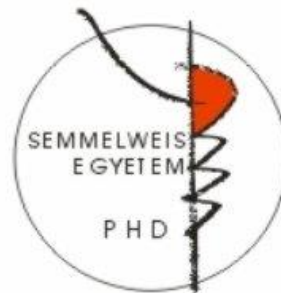


Komplement paraméterek és klinikai tünetek hosszú távú nyomon követése szerzett C1-inhibitor hiányos angioödémában

Doktori tézisek

Godnic-Pólai Zsófia

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók: Dr. Hidvégi Bernadett Ph.D., egyetemi docens
Dr. Kriván Gergely, Ph.D., habilitált egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Reusz György, az MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Radovits Tamás Ph.D., egyetemi tanár

Dr. Jobbágy Ákos, az MTA doktora, professor emeritus

Budapest
2023

1. Bevezetés

Az angioödémás roham a szubkután és szubmukózus szövet ödémájaként definiálható, mely a megnövekedett érpermeabilitás következménye, amit vazóaktív mediátorok váltanak ki. Bradikinin mediálta angioödémáról akkor beszélhetünk, ha a szóban forgó vazóaktív mediátor a bradikinin. Ez a kórkép megjelenhet C1-inhibitor (C1-INH) hiányos állapot kíséretében, szerzett formában is (C1-INH-AAE). A C1-INH nemcsak a komplement rendszerben működésében vitathatatlan jelentőségű, hanem más, plazmaenzimrendszerekben is inhibitor funkciót tölt be, ennek következtében a C1-INH hiányos angioödémák tünetei és kezelési módjai is szorosan összefonódnak ezekkel az enzimrendszerekkel.

A C1-INH-AAE sajátossága, hogy 40 éves kor felett jelenik meg, és negatív családtörténet jellemzi, számos kiváltó oka közül kiemelendő az angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor (ACEI) tartalmú vérnyomáscsökkentő szerek.

A C1-INH-AAE betegek esetében elengedhetetlen a lehetséges alapbetegségek irányába történő kivizsgálás a C1-INH-AAE betegek esetében. Leggyakrabban az alapbetegség hemato-onkológiai jellegű (B-sejtes limfóma, krónikus limfociták leukémia, mielóma multiplex), de előfordulnak immunológiai eredetű (szisztémás lupus, nem meghatározott jelentőségű monoklonális gammopathia (MGUS), illetve fertőzésre (*Helicobacter pylori*, Hepatitis C) visszavezethető kórképek is. Az alapbetegség akár évekkal az első C1-INH-AAE tüneteket követően is manifesztálódhat, így nagy hangsúlyt kapnak a rendszeres ellenőrző vizsgálatok.

A C1-INH-AAE a komplement útvonal vizsgálatával igazolható. A betegségre jellemző a csökkent hemolitikus összkomplement (CH50), C4, C1-INH antigénikus koncentráció, C1-INH funkcionális aktivitás, valamint általában a C1q titer is alacsony. Diagnosztikus értéke van a C1-INH-Ab jelenlétének is.

A C1-INH-AAE-ben szenvedő betegek az első tünetek megjelenésekor általában nem kapnak megfelelő gyógyszeres kezelést. A tünetek a sürgősségi ellátás során – komplement laboratóriumi leletek hiányában – könnyen tekinthetők allergiás reakciónak, így az ilyenkor megszokott protokoll alapján a betegek antihisztamin és szteroid tartalmú gyógyszereket kapnak, amik – az angioödéma patomechanizmusára visszavezethető okok miatt - hatástalanok ezen betegek esetében.

A C1-INH-AAE kezelés első lépéseként szükséges az angioödémás rohamokat kiváltó okok feltárása, ugyanis ezek elkerülésével már önmagában megelőzhetők a rohamok.

A kezelésében fontos szerepet kap a bradikinin felszabadulás gátlása (emberi vérplazmából előállított C1-INH (pdC1-INH) vagy rekombináns úton előállított C1-INH (rhC1-INH)) vagy

a már felszabadult bradikinin kötődésének gátlása a B2 bradikinin receptorokhoz (icatibant). További mechanizmus alapján is működhetnek a gyógyszerek, mint például a kallikrein inhibitor ecallantide és lanadelumab, az attenuált androgén típusú danazol vagy az antifibrinolitikus tranexámsav.

Az alapbetegség korai feltárása és annak kezelése számottevő csökkenést eredményezhet az angioödémás rohamok gyakoriságában, vagy akár teljesen meg is szüntetheti azokat. Az elsősorban B-sejtes limfóma kezelésére használt rituximab (CD20 pozitív B-limfociták elleni monoklonális antitest) sikeresnek bizonyult C1-INH-AAE kezelése esetében is. 2006 óta számos tanulmány bizonyítja, hogy a rituximab hosszú távon visszaszorítja az angioödémás rohamokat, illetve helyre állítja a C1-INH titert. Rosszindulatú limfoproliferatív alapbetegségek kezelésére alkalmazott kemoterápiás gyógyszerek is kapcsolatba hozhatók a C1-INH-AAE visszaszorításával.

A rendszeres nyomon követés elengedhetetlen sarokköve a C1-INH-AAE kezelési stratégiájának, ami nem csak az angioödémás rohamok gyakoriságának, súlyosságának és lokalizációjának feljegyzését foglalja magába, hanem a komplement paraméterek ellenőrző vizsgálatát is.

2. Célkitűzés

Azóta, hogy az első beteg esetét leírták, közel 200 C1-INH-AAE betegről publikáltak az irodalomban, többnyire egyedülálló esetek, esettanulmányok és keresztmetszeti retrospektív esetsorozatok formájában, (17, 18, 31, 47, 48) nyomon követéses vizsgálatokat elenyésző számban találunk.

Prospektív, hosszú távú nyomon követésen alapuló vizsgálatainkkal az alábbi kérdésekre, problémákra kerestük a választ, megoldást:

1) Szervezetünk antitestjei nemcsak szabadon, hanem komplexet alkotva is előfordulhatnak, így kizárólag a szabadon előforduló antitestek mérésével felmerül a valós antitest mennyiség alábecsülésének hibája. (34) Célunk volt egy, a diagnosztikát kiegészítő, új, enzim-kötött immunszorbens vizsgálati eljárás (ELISA) fejlesztése, mellyel a betegek vérében esetlegesen előforduló C1-INH/C1-INH-Ab komplexek (CAC) kimutatása válik lehetségessé. Érdemes ezek vizsgálata, nyerhetünk ezzel a további méréssel több információt? Segíti a diagnosztikát, kiegészíti a betegek nyomon követését?

2) C1-INH-HAE esetén eltolódás figyelhető meg a nemek között, magasabb a női betegek száma, míg C1-INH-AAE esetében ilyen különbség nem látható. C1-INH-AAE esetén van különbség a nemek között a rohamok száma, lokalizációja és a komplement paraméterek tekintetében?

3) Kutatólaboratóriumunk korábbi munkája során összefüggést talált a C1-INH hiányos komplementprofil és a betegség súlyossága között C1-INH-HAE esetében. (49) Erre vonatkozó irodalmi adat C1-INH-AAE esetében nem áll rendelkezésre. Van összefüggés a komplement paraméterek és a C1-INH-AAE klinikai tünetei és kezelése között?

4) Míg akut kezelés tekintetében a gyógyszerek rendkívül magas hatásfokúak, hosszú távú profilaktikus kezelés esetén az irodalom a hatékonyság széles skáláját írja le. Betegcsoportunkban mennyire volt hatásos a hosszú távú profilaxis?

5) Irodalmi adatok alapján az alapbetegség – melyhez a C1-INH-AAE társul - kezelése csökkenteti az angioödémás rohamok számát, esetenként teljesen meg is szünteti azokat. Betegcsoportunkban a C1-INH-AAE a klinikai tünetek összefüggésben állnak a rituximab kezeléssel?

6) Az irodalomban nem találkozunk olyan esettel, ahol az alapbetegség kezelését követően a teljes komplementprofil vizsgálták volna. Van kapcsolat a komplement paraméterek és a rituximab kezelés között?

7) Az előző kérdések megválaszolása során felmerült a gyanú, hogy a komplement paraméterek nem csak az alapbetegség kezelését követően változnak, hanem esetleg már azt megelőzően is. A komplement paraméterek alakulása előre jelezheti a C1-INH-AAE, illetve az alapbetegség aktivitásának változását?

8) A fenti kérdések vizsgálata és megválaszolása révén célunk volt egy, a betegek érdekében történő hatékonyabb terápiás stratégia kialakítása.

3. Módszerek

3.1. Betegek

Betegcsoportunk az 1999 és 2020 között ismeretlen eredetű angioödémás tünetekkel a Központunkba utalt 3938 betegből került ki, akik közül 214 betegnél diagnosztizáltunk C1-INH hiányos angioödémát, közülük 19 betegnél C1-INH-AAE-t. Utóbbi diagnózisának alapja a negatív családtörténet, az első tünetek megjelenési ideje, és a klasszikus komplement útvonal átfogó laboratóriumi vizsgálatából (CH50, C1q, C4, C1-INH antigénikus koncentráció, C1-INH funkcionális aktivitás, C1-INH-Ab) származó eredmények voltak. Amennyiben a beteg kórtörténete nem tett említést alapbetegségről, úgy további vizsgálatok (laboratóriumi, képalkotó) irányultak ezek felfedésére. A betegek évente legalább egyszer ellenőrző vizsgálaton jelentek meg, amikor Országos Angioödéma Regiszterünkben rögzítettük az angioödémás rohamok kiváltó tényezőit, gyakoriságát, lokalizációját, a további betegségekre vonatkozó információkat és orvosi beavatkozásokat, valamint az angioödémás rohamokra, az egyéb betegségekre alkalmazott akut és megelőző kezeléseket, valamint laboratóriumi vizsgálatok céljából vérvétel történt és minden alkalommal komplement vizsgálatot is végeztünk.

3.2. Komplement vizsgálatok

A CH50 (CH50/ml) meghatározása birkavéres hemolitikus módszerrel, a C1-INH antigénikus koncentrációt (g/l) házi radiális immundiffúziós módszerrel történt. A C1-INH funkcionális aktivitását (%) C1-INH ELISA kittel mértük (Quidel, San Diego, CA, USA), a C1q (mg/l), anti-C1q (mU/l) és az IgG-, IgM- és IgA típusú C1-INH-Ab (mU/l) titereket pedig házi ELISA módszerrel. (49, 50) A C3 (g/l) és C4 (g/l) méréseket turbidimetriás mérési elvű automatán végeztük (Cobas Integra 400 készülék; Roche, Svájc).

3.3. C1-INH/C1-INH-Ab komplexek (CAC) mérése

Mivel nem voltak egyértelmű irodalmi adatok, CAC mérésére új, ELISA típusú módszert fejlesztettünk, és vizsgáltuk a komplex titerek változásának időbeli lefutását.

96 lyukú Nunc Maxisorp (ThermoFisher, USA) mikroplate-en végeztük a mérést, melyet affinitás kromatográfiával tisztított nyúl anti-human C1-inhibitor IgG-vel fedtünk (1 óra alatt 37°C-on vagy egy éjszaka alatt 4°C-on). Háromszor ismételt mosási lépést (minden esetben

PBS-Tweennel) követően a plate-et 2%-os BSA-PBS-sel (bovine serum albumin – phosphate buffered saline) blokkoltuk (37°C-on 2 órán keresztül).

Háromszoros mosást követően kerültek a minták és controlok a plate-re, és 1 órán keresztül 37°C-on inkubáltuk. 1% BSA-PBS-Tween-t használtunk a vakmintaként és a minták és controlok ezerszeres hígításához. Konjugátumként torna peroxidázzal jelölt nyúl anti-human IgG, IgM és IgA elleni antitesteket használtunk, melyet háromszori mosást követően adagoltunk a plate-re és 1 órát inkubáltuk szobahőmérsékleten. Háromszoros mosást követően TMB-vel (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine) hívtuk elő a plate-et és 0,4 M kénsavval állítottuk le az előhívást néhány perc elteltével. Abszorbanciát mértünk 450 nm-en, és a referencia mérés pedig 620 nm-en történt Tecan automatával (Tecan M1000pro, Group Ltd).

3.4. Statisztikai módszerek

A statisztikai számításokat és grafikonokat Prism 7.00 (GraphPad) és Statistica (Tibco) szoftverrel végeztük. 5%-os szignifikancia szintekkel dolgoztunk.

4. Eredmények

4.1. Nemek közötti eltérés

A betegek nem-eloszlása egyenletes volt, 9 férfi és 10 nő beteg alkotta betegcsoportunkat.

4.1.1. Klinikai tünetek

Alapvető különbség adódott az angioödémás rohamok számában a nemek között, ugyanis a férfiak az összes roham 64%-át tapasztalták, míg a nőknél alakult ki a maradék 36%. Erythema marginatum két nőbetegnél jelentkezett, de náluk is csak fél éves időszakra kiterjedően.

Nyelv-ajak ödéma körében adódott a legnagyobb eltérés a nemek között, a férfiaknál jelent meg ezen angioödémás rohamok 96%-a. Ezt követték a genitáliákra kiterjedő angioödémás rohamok, aminek 95%-a alakult ki a férfiak körében, az arc ödémák 65%-a volt jellemző a férfiakra. A női nem a multilokalizációs angioödémák esetében dominált legerősebben, ezek 84%-a a nők körében jelent meg. Ezt követték a végtag ödémák, aminek 63% a nőkre volt jellemző. A bélrendszeri ödémák megjelenése a nemek között kiegyenlített, a férfiak:nők körében történő megjelenés aránya 9:11 volt.

4.1.2. Komplement paraméterek

A vizsgált komplement paraméterek nem mutattak szignifikáns eltérést a nők és férfiak között.

4.2. Komplement paraméterek, klinikai tünetek és a C1-INH-AAE kezelése

4.2.1. Komplement paraméterek és a klinikai tünetek

Nem találtunk összefüggést az első angioödémás roham óta eltelt idő és a komplement paraméterek között. Az angioödémás rohamok száma az adott mérést megelőző és az azt követő 12 hónapra vonatkozóan is korrelációt mutatott a CH50 titerrel, tehát ez, mint predikciós faktor értelmezhető.

4.2.2. Klinikai tünetek és a C1-INH-AAE kezelése

4.2.2.1. Elsődleges profilaxis

Elsődleges profilaxisként hatékony lehet az angioödémás rohamokat kiváltó faktorok kerülése. Egy betegünk különböző ételeket (köztük glutén tartalmúakat is) jelölt meg kiváltó tényezőként. Két éves nyomon követés után gluténérzékenység igazolódott, ezt követően

gluténmentes diétát tartott a beteg, és így az angioödémás rohamainak éves száma negyedére csökkent.

4.2.2.2. Akut kezelés

12 beteg alkalmazott akut kezelést angioödémás rohamban. Mind a pdC1-INH (10/12), rhC1INH (3/12) illetve icatibant (6/12) kezelések hatékonyan szüntették meg az angioödémás rohamokat. PdC1-INH kezelés esetén egy betegnél fordult elő, hogy az előírt mennyiség (20 UI/kg) nem volt elegendő az angioödémás roham visszaszorítására, de 55 UI/kg emelt mennyiségű gyógyszer már elérte a kívánt hatást.

4.2.2.3. Rövid távú profilaxis

Rövid távú profilaxisként pdC1-INH-t kapott 2 beteg fogászati beavatkozás előtt, 1 beteg icatibantot kapott fogászati beavatkozás előtt, 1 beteg rhC1-INH-t hasfali sérvműtét előtt. A beavatkozások zavartalanul zajlottak és angioödémás epizód nem alakult ki. 6 beteg esetében fordultak elő olyan kisebb beavatkozások, amelyeket megelőzően a betegek nem kaptak rövid távú profilaxist. 1/6 beteg számolt be angioödémás rohamról a légcsőműtét sebének zárását, illetve csontvelő biopsziát követően.

4.3. Hosszú távú profilaxis hatásossága betegcsoportunkban

Hosszú távú profilaxisként attenuált androgént (danazol) szedett 1 beteg és tranexámsavat 2 beteg. A hosszú távú profilaxis mellett az angioödémás rohamok száma egyik beteg esetében sem csökkent, a komplement paraméterek sem javultak számottevő mértékben a kezelés mellett.

Két beteg a visszatérő gyakori angioödémás rohamok kezelése érdekében, nem az angioödémás rohamok megelőzésére szolgáló szokásos terápiában részesült, hanem rituximab terápiát kapott, amik sikeresen megszüntették az angioödémás rohamokat.

4.4. Klinikai tünetek és az alapbetegség kezelése

15/19 betegnél igazolódott alapbetegség. 8/15 betegnél az alapbetegség nem igényelt kezelést, rituximab kezelést 5 beteg kapott, egy beteg rituximab kezelést kapott és autológ őssejt transzplantáción esett át, egy beteg pedig VAD (vinkrisztin, doxorubicin, dexametazon) kemoterápiás kezelésben részesült, autológ őssejt transzplantáción esett át az alapbetegsége miatt valamint rituximab kezelést kapott a visszatérő angioödémás rohamok okán.

Azoknál az alapbetegséggel rendelkező betegek esetében, akiknél az alapbetegség aktivitása nem indokolta annak kezelését az angioödémás rohamok száma nem csökkent az évek során, közülük 1 beteg esetében a rohamok száma jelentősen megnövekedett.

6 alapbetegséggel rendelkező beteg esetében összehasonlítottuk az angioödémás epizódok számát az alapbetegség kezelése előtti és utáni periódusban. Egy betegnek nem voltak rohamai sem az alapbetegség kezelést megelőzően, sem azt követően. Egy beteg esetében a rohamok száma nem csökkent, 3/5 esetben tünetmentessé vált a beteg. Egy beteg esetében az alapbetegségkezelését (autológ őssejt transzplantáció és VAD kemoterápia), követően 9 évig nem jelentkeztek angioödémás tünetek, majd újból megjelentek anélkül, hogy az elvégzett vizsgálatok az alapbetegség kiújulására utaltak volna. Rituximab kezelést követően az angioödémás epizódok ismét megszűntek.

4.5. Komplement paraméterek változása rituximab kezelés hatására

7/19 betegünk részesült rituximab kezelésben, 6 betegnél vizsgáltuk a komplement paramétereket rituximab kezelés előtt és után. A C1-INH antigénikus koncentráció és C1-INH aktivitás javult, a CH50, C1q, C4 érték jellemzően javult. Amely betegeknél kimutatható volt IgG- vagy IgA- típusú C1-INH-Ab, azok esetében ezek lecsökkentek, az IgM típusú antitest, valamint a CAC értékek változó tendenciát mutattak.

4.6. Komplement paraméterek az alapbetegség aktivitásának változását megelőzően

Az egyes betegek hosszú távú nyomon követésének vizsgálata során fény derült arra, hogy a komplement paraméterek már az alapbetegség diagnózisát vagy annak kiújulását akár évekkel megelőzően is már romló tendenciát mutatnak, ezzel előre jelezve a betegség állapotának romlását. Kiemelt jelentőségű azon beteg kórtörténete, akinek az alapbetegség kezelését követően 9 évvel újra megjelentek az angioödémás rohamai, de komplement értékei már 3 évvel korábban elkezdtek a normál értékről a kóros tartomány felé változni.

4.7. CAC mérések értékelése

Nem mutat összefüggést a szabadon és komplexben keringő antitestek jelenléte: vannak olyan betegek, akiknél C1-INH-Ab van, és CAC nincs, van, akiknél C1-INH-Ab nincs és CAC van, illetve olyanok is vannak, akiknél mindkettő van, vagy egyik sincs. Érdekes megfigyelés, hogy akinél vagy a C1-INH-Ab, vagy a CAC títtere magas, annál a másik formában jelenlévő antitest mennyisége nem lépi túl a normál értéket. Ennek részletesebb vizsgálata, az egyedi idővonalak tanulmányozása elvezet minket ahhoz az észrevételhez, hogy azoknál a betegeknél, akiknél adott immunglobulin típusból a követési időszak alatt előfordul C1-INH-

Ab és CAC forma is, ezek a paraméterek együtt változnak, ha az egyik csökken, a másik növekszik és fordítva. Ebből arra következtetünk, hogy a szabadon és komplexben keringő antitestek egy dinamikusan változó egyensúlyi állapotot hoznak létre, és az antitestek abszolút mennyisége közelítően állandó lehet. Kizárólag a C1-INH-Ab mérése a CAC nélkül információ veszteséhez vezethet.

5. Következtetések

1) Érdemes a CAC vizsgálata, nyerhetünk további információt ezzel a méréssel?

A CAC titerek változása alkalmas a C1-INH-AAE monitorozására. B-sejtes limfómában szenvedő betegek esetében kiemelt fontosságú a CAC vizsgálata a C1-INH-Ab titerek mellett, mert van olyan beteg, akinél C1-INH-Ab nem mutatható ki, de CAC igen, így fontos információt tévesztünk szem elől a diagnosztika során, ha csak az egyik paramétert vizsgáljuk.

Danazol, mint hosszú távú profilaxis bevezetése előtt fontos információ, hogy a betegek vannak-e C1-INH elleni antitestjei (ilyen esetben a terápia hatástalan). Kizárólag a szabadon keringő antitestek vizsgálata téves információt adhat a kezelő orvosnak és felesleges terhet ró a betegre, ami a CAC vizsgálatával kiküszöbölhető, segítségével hatékonyabb kezelés tervezhető a betegnek.

A CAC vizsgálatával kizárható a de novo C1-INH-HAE abban az esetben is, ha C1-INH-Ab nem mutatható ki.

2) Van különbség a nemek között a rohamok száma, lokalizációja és a komplement paraméterek tekintetében?

Eredményeink alapján az angioödémás rohamok lokalizációjában eltérés adódik a nemek között, viszont a komplement paraméterek tekintetében nincs különbség.

3) Van összefüggés a komplement paraméterek és a C1-INH-AAE klinikai tünetei és kezelése között?

A komplement paraméterek közül a CH50 mutatott összefüggést a rohamok gyakoriságával nem csak visszamenőleg, hanem a jövőre vonatkozóan is, így predikciós biomarkernek is tekinthető C1-INH-AAE esetében (szemben a C1-INH-HAE-vel, ahol összefüggés nem tárható fel).

4) Mennyire volt hatásos a hosszú távú profilaxis betegcsoportunkban?

A hosszú távú profilaxis mellékhatásai miatt széles körben nem alkalmazható. A kis betegszám miatt messzemenő következtetések levonására elemzésünk nem alkalmas, de 3 betegünk közül ez a kezelési módszer egyikük számára sem hozott számottevő javulást.

5) A klinikai tünetek összefüggésben állnak a rituximab kezeléssel?

Erősen lecsökkent a rohamok éves száma azoknál a betegeknél, akik kaptak rituximab kezelést, több esetben a rohamok teljesen megszűntek. A rohamok magas száma önmagában is indokolja a rituximab kezelést (elegendő kisebb dózisban, mint alapbetegség kezelésként)

6) Van kapcsolat a komplement paraméterek és a rituximab kezelés között?

Az alapbetegség kezelését követően javultak a komplement értékek. Azon betegek körében, akik végül elhunytak az alapbetegség következtében, a komplement paraméterek is súlyosan alacsony szinten voltak.

7) A komplement paraméterek alakulása előre jelezheti a C1-INH-AAE, illetve az alapbetegség aktivitásának változását?

Alacsonyabb CH50 érték több rohamot prediktál.

Egy betegünk esetén a hosszú követési idő és a többszöri alapbetegség kezelés lehetővé tette a célkitűzés elemzését. Az ő esetében a komplement paraméterek romlása évekkal előre jelezte az alapbetegség kiújulását.

8) Kialakítható egy hatékonyabb terápiás stratégia?

A komplement paraméterek szoros nyomon követése és az adatok elemzése nagyban elősegíti a C1-INH-AAE kórfolyamatának tanulmányozását, valamint a C1-INH-AAE és az alapbetegség jövőbeni alakulásának megítélését. Vizsgálatainkat a jövőben is hasonló részletességgel végezzük, mivel bizonyítást nyert, hogy a betegek ellátásában nagy segítséget jelent nem csak az aktuális komplement értékek figyelembe vétele, hanem az értékek összehasonlítása a korábbi évek adataival. Az ilyen jellegű áttekintés növeli a terápia hatékonyságát, segíti a predikciót, ez pedig objektív kezelési stratégia kialakítását teszi lehetővé. Újjonnan bevezetett paraméterünk a CAC további szükséges információval tudja ellátni a kezelő orvost, ami befolyással lehet a további terápiára.

Rituximab kezelés alkalmazása indokolt lehet gyakori angioödémás rohamok esetén is, nem csak olyankor, amikor ezt az alapbetegség szükségessé teszi.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1 Az értekezéshez kapcsolódó saját publikációk jegyzéke

Polai, Zs., Balla, Zs., Andrasi, N., Kohalmi, K. V., Temesszentandrasi, Gy., Benedek, S., Varga, L., & Farkas, H. (2021). A follow-up survey of patients with acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Journal of Internal Medicine*, 289(4), 547–558.

<https://doi.org/10.1111/joim.13182>

IF: 13,068

Polai, Zs., Balla, Zs., Varga L., Benedek, Sz., & Farkas, H. (2022) Long term follow-up of complement parameters to improve the management of acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Heliyon* 5;8(11):e11292

<http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11292>

IF: 3,776

Polai, Zs., Balla, Zs., Benedek, Sz., Kajdacs E., & Farkas H. (2022) Laryngeal angioedema caused by a rare disease—A case report. *Current Problems in Cancer: Case Reports* 8:e100201

<https://doi.org/10.1016/j.cpcpr.2022.100201>

Polai Zs., Kajdacs E., Cervenak L., Balla Zs., Benedek Sz., Varga L., Farkas H. (2023) C1-inhibitor/C1-inhibitor antibody complexes in acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 18(1):24. doi: 10.1186/s13023-023-02625-5

IF: 3,453

A disszertációhoz kapcsolódó publikációkra vonatkozó összesített impakt faktor: **20,297**

6.2 Az értekezéshez nem kapcsolódó saját publikációk jegyzéke

Pólai Zs, Farkas H, Karabélyos Cs, Szolnoky M. (2020) Immunglobulin-diagnosztika: immunglobulin osztályok, -alosztályok és könnyűlánc-típusok. *Immunológiai Szemle*; 12(4)

Szolnoky M, Pólai Zs. (2020) Autoimmun endocrinopathiák immundiagnosztikája. *Focus Medicinae*, 22(2)

Balla, Z., Zsilinszky, Z., Polai, Z., Andrasi, N., Kohalmi, K. V., Csuka, D., Varga, L., & Farkas, H. (2021). The Importance of Complement Testing in Acquired Angioedema Related to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 9(2), 947–955.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.052> **IF: 11,022**

Balla, Z., Andrasi, N., Polai, Z., Visy, B., Czaller, I., Temesszentandrasi, G., Csuka, D., Varga, L., Farkas, H. (2021). The characteristics of upper airway edema in hereditary and acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Clin Transl Allergy*, 11(10):e12083
<https://doi.org/10.1002/ct2.12083> **IF: 5,871**

Grover, S., Kawano, T., Wan, J., Tanratana, P., Polai Zs., Jun Shim, Y., Snir, O., Braekkan, S., Dhrolia, S., Kasthuri, R., Bendapudi, T., McCrae, K., Wolberg, A., Hansen, J., Farkas, H., Mackman, N. (2023). C1 inhibitor deficiency enhances contact pathway mediated activation of coagulation and venous thrombosis. *Blood* – publikálásra elfogadva
IF: 25,476