

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**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

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

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Árokszállási Anita okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán Doktori Iskolája
(Trombózis, hemosztázis és vaszkuláris biológia programja) keretében

Témavezető: Dr. Schlammadinger Ágota, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Kiss Csongor, az MTA doktora
tagok: Dr. Vezendi Klára, PhD
Dr. Krasznai Zoárd, PhD

A doktori szigorlat 2020. november 17-én (kedd), 11 órakor, online formában kerül lebonyolításra.

Az értekezés bírálói:

Dr. Pfliegler György, PhD
Dr. Ujj György, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Kiss Csongor, az MTA doktora
tagok: Dr. Vezendi Klára, PhD
Dr. Krasznai Zoárd, PhD
Dr. Pfliegler György, PhD
Dr. Ujj György, PhD

Az értekezés védésének (online formában) időpontja: 2020. november 17., 14 óra 30 perc. A nyilvánosságot online módon biztosítjuk. Amennyiben a vitán részt kíván venni, úgy jelezze a karanyi.zsolt@med.unideb.hu email címre a vitát megelőző munkanapon (2020. november 16.) 12 óráig. A határidő lejártát követően technikai okok miatt már nincs lehetőség a védéshez kapcsolódni.

1. Bevezetés

A szerzett hemofília A és a veleszületett XIII-as faktor (FXIII) deficiencia a ritka vérzékenységek közé tartozó kórképek. Elmondható, hogy még a ritka vérzékenységekre specializálódott központok látóterébe is évente legfeljebb néhány új eset kerül. Ugyanakkor általános szakértői vélemény, hogy az esetek egy része diagnosztizálatlan marad.

A faktorhiány patomechanizmusa a két betegségben eltérő, hiszen a szerzett hemofília A-ban autoantitest általi VIII-as faktor (FVIII) inaktiváció történik korábban vérzékenységben 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, izomközti és lágyrész hematómák, súlyos FXIII hiány esetén a köldökcsomóvérzés, 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, nőgyógyászaton, sebészen 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 vérelemzke 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: az abnormális vérzékenység megjelenése és a diagnózis között eltelt idő az összeurópai adatbázisban medián 3 nap volt, a kínai regiszter medián 30 napos, egy spanyol centrum pedig medián 19 napos késést közölt. 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 beteget 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 vérelemzke transzfúzió, a fibrinolízist gátló szerek) hatástalanok, a

vérzésforrás keresése és szanálása céljából végzett feltáró műtétek pedig életveszélyesek. 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 hemofíliában 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 hemofíliában 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 dóziszú aktivált protrombin komplex koncentrátum (APCC) profilaktikus alkalmazásával kapcsolatos pozitív tapasztalatokról számoltak be: a profilaxisban részesített betegek vérzésszáma szignifikánsan csökkent a profilaxisban nem részesített csoport vérzésszámához viszonyítva. Az egyéni vérzékenységi tendencia figyelembe vétele nélkül vagy nem pontosan definiált szempontok alapján történt az APCC-profilaxis bevezetése, amely mindössze néhány hétig tartott. Trombotikus szövödményt nem észleltek.

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 situációkban 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 vézrésmegelőző céllal havi profilaxisra rendelkezik törzskönyvi engedéllyel 35 E/tskg intravénás dózisban. A farmakokinetikai eredmények alapján azonban a rFXIII készítmény vézrésellátásra 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 vézrékeny 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. A klinikum

A szerzett hemofília A autoimmun kórkép, amelyben a VIII-as véralvadási faktor (FVIII) ellen autoantitest (gátlótest, inhibitor) termelődik, nem ritkán klinikailag súlyos vérzékenységet okozva. Az esetek felében a betegség idiopátiás, máskor azonban daganat, autoimmun kórkép, graviditás vagy infekció valószínűsíthető a gátlótesttermelés hátterében. A szerzett hemofília A ritka betegség, a becsült incidencia 1,2-1,48 eset/millió lakos/év. Elsősorban az idősebb felnőtteket érinti, a diagnóziskor jellemző medián életkor 64-78 év. A veleszületett hemofiliával ellentétben a nemek közötti arány közel kiegyenlített. A peripartum és az autoimmun betegséghez társuló előfordulás miatt fiatal felnőttkorban is van egy kisebb csúcs a prevalenciában egyértelmű női dominanciával. A 16 évnél fiatalabb gyermekek körében a szerzett hemofília extrém ritka, a becsült incidencia 0,045/millió gyermek/év.

A klinikumra 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. Az elhúzódó posztoperatív vagy aránytalanul intenzív poszttraumás vérzések is gyakoriak. A szerzett gátlótest okozta vérzékenység klinikai súlyossága egyénenként igen változó. Az Egyesült Királyságban végzett populációalapú tanulmányban szereplő 172 beteg 9%-a hunyt el vérzés következtében a diagnózistól számított medián 19 nap alatt (1-146 nap), míg 34% nem igényelt hemosztatikus szupportációt, mivel csak enyhe tünetek jelentkeztek, illetve 2 betegnél nem alakult ki vérzés. 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. 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.

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. A FVIII elleni neutralizáló inhibitor kimutatását és kvantifikálását a Bethesda módszerrel vagy a Bethesda módszer Nijmegen szerinti módosításával végzik, mértékegysége a Bethesda egység (BE). Az 5 BE alatti inhibitor titer kis titerű, az 5 BE feletti gátlótest szint nagy titerű gátlótestet jelent. A Bethesda módszerrel a szerzett gátlótest titere csak becsülhető az inhibitoros autoantitest komplex kinetikája okozta mérési bizonytalanság miatt. Ezért 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. Mivel a vizsgált csoportokban 5-10% közöttinek bizonyult a vérzékes 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.

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. Nagy esetszámú, jól tervezett vizsgálatok a betegség ritka voltára tekintettel sem a vérzésselátás, sem a gátlótest eradikáció terén nem állnak rendelkezésre. Helyettük retrospektív vagy prospektív adatgyűjtésen és metaanalíziseken alapuló vizsgálatok eredményeire és szakértői bizottságok konszenzus véleményén alapuló javaslatokra támaszkodhatunk a terápiás döntéshozatal során. 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.

Ha gátlótest hemofiliában súlyos vérzés és/vagy a hemoglobinszignifikáns csökkenése észlelhető, az aktív hemosztatikus kezelés azonnali bevezetése szükséges az inhibitor titerétől függetlenül. Enyhe vérzés esetén szoros megfigyelés is elegendő lehet a gátlótest eradikáció indítása mellett. Szerzett hemofilia A-ban a vérzés ellátására az ún. bypassing készítmények, illetve közvetlen faktorpótlásra egy sertés eredetű rekombináns VIII-as faktor koncentrátum a törzskönyvezett szerek. Bár az egyes készítményeket közvetlenül összehasonlító prospektív vizsgálat eddig nem történt, az ismert tanulmányok alapján a hatékonyság és a biztonságosság tekintetében nincs jelentős különbség az aktivált protrombin komplex koncentrátum (APCC, FEIBA®, Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, Takeda), a rekombináns aktivált VII-es faktor (rFVIIa, NovoSeven®, NovoNordisk) és a rekombináns sertés (porcine) eredetű VIII-as faktor koncentrátumok (rpFVIII, susoctocog alfa, Obizur, Takeda) között. A vizsgálati adatok szerint mindhárom szer 80-85% feletti vérzéscsillapító hatékonysággal bír. 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. Ez magában hordozza a túldozírozás és a fokozott trombózisrizikó veszélyét. A rpFVIII készítmény hatása a klinikum követésén túl a FVIII aktivitás mérésével is ellenőrizhető, ezáltal a dozírozás optimalizálható. 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. 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. 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, de számolnunk kell a jelentős trombózisrizikóval. 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.

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 profilaxisra rendelkezik törzskönyvi indikációval. Szerzett hemofiliában olvasható néhány esetriport, ahol a szerzők beszámolnak bypassing szerekre és/vagy a rFVIII koncentrátumra refrakter vérezésekről, amelyek végül az emicizumab beadása után szanálódtak. Az emicizumab alkalmazhatósága akut vérzés ellátására azonban kérdéses, mivel hatását lassan fejti ki a szubkután beadást követően, a bypassing szerekekkel való kombináció a fokozott trombózisveszély miatt kockázatos, az exogén és endogén eredetű VIII-as faktorról pedig kompetícióra léphet a kötőhelyért, amely megváltoztathatja a szer farmakokinetikáját és farmakodinámiáját is.

Mivel a gátlótest jelenlétében a súlyos vagy életveszélyes vérzés kockázata folyamatosan fennáll, az inhibitor eradikáció minél korábbi bevezetése javasolt szerzett hemofília A-ban. A betegség autoimmun természetéből fakadóan az inhibitor eradikáció alapja az immunszuppresszió. A 2020-ban publikált irányelv az eradikációs protokoll megválasztását a reziduális FVIII aktivitás és a kiindulási inhibitor titer alapján javasolja, a komorbiditások figyelembe vételével. Szteroid monoterápia (prednizolon 1 mg/kg/nap szájon át) az első választás, 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. Az inhibitor eradikáció során egy-két hetente javasolt a hemosztázis paraméterek ellenőrzése az immunszuppresszió esetleges mellékhatásainak (infekció, neutropénia, trombocitopénia, diabetes mellitus, hipertónia stb.) szoros kontrollja mellett. Ha 3-5 hét után sem csökken az inhibitor titer, másik eliminációs protokollra szükséges váltani. Az első gátlótest eliminációs próbálkozásra remisszió várhatóan 60-80%-os arányban medián 5-8 hét alatt következik be. Ha a gátlótest eradikációra tett első kísérlet sikertelen, protokollváltás szükséges. A második választandó kezelésre vonatkozó adatok azonban korlátozottak. A még nem alkalmazott elsővonalas kezeléseken túl választható ciklosporin, azatioprin, mikofenolát mofetil vagy citosztatikus kombinációk. Hemofília A-ban az exogén FVIII ellen termelő gátlótest (alloantitest) eliminációjára javasolt immuntolerancia indukció (ITI) immunszuppresszióval kiegészítve a szerzett hemofília ellátásában is alkalmazható, mint immunmodulációs protokoll. Hazai hemofília központok által közölt, magas remissziós arányt elérő eradikációs kombinációk a Budapest-protokoll (metilprednizolon, ciklofoszfamid, FVIII koncentrátum), a módosított VAD protokoll (vinkrisztin, oradexon, FVIII koncentrátum) és a szerzők által CydRi-nek elnevezett rituximab alapú protokoll (ciklofoszfamid, oradexon, rituximab). Pozitív hazai tapasztalatok vannak a ciklosporin alkalmazásával is. A komplett remisszió után bekövetkező relapszus aránya 10-30% között mozog az immunszuppresszív kezelés leállítását követően. A relapszusmentes időszak rendszerint hónapokig vagy akár évekig tart, így a hosszútávú betegkövetés és a betegdukáció alapvető fontosságú a komplett remisszió elérése után is.

A gátlótest hemofília összoki mortalitására vonatkozó számadatok igen változatosak: 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. A leggyakoribb halálokok a vérzés (2,9-9,1%), az immunszuppresszió okozta infekció vagy szepszis (4-16%) és a malignus alapbetegség (10-13%). 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.

2.1.2. Késedelem a diagnosztikában

A szerzett hemofília A speciális ellátást igénylő súlyos vérzékenység potenciálisan életveszélyes szövődményekkel. Az adekvát hemosztatikus szupportáció 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 urológiai, nőgyógyászati, onkológiai, 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.

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

A vérzés az egyik fő halálok gátlótest hemofiliában. A bypassing készítmények birtokában a vérzés okozta közvetlen mortalitás 3-9%, korábbi közlésekben azonban 22% is volt. A hemorrágia közvetett halálokként sem elhanyagolható a kapcsolódó morbiditások révén. 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. 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 vézesszámra olyan esetekben, ahol alloantitest alakult ki és a sikertelen immuntolerancia indukció után az életminőséget az ismétlődő vérzések rontották. Ezen betegek számára nemzetközi ajánlás is rendelkezésre áll az APCC hosszútávú, preventív alkalmazásáról. 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 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 inhibitor szint 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. Az alloantitesttel 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.

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 dóziséra, a lehetséges klinikai előnyökre vagy szövődményekre irányuló nagy esetszámú, randomizált vizsgálat kivitelezhetősége erősen kérdéses. Grünwald 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-ot. Kang és mtsai 2012-ben közölték 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. A profilaxis hatékonynak bizonyult mindkét esetben, felfüggesztésekor az inhibitor még perzisztált, a pontos indikációkról a szerzők nem írtak. Egy 18 beteget követő prospektív olasz vizsgálatban véletlenszerűen kiválasztott 7 beteg 2-3 hétig kis dózissal, napi APCC-profilaxisban részesült jó hatékonysággal. 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. A FAIR adatai alapján az APCC-profilaxis a kezelőorvosok klinikai megítélése alapján került bevezetésre, de a bevezetés és felfüggesztés pontos indikációi nem kerültek közlésre. 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. A klinikum

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) miatt. Becsült prevalenciája 1 beteg/1-3 millió lakos, de az olyan társadalmakban, ahol sok a rokonházasság, a FXIII-A veleszületett hiányának előfordulása is gyakoribb. A veleszületett súlyos FXIII-B hiányos állapot rendkívül ritka, mindössze néhány közlés olvasható az irodalomban.

A plazma XIII-as véralvadási faktor (pFXIII) az enzimikus A-alegység homodimerből (FXIII-A₂) és a B-alegység homodimerből (FXIII-B₂) álló nem-kovalens tetramer (FXIII-A₂B₂). A plazma FXIII-A₂ a véralvadás során a trombin és a kalcium hatására felszabadul a FXIII-B₂ gátló hatása alól és aktív transzglutamináz enzimeként 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, részben gátolja a FXIII-A₂ enzimikus működését. 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.

Veleszületett FXIII deficienciában típusos korai tünet az elhúzódó köldökcsonkvérzés újszülötteknél, később a bőr, izom, ízületi hematómák és nyálkahártyavérzések is gyakoriak, ezek spontán vagy aránytalanul kis trauma hatására alakulnak ki. Súlyos FXIII-A hiányos állapotban az intrakraniális vérzés kockázata igen nagy, ezért az élethosszig tartó faktorprofilaxis kötelező része a beteggondozásnak, ha a FXIII aktivitás <1%. A sebgyógyulási zavar és a terhesség korai szakaszában bekövetkező habituális vetélések is a klinikum jellemző részei súlyos FXIII-A deficiens állapotban.

FXIII hiány esetén a hemosztázis szűrőtesztjei (APTI, TI, PI), a fibrinogénszint, a vérlemezkeszám és funkció nem mutatnak eltérést. Ha a klinikai gyanú felmerül, a Nemzetközi Trombózis és Hemosztázis Társaság (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) kivizsgálási algoritmusának első lépése a FXIII aktivitásának mérése a plazmában. Csökkent FXIII 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 vérelemzke lizátumban történő mérése is része a klasszifikációs folyamatnak. A FXIII elleni autoantitest kimutatása keverékes vizsgálatokkal történik neutralizáló autoantitest gyanúja esetén, és kötődési assay-vel (pl. ELISA) nem-neutralizáló autoantitest gyanúja esetén. A FXIII hiányos állapot hátterében álló mutáció detektálása nem feltétele a diagnózisnak, azonban a genetikai tanácsadáshoz és a prenatális diagnosztikához fontos az ismerete.

A vérzékenység mértéke és a plazma FXIII aktivitása között erős korreláció van. A megfigyelések szerint 30 NE/dl feletti pFXIII aktivitás esetén nem jelentkezik spontán major vérzés és a betegek jelentős része tünetmentes. 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. 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. 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 petehiák, purpurák, szájnyálkahártya vérzések, az orrvérzés és a menorrhagia számítanak.

A veleszületett FXIII hiányos állapot kezelésének alapja a hiányzó faktor pótlása. A faktorszupportáció történhet vérzésmegelőző vagy vérzéscsillapító céllal. 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 (FXIII-rA₂B₂), ezáltal biztosítva a 6-12 napos féléletidőt. Az akut vérzés ellátása vagy sebészeti beavatkozás során a 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 sebészeti beavatkozáshoz 50 NE/dl pFXIII aktivitás szükséges, míg gyógyulási időszakban elfogadható völgyaktivitás 5 NE/dl akut vérzés esetén és 20 NE/dl sebészeti beavatkozás után. Ha ettől alacsonyabb értéket mérünk, ismételt FXIII pótlás szükséges. A 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. A biztonságos szülésvezetéshez 30 NE/dl feletti FXIII aktivitás ajánlott. Súlyos FXIII-A alegység hiányban az intrakraniális vérzés nagy kockázata miatt az élethosszig tartó faktorprofilaxis kötelező része a betegek hematológiai gondozásának. A FXIII 8-12 napos féléletideje miatt bizonyulhat hatékonynak és biztonságosnak a négyhetente alkalmazott preventív faktorszupportáció, amely a betegek számára sem megterhelő. A havi rendszerességű profilaxis célja, hogy a pFXIII aktivitás ne csökkenjen 5 NE/dl alá.

2.2.2. A rekombináns FXIII koncentrátum

A rekombináns FXIII-A₂ koncentrátum a csecsemőkorban kezdett, élethosszig tartó faktorprofilaxisra ideálisnak tűnő készítmény, mivel humán vagy emlős fehérjét nem tartalmaz, így a vírus- és prionátvitel szempontjából igen biztonságosnak tartható. Egészséges önkéntesek, majd veleszületett FXIII-A deficienciában szenvedő betegek bevonásával végzett fázis I-es vizsgálatok során a rFXIII-A₂ féléletideje 6,2-14,0 napnak bizonyult, a

testsúlykilogrammra számított dóziségség okozta növekedés a pFXIII aktivitásban medián 1,77-2,4%-os tartományban volt. Ezek a paraméterek gyakorlatilag megegyeznek a vézsmegelőzésre és vézsellátásra közel egy évtizede nagy effektivitással alkalmazott plazma eredetű FXIII koncentrátum farmakokinetikai jellemzőivel. Végül 35 E/tskg dózisban határozták meg a rFXIII koncentrátum négyhetente adandó profilaktikus dózisát valamennyi korcsoportban, amelynek klinikai hatékonyságát és biztonságosságát fázis 3 vizsgálatok igazolták veleszületett, súlyos mértékű FXIII-A hiányos betegeknel. Ezzel a dózissal a 28. napon mért völgységesség csak a betegek 2,9%-ánál volt 10%-nál kevesebb. Jelenleg a rekombináns FXIII-A₂ koncentrátum veleszületett, súlyos FXIII-A deficiens betegek 28 naponta adandó profilaxisára van törzskönyvezeve 35 E/tskg intravénás dózisban. A FXIII-B alegység hiányában a rFXIII-A₂ féléletideje mindössze 8,9 óra, így FXIII-B deficiens betegeknel a rFXIII faktorpótlásra nem alkalmas. A törzskönyvezési vizsgálat során az áttöréses vézések ellátására plazma eredetű FXIII készítményeket alkalmaztak. A rendelkezésre álló farmakokinetikai jellemzők alapján azonban a rFXIII-A₂ is alkalmasnak tűnik akut vézés ellátására 20-75 E/tskg dózistartományban.

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 félfüggesztés kritériumai, dózisok), illetve az elért eredményekről (a vézések számának alakulása, mellékhatások).

3.2. A rekombináns FXIII koncentrátum alkalmazhatósága major vézés ellátása során

Munkám második részében egy eset ismertetésével mutatom be a rekombináns FXIII-A₂ koncentrátum alkalmazhatóságát major vézés 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.

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 első 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. 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. 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 betegek 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. 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 vérvetítés. Azok az individuális vérzési események, amelyek a fenti kritériumoknak nem felelnek meg, nem súlyosnak minősülnek.

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 hatékonyabbnak bizonyuló legalacsonyabb dózist választottuk.

4.1.2.4. Az APCC-profilaxis felfüggesztésének indikációi

Az APCC-profilaxist az inhibitor sikeres eliminációjakor felfüggesztettük 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 protokollt 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 retrospektíve 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 Kutatásaitikai 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 férfibetegét 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 során a FXIII aktivitás <1,0% volt a plazmában és <2,0% a vérlemezkékbén, a FXIII-A₂B₂ és a FXIII-A₂ antigének a plazmában és a vérlemezkékbén nem voltak kimutathatóak és a plazma teljes FXIII-B₂ antigén szintje is a normál érték 33,5%-a volt. Az érvényben lévő klasszifikáció alapján veleszületett FXIII-A deficiencia I. típusa volt véleményezhető, súlyos mértékű faktorhiánnyal.

A diagnózist a mutációanalízis eredménye is megerősítette. A beteg compound 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. Mindkét mutáció szerepel a FXIII deficienciákat genetikailag jellemző adatbázisban. 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 aktivitás 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 faktorszupportációt, 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-medioldorzáris részén kiterjedt izomhematómát igazolt 7,7, 8,3 és 19,0 cm-es átmérővel, illetve kizárta a retroperitoneális és kismedencei 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. Mivel a hospitalizáció révén a beteg állapotának szoros követésére lehetőség nyílt, a profilaxisra szánt rFXIII-A₂ 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 alvadásgáttolt 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. A rFXIII-A elleni neutralizáló alloantitestek szűrésére keverésvizsgálatokat végeztek.

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. 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. Vérzéscsillapításra 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 egy 54 éves nőbetegnél 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 szövődmény nem történt a vérzéscsillapítás során.

Tizenkét betegnél a diagnózissal egyidőben az inhibitor eradikáció is elkezdődhetett, 6 esetben posztoperatív állapot vagy a betegirányítás késlekedése okozta a csúszást az immunszuppresszió elindításában. Egy 84 éves férfinél visszatérő infekciók miatt nem indulhatott el az eradikációs kezelés. Intézetünkben a szteroid monoterápiában vagy ciklofoszfamid kombinálva, a rituximab alapú protokollok és a FVIII koncentrátumot is tartalmazó immunmoduláns kezelések a leginkább alkalmazott eradikációs sémák. 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 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.

5.1.2. A diagnosztikus késedelem mértéke és okai

A 2002-2011 közötti időszakban központunk irányába 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 szűrőtesztek vizsgálatának elmaradása vagy a protrombin időre korlátozódása és az izoláltan megnyúlt APTI helytelen értelmezése.

A kis esetszámra (11 beteg) tekintettel statisztikai elemzés nem történt, de tájékozódó 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 immunuszuppresszió 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 immunuszuppresszió alatt kialakult tüdőgyulladásban (a diagnózis után 60 hónappal), egy beteg szepszisben hunyt el (immunuszuppresszióban 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 a megfelelő hemosztatikus előkészítés hiányában két betegnél is életveszélyes klinikai szituációkhoz vezettek. Egy 54 éves nőbetegnél 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. Egy 84 éves férfibetegnél 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 mindkét beteg fejenként 20 egységet meghaladó mennyiségű vörösvértest transzfúzióban is részesült 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 diagnóziskor fennálló életkor (átlag 62,3 év vs. 55,9 év a profilaxis és nem-profilaxis karban, P -érték 0,5173) és inhibitor titer (medián 34 BE vs. 6,5 BE a profilaxis és nem-profilaxis karban, P -érték 0,09008) 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. A diagnózis és az eradikációs kezelés kezdete között eltelt időintervallumban (medián 1 nap vs. 1 nap a profilaxis és nem-profilaxis karban, P -érték 0,5367) 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 sikeres 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 $\mu\text{g}/\text{tskg}/\text{fő}$ 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.

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 hematória lépett fel a profilaxis során. A háttérben organikus ok nem igazolódott, a hematória nem volt súlyos, de bypassing készítményekre nem szűnt, csak az inhibitor sikeres eliminációjával állt meg a vérzés. Egy 65 éves férfinél az ismert inoperábilis húgyhólyagtumor progressziója miatt jelentkezett APCC-profilaxisra refrakter, súlyos hematória. 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-nek (IQR 1125-4110) 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 vérékenység mértékét. Ebben a betegcsoportban preventív faktorszupportáció nélkül sem jelentkezett súlyos vérzés, kizárólag enyhe szubkután bevérzések alakultak ki az inhibitor sikeres eliminációjáig eltelt időben.

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 transfúzió alkalmazására nem volt szükség. A hatodik posztinfúziós napon jelentkező fogfájás háttérben 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 gyermekkora óta évi átlagos 5 major vérzést elszenvedett beteg a rFXIII

koncentrátummal 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-A₂ koncentrátum 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. A pFXIII aktivitás időbeni változása alapján a rFXIII koncentrátum féléletideje 6 napnak bizonyult, míg a testsúlykilogrammmra számított dóziségség okozta emelkedés a pFXIII aktivitásában 2%-os volt a posztinfúziós első órában mért eredmények alapján. A FXIII-A₂B₂ és a FXIII-A₂ antigénszintek változása is hasonló tendenciát követett az idő függvényében. A teljes FXIII-B₂ antigénszint a rFXIII-A₂ koncentrátum 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. A szabad FXIII-B₂ antigénszint azonban jelentősen esett közvetlenül a rFXIII koncentrátum 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. 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.

6. Megbeszélés

6.1. Szerzett hemofília A

6.1.1. A diagnosztikus késedelem mértéke és okai

A szerzett hemofília A gyakran vulnérabilis 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. Azonban 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. 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 vérlemezkekeményítést 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 a többieknél kevesebb, mint egy hét telt el a vérzékenység megjelenésétől a diagnózisig. 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. 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. 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 laborvizsgálatban 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 felre átmenetileg a diagnózist. 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.

A nemzetközi adatokkal egyezően a jelen vizsgálat tárgyát képező betegek 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. 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.

A nemzetközi közlemények a jellemző betegutakról nem számolnak be, a jelen vizsgálat azonban kiterjedt a diagnózis időtartamán túl a körülményekre is. Megfigyeléseim alapján a vérzéssel járó 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 vérzékesedés vagy egyértelmű okkal nem magyarázható APTI megnyúlás esetén mihamarabbi konzultáció javasolt regionális hemosztázis központtal.

6.1.2. Az APCC profilaktikus alkalmazása

A vérzés az egyik vezető mortalitási és morbiditási tényező a szerzett hemofília A kórlefolyása során. Figyelembe véve, hogy a gátlótest perzisztálásáig bármikor jelentkezhet életveszélyes vagy súlyos vérzés, 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 gyakori kardiovaszkuláris vagy tromboembóliás rizikófaktoraire. Így az APCC-profilaxis rutinszerű bevezetése a szerzett hemofiliás betegek számára nem ajánlható. A klinikailag súlyosan vérzékes 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 vérzékesedés 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. Ezért az alloantitesttel szövődött hemofília APCC-profilaxisára vonatkozó nemzetközi ajánlás szerzett hemofília A-ban is érvényes lehet. Gyakorlatunkban az APCC-profilaxis a vérzékesedés klinikai súlyossága alapján került bevezetésre az inhibitor títertől 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. A szerzett hemofiliások idősebb kora és kardiovaszkuláris terheltsége miatt a veleszületett hemofiliában javasolt profilaktikus APCC dózis magasnak tűnik, betegek 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. Ekkortól tekintették az eradikációs kezelés hatékonyságát bizonyítottnak, illetve a vérzési kockázatot csökkenő mértékűnek. Az inhibitor titeret ötnapos időközökkel ellenőrizték. A profilaxis indítása önkényes betegselekción 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 preventív dózis a megelőzően alkalmazott terápiás dózis 25-50%-a volt, a profilaxis időtartama maximum 2-3 hét 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.

2019-ben a szintén olasz FAIR regiszter eredményeit is közzölték, 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. 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 preventív faktorszupportáció a FAIR regiszter centrumaiban is redukált dozírozás szerint történt a

vérzéscsökkentésre használt APCC dózisokhoz képest. 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 vérzésnek, 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.

Az olasz munkacsoportok eredményeit összevetve saját adatainkkal fontosnak tartom hangsúlyozni a klinikumon alapuló betegselekciónak 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 vérzésesség alapján profilaxisban nem részesített betegek körében a későbbiekben sem következett be klinikailag jelentős vérzéses esemény, szemben az olasz vizsgálatok nem-profilaxis betegcsoportjaival. 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 hatékonyan bizonyult immobilitást 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 (féléletidő, völgykoncentráció). A faktormeghatározással egyidejűleg minden alkalommal neutralizáló alloantitest irányában is történt keveréses vizsgálat, 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 vérzéscsökkentésben történő alkalmazásáról. A MentorTM2 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 vérzéses szövődmény 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.

A veleszületett FXIII-A deficiencia prevalenciája alacsony és az ismert betegek többnyire faktorprofilaxisban részesülnek, amely hatékonysága igen jónak mondható. Így a rFXIII-A₂ koncentrátum akut vérzéscsillapításban való alkalmazhatóságának megítélésére strukturált klinikai vizsgálatot tervezni és kivitelezni nehéz feladat. A rendelkezésre álló kisszámú közlés alapján a rFXIII-A₂ jó effektivitással és biztonságosan alkalmazható vérzéscsillapításban 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 hemofilia 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 transzfúziókhöz 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 hemofilia 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. rövidtávú 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 koncentrációt 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.

8. Az 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 vérzésmegelőző 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 indokolttá teszi. A profilaxist az inhibitor perzisztálásáig folytatjuk.

3. A rekombináns FXIII-A₂ 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.



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., Schlamadinger, 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., Schlamadinger, 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., Schlamadinger, 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., **Árokszálási, 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., **Árokszálási, 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.

