötti időközöket nyújtani szükséges [21]. A bypassing készítmények nagy hátránya, hogy hatékonyságukat kizárólag a vérzés intenzitásán át tudjuk követni (keringési paraméterek, hemoglobin, képzőanyagok), monitorizálásra alkalmas rutin laboratóriumi módszer nem áll rendelkezésre [1,2]. Ez magában hordozza a túldozírozás és a fokozott trombózisrizikó veszélyét. Az APCC és a rFVIIa önállóan alkalmazva a vérzéses epizódok legalább 80-90%-ában bizonyult hatékonynak, azonban az adott bypassing szer effektivitása előre nem jósolható meg [9,10,16,26-28].

A rekombináns sertés (porcine) VIII-as faktor koncentrátumot (rpFVIII, susoctocog alfa, Obizur, Takeda) egy 2015-ben közzétett klinikai vizsgálat alapján törzskönyvezték szerzett hemofília A-ban akut vérzés ellátására [www.ema.europa.eu]. Mivel a rpFVIII aktivitását az anti-hFVIII autoantitest nagy titer esetén sem gátolja, magas keringő FVIII szint és kielégítő hemosztatikus funkció érhető el. A beteg szervezetében termelődhet anti-rpFVIII antitest, amely ronthatja a rpFVIII effektivitását [29]. A kezdő dózis 50-200 E/tskg intravénás rpFVIII koncentrátum, a kezelés előtti anti-rpFVIII jelenlétének és a vérzés súlyosságának függvényében. A rpFVIII koncentrátum további dozírozása a 2-3 óránként végzett FVIII szint meghatározás eredményétől függően történik [1,2]. A rpFVIII készítmény nagy előnye, hogy hatása a klinikum követésén túl a FVIII aktivitás mérésével is ellenőrizhető, ezáltal a dozírozás optimalizálható. A rpFVIII koncentrátum effektivitása 86%-nak bizonyult a súlyos vérzések ellátása során. Tromboembóliás esemény vagy hiperszenzitivitási reakció nem jelentkezett mellékhatásként [29].

Gátlótest hemofiliában a vérzéscsillapításra alkalmazható három készítményt közvetlenül összehasonlító vizsgálat eddig nem történt. A rendelkezésre álló eredményeket a 2. táblázat összegzi, ezek alapján a három szer hatékonysága és biztonságossága hasonlóan mondható [9,10,16,26-29].

2. táblázat Gátlótest hemofiliában a vérzés ellátásra alkalmazható készítmények hatékonyságát és trombotikus szövődményeit vizsgáló tanulmányok

Vizsgálatvezető	A vizsgált populáció (fő)	A kontrollált vérzéses események aránya (n/n)	A trombotikus szövődmények aránya
Baudo ¹⁶	501	rFVIIa 91,2% (145/159) APCC 93,3% (56/60)*	rFVIIa 2,9 % APCC 4,8%
Borg ⁹	82	rFVIIa 81% (22/27) APCC 100% (6/6)	nem fordult elő
Huang ¹⁰	65	rFVIIa 90% (124/138) APCC 85% (63/74)	nem fordult elő
Zanon ²⁶	56	APCC 96% (97/101)	nem fordult elő
Borg ²⁷	34	APCC 88% (44/50)	APCC 8 %
Ma ²⁸	68	rFVIIa 97% (133/139)	rFVIIa 1,4 %
Kruse-Jarres ²⁹	29	rpFVIII 86% (24/28)	nem fordult elő

rFVIIa, rekombináns aktivált VII-es faktor koncentrátum; APCC, aktivált protrombin komplex koncentrátum; rpFVIII, sertés (porcine) rekombináns VIII-as faktor koncentrátum. *Szerzett hemofiliában kizárólag az EACH2 vizsgálatból származik adat a rFVIIa és az APCC vérzéscsillapító hatékonyságának direkt összevetéséről: 57-57 egyező paraméterű beteg adatait statisztikailag összevetve a két szer hatékonysága 93-93% volt.

Ha gátlótest hemofiliában súlyos vérzés és/vagy a hemoglobin szignifikáns csökkenése észlelhető, az aktív hemosztatikus kezelés azonnali bevezetése szükséges. A mindennapi gyakorlatban egy vérzéses esemény ellátására elsőként alkalmazandó faktorkészítményt az elérhetőség, a laboratóriumi háttér, kezelés előtt az anti-rpFVIII kimutathatósága és titere, a várható költségek és a korábban sikeresen alkalmazott koncentrátum ismeretében választjuk ki [1,2]. A vérzés helyétől függően 6-24 óra elteltével állapítható meg, hogy az adott szer hatékonyan bizonyul-e. Hatástalanság esetén a kezelést egy alternatív készítménnyel folytatjuk [2,24]. Ha életet vagy végtagot fenyegető vérzés ellátására az egyes koncentrátumok önállóan hatástalannak mutatkoznak, a rFVIIa és az APCC kombinált (szekvenciális vagy szimultán) alkalmazása is lehetséges [30]. A bypassing szerek kombinációja igen nagy hatékonyságot mutat még az életveszélyes vérzések ellátása során is, jelentős tromboziszrizikó mellett: egy 9 fős vizsgálati csoportban 5 betegnél jelent meg tromboembóliás szövődmény, 3 esetben fatális kimenetellel [30-33].

A bypassing szerekre és a rpFVIII koncentrátumra refrakter, súlyos vérzés esetén alkalmazható az ún. módosított Bonn-Malmö protokoll, amely az immunadszorpcióval párhuzamos FVIII-pótlás és egyidejűleg indított immunszuppresszió révén gyors és többnyire tartós inhibitor eliminációt biztosít [34]. Napjaink egyik új ígéretes szere az emicizumab (Hemlibra, Pfizer). Az emicizumab egy monoklonális antitest, amely a FVIII „imitátoraként” az aktivált IX-es faktor mellé épül be a tenáz komplexbe és a X-es faktor enzimátikus aktiválását potenciózza. Jelenleg az emicizumab veleszületett

hemofília A-ban és inhibitorral komplikált veleszületett hemofiliában törzskönyvezett profilaxis céljából [www.ema.europa.eu]. Szerzett hemofiliában olvasható néhány esetiport, ahol a szerzők beszámolnak bypassing szerekre és/vagy a rpFVIII koncentrátumra refrakter vérzésekről, amelyek végül az emicizumab beadása után szanálódtak [35-36]. Az emicizumab alkalmazhatósága akut vérzés ellátására azonban kérdéses, mivel hatását lassan fejti ki a szubkután beadást követően, a bypassing szerekkel való kombináció a fokozott trombózisrizikó miatt kockázatos, az exogén és endogén eredetű VIII-as faktorról pedig kompetícióra léphet a kötőhelyért, amely megváltoztathatja a szer farmakokinetikáját és farmakodinámiáját is [37].

Ha egy gátlótest hemofiliás beteg vérzéses epizódja nem súlyos, a faktorszuppresszióval várhatunk, de szoros obszerváció és a gátlótest eradikáció elindítása szükséges. Az invazív beavatkozások lehetőség szerint kerülendők, amíg a gátlótest jelen van [1,2]. Az elkerülhetetlen invazív beavatkozásokhoz és a magas vérzési rizikóval járó állapotokban (közelmúltban műtét, szülés, peptikus fekély) profilaktikus faktorpótlást javasolnak, de a készítmény típusára és dozírozási rendjére vonatkozó ajánlás nem olvasható a szakértői bizottság közleményében [1].

2.1.4.2. Gátlótest eradikáció

Az endogén FVIII ellen termelődő inhibitoros autoantitest eliminációjának alapja az immunszuppresszió. Bár az inhibitor hónapok alatt akár spontán is eltűnhet, a gátlótest jelenléte okozta vérzésveszély miatt az eradikáció minél korábbi bevezetése indokolt [1,2]. Immunszuppresszióra első választásként szteroid monoterápiát vagy szteroid-ciklofoszfamid kombinációt javasoltak a korábbi ajánlások, elsősorban a beteg komorbiditásainak figyelembevételével [2,21-23]. A 2020-ban publikált irányelv az eradikációs protokoll megválasztását a reziduális FVIII aktivitás és a kiindulási inhibitor titer alapján preferálja. Szteroid monoterápia (prednizolon 1 mg/kg/nap szájon át) javasolt első választásként, ha a kiindulási FVIII aktivitás minimum 1% és az inhibitor titer legfeljebb 20 BE. A szteroid-ciklofoszfamid (1-2 mg/kg/nap szájon át) vagy szteroid-rituximab (375 mg/m²/hét intravénásan) kombinációk alkalmazása 1% alatti FVIII aktivitás vagy 20 BE-t meghaladó inhibitor titer esetén javasolható [1]. Az inhibitor eradikáció során egy-két hetente javasolt a hemosztázis paraméterek ellenőrzése az immunszuppresszió esetleges mellékhatásainak (infekció, neutropénia, trombocitopénia,

cukorbetegség, hipertónia stb.) szoros kontrollja mellett. Ha az elsőként választott eradikációs kezelés 3-5 heti alkalmazása után sem csökken az inhibitor titer, másik eliminációs protokollra szükséges váltani [1,2]. Az első gátlótest eliminációs próbálkozásra remisszió várhatóan 60-80%-os arányban medián 5-8 hét alatt következik be [2]. A szteroid monoterápiával összevetve a szteroid-ciklofoszfamid kombinációt, a remisszió rövidebb idő alatt és nagyobb arányban jelentkezik a kombináció esetén, azonban ennek a teljes túlélésre gyakorolt pozitív hatása eddig nem bizonyított [6,9,18]. A rituximab alapú kombinációkkal hosszabb idő alatt érhető el remisszió, de alacsonyabb a relapszusarány a citosztatikum alapú protokollokkal összehasonlításban [18].

Ha a gátlótest eradikációra tett első kísérlet sikertelen, protokollváltás szükséges. A második választandó kezelésre vonatkozó adatok azonban korlátozottak [1]. A még nem alkalmazott elsővonalas kezeléseken túl választható ciklosporin, azatioprin, mikofenolát mofetil, citosztatikus kombinációk vagy immunmoduláció [18,38]. Hemofília A-ban az exogén FVIII ellen termelődő gátlótest (alloantitest) eradikációjára javasolt immuntolerancia indukció (ITI) immunszuppresszióval kiegészítve a szerzett hemofília ellátásában is alkalmazható. A tartósan, nagy dózisban adagolt FVIII koncentrátum stimulálón hathat az autoantitestet termelő limfocita klónokra, így azok érzékenyebben reagálnak a szimultán immunszuppresszióra [2]. Hazai hemofília központok által közölt, magas remissziós arányt elérő eradikációs kombinációk a Budapest-protokoll (metilprednizolon, ciklofoszfamid, FVIII koncentrátum) [39], a módosított VAD protokoll (vinkrisztin, oradexon, FVIII koncentrátum) [40] és a szerzők által CydRi-nek elnevezett rituximab alapú protokoll (ciklofoszfamid, oradexon, rituximab) [41]. Pozitív hazai tapasztalatok vannak a ciklosporin alkalmazásával is [38]. A komplett remisszió után bekövetkező relapszus aránya 10-30% között mozog az immunszuppresszív kezelés leállítását követően [6,13,18]. A relapszusmentes időszak rendszerint hónapokig vagy akár évekig tart, így a hosszútávú betegkövetés és a betegedukáció alapvető fontosságú a komplett remisszió elérése után is. A relapszusterápiára vonatkozóan szintén kevés az adat [2]. Eredményesnek ígérkező lehetőség a relapszuskezelésre a korábbi remissziót kiváltó protokoll ismételt alkalmazása [12,39].

Az immunszuppresszió ismert mellékhatásaira tekintettel a mindennapi gyakorlatban az eradikációs protokoll kiválasztása során figyelembe vesszük a beteg belgyógyászati paramétereit és a klinikai állapotát is, hiszen például a szoptatás ideje alatt a citotoxikus szerek kontraindikáltak vagy az

idősebb betegeknél, illetve a posztoperatív időszakban a kombinált immunszuppresszió bevezetése csak alapos mérlegelés után történhet. A komorbiditásokkal bíró, gyengébb általános állapotú betegpopulációban előfordulhat, hogy a gátlótest eradikáció bármilyen formájának bevezethetősége erősen kérdéses a fennálló malignus alapbetegség vagy a társuló szeptikus állapot miatt [1,2,21-23].

2.1.5. Prognózis

A gátlótest hemofília összoki mortalitására vonatkozó számadatok igen nagy variabilitást mutatnak a különböző vizsgálati csoportokban. Green és mtsai 22%-os halálozást közöltek 10 éves megfigyelési időre, Knoebl 27,9%-os mortalitási arányt talált a 4 éves követésnél, Borg 1 év alatt bekövetkező 33%-os halálozásról ír [4,8,9]. A leggyakoribb halálokok a vérzés (2,9-9,1%), az immunszuppresszió okozta infekció vagy szepszis (4-16%) és a malignus alapbetegség (10-13%) [4-13,42]. Az idősebb életkor, a sikertelen gátlótest eradikáció és a malignus alapbetegség rossz prognosztikai faktorok szerzett hemofiliában [4-13]. A graviditáshoz társuló szerzett hemofília prognózisa a legjobb 0-4%-os mortalitási rátával és 80-100%-os remissziós aránnyal, amely részben spontán, részben az eradikációs kezelés hatására következik be [4,14,15].

2.1.6. Az APCC-profilaxis lehetséges szerepe szerzett hemofília A-ban

A vérzés az egyik fő halálok gátlótest hemofiliában [42]. A bypassing készítmények birtokában a vérzés okozta közvetlen mortalitás 3-9%, korábbi közlésekben azonban 22% is volt [4-13]. A hemorrágia közvetett halálokként sem elhanyagolható a kapcsolódó morbiditások révén [42]. Az első sikeresen ellátott vérzés után perzisztáló inhibitor esetén újabb vérzés a betegek 25,3%-ában jelentkezett medián 14 napon (IQR 3-45) belül az európai regiszter (European Acquired Haemophilia Registry, EACH2) szerint, 66%-ában átlagosan 5 nap (IQR 3-12) alatt a kínai nemzeti regiszter (China Acquired Haemophilia Registry, CARE) adatai szerint, míg egy prospektív francia vizsgálatban az egyéves utánkövetés során 70 betegből 26 esetben jelentkezett ismételt vérzés, amely közül három fatálisnak bizonyult [9,13,16]. Ezért az inhibitor eradikáció mihamarabbi elindítása és a szoros betegkövetés igazolt jelentősége mellett logikusnak tűnhet a faktorprofilaxis gondolata is.

Veleszületett hemofiliában két prospektív randomizált klinikai vizsgálat igazolta a hosszútávú APCC-profilaxis előnyös hatását a vérzésszámra olyan esetekben, ahol alloantitest alakult ki és a sikertelen immuntolerancia indukció után az életminőséget az ismétlődő vérzések rontották [43,44]. Ezen betegek számára nemzetközi ajánlás is rendelkezésre áll az APCC hosszútávú, preventív alkalmazásáról [45]. Az irányelv szerint klinikailag súlyos vérzékenység és perzisztáló inhibitor esetén szükséges az APCC profilaktikus bevezetése, mint szekunder profilaxis, ha az ITI sikertelen volt vagy a beteg nem egyezik bele, esetleg nem részesülhet immuntolerancia indukcióban. Súlyosnak tekintik a vérzékenységet, ha egy alkalommal életveszélyes vérzés jelentkezett vagy az életminőséget rontó, ismétlődő hemorrágiás epizódok követik egymást. Az APCC-profilaxis primer profilaxisként nem indítható. Az ajánlás a profilaktikus APCC dozírozását is pontosan definiálja: kezdésként 50 E/tskg APCC injekciót javasolnak hetente három alkalommal intravénásan beadva, ami szuboptimális válasz esetén 85 E/tskg dózissra emelhető vagy az infúzió gyakorisága is növelhető. A klinikai válasz értékelését és az inhibitorszint ellenőrzését háromhavonta (12 hét) javasolják elvégezni. Az APCC-profilaxis felfüggesztése akkor indokolt, ha hatástalannak bizonyul, azaz a preventív dózis vagy a beadási gyakoriság emelése ellenére sem csökken a vérzésszám [45]. Bár az APCC féléletideje a trombingeneráció vizsgálatával 4-7 órának bizonyult, azonban a vérzésmegelőzési céllal 48-72 órás intervallumokban adott APCC klinikailag hatékony volt, így ez az ajánlott dózisintervallum [45,46]. Az alloantitessel komplikált veleszületett hemofília elsősorban a gyermekeket és a fiatal felnőtteket érinti, de ebben a fiatal betegcsoportban is hangsúlyozzák a magas testtömegindex (≥ 30 kg/m²) és egyéb trombogén tényezők figyelembevételének fontosságát a profilaktikus dozírozási séma megtervezésekor [45].

Szerzett hemofília A-ban nagy esetszámú vizsgálat a megelőző célú faktorpótlásról jelenleg nem áll rendelkezésre és a kórkép ritkasága miatt az APCC-profilaxis indikációira, optimális preventív dózisára, a lehetséges klinikai előnyökre vagy szövődményekre irányuló nagy esetszámú, randomizált vizsgálat kivitelezhetősége erősen kérdéses. Grünewald és mtsai 2001-ben egy tíz esetet összefoglaló tanulmányban írtak egy 60 éves férfiról, akinél kiterjedt izomhematómák voltak a szerzett hemofília első tünetei, és aki az aktív vérzés megszűnte után még 45 napig redukált dózisban (melyet a szerző nem részletez) kapott profilaktikus APCC koncentrátumot [47]. Kang és mtsai 2012-ben közzétették egy 26

éves nő esetét, akinél csípőízületi bevérzéssel jelentkezett a szerzett hemofília és az akut szak után 14 napig 5 E/tskg dózisban naponta kétszer kapott megelőző céllal APCC kezelést [48]. A profilaxis hatékonynak bizonyult mindkét esetben, felfüggesztésekor az inhibitor még perzisztált, a pontos indikációkról a szerzők nem írtak [47,48]. Egy 18 beteget követő prospektív olasz vizsgálatban véletlenszerűen kiválasztott 7 beteg 2-3 hétig kis dózisú, napi APCC-profilaxisban részesült jó effektivitással [49]. A közelmúltban publikálták a FAIR regiszter (FEIBA in the Acquired Haemophilia Italian Registry) 12 olasz centrumból származó, részben retrospektív, részben prospektív eredményeit, ahol a követett 56 betegből 15 részesült rövid ideig ($20,5 \pm 17,6$ nap) APCC-profilaxisban [50]. A FAIR adatai alapján az APCC-profilaxis a kezelőorvosok klinikai megítélése szerint került bevezetésre, de a profilaxis bevezetésének és felfüggesztésének pontos indikációi nem kerültek közlésre [50]. A vérzékenység klinikai súlyossága alapján indikált és a gátlótest perzisztálásáig folytatott ún. hosszútávú APCC-profilaxissal nyert tapasztalatokról összefoglaló közlés elsőként központunkból származik.

2.2. Veleszületett XIII-as faktor deficiencia

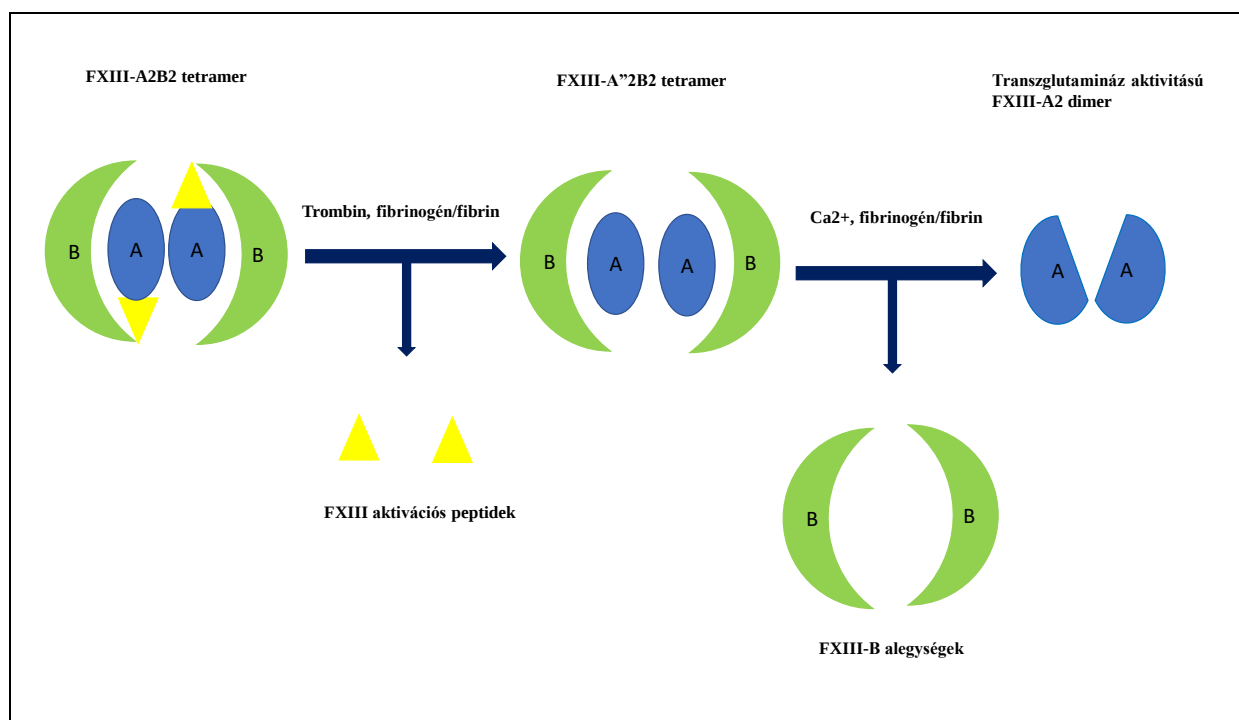
2.2.1. Definíció és patomechanizmus

A veleszületett XIII-as faktor (FXIII) deficiencia egy igen ritka, autoszómális recesszív módon öröklődő vérzékenység, ahol a sebgyógyulási zavar és a habituális vetélések gyakran jelentkeznek kísérő tünetként a FXIII multifunkcionalitása (plazma és celluláris forma) következtében [51].

A plazma XIII-as véralvadási faktor (pFXIII) protranszglutamináz, amely aktivált formában a véralvadás záró lépéseként stabilizálja a fibrinhálót, mivel kovalens keresztkötéseket létesít a fibrinszálak között, a fibrinszálak és az extracelluláris mátrix fehérjéi, illetve a fibrinszálak és a fibrinolízist gátló alfa2-antiplazmin között [52]. „Fibrinstabilizáló faktorként” Laki Kálmán és Lóránd László hivatkoztak elsőként a fehérjére 1950-ben [53]. A pFXIII az enzimatis A-alegység homodimerből (FXIII-A₂) és a B-alegység homodimerből (FXIII-B₂) álló nem-kovalens tetramer (FXIII-A₂B₂). A FXIII-A fehérjét csontvelői eredetű sejtek, míg a FXIII-B alegységet a májsejtek termelik. A plazma FXIII-A₂ a véralvadás során a trombin és a kalcium hatására felszabadul a FXIII-

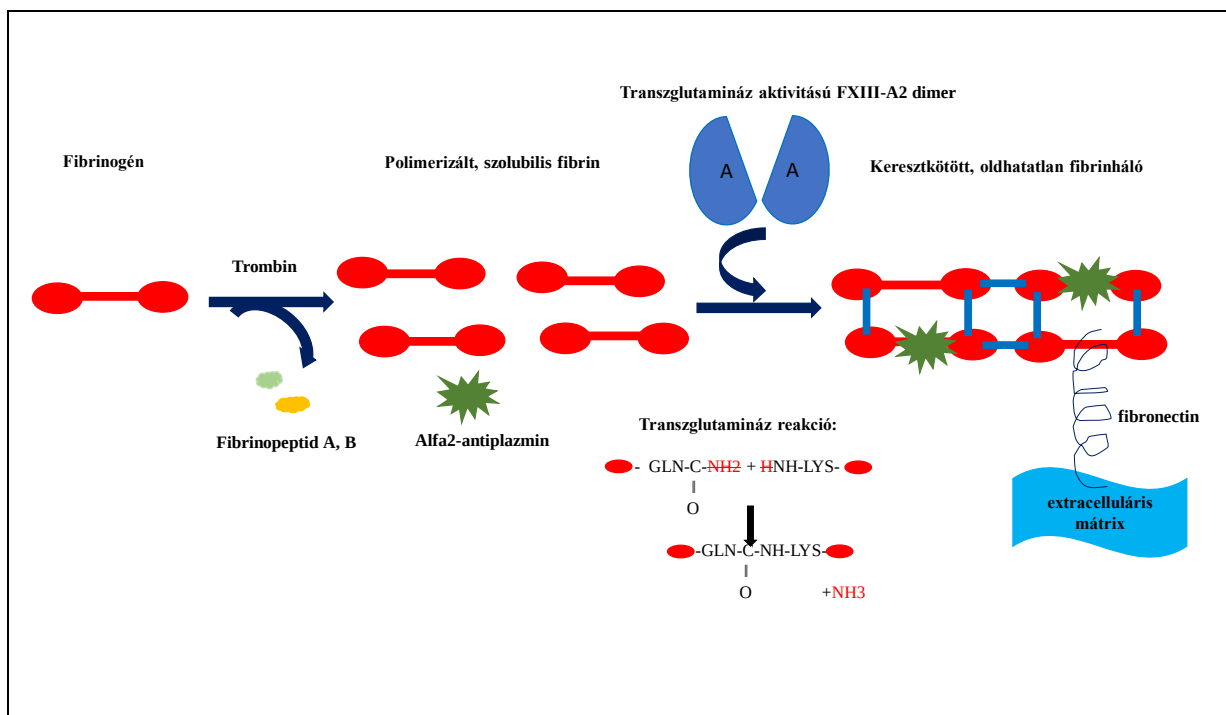
B₂ gátló hatása alól és aktív transzglutamináz enzimként kovalens keresztkötésekkel stabilizálja a fibrinhálót. A B-alegység szerepe kettős: részben védi az A-alegységet a proteolitikus hatásoktól ezzel biztosítva a 8-12 napos féléletidőt a FXIII-A₂ számára, részben gátolja a FXIII-A₂ enzimátikus működését. A plazma FXIII-A₂ teljes mértékben a FXIII-B₂ alegységgel komplexben kering [51,52], bár az újabb eredmények alapján 1% alatti szabad FXIII-A₂ jelen van a véráramban [54]. A plazma FXIII-B₂ körülbelül 50%-a szabad formában van. A plazma FXIII-A szintje valószínűleg szabályozó hatással bír a FXIII-B termelődésére [51,52]. Ez lehet a magyarázat arra, hogy teljes FXIII-A hiány esetén a FXIII-B alegység szintjében is enyhe csökkenés észlelhető [51,55]. A 2/A ábra a plazma FXIII-A₂B₂ tetramer aktiválódásának lépéseit mutatja be a véralvadás során. A 2/B ábra a véralvadási kaskád záró szakaszát, azaz a fibrinháló képződésének lépéseit vázolja.

2/A ábra A plazma FXIII-A₂B₂ heterotetramer aktiválódásának lépései a véralvadás során



Az indító lépés a FXIII aktivációs peptidek trombin általi lehasítása a FXIII-A₂B₂ heterotetramerről. Ezt követően kalcium hatására a FXIII-A₂ és FXIII-B₂ alegységek disszociálnak. A pFXIII a fibrinogén/fibrin molekulákhoz kötődik a keringésben, amelyek a pFXIII mindkét aktivációs lépését katalizálják [51].

2/B ábra A fibrinháló képződése a véralvadás során



A fibrinogénből az A és a B fibrinopeptid a trombin hatására hasad le, így jön létre a szolubilis fibrinpolimer. A FXIII-A₂ transzglutamináz a glutamin (GLN) és lizin (LYS) oldalláncokon át az α- és γ-fibrinláncokat keresztköti, így mechanikailag stabilizálja a háromdimenziós fibrinhálót. Ugyanakkor az idő előtti fibrinolízis ellen is védelmet nyújt, mivel a FXIII-A₂ kovalensen köt antifibrinolitikus fehérjéket a fibrinháléhoz (alfa2-antiplazmin). Az extracelluláris mátrix fehérjéit (pl. fibronectin, kollagén) szintén kovalensen köti a transzamináz reakcióval a fibrinháléhoz, ezáltal tovább növelve annak stabilitását [51].

A celluláris FXIII (cFXIII) a vérlemezkékben, makrofágokban és a placentában található FXIII-A₂ homodimer formában, így a sebgyógyulásban valamint a graviditás fenntartásában van fontos szerepe [56].

2.2.2. Epidemiológia

A veleszületett FXIII-A deficiencia prevalenciája 1 beteg/1-3 millió lakos, de az olyan társadalmakban, ahol sok a rokonházasság, a FXIII-A veleszületett hiányának előfordulása is gyakoribb [55,57]. Mivel a betegség feltételezhetően aluldiagnosztizált, az előfordulási gyakorisága magasabb lehet a fenti értékeknél [51]. A veleszületett súlyos FXIII-B hiányos állapot rendkívül ritka, mindössze néhány közlés olvasható az irodalomban [<http://www.f13-database.de>].

2.2.3. Diagnózis

2.2.3.1. Klinikum

Veleszületett FXIII deficienciában a típusos tünetek az elhúzódó köldökcsonkvérzés újszülötteknél, később pedig a bőr, izom, ízületi hematómák és a nyálkahártyavérzések gyakoriak, ezek spontán vagy aránytalanul kis trauma hatására alakulnak ki. Veleszületett, súlyos FXIII-A hiányos állapotban az intrakraniális vérzés kockázata igen nagy, a betegek közel harmadánál jelentkezik. Ennek kivédésére az élethosszig tartó faktorprofilaxis kötelező része a beteggondozásnak, ha a pFXIII aktivitás <1%. A sebgyógyulási zavar és a terhesség korai szakaszában bekövetkező habituális vetélések is a klinikum jellemző részei FXIII-A deficiens állapotban [51]. A FXIII-A hiányban szenvedő betegeknél a vérzékenység általában súlyosabb, mint a B-alegység deficienciában, ahol reziduális FXIII-A mindig van a keringésben. Mivel a celluláris FXIII-A működését nem befolyásolja a FXIII-B hiánya, így sebgyógyulási zavar és spontán vetélések FXIII-B deficienciában nem jelentkeznek [51,55].

2.2.3.2. A hemosztázis laboratóriumi eltérései

A FXIII hiányos állapotban a hemosztázis szűrőtesztjei (APTI, TI, PI), a fibrinogénszint, a vérlemezkeszám és funkció nem mutatnak eltérést. Gyanú esetén korábban az alvadék oldódási teszt volt az első diagnosztikus lépés mint kvalitatív vizsgálati módszer: a fibrinalvadék feloldódásának idejét mérték urea, ecetsav vagy monoklór ecetsav oldószerekkel. Az alvadék oldódási teszt ma már nem javasolt része a diagnosztikus algoritmusnak, mivel nem standardizált módszer és a szenzitivitása függ a fibrinogénszinttől, az alkalmazott oldóanyag és az alvadási reagensek (trombin, kalcium) minőségétől és koncentrációjától [51,55]. Napjainkban a Nemzetközi Trombózis és Hemosztázis Társaság (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) kivizsgálási algoritmusának első lépése a FXIII aktivitásának mérése a plazmában. Csökkent pFXIII aktivitás esetén a deficiencia osztályozásához a FXIII-A₂B₂, FXIII-A₂ és FXIII-B₂ antigénszintek meghatározása javasolt a plazmában. A FXIII aktivitás és a FXIII-A₂ antigénszint vérlemezke lizátumban történő mérése is része a klasszifikációs folyamatnak [55]. A FXIII enzimatis aktivitásának meghatározására ammóniafelszabaduláson vagy jelölt aminosav kovalens kötődésén alapuló módszerek állnak rendelkezésre. Az ammóniafelszabaduláson alapuló vizsgálat előnye, hogy rövid időt vesz igénybe és automatizálható;

hátránya, hogy 3-5% a FXIII aktivitás detektálhatóságának alsó határa, amely tovább javítható plazmavak használatával. A jelölt aminosav kötődésén alapuló módszer érzékenyebb, azonban időigényes és nehezen standardizálható [55]. A FXIII elleni autoantitest kimutatása keverékes vizsgálatokkal történik neutralizáló autoantitest gyanúja esetén, és kötődési assay-vel (pl. ELISA) nem-neutralizáló autoantitest gyanúja esetén [55,58,59]. A FXIII deficiens állapotok osztályozására jelenleg érvényben lévő klasszifikáció a 3. táblázatban látható [55].

3. táblázat A veleszületett és szerzett FXIII hiányos állapotok osztályozása a hemosztázis laboratóriumi eltérések alapján az ISTH klasszifikációja szerint

Laborértékek	Plazma FXIII aktivitás	Plazma FXIII-A ₂ B ₂ antigén	Plazma FXIII-A ₂ antigén	Plazma FXIII-B ₂ antigén	Vérlemezke FXIII aktivitás	Vérlemezke FXIII-A ₂ antigén
Deficiencia						
Veleszületett						
FXIII-A deficiencia						
I. típus	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	>30%	↓↓↓	↓↓↓
II. típus	↓↓↓	↓-N	↓-N	>30%	↓↓↓	↓-N
FXIII-B deficiencia	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓↓	N	N
Szerzett						
FXIII elleni autoantitest						
Anti-FXIII-A						
Neutralizáló	↓↓↓	↓-N	↓-N	>30%	N	N
Nem-neutralizáló	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	>30%	N	N
Anti-FXIII-B	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	N	N
Egyéb szerzett FXIII hiányos állapotok #	↓	↓	↓	↓-N	*	*

↓↓↓ 3% alatti aktivitás/koncentráció; ↓↓ 5-10% közötti aktivitás/koncentráció; ↓ 20-70% közötti aktivitás/koncentráció; N normál; * nem értelmezhető. A FXIII-A deficiencia I. típusa kvantitatív defektus, a FXIII-A fehérje csökkent termelődése okozza. A FXIII-A deficiencia II. típusa kvalitatív defektus, a FXIII-A szintje normál vagy majdnem a normál tartományban van, de funkciója sérült. # Szív-műtétekhez, sebészeti beavatkozásokhoz, aktív gyulladásos bélbetegséghez és graft versus host reakcióhoz társultan jelentkező, csökkent termelődéssel vagy fokozott elhasználódással magyarázható FXIII hiányos állapot. A pFXIII aktivitás 20-60% között változhat, klinikailag vérzékenység és sebgyógyulási zavar kíséri [55].

A FXIII hiányos állapot hátterében álló mutáció detektálása nem feltétele a diagnózisnak, azonban a genetikai tanácsadáshoz és a prenatális diagnosztikához fontos az ismerete [51,55]. A kórkép autoszómális recesszív öröklődése miatt a súlyosan vérzékeny betegek homozigóták vagy kompond heterozigóták [55].

A rendelkezésre álló adatok alapján a vérzékenység mértéke és a plazma FXIII aktivitása között erős korreláció van [60-62]. A megfigyelések szerint 30 NE/dl feletti pFXIII aktivitás esetén nem jelentkezik spontán major vérzés és a betegek jelentős része tünetmentes [60,62]. Az 5-29 NE/dl pFXIII aktivitásnál a vérzékenység súlyossága igen változó volt, de ≤ 15 NE/dl pFXIII aktivitás esetén a spontán major vérzések aránya 50%-ra emelkedett, míg ≤ 5 NE/dl-nél meghaladta a 90%-t [62]. Az ISTH a veleszületett FXIII hiányos állapotot a vérzékenység várható mértéke szempontjából enyhének tekinti, ha a pFXIII aktivitás csökkent, de minimum 30 NE/dl, közepesen súlyosnak, ha 30 NE/dl alatti, de detektálható az adott módszerrel és súlyosnak, ha nem mutatható ki FXIII aktivitás a plazmában [61]. Az egyes vérzések klinikai súlyosságának megítélésére az ISTH a Ritka Vérzékenységek Európai Hálózata (European Network of Rare Bleeding Disorders, EN-RBD) által kidolgozott definíciórendszert használta: major vérzésnek tekintendő a hospitalizációt igénylő izomhematóma, ízületi vérzés, központi idegrendszeri vérzés vagy a köldökcsonkvérzés, míg minor vérzésnek a petechiák, purpurák, szájnyalkahártya vérzések, az orrvérzés és a menorrhagia számítanak. Az EN-RBD elkülöníti továbbá a spontán és a trauma vagy gyógyszer által provokált vérzéseket, illetve a vérzékenység szempontjából tünetmentes személyeket [60].

2.2.4. Kezelés

A veleszületett FXIII hiányos állapot kezelésének alapja a hiányzó faktor pótlása. A faktorszupportáció történhet vérzésmegelőző vagy vérzéscsillapító céllal [63]. Jelenleg FXIII forrásként a krioprecipitátum, friss fagyasztott plazma (FFP), egy plazma eredetű, hőinaktivált FXIII készítmény (Fibrogammin® P, CSL Behring GmbH) és egy rekombináns technikával élesztő sejtvonalon előállított FXIII koncentrátum (rFXIII, catridecacog, NovoThirteen®, NovoNordisk) áll rendelkezésre. A plazma eredetű készítmény tetramer (FXIII-A₂B₂) formában tartalmazza a FXIII-t, míg a rekombináns koncentrátumban a FXIII-A₂ (rFXIII-A₂) önállóan van jelen és a keringésben az endogén FXIII-B₂ alegységgel képez komplexet, biztosítva a 6-12 napos féléletidőt [64]. A plazma eredetű FXIII készítmény preventív és „on demand” ellátásra egyaránt javasolható 10-40 E/tskg dózisban [63-66]. A rekombináns FXIII koncentrátumot 35 E/tskg/28 nap dózisban megelőző célú faktorpótlásra törzskönyvezték súlyos, veleszületett FXIII-A

deficienciában [www.ema.europa.eu, www.fda.gov]. Ha egyik FXIII koncentrátum sem elérhető, vérzés ellátásra adható friss fagyasztott plazma 3-5 ml/tskg egyszeri dózisban vagy 2-3 zacskó krioprecipitátum. A krioprecipitátum profilaxisra is alkalmazható 1 zacskó/10 tskg intravénás dózisban háromhetente ismételve [64].

Az akut vérzés ellátása vagy sebészeti beavatkozás során a fentiekben részletezett dózisé FXIII tartalmú készítmények egyszeri beadását követően figyelemmel kell kísérni a beteg állapotát, a vérzés intenzitását, a sebgyógyulást és rendszeres időközönként a pFXIII aktivitás ellenőrzése is szükséges. A gyógyulási időszakban elfogadható pFXIII völgyaktivitás 5 NE/dl akut vérzés esetén és 20 NE/dl sebészeti beavatkozás után. Ha ettől alacsonyabb értéket mérünk, ismételt FXIII pótlás szükséges. Kiegészítő terápiaként a fibrinolízist gátló tranexámsav is alkalmazható a perioperatív időszakban és nyálkahártya vérzések ellátása során [63,64].

Súlyos FXIII-A alegység hiányban az intrakraniális vérzés kockázata miatt az élethosszig tartó faktorprofilaxis kötelező része a betegek kezelésének [51]. Magasabb faktoraktivitás ellenére jelentkező major vérzéses események után is indítandó faktorprofilaxis [66]. A pFXIII-A₂B₂ 8-12 napos féléletideje miatt bizonyulhat hatékonynak és biztonságosnak a négyhetente alkalmazott preventív faktorpótlás, amely a betegek számára sem megterhelő [51]. A profilaxis célja, hogy a pFXIII aktivitás ne csökkenjen 5 NE/dl alá [64]. Elképzelhető, hogy a FXIII profilaxisra vonatkozó célértékek változni fognak a közeljövőben a Prospective Rare Bleeding Disorders Database (PRO-RBDD) vizsgálat hosszútávú eredményei alapján. A szerzők első közleményükben 15 NE/dl-nél jelölték meg a határt, amelynél alacsonyabb faktoraktivitások esetén a spontán major vérzések aránya meredeken nő [62].

A veleszületett FXIII-A hiányos nők terhessége során 14-21 napos időközökkel végzett faktorpótlással minimum 10-20 NE/dl pFXIII aktivitás fenntartása szükséges a graviditás megőrzése érdekében. A faktorprofilaxist a lehető legkorábban kell kezdeni, mivel a vetélések rendszerint a koraterhességben következnek be [66-69]. A biztonságos szülésvezetéshez 30 NE/dl feletti FXIII aktivitás ajánlott [67,68]. Veleszületett FXIII-B hiányos nőknél a terhesség kiviseléséhez általában nem szükséges faktorprofilaxis, azonban a posztpartum vérzés elkerülésére a szülés minimum 30 NE/dl pFXIII aktivitás esetén tartható biztonságosnak [66]. Menorrhagia esetén veleszületett FXIII hiányos

nőknél is alkalmazható kiegészítő kezelésként tranexámsav, illetve kombinált orális fogamzásgátló tabletta szedése vagy hormonkibocsátó intrauterin eszköz használata [64,67,68].

2.2.5. A rekombináns FXIII koncentrátum

A rekombináns FXIII-A₂ koncentrátum a csecsemőkorban kezdett, élethosszig tartó faktorprofilaxisra ideálisnak tűnő készítmény, mivel humán vagy emlős fehérjéket nem tartalmaz, így a vírus- és prionátvitel szempontjából igen biztonságosnak tartható [70-75]. Egészséges önkéntesek, majd veleszületett FXIII-A deficienciában szenvedő betegek bevonásával végzett fázis I-es vizsgálatok során a rFXIII féléletideje 6,2-14,0 napnak bizonyult, a testsúlykilogrammmra számított dózisegység okozta növekedés a pFXIII aktivitásban medián 1,77-2,4%-os tartományban volt [70-74]. Ezek a paraméterek gyakorlatilag megegyeznek a vérzésmegelőzésre és vérzéscsillósításra közel egy évtizede nagy hatékonysággal alkalmazott plazma eredetű FXIII koncentrátum farmakokinetikai jellemzőivel [76]. Végül 35 E/tskg dózisban határozták meg a rFXIII koncentrátum négyhetente adandó profilaktikus dózisát valamennyi korcsoportban, amelynek klinikai hatékonyságát és biztonságosságát fázis III vizsgálatok igazolták veleszületett, súlyos mértékű FXIII-A hiányos betegeknél [75,77]. Ezzel a dózissal a 28. napon mért völgyaktivitás csak a betegek 2,9%-ánál volt 10%-nál kevesebb [75]. Jelenleg a rekombináns FXIII koncentrátum veleszületett, súlyos FXIII-A deficiens betegek 28 naponta adandó profilaxisára van törzskönyvezve 35 E/tskg intravénás dózisban [www.ema.europa.eu]. A FXIII-B alegység hiányában a rFXIII-A₂ féléletideje mindössze 8,9 óra, így FXIII-B deficiens betegeknél a rFXIII faktorpótlásra nem alkalmas [72]. A rFXIII törzskönyvezési vizsgálata során az áttörési vérzések ellátására plazma eredetű FXIII készítményeket alkalmaztak [75]. A rendelkezésre álló farmakokinetikai jellemzők alapján azonban a rFXIII-A₂ is alkalmasnak tűnik akut vérzés ellátására 20-75 E/tskg dózistartományban [72].

3. Célkitűzések

3.1. Szerzett hemofília A

3.1.1. A diagnosztikus késedelem mértéke és okai

A kelet-magyarországi régióból egy évtized alatt központunk felé referált szerzett hemofília A esetek retrospektív áttekintésével az volt a célom, hogy átfogó képet nyújtsak a diagnosztikai késedelem körülményeiről (mértéke, legfőbb okok és következmények).

3.1.2. Az APCC profilaktikus alkalmazása

Célom volt továbbá összefoglalást nyújtani a szerzett hemofília A betegek APCC-profilaxisának központunkban kidolgozott és alkalmazott klinikai gyakorlatáról (indikáció, a felfüggesztés kritériumai, dózisok), illetve az elért eredményekről (a vérzések számának alakulása, mellékhatások).

3.2. A rekombináns FXIII koncentrátum alkalmazhatósága major vérzés ellátása során

Munkám második részében egy eset ismertetésével mutatom be a rekombináns FXIII-A₂ koncentrátum alkalmazhatóságát major vérzés ellátására és minor sebészeti beavatkozáshoz faktorvédelem céljából. A klinikum és a farmakokinetikai paraméterek részletes leírásával szeretném demonstrálni, hogy a rFXIII a profilaxisra törzskönyvezett dózisban akut ellátásra is alkalmasnak tűnik veleszületett, súlyos FXIII-A hiányos állapotban.

4. Betegek és módszerek

4.1. Szerzett hemofília A

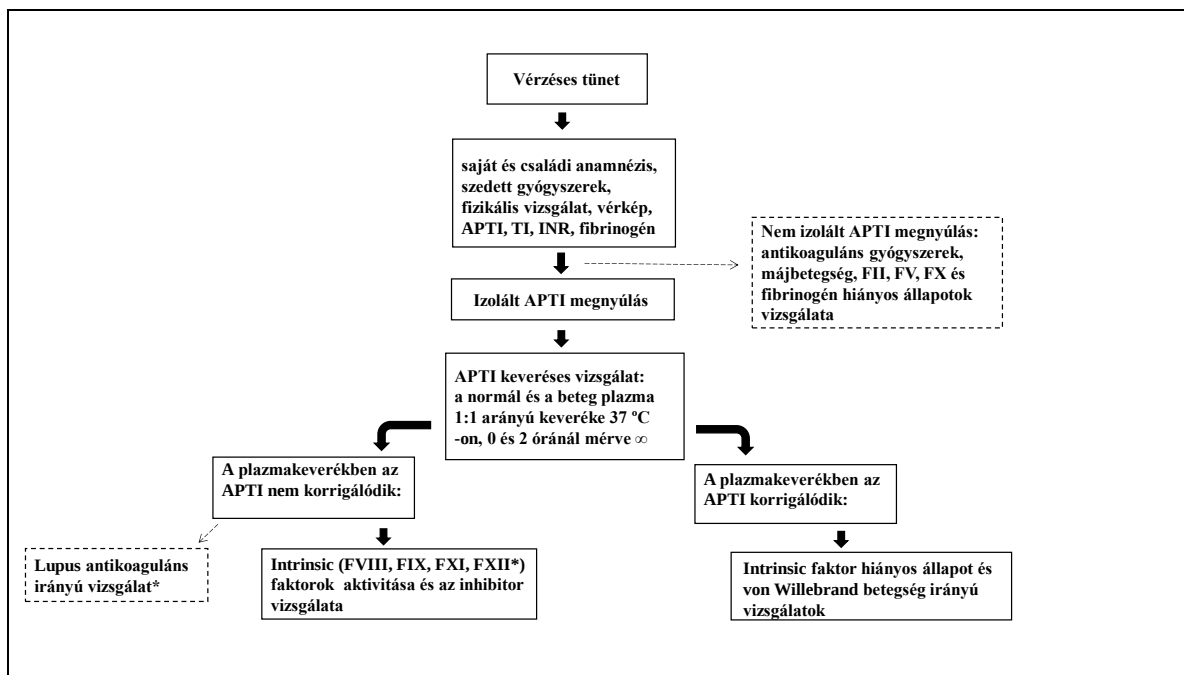
4.1.1. A diagnosztikus késedelem mértéke és okai

4.1.1.1. A betegek

A Thrombosis és Haemostasis Központ felé 2002-2011 közötti időszakban referált 11 szerzett hemofília A-ban szenvedő beteg kórtörténetét tekintetem át retrospektíve a MedSolution rendszert és az írásos dokumentációt felhasználva. Valamennyi esetben váratlanul jelentkező és egyértelmű okkal nem magyarázható vérzékenység volt a kivizsgálás indoka. A betegek többségét a kelet-magyarországi régió

városi vagy megyei kórházainak különböző részlegeiről (belgyógyászat, traumatológia, urológia, sebészet, nőgyógyászat) irányították intézetünkbe. A szerzett hemofília A igazolására intézetünkben alkalmazott diagnosztikus algoritmus összefoglalására szolgál a 3. ábra.

3.ábra A szerzett hemofília A kivizsgálásának algoritmusának központjában



∞A FVIII elleni autoantitest aktivitására idő- és hőmérsékletfüggő kinetika jellemző, így a normál plazma hozzáadásával gyakran korrigálható a beteg plazma APTI értéke, amely kétórás 37°C-on végzett inkubáció után ismét megnyúlik. *A lupus antikoaguláns és a FXII hiányos állapot nem okoznak vérzékenységet. A hemosztázis szűrő tesztjeinek és a véralvadási faktorok aktivitásának vizsgálata a Debreceni Egyetem Klinikai Kutató Központban történt BCS-XP típusú automata koagulométerrel (Siemens, Marburg, Németország) a gyártó cégtől vásárolt standard reagensek felhasználásával. A FVIII elleni gátlótest titerének meghatározását a Nijmegen szerint módosított Bethesda módszerrel végezték ugyanezen a koagulométeren a Klinikai Kutató Központ munkatársai.

Az inhibitor termelődését kiváltó állapot felderítésére a részletes laborvizsgálatok (autoantitestek is), valamint az alapos anamnéziszfelvétel és fizikális vizsgálat mellett tumorkutatás keretében hasi ultrahang, mellkasröntgen, rektális digitális vizsgálat, széklet benzidin teszt, nőbetegeknél emlő és nőgyógyászati vizsgálat, férfiaknál urológiai konzílium történt.

4.1.1.2. A vizsgált paraméterek

Elemeztem a diagnosztikai késedelem tartamát, azaz az első váratlan vérzés és a helyes diagnózis megállapítása között eltelt időt. Külön vizsgáltam az első vérzéses esemény és az APTI meghatározása közötti időt, illetve a megnyúlt APTI helyes interpretálásához szükséges időtartamot. A diagnosztikai

késedelem mértéke mellett kerestem a késlekedés okait is, továbbá összegeztem a tisztázatlan eredetű vérzések ellátására vérzéscsillapító céllal végzett invazív és konzervatív beavatkozásokat.

4.1.2. Az APCC profilaktikus alkalmazása

4.1.2.1. A betegek

Központunkban 2002-től alkalmazzuk az APCC-profilaxist szerzett hemofiliában vérzésmegelőző céllal. Jelen munka a 2016. évvel bezárólag kezelt 19 beteg eredményeinek összefoglalása.

A profilaxisban részesített és nem részesített betegek ellátása egységes elvek mentén, azaz a nemzetközi irányelvek alapján történt [21-24]. A gátlótest eradikáció és a betegkövetés kapcsán a két csoportnál azonban tapasztalható eltérés a rendszeres APCC-profilaxisból fakadó trombózisrizikóra tekintettel: az immuntolerancia indukcióval (FVIII koncentrátum és immunszuppresszió kombinációja) párhuzamosan az APCC-profilaxist nem folytattuk és valamennyi betegnél törekedtünk az inhibitor titer heti gyakoriságú ellenőrzésére az APCC-profilaxis időtartama alatt. A profilaxist a gátlótest eltűnésekor azonnal felfüggesztettük. A citosztatikumok vagy a rituximab adása nem befolyásolta a rendszeres, megelőző célú APCC infúziók folytatását. A profilaxisra nem szoruló betegeknél kezdetben hetente, majd kéthetente, illetve ismételt vérzés esetén azonnal történt állapotfelmérés és laborvizsgálat (vérkép, alvadási idők, FVIII aktivitás, inhibitor titer). A szerzett hemofília remisszióját követően mindkét vizsgálati csoport tagjainál az első évben kéthavonta, majd hathavonta történt kontroll, illetve váratlan vérzés vagy tervezett invazív beavatkozás előtt soron kívül jelentkezhetek ambulanciánkon.

A szerzett hemofília A kezelése során a remissziót az EACH2 meghatározása szerint definiáltuk: a vérzéses tünetek megszűnése, a gátlótest eltűnése és a FVIII aktivitás normalizálódása, amelyek az immunszuppresszió felfüggesztése után is teljesülnek [18]. Második és harmadik remisszióról beszélünk, ha egy sikeres inhibitor eradikációt követően ismét detektálhatóvá válik a gátlótest és a FVIII aktivitás csökken (relapszus), de egy második vagy harmadik eradikációs próbálkozás során remisszió valósul meg. Tartósnak tekintjük a remissziót, ha hónapokon túl is fennáll egy adott eradikációs protokollt követően.

4.1.2.2. Az APCC-profilaxis indikációi

Szerzett hemofiliás betegeink kezelése során minden esetben a vérzékenység klinikai súlyossága alapján született döntés az APCC-profilaxis szükségességéről. Az APCC-profilaxis a klinikailag súlyos vérzékenység esetén merült fel az inhibitor perzisztálásának idejére. Súlyosnak tekintettük a vérzékenységet, ha a beteg elszenvedett egy életveszélyes vérzéses eseményt vagy több súlyos vérzéses epizód jelentkezett egymás után. Enyhének tekintettük a vérzékenységet, ha nem jelentkezett vérzés, vagy nem voltak súlyosak az egyes vérzéses epizódok, illetve ha egy súlyos vérzéses epizódot több nem követett. Az egyes vérzéses események súlyosságát az EACH2 szerint definiáltuk [16]. Ez alapján súlyos a vérzés, ha életet, végtagot vagy más szervi funkciót veszélyeztet; a központi idegrendszeri vérzés; 80 g/l alatti hemoglobinszintet és/vagy a hemoglobinszintben 20 g/l-nél nagyobb csökkenést eredményező vérzés és/vagy 24 óra alatt 2 E vörösvértest transzfúziónál nagyobb transzfúziós igényhez vezető vérvesztés. Azok az individuális vérzési események, amelyek a fenti kritériumoknak nem felelnek meg, nem súlyosnak minősülnek [16].

4.1.2.3. Az APCC-profilaxis dozírozási sémája

Vérzésmegelőzés céljából 30-60 E/tskg APCC-t alkalmaztunk intravénásan, hetente két vagy három alkalommal, nem egymást követő napokon. Profilaktikus dózisként az adott betegnél vérzéscsillapításra még hatékonynak bizonyuló legalacsonyabb dózist választottuk.

4.1.2.4. Az APCC-profilaxis felfüggesztésének indikációi

Az APCC-profilaxist az inhibitor sikeres eliminációjakor függesztettük fel. Perzisztáló gátlótest mellett akkor állt le az APCC megelőző célú adása, ha a profilaxis ellenére a betegnél akut ellátást igénylő vérzéses epizód jelentkezett vagy ha FVIII koncentrátumot tartalmazó inhibitor eradikációs protokoll vette kezdetét.

4.1.2.5. Adatgyűjtés és statisztikai elemzés

Az eredmények összefoglalásához retrospektív adatgyűjtést végeztem a MedSolution rendszer és a rendelkezésre álló írott dokumentáció (lázlap, kórlap) felhasználásával. Elemeztem az APCC-

profilaxisban részesült és nem részesült betegek hemosztázis paramétereit, a vérzések súlyosságát, gyakoriságát, ellátását, a preventív faktorpótlás indikációit, a dozírozás rendjét, hatékonyságát, felfüggesztésének okait, a profilaxissal esetlegesen összefüggő mellékhatásokat.

A statisztikai elemzés deskriptív részében esetszámokat, átlag, medián és interkvartilis értékeket alkalmaztam. A profilaxisban részesülő és nem részesülő betegcsoportok összehasonlításához kétmintás t-próbát használtam a normál eloszlást mutató paraméterek és Wilcoxon rank-sum tesztet a nem normál eloszlást mutató paraméterek esetében. A 0,05-tel egyenlő vagy attól kisebb P-értékeket tekintettem statisztikailag szignifikánsnak. A statisztikai analízist az R Project szoftver 3.0.2. verzióval végeztem (R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria). Mivel az adatgyűjtés retrospektív történt és az esetszám alacsony, az eredmények gyenge statisztikai erővel bírnak.

4.1.2.6. Etikai nyilatkozat

Az APCC-profilaxis feltételezett előnyeiről és a lehetséges mellékhatásokról a betegeket részletesen felvilágosítottuk. A retrospektív adatgyűjtést az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága a 4743-2017 ügyiratszámú határozatban engedélyezte.

4.2. A rekombináns FXIII koncentrátum alkalmazhatósága major vérzés ellátása során

4.2.1. A beteg

A 19 éves férfibeteget gyermekkor óta fennálló, klinikailag súlyos mértékű vérzékenység kivizsgálása céljából referálták központunk felé. A betegnél csecsemőkorban elhúzódó köldökcsonkvérzés, később szubdurális hematóma, ismétlődő bőr alatti, izom, ízületi és nyálkahártyavérzések jelentkeztek. Évente átlagosan öt major és két-három minor vérzést szenvedett el, ezek spontán vagy csekély mértékű provokációra (enyhe trauma, fogínygyulladás) alakultak ki. Mivel a hemosztázis szűrő tesztjei, az extrinsic és intrinsic út faktoraktivitásai, a fibrinogénszint, valamint a vérlemezkeszám és funkció nem mutatott kóros eltérést az évek során, empirikus alapon friss fagyasztott plazmával kezelték a vérzéseket, a súlyosságtól függően 4,2-13,3 ml/tskg dózisban alkalmazva, rendszerint sikerrel. A családi anamnézis vérzékenység irányában negatív volt, rokonházasság nem fordult elő.

A Debreceni Egyetem Klinikai Kutató Központban végzett hemosztazeológiai kivizsgálás eredményét a 4. táblázatban foglaltam össze. A betegnél mért FXIII aktivitások és antigénszintek a jelenleg érvényben lévő klasszifikáció alapján a veleszületett FXIII-A deficiencia I. típusának feleltek meg, súlyos mértékű faktorhiánnyal [55].

4. táblázat A betegtől származó plazmamintában és vérlemezke lizátumban mért XIII-as faktor aktivitási és antigénszintek a veleszületett FXIII-A hiányos állapot diagnosztizálása során

	pFXIII aktivitás	pFXIII-A ₂ B ₂ antigén	pFXIII-A ₂ antigén	pFXIII-B ₂ antigén	thFXIII aktivitás	thFXIII-A ₂ antigen
A betegnél mért értékek	<1.0%	<0.1%	<0.1%	33.5%	<2.0%	<0.1%
Referencia tartomány	69-143%	67-133%	67-133%	64-136%	*	67-133%

pFXIII, plazma XIII-as faktor; thFXIII, vérlemezke XIII-as faktor; *négy egészséges személy vérlemezke lizátumában mért FXIII aktivitások átlagát 100%-nak véve. A többi referencia tartomány korábbi közleményekből származik [78-80].

A diagnózist a mutációanalízis eredménye is megerősítette. A beteg kompond heterozigóta, a FXIII-A gén 9. exonján két különböző mutációt hordoz heterozigóta formában. A c.1149 G>C mutáció egy p.Arg382Ser aminosavcserét okoz a fehérjében, és a FXIII-A instabilitásához vezet. A c.1201 C>T mutáció egy p.Gln400X cserét okoz az aminosavsorrendben, és egy korai stopkodon kialakulásához vezet [81]. Mindkét mutáció szerepel a FXIII deficienciákat genetikailag jellemző adatbázisban [www.f13-database.de]. Mivel a veleszületett FXIII hiányos állapot autoszómális recesszív módon öröklődik, a beteg elsőfokú rokonainak vizsgálata is megtörtént. A beteg édesanyja emlőrákban korábban elhunyt, így a fiútestvértől és az édesapától állt rendelkezésre vérminta. A FXIII aktivitási és az antigénszintek mindkét esetben fiziológiásnak bizonyultak. A testvérnél genetikai eltérés nem volt igazolható, azonban az édesapa c.1149 G>C mutációt heterozigóta formában hordozza a FXIII-A gén 9. exonján.

A diagnózis ismeretében élethosszig tartó profilaktikus FXIII pótlást javasoltunk a beteg számára. A fiatal életkorra és negatív vírusstátuszra (humán immundeficiencia vírus, hepatitis B, hepatitis C) tekintettel rekombináns FXIII koncentrátummal terveztük a preventív faktorszuportációt, négyhetente adott 35 E/tskg (2500 E NovoThirteen®) intravénás dózissal. Az első profilaktikus rFXIII

tervezett időpontja előtt egy héttel a betegnél a jobb comb izomzatában nagyméretű hematóma alakult ki fizikai megerőltetést követően. A beteg elviselhetetlen fájdalmat panaszolt és fizikális vizsgálattal a jobb comb proximális harmadában 8 cm-es körfogati többlet volt észlelhető a bal combhoz képest (62 vs. 54 cm) megtartott végtagi keringés mellett. A CT vizsgálat a jobb comb proximális-medioldorzáli részén kiterjedt izomhematómát igazolt 7,7, 8,3 és 19,0 cm-es átmérőkkel, illetve kizárta a retroperitoneális és kismencedei hematóma jelenlétét a jobb lumbális régióba sugárzó fájdalom hátterében. Transzfúziót igénylő vérszegénység nem alakult ki. A végtag fájdalma és körfogati növekedése a beteg mobilitását korlátozta és hospitalizáció vált szükségessé, így az EN-RBD osztályozása alapján major vérzésnek volt tekinthető az aktuális vérzéses esemény [60]. Mivel a hospitalizáció révén a beteg állapotának szoros követésére lehetőség nyílt, a profilaxisra szánt rFXIII készítményt 35 E/tskg dózisban a major vérzés kezelésére adtuk be a beteg számára. Lokális ellátásként intermittálóan jegelést alkalmaztunk.

4.2.2. Farmakokinetikai vizsgálatok

A farmakokinetikai vizsgálat keretében a rekombináns FXIII injekció beadása után a plazma FXIII aktivitásának és az egyes alegységek (FXIII-A₂B₂, FXIII-A₂, teljes és szabad FXIII-B₂) antigénszintjeinek változását követtük az idő függvényében. A vérvétel közvetlenül a készítmény beadása előtt, majd az infúzió után 1 és 6 órával, valamint a 3. és a 6. napon történt. A beteg mobilizálását követően az első négyhetes infúziós periódus végéig heti gyakoriságúak voltak a farmakokinetikai vérvételek. A vérminták gyűjtése triszódium-citráttal alvadásgátolt vérvételi csövekbe történt. A FXIII aktivitás meghatározását ammónia felszabaduláson alapuló módszerrel (REA-Chrom FXIII kit, REANAL-Labexpert, Budapest, Magyarország), az antigénszintek mérését magas szenzitivitású ELISA alapú vizsgálattal végezték (REANAL-Labexpert, Budapest, Magyarország) a Klinikai Kutató Központban [59,78-80]. A rFXIII-A elleni neutralizáló alloantitestek szűrésére keverékes vizsgálatokat végeztek [58].

5. Eredmények

5.1. Szerzett hemofília A

5.1.1. A betegek demográfiai és klinikai jellemzői a 2002-2016 közötti időszakban

A Thrombosis és Haemostasis Központban 2002 és 2016 között 19 beteg (14 nő, 5 férfi) állt kezelés alatt szerzett hemofília A miatt. A betegek demográfiai és klinikai adatainak összefoglalását az 5. táblázat tartalmazza. Átlagéletkoruk a diagnóziskor 59,6 év (28-91) volt, 11 beteg volt 60 évnél idősebb és 13 esetben legalább egy kardiovaszkuláris komorbiditás is igazolódott. A diagnóziskor mért reziduális FVIII aktivitás valamennyi esetben 1% alattinak bizonyult, a medián inhibitor titer 20,5 BE (1,2-272) volt. Tíz betegnél nem találtunk a gátlótest termelést provokáló állapotot vagy betegséget, négy esetben graviditás, négy esetben malignus folyamat, egy esetben autoimmun kórkép állt az inhibitor képződés hátterében.

Tizenegy beteg vérzékenysége klinikailag súlyosnak, nyolc betegé enyhének minősült a korábbiakban leírt kritériumok alapján. Vérzésellátásra APCC és rFVIIa koncentrátumokat alkalmaztunk az előírt dózisokban, rpFVIII akkor még nem volt elérhető a klinikai gyakorlatban. A két bypassing szer hatékonysága közel azonos volt tapasztalataink szerint: az APCC 80,9%-ban, a rFVIIa 82%-ban bizonyult hatékony monoterápiának a vérző betegek ellátás során. Egyedülként a 9-es betegnél alkalmaztuk 36 órán át a két bypassing készítményt háromórás időközönként alternálva egy hasi feltárási műtéthez, mivel a beteg posztoperatív hasúri vérzés miatt hipovolémiás sokkban volt és vérzéscsillapító céllal lokális ellátásra is szorult a faktorpótlás mellett. Betegeink körében fatális kimenetelű vérzés vagy tromboembóliás szövődés nem történt.

Az inhibitor eradikációt a nemzetközi ajánlások és a hazai protokollok által javasolt kezelési sémák szerint végeztük. Egy esetben (10-es beteg) a visszatérő szeptikus állapotok miatt az immunszuppressziót nem tudtuk elindítani és végül a beteg szepszisben hunyt el. Tíz betegnél az első eradikációs próbálkozásra eltűnt a gátlótest. Közülük kilenc beteg remisszióban maradt a megfigyelési idő során, egy esetben (14-es beteg) azonban relapszus jelentkezett 17 hónap elteltével. Az első választásként sikeresnek bizonyuló rituximab ismételt adásával a 14-es beteg gátlótestje másodszor is eltűnt, és az utánkövetési idő során a későbbiekben sem észleltünk relapszust. A 2-es, 4-es, 8-as, 15-ös betegeknél a második vagy harmadik eradikációs kísérlet bizonyult sikeresnek és a megfigyelési idő

medián 49 hónapja során - a 8-as beteg kivételével - a remisszió tartósnak mutatkozott. A 8-as betegnél a visszatérő húgyúti infekciók és a romló vesefunkció miatt nem az első remissziót indukáló ciklosporint adtuk vissza, hanem rituximabbal próbálkoztunk, ami aztán a relabáló gátlótestet sikeresen eliminálta és az így elért második remisszió tartósnak bizonyult. A malignus alapbetegséghez társuló szerzett inhibitor esetén azt tapasztaltuk, hogy definitív onkoterápiát követően az autoantitest eliminálható és a remisszió tartós (9-es, 17-es beteg) volt. Amennyiben a malignus alapbetegség definitív ellátása nem volt lehetséges, az inhibitor eradikációs kísérlet vagy sikertelen volt (7-es beteg) vagy csak ideiglenes remisszió volt elérhető (5-ös beteg). A 9-es betegnél az uretertumor teljes műtéti eltávolítása után a Budapest-protokollal évekig tartó remisszió volt elérhető. A gátlótest ismételt megjelenése mögött egy újonnan felismert, Rai 0 stádiumú krónikus limfocitás leukémia (CLL) állt, az uretertumor recidívája nem volt kimutatható. Rituximab alapú terápia hatására a gátlótest eltűnt, negyedik éve a beteg remisszióban van és a CLL sem progrediált. A 19 beteg összességében vett utánkövetési ideje medián 34 hónap (IQR 15-62) volt. Ezidő alatt betegeinknél az első eradikációs kezelési próbálkozással 56%-ban (10/18) sikerült remissziót elérnünk, az első sikeres remisszió utáni relapszusarány 10% volt, a relabált beteg további kezelésével pedig 100%-ban remisszió alakult ki. Összességében az immunszuppresszióval kezelt 18 beteg közül 15-nél a remisszió tartósnak bizonyult (egy vagy több eradikációs kísérlet eredményeként), azaz hónapokig-évekig tartott. Ugyanakkor négy beteg elhunyt. Három betegnél a halál oka szepszis volt, közülük két esetben az immunszuppresszív kezelés mellett jelentkezett az infekció. Egy 65 éves férfinél a halál okaként a gátlótest termelést provokáló malignus daganat progressziója jelölhető meg. Vérzéssel összefüggő haláleset nem történt.

5. táblázat A gátlótest hemofiliában szenvedő betegek demográfiai és klinikai jellemzői a 2002-2016 közötti időszakban

Beteg °	Kor(év)/nem/ inhibitor titer (BE)	Kardiovaszkuláris terheltség	Provokáló állapot/ kórkép	Vérzékenység klinikai súlyossága#	Gátlótest eradikáció	Utánkövetés eredménye, ideje (hónap)
1.	42 / nő / 4,5	-	-	enyhe	<u>szteroid+ciklofosz</u>	tartós remisszió (109)
2.	34 / nő / 2,5	-	graviditás	enyhe	szteroid+ciklofosz ciklosporin <u>Budapest-prot.</u>	tartós remisszió (49)
3.	71 / nő / 5,5	HT, ISZB, PF, KVE	-	enyhe	<u>Budapest-prot.</u>	tartós remisszió (74)
4.	28 / nő / 3,2	-	graviditás	súlyos	szteroid <u>FVIII+szteroid</u>	tartós remisszió (64)
5.	75/férfi/180	HT, ISZB, sztrók	proszтата tumor	súlyos	Budapest-prot. rituximab szteroid+ciklofosz ciklosporin <u>FVIII+szteroid*</u>	pneumóniában elhunyt (60)
6.	84 / nő / 30	HT	-	enyhe	FVIII+oradexon	szepszisben elhunyt (1)
7.	65/férfi/34	HT, ISZB, PF	húgyhólyag tumor	súlyos	Budapest-prot.	tumorprogresszió miatt elhunyt (8)
8.	77 / nő / 272	HT, ISZB	-	súlyos	Budapest-prot. FVIII+oradexon <u>ciklosporin</u> <u>rituximab</u>	tartós második remisszió (84)
9.	54 / nő / 1,2	-	uretertumor CLL	súlyos	szteroid <u>Budapest-prot.</u> <u>rituximab</u> <u>szteroid+rituximab</u>	tartós harmadik remisszió (84)
10.	84/férfi/21,6	HT, ISZB	-	enyhe	-	szepszisben elhunyt (3)
11.	67/férfi/7,5	HT,ISZB,sztrók, T2DM	-	enyhe	<u>Budapest-prot.</u>	tartós remisszió (38)
12.	91 / nő / 20,5	HT,ISZB,PF, sztrók	-	súlyos	<u>szteroid+rituximab</u>	tartós remisszió (19)
13.	47 / nő / 21	HT, KVE	IgG4- asszociált betegség	súlyos	<u>szteroid+rituximab</u>	tartós remisszió (25)
14.	69 / nő / 88	HT, T2DM, AS	-	súlyos	<u>CydRi</u> <u>rituximab</u>	tartós második remisszió (41)
15.	61/férfi/34,5	HT, AS	-	súlyos	Budapest-prot. <u>szteroid+rituximab</u>	tartós remisszió (10)
16.	62 / nő / 75	HT, T2DM, KVE	-	súlyos	<u>CydRi</u>	tartós remisszió (34)
17.	56 / nő / 6,5	HT, ISZB, dohányzás	húgyhólyag tumor	súlyos	<u>CydRi</u>	tartós remisszió (14)
18.	37 / nő / 7,3	-	graviditás	enyhe	<u>CydRi</u>	tartós remisszió (16)
19.	28 / nő / 4,3	-	graviditás	enyhe	<u>szteroid+rituximab</u>	tartós remisszió (30)

BE Bethesda egység; ciklofosz ciklofoszfamid; Budapest-prot. Budapest-protokoll; HT hipertónia; ISZB iszkémiás kardiomiopátia; PF pitvarfibrilláció; KVE krónikus veseelégtelenség; FVIII VIII-as faktor koncentrációját; CLL krónikus limfociták leukémia; T2DM 2. típusú diabetes mellitus; IgG4 immunglobulin G 4-es alosztálya; AS arterioszklerózis; CydRi ciklofoszfamid-dexametazon-rituximab tartalmú protokoll. A folytonos vonallal aláhúzott protokoll hatására remisszió alakult ki. °Az 5. és 6. táblázatban az azonos sorszámmal azonos betegeket jelölnek. APCC-profilaxisban részesült betegek: 4-es, 5-ös, 7-es, 8-as, 9-es, 12-es, 13-as, 14-es, 15-ös, 16-os, 17-es; profilaxisban nem részesült betegek: 1-es, 2-es, 3-as, 6-os, 10-es, 11-es, 18-as, 19-es. # Súlyos a vérzékenység, ha a beteg elszenvedett egy életveszélyes vérzéses eseményt vagy több súlyos vérzéses epizód jelentkezett egymás után. Enyhe a vérzékenység, ha nem jelentkezett vérzés, vagy nem voltak súlyosak az egyes vérzéses epizódok, illetve, ha egy súlyos vérzéses epizód több nem követett. *Több sikertelen kísérlet után a FVIII+oradexon kombináció bizonyult hatékonynak. A perzisztáló prosztata adenocarcinoma ellenére három alkalommal sikerült néhány hétig tartó átmeneti remissziót elérni a szerzett inhibitor igazolása utáni 31., 33. és 60. hónapban.

5.1.2. A diagnosztikus késedelem mértéke és okai

Központunk irányába a 2002-2011 közötti időszakban 11 beteget (7 nő és 4 férfi) referáltak váratlanul jelentkező és ismeretlen eredetű vérzékenység miatt, amelynek hátterében végül szerzett hemofília A igazolódott. A betegek medián életkora 60,6 év (28-84 év) volt és a szerzett gátlótestre jellemző vérzéses tüneteket mutatták, azaz változó súlyosságú szubkután, izom, nyálkahártya, lágyrészi vérzéseket és elhúzódó posztoperatív hemorrágiákat. A betegek kórtörténetét retrospektíve áttekintve megállapítható volt, hogy medián 1,5 hónap (3 nap-9 hónap) telt el az első vérzéses tünet megjelenése és a diagnózis között, négy esetben ez az időtartam a négy hónapot is elérte vagy meghaladta. Tovább elemezve az adatokat látható, hogy medián 4,3 hét (0-6 hónap) múlt el az első vérzéses esemény és az első dokumentált APTI mérés között, és medián 1,1 hét (0-9 hónap) telt el az izoláltan megnyúlt APTI lemerését követően a szerzett hemofília A diagnosztizálásáig. A késedelem fő okaként tehát megjelölhető volt a hemosztázis szűrőteszt vizsgálatának elmaradása vagy a protrombin időre korlátozódása és az izoláltan megnyúlt APTI helytelen értelmezése. Az eredmények összefoglalva a 6. táblázatban olvashatóak.

6. táblázat A diagnosztikus késlekedés körülményei

Beteg°	A vérzékenység kezdetétől a diagnózisig eltelt idő (hó)	Az első epizód súlyossága az EACH2 szerint I	A késedelem fő oka	Vérzéscsillapítási célból végzett invazív beavatkozások*	Beadott friss fagyasztott plazma (egység)*
1.	1	nem súlyos	A hemosztázis szűrőteszt vizsgálata késlekedett.	-	-
2.	9	súlyos	Az izoláltan megnyúlt APTI oki kivizsgálása késlekedett.	frakcionált curettage postpartum vérzés miatt	-
3.	7 nap	súlyos	Az izoláltan megnyúlt APTI oki kivizsgálása késlekedett.	-	2
4.	1	nem súlyos	Egyéb [∞]	-	-
5.	6	nem súlyos	Egyéb [∞]	-	-
6.	3 nap	súlyos	-	-	3
7.	1,5	súlyos	INR mérése törént rutinszerűen, APTI csak később.	transzuretrális rezekció két alkalommal vérző húgyhólyag tumor miatt	15
8.	1,5	súlyos	A hemosztázis szűrőteszt vizsgálata késlekedett.	-	-
9.	4	nem súlyos	A hemosztázis szűrőteszt vizsgálata késéssel történt, majd az izoláltan megnyúlt APTI oki kivizsgálása is késlekedett.	exploratív laparotomia	6
10.	4	nem súlyos	Kezdetben csak INR vizsgálat történt, majd később az izoláltan megnyúlt APTI oki kivizsgálása is késlekedett.	kiterjedt szubkután hematóma feltárása és drenázs	12
11.	1	nem súlyos	A hemosztázis szűrőteszt vizsgálata késlekedett.	-	-

°Az 5. és a 6. táblázatban az azonos sorszámok azonos betegeket jelölnek. APCC-profilaxisban részesült betegek: 4-es, 5-ös, 7-es, 8-as, 9-es; profilaxisban nem részesült betegek: 1-es, 2-es, 3-as, 6-os, 10-es, 11-es. I Az EACH2 szerint súlyosnak tekintendő a vérzés, ha életet, végtagot vagy más szervi funkciót veszélyeztet; a központi idegrendszeri vérzés; 80 g/l alatti hemoglobinszintet és/vagy a hemoglobinszintben 20 g/l-nél nagyobb csökkenést eredményező vérzés és/vagy 24 óra alatt 2 E vörösvértest transzfúziónál nagyobb transzfúziós igényt okozó vérvesztés. Nem súlyos a vérzéses esemény, ha az előző kritériumoknak nem felel meg. EACH2 European Acquired Haemophilia Registry; APTI aktivált parciális tromboplasztin idő; INR international normalized ratio. *A szerzett hemofília megállapítása előtt végzett invazív beavatkozások és a beadott friss fagyasztott plazma mennyisége. ∞Egyéb: a betegek a vérzéses tünetekkel nem fordultak orvoshoz.

A kis esetszámmra tekintettel statisztikai elemzés nem történt, de tájékoztató céllal külön-külön is megvizsgáltam az egy hónapon belül és azon túl diagnosztizált betegek klinikai jellemzőit. Minden esetben vérzéses eseményt követő kivizsgálás igazolta a szerzett hemofiliát. Az egy hónapnál rövidebb idő alatt diagnosztizált öt eset közül három betegnél nem súlyos, két betegnél az EACH2 definíció

szerinti súlyos vérzéses epizód formájában manifesztálódott a gátlótest. Diagnóziskor a medián inhibitor titer 5,5 BE (3,2-30) volt. Az öt beteg közül egy immunszuppresszió mellett kialakult szepszisben hunyt el a diagnózist követően 1 hónappal. Az első vérzést követő egy hónapon túl diagnosztizált hat beteg közül három esetben súlyos vérzéses epizód, három betegnél nem súlyos vérzéses epizód jelentkezett első tünetként. A medián inhibitor titer 50,8 BE (1,2-272) volt. A megfigyelési idő során egy beteg immunszuppresszió alatt kialakult tüdőgyulladásban (a diagnózis után 60 hónappal), egy beteg szepszisben hunyt el (immunszuppresszióban nem részesült; a diagnózis után 3 hónappal hunyt el), egy esetben pedig tumorprogresszió volt a halálok (8 hónappal a gátlótest kimutatása után). Egyik csoportban sem történt fatális vérzés.

A helyes diagnózis ismerete nélkül invazív beavatkozások is történtek, amelyek megfelelő hemosztatikus előkészítés hiányában nem érték el a kívánt vérzéscsillapító terápiás hatást (7-es beteg) vagy életveszélyes klinikai szituációkhoz vezettek (9-es és 10-es beteg). A 9-es betegnél uretertumor miatt történt elektív műtét inkorrigábilis, megnyúlt APTI (64 másodperc) mellett hemosztatikus előkészítés nélkül. Friss fagyasztott plazmával nem uralható posztoperatív vérzés és hipovolémiás sokk bontakozott ki. A sürgős hemosztazeológiai konzílium a megnyúlt APTI és a klinikai kép alapján szerzett hemofiliát véleményezett és a közvetlen életveszélyben lévő nőbeteg számára terápiás dózisu rFVIIa azonnali adását indikálta, amelynek hatására a vérzés órák alatt megszűnt. Később a laboratórium is igazolta a mérhetetlenül alacsony FVIII aktivitást és a gátlótest jelenlétét. A 10-es betegnél az enyhe traumára kialakult, a törzs felére kiterjedő szubkután hematóma többszöri feltárása és drenálása történt traumatológia osztályon megnyúlt, nem korrigálható APTI mellett. A hipovolémiás sokk és a vérzés APCC-vel folytatott konzervatív kezelés hatására szűnt meg.

Az erős vérzésre tekintettel a fenti esetekben nagy mennyiségű friss fagyasztott plazma alkalmazására is sor került, amely a szerzett gátlótest jelenléte miatt hatástalannak bizonyult, ugyanakkor jelentős volumenterhelést okozott a betegek számára. A jelentős vérvesztés miatt a 7-es, 9-es, 10-es betegek fejenként 20 egységet meghaladó mennyiségű vörösvértest transzfúzióban részesültek a szerzett hemofília A diagnózisát megelőzően.

5.1.3. Az APCC profilaktikus alkalmazása

5.1.3.1. Az APCC-profilaxisban részesült és nem részesült betegek demográfiai és klinikai adatainak összevetése

A vizsgálat tárgyát képező másfél évtizedes időszak folyamán központunkban 11 szerzett hemofília A miatt kezelt beteg részesült preventív APCC kezelésben, míg 8 beteg kizárólag vérzés esetén kapott hemosztatikus szupportációt. A 7. táblázatban foglaltam össze az APCC-profilaxisban részesült és nem részesült csoport demográfiai és klinikai adatait. A diagnóziskor fennálló életkor és inhibitor titer tekintetében a két csoport között nem volt szignifikáns különbség. A nemek közötti megoszlás és a kardiovaszkuláris terheltség vonatkozásában statisztikai összevetés nem volt kivitelezhető, de a deskriptív adatokat megtekintve nem állapítható meg jelentős különbség. A gátlótest termelést kiváltó állapotok kapcsán említést érdemel, hogy a malignitáshoz társuló inhibitor minden esetben súlyos mértékű vérzékenységgel járt és APCC-profilaxist tett szükségessé. Tizenkét betegnél a diagnózissal egyidőben az inhibitor eradikáció is elkezdődhetett, 6 esetben posztoperatív állapot vagy a betegirányítás késlekedése okozta a csúszást az immunszuppresszió elindításában. A diagnózis és az eradikációs kezelés kezdete között eltelt időintervallumban a két csoport között nem volt szignifikáns különbség. A remisszió aránya 10/11 volt a profilaxisban részesülő és 6/7 a profilaxisban nem részesülő betegek körében. Bár statisztikailag szignifikáns különbség nem igazolódott a két csoport között a diagnózistól a gátlótest eliminációjáig eltelt idő tekintetében (medián 26 vs. 20 hét a profilaxis és nem-profilaxis karban, P-érték 0,2889), a profilaxist igénylő 11 beteg közül 6 esetben több eradikációs próbálkozás is történt, míg a profilaxisban nem, de immunszuppresszióban részesült 7 betegből 5 esetben már az első eradikációs kísérlet is sikeres volt.

A vérzékenység klinikai súlyosságának objektívizálása céljából meghatároztam az egy főre jutó medián faktorigényt (rFVIIa és APCC) a profilaxisban részesült betegek profilaxis indítása előtti vérzéses epizódjai során, valamint a profilaxisban nem részesült betegek összes vérzéses eseménye kapcsán. A két csoport között statisztikailag szignifikáns különbség igazolódott az APCC igényt tekintve a későbbiekben profilaxisban részesülő betegek javára (medián 1336 vs. 217 E/tskg/fő a profilaxis vs. nem-profilaxis csoportban, P-érték 0,0431). Bár a rFVIIa felhasználásban statisztikailag szignifikáns különbség nem igazolódott, az abszolút számokat tekintve (902 vs. 312 µg/tskg/fő

profilaxis vs. nem-profilaxis csoport, P-érték 0,3120) a profilaxist igénylő betegek ellátása során jóval nagyobb rFVIIa felhasználás jelentkezett, mint a nem-profilaxis csoport tagjainál. A profilaxisban nem részesült csoportban két betegnél az enyhe vérzéses tünetek miatt nem volt szükség bypassing készítmény alkalmazására.

7. táblázat Az APCC-profilaxisban részesült és nem részesült betegek demográfiai és klinikai adatainak összevetése

A betegek demográfiai és klinikai adatai	Profilaxis csoport, n=11 ^o	Nem-profilaxis csoport, n=8 ^o	P-érték
Életkor (átlag, tartomány, év)	62,3 (28,0-91,0)	55,9 (28,0-84,0)	0,5173
Nő-férfi arány (n:n)	8:3	6:2	-
Kardiovaszkuláris komorbiditásban szenvedő betegek (n/n)	9/11	4/8	-
Kiindulási inhibitor titer (medián±IQR, BE)	34,0 (14,0-81,5)	6,5 (4,8-11,5)	0,09008
Társuló állapotok, betegségek:			
Idiopátiás (n/n)	5/11	5/8	-
Graviditás (n/n)	1/11	3/8	-
Autoimmun betegség (n/n)	1/11	0/8	-
Malignitás (n/n)	4/11	0/8	-
A diagnózistól az ET kezdetéig eltelt idő (medián ± IQR, napok)	1 (0-12)	1 (0-2)	0,5367
Gátlótest eradikáció:			
Első vonal (n/n [*])	4/5	5/6	-
Többi vonal (n/n [*])	6/6	1/1	-
Nem volt ET (n/n [*])	0	1	-
A diagnózis és a gátlótest eliminációja között eltelt idő (medián ± IQR, hetek)	26,0 (12,0-52,0)	20,0 (13,5-22,0)	0,2889
A vérzésellátás során felhasznált bypassing szer mennyisége, 1 betegre vonatkoztatva:			
rFVIIa (medián ± IQR, µg/tskg)	902 (273-1416)	312 (122-1040)	0,3120
APCC (medián± IQR, E/tskg)	1336 (928-1696)	217 (0-312)	0,0431

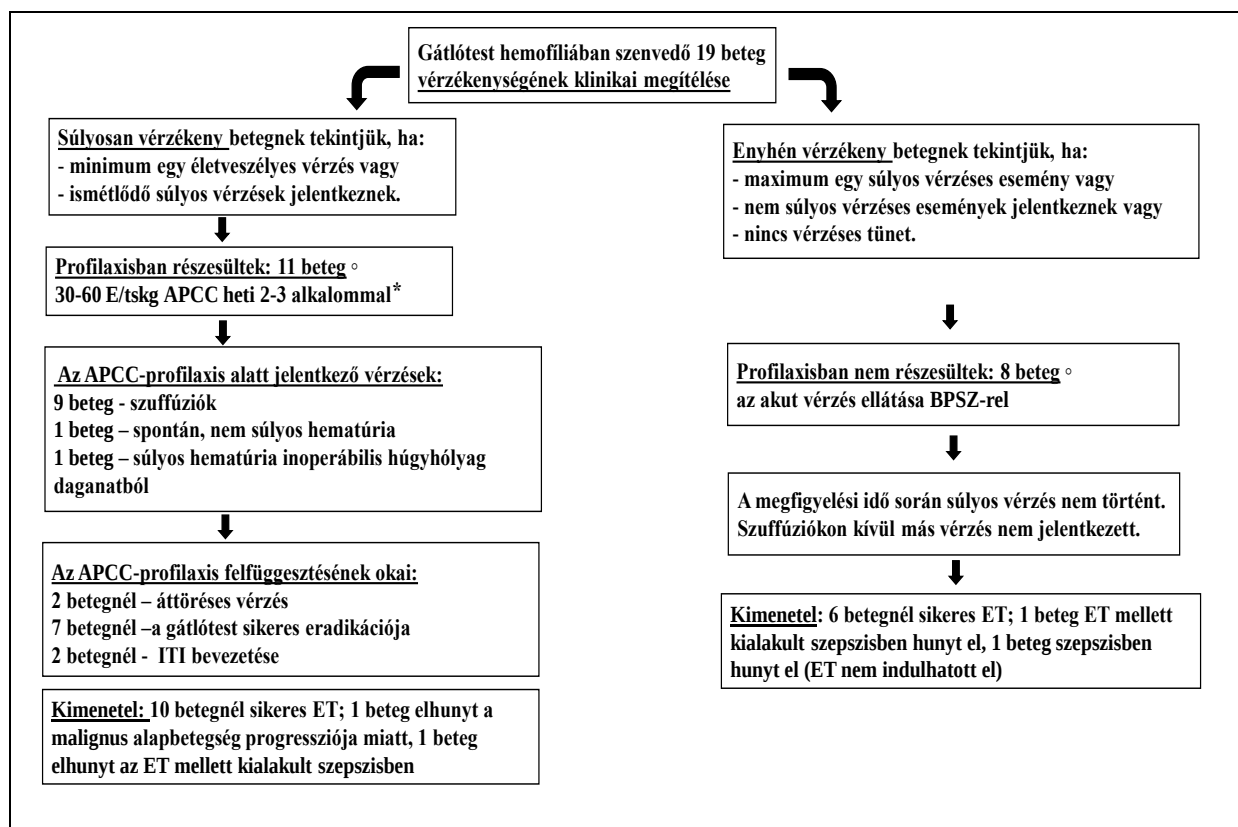
^oAz 5. és 6. táblázatokban alkalmazott sorszámok alapján profilaxisban részesült betegek: 4-es, 5-ös, 7-es, 8-as, 9-es, 12-es, 13-as, 14-es, 15-ös, 16-os, 17-es; profilaxisban nem részesült betegek: 1-es, 2-es, 3-as, 6-os, 10-es, 11-es, 18-as, 19-es. IQR interkvartilis; BE Bethesda egység; ET eradikációs terápia; n/n^{*} sikeresen kezelt betegek/összes beteg; rFVIIa rekombináns aktivált VII-es faktor koncentrátum; APCC aktivált protrombin komplex koncentrátum; µg/tskg mikrogramm per testsúlykilogramm; E/tskg egység per testsúlykilogramm.

5.1.3.2. Az APCC-profilaxisban részesült és nem részesült betegek terápiás eredményei, a betegség kimenetele

Klinikailag súlyosan vérzékenynek bizonyuló 11 beteg részesült heti 2-3 alkalommal 30-60 E/tskg dózisban intravénásan adott APCC infúzióban vérzésmegelőző céllal. Az egyes esetekre vonatkozó preventív dózist az adott betegnél vérzéskezelésre minimálisan hatékony dózisban határoztuk meg. A korábban egy életveszélyes vagy több súlyos vérzéses epizódot elszenvedett 11 betegből 9 esetben csupán maximum 2 cm-es szubkután hematómák vagy szuffúziók jelentkeztek a profilaxis alatt. Egy 28 éves nőnél nem súlyos hematuria lépett fel a profilaxis során. A háttérben organikus ok nem igazolódott, a hematuria nem volt súlyos, de bypassing készítményekre nem szűnt, csak az inhibitor sikeres eliminációjával állt meg a vérzés. Egy 65 éves férfinél az ismert inoperábilis húgyhólyag tumor progressziója miatt jelentkezett APCC-profilaxisra refrakter, súlyos hematuria. Hemosztatikus szupportáció mellett palliatív tumorrezekció történt, amely után a vérzés átmenetileg megszűnt. A fenti két esetben az APCC-profilaxist felfüggesztettük, mivel nem bizonyult effektívnek. Hét betegnél a gátlótest sikeres eliminációja miatt fejeződött be az APCC-profilaxis, két esetben pedig FVIII koncentrátumot tartalmazó eradikációs protokoll indítása miatt. Betegeinknél összességében medián 16 hétig (IQR 9-34) alkalmaztuk az APCC-profilaxist. Két betegnél csupán 3 hétig volt szükség preventív APCC injekciókra, mivel az életveszélyes vérzéses epizód után az inhibitor eliminációja hamar bekövetkezett. Ugyanakkor kilenc beteg két hónapon túl, közülük hat beteg pedig négy hónapnál is tovább részesült profilaxisban. A gátlótest kimutatásától a sikeres eliminációig eltelt medián 26 hét (IQR 12-52) magyarázza az utóbbi esetekben a hosszas profilaxis szükségességét. A profilaxisban nem részesült csoportban is medián 20 hétig (IQR 13,5-22) perzisztált az inhibitor, így nem valószínű, hogy a preventív APCC kiváltotta anamnesztikus válasz az oka a hosszú eliminációs időnek. A heti hemosztázis kontrollok során sem tapasztaltunk inhibitor titer emelkedést a rendszeres APCC injekciók mellett. A profilaxis miatti extra faktorfelhasználás betegenként medián 1620 E/tskg APCC (IQR 1125-4110) koncentrátumnak bizonyult a 16 hét alatt. Az APCC-profilaxis kapcsán nem észleltünk tromboembóliás szövődményt, allergiás reakciót, anamnesztikus inhibitorszint emelkedést vagy más azonnali vagy hosszútávú mellékhatást.

Nyolc beteg nem részesült megelőző célú APCC kezelésben, mivel klinikailag enyhének ítéltük a vérzékenység mértékét. Ebben a betegcsoportban preventív faktorszuportáció nélkül sem jelentkezett súlyos vérzés, kizárólag enyhe szubkután bevérzések alakultak ki az inhibitor sikeres eliminációjáig eltelt időben. A 4. ábra összegzést nyújt az APCC-profilaxisban részesült és nem részesült betegek klinikumáról.

4. ábra Az APCC-profilaxisban részesült és nem részesült betegek klinikai összefoglalása



*Az 5. és 6. táblázatokban alkalmazott sorszáмок alapján profilaxisban részesült betegek: 4-es, 5-ös, 7-es, 8-as, 9-es, 12-es, 13-as, 14-es, 15-ös, 16-os, 17-es; profilaxisban nem részesült betegek: 1-es, 2-es, 3-as, 6-os, 10-es, 11-es, 18-as, 19-es. *Az APCC profilaktikus dózisa az adott egyénnél a vérzéscsillapításban hatékonyak bizonyuló legalacsonyabb dózis. E/tskg egység per testsúlykilogramm; APCC aktivált protrombin komplex koncentrátum; ITI immuntolerancia indukció; BPSZ bypassing szer; ET eradikációs terápia.

5.2. A rekombináns FXIII koncentrátum alkalmazhatósága major vérzés ellátása során

5.2.1. A klinikai válasz

A rFXIII koncentrátum 35 E/tskg dózisban történő intravénás beadását követően 24 óra elteltével a jobb alsó végtagi fájdalom és körfogati többlet látványosan csökkent, és a beteg a negyedik naptól

mobilizálhatóvá vált. Friss fagyasztott plazma vagy vörösvértest transzfúzió alkalmazására nem volt szükség. A hatodik posztinfúziós napon jelentkező fogfájás háttérében pulpitis igazolódott, és fogextractió vált szükségessé. Az aktuális FXIII aktivitás 32%-os volt, így a fogeltávolítás további faktorpótlás nélkül történt. Vérzéses vagy más szövődmény a szájsebészeti beavatkozás kapcsán nem jelentkezett.

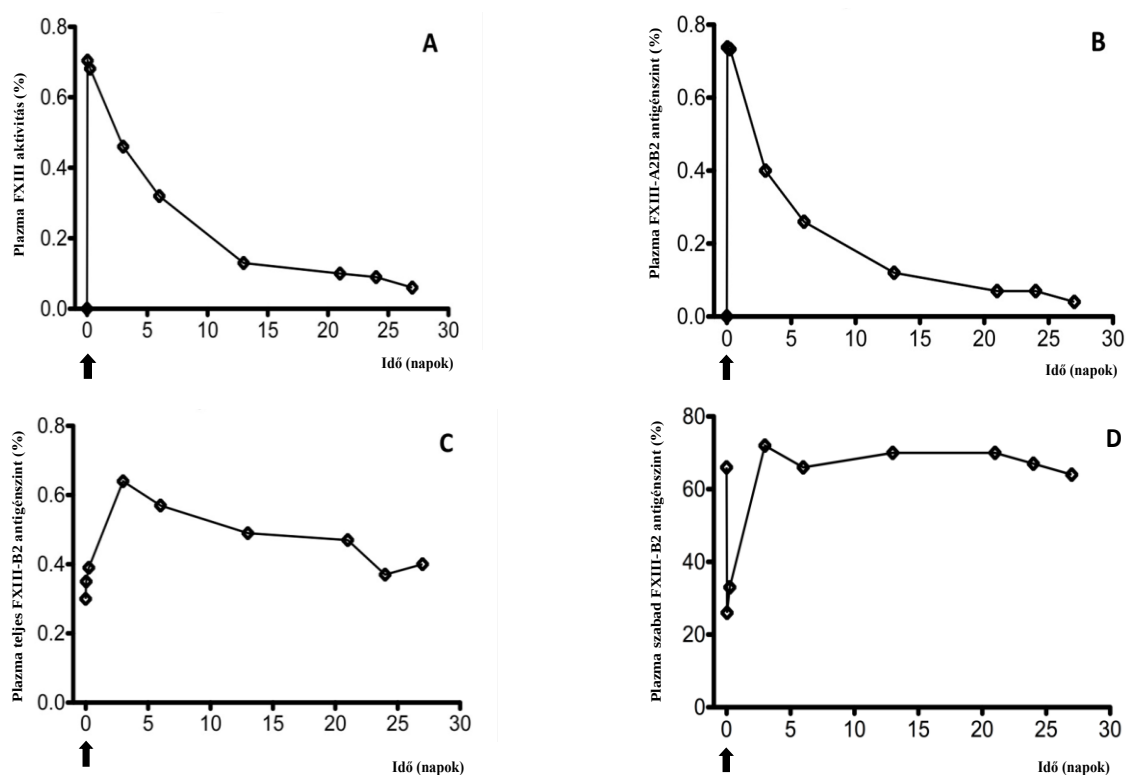
Mivel az első rFXIII infúziót követő négyhetes időszakban sem spontán, sem traumás vérzés nem alakult ki, a következő rFXIII injekciót 35 E/tskg dózisban profilaktikus céllal kapta a beteg. A gyermekkor óta évi átlagos 5 major vérzést elszenvedett beteg a rFXIII koncentráttal végzett rendszeres havi profilaxis mellett ismét munkába állt, jelenleg is kőművesként dolgozik. A profilaxis kezdete óta eltelt 6 év során újabb vérzéses esemény a mindennapi fizikai megerőltetés ellenére sem alakult ki.

5.2.2. Farmakokinetikai paraméterek

Az infúzió előtti FXIII aktivitás, a FXIII-A₂B₂ és a FXIII-A₂ antigénszintek az ismert diagnózisnak megfelelően mérhetetlenül alacsonynak bizonyultak. A preinfúziós FXIII-B₂ antigénszint a plazmában a normál érték 31%-a volt, teljes mértékben szabad formában. A rFXIII koncentráttal beadása után 1 órával a plazma FXIII aktivitása 70%-ra emelkedett és az infúzió utáni 6. órában is ezen a szinten perzisztált. Az infúzió utáni 3., 6., 13., 21., 24. és 28. napokon mért plazma FXIII aktivitás az idővel fokozatos csökkenést mutatott, az első hét végén 30% alá, majd három hét elteltével 10% alá süllyedt, a 28. napon mért völgyaktivitás 6% volt (5/A ábra). A pFXIII aktivitás időbeni változása alapján a rFXIII koncentráttal félétideje 6 napnak bizonyult, míg a testsúlykilogrammra számított dózisegység okozta emelkedés a pFXIII aktivitásában 2%-os volt a posztinfúziós első órában mért eredmények alapján. A FXIII-A₂B₂ (5/B ábra) és a FXIII-A₂ (nincs demonstrálva) antigénszintek változása is hasonló tendenciát követett az idő függvényében. A teljes FXIII-B₂ antigénszint a rFXIII-A₂ koncentráttal beadása után átmeneti emelkedést mutatott. A tendencia az infúziót követő 3. naptól vált csökkenővé, de a teljes FXIII-B₂ szintje így sem ment a kiindulási érték alá a négyhetes követési periódus végére (5/C ábra). A szabad FXIII-B₂ antigénszint azonban jelentősen esett közvetlenül a rFXIII koncentráttal beadása után, minden bizonnyal azért, mert a rFXIII-A₂ komplexet képezett vele a keringésben. Ezután a szabad

FXIII-B₂ antigénszint átmeneti emelkedést mutatott, majd egy konstans szinten maradt a következő három héten (5/D ábra). A teljes és szabad FXIII-B₂ alegység szintjének rFXIII-A₂ beadása után a betegünkönél észlelt változása egyezik a klinikai vizsgálatokban leírt eredményekkel, így alátámasztja az elméleteket, miszerint a rFXIII-A₂ komplexet képez a keringő endogén FXIII-B₂-vel és a plazma FXIII-A koncentrációja szabályozó hatással bír a FXIII-B alegység termelődésére [72].

5. ábra A FXIII aktivitás (A), a FXIII-A₂B₂ antigénszint (B), a teljes (C) és a szabad (D) FXIII-B₂ antigénszint változása az idő függvényében a beteg plazmájában 35 E/tskg rFXIII koncentrátum beadását követő négyhetes periódus során



%, a normál plazmában mérhető értékhez viszonyított aktivitás vagy antigénszint a beteg plazmájában;

↑ a rFXIII koncentrátum beadásának időpontja.

6. Megbeszélés

6.1. Szerzett hemofília A

6.1.1. A diagnosztikus késedelem mértéke és okai

A szerzett hemofília A gyakran vulnerábilis betegeknél alakul ki (idősek, daganatos betegek, posztoperatív állapot), ugyanakkor speciális ellátást igényel a vérzéscsillapítás és a gátlótest eradikáció tekintetében. Az adekvát diagnózis mihamarabbi felismerése tehát alapvető a morbiditás és a mortalitás minimalizálásához. Az összeurópai, spanyol és kínai adatokkal egybehangzó saját eredményeink szerint is a szerzett hemofília A diagnózisa jelentős időbeni késéssel születik meg a vérzékenység klinikai megjelenéséhez képest. Sajnos a kelet-magyarországi régióra jellemző késés a nemzetközi adatokhoz képest is kiemelkedően nagy [8,13,15,20]. Ezért vizsgáltam a központunk irányába referált betegek körében a diagnosztikai késedelem időtartama mellett azokat a körülményeket is, amelyek hátráltatták a szerzett hemofília A diagnózisának megállapítását.

Eredményeim alapján medián 1,5 hónap (3 nap-9 hónap) telt el betegeinknél az első vérzés megjelenése és a gátlótest hemofília diagnózisa között, négy esetben négy hónapot is elérte vagy meghaladta ez az időtartam. Valamennyi esetben vérzéses tünet miatt történt kivizsgálás. A késlekedés rendszerszintű okaként megállapítható, hogy az abnormális vérzéses tünetek ellenére gyakran elmaradt a rutin véralvadási tesztek ellenőrzése (4/11 beteg) vagy csak a protrombin időre korlátozódott (2/11 beteg). Nem ritkán a megnyúlt APTI jelentősége nem került felismerésre (4/11 eset) hosszú időn át (medián 1,1 hét). Egyidejű antikoaguláns vagy vérlemezkekeményedést gátló kezelés egy esetben sem szerepelt a kórtörténetben.

Az EACH2 eredményei szerint a vérzéstől medián 3 (IQR 0-12) nap, a megnyúlt APTI megállapításától medián 1 (IQR 0-8) nap telt el a gátlótest hemofília diagnosztizálásáig. A gyakorlatban ez azt jelentette, hogy a regiszterben szereplő 501 beteg közül 6 betegnél több, mint 6 hónap, 46 esetben 1-6 hónap, 105 esetben 1 hét-1 hónap és 296 betegnél pedig kevesebb, mint egy hét telt el a vérzékenység megjelenésétől a diagnózisig [8]. A terhességhez társuló gátlótest esetén a vérzéses panaszok és a diagnózis megállapítása között medián 6 nap (IQR 0-21) telt el. Ezen belül az abnormális vérzékenység megjelenése és az első APTI mérés között eltelt idő medián 1 nap (IQR 0-10) volt, míg az első abnormális APTI eredménytől medián 1 nap (IQR 0-8) telt el az adekvát diagnózis megállapításáig [15].

Egy spanyol centrum 28 fős beteganyagán végzett retrospektív vizsgálat során 19 napos (IQR 2-180 nap) medián időintervallumot állapítottak meg az első vérzéses epizód és a definitív diagnózis között [20]. A spanyol munkacsoport is részletesen vizsgálta a diagnosztikus késlekedés okait. Eszerint 10 betegnél a rutin hemosztázis tesztek vizsgálata az első vérzésnél nem történt meg, 4 betegnél a hemosztázis labortesztben APTI mérés nem szerepelt és 10 esetben a megnyúlt APTI-t nem tekintették kórosnak. Három betegnél az izomhematóma által érintett végtagot mélyvéna trombózisként interpretálták az ultrahanggal leírt vénakompresszió miatt és a betegek kis molekulású heparin kezelésben részesültek 24-48 órán át. Tizenhét betegnél az egyidejű antikoaguláns vagy trombocitaaggregáció-gátló terápia vezette félre átmenetileg a diagnózist [20]. A kínai munkacsoport által vizsgált 187 betegnél medián 30 nap (IQR 15-76) telt el az első vérzéses esemény és a gátlótest hemofília igazolása között. Figyelemreméltó azonban, hogy az első orvos-beteg találkozótól az adekvát diagnózis megállapításáig lényegesen rövidebb, medián 7 nap (IQR 1-24) volt a késlekedés, míg a diagnózistól medián 6 napon (IQR 3-23) belül kezdetét vette az immunszuppresszív terápia [13].

A nemzetközi adatokkal egyezően a jelen vizsgálat tárgyát képező betegeink körében sem látszik összefüggés a diagnosztikus késedelem és az első vérzés súlyossága vagy a kiindulási FVIII aktivitás, illetve az inhibitor titer között. A diagnosztika lassúsága az adekvát hemosztatikus kezelés bevezetését természetesen késleltette, azonban hátrányos hatása nem volt kimutatható a teljes túlélésre vonatkozóan a spanyol és az összeurópai adatok alapján [8,15,20]. Ez utóbbi megállapítás egyik lehetséges magyarázata, hogy a túlélési adatok centrumokból származnak, vagyis a nem referált vagy nem diagnosztizált betegek túlélési eredményei nem képezték az analízis részét. Betegeink körében a kis esetszám miatt a diagnosztikai késedelem és a túlélés összefüggésének statisztikai elemzésére nem volt lehetőség. Összességében elmondható, hogy a megfigyelési idő alatt észlelt 21%-os mortalitási arány és a halálokok (3 esetben infekció, 1 betegnél tumorprogresszió) korrelálnak az irodalmi adatokkal kivéve, hogy fatális vérzés nem fordult elő betegeinknél [4-13].

A nemzetközi közlemények a jellemző betegutakról nem számolnak be, a jelen vizsgálat azonban kiterjedt a diagnózis időtartamán túl a körülményekre is. Megfigyeléseim alapján a vérzéses tünetekkel a betegek első ellátása nem ritkán sebészeti profilú részlegeken történt és hemosztazeológiai konzíliumra csak a műtétes vagy konzervatív úton megkísérelt sikertelen vérzéscsillapítási kísérletek

után került sor, amikor már két beteg is életveszélyes állapotban volt. Betegeink körében fatális vérzés nem történt, valószínűleg azért, mert a szerzett gátlótest kimutatását követően az adekvát terápia azonnal bevezetésre került.

A saját és az idézett munkacsoportok eredményei összességében alátámasztják azt a nemzetközi ajánlást, hogy tisztázatlan eredetű vérzékenység vagy egyértelmű okkal nem magyarázható APTI megnyúlás esetén mihamarabbi konzultáció javasolt regionális hemosztázis központtal [1].

6.1.2. Az APCC profilaktikus alkalmazása

A vérzés az egyik vezető mortalitási és morbiditási tényező a szerzett hemofília A kórlefolyása során [39]. Figyelembe véve, hogy a gátlótest perzisztálásáig bármikor jelentkezhet életveszélyes vagy súlyos vérzés [13], az APCC-vel folytatott rendszeres, vérzésmegelőző célú faktorpótlás gondolata logikusnak tűnik. Evidencia hiányában azonban az ajánlások nem foglalnak állást az APCC-profilaxis esetleges szerepéről a gátlótest hemofiliás betegek ellátásában. A rendszeres faktorszupportáció indikációs körének felállításakor a lehetséges tromboembóliás mellékhatásokat is szem előtt kell tartanunk, különös tekintettel a betegek idősebb életkorára és a kardiovaszkuláris vagy tromboembóliás rizikófaktorok gyakoribb előfordulására. Így az APCC-profilaxis rutinszerű bevezetése a szerzett hemofiliás betegek számára nem ajánlható. A klinikailag súlyosan vérzékeny betegek azonban profitálhatnak a megelőző célú, az akut ellátásban alkalmazottnál alacsonyabb dóziszú faktorpótlásból, amíg a gátlótest detektálható.

Központunkban 2002 óta alkalmazunk APCC-profilaxist szerzett hemofília A-ban szenvedő betegeinknél klinikailag súlyos vérzékenység esetén, az inhibitor perzisztálásának ideje alatt. A jelen munka összegzést nyújt a 2016. évvel bezárólag kezelt 19 beteg kapcsán szerzett tapasztalatokról. Ismert, hogy szerzett hemofiliában a vérzésellátásra használt bypassing szerek dozírozási sémája az inhibitorral komplikált kongenitális hemofília akut ellátásából szerzett klinikai tapasztalatokból származik [21]. Ezért az alloantitesttel szövődött hemofília APCC-profilaxisára vonatkozó nemzetközi ajánlás [45] szerzett hemofília A-ban is érvényes lehet. Gyakorlatunkban az APCC-profilaxis a vérzékenység klinikai súlyossága alapján került bevezetésre az inhibitor titertől függetlenül. A profilaxis a vérzésveszély fennállásáig, azaz a gátlótest sikeres eliminációjáig folytatódott. Betegeink körében a

remisszió aránya a profilaxis és a nem-profilaxis csoportban is a nemzetközi adatokkal korrelál, azonban az inhibitor eradikáció kezdetétől a komplett remisszióig eltelt idő a legtöbb tanulmány eredményeihez képest jelentősen hosszabbnak bizonyult, kivéve a tajvani és az ausztrál adatokat, amelyekkel összemérhetőek [4-13]. A szerzett hemofiliások idősebb kora és kardiovaszkuláris terheltsége miatt a veszélyeztetett hemofiliában javasolt profilaktikus APCC dózis magasnak tűnik, betegeink az akut vérzés ellátásában egyénileg minimálisan effektívnek bizonyuló dózist (30-60 E/tskg) kapták, heti maximum három, nem egymást követő napon beadva. A heti két alkalommal történő preventív faktorinfúzió kevésbé bizonyult hatékonynak, azonban kifejezetten magas kardiovaszkuláris rizikó, gyenge vénás hozzáférés vagy a beteg ezirányú kérése esetén ezt a sémát alkalmaztuk. A trombózisrizikóra tekintettel az immunmoduláns eradikációs protokollokkal egyidejűleg APCC-profilaxis nem folyt. A rendszeres APCC infúziók mellett heti gyakorisággal történt gátlótest meghatározás, annak kivédésére, hogy normalizálódott hemosztázis mellett is folytatódjon a faktorszupportáció. Klinikai gyakorlatunkban a szerzett hemofiliában alkalmazott APCC-profilaxis effektívnek bizonyult, mivel a súlyosan vérzékeny betegek 82%-ánál nem volt ismételt súlyos vagy életveszélyes vérzés a medián 16 hétig (IQR 9-34) tartó preventív faktorpótlás során. Nemcsak hatékonynak, hanem biztonságosnak is volt mondható a hosszútávú APCC-profilaxis, mivel a kardiovaszkuláris terheltség ellenére sem vénás, sem artériás trombotikus szövődmény nem jelentkezett.

A szerzett hemofiliában indikált APCC-profilaxissal kapcsolatos közlemények száma igen korlátozott az irodalomban. 2015-ben publikáltak egy 18 beteget prospektíven követő, nem randomizált olasz tanulmányt, ahol az első vérzés megszűnte után alacsony dózisban, napi rendszerességgel kapott hét beteg APCC injekciókat preventív céllal addig, amíg az inhibitor szintje a kiindulási titer 50%-a alá csökkent [49]. Ekkortól tekintették az eradikációs kezelés hatékonyságát bizonyítottnak, illetve a vérzési kockázatot csökkenő mértékűnek. Az inhibitor titert ötnapos időközökkel ellenőrizték. A profilaxis indítása önkényes betegszelekció alapján történt, nem vették figyelembe a vérzékenység klinikai súlyosságát, sem bármilyen egyéb tényezőt; az első tizenegy diagnosztizált beteg a profilaxisban nem részesülő, a következő hét a profilaxisban részesülő csoportba került. A két betegcsoportot jellemző paraméterek (demográfia, major vérzések aránya, faktordózisok az akut szakban, inhibitor eradikáció módja és időtartama) összevetésekor szignifikáns különbség nem igazolódott, egyedül a major vérzések

során az APCC terápiás időtartama bizonyult szignifikánsan hosszabbnak a későbbiekben profilaxisban részesülő csoportban. A profilaxis csoport betegei major vérzés után átlagosan $77,3 \pm 33,7$ E/tskg/nap dózisban átlagosan $12,7 \pm 5,7$ napig részesültek APCC-profilaxisban, míg minor vérzés után átlag $28,5 \pm 9,3$ E/tskg/nap volt a preventív dózis és átlag $12,3 \text{ nap} \pm 10,7 \text{ nap}$ volt az időtartam. A preventív dózis a megelőzően alkalmazott terápiás dózis 25-50%-a volt. A profilaxis csoportban újabb vérzés nem következett be, illetve tromboembóliás szövődmény vagy más mellékhatás sem lépett fel. A profilaxisban nem részesített tizenegy betegnél az első vérzés utáni négyhetes megfigyelés alatt három major és három minor vérzés történt [49].

2019-ben a szintén olasz FAIR regiszter eredményeit is közzétették, ahol a prospektív-retrospektív követésben részt vevő, az akut vérzés ellátása során APCC kezelésben részesülő 56 beteg közül 15 esetben profilaktikus céllal rendszeres APCC injekciókat vezettek be az akut terápia közvetlen folytatásaként [50]. Megelőző céllal $54,2 \pm 23,0$ E/tskg dózisban alkalmazták az APCC-t intravénásan 12-72 órás időközökkel átlagosan $20,5 \pm 17,6$ napig. A vérzéscsökkentésre átlagosan $76,1 \pm 22,7$ E/tskg APCC-t alkalmaztak 12 óránként ismételve, így a preventív faktorszupportáció a FAIR regiszter centrumaiban is redukált dozírozás szerint történt. A profilaxist a kezelőorvos indikálta, általánosságban fogalmazva a klinikum és a vérzéses esemény súlyosságának figyelembe vételével. A közleményben nem olvasható, hogy a szerzők mit tekintenek major és minor vérzésnek vagy súlyos vérzékenységnek, ahogyan a profilaxis felfüggesztésének okait sem részletezik. A vérzésszám, a kiindulási inhibitor titer és az akut vérzés ellátásának időtartama szempontjából a két csoport között nem volt szignifikáns eltérés. Mindazonáltal a profilaktikus APCC injekciókban részesített betegcsoportban a vérzésszám látványosan csökkent a kontroll csoporthoz képest a négyhetes megfigyelési időszak alatt [50].

Az olasz munkacsoportok eredményeit összevetve saját adatainkkal fontosnak tartom hangsúlyozni a klinikumon alapuló betegszelekció létjogosultságát az APCC-profilaxis indikálása során szerzett hemofiliában. Ki szeretném emelni a beteganyagunkban súlyosan vérzékenynek minősülő esetek körében észlelt 82%-os vérzésmentességet a profilaxis ideje alatt, illetve azt a tényt, hogy az enyhe vérzékenység alapján profilaxisban nem részesített betegek körében a későbbiekben sem következett be klinikailag jelentős vérzéses esemény, szemben az olasz vizsgálatok nem-profilaxis betegcsoportjaival [49,50]. Tapasztalataink szerint a súlyosan vérzékeny betegek heti két-három

alkalommal, a lehetséges legkisebb dózisban történő APCC-profilaxisa az inhibitor perzisztálásáig biztonságos, tromboembóliás szövődményt nem észleltünk. A profilaxist igénylő esetek körültekintő kiválasztása a rendszeres APCC szupportáció költségvonzata miatt sem mellékes.

6.2. A rekombináns FXIII koncentrátum alkalmazhatósága major vérzés ellátása során

Munkacsoportunktól származik az első nemzetközi közlés, amely 2014-ben biztató tapasztalatokról számolt be a rFXIII koncentrátum hatékonyságát és biztonságosságát illetően major vérzés ellátásában veleszületett, súlyos FXIII-A deficiens betegnél. Esetünkben az akut terápiára preventív dózisban alkalmazott rFXIII-A koncentrátum hatékonynak bizonyult immobiliást okozó izomhematóma ellátása során, valamint minor sebészeti beavatkozáshoz (fogextractio) is megfelelő hemosztatikus védelmet biztosított. A kedvező klinikai kimenetel mellett a mért farmakokinetikai paraméterek sem mutattak eltérést az irodalomban olvasható, korábban meghatározott értékekhez képest (félélettido, völgykoncentráció) [72,75]. A faktormeghatározással egyidejűleg minden alkalommal neutralizáló alloantitest irányában is történt keverésvizsgálat, inhibitor jelenléte nem igazolódott. Más mellékhatás sem jelentkezett a rFXIII koncentrátum terápiás alkalmazása során.

Esetünkön kívül még egy közlés olvasható az irodalomban a rFXIII akut vérzésellátásban történő alkalmazásáról. A Mentor TM 2 vizsgálat 2018-ban publikált eredményei között számolnak be egy elesést követően kialakult felkari izomhematómáról és 12 minor sebészeti beavatkozásról (elsősorban fogászati). Az invazív beavatkozások a profilaktikus rFXIII beadását követő 21 napon belül történtek, és vérzésvizsgálat nélkül zajlottak. A trauma a posztinfúziós 24. napon következett be, így a beteg ismételt rFXIII injekcióban részesült 35 E/tskg dózisban, és az izomhematóma további faktorpótlás nélkül felszívódott [82].

A veleszületett FXIII-A deficiencia prevalenciája alacsony és az ismert betegek többnyire faktorprofilaxisban részesülnek, amely hatékonysága igen jónak mondható. Így a rFXIII koncentrátum akut vérzésellátásban való alkalmazhatóságának megítélésére strukturált klinikai vizsgálatot tervezni és kivitelezni nehéz feladat. A rendelkezésre álló kisszámú közlés alapján a rFXIII-A jó effektivitással és biztonságosan alkalmazható vérzésellátásban is, és az előbbiekre tekintettel a klinikai tapasztalat gyarapításához az esetriportok jelentősége a jövőben is alapvető lesz.

7. Összefoglalás

Az értekezésben két ritka vérzékenység klinikai aspektusait (diagnosztika és terápia) vizsgáltam új szemszögekből. Elemeztem a szerzett hemofília A diagnosztikájában a késedelem tartamát, amely a nemzetközi adatokhoz képest igen jelentős elmaradást mutatott a kelet-magyarországi régióban, hiszen medián 1,5 hónap telt el a vérzéses tünet jelentkezésétől a diagnózis megállapításáig. Hazai viszonylatban elsőként vizsgáltam a diagnosztikai késlekedés okait. Eredményeim alapján a fő problémát az jelenti, hogy vérzéses tünetek esetén a hemosztázis szűrőtesztjeinek vizsgálata gyakran késéssel és/vagy csak a protrombin időre szorítkozva történik, illetve a szűrőteszt eredményének interpretálása nem ritkán helytelen. Ez felesleges és megterhelő invazív beavatkozásokhoz és transfúziókhoz vezet. A diagnosztikai késedelem okairól a hazai tapasztalatok egybecsengenek az összeurópai és a spanyol adatokkal. Ezért mindenképpen követendő az a nemzetközi irányelv, miszerint tisztázatlan eredetű vérzékenység vagy az alvadási szűrőteszt nem magyarázható eltérése esetén az esetet mihamarabb a regionális hemosztázis központ irányába szükséges referálni.

Szerzett hemofília A-ban a vérzékenység súlyossága alapján indikált APCC-profilaxis hatékonynak és biztonságosnak bizonyult eredményeink alapján. A vérzéscsillapításban effektívnek talált minimális faktordózis heti két-három, nem egymást követő napon került alkalmazásra a gátlótest sikeres eliminációjáig. Mivel a hemosztázis paraméterek heti ellenőrzése mellett a trombotikus szövődmények minimalizálhatóak, akár a hónapokon át tartó ún. hosszútávú APCC-profilaxis is biztonságosnak tartható. Olasz szerzők az ún. rövid távú APCC-profilaxist preferálják, kis dózissal, 12-72 órás rendszeres faktorpótlás formájában. Közleményünkben a profilaxis indikációja nem egyértelműen megfogalmazott, míg felfüggesztését az eredeti inhibitor titer 50% alá csökkenése esetén javasolják. Az olasz munkacsoport és a központunkból származó eredmények egyaránt ígéretesek, bizonyító erejük azonban korlátozott a betegek alacsony száma miatt, ezért további vizsgálatok szükségesek.

Megfigyeléseim szerint a rFXIII koncentrátum 35 E/tskg dózisban alkalmazva veleszületett, súlyos FXIII-A deficienciában akut vérzés ellátására és minor sebészeti beavatkozáshoz faktorszupportációra is alkalmas lehet. Az intézetünkben kezelt betegen kívül még néhány esetről olvasható közlés az irodalomban. Az egyértelműen pozitív eredményekre tekintettel célszerűnek tűnne strukturált klinikai vizsgálatok tervezése a közeljövőben.

Summary

Here I present new clinical aspects of rare coagulopathies in the field of diagnostic difficulties and therapeutic approaches. Diagnostic delay in acquired haemophilia A is a major issue. I evaluated not only the period elapsing from the first bleed to the correct diagnosis, but also the causes and consequences of the delay. I found a period of median 1.5 months from the onset of bleeds to the correct diagnosis. Analysing the main causes of the delay I found that the routine haemostasis laboratory tests had not been checked or only the prothrombin time had been used exclusively to evaluate haemostasis and the prolonged activated partial thromboplastin time had gone unnoticed for a long time despite the obvious bleeding tendency. The period of delay was much longer in the Hungarian cohort, but the main causes were found to be the same in the Hungarian, pan-European and Spanish cohorts. The results underline the importance of early referral of patients with unexplained bleeding symptoms to regional haemostasis centres where the appropriate diagnostic and therapeutic facilities are available for the special management of these cases.

In our experience long-term APCC prophylaxis proved to be effective and safe for patients with acquired haemophilia and severe bleeding tendency until the inhibitor persisted. Considering the high thrombotic risk, the lowest effective therapeutic dose was recommended for prophylaxis on two or three days per week, with close laboratory control (weekly determination of inhibitor level). In two Italian studies short-term APCC prophylaxis was preferred with low-dose factor concentrate administered every 12-72 hours. The indications of prophylaxis were not very clearly demonstrated. The termination of regular factor support was scheduled if the inhibitor fall below the 50% of the baseline level. Results of both the Italian and our studies are promising, but further trials are needed to outline the clear indications and dosing schedules of APCC prophylaxis in acquired haemophilia A.

In the case report from our Centre, recombinant FXIII concentrate at a dose of 35 U/kg is suitable not only for the prophylaxis of bleeds, but also for the treatment of an acute bleeding episode and for haemostatic cover of minor surgical procedures. Beyond the demonstrated case, only a few reports are available on rFXIII as a therapeutic option for acute bleeds or surgery. The positive outcomes of these reports could stimulate the design of further well-structured studies in the field.

8. Az értekezésben olvasható új tudományos eredmények

1. Magyarországon elsőként vizsgáltam a diagnosztikai késedelem mértékét, okait és következményeit szerzett hemofília A-ban. A késlekedés a nemzetközi adatokhoz mérve kiemelkedően hosszú, és rendszerszintű hibaként megállapítható, hogy az abnormális vérzéses tünetek ellenére is gyakran elmarad a rutin véralvadási tesztek ellenőrzése, illetve nem ritkán a megnyúlt APTI jelentősége nem kerül felismerésre hosszú időn át.
2. Szerzett hemofília A-ban elsőként mutattam be klinikai eredményeket a hosszútávú APCC-profilaxisról. A vérzés megelőző céllal heti két-három, nem egymást követő napokon adott APCC kezelés hatékonynak és biztonságosnak bizonyult. A profilaxis azoknál a betegeknél javasolható, akiknél a vérzékenység klinikai súlyossága azt indokoltá teszi. A profilaxist az inhibitor perzisztálásáig folytatjuk.
3. A rekombináns FXIII-A koncentrátumot akut vérzés ellátására elsőként intézetünkben alkalmaztuk. A veleszületett, súlyos mértékben FXIII-A alegység hiányos fiatalember esetének bemutatása, a klinikai kép és a farmakokinetikai paraméterek részletes ismertetése révén igazoltam, hogy a rFXIII koncentrátum a profilaxisra törzskönyvezett dózisban alkalmas lehet major vérzés ellátására is.

9. Irodalomjegyzék

1. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M *et al.* International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica* 2020; **105**: xxx. Epub ahead of print. doi:10.3324/haematol.2019.230771.
2. Kruse-Jarres R, Kempton C, Baudo F, Collins P, Knoebl P, Leissinger C *et al.* Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* 2017; **92**: 695-705.
3. Oldenburg J, Zeitler H, Pavlova A. Genetic markers in acquired haemophilia. *Haemophilia* 2010; **16** (Suppl 3): 41-45.
4. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to FVIII. *Thromb Haemost* 1981; **45**(3): 200-3.
5. Delgado J. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Hematol* 2003; **121**: 21-35.
6. Collins P, Hirsch S, Baglin T, Dolan G, Hanley J, Makris M *et al.* Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007; **109**(5): 1870-7.
7. Tay L, Duncan E, Singhal D, Al-Qunfoidi R, Coghlan D, Jaksic W *et al.* Twelve years of experience of acquired hemophilia A: trials and tribulations in South Australia. *Semin Thromb Hemost* 2009; **35**(8): 769-77.

8. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Nemes L *et al.* Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012; **10**: 622-31.
9. Borg J, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, Levesque H. Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l' Hemophilie Acquise) registry. *Haemophilia* 2013; **19**: 564-70.
10. Huang S, Tsay W, Lin S, Hsu S, Hung M, Shen M. A study of 65 patients with acquired hemophilia A in Taiwan. *Journal of Formosan Medical Association* 2015; **114**: 321-7.
11. Kessler C, Ma A, Al-Mondhiry H, Gut R, Cooper D. Assessment of acquired hemophilia patient demographics in the United States: the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; **27**: 761-9.
12. Tiede A, Klamroth R, Scharf R, Trappe R, Holstein K, Huth-Kuhne A *et al.* Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2015; **125**(7): 1091-97.
13. Sun B, Xue F, Feng Y, Sun J, Yu Z, Hou M *et al.* Outcome of CARE: a 6-year national registry of acquired haemophilia A in China. *Br J Hematol* 2019; **187**(5): 653-65.
14. Baudo F, Italian Association of Haemophilia Centres (AICE): Register of acquired factor VIII inhibitors (RIIA). Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *BJOG* 2003; **110**: 311-4.

15. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, Knoebl P, Levesque H, Marco P *et al.* Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG* 2012; **119**: 1529-37.
16. Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Levesque H, Marco P, Nemes L *et al.* Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012; **120**(1): 39-46.
17. Tiede A, Werwitzke S, Scharf R. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia: limitations, consequences, and challenges. *Semin Thromb Hemost* 2014; **40**: 803-811.
18. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Levesque H, Nemes L, Pellegrini F *et al.* Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2012; **120**(1): 47-55.
19. Werwitzke S, Geisen U, Nowak-Gotti U, Eichler H, Stephan B, Scholz U *et al.* Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: data from the GTH-AH 01/2010 study. *J Thromb Haemost* 2016; **14**(5): 940-7.
20. Pardos-Gea J, Fernandez-Diaz N, Parra R, Cortina V, Altisent C. Diagnostic delay in acquired haemophilia: analysis of causes and consequences in a 20-year Spanish cohort. *Haemophilia* 2018; **24**(3): e163-6.
21. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Levesque H, Castellano M *et al.* International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; **94**(4): 566-75.

22. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Collins P, Chalmers E, Hart D, Jennings I, Liesner R, Rangarajan S *et al.* Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* 2013; **162**: 758-73.
23. Franchini M, Castaman G, Coppola A, Santoro C, Zanon E, Di Minno G *et al.* Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus* 2015; **13**: 498-513.
24. Tiede A, Giangrande P, Teitel J, Amano K, Benson G, Nemes L *et al.* Clinical evaluation of bleeds and response to haemostatic treatment in patients with acquired haemophilia: A global expert consensus statement. *Haemophilia* 2019; **25**: 969–78.
25. Hoffman M, Dargaud Y. Mechanism and monitoring of bypassing agent therapy. *J Thromb Haemost* 2012; **10**: 1478-85.
26. Zanon E, Pasca S, Santoro C, Gamba G, Siragusa S, Rocino A *et al.* Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) in acquired haemophilia A: a large multicentre Italian study-the FAIR Registry. *Br J Haematol* 2019; **184**:853-55.
27. Borg J, Negrier C, Durieu I, Dolimier E, Masquelier A and Levesque H for the FEIBHAC Study Group. FEIBA in the treatment of acquired haemophilia A: Results from the prospective multicentre French 'FEIBA dans l'hémophilie A acquise' (FEIBHAC) registry. *Haemophilia* 2015; **21**: 330-337.
28. Ma A, Kessler C, Al-Mondhiry H, Gut R, Cooper D. Use of recombinant activated factor VII for acute bleeding episodes in acquired hemophilia: final analysis from the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry acquired hemophilia study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; **27**: 753-60.

29. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, Shapiro A, Smith H, Chowdary P *et al.* Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia* 2015; **21**: 162-70.
30. Sborov D, Rodgers G. How I manage patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2013; **161**: 157–65.
31. Ingerslev J, Sorensen B. Parallel use of bypassing agents in haemophilia with inhibitors: a critical review. *Br J Haematol* 2011; **155**: 256–262.
32. Rota M, Cortesi P, Crea R, Gringeri A, Mantovani L. Thromboembolic event rate in patients exposed to anti-inhibitor coagulant complex: meta-analysis of 40-year published data. *Blood Advances* 2017; **26**: 2637-42.
33. Rajpurkar M, Croteau S, Boggio L, Cooper D. Thrombotic events with recombinant activated factor VII (rFVIIa) in approved indications are rare and associated with older age, cardiovascular disease, and concomitant use of activated prothrombin complex concentrates (aPCC). *Journal of Blood Medicine* 2019; **10**: 335-40.
34. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, Konsek E, Unkrig C, Walger P *et al.* Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood* 2005; **105**: 2287-93.
35. Möhnle P, Pekrul I, Spannagl M, Sturm A, Singh D, Dechant C. Emicizumab in the treatment of acquired haemophilia: a case report. *Transfus Med Hemother* 2019; **46**:121-3.

36. Dane K, Lindsley J, Streiff M, Moliterno A, Khalid M, Shanbhag S. Successful use of emicizumab in a patient with refractory acquired hemophilia A and acute coronary syndrome requiring percutaneous coronary intervention. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; **3**: 420-3.
37. Knöbl P. Prevention and management of bleeding episodes in patients with acquired haemophilia A. *Drugs* 2018; **78**: 1861–72.
38. Pfliegler G, Boda Z, Hársfalvi J, Flóra-Nagy M, Sári B, Pecze K, Rák K. Cyclosporin treatment of a woman with acquired haemophilia due to factor VIII:C inhibitor. *Postgrad Med J* 1989; **65**: 400-2.
39. Nemes L, Pitlik E. New protocol for immune tolerance induction in acquired hemophilia. *Haematologica* 2000; **85**(10): 64-8.
40. Ilonczai P, Schlammadinger Á, Oláh Zs, Rázsó K, Bereczky Zs, Boda Z. Temporarily successful eradication therapy in acquired haemophilia with high inhibitor titer: A case report with a new protocol. *Thromb Haemost* 2008; **100**: 149-50.
41. Várkonyi A, Szederjesi A, Dolgos J, Farkas P, Galgóczi J, Káel K *et al.* Low-dose combined immunosuppression results in rapid remission in patients with acquired hemophilia A. *Blood* 2013; **122**: 3589.
42. Auoba A, Rey G, Pavillon G, Jougla E, Rothschild C, Torchet M *et al.* Deaths associated with acquired haemophilia in France from 2000-2009: multiple cause analysis for best care strategies. *Haemophilia* 2011; 1-6.
43. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S *et al.* Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011; **365**: 1684-92.

44. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N *et al.* Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2013; 1-8.
45. Perry D, Berntorp E, Tait C, Dolan G, Holme PA, Laffan M *et al.* FEIBA prophylaxis in haemophilia patients: a clinical update and treatment recommendations. *Haemophilia* 2010; **16**: 80-89.
46. Váradi K, Negrier C, Berntorp E, Astermark J, Bordet JC, Morfini M *et al.* Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay. *J Thromb Haemost* 2003; **1**(11): 2374-80.
47. Grünewald M, Beneke H, Güthner C, Germowitz A, Brommer A, Griesshammer M. Acquired haemophilia: experiences with a standardized approach. *Haemophilia* 2001; **7**: 164-69.
48. Kang E, Kim HG, Lee J, Lee M, Bae C, Jeon JY *et al.* Acquired hemophilia successfully treated with activated prothrombin complex concentrate and immunosuppressant combination: a case report. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; **23**: 669-72.
49. Zanon E, Milan M, Gamba G, Ambaglio C, Saggiorato G, Spiezia L *et al.* Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) for the treatment and prevention of bleeding in patients with acquired haemophilia: A sequential study. *Thromb Res* 2015; **136**: 1299-1302.
50. Zanon E, Pasca S, Siragusa S, Napolitano M, Santoro C, Mameli L *et al.* Low dose of aPCC after the initial treatment in acquired haemophilia A is useful to reduce bleeding relapses: Data from the FAIR registry. *Thromb Res* 2019; **174**: 24-26.
51. Schroeder V, Kohler H. Factor XIII deficiency: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013; **39**: 632-641.

52. Muszbek L, Yee VC, Hevessy Z. Blood coagulation factor FXIII: structure and function. *Thromb Res* 1999; **94**: 271-305.
53. Lorand L. Fibrin Clots. *Nature* **1950**; 166: 694–5.
54. Katona E, Penzes K, Csapó A, Fazakas F, Udvardy ML, Bagoly Z *et al*. Interaction of factor XIII subunits. *Blood* 2014; **123(11)**: 1757-63.
55. Kohler H, Ichinose A, Seitz R, Ariens RAS, Muszbek L, on behalf of the Factor XIII and Fibrinogen SSC Subcommittee of the ISTH. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost* 2011; **9**: 1404-6.
56. Mitchell JL, Mutch J. Let's cross-link: diverse functions of the promiscuous cellular transglutaminase factor XIII-A. *J Thromb Haemost* 2019; **17**: 19-30.
57. Lak M, Peyvandi F, Ali SA, Karimi M, Mannucci PM. Pattern of symptoms in 93 Iranian patients with severe factor XIII deficiency. *J Thromb Haemost* 2003; **1**: 1852-3.
58. Muszbek L, Péntzes K, Katona É. Auto- and alloantibodies against factor XIII: laboratory diagnosis and clinical consequences. *J Thromb Haemost* 2018; **16**: 822-32.
59. Ajzner E, Schlamadinger A, Kerenyi A, Bereczky Z, Katona E, Haramura G *et al*. Severe bleeding complications caused by an autoantibody against the B subunit of plasma factor XIII: a novel form of acquired factor XIII deficiency. *Blood* 2009; **113**: 723-725.
60. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B *et al*. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012; **10**: 615-21.

61. Peyvandi F, DiMichele D, Bolton-Maggs PHB, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A for the project on consensus definitions in rare bleeding disorders of the Factor VIII/Factor IX Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost* 2012; **10**: 1938-43.
62. Menegatti M, Palla R, Boscarino M, Bucciarelli P, Muszbek L, Katona E *et al*. Minimal factor XIII activity level to prevent major spontaneous bleeds. *J Thromb Haemost* 2017; **15**: 1728-36.
63. Mannucci P, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004; **104**: 1243-52.
64. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood* 2019; **133** (5): 415-424.
65. Livnat T, Barg AA, Levy-Mendelovich S, Kenet G. Rare bleeding disorders-old diseases in the era of novel options for therapy. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2017; **67**: 63-68.
66. Shapiro A. The use of prophylaxis in the treatment of rare bleeding disorders. *Thromb Res* <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.014> (article in press)
67. Kadir R, Chi C, Bolton-Maggs P. Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2009; **15**: 990-1005.
68. Peyvandi F, Garagiola I, Menegatti M. Gynecological and obstetrical manifestations of inherited bleeding disorders in women. *J Thromb Haemost* 2011; **9**(Suppl. 1): 236-45.

69. Boda Z, Pfliegler G, Muszbek L, Toth A, Adany R, Harsfalvi J *et al.* Congenital factor XIII deficiency with multiple benign breast tumours and successful pregnancy with substitutive therapy. A case report. *Haemostasis* 1989; **19**: 348-52.
70. Reynolds TC, Butine MD, Visich JE, Gunewardena KA, Macmahon M, Pederson S *et al.* Safety, pharmacokinetics, and immunogenicity of single-dose rFXIII administration to healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2004; **3**: 922-8.
71. Visich JE, Zuckerman LA, Butine MD, Gunewardena KA, Wild R, Morton KM *et al.* Safety and pharmacokinetics of recombinant factor XIII in healthy volunteers. A randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-dose study. *Thromb Haemost* 2005; **94**: 802-7.
72. Lovejoy AE, Reynolds TC, Visich JE, Butine MD, Young G, Belvedere MA *et al.* Safety and pharmacokinetics of recombinant factor XIII-A₂ administration in patients with congenital factor FXIII deficiency. *Blood* 2006; **108**: 57-62.
73. Williams M, Will A, Stenmo C, Rosholm A, Tehranchi R. Pharmacokinetics of recombinant factor XIII in young children with congenital FXIII deficiency and comparison with older patients. *Haemophilia* 2014; **20**: 99-105.
74. Brand-Stauber B, Carcao M, Kerlin BA, Will A, Williams M, Tornoe CW *et al.* Pharmacokinetic characterization of recombinant factor XIII (FXIII)-A₂ across age groups in patients with FXIII A-subunit congenital deficiency. *Haemophilia* 2015; **21**: 380-5.
75. Inbal A, Oldenburg J, Carcao M, Rosholm A, Tehranchi R, Nugent DJ. Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor FXIII deficiency. *Blood* 2012; **119**: 5111-7.

76. Lusher J, Pipe SW, Alexander S, Nugent D. Prophylactic therapy with Fibrogammin® P is associated with a decreased incidence of bleeding episodes: a retrospective study. *Haemophilia* 2010; **16**: 316-21.
77. Kerlin BA, Inbal A, Will A, Williams M, Garly ML, Jacobsen L, Kearney SL. Recombinant factor XIII prophylaxis is safe and effective in young children with congenital factor XIII-A deficiency: international phase 3b trial results. *J Thromb Haemost* 2017; **15**: 1601-6.
78. Karpati L, Penke B, Katona E, Balogh I, Vamosi G, Muszbek L. A modified, optimized kinetic photometric assay for the determination of blood coagulation factor XIII activity in plasma. *Clin Chem* 2000; **46**: 1946-55.
79. Katona E, Haramura G, Karpati L, Fachet J, Muszbek L. A simple, quick one-step ELISA assay for the determination of complex plasma factor XIII (A₂B₂). *Thromb Haemost* 2000; **83**: 268-73.
80. Katona E, Ajzner E, Toth K, Karpati L, Muszbek L. Enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of blood coagulation factor XIII A-subunit in plasma and in cell lysates. *J Immunol Methods* 2001; **258**: 127-35.
81. Kangsadalampai S, Farges-Berth A, Caglayan SH, Board PG. New mutations causing the premature termination of translation in the A subunit gene of coagulation factor XIII. *Thromb Haemost* 1996; **76**(2): 139-42.
82. Carcao M, Altisent C, Castaman G, Fukutake K, Kerlin BA, Kessler C *et al*. Recombinant FXIII (rFXIII-A₂) prophylaxis prevents bleeding and allows for surgery in patients with congenital FXIII A-subunit deficiency. *Thromb Haemost* 2018; **118**: 451-460.

10. Tárgyszavak

szerzett hemofília A, diagnosztikai késedelem, APCC-profilaxis, veleszületett FXIII deficiencia, rekombináns FXIII koncentrátum, vérzés

Keywords

acquired haemophilia A, diagnostic delay, prophylaxis with activated prothrombin complex concentrate, congenital FXIII deficiency, recombinant FXIII concentrate, bleed

11. Köszönetnyilvánítás

Szeretném kifejezni a köszönetemet témavezetőm, Dr. Schlammadinger Ágota Adjunktusnő felé, aki éveken át támogatta és irányította tudományos érdeklődésemet, bevezetett a klinikai hemosztazeológia rejtelmeibe és időt, fáradságot nem kímélve segített a prezentációk, közlemények, majd az értekezés elkészítésében. Hálával tartozom irányomban tanúsított kedvességéért és türelméért is.

Szeretném megköszönni Boda Zoltán Professzor Úrnak, hogy rezidensként a Hemosztázis Tanszék munkatársává fogadott lehetővé téve számomra, hogy egy elhivatott és magas szakmai színvonalon dolgozó csapat tagjává váljak. Professzor úr személyében egy széles látókörű klinikust és kutatót ismerhettem meg, aki a klinikai hemosztazeológia területén számos újító gondolatot álmodott és valósított meg. Megtisztelőnek érzem, hogy részese lehettem a közös klinikai és kutatói munkának és hálásan köszönöm az inspiráló légkört, amiben dolgozhattam.

Köszönöm Dr. Mikita János Tanár Úrnak, Dr. Rázsó Katalinnak, Dr. Oláh Zsoltnak és Dr. Ilonczai Péternek, hogy kezdő orvosként türelemmel tanítottak és segítettek a klinikai munkám során és a későbbiekben is mindig számíthattam a segítségükre, tanácsukra.

Szeretnék köszönetet mondani Muszbek László Professzor Úrnak és Dr. Bereczky Zsuzsanna Tanárnőnek a hemosztázis laboratóriumi vizsgálatok elvégzéséért, a demonstratív ábrák elkészítéséért és értékes észrevételeikért, építő tanácsaikért.

Köszönöm Kosztonyák Katalin, Tóth Edit és Nagy Brigitta segítő munkáját.

Köszönöm Karányi Zsolt segítségét a statisztikai számítások elvégzésében és az eredmények interpretálásában.

Köszönettel és hálával tartozom a Családomnak soha nem múló szeretetükért, véget nem érő türelmükért és fáradhatatlan támogatásukért, amivel minden nap körülvesznek.

13. Függelék

A függelék a szerző hivatalos publikációs listáját, benne a PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények listáját, és az értekezés témájában megjelent közlemények különlenyomatait tartalmazza.



Nyilvántartási szám: DEENK/24/2020.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Árokszállási Anita
Neptun kód: F97G79
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Árokszállási, A.**, Molnárné Rázsó, K., Ilonczai, P., Oláh, Z., Bereczky, Z., Boda, Z.,
Schlammadinger, Á.: A decade-long clinical experience on the prophylactic use of activated
prothrombin complex concentrate in acquired haemophilia A: a case series from a tertiary
care centre.
Blood Coagul. Fibrinolysis. 29 (3), 282-287, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0000000000000716>
IF: 1.12
2. **Árokszállási, A.**, Kerényi, A., Katona, É., Bereczky, Z., Muszbek, L., Boda, Z., Schlammadinger,
Á.: The use of recombinant factor XIII in a major bleeding episode of a patient with congenital
factor XIII deficiency - the first experience.
Haemophilia. 21 (1), e118-e121, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.12591>
IF: 2.673
3. **Árokszállási, A.**, Ilonczai, P., Molnárné Rázsó, K., Oláh, Z., Bereczky, Z., Boda, Z.,
Schlammadinger, Á.: Acquired haemophilia: an often overlooked cause of bleeding -
experience from a Hungarian tertiary care centre.
Blood Coagul. Fibrinolysis. 23 (7), 584-589, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0b013e3283551102>
IF: 1.248





További közlemények

4. Kocsis, J., **Árokszállási, A.**, András, C., Balogh, I., Béres, E., Déri, J., Peták, I., Jánváry, Z. L., Horváth, Z.: Combined dabrafenib and trametinib treatment in a case of chemotherapy-refractory extrahepatic BRAF V600E mutant cholangiocarcinoma: dramatic clinical and radiological response with a confusing synchronic new liver lesion.
J. Gastrointest Oncol. 8 (2), E32-E38, 2017.
5. Nyilas, R., Székely, B., Váróczy, L., Simon, Z., **Árokszállási, A.**, Illés, Á., Gergely, L.: Az autoimmun haemolyticus anaemiáról négy eset kapcsán.
Orvosi Hetilap. 156 (11), 449-456, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2015.30105>
IF: 0.291

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 5,332

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
5,041**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2020.02.05.

