

**SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA**

Ph.D. értekezések

3230.

DR. LEHOCZKI ANDREA MARIANNA

**Klinikai és összehasonlító egészségtudományok
című program**

Programvezető: Dr. Nagy Zoltán Zsolt, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Bodó Imre, egyetemi docens

Innovatív Immunoszuppresszív Terápiás Megközelítés a Szerzett Hemofília A Kezelésében: A CyDRi Protokoll Hatékonyságának és Biztonságosságának Vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Lehoczki Andrea Marianna

Semmelweis Egyetem
Doktori Iskola, Egészségtudományi Doktori Tagozat



Témavezető: Dr. Bodó Imre, PhD, DSc, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Micsik Tamás, PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Sarkadi-Nagy Eszter, PhD, tudományos főmunkatárs

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Benyó Zoltán , PhD, DSc, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Jakus Zoltán PhD, egyetemi docens

Dr. Lukits Júlia PhD, főorvos

Dr. Földvári-Nagy Lászlóné Dr. Lenti Katalin, főiskolai tanár

Budapest
2025.

TARTALOMJEGYZÉK

Tartalomjegyzék	1
Rövidítések jegyzéke	2
1. Bevezetés (irodalmi háttér)	3
1.1. Az AHA epidemiológiája	4
1.2. Az AHA patogenezise	8
1.3. Klinikai megjelenés és diagnózis	10
1.4. Az AHA szövődményei és következményei	12
1.5. Kezelési és terápiás stratégiák	13
2. Célkitűzések	17
3. Módszerek	19
4. Eredmények	22
4.1. Kohorsz jellemzői	22
4.2. Kezelés hatékonysága	23
4.3. A CyDRi protokoll biztonságossági profilja	28
4.4. Egy konkrét eset bemutatása: Adalimumab-indukált szerzett hemofília A hatékony kezelése a CyDRi protokollal	29
5. Megbeszélés	33
6. Következtetések	43
6.1. A CyDRi protokoll klinikai jelentősége	43
6.2. Betegközpontú eredmények	43
6.3. Adalimumab-indukált AHA kezelése CyDRi alkalmazásával	43
6.4. Jövőbeli irányok és kutatási lehetőségek	44
6.5. Záró gondolatok	44
7. Összefoglalás	45
8. Irodalomjegyzék	46
9. Saját publikációk jegyzéke	61
10. Köszönetnyilvánítás	67

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AHA – Szerzett hemofília A (Acquired Hemophilia A)

AE – Mellékhatás (Adverse Event)

APCC – Aktivált protrombin komplex koncentrátum (Activated Prothrombin Complex Concentrate)

BU – Bethesda egység (Bethesda Unit)

CR – Teljes remisszió (Complete Remission)

CyDRi – Ciklofoszfamid + Dexametazon + Rituximab protokoll

ECOG – Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport státusz (Eastern Cooperative Oncology Group Status)

ELISA – Enzimhez kötött immunoszorbens vizsgálat (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

FVIII – VIII-as véralvadási faktor (Factor VIII)

GTH-AH – Német Hemofília és Tromboembólia Tanulmány (German Thrombosis and Hemostasis Study on Acquired Hemophilia)

IST – Immunszuppresszív terápia (Immunosuppressive Therapy)

IQR – Interkvartilis tartomány (Interquartile Range)

NA – Nem elérhető adat (Not Available)

P – Prednizolon (Prednisone)

rFVIIa – Rekombináns aktivált VII-es faktor (Recombinant Activated Factor VII)

rpFVIII – Rekombináns sertés FVIII (Recombinant Porcine Factor VIII)

TTBC – Vérzéskontroll elérésének ideje (Time to Bleeding Control)

TTCR – Teljes remisszió elérésének ideje (Time to Complete Remission)

1. BEVEZETÉS

A szerzett hemofília A (AHA) betegség az múlt század 40-es évei óta ismert (1). Ez egy ritka, potenciálisan életveszélyes vérzési rendellenesség, amit a VIII-as véralvadási faktor (FVIII) ellen termelődő autoantitestek okoznak, melyek fokozzák az FVIII lebomlását és semlegesítését (2, 3). Ellentétben a veleszületett hemofília A-val, amely öröklött és általában kora gyermekkorban jelentkezik, az AHA olyan egyéneknél fordul elő, akiknek nincs korábbi személyes vagy családi kórtörténetük vérzéssel kapcsolatban. Az AHA jelentős morbiditással és mortalitással jár, ha nem diagnosztizálják időben és nem kezelik megfelelően (2).

Az AHA kezelése jelentős kihívást jelent annak egyedi klinikai és immunológiai jellemzői miatt. A FVIII elleni antitestek akadályozzák a hagyományos FVIII szubsztitúciós terápia hatékonyságát, megnehezítve a vérzések kezelését. Ráadásul az AHA-t gyakran aluldiagnosztizálják vagy félrediaosztizálják ritkasága miatt, valamint amiatt, hogy egyes intézmények csak PT/INR vizsgálatot végeznek a véralvadás értékelésére. Ez a gyakorlat késleltetheti a diagnózist és a megfelelő kezelés megkezdését, ezáltal potenciálisan életveszélyes következményekhez vezethet (4, 5). A kezelés két pillére az akut vérzéskontroll és az immunszuppresszív terápia (IST). Az irányelvek, amelyek retrospektív adatokon és szakértői véleményeken alapulnak, az immunszuppresszív kezelés mielőbbi megkezdését ajánlják a diagnózis felállításakor (6, 7), miközben figyelmeztetnek a sok esetben igen idős, társbetegségektől szenvedő, törékeny betegek esetében jelentkező jelentős toxicitásra és halálozásra (8, 9). Ezért biztonságosabb IST protokollokra van szükség. Bár az IST alapvető jelentőségű a hosszú távú remisszió biztosítása szempontjából, a jelenlegi ajánlások nem mutatnak egységes képet a javasolt kezelési módok tekintetében.

Jelenleg a leggyakrabban alkalmazott protokollok szekvenciális kezelést alkalmaznak: kezdetben prednizolon 1 mg/ttkg napi adagban $\pm$ ciklofoszfamid orálisan (1,5-2 mg/ttkg naponta) 6 hétig, amit szükség esetén másodvonalbeli szerek követhetnek (beleértve a ciklosporint, rituximabot és egyéb gyógyszereket) sikertelen esetekben. Az emicizumab szubkután alkalmazása megkönnyítette a vérzések kezelését, és elméletileg lehetőséget biztosíthat arra, hogy a potenciálisan káros immunszuppresszív terápia alkalmazását későbbre halasszuk (10-12), de ennek költsége magas, és a késleltetett oki kezelés hosszú távú biztonságossága nem ismert. Ezen túlmenően továbbra sem áll rendelkezésre egyértelmű

bizonyíték vagy egységes konszenzus arról, hogy melyik protokoll biztosítja a legjobb kombinációját a hatékonyságnak és a tolerálhatóságnak az AHA kezelésében, különösen az idősebb és komorbiditásokkal rendelkező betegek körében.

Jelen dolgozatban először bemutatom az AHA epidemiológiáját, patogenezisét, klinikai megjelenési formáit, valamint a kezelési stratégiák terén elért legújabb áttöréseket. Ezt követően részletesen ismertetem a 2009 szeptemberében a Dél-Pesti Központi Kórház Szent László telephelyén kidolgozott intézményi kezelési protokollt, amely a CyDRi nevet kapta, és bemutatom az alkalmazása során elért eredményeinket. A CyDRi protokoll ciklofoszfamid, dexametazon és kis dózisu rituximab pulzusadagolásán alapul. 2009 óta minden beteget ezen protokoll szerint kezelünk az intézményben. 2017 szeptemberétől a protokollt a Semmelweis Egyetemen is bevezették, tovább erősítve annak klinikai alkalmazhatóságát és jelentőségét.

1.1. Az AHA epidemiológiája

A bevezetésben ismertettük az AHA alapvető klinikai és kezelési kihívásait, kiemelve e ritka, de súlyos vérzési rendellenesség jelentőségét, valamint a hatékony és biztonságos immunszuppressziós kezelési stratégiák iránti sürgető szükségletet. Az alábbi fejezetben részletes irodalmi áttekintést nyújtok, amely az AHA epidemiológiájára, patogenezisére és klinikai jellemzőire összpontosít, különös tekintettel a meglévő terápiás lehetőségek hatékonyságára és korlátaira. Ez a háttér fontos alapot nyújt a dolgozat következő fejezeteiben tárgyalt új kezelési megközelítések értékeléséhez.

1.1.1. Összehasonlítás a veleszületett hemofília A-val és a gátló alloantitestekkel társuló veleszületett hemofília A-val

Ennek az áttekintésnek az érdekében fontos röviden összehasonlítani az AHA-t a veleszületett hemofília A-val, hogy átfogó megértést nyerjünk a hemofília e két formájáról. Míg a veleszületett hemofília A az FVIII gén mutációiból ered, és élethosszig tartó állapotot jelent, az AHA – egy autoimmun véralvadási rendellenesség – az FVIII elleni inhibitor autoantitestek kifejlődése – ún. gátlótestek – miatt alakul ki olyan egyéneknél, akiknél nincs a FVIII génben mutáció. A veleszületett hemofília A-ban szenvedő egyénnél is kialakulhatnak

gátló antitestek. Ezek azonban a FVIII szubsztitúcióként bevitt exogén terápiás FVIII ellen irányuló IgG alloantitestek(13-15). Mindkét módon kialakult antitestek hatékonyan ellensúlyozzák a beadott véralvadási faktor koncentrátumok működését (13-15), igen komoly terápiás kihívást jelentve a kezelő orvos számára.

A veleszületett hemofília A és az AHA közötti különbségek megértése elengedhetetlen a pontos diagnózis, a célzott kezelés és a prognosztikai szempontok érdekében. Jelentős különbségek vannak a két betegség között az életkorban, a vérzési tünetek megnyilvánulásában és a terápiás kezelési stratégiákban. A veleszületett hemofília A, ellentétben az AHA-val, tipikusan a fiú csecsemők FVIII-hiányával jellemezhető születéstől kezdve. Súlyos formáját csecsemőkorban vagy kora gyermekkorban diagnosztizálják. Ezzel ellentétben az AHA bármely életkorban, mindkét nemben előfordulhat. Jellemzően idősebb korban diagnosztizálják, de ismert a szülés körüli időszakban jelenő formája is. Az előfordulási gyakoriságot tekintve a veleszületett hemofília A gyakoribb, mint az AHA. A congenitalis hemofília A becsült előfordulási gyakorisága körülbelül 5000 férfi születésenként egy, míg az AHA előfordulása csak 1,5 per millió lakosra tehető. A veleszületett hemofília A az FVIII aktivitási szintje alapján három súlyossági szintre osztható: súlyos (<1% FVIII aktivitás), mérsékelt (1–5% FVIII aktivitás) és enyhe (6–40% FVIII aktivitás). A veleszületett hemofília A súlyossága meghatározza a spontán vérzési epizódok gyakoriságát és súlyosságát, például ízületi vérzések, izomvérzések vagy elhúzódó vérzés sérülések vagy műtétek után.

Ezzel szemben az AHA-ban a vérzés súlyossága és megnyilvánulása széles határok között változhat, és hirtelen, kiszámíthatatlan vérzési epizódokat eredményezhet, amelyek nem egyértelműen korrelálnak a aktuális FVIII szintekkel. Az AHA-hoz kapcsolódó vérzések típusai közé tartoznak a lágyrész hematómák, izomvérzések, nyálkahártya-vérzés, gastrointestinalis vérzés, urogenitális vérzés, intracranialis vérzés, valamint az elhúzódó vérzés sérülések vagy műtétek után, de az ízületi vérzések – amelyek a leggyakoribb vérzési típusok örökletes hemofiliában – extrém ritkák (16-27). Az ezen fenotípusos különbségek mögötti fiziológiai magyarázatok még nem teljesen ismertek.

A gátlótestek eliminálására irányuló kezelés és kezelési stratégiák szintén eltérnek az alloantitestekkel társuló veleszületett hemofília A és az AHA esetében. Míg a veleszületett hemofília A-ban az inhibitorok kezelésének alapját az FVIII koncentrátumokkal végzett nagy

dózisú szubsztitúciós immuntolerancia-indukció (ITI) jelenti, addig az AHA kezelésében hagyományosan immunszuppresszív szereket alkalmaztak. Ugyanakkor az akut vérzéses epizód kezelésére, a vérzéskontroll biztosítására mindkét állapotban ugyanazon bypass szereket használják.

1.1.2. Prevalencia és incidencia

Az AHA-t ritka vérzési rendellenességnek tekintik, amelynek becsült prevalenciája 1–4 eset millió lakosra vetítve (28-30). Az aluldiagnosztizálás és félrediaosztizálás miatt azonban a valós prevalencia ennél magasabb lehet. Az AHA incidenciája különböző populációk és korcsoportok között eltérő. Az általános populációban az éves incidencia becslések szerint 1 és 1,78 eset között van millió főre vetítve (28-30). Az incidencia azonban jelentősen nő az életkor előrehaladtával. (2, 29, 31). A 60 év felettiiek körében az incidencia évente körülbelül 3–4 eset per millió főre becsülhető. Ez a korhoz kötött incidencia-növekedés valószínűleg az immunrendszer életkorral összefüggő változásainak és a társbetegségek jelenlétének tudható be.

1.1.3. Életkor és nem szerinti eloszlás

Az AHA bármely életkorban előfordulhat, az újszülöttektől az idősekig (30, 32, 33). Az AHA életkori eloszlása általában bimodális mintázatot követ. Az első csúcs 30 év alatti egyéneknél jelentkezik, és főként terhességgel összefüggő esetekhez kapcsolódik. A második csúcs idősebb egyéneknél figyelhető meg, a diagnózis medián életkora körülbelül 75 év (2, 29, 31, 34), és gyakran autoimmun vagy rosszindulatú rendellenességekkel társul (2). A nemek közötti eloszlást tekintve az AHA mindkét nemet érinti (2). Néhány tanulmány azonban enyhe férfi dominanciát mutatott ki (körülbelül 1,2:1 férfi-nő arány(2)). Ennek a férfi túlsúlynak az okai nem teljesen ismertek, de hormonális és immunológiai tényezőkkel magyarázhatók.

1.1.4. Kapcsolódó kockázati tényezők és hajlamosító állapotok

Az AHA idiopathiás módon vagy különböző alapbetegségekkel összefüggésben fordulhat elő. Az AHA-esetek körülbelül 50–80%-a idiopátiás, vagyis nem azonosítható alapbetegség (2, 29). Ugyanakkor számos kockázati tényezőt és hajlamosító állapotot ismerünk, beleértve az autoimmun betegségeket, rosszindulatú daganatokat, terhességet és bizonyos gyógyszereket.

1.1.4.1. Autoimmun betegségek

Közismert az AHA társulása autoimmun kórképekkel (35-37), például rheumatoid arthritisszel (38), szisztémás lupus erythematosusszal (39), és autoimmun pajzsmirigy betegségekkel. Az ezekben az állapotokban megfigyelt immunrendszeri diszreguláció hozzájárulhat az FVIII elleni inhibitor antitestek kialakulásához, és az AHA-esetek körülbelül 10%-áért felelős (2).

Egy nemrégiben végzett populációalapú vizsgálat érdekes megállapításokat tett: a komorbid Alzheimer-kór jelentős kockázati tényezőnek tűnik az AHA kialakulásában (38, 40). Ez az eredmény új bizonyítékréteget ad az Alzheimer-kór autoimmun összetevőinek feltételezéséhez.

Az AHA-ban megfigyelhető életkori hajlam hasonló trendeket mutat más autoimmun betegségekhez, például a rheumatoid arthritishez (41, 42). Ez a jelenség az öregedéshez és az immunfunkcióhoz kapcsolódó többtényezős mechanizmusokból ered (43, 44). Az öregedéssel összefüggő változások, például a T-sejt funkciók megváltozása, a szabályozó mechanizmusok károsodása és az autoimmun válaszok iránti fokozott hajlam az élettartam alatt felhalmozódott antigénexpozíció miatt, kulcsszerepet játszhatnak (43, 45-49).

Ezenkívül a dysbiosis, amely az életkorral összefüggő változásokkal jár a mikrobiota összetételében és működésében, szintén szerepet játszhat az autoimmun betegségek előidézésében idősebb felnőtteknél (50, 51). Ezek a felismerések hangsúlyozzák az öregedés és az immun diszreguláció összetett kölcsönhatását az autoimmun betegségek, köztük az AHA patogenezisében.

1.1.4.2. Rosszindulatú daganatok

Hematológiai malignitások, köztük a limfoproliferatív kórképek (52), valamint szolid tumorok (például prosztata-, tüdő- és gastrointestinalis daganatok) hozhatóak kapcsolatba az AHA-val, az esetek körülbelül 10%-ában (2, 53). Ezekben az esetekben a daganat mikro-környezete és az abnormális immunválaszok játszhatnak szerepet az inhibitor antitestek kialakulásában (54-59).

1.1.4.3. Terhesség és szülés utáni időszak

Ismert az AHA előfordulhat terhesség alatt vagy a szülés utáni időszakban (60-64). Az ehhez a kapcsolathoz vezető pontos mechanizmusok nem teljesen ismertek, de a terhesség során bekövetkező anyai immunrendszeri változások hozzájárulhatnak az inhibitor antitestek kialakulásához, amelyek az AHA esetek 2–15%-áért felelősek (65).

1.1.4.4. Gyógyszerek és gyógyszerreakciók

Bizonyos gyógyszerek, például penicillinek, cefalosporinok és interferonok szerepet játszhatnak az AHA kialakulásában az esetek 3–5%-ában (66-71). Ezek a gyógyszer-indukált immunreakciók az FVIII elleni inhibitor antitestek termelődését válthatják ki. Egy nemrégiben végzett globális farmakoepidemiológiai vizsgálat összeállított egy listát 14 gyógyszerről, amelyek kapcsolatba hozhatók az AHA-val (72).

Ez a lista olyan gyakran használt gyógyszereket is tartalmaz, mint a thrombocytaaggregációgátló klopidogrél, valamint az alemtuzumab (egy anti CD52 monoklonális antitest, amelyet elsősorban bizonyos leukémiák, különösen krónikus limfocitás leukémia és sclerosis multiplex kezelésére használnak) és az omalizumab (egy a beteg szervezet által termelt IgE-t gátló IgG1 monoklonális antitest, amelyet allergiás asztma kezelésére alkalmaznak) (72). Érdeemes megjegyezni, hogy az AHA gyógyszer-indukált eseteinek medián életkora 75 év, és a gyanúsított gyógyszer alkalmazása és az AHA tüneteinek kialakulása közötti medián idő mindössze 30 nap (72). Tragikusan, az esetek 10%-a halállal végződött (72).

Egy közelmúltbeli szisztematikus áttekintés azonosított 19 olyan AHA-esetet, amelyek az anti-SARS-CoV-2 vakcinációt követően alakultak ki. Ezek az esetek főként idős, több alapbetegségben szenvedő férfiaknál fordultak elő, akik BNT162b2 Pfizer-BioNTech és mRNA-1273 Moderna mRNS vakcinákat kaptak (73). Más feltételezett oltáskövetkezményekhez hasonlóan az ok-okozati összefüggést még nem bizonyították.

1.2. Az AHA patogenezeise

Az AHA patogenezeise autoimmun folyamat, amelyben az immunrendszer tévesen idegen antigénként ismeri fel a saját FVIII molekulát, és immunválaszt indít ellene. Ez az

autoimmun válasz vezet a gátlótestek termelődéséhez, amelyek kifejezetten az FVIII-t célozzák meg, semlegesítik annak aktivitását, és fokozzák annak lebomlását.

Az AHA kialakulásában szerepet játszó pontos mechanizmusok nem teljesen tisztázottak, de több hipotézist állítottak fel. Az egyik hipotézis szerint az AHA az FVIII iránti immun tolerancia megszűnéséből ered. Normál körülmények között az immunrendszer tolerálja a saját antigéneket, beleértve az FVIII-t is, hogy megakadályozza az autoimmunitást. Az AHA esetében azonban az immun tolerancia mechanizmusai meghibásodnak, ami az inhibitor antitestek termelődéséhez vezet.

A gátlótestek kulcsszerepet játszanak az AHA patogenezisében. Ezek az antitestek az FVIII-hoz kötődnek, és gátolják annak normális véralvadási funkcióját. Az FVIII kulcsfontosságú kofaktorként működik a tenáz komplexben, amelyben a IX-es faktor (FIX) a X-es faktort (FX) Xa-vá alakítja (74), ami trombin generálásához vezet az aktivált vérlemezkék felszínén. Az FVIII eredetileg egy nagy prekursor fehérje (330 kDa), amely proteolitikus folyamatok során szerkezeti változásokon megy keresztül, heterodimerekké alakulva nehéz és könnyű láncokból, amelyek doménstruktúráját A1-a1-A2-a2-B-a3-A3-C1-C2 formává alakítják (74). Az AHA-ban az FVIII-t célzó inhibitorok többsége specifikus doménekhez, például az A2, A3 vagy C2 doménekhez kötődik (67, 75-77). Az A2 és A3 domének felelősek az FVIII interakciójáért a IXa és X faktorokkal, míg a C2 domén a foszfolipidekhez és a von Willebrand faktorhoz való kötődést biztosítja.

Az AHA-s betegek által termelt autoantitestek általában poliklonálisak, és az IgG osztályba tartoznak, elsősorban az IgG1 és IgG4 alosztályokba (67, 75-77). Hasonlóképpen, a gátló antitestekkel rendelkező veleszületett hemofília A-s betegekben megfigyelt alloantitestek is túlnyomórészt az IgG1 és IgG4 alosztályokba tartoznak. Érdekes módon mind az auto-, mind az alloantitestek hajlamosak ugyanazokat az FVIII molekulán lévő régiókat célozni (A2, A3 és C2 domének), megszakítva annak kölcsönhatását az aktivált IX-es faktorról, foszfolipidekkel és a von Willebrand faktorról (67, 75-77). Ez elégtelen trombingenerációt eredményez az aktivált vérlemezkék felszínén (74).

A legjelentősebb különbség az auto- és alloantitestek között az inaktivációs kinetikai mintázatukban rejlik. A veleszületett hemofília esetében, exogén FVIII-t kapó betegekben, a legtöbb inhibitor „1-es típusú”, amely lineáris inaktivációt eredményez, ha az inhibitort

plazmakoncentráció alapján ábrázolják (67, 75-77). Ezek az antitestek képesek teljesen semlegesíteni az FVIII-t magas koncentrációkban (67, 75-77). Ezzel szemben az AHA legtöbb autoantitestje „2-es típusú”, amely nem lineáris, összetett inaktivációs mintázatot mutat (67, 75-77). Ezek az antitestek idő- és hőmérsékletfüggő módon kötődnek az FVIII doménekhez, másodrendű kinetikát követve, jelentősen csökkentve az FVIII aktivitást (67, 75-77). Bár némi maradék FVIII aktivitás fennmaradhat, ez klinikailag nem védő hatású, ami az inhibitor hatásának alulbecsléséhez vezethet (67, 75-77).

Az inhibitor antitestek jelenléte jelentős kihívást jelent az AHA klinikai kezelése során. Az inhibitorok csökkentik vagy megszüntetik a FVIII szubsztitúciós terápia hatékonyságát, megnehezítve a vérzéses epizódok alatt a hemosztázis elérését. A kezelési stratégiák célja az antitestek gátló hatásának kikerülése és a hemosztázis helyreállítása alternatív módon, „bypass” készítmények alkalmazásával.

1.3. Klinikai megjelenés és diagnózis

1.3.1. Tünetek és vérzési mintázatok

Az AHA klinikai megjelenése széles skálán mozoghat, attól függően, hogy az FVIII-hiány milyen mértékű és a vérzés hol jelentkezik (2, 22, 30, 33, 78, 79). Az AHA-val kapcsolatos egyik legfőbb kihívás a széles körű tájékozatlanság, amely gyakran késlelteti a diagnózist és a kezelés megkezdését. Sok esetben a betegek sürgősségi ellátás során találkoznak olyan egészségügyi szakemberekkel, akik nem specializálódtak vérzési rendellenességek kezelésére. Ez a diagnosztikai késedelem jelentős probléma, amit az Európai Szerzett Hemofília Regiszter (EACH2) adatai is alátámasztanak: a betegek 34%-ánál több mint egy hét telt el a vérzési tünetek megjelenése és a végleges diagnózis, illetve az adekvát kezelés megkezdése között (2). Létfontosságú, hogy az állapothoz kapcsolódó tüneteket és vérzési mintázatokat időben felismerjék a diagnózis és beavatkozás érdekében.

Az AHA gyakori tünetei közé tartozik a spontán vagy elhúzódó vérzés, gyakran lágyrészekben, például a bőrben, izmokban vagy nyálkahártyákon. A betegek könnyen kialakuló véraláfutásokat, hematómákat, kisebb vágások vagy sérülések esetén elhúzódó

vérzést, valamint sebészeti beavatkozások után túlzott vérzést tapasztalhatnak. Súlyos esetekben spontán és életveszélyes vérzési epizódok, például gastrointestinalis vagy intracranialis vérzések is előfordulhatnak. A betegek körülbelül 10%-ánál nem jelentkeznek vérzési tünetek; ezért invazív beavatkozások előtt mindig vizsgálni kellene az elhúzódó aktivált parciális tromboplastin időt (aPTT) (8).

1.3.2. Laboratóriumi leletek és koagulációs eltérések

Az AHA diagnózisa a klinikai értékelés, laboratóriumi vizsgálatok, speciális véralvadási vizsgálatok elemzések kombinációját igényli (8). Az aPTT izolált megnyúlása az AHA laboratóriumi ismertetőjegye, amelyet a keringő antitestek FVIII-ra gyakorolt gátló hatása okoz. A keverési tesztek során a beteg plazmáját 1:1 arányban összekeverik normál plazmával, majd az aPTT-t azonnal és egy 37 °C-on végzett 2 órás inkubáció után értékelik. AHA esetén az elnyújtott aPTT-aktivitás nem korrigálódik a keverés után, ami az inhibitor jelenlétét igazolja. Tekintettel az AHA-inhibitorok többségére jellemző 2-es típusú kinetikára, a normál plazma hozzáadása utáni korrekció hiánya a legnyilvánvalóbb a 2 órás mintában.

Az FVIII aktivitás mérése informatív lehet a diagnózis megerősítésére. Az AHA általában jelentősen csökkent FVIII aktivitási szintekkel jár (<0,3 IU/dL, gyakran <0,01 IU/dL), miközben a FIX, FXI, FXII és vWF szintek nem mutatnak jelentős csökkenést, tükrözve az inhibitor antitestek monospecifikus természetét.

A Bethesda-teszt, amelyet eredetileg az FVIII alloantitestek azonosítására és kvantifikálására terveztek veleszületett hemofília A-ban, az AHA FVIII-inhibitorainak kimutatására is hasznos (8). A Nijmegen-módosított Bethesda-teszt az FVIII aktivitás maradványát méri a normál plazma és a beteg plazmájának különböző hígításainak összekeverése után. Az eredményeket Bethesda-egységekben (BU/mL) adják meg, amelyek azt a hígítást tükrözik, amelynél a reziduális FVIII aktivitás 0,5 IU/dL; magasabb értékek magasabb inhibitor koncentrációkra utalnak. Az AHA-ban az FVIII-inhibitorok gyakran összetett és nem lineáris 2-es típusú kinetikája miatt azonban a Bethesda-teszt nem feltétlenül ideális az autoantitest gátló potenciáljának becslésére (8).

1.3.3. Differenciáldiagnózis

Az AHA-t meg kell különböztetni a veleszületett hemofília A-tól, amely egy örökletes rendellenesség. A kórtörténet általában a legjobb eszköz a vérzékenység szerzett természetének igazolására. A beteg személyes és családi vérzési előzményeinek gondos értékelése, valamint a plazmakeverési tesztek segíthetnek megkülönböztetni a kettőt. Genetikai tesztelés ritkán szükséges, de alkalmanként segíthet a családtagok kezelésében örökletes hemofília esetén.

A von Willebrand-betegség (vWD) néha hasonló klinikai jellemzőket mutathat, mint az AHA. A vWD laboratóriumi vizsgálata, beleértve a von Willebrand faktor antigén és aktivitási szintek mérését, segít a két állapot megkülönböztetésében. Az intrinsic úton található más véralvadási faktorok spontán autoantitest-inhibitorai rendkívül ritkák, és a FIX, FXI és FXII faktor szintek mérése tisztázhatja a diagnózist. Az ún. szerzett von Willebrand-szindróma (AVWS) fontos elkülönítendő differenciáldiagnosztikai lehetőség. Ezért a von Willebrand faktor antigén és aktivitási szintek mérése elengedhetetlen a helyes diagnózis felállításához, mivel néhány AVWS-betegnél nagyon alacsony vWF-szintek fordulhatnak elő, amelyek FVIII-csökkenést és aPTT-megnyúlást eredményeznek.

Egyéb szerzett koagulopátiák, például májbetegség, disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC) vagy K-vitamin-hiány szintén vérzési tünetekkel járhatnak. A májműködés, a véralvadási profil és további laboratóriumi vizsgálatok értékelése segíthet ezek kizárásában.

Trombocita-rendellenességek, például immun trombocitopénias purpura (ITP) vagy trombocitopathiák ritkán utánozhatják az AHA-t. A trombocitaszám, a vérzéses anamnézis és a klinikai értékelés segíthet ezeknek az állapotoknak a megkülönböztetésében. Trombocita funkciós tesztek végzésére ritkán van szükség.

1.4. Az AHA szövődményei és következményei

1.4.1. Morbiditással és mortalitással való összefüggés

Az AHA jelentős morbiditással és mortalitással jár, ha nem diagnosztizálják és kezelik időben (33). Az AHA mortalitási rátája elérheti a 22%-ot (28, 75, 80, 81). A kontrollálatlan vérzési epizódok súlyos szövődményekhez vezethetnek, például mély izomhematómák okozta kompartment-szindrómához, valamint életveszélyes belső vérzésekhez, például

gastrointestinalis vagy intracranialis vérzésekhez. Az FVIII-inhibitorok a veleszületett hemofília kezeléséhez képest jelentősen nehezítik a kezelést, és növelik a vérzési epizódok során a kezelési kudarc kockázatát. Az AHA késedelmes felismerése tovább növeli az érintett egyének morbiditási és mortalitási arányát.

1.4.2. Hatás az életminőségre

Az AHA esetében az inhibitorok felszámolásának időkerete egyénenként széles skálán változhat, és számos tényezőtől függ, beleértve az állapot súlyosságát, a választott kezelési protokoll hatékonyságát és az esetleges alapbetegségek jelenlétét. Egyes esetekben az inhibitorok felszámolása néhány héten vagy hónapon belül megtörténhet a kezelés megkezdése után, míg más esetekben több hónapot vagy akár éveket is igénybe vehet az eradikáció. Ezenkívül néhány betegnél az inhibitorok soha nem tűnnek el teljesen az állandó kezelési erőfeszítések ellenére sem.

Az AHA jelentős hatással lehet az érintettek életminőségére, különösen, ha az autoantitestek felszámolására irányuló erőfeszítések hosszabb időn keresztül nem vezetnek sikerhez. Bár a betegség ritkasága nehezíti a nagy betegszámú, randomizált klinikai vizsgálatok kivitelezését, következtetéseink egy országos hematológiai központ kiterjedt klinikai tapasztalatain alapulnak. Azok a betegek, akiknél az inhibitorok fennmaradnak, gyakran szorongást tapasztalnak a vérzés és annak lehetséges szövődményei miatt.

1.5. Kezelési és terápiás stratégiák

Az AHA kezelése multidiszciplináris megközelítést igényel. A kezelés elsődleges céljai a vérzési epizódok kontrollálása, a vérzés megszüntetése és az inhibitor antitestek eradikálása, ezáltal a normál hemosztázis helyreállítása.

1.5.1. Hemosztatikus kontroll, vérzéskezelés

A hemosztatikus kontroll elérése kulcsfontosságú az AHA kezelésében (9). A veleszületett hemofiliában rutinszerűen alkalmazott FVIII-szubsztitúciós terápia az inhibitorok jelenléte miatt várhatóan hatástalan, és csak alacsony titerű inhibitorok esetén van értelme megkísérelni. Még magas dózisu FVIII adása sem mindig képes AHA-ban terápiás sikert biztosítani.

A sertés eredetű (porcin) FVIII emberi hemosztázisban aktív, de jelentősen eltér több építőp esetében, amelyeket az FVIII elleni autoantitestek céloznak meg. Ezért egy másik terápiás lehetőség a sertés FVIII alkalmazása, amely esetében az anti-sertés inhibitor titerek meghatározása nagyon értékes lehet. Évtizedekkel ezelőtt a sertés plazma eredetű FVIII-kezelést sikeresen alkalmazták a klinikai gyakorlatban. Bár ezt a terméket kivonták a forgalomból, a 2000-es évek óta rekombináns formában (rpFVIII) ismét elérhető. Lokális hemosztatikus intézkedések, például kompresszió, varrás és helyi hemosztatikus szerek alkalmazhatók a felszíni sebek vagy nyálkahártyák vérzésének kontrollálására, mérséklésére.

Fenti terápiás lehetőségek ellenére a leggyakrabban és legnagyobb sikeraránnyal alkalmazott „bypass” készítmények a klasszikus bypass szerek, mint például az aktivált protrombin komplex koncentrátum (aPCC) és a rekombináns aktivált VII-es faktor (rFVIIa). Ezek a készítmények a FVIII elkerülésével biztosítják a hemosztázist. (82, 83). A FVIII-tól független alvadási útvonalakat biztosítanak: vagy farmakológiai koncentrációjú FVIIa révén, amely nagy elsődleges trombinhullámot generál, vagy az aktivált közös út (elsősorban Xa) faktorainak alkalmazásával megkerülik a tenáz komplex szükségességét.

1.5.1.1. Emicizumab vérzésprofilaxisra

Korábban a FEIBA profilaxis volt az elsődleges megközelítés az AHA-s betegek esetében, amíg az inhibitorok felszámolása meg nem történt (84). Az utóbbi időben azonban megjelent egy új lehetőség az emicizumab formájában, amely egy bispecifikus monoklonális antitest, amely az FVIII funkcióját utánozza (85, 86). Az emicizumab, amely hatékonynak bizonyult a veleszületett hemofília A kezelésében, akár inhibitorok jelenlétében is, most az AHA kezelésében is vizsgálat tárgyát képezi (12, 87-90).

Korai tanulmányok ígéretes eredményeket mutattak, különösen a hemosztatikus kontroll elérése és a vérzési epizódok gyakoriságának csökkentése terén (12, 87-90). Ezek a jelentések elsősorban az emicizumab off-label alkalmazását tárgyalják rövid vagy hosszú távú profilaxisra, még az inhibitorok felszámolása előtt. Egyes esetekben azonban sikeresen alkalmazták akut vérzéskezelés kiegészítő intézkedéseként is, bizonyítva sokoldalúságát az AHA kezelésében, különösen olyan tanulmányokban, mint az AGEHA.

Jelenleg az emicizumab AHA-ban történő alkalmazására vonatkozó specifikus ajánlások, mind indikációk, mind lehetséges mellékhatások tekintetében, még nem alakultak ki. Az emicizumab egyik előnye azonban a szubkután beadás, amely megkülönbözteti más, intravénás beadást igénylő termékektől. Ezenkívül az adagolási gyakorisága további kényelmet kínál, potenciálisan alkalmassá téve otthoni alkalmazásra. Fontos azonban kiemelni az emicizumabhoz kapcsolódó potenciális tromboembóliás szövődmények kockázatát (90). Ezért az FVIII aktivitás szoros monitorozása elengedhetetlen. Ha az immunszuppresszív kezelés eredményeként az FVIII-szintek elérik vagy meghaladják az 50%-ot, az emicizumab kezelést azonnal le kell állítani.

1.5.2. Immunszuppresszív terápiák és az inhibitorok felszámolása: terápiás kihívások

Az immunszuppresszív terápiák jelentik az AHA kezelésének alapját, céljuk az inhibitor antitestek eliminálása. Az európai gyakorlat nagyrészt összhangban van az immunszuppresszió mielőbbi megkezdését szorgalmazó irányelvekkel, amit az Európai Szerzett Hemofília Regiszter (EACH2)(91) a Spanyol AHA Regiszter (AHASR) (92), adatai és egy németországi prospektív megfigyelési vizsgálat is tükröz(93). Bár az USA-ból hasonló adatok nem állnak rendelkezésre, feltételezhető, hogy az orvosi gyakorlat hasonló. A remisszió elérése – amelyet a vérzéses epizódok hiánya és az FVIII-szintek tartós normalizálódása jellemez bypass szerek használata nélkül – a kezelés elsődleges célja. A remisszió elérése különösen nagy kihívást jelenthet, extrém magas titerű inhibitorok esetén. Egészen a közelmúltig az AHA kezelése összetett kihívást jelentett, és az optimális megközelítés nem volt egyértelmű. Az első vonalbeli immunszuppresszív kezelési protokollok közé tartozott a szteroid monoterápia, a szteroidok kombinációja ciklofoszfamiddal, vagy szteroidok kombinációja rituximabbal – egy CD20 ellenes monoklonális antitesttel, amely az autoantitestek termeléséért felelős CD20+ B-sejtek eliminálása révén hat.

Ezek a kezelési protokollok körülbelül 50%-83%-os sikerességi rátát értek el(32, 78, 94). Fontos megjegyezni, hogy a magas anti-FVIII antitest titerekkel rendelkező esetekben alacsonyabb volt a teljes remissziós arány(93, 95). Sikertelen kezelés esetén másodvonalon ciklosporint, rituximabot és más immunszuppresszív szereket adtak. Azonban lényeges figyelembe venni, hogy ezek az immunszuppresszív terápiás protokollok jelentős toxicitással jártak, és különösen az idős, törékeny betegek esetében nagy mortalitási kockázatot jelentettek.

Az AHA kiújulása sikeres kezelés és remisszió után is előfordulhat. Fokozott éberségre van szükség, különösen alapbetegséggel rendelkező betegek esetében, mivel az inhibitorok újból megjelenhetnek.

Bár az immunszuppresszív terápiák alapvető szerepet játszanak az AHA kezelésében, számos fontos kérdés továbbra is megválaszolatlan. Nincs egységesen elfogadott kezelési algoritmus, amely biztosítaná a legjobb klinikai eredményeket, különösen az idősebb, komorbiditásokkal rendelkező betegek körében, akik különösen érzékenyek a kezelések mellékhatásaira. Az első vonalbeli protokollok – beleértve a szteroidok monoterápiás vagy kombinált alkalmazását ciklofoszfamiddal vagy rituximabbal – változó hatékonysági és toxicitási profillal rendelkeznek, és az optimális kombináció még mindig nem ismert. Emellett a magas inhibitor titerű és tartósan jelenlévő autoantitestek kezelésében elért eredmények a hosszas szteroid expozíció miatt különösen toxikusnak bizonyultak.

Ezek a hiányosságok hangsúlyozzák a dolgozat eredményeinek fontosságát, különösen az új CyDRi protokoll bevezetését és értékelését, amely jelentősen javította a teljes remissziós rátát és a túlélési arányokat, miközben minimalizálta a toxicitást. Az eredmények nemcsak az AHA kezelésének jelenlegi gyakorlati útmutatásait segíthetik továbbfejleszteni, hanem hozzájárulhatnak az optimális terápiás megközelítés kialakításához, különösen az idősebb, törékeny betegek számára. Ezen túlmenően a CyDRi protokoll eredményei új irányokat jelölhetnek ki a jövőbeli kutatások és klinikai vizsgálatok számára, hogy tovább csökkentsék az AHA-hoz kapcsolódó morbiditást és mortalitást.

2. Célkitűzés: A CyDRi Protokoll kombinált immunszuppressziós kezelés hatékonyságának vizsgálata a szerzett hemofília A kezelésében

A szerzett hemofília A (AHA) kezelésének jelenlegi stratégiái számos kihívással járnak, különösen a hatékony, alacsony toxicitású immunszuppresszív protokollok hiányával. A hagyományos terápiák gyakran hosszadalmasak, mellékhatásokkal terheltek, és nem minden beteg számára elérhetőek vagy tolerálhatóak. Ezen felismerések alapján célunk egy új, kombinált immunszuppresszív kezelési stratégia, a CyDRi protokoll hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata, amely potenciálisan javíthatja a betegek klinikai kimenetelét és csökkentheti a kezelés toxicitását(96).

Kutatási hipotézis:

Feltételezzük, hogy a CyDRi protokoll—amely ciklofoszfamidot, dexametazont és kis dózisú rituximabot alkalmaz pulzusadagolásban—gyorsabb és tartósabb remissziót ér el, mint a hagyományos, szekvenciális immunszuppresszív kezelések, miközben alacsonyabb toxicitási profillal rendelkezik, különösen idősebb és komorbiditásokkal rendelkező AHA-betegek körében.

Kutatási célkitűzések:

1. A CyDRi protokoll klinikai hatékonyságának elemzése, beleértve a teljes remissziós arányt és a túlélési kimeneteket.
2. A CyDRi protokoll biztonságosságának értékelése, különös tekintettel a mellékhatásokra és a kezelés toxicitására.
3. A CyDRi protokoll alkalmazhatóságának vizsgálata különböző betegpopulációkban, beleértve az idősebb és társbetegségekkel rendelkező pácienseket.
4. A CyDRi protokoll összehasonlítása más kezelési stratégiákkal, különös tekintettel a szekvenciális immunszuppresszióra.
5. Egy esetbemutatás révén bemutatni a CyDRi protokoll gyakorlati alkalmazását, amely egy adalimumab-indukált szerzett hemofília A esetében történt sikeres kezelésre fókuszál.

A CyDRi protokollt először 2009 szeptemberében vezettük be a Dél-Pesti Centrum Kórház Szent László Telephelyén, megoldást keresve a hagyományos kezelések korlátaira. Azóta minden AHA-s beteget ezen protokoll szerint kezelünk az intézményben. Ez az innovatív kezelési protokoll 2017 szeptemberétől a Semmelweis Egyetemen is alkalmazásra került, tovább erősítve annak széles körű klinikai alkalmazhatóságát és jelentőségét.

A CyDRi protokoll ciklofoszfamid (1000 mg az 1. és 22. napokon), dexametazon (40 mg az 1., 8., 15. és 22. napokon) és kis dózisért rituximab (100 mg az 1., 8., 15. és 22. napokon) pulzusadagolásán alapul(96). Az adagolás ilyen strukturált megközelítése minimalizálja a szövődmények kockázatát, miközben maximalizálja a kezelés hatékonyságát. A CyDRi protokoll rövidebb idő alatt hozott eredményt a szekvenciális megközelítésekhez képest, jelentős klinikai előnyt biztosítva ezzel a betegek számára. A kezelési stratégia különlegessége abban rejlik, hogy gyors és hatékony eredményeket mutatott még idős és törékeny AHA-betegek körében is, miközben minimalizálta a szteroidok alkalmazásával járó toxicitást. A korábbi kezelésekhez képest több újdonság különbözteti meg ezt a kezelési módot: a dexametazon használata szteroid komponensként, mindhárom gyógyszer egyidejű kombinációja, az egyes gyógyszerek pulzusadagolási ütemezése, valamint a protokoll következetes alkalmazása első ciklus kezelésre nem vagy nem kielégítően reagáló illetve relapszusos esetekben is.

Az elemzésünk eredményei igazolják a CyDRi protokoll klinikai jelentőségét: a teljes remisszió aránya 96,8%, míg a teljes túlélési arány 90,6% volt(96). Ezek az eredmények nemcsak felülmúlták a hagyományos szekvenciális kezelések eredményeit, hanem kiemelik a CyDRi protokoll alacsony toxicitási profiljának és kiemelkedő hatékonyságának előnyeit. A CyDRi protokoll hatékonyságát és alacsony toxicitási profilját nemcsak az eddig ismertetett eredmények, hanem a következő fejezetben bemutatott konkrét esettanulmány is alátámasztja, amely egy adalimumab-indukált szerzett hemofília A kezelését mutatja be ezzel a protokollal.

3. Módszerek

A szerzett hemofília A-t (AHA) alacsony FVIII-szint (<50 IU/dL) és FVIII-inhibitor jelenléte ($>0,1$ Bethesda egység [BU]) alapján diagnosztizáltuk bármilyen vérzési tünettel rendelkező betegek esetében. A részt vevő intézmények adatbázisait retrospektív módon elemeztük, miután a vizsgálathoz megszereztük az intézményi etikai bizottságok engedélyét. Azonosítottuk azt a 32 egymást követő AHA-beteget, akiket CyDRi protokoll alapján kezeltük a Dél-Pesti Centrumkórházban (2009 október és 2021 szeptember között) és a Semmelweis Egyetemen (2018 március és 2021 szeptember között).

A Dél-Pesti Centrumkórházban 23 beteget, míg a Semmelweis Egyetemen 9 beteget kezeltünk a protokoll szerint. Az elsőként bevont beteget 2009 október havában diagnosztizáltuk, az utolsó beteget pedig a 20x20 július havában. A követés 2021 szeptemberéig tartott. Ezeket a betegeket nem vették fel az Európai Szerzett Hemofília Regiszterbe (EACH2), így egyikükről sem számoltak be korábban.

A vizsgálati időszak alatt minden AHA-val kezelt páciens, aki a részt vevő intézményekbe került, bevontunk a protokollba és így a tanulmányba. Mivel a visszaeséseket is ugyanazzal a protokollal kezeltük, a relapszusokat az elemzés során külön eseményként kezeltük. A teljes elemzésben így 35 eseményt értékeltünk (3 relapszus). Minden beteg kórtörténetét rögzítettük. Az autoimmun vagy rosszindulatú állapotokat potenciálisan etiológiailag relevánsnak tekintettük (alapbetegségként megjelölve); minden egyéb rendellenességet társbetegségek kategóriájába soroltunk.

3.1. Kezelés

A CyDRi protokoll kombinált immunszuppresszív terápia, amely az alábbiakat tartalmazza: 1000 mg ciklofoszfamid intravénásan az 1. és a 22. napon; 40 mg dexametazon intravénásan vagy orálisan az 1., 8., 15., és 22. napon; valamint 100 mg rituximab intravénásan az 1., 8., 15., és 22. napon (**1. ábra**). Amennyiben szükséges volt, a CyDRi ciklus leghamarabb a megelőző ciklus 43. napja után került megismételésre. Az újabb CyDRi ciklus indításáról az alábbi kritériumok alapján született döntés: 1) Nem kielégítő FVIII-szint emelkedés az előző ciklus 42. napjáig (lassú válasz). 2) Remisszió elérése után ismét emelkedő Bethesda-titer (laboratóriumi relapszus). A lassú válasz szubjektív döntés volt a kezelőorvos részéről (általában a FVIII-szint 1–3 hétig tartó, 50 IU/dL alatti stagnálását jelentette); ha az FVIII tovább emelkedett, a kezelőorvos általában

várakozó stratégiát alkalmazott, kivéve, ha vérzés jelei mutatkoztak. Az anti-FVIII antitestek kimutatása nem volt formális követelmény az újabb CyDRi ciklushoz, bár az ilyen antitestek 7 beteg esetében detektálhatóak voltak a kezelés megkezdésekor. Minden beteget először fekvőbetegként kezeltünk. A bypass szerek alkalmazásáról a beteg kezelőorvosa döntött a vérzéses tünetek alapján. Az összes beteg legalább egy CyDRi ciklusban részesült. A teljes kezelés alatt és az utolsó ciklus utáni hat hónapig minden beteg aciklovirt (400 mg napi egyszer) kapott vírusprofilaxisként.

Hét	1	2	3	4	5	6
Cyclophosphamide 1000 mg, i.v.	↑			↑		
Dexamethasone 40 mg, i.v./p.o.	↑	↑	↑	↑		
Rituximab 100 mg, i.v.	↑	↑	↑	↑		

1. ábra. A CyDRi protokoll az AHA kezelésében. A protokoll pulzusadagolással alkalmazza a ciklofoszfamidot (1000 mg intravénásan az 1. és 22. héten), dexametazont (40 mg intravénásan vagy orálisan az 1., 8., 15. és 22. héten), valamint rituximabot (100 mg intravénásan az 1., 8., 15. és 22. héten).

3.2. Laboratóriumi vizsgálatok

Az összes laboratóriumi vizsgálatot az intézmények saját laboratóriumaiban végeztük, azonban minden esetben azonos módszerekkel. A faktoraktivitási tesztek egyfázisú automatizált faktoraktivitási vizsgálattal végeztük az Instrumentation Laboratory (Bedford, MA) platformjain, a gyártó utasításai szerint. A Bethesda anti-FVIII titer mérések a Nijmegen módosítással történtek [16]. Az AHA laboratóriumi diagnózisát az alábbi paraméterek alapján állítottuk fel: az inhibitor titer meghaladta a 0,1 Bethesda-egységet, a FVIII aktivitási szint pedig 50 IU/dL alatt volt. Emellett a I-es, II-es és V-ös faktorok normális értéket mutattak, csakúgy, mint a von Willebrand faktor antigén (VWF:Ag) és a ristocetin kofaktor aktivitás (VWF:RCo) értékei.

3.3. Terápiás eredmények értékelése

A vizsgálat terápiás eredményei közé tartoznak az alábbiak: 1) Teljes remisszió (CR): A vérzés megszűnése, a Bethesda assay-ben nem észlelhető FVIII inhibitor, az FVIII

aktivitás helyreállása >50 IU/dL-re, és az immunszuppresszív terápia befejezése. 2) Általános túlélés. 3) Relapszus arány. 4) Remisszió időtartama. 5) Vérzéskontroll. A vérzés kontrolljának időpontját annak a napnak tekintettük, amikor a bypass kezelést befejeztük, feltéve, hogy ezt követően nem lépett fel újabb klinikai vérzéses epizód, és a hemoglobinszint stabil maradt. Abban az esetben, ha a beteg még mindig kapta a bypass terápiát, a vérzéskontroll első napjaként a készítmény elhagyásának időpontját rögzítettük. További vizsgált eredmények közé tartozott a relapszus és a halálozási arány. A relapszust az FVIII inhibitor újbóli megjelenéseként definiáltuk teljes remisszió (CR) után.

3.4. Adatgyűjtés, statisztikai feldolgozás

A klinikai és laboratóriumi információkat visszamenőlegesen, egységes protokoll szerint rögzítettük, egy erre a célra kialakított adatgyűjtő űrlap használatával. A statisztikai kiértékelést az R programcsomag alkalmazásával végeztük, beleértve a Kaplan–Meier túlélési görbék elkészítését is. A log-rank teszt során $p < 0,05$ értéket tekintettünk a statisztikai szignifikancia határának.

4. Eredmények

4.1. Kohorsz leírása

Az **1. táblázatban** található a bevont betegcsoport alapvető demográfiai jellemzői. A páciensek életkora 53 és 87 év között szóródott, az átlagos életkor 74,1 év volt, 9,1 éves szórással. A medián életkor 77 év volt (interkvartilis tartomány: 65,8–80,3 év). A betegek 28,1%-a volt 80 év feletti, míg 12,5%-uk 85 év feletti. Az idiopátiás esetek száma 19 volt (59,4%), míg az alapbetegségeket (például autoimmun rendellenességek vagy daganatok) az esetek 40,6%-ában azonosították.

1. táblázat: A két intézményből származó kohort demográfiai és klinikai jellemzői

*Az adatok nem összesítettek az átfedések miatt (pl. az RA-val és pemphigoiddal rendelkező beteg szerepel mindkét kategóriában).

Jellemző	Érték
Osszes beteg száma	32
Férfi	14 (43,7%)
Nő	18 (56,3%)
Eletkor	
Tartomány	53-87 év
Átlag $\pm$ SD	74,1 $\pm$ 9,1 év
Medián (IQR)	77 év (65,8-80,3)
>80 év	9 (28,1%)
>85 év	4 (12,5%)
Társbetegségek és alapbetegségek	
Társbetegség index (átlag $\pm$ SD)	1,6 $\pm$ 1,4
ECOG állapotérték (átlag $\pm$ SD)	2,1 $\pm$ 0,9
ECOG 4	3
ECOG 3	6
ECOG 2	13
ECOG 1	10
Alapbetegségek*	
Idiopátiás	19 (59,4%)
Autoimmun	8 (25%)
Bullózus pemphigoid	2
Graves-betegség	2
Hashimoto-thyreoiditis	2
Rheumatoid arthritis	2
Szisztémás lupus erythematosus	1
Daganatos megbetegedés	7 (21,9%)
Gyakori társbetegségek*	
Hypertonia	18 (56,3%)
Cardiovaszkuláris betegség	10 (31,3%)
2-es típusú diabetes mellitus	6 (18,8%)
Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)	6 (18,8%)
AHA kezdeti súlyossága	
Kezdeti FVIII (IU/dL, átlag $\pm$ SD)	3 $\pm$ 4,4
Medián (IQR)	1 (0-4,3)
Kezdeti inhibitor (BU, átlag $\pm$ SD)	177,9 $\pm$ 552,2
Medián (IQR)	17 (5,7-112,5)
>20 BU	14 (43,8%)
>100 BU	10 (31,3%)
>1000 BU	1 (3,1%)
Teljes remisszióhoz szükséges CyDRi ciklusok száma	
Osszes beteg (átlag $\pm$ SD)	1,66 $\pm$ 1,52
Medián (IQR)	1 (1-2)
1 ciklus	22
2 ciklus	5
3 ciklus	4
9 ciklus	1

A betegek kezdeti FVIII-aktivitása medián értékben 1 IU/dL volt, 0–17 IU/dL közötti tartománnyal és 0–4,3 IU/dL-es interkvartilis intervallummal. Az inhibitor titerek kezdeti mediánja 17 BU-t tett ki (szélsőértékek: 1,3–3165 BU; interkvartilis tartomány: 5,7–112,5 BU). A teljes vizsgálati populációból 14 főnél (43,8%) a Bethesda-teszt alapján a kezdeti inhibitor titer meghaladta a 20 BU értéket.

A betegeket átlagosan 779,5 napig követtük nyomon (tartomány: 27–3319 nap; interkvartilis tartomány: 455,5–1868,2 nap). A panaszok megjelenése és a diagnózis felállítása között eltelt idő medián értéke 14 nap volt (tartomány: 0–270 nap; interkvartilis tartomány: 7,5–30 nap).

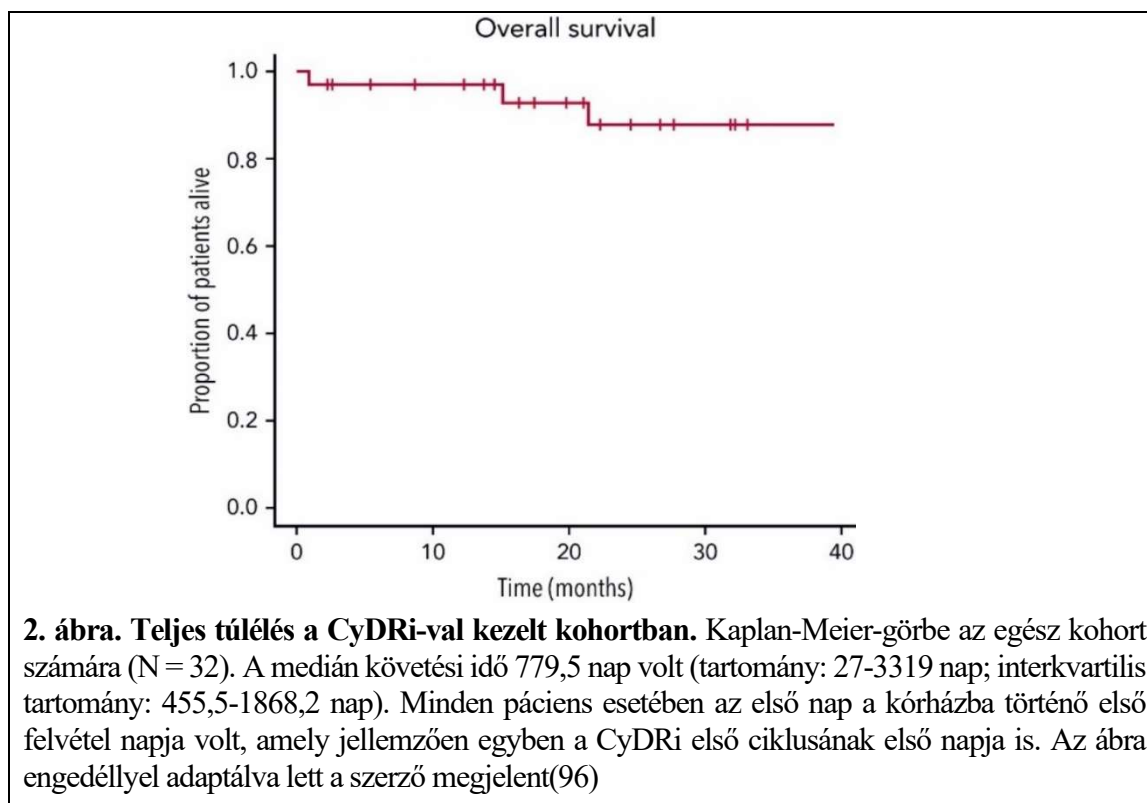
4.2. Kezelés hatékonysága

4.2.1. Túlélés (2. ábra):

A vizsgálat zárásakor a teljes betegcsoportból 29 fő (90,6%) életben volt, és valamennyien tartós teljes remissziót mutattak. A medián követési idő 779,5 nap volt, amely 27 és 3319 nap között változott (interkvartilis tartomány: 455,5–1868,2 nap). A megfigyelési periódus során három beteg elhalálozott. Az első esetben egy idős, rendkívül törékeny beteg, akinél combnyaktörés fordult elő, 27 nappal a diagnózist követően hypostaticus pneumonia következtében elhunyt, és nem zárható ki, hogy az immunszuppresszív terápia (IST) hozzájárult az állapotához. A második páciens, aki több mint egy évig stabil remisszióban maradt, halálát egy szepszishez köthető esemény okozta. A fertőzés az alapbetegségeivel állt kapcsolatban, ideértve a szisztémás lupus erythematosust, lupus nephritist, dialízist igénylő veseelégtelenséget, valamint a rosszul beállított diabéteszt. A harmadik esetben a haláleset hátterében nem hemofiliával összefüggő társbetegségek – hipertenzív eredetű kardiomiopátia és előrehaladott szívelégtelenség – álltak. A beteg több mint másfél évvel a tartós remisszió elérése után hunyt el. Az utolsó hónapjaiban szoros orvosi felügyelet alatt állt, több kórházi felvétellel, és remisszióban maradt, vérzési komplikációk nélkül, annak ellenére, hogy antikoagulációs terápiában részesült (pitvarfibrilláció és dilatativ kardiomiopátia miatt).

Az összesített túlélési arány nem mutatott összefüggést a következő tényezőkkel:

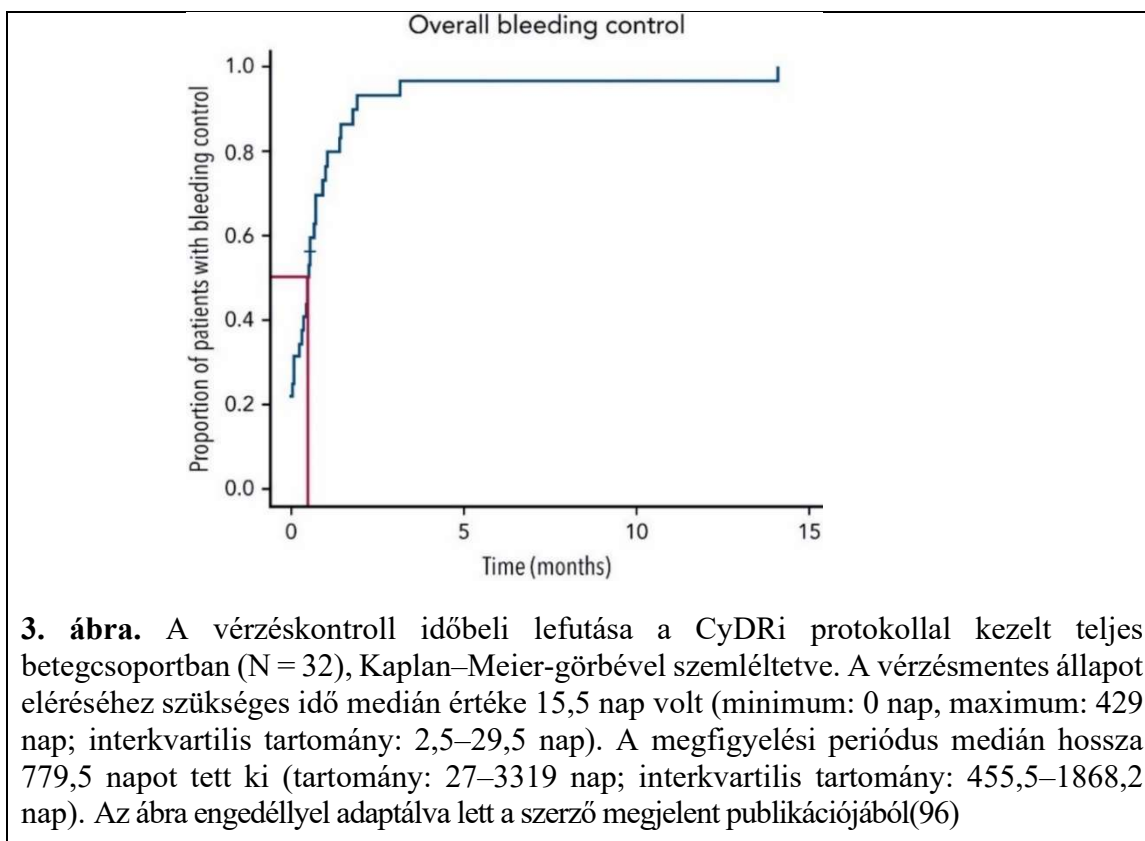
1. Kezdeti inhibitor titer ($P = 0,1$);
2. Kezdeti FVIII aktivitás ($P = 0,3$);
3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) státusz ($P = 0,7$);
4. Komorbiditási index ($P = 0,055$).



4.2.2. Vérzéskontroll (3. ábra):

A 32 betegből 12 (37,5%) aktív vérzési tünetekkel érkezett, amelyek miatt bypass készítmények adását igényelték (egyidejűleg a CyDRi protokollal) a felvételtől a vérzéskontroll eléréséig. A fennmaradó 20 betegnek a felvétel idején nem volt aktív vérzése, bár a kórtörténetükben nemrégiben előfordult vérzés; őket bypass szerek nélkül kezeltük a CyDRi protokollal. Közülük 3 beteg esetében később vérzés jelentkezett, amely bypass terápiát igényelt.

Bár 17 beteg a felvétel után nem tapasztalt vérzést, a szigorú vérzéskontroll-definíció (nincs vérzés bypass készítmény nélkül és stabil hemoglobin) miatt csak 7 betegnél volt a vérzéskontroll elérése 0 nap. A másik 10 beteg vagy elővigyázatosságból kapott bypass szert a felvétel előtti vérzés miatt, vagy a stabil hemoglobinszint nem állt azonnal helyre a hemoglobinszint esése vagy adat hiánya miatt. A teljes betegcsoport vizsgálata alapján a vérzés kontrollálásához szükséges idő medián értéke 15,5 nap volt (szélső értékek: 0–429 nap; interkvartilis tartomány: 2,5–29,5 nap). A második hónap végére a páciensek túlnyomó többsége (32 betegből 29 fő) már nem mutatott klinikai vérzéses tüneteket.



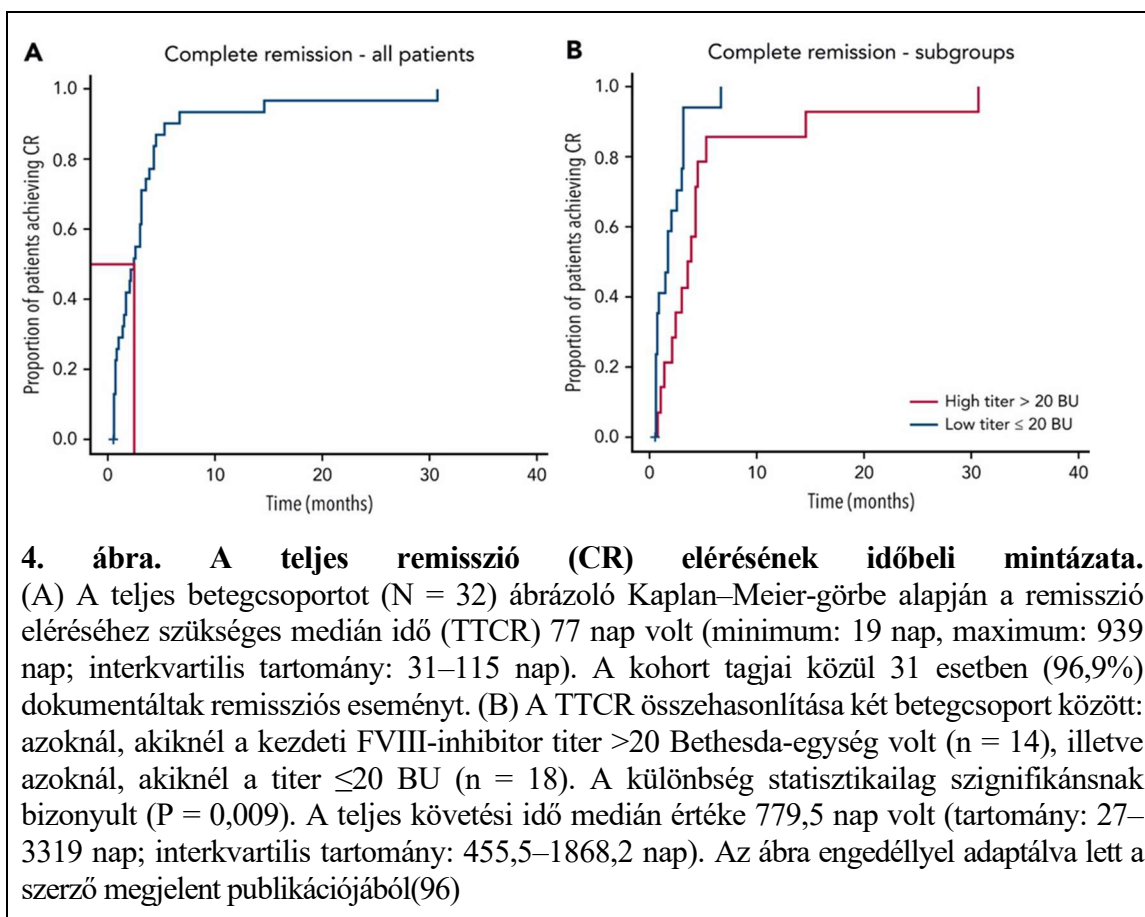
4.2.3. Bypass készítmények alkalmazásának időtartama:

A vérzések kezelése során a klinikai döntéshozatal alapján történt a bypass terápiák alkalmazása. A teljes betegcsoport 46,9%-a (15 fő) részesült legalább egy alkalommal ilyen kezelésben a megfigyelés ideje alatt. A bypass szerekkel történő kezelés medián időtartama 18 nap volt (szélsőértékek: 3–159 nap; interkvartilis tartomány: 15–27,3 nap). Nyolc páciens rekombináns FVIIa-t, öt beteg aktivált protrombin komplex koncentrátumot (APCC) kapott, míg kettő esetében az elsőként alkalmazott rekombináns FVIIa-t később APCC-re cserélték, főként annak ambuláns környezetben történő egyszerűbb adagolhatósága miatt.

4.2.4. Teljes remisszió (4A. ábra):

A megfigyelt harminckét páciens közül harmincegy (96,9%) elérte a teljes remissziót (CR) a követési időszak végére. Egy idős beteg esetében a remisszió nem következett be, mivel hiposztatikus pneumonia következtében életét veszítette, miközben a FVIII-inhibitor szintje már csökkenő tendenciát mutatott. A teljes remisszió eléréséhez szükséges idő medián értéke 77 nap volt (tartomány: 19–939 nap; interkvartilis tartomány: 31–115 nap). Egy extrém esetben, ahol a kiindulási Bethesda érték 3165 BU volt, a remisszió elérése 939 napot vett igénybe. A statisztikai elemzés szignifikáns korrelációt mutatott a remisszióig eltelt idő (TTCR) és a kezdeti inhibitor szint között ($P = 0,009$) (4B ábra). Ugyanakkor nem találtunk statisztikailag jelentős kapcsolatot

a TTCR és a kezdeti FVIII aktivitás ($P = 0,09$), az ECOG státusz ($P = 0,4$), illetve a társbetegségi index ($P = 0,6$) között.



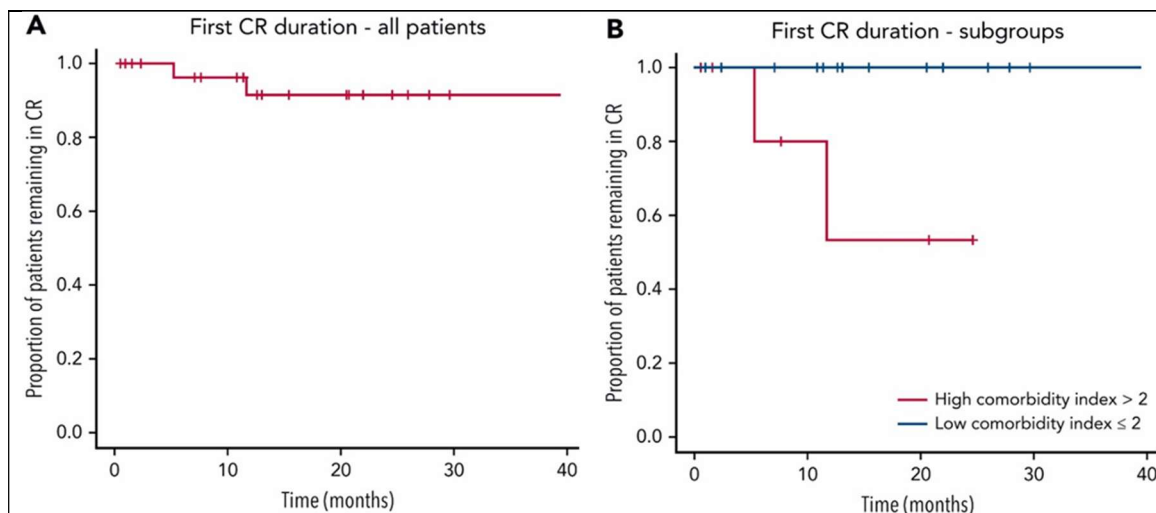
4.2.5. Az első teljes remisszió időtartamának elemzése (5A. ábra):

A vizsgált betegcsoportban az elsőként elért teljes remisszió medián időtartama 630 nap volt, a megfigyelt intervallum 17 és 3178 nap között mozgott, az interkvartilis tartomány pedig 280,5 és 1577,0 nap közé esett. Statisztikailag szignifikáns kapcsolatot detektáltunk a teljes remisszió tartama és a társbetegségek súlyosságát kifejező komorbiditási index között ($P = 0,002$), ami arra utal, hogy a több társbetegséggel rendelkező páciensek körében gyakrabban fordult elő relapszus. Másrészt nem igazolódott szignifikáns összefüggés a CR időtartama és a kezdeti inhibitor koncentráció ($P = 0,9$), a kiindulási FVIII aktivitás ($P = 0,7$), valamint az ECOG teljesítmény státusz ($P = 0,4$) között.

4.2.6. Relapszus előfordulása és az azt követő remissziós időszakok jellemzői:

A 31 teljes remissziót (CR) elérő beteg közül mindössze kettőnél alakult ki visszaesés, ami 6,5%-os relapszusarányának felel meg. Ez a két páciens (#LA7 és #LA13) összesen három

relapszus epizódon esett át. Az ő öt AHA-epizódjuk részletesen a **2. táblázatban** szerepel. Megfigyeléseink szerint a CyDRi kezelési protokoll ugyanolyan eredményesen alkalmazható volt a relapszusok kezelésében, mint a kezdeti (elsővonalbeli) terápiában. A második teljes remisszióig eltelt időtartam a három relapszus esetében 22, 91 és 28 napot tett ki. Ezt követően a betegek újra tartós remisszióba kerültek, melynek időtartama az egyes epizódok után 161 és 1385 nap között mozgott, a medián érték 1372 nap volt.



5. ábra. Első teljes remisszió (CR) időtartama. A Kaplan–Meier elemzés során a vizsgálat kezdőpontját a páciensek első teljes remissziójának (CR) dátuma jelentette. A relapszusokat ebben az analízisben nem különálló eseményként vettük számításba, az értékelés az első CR-t követő időszakra fókuszált ($n = 31$). (A) A teljes kohorszon belül ($n = 31$) az első CR időtartamának alakulása kerül bemutatásra. (B) A CR időtartamának összehasonlítása történt két csoport között: az egyik alcsoportban a társbetegségek száma meghaladta a kettőt (>2 komorbiditási index), míg a másikban legfeljebb két társbetegség szerepelt (≤ 2). Az alcsoportos elemzésben 8, illetve 23 remissziós eseményt rögzítettünk. A különbség statisztikailag szignifikáns volt ($P = .002$). A teljes kohortban az első CR utáni megfigyelési idő medián értéke 630 nap volt (szélső értékek: 17 és 3178 nap között; interkvartilis tartomány: 280,5–1577,0 nap). Azon esetekben, ahol relapszus történt, az azt követő CR időtartama 161 és 1385 nap között alakult, mediánja 1372 nap volt. Az ábra engedéllyel adaptálva lett a szerző megjelent publikációjából(96)

4.2.7. A CyDRi-kezelések ciklusainak száma:

A 32 beteg közül 10 esetben (31,3%) volt szükség egynél több CyDRi ciklusra ahhoz, hogy tartós teljes remisszió (CR) következzen be. Ezek közül nyolc páciens lassan reagált az első kezelési ciklusra, míg kettőnél laboratóriumi relapszus indokolta a további terápiát. Négy beteg esetében három ciklusra volt szükség, míg egy olyan páciensnél, akinél a kezdeti Bethesda titer extrém magas volt (3165 BU), összesen kilenc kezelési ciklus került alkalmazásra. A maradék öt betegnél két ciklust végeztünk. A CyDRi protokoll nemcsak az elsővonalbeli kezelésben, hanem a relapszusok menedzselésében is eredményesnek

bizonyult. A 31 teljes remissziót elért páciensből kettőnél jelentkezett relapszus, míg 29 (93,5%) esetében már az első remisszió tartósnak bizonyult.

A relapszáló betegek közül #LA13-nál laboratóriumi relapszus állt fenn, amely során vérzés nem alakult ki, és a CR ismételt eléréséhez 28 napra volt szükség. A másik beteg, #LA7, két relapszuson esett át: az első után 22, a második után 91 nap telt el a teljes remisszióig. Minden relapszusnál elegendő volt egyetlen CyDRi ciklus az újabb CR kiváltásához.

Egy különleges esetben (#3B#3), ahol a beteg csípőprotézis-műtét után jelentkezett rendkívül magas (>3000 BU) inhibitor titerrel (lásd 1. táblázat), összesen nyolc CyDRi ciklust alkalmaztunk egy 14 hónapos időszak alatt. A kezelés során a titer fokozatosan csökkent, de még maradvány inhibitor aktivitás (1–4 BU) és mérhetetlen FVIII szint maradt fenn. A COVID-19 járvány miatt a beteg 16 hónapon keresztül nem tudott visszatérni kontrollra. Amikor ismét megjelent, az inhibitor titer <1 BU volt, és FVIII aktivitás először vált mérhetővé (23 IU/dL). Ekkor kilencedik CyDRi ciklusként megkapta a következő kezelést, amely után 4 héttel teljes remissziót ért el (FVIII 64 IU/dL). A teljes kezelési időszak alatt a CyDRi protokoll nem járt jelentős mellékhatásokkal.

2. Táblázat: A CyDRi protokollal kezelt betegeknél megfigyelt relapszusok adatai. FVIII a diagnózisnál (IU/dL): A FVIII aktivitási szint a diagnózis idején. BU a diagnózisnál: A FVIII inhibitor szint (Bethesda egységekben) a diagnózis idején. CyDRi (ciklusok száma): A CyDRi protokoll alkalmazásának ciklusainak száma. TTBC (nap): A vérzéskontroll eléréséig eltelt idő (napokban). Bypass kezelés időtartama (nap): A bypass kezelés időtartama (napokban). TTCR (nap): A teljes remisszió eléréséhez szükséges idő (napokban). CR időtartama (nap): A teljes remisszió időtartama (napokban).

Betegszám	Sorszám	FVIII a diagnózisnál (IU/dL)	BU a diagnózisnál	CyDRi (ciklusok száma)	TTBC (nap)	Bypass kezelés időtartama (nap)	TTCR (nap)	CR időtartama (nap)
LA#7	1	5	8,5	1	45	45	92	357
LA#7	2	11	NA	1	0	0	22	1385
LA#7	3	10	0,9	1	0	0	99	1372
LA#13	1	1	140	2	8	3	67	160
LA#13	2	19	0	1	0	0	28	161

4.3. A CyDRi protokoll biztonságossági profilja

A CyDRi protokoll alkalmazása nemcsak kiemelkedő remissziós arányokat eredményezett, hanem a kezeléssel összefüggő mellékhatások mértékét is érdemben mérsékelte. Ez különösen nagy jelentőséggel bír az idősebb, elesettebb betegpopuláció körében, akik esetében a hagyományos, egymást követő immunszuppresszív kezelések gyakran jártak szövődményekkel, és a terápiás válasz is kedvezőtlenebb volt.

A vizsgált kohorszban néhány nemkívánatos eseményt dokumentáltunk: egy beteg a kórházi elbocsátást követő harmadik héten tüdőgyulladást kapott, míg egy másik, kifejezetten törékeny állapotú beteg csípőtáji törést szenvedett, és a később kialakuló hiposztatikus pneumónia következtében életét veszítette. Egy esetben *Clostridium difficile* fertőzés által kiváltott colitis jelentkezett a kórházi tartózkodás során, míg egy másik páciensnél *Klebsiella* okozta húgyúti fertőzést diagnosztizáltunk. Minden fertőzés antibiotikumos kezelésre jól reagált. Az egyetlen súlyos fertőzőes szövődmény egy korábbi hematoma helyén kialakult retroperitoneális tályog volt, amely a vérzés megszűnése és a teljes remisszió (CR) elérése után néhány héttel alakult ki. Ez a komplikáció sebészi beavatkozást igényelt, amely sikeresnek bizonyult.

4.4 Egy konkrét eset bemutatása: Adalimumab-indukált szerzett hemofília A hatékony kezelése a CyDRi protokollal

Ebben a fejezetben egy konkrét eset részletes bemutatása szemlélteti a CyDRi protokoll alkalmazását egy adalimumab-indukált szerzett hemofília A esetében. Ez az esettanulmány rávilágít a protokoll gyakorlati hatékonyságára és biztonságosságára, különösen különleges klinikai körülmények között(97). Az ismertetett eset egy 68 éves kaukázusi férfi beteg orvosi dokumentációján alapul, akinél súlyos AHA-val összefüggő vérzés alakult ki, és ennek kezelésére immunszuppresszív terápiában részesült(97). Az esetbemutató közlését a Dél-pesti Centrumkórház / Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet etikai bizottsága jóváhagyta. A beteg írásos beleegyezését adta orvosi dokumentációjának elemzéséhez, amely átfogó adatokat tartalmazott, beleértve a laboratóriumi eredményeket, képalkotó vizsgálatok leleteit, műtéti jelentéseket, valamint részletes gyógyszeres kezelési információkat.

Míg az AHA kiváltó oka gyakran idiopátiás, illetve autoimmun betegségekkel vagy rosszindulatú daganatokkal hozható összefüggésbe, egyre több esetet tulajdonítanak

bizonyos gyógyszereknek, különösen azoknak, amelyek immunmoduláló tulajdonságokkal rendelkeznek (2, 29). Ez a tanulmány mélyebb betekintést kíván nyújtani ebbe az összefüggésbe egy adalimumab-indukált AHA esettanulmányának bemutatásával, ezáltal megvilágítva ezt a ritka klinikai kihívást és annak kezelési stratégiáit.

Az adalimumab egy teljesen humán monoklonális antitest, amely a tumor nekrozis faktor-alfa (TNF- α) citokint célozza és semlegesíti, amely kulcsszerepet játszik a gyulladásos folyamatban(98). Mint immunmoduláló szer, az adalimumabot széles körben alkalmazzák különféle autoimmun betegségek kezelésében, például rheumatoid arthritis, ankylopoetikus spondylitis, Crohn-betegség, colitis ulcerosa és psoriasis esetén(98-100). Hatásmechanizmusa a gyulladásos válasz csökkentésében rejlik, amely hasznos ezen autoimmun állapotok tüneteinek kontrollálásában. Azonban az immunválasz módosításával az adalimumab különféle immunmediált mellékhatásokat is előidézhet, beleértve az AHA ritka kialakulását (68, 101, 102).

Ebben az összefüggésben az adalimumab-indukált AHA bemutatott esettanulmánya különösen releváns, mivel értékes betekintést nyújt az immunmoduláló terápia és az autoimmun válaszok közötti összetett kölcsönhatásba, amely koagulációs rendellenességekhez vezethet. A kapcsolódó szakirodalom áttekintésével ez a tanulmány célja az AHA patogenezisének, klinikai megjelenésének, diagnosztikai kihívásainak és terápiás megközelítéseinek jobb megértése, különös tekintettel az adalimumabbal való összefüggésére.

4.4.1. Beteg háttere és kezdeti tünetei

A beteget 2022. december 23-án sürgősen vettük fel osztályunkra. Felvételének oka masszív gasztrointesztinális vérzés által okozott keringés összeomlás volt. Tünetei meléna, súlyos anémia, makroszkópos hematuria, valamint kiterjedt echimózisok és hematómák formájában nyilvánultak meg az egész testén.

A beteg kórtörténete a következőket tartalmazta: régóta fennálló, kontrollált hipertónia (1996 óta diagnosztizálva), szeropozitív rheumatoid arthritis (2013 áprilisában diagnosztizálva), vesekő (2018), kolonoszkópiával igazolt szigmabél diverticulosis, valamint tüdőfibrózis (2021-ben diagnosztizálva). Továbbá a betegnek kórelőzményében lumbális gerincműtét (discectomia) és nyaki nyirokcsomó-biopszia szerepelt (2021-ben),

amelyek közül egyik sem járt vérzési szövődeményekkel. A betegnek sem személyes, sem családi anamnézisében nem szerepelt vérzékenység.

Különösen figyelemre méltó a rheumatoid arthritis kezelésének története. 2013 óta intermittáló NSAID terápiát kapott különféle immunmoduláló gyógyszerek mellett. Betegségmódosító kezelése magában foglalta a metotrexátot, majd a leflunomidot, egy lupin terápia tanulmányban való részvételt 2017-ben, valamint szulfaszalazint 2019-ben. A korábbi terápiák hatástalansága végül az adalimumab kezelés 2022 áprilisi bevezetéséhez vezetett, amelyet 40 mg-os szubkután dózisban kéthetente alkalmaztak. A tünetek időzítése és jellege felvetette az adalimumab oki szerepét a koagulopátia kialakulásában, különös tekintettel arra, hogy a beteg kórtörténetében nem szerepelt vérzékenység.

4.4.2. Diagnosztikai vizsgálatok és eredmények

A felvételt megelőző hetekben a beteg szinkopét szenvedett el gasztrointesztinális vérzés miatt. Egy másik intézményben végzett gastroszkópia és kolonoszkópia nem azonosította a vérzés forrását, bár gastritist, divertikulózist és polipokat dokumentáltak. Kapszula endoszkópia során fekélyeket és angiodiszpláziákat mutattak ki a jejunumban, amelyeket argonplazma koagulációval és hemoklipekkkel kezeltek. Ismételt transfúziók, PPI gátlás és egyéb beavatkozások ellenére a beteg anémiája fennmaradt, és a vérzés nem szűnt meg.

Véralvadási paraméterei a következők voltak: INR: 0,97, PT: 8,6 s (normál: 9,4–12,5 s), APTT: 105,8 s (normál: 28–40 s), keverési teszt: APTT: 50 s, 2 órás inkubációs APTT: 110,3 s, TT: 15,7 s (normál: 10,3–16,6 s), fibrinogén: 6,18 g/l (normál: 2,76–4,71 g/l), FVIII aktivitás: <0,5% (normál: 50–150%), FVIII inhibitor szint: 29,4 BU/ml. Lupus antikoaguláns és antikardiolipin antitestek vizsgálata negatív lett. Szerzett hemofília A-t diagnosztizáltunk.

4.4.3. Kezelés

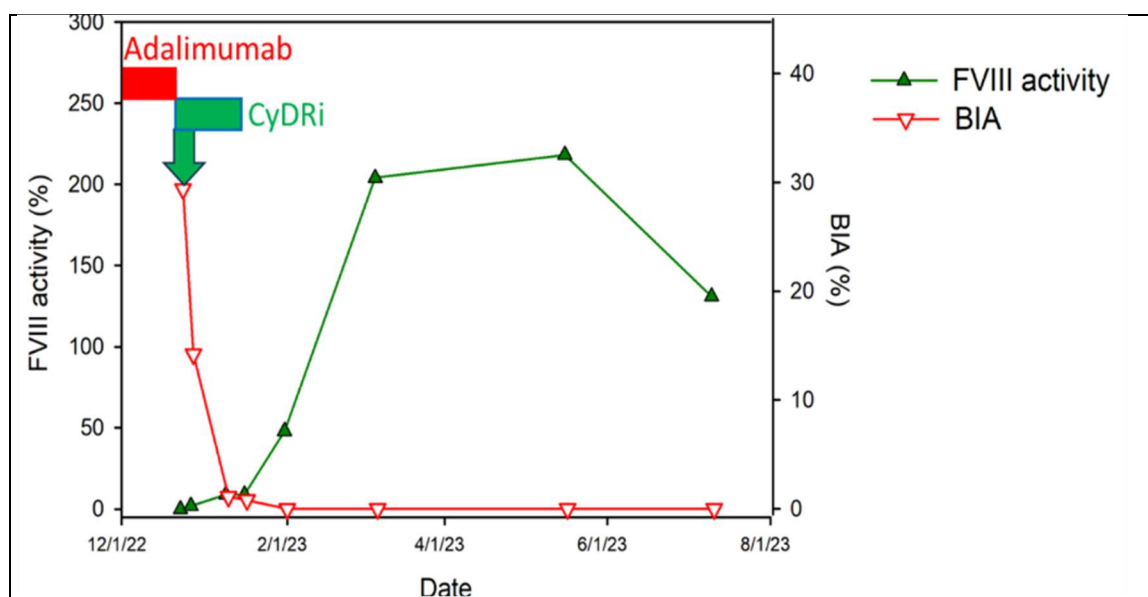
Az azonnali vérzéscsillapítás érdekében a beteg kezdeti rFVIIa dózist kapott (90 µg/kg 4 óránként), amelyet fokozatosan módosítottak, és a vérzés teljesen megszűnt a felvétel után 13 nappal. Ezzel párhuzamosan az inhibitor eliminálása érdekében CyDRi protokollt alkalmaztunk, amely ciklofoszfamidot (1000 mg az 1. és 22. napon),

dexametazont (40 mg az 1. és 8. napon; 20 mg a 15. és 22. napon) és rituximabot (100 mg az 1., 8., 15. és 22. napon) tartalmazott (6. ábra).

A beteg lázas volt, amely később ESBL *Klebsiella pneumoniae* fertőzés részjelenségeként azonosítottunk, így célzott antibiotikum-kezelést (ertapenem-amikacin, meropenem) és a CyDRi protokoll módosítását tették szükségessé (a dexametazon dózisa 20 mg-ra csökkent az 15. és 22. napon). Kiegészítő beavatkozások közé tartozott sürgősségi IVIG kezelés (2×60 g i.v.) és egyszeri G-CSF beadás (filgrasztim 48 ME s.c./nap) febrilis neutropénia miatt. Az adalimumab alkalmazását megszüntettük, és jövőbeni alkalmazása kontraindikáltként lett megjelölve.

4.4.4. Kimenettel és utánkövetés

A beteg állapota fokozatosan stabilizálódott, és a felvételt követő 23 nap múlva hazaengedhettük. Figyelemre méltó, hogy a véralvadási paraméterek teljesen normalizálódtak a felvételt követő 39 nap múlva, és azóta stabilak maradtak (6. ábra).



6. ábra. A VIII-as faktor dinamikájának időbeli alakulása CyDRi kezelés után egy adalimumab-indukált AHA-val diagnosztizált férfi betegnél. Az ábra bemutatja az immunszuppresszív CyDRi protokoll alkalmazása és a VIII-as faktor (FVIII) inhibitor szintek (Bethesda-titer piros vonallal jelölve), valamint a VIII-as faktor aktivitás (zöld vonallal jelölve) időbeli változásainak összefüggését. Az adatok időbeli alakulását követve ábrázolja a beteg hematológiai válaszát a kezelésre. A kulcsfontosságú kezelési intervallumok színes sávokkal vannak jelölve: a piros szín az adalimumab-kezelés időszakát jelöli, míg a zöld szín a CyDRi protokoll kezdetét és annak alkalmazási időszakát mutatja az adalimumab leállítását követően. Az ábra segíti a CyDRi protokoll hatékonyságának megértését a VIII-as faktor paraméterek változásában az adalimumab-terápia után.(97) Az ábra engedéllyel adaptálva lett a szerző megjelent publikációjából (97)

5. Megbeszélés

A bemutatott eredmények hangsúlyozzák a CyDRi protokoll hatékonyságát a tartós remisszió elérésében AHA-betegeknél. A következő alfejezet ezek kritikai elemzésével, a szélesebb AHA-kezelési kontextusba való helyezésével, valamint nemzetközi kohorszokkal való összehasonlításával foglalkozik.

Ebben a tanulmányban két intézmény tapasztalatait mutatjuk be az AHA-betegek CyDRi immunszuppresszív terápiás protokollal (IST) történő kezeléséről, amelyet meglepően hatékonynak és jól tolerálhatónak találtunk a publikált szekvenciális protokollokkal összehasonlítva. A különböző környezetekben publikált kohortok összehasonlítása alapvetően nehézségeket rejt magában. A mi kohortunkat az EACH2 nemzetközi regiszter(2, 28, 91, 103), a német GTH-AH 01/2010(93, 104), az Egyesült Királyság AHA-val foglalkozó kérdőíves felmérése(28), valamint a közelmúltban közzétett spanyol AHASR(92) és Kínai Népköztársaság CARE [China Acquired Hemophilia Registry](105)) adatbázisa – számos nehézségbe ütközik. Ezek közül a legfontosabb, hogy a vizsgálatok adatgyűjtési módszerei jelentősen különböztek. Az Egyesült Királyság felmérése például a brit hemofília centrumoknak kiküldött kérdőíveken alapult, míg az EACH2 egy több nemzetet átfogó, önkéntes adatközlésen nyugvó regiszter. A spanyol és kínai vizsgálatok ezzel szemben centralizált, országos adatgyűjtésen alapulnak, míg a német vizsgálat egy előre meghatározott terápiás protokoll mellett végzett prospektív megfigyelési tanulmány volt. Ezzel szemben a jelen tanulmány egy retrospektív elemzés, amely 32 egymást követő AHA-beteg adatait dolgozza fel, akiket két intézményben CyDRi IST protokollal kezeltek. Mindezek ellenére megpróbáltunk ezekből a tanulmányokból olyan adatokat kivonni, amelyek összehasonlíthatók a saját adatainkkal (összefoglalva a **3. táblázatban**). Az elfogultság minimalizálása érdekében először a kohortjellemzőket hasonlítottuk össze, hogy biztosítsuk, a kedvezőbb eredmények nem alacsonyabb kockázatú betegek kiválasztásának következményei.

A medián életkor, a nemek aránya és a társbetegségek megoszlása a vizsgálatunkban szereplő betegek körében nagymértékben összhangban volt az öt összehasonlításként használt kohort adataival. Az Egyesült Királyságban publikált adatok valamivel idősebb populációra utalnak, amit vélhetően a brit és a magyar lakosság életkori struktúrájának eltérései magyaráznak. Fontos megjegyezni, hogy a magas (>20 BU) és extrém magas (>100 BU) inhibitor-titerekkel rendelkező betegek aránya a mi kohortunkban nagyobb volt, ami alátámasztja azt a megfigyelést, hogy kedvezőbb kimeneteleinket nem a kevésbé súlyos esetek szelektálása magyarázza. A

hosszabb követési időszak a mi kohortunkban lehetővé tette minden lehetséges késői szövődmény vagy relapszus észlelését, ami tovább növelte adataink megbízhatóságát.

3. táblázat: A jelenlegi kohort és az irodalomban nemrégiben publikált 5 kohort főbb jellemzőinek összehasonlítása. Az adatok a megadott cikkekből származnak. **CR** = Klinikai remisszió (nincs vérzés, nincs inhibitor, FVIII >50 IU/dL, immunszuppresszió leállítása). **AE**: mellékhatás; **CNI**: kalcineurin-inhibitorok; **Cy**: ciklofoszfamid; **F/U**: követés; **NA**: nem áll rendelkezésre; **P**: prednizon; **R**: rituximab.

Kohortjellemzők	Jelenlegi vizsgálat	EACH2 (2, 28, 91, 103)	Német (104)	(93, Egyesült Királyság(28), (76)	Spanyol AHASR (92)	Kínai CARE(105)
Betegek száma	32	501	102	172	151	187
Medián életkor (év)	77	73,9	74	78	74	52
>80 évesek aránya (%)	28,1	19,1 (nem peripartum)	NA	NA	28,6	5,5 (nem peripartum)
>85 évesek aránya (%)	12,5	7,9 (nem peripartum)	NA	22,5 (nem peripartum)	NA	1,8 (nem peripartum)
Nők aránya (%)	56,3	50,7	51,8	43	57,4	54,5
Kezdeti FVIII, medián (IU/dL)	1,0	2	1,4	5 ; 2	1,7	54,5
Kezdeti inhibitor, medián (BU)	17	12,8	19	8 ; 18	13	13
Magas inhibitor (>20 BU)	14/32 (43,8%)	NA	40/102 (39,2%)	NA	NA	NA
Nagyon magas inhibitor (>100 BU)	10/32 (31,3%)	62/501 (12,4%)	14/102 (13,7%)	16/172 (9,3%)	15/145 (10,3%)	18/187 (9,6%)
Extrem inhibitor (>1000 BU)	1/32 (3,1%)	0/501 (0%)	1/102 (1,0%)	0/172 (0%)	4/145 (2,8%)	1/187 (0,5%)
Idiopátiás (%)	59,4	61 ; 68	67	63,3	44,1	54,4
Autoimmun eredet (%)	25	16 ; 17	20	16,7	31,7	12,5
Roszzindulatú daganat (%)	21,9	11 ; 10	13	14,7	10,3	6
Terhesség (%)	0	12 ; 2	5	2	6,2	12,5
Medián követési idő (nap)	779,5	262	262	NA (2 éven belüli betegek kérdőíve)	360	205
Kezelés	CyDRi	P; P+ Cy szájon át	P ± Cy szájon át ± R	Szukvenciális P/Cy Egyidejű P + Cy	P P, Cy szájon át P+ CNI R+/-	P P+Cy R+ Egyéb
El CR-ben a végső követéskor (%)*	29/32(90,6%)	90/142(63,4%) 43/83 (62,3%)	49/102(48%)	78/172(45,3%)	100/151(66,2%)	115/155(74,2%)
TTCR, medián, nap	77	108 74	79	49 39	30 53 45 42	69 62 47 74
Életben, CR nélkül, utolsó követés	0/32 (0%)	5/142 (3,5%) 1/83 (1,2%)	19/102 (18,6%)	8/172 (4,7%)	15/151 (9,9%)	29/155(18,7%)
Eltűnt követésből, nem számolt	0	7/142 (4,9%) 14/83 (16,9%)	0	16/172 (9,3%)	0	22 (11,7%)
Relapszus arány (% CR-ből)	2/31 (6,5%)	15/83 (18,1%) 8/66 (12,1%)	15/62(24,2%)	18/90 (20%)	8/112 (7,1%)	13/155 (8,4%)
Minden okból bekövetkező halálozás, utolsó követés	3/32 (9,4%)	40/142 (28,2%) 25/83 (30,1%)	34/102(33,3%)	55/127 (43,3%) 18/48 (37,5%)	36/151(23,8%)	11/165(6,7%)
Vérzéssel kapcsolatos halálozás	0/32 (0%)	1/142 (0,7%) 0/83 (0%)	3/102 (2,9%)	13/175 (7,4%)	5/151 (3,3%)	6/165(0,6%)
Kezeléssel kapcsolatos halálozás	1/32 (3,1%)	5/142 (3,5%) 4/83 (4,8%)	16/102(15,7%)	12/175 (6,9%)	15/151(9,9%)	2/165 (1,2%)
Alapbetegséggel kapcsolatos halálozás	1/32 (3,1%)	6/142 (4,2%) 4/83 (4,8%)	3/102 (2,9%)	NA	16/151 (10,6%)	2/165 (1,2%)
Toxicitás (AE)	5/32 (15,6%)	36/142 (25%) 34/83 (41%)	67/102 (66%)	57/112 (51%)	NA	11/155(7,1%)
Fertőzés	5/32 (15,6%)	23/142 (16%) 22/83 (27%)	37/102 (36%)	37/112 (33%)	NA	4/155 (2,6%)
Tüneti neutropénia	0	2/142 (1%) 12/83 (14%)	1/102 (1%)	13/112 (12%)	NA	1/155 (0,6%)
Diabétesz mellitusz	0	11/142 (8%) 5/83 (6%)	12/102 (12%)	9/112 (8%)	NA	NA
Pszichiátriai	0	6/142 (4%) 3/83 (4%)	3/102 (3%)	2/112 (2%)	NA	NA
Tromboembóliás/kardiovaszkuláris	0	10/501 (2%)	8/102 (7,8%)	0	NA	3/155 (1,9%)
AE nélküli betegek	27/32 (84,4%)	106/142 (75%) 49/83 (59%)	35/102 (34%)	55/112 (49%)	NA	144/155 (92,9%)

A kezelés sikerességét jól tükrözi a tartós teljes remisszió (CR) elérésének aránya, amely ebben a betegcsoportban számottevően meghaladta a korábbi irodalmi beszámolókból közölt értékeket. A jelen elemzésben szereplő 32 beteg közül 31-nél (96,9%) sikerült elérni a CR-t, és a megfigyelési időszak végén 29 beteg (90,6%) életben volt, mindannyian fennálló remisszióban. Ez szembetűnően magasabb, mint a más kutatások által dokumentált 45% és 75% közötti túlélési arányok (80, 91, 92, 104, 105). A CyDRi protokoll számos tekintetben eltér a korábban alkalmazott immunszuppresszív kezelésektől, és ezek az eltérések önmagukban vagy együttesen hozzájárulhatnak az eredmények javulásához. A protokoll főbb újításai a következők: (1) a szteroid terápiás komponensként dexametazon szerepel; (2) a három hatóanyag egyidejű alkalmazása történik, nem szekvenciálisan; (3) mindhárom szer pulzusszerűen, meghatározott időközönként kerül beadásra. Emellett a CyDRi IST változatlan protokollt alkalmaz az rezisztens vagy relabáló betegségek kezelésére. A tartós teljes remisszió (CR) eléréséhez szükséges idő medián értéke (TTCR) ebben a kohorszban 77 nap volt, amely összevetve más tanulmányokkal hasonló vagy annál is rövidebb időtartamot mutat és elsősorban a kezdeti inhibitor-titer befolyásolja, mivel a magasabb antitest-koncentrációval járó esetekben valószínűleg több idő kell a nagyobb számban jelen levő autoantitesteket termelő sejtek kiirtásához (**4B ábra**). A CyDRi-kezelést követően tapasztalt relapszusráta (6,3%) a szakirodalomban közölt értékekhez képest hasonló, vagy azoknál alacsonyabb (7–24% között, lásd **3. táblázat**). A teljes remisszió (CR) időtartamát olyan események befolyásolják, mint a relapszus előfordulása és a halálozás. Érdekes módon a CR időtartama és a komorbiditási index között statisztikailag kimutatható kapcsolatot észleltünk, amely arra utalhat, hogy a súlyosabb társbetegségekkel küzdő betegek nagyobb valószínűséggel relabálnak. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy ezt az eredményt konzervatívan kell értelmezni, mivel a teljes kohorszban mindössze két relapszusesemény fordult elő.

Az AHA kezelése során az egyik legfontosabb klinikai célkitűzés a vérzéses szövődmények mielőbbi kontrollja, amely az immunszuppresszív kezelés és a hemosztatikus intervenciók együttes hatásának eredménye. Az irodalmi adatokkal való összehasonlítás nehézségeit az okozza, hogy a legtöbb tanulmány nem közöl részletes adatokat a vérzéses epizódok időbeni lefolyásáról – kivételt képez ez alól a GTH-AH

vizsgálat, amely pontosabb időzítést is megad. A jelentett paraméterek eltérései miatt azonban az adatok közvetlen összevetése korlátozott.

Mindezek ellenére elmondható, hogy a CyDRi-kezelés elindítása után a legtöbb esetben gyors hemosztatikus javulás volt megfigyelhető. A vérzéskontroll elérésének medián ideje 15,5 napnak bizonyult, és bár néhány beteg lassabb terápiás választ mutatott, a 32 betegből 28-nál két hónapon belül tartós vérzésmentességet sikerült biztosítani (lásd **3. ábra**). Ezenfelül kiemelendő, hogy vizsgálatunkban egyetlen beteg sem halt meg vérzéses szövődmény következtében, szemben más tanulmányokkal, ahol ilyen halálesetek is előfordultak (lásd **3. táblázat**).

Végül, korábbi megfigyelésekkel összhangban, mi is megerősítettük, hogy a <50 IU/dL alatti FVIII-szint önálló rizikófaktoraként szerepel a vérzés kialakulásában. E küszöbérték alatt a vérzésveszély fokozott marad, függetlenül a beteg általános állapotától, életkorától, ECOG-teljesítmény státuszától vagy komorbiditási profiljától.

A kezelés során jelentkező mellékhatások különös figyelmet érdemelnek az AHA terápiájában, hiszen az immunszuppresszív kezeléshez kapcsolódó morbiditás és mortalitás minden jelentett kohortban meghaladja a vérzéshez köthető értékeket. A CyDRi kedvező biztonságossági profilja vélhetően hozzájárulhatott a tapasztalt jobb klinikai kimenetekhez (lásd **3. táblázat**), és paradigmaváltást indíthat el a jelenlegi kezelési ajánlásokban. Ezek az irányelvek jelenleg elsősorban az immunszuppresszív terápia potenciális toxicitására hívják fel a figyelmet(8, 9), ám eredményeink alapján indokolt lehet az oki kezelés szélesebb körű, bátrabb alkalmazása több betegcsoport esetében is.

Az általános túlélés egy összetett és nehezen befolyásolható kimeneteli mutató, amely egyszerre tükrözi a terápiás beavatkozások hatékonyságát és azok esetleges toxicitását. Bár az AHA-ban szenvedő betegek túlélését erőteljesen befolyásolja az életkor és a komorbiditások jelenléte, a jelenlegi kohortban tapasztalt medián életkor, valamint a 85 év feletti betegek aránya jól összevethető más, korábban publikált betegpopulációkkal (**3. táblázat**), vagy az említett demográfiai különbségekkel magyarázható. A társbetegségek gyakoriságának közvetlen összehasonlítása metodikai okokból korlátozott, de a rendelkezésre álló adatok alapján úgy tűnik, hogy ezen a téren sincs lényeges eltérés. Az aktív malignus betegségek arányára vonatkozóan viszont kevés adat áll rendelkezésre az irodalomban, ezért összehasonlítás nem végezhető. A mi kohortunkban nem szerepeltek

aktív daganatos betegek — minden esetben tumorelles kezelés nélküli, komplett remisszióban lévő egyénokről volt szó. Mindezek mellett úgy véljük, hogy a megfigyelt eredménykülönbségek elsősorban a terápiás protokollok közötti eltérésekből fakadnak.

Vizsgálatunknak természetesen számos korlátja van. Először is, retrospektív vizsgálatról van szó. E módszertani megkötés ellenére az egységes intézményi kezelési protokoll — amelyet 2009 szeptemberében prospektív módon vezettünk be — jelentős mértékben csökkenti az adatgyűjtésből adódó esetleges torzításokat. Emellett a vizsgálatba minden olyan beteget bevontunk, akiket az adott időszakban szerzett hemofiliával diagnosztizáltak.

Másodszor, a mintanagyság ($N = 32$) elmarad a nemzeti vagy nemzetközi regiszterekhez képest, amit az AHA ritka előfordulása magyaráz. Ugyanakkor úgy gondoljuk, hogy a kezelésre adott válaszreakciók egységessége kohortunkban kellő megalapozottságot nyújt az eredmények értelmezéséhez. A vizsgálat Magyarország szempontjából reprezentatívnak tekinthető. Tekintettel arra, hogy Magyarország lakossága körülbelül 10 millió fő, és az AHA incidenciája Európában hozzávetőleg 1,48 eset/millió fő/év (28), a 12 éves vizsgálati időszak alatt 177–178 új eset megjelenése várható. Ennek körülbelül 18%-át (32 beteg) öleli fel a jelen kohort. Összehasonlításképpen, az EACH2 regiszterben(2) az egyes országok medián toborzási aránya csupán 12,1% volt.

Fölmerülhet a beutalási torzítás lehetősége is. Mivel azonban mindkét részt vevő intézmény elismert regionális akadémiai központ, és a vizsgált esetek között több súlyosabb státuszú beteg is szerepelt — köztük olyanok, akiket más egyetemi centrumból irányítottak át —, ez a torzítás inkább a betegek állapotának súlyosságát növelhette, semmint javította volna az eredményeket.

Továbbá nehezíti a különböző vizsgálatok eredményeinek összehasonlítását, hogy az egyes tanulmányokban eltérő definíciókat alkalmaznak. Különösen igaz ez a vérzéses szövődmények lokalizációalapú osztályozására és a hemosztatikus terápia hatékonyságának értékelésére(106). Vizsgálatunkban olyan klinikailag releváns megközelítést választottunk, amely a vérzés kontrolljának időpontját tekinti elsődleges paraméternek. Bár ez a mutató jól tükrözi a kezelés gyakorlati sikerességét, bizonyos mértékig szubjektív értékelést is igényel (például annak eldöntését, mikor lehet befejezni a hemosztatikus kezelést). Meggyőződésünk, hogy intézményünkben a hemosztatikus

terápia alkalmazása következetes és szabályozott volt, ugyanakkor elismerjük, hogy az országonkénti eltérő egészségügyi erőforrások és finanszírozási rendszerek hatással lehetnek az alkalmazott terápiás gyakorlatra.

A jelen tanulmány viszonylag kis betegszáma nem teszi lehetővé a kedvezőtlen kimenetellel társuló rizikófaktorok független statisztikai értékelését. Ennek ellenére megfigyeléseink összhangban állnak a nemzetközi irodalomban leírt trendekkel: az előrehaladott életkor és a jelentős társbetegségek — terhességtől eltekintve — következetesen a rossz prognózissal járó esetekhez kapcsolódnak. Ezt példázza az egyetlen olyan betegünk esete is, aki még a teljes remisszió elérése előtt elhunyt — ő a második legidősebb volt a vizsgált kohortban (84 éves). A követési időszak során elhunyt további két beteg szintén súlyos társbetegségekben szenvedett. A már ismert autoimmun asszociációk mellett két olyan esetet is azonosítottunk, ahol az AHA bullózus pemfigoidhoz társult. Ez a megfigyelés potenciálisan új társbetegségi összefüggést vet fel, amely további kutatást igényel (107).

A bemutatott eset tovább erősíti korábbi megállapításainkat, bizonyítva a CyDRi protokoll hatékonyságát az olyan gyógyszer-indukált AHA-esetek kezelésében, mint amilyenek az adalimumab-terápiához kapcsolódnak. Az AHA esetek 3–5%-a gyógyszer-expozícióhoz köthető, ahol bizonyos gyógyszerek az immunreakció kiváltójaként működnek, ennek következtében ellenanyagok termelődnek a VIII-as faktor ellen (67). Bár a pontos mechanizmus nem tisztázott, feltételezhető, hogy ezek a gyógyszerek megváltoztatják az immunválaszt, keresztreakciót kiváltó ellenanyagok termelését indítják el a VIII-as faktoral szemben, vagy megváltoztatják a VIII-as faktor szerkezetét, amely ezáltal idegenként jelenik meg az immunrendszer számára. Egy átfogó globális farmako-epidemiológiai tanulmány 14 olyan gyógyszert azonosított, amely az AHA kialakulásával hozható összefüggésbe (72). Ez a katalógus olyan gyógyszereket tartalmaz, mint a trombocitaaggregációgátló szer, a klopidoegrél (108, 109), továbbá az alemtuzumab (110-115) és az omalizumab (116), amelyek monoklonális antitestek és specifikus leukémiatípusok, illetve allergiás asztma kezelésére használatosak (72). További gyógyszerek, amelyek összefüggésbe hozhatók az AHA-val, közé tartoznak a penicillinek (66, 117, 118), interferonok (59, 119, 120), klórpromazin (121), paracetamol és klórfeniramin (122), valamint rákellenes gyógyszerek, például a fludarabin és az imatinib (72).

Az autoimmun betegségek és rosszindulatú daganatok kezelésére használt immunmoduláló szerek különösen érdekesek az AHA gyógyszer-indukált paogenesisének szempontjából. Ezek a gyógyszerek, immunrendszerre gyakorolt hatásuk révén, akaratlanul is stimulálhatják a VIII-as faktorra szembeni inhibitorok termelődését. Az orvosi irodalom dokumentált olyan eseteket, ahol az AHA kialakulása az alemtuzumab (anti-CD52) (110-115, 123-125), a nivolumab (PD-1 inhibitor) (126-128), valamint a TNF α -inhibitorok, különösen az etanercept (129) és az infliximab alkalmazásával hozható összefüggésbe, amelyeket gyakran írnak fel különféle autoimmun betegségek esetén. Ezek a gyógyszerek a TNF α által közvetített gyulladásos választ gátolják, amely akaratlanul is előidézhetheti az AHA megjelenését.

Ez a gyógyszeriskála, amely alapvetően az autoimmun betegségek kezelésében játszik kulcsszerepet, rávilágít arra a kritikus kihívásra, amelyet az AHA indukciójának potenciális mellékhatása jelent. Ez hangsúlyozza annak fontosságát, hogy az egészségügyi szakemberek fokozott figyelmet fordítsanak a vérzési rendellenességek jeleire ezen kezelések alatt álló betegeknél, miközben egyensúlyba hozzák a terápiás előnyöket és a hematológiai mellékhatások kockázatát.

A gyógyszer-indukált AHA egyik figyelemre méltó jellemzője a demográfiai és időbeli mintázata. Az AHA gyógyszer-expozícióhoz köthető eseteiben a betegek átlagos életkora jellemzően 75 év körül mozog (72). Az autoimmunitás időskorban megfigyelhető növekedése számos, az öregedési folyamathoz kapcsolódó tényezőnek tulajdonítható, beleértve az immunosenescenciát(130), a krónikus, alacsony fokú steril gyulladást ("inflammaging")(131, 132), a kumulatív környezeti expozíciót (133), az indeterminált potenciállal rendelkező klonális hematopoézist (CHIP) (134), az életkorral összefüggő thymus involúciót és hormonális változásokat. Fontos, hogy az AHA tüneteinek megjelenése általában 30 napos medián időintervallumot mutat az érintett gyógyszer alkalmazásának megkezdése után (72). Riasztó, hogy az esetek körülbelül 10%-a halálos kimenetelű volt (72). Ez rávilágít a gyógyszer-indukált AHA összetettségére, kiemelve az idősebb betegek fokozott monitorozásának szükségességét, akiknél új, AHA-val összefüggésbe hozható gyógyszerek alkalmazását kezdik meg.

Az utóbbi években erőfeszítések történtek az AHA-ra hajlamosító immunogenetikai háttér feltárására. Kutatások azonosítottak genetikai variációkat a HLA-gének, a KLRK1 és a CTLA4 génjeiben, amelyek jelentős összefüggést mutatnak az AHA-val (135-138). Ezek az eredmények áttörést jelentenek, mivel először világítanak rá az AHA fogékonyságában

szerepet játszó specifikus allélekre. További molekuláris és funkcionális vizsgálatok szükségesek ezek pontos hozzájárulásának feltárásához. Ezek az ismeretek ígéretesek az AHA diagnosztizálásának és prognózisának javítására, hangsúlyozva a genetikai tényezők jelentőségét a betegség patogenezisében.

A gyógyszer-indukált AHA komoly klinikai probléma az általa okozott akut és súlyos vérzési epizódok miatt. Ezek a vérzések a test különböző részein, például izmokban, bőrben és belső szervekben fordulhatnak elő, és életveszélyesek lehetnek, ha nem diagnosztizálják és kezelik időben. Az AHA kezelésének kettős célja a vérzéses epizódok kontrollálása és az inhibitorok eradikálása különböző terápiás stratégiák alkalmazásával.

Az adalimumab egy betegségmódosító antireumatikus gyógyszer, amely teljesen humán, nagy affinitású rekombináns monoklonális antitestként működik, semlegesítve a TNF α -t, amely kulcsszerepet játszik a gyulladásos folyamatokban. Bár hatékony az autoimmun rendellenességek kezelésében, alkalmazása számos potenciális mellékhatással jár, például súlyos fertőzések fokozott kockázatával, bizonyos daganatok előfordulási valószínűségével és anafilaxiás reakciók lehetőségével (139, 140). Továbbá fennáll a hepatitis B reaktiválódásának kockázata hordozóknál (141, 142), és az adalimumab kiválthatja új demyelinizációs betegségek megjelenését vagy súlyosbíthatja a meglévőket, például a sclerosis multiplexet (143-148). Ezen kívül összefüggésbe hozható szív- és májelégtelenséggel (149, 150), valamint ritka autoimmun hemolitikus anémiás esetekkel (151-153).

Esetünk hozzájárul az egyre növekvő bizonyítékokhoz, miszerint az adalimumab immunmoduláló hatása VIII-as faktor inhibitorok termelődéséhez vezethet, amely szerzett hemofília A (AHA) kialakulását okozza. Az adalimumab-indukált AHA egyik fontos jellemzője annak ritkasága. Az orvosi irodalomban mindeddig csupán három másik dokumentált eset szerepel (101, 102). Ez a ritkaság kihívást jelent az adalimumab-indukált AHA diagnosztizálásában és kezelésében. Mindegyik eset értékes betekintést nyújtott az AHA klinikai megjelenésébe, diagnosztikájába és kezelési eredményeibe az adalimumab-terápia alatt álló betegek körében.

Lieberman és Burkholder olyan beteget írtak le, akinél három évvel az adalimumab kezelés megkezdése után, amelyet nekrotizáló szkleritisz kezelésére alkalmaztak, jelentkezett az AHA (68). Arthanari és munkatársai egy fatális esetet jelentettek, amelyben adalimumab-indukált AHA alakult ki rheumatoid arthritisben szenvedő betegnél (102). Yamaguchi és munkatársai adalimumab-indukált AHA-t és fulmináns diabétesz mellitust írtak le egy

psoriaticus arthritisben szenvedő betegnél (101). Az adalimumab-indukált AHA-ról szóló korlátozott számú jelentés több közös jellemzőt mutat, leginkább a vérzéses tünetek hirtelen megjelenését. E ritka előfordulások miatt minden dokumentált eset rendkívül fontos az e patológia megértésének elmélyítése szempontjából. További esetek gyűjtése és összehasonlító elemzése elengedhetetlen az adalimumab-indukált AHA-hoz kapcsolódó tipikus mintázatok és jellemzők azonosításához és megerősítéséhez. Ez magában foglalhatja a leginkább veszélyeztetett tipikus betegdemográfiát, alapbetegségeket és a különböző kezelési stratégiák hatékonyságát.

Tekintettel az AHA súlyos természetére és a diagnózissal kapcsolatos kihívásokra, az adalimumabot felíró klinikusoknak tisztában kell lenniük a gyógyszer AHA-indukáló potenciáljával. A korai felismerés és beavatkozás kulcsfontosságú a betegek kimenetelének szempontjából. Ez nagy odafigyelést, ezirányú koagulációs vizsgálatok elvégzését igényli különösen megmagyarázhatatlan vérzéses tünetekkel jelentkező betegeknél, valamint a beteg kórelőzményének és aktuális gyógyszeres kezelésének alapos ismeretét.

A gyógyszer-indukált AHA diagnózisa és kezelése általában az idiopátiás esetekre vonatkozó protokollokat követi (9, 93, 94, 154), elsősorban azért, mert egy adott gyógyszerhez kapcsolódó ok-okozati összefüggés megállapítása gyakran inkább erős klinikai gyanún alapul, mint abszolút megerősítésen. E megközelítés legfontosabb szempontja az érintett gyógyszer azonnali felfüggesztése, valamint jövőbeni alkalmazásának kerülése. Az ismertetett vizsgálatainkkal jelentős előrelépést értünk el az AHA kezelésében az innovatív CyDRi protokoll alkalmazásával(96). A bemutatott eset rámutat a gyógyszer-indukált AHA diagnosztizálásának és kezelésének összetettségére, hangsúlyozva annak fontosságát, hogy figyelembe vegyük ezt a ritka, de súlyos szövődményt a megmagyarázhatatlan vérzést mutató betegek esetében, különösen, ha immunmoduláló terápiában, például adalimumab-kezelésben részesülnek. Ez a tanulmány hangsúlyozza a koagulációs paraméterek gyors és alapos értékelésének kritikus fontosságát az adalimumab-kezelés alatt álló betegek esetében, akik megmagyarázhatatlan vérzést tapasztalnak. Ez akkor is igaz, ha a vérzés forrása lokálisan azonosíthatónak tűnik. A korai és pontos diagnózis, majd az azonnali és megfelelő kezelés elengedhetetlen az AHA által kiváltott súlyos vérzések esetében. Az ilyen proaktív intézkedések nemcsak az AHA-val összefüggő közvetlen kockázatok kezelésében létfontosságúak, hanem e ritka, ám potenciálisan életveszélyes állapot hosszú távú szövődményeinek enyhítésében is.

Összegzésként, vizsgálataink azt igazolták, hogy az első vonalbeli kombinált CyDRi protokoll gyors és hatékony megoldást nyújtott a szerzett hemofília A-ban szenvedő betegek számára, rendkívül alacsony toxicitás mellett, és kiváló általános túlélési arányt eredményezett. Bár a protokoll minden egyes összetevőjének egyedi hozzájárulását csak egy jól megtervezett, prospektív klinikai vizsgálat tudná pontosan meghatározni, jelenlegi eredményeink alapján a CyDRi protokoll kiemelkedő kezelési lehetőségként ajánlható az idős, törékeny AHA-betegek immunszuppressziójára.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

A szerzett hemofília A (AHA) ritka és potenciálisan életveszélyes betegség, amely különösen idős és törékeny betegek esetében jelent jelentős klinikai kihívást. Kutatásaink során részletesen elemeztük az AHA epidemiológiáját, patogenezisét, klinikai jellemzőit, diagnosztikai nehézségeit, valamint az immunszuppresszív kezelési stratégiák hatékonyságát. Az értekezés kiemelt eredménye az új, kombinált CyDRi protokoll bemutatása, amely hatékonyságában és tolerálhatóságában is felülmúlta a korábbi, szekvenciális kezelési módszereket.

6.1. A CyDRi protokoll klinikai jelentősége

A CyDRi protokoll alkalmazása során elért kiemelkedő teljes remissziós arány (96,9%) és alacsony toxicitás megerősíti, hogy ez az innovatív kezelési módszer fontos alternatívát jelenthet az időskorú AHA-s betegek számára. A protokoll három fő összetevője — ciklofoszfamid, dexametazon és rituximab — együttes alkalmazása szinergikus hatást biztosít, amely gyorsabb és tartósabb klinikai válaszhoz vezetett, miközben minimalizálta a mellékhatásokat. A kutatás eredményei rámutattak arra, hogy a CyDRi protokoll nemcsak a jelenlegi klinikai gyakorlatot formálhatja át, hanem hozzájárulhat a jövőbeli nemzetközi kezelési irányelvek fejlesztéséhez is.

6.2. Betegközpontú eredmények

Az innovatív protokoll nemcsak klinikai szempontból eredményes, hanem a betegek életminőségére és a kezelés tolerálhatóságára is pozitív hatással volt. Az alacsonyabb toxicitás és a gyorsabb gyógyulási idő hozzájárult ahhoz, hogy a betegek kevésbé érezték magukat terheltnek a terápia során, ami kulcsfontosságú az idősebb és komorbiditásokkal rendelkező populációk esetében.

6.3. Adalimumab-indukált AHA kezelése CyDRi alkalmazásával

Az értekezés másik fontos eredménye az adalimumab-indukált AHA esettanulmányának bemutatása. Ez az eset nemcsak az immunszuppresszív kezelés rugalmasságát emelte ki, hanem alátámasztotta a CyDRi protokoll sikeres alkalmazásának lehetőségét különleges klinikai helyzetekben is. Az esettanulmány tovább erősíti a

protokoll klinikai jelentőségét, és alátámasztja annak szélesebb körű alkalmazhatóságát, beleértve a gyógyszerindukált hemofília kezelését is.

6.4. Jövőbeli irányok és kutatási lehetőségek

Az eredmények alapján az alábbi kutatási irányok javasoltak:

- Prospektív vizsgálatok: Szükségesek további multicentrikus, prospektív vizsgálatok a CyDRi protokoll hatékonyságának és biztonságosságának igazolására, különösen a nemzetközi standardok kialakításához.
- Költséghatékonyság elemzése: Az AHA kezelésének költséghatékonysági elemzése kulcsszerepet játszhat a CyDRi protokoll szélesebb körű bevezetésében.
- Társbetegségek vizsgálata: Az AHA ritka társbetegségeivel való összefüggések mélyebb megértése új patogenezis-modellekhez vezethet, amelyek tovább javíthatják a kezelés hatékonyságát.

6.5. Záró gondolatok

Összességében a dolgozat eredményei jelentős mértékben hozzájárulnak az AHA kezelésének fejlődéséhez, és remélhetőleg elősegítik a betegek életminőségének és túlélési esélyeinek javítását világszerte. A CyDRi protokoll által elért eredmények új mércét állítanak fel az AHA kezelésében, miközben megalapozzák az immunszuppresszív stratégiák továbbfejlesztését más klinikai alkalmazásokra is. Eredményeink arra ösztönözhetik a szakmai közösséget, hogy átdolgozzák az AHA kezelési irányelveit, és jövőbeli klinikai vizsgálatokban tovább vizsgálják a protokoll hatékonyságát és biztonságosságát.

7. Összefoglalás

A szerzett hemofília A (AHA) egy ritka autoimmun véralvadási rendellenesség, amelyet a FVIII elleni semlegesítő autoantitestek (inhibitorok) megjelenése jellemez, és amely jelentős morbiditással és mortalitással jár. Az AHA előfordulhat mind férfiaknál, mind nőknél, akiknek jellemzően nincs vérzéses anamnéziséjük. Az éves incidencia körülbelül 1.48 eset/millió fő, a 60 év feletti populációban 3–4 eset/millió fő. A betegek általában súlyos vérzéses tünetekkel jelentkeznek. Laboratóriumi eredmények közül jellemző a meghosszabbodott, normál plazma hozzáadásával nem korigálható aktivált parciális tromboplastin idő (aPTT) és az igen alacsony, gyakran 1% alatti FVIII aktivitás. A diagnózis az inhibitorok kimutatásán alapul, amelyhez a Nijmegen-módosított Bethesda-tesztet használják. A szerzett hemofiliás betegek ellátásában a vérzés kontrollja mellett kiemelten fontos az alap coagulációs probléma megoldása. Mivel autoimmun folyamatról van szó, az inhibitorok eradikációja immunszuppresszív kezeléssel történik. Azonban a legoptimálisabb protokoll tekintetében nincs egységes konszenzus. A világszerte általánosan használt protokollok számos kedvezőtlen mellékhatással bírnak. Az immunszuprimált AHA-ban szenvedő idős betegek jelentős mortalitása komoly kihívás. Kutatásunkban egy első vonalbeli kombinált immunszuppresszív protokoll, a CyDRi hatékonyságát és biztonságosságát értékeltük. Ennek a kombinált kezeléseknél előnye, hogy csökkenti a szteroidok alkalmazásának idejét és toxicitását, miközben fokozza a hatékonyságot. Retrospektívan elemeztük 32 AHA-s beteg adatait, akiket egyazon intézményi protokoll szerint kezeltek: ciklofoszfamid (1000 mg a 1. és 22. napon), dexametazon (40 mg az 1., 8., 15. és 22. napon), rituximab (100 mg az 1., 8., 15. és 22. napon). Minden beteg legalább egy CyDRi ciklust kapott. Ha szükséges volt, a CyDRi-t ismételtük a remisszió eléréséig, de legkorábban a megelőző ciklus 43. napján. Vizsgálatunkban mindamelllett, hogy a vérzés kontrollja gyorsan elérhető volt - a vérzés kontrolljának medián ideje 15,5 nap volt (szórás, 0–429 nap; interkvartilis tartomány, 2,5–29,5 nap)- kiemelkedően magas remissziós arányt értünk el. Harmincegy (96,8%) a 32 betegből tartós teljes remissziót (CR) ért el; 29 (90,6%) a 32 beteg közül életben volt utolsó követés során, mindannyian CR állapotban. Az első CR elérésének medián ideje 77 nap volt (szórás, 19–939 nap; interkvartilis tartomány, 31–115 nap). A toxicitás és mellékhatások tolerálhatóak voltak, és enyhébbek, mint az általánosan alkalmazott, hosszú távú szteroid kezelések mellett. Összegzésül, a CyDRi protokoll jelentős előrelépést jelent az AHA kezelésében, különösen az idősebb, törekény betegek körében, mivel magasabb remissziós arányt és jobb túlélést biztosít mint a jelenleg alkalmazott szekvenciális kezelések, miközben csökkentette az elhúzódó szteroid terápia okozta toxicitást. Ez az innovatív protokoll hozzájárulhat a szerzett hemofília A kezelésének jövőbeli irányelveihez, hangsúlyozva a kombinált protokollok előnyeit.

8. Irodalomjegyzék

1. Lozner EL, Jolliffe LS, Taylor FHL. About acquired hemophilia. *Am J Med Sci.* 1940;190:318.
2. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Levesque H, Contributors ER. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):622-631.
3. Lehoczki A, Fekete M, Mikala G, Bodo I. Acquired hemophilia A as a disease of the elderly: A comprehensive review of epidemiology, pathogenesis, and novel therapy. *Geroscience.* 2024.
4. Sumnig A, Grotevendt A, Westphal A, Fiene M, Greinacher A, Thiele T. Acquired hemophilia with inhibitors presenting as an emergency: misinterpretation of clotting results during direct oral anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(19):345-348.
5. Arokszallasi A, Ilonczai P, Razso K, Olah Z, Bereczky Z, Boda Z, Schlammadinger A. Acquired haemophilia: an often overlooked cause of bleeding - experience from a Hungarian tertiary care centre. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23(7):584-589.
6. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Levesque H, Castellano ME, Shima M, St-Louis J. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2009;94(4):566-575.
7. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol.* 2006;133(6):591-605.
8. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, Di Minno G, d'Oiron R, Salaj P, Jimenez-Yuste V, Huth-Kuhne A, Giangrande P. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2020;105(7):1791-1801.
9. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, Tiede A, Kessler CM. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol.* 2017;92(7):695-705.
10. Hart C, Klamroth R, Sachs UJ, Greil R, Knoebl P, Oldenburg J, Miesbach W, Pfrepper C, Trautmann-Grill K, Pekrul I, Holstein K, Eichler H, Weigt C, Schipp D, Werwitzke S, Tiede A. Emicizumab versus immunosuppressive therapy for the management of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2024;22(10):2692-2701.

11. Pfrepper C, Klamroth R, Oldenburg J, Holstein K, Eichler H, Hart C, Moehnle P, Schilling K, Trautmann-Grill K, Alrifai M, Ay C, Miesbach W, Knoebl P, Tiede A. Emicizumab for the Treatment of Acquired Hemophilia A: Consensus Recommendations from the GTH-AHA Working Group. *Hamostaseologie*. 2024;44(6):466-471.
12. Tiede A, Kemkes-Matthes B, Knoebl P. Should emicizumab be used in patients with acquired hemophilia A? *J Thromb Haemost*. 2021;19(3):637-644.
13. Delignat S, Rayes J, Russick J, Kaveri SV, Lacroix-Desmazes S, consortium A. Inhibitor Formation in Congenital Hemophilia A: an Immunological Perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(6):517-530.
14. Garagiola I, Palla R, Peyvandi F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia a. *Thromb Res*. 2018;168:20-27.
15. Oldenburg J, Young G, Santagostino E, Escuriola Ettingshausen C. The importance of inhibitor eradication in clinically complicated hemophilia A patients. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(11):857-862.
16. Marino R. Acquired Hemophilia A: Bleeding Pattern and Hemostatic Therapeutic Strategies. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(10).
17. Sehara Y, Hayashi Y, Mimuro J. Acquired Hemophilia A with a Rare Presentation of Acute Subdural Hematoma. *Case Rep Neurol Med*. 2015;2015:543927.
18. Al-Shbool G, Vakiti A. Acquired Hemophilia A Presenting as Intramuscular Hematoma. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2018;6:2324709618817572.
19. Sugimura K, Ishii N. Esophageal Hematoma Mimicking a Large Esophageal Polyp: A Diagnostic Clue of Acquired Hemophilia A. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(10):2142-2143.
20. Park N, Jang JS, Cha JH. Acquired Hemophilia A with Gastrointestinal Bleeding. *Clin Endosc*. 2020;53(1):90-93.
21. Mehta P, Reddivari AKR. An Interesting Case of Acquired Hemophilia A in an Elderly Patient Presenting with Hematuria. *Cureus*. 2020;12(1):e6540.
22. Fukushima T, Mikane T, Ono D, Oku S, Kobayashi H, Watanabe Y, Iwasaki E, Ishii M, Tokioka H. A case of acquired hemophilia A with massive hemothorax. *J Anesth*. 2012;26(2):262-264.
23. Mashiko R, Yamamoto T, Sato M, Noguchi S, Matsumura A. Acquired hemophilia first manifesting as life-threatening intracranial hemorrhage: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2009;49(2):93-95.

24. Micic D, Williams EC, Medow JE. Cerebellar hemorrhage as a first presentation of acquired Hemophilia A. *Neurocrit Care*. 2011;15(1):170-174.
25. Burish MJ, Aysenne A, Singh V. Multifocal subdural hematomas as the presenting sign of acquired hemophilia A: a case report. *BMC Res Notes*. 2014;7:134.
26. Akamatsu Y, Hayashi T, Yamamoto J, Karibe H, Kameyama M, Tominaga T. Newly Diagnosed Acquired Hemophilia A Manifesting as Massive Intracranial Hemorrhage Following a Neurosurgical Procedure. *World Neurosurg*. 2018;111:175-180.
27. Kitamura T, Sato T, Ikami E, Fukushima Y, Yoda T. A Case of a Patient Who Is Diagnosed with Mild Acquired Hemophilia A after Tooth Extraction Died of Acute Subdural Hematoma due to Head Injury. *Case Rep Dent*. 2018;2018:7185263.
28. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, Keeling DM, Liesner R, Brown SA, Hay CR, Organisation UKHCD. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*. 2007;109(5):1870-1877.
29. Tian C, Perija B, Kotb R, Houston BL, Israels SJ, Houston DS, Rimmer E, Zarychanski R. Acquired haemophilia A: A 15-year population-based review of incidence rate, patient demographics and treatment outcomes. *Haemophilia*. 2023;29(5):1269-1275.
30. Jayakar JP, O'Neill N, Yan M, Nisenbaum R, Garvey MB, Teitel J, Sholzberg M. Retrospective review of Acquired Haemophilia A from the largest Canadian Haemophilia treatment centre. *Haemophilia*. 2018;24(5):e383-e387.
31. Tiede A, Wahler S. The rising incidence of acquired haemophilia A in Germany. *Haemophilia*. 2021;27(4):e466-e468.
32. Chai-Adisaksopha C, Rattarittamrong E, Norasetthada L, Tantiworawit A, Nawarawong W. Younger age at presentation of acquired haemophilia A in Asian countries: a single-centre study and systematic review. *Haemophilia*. 2014;20(3):e205-210.
33. Ogawa Y, Yanagisawa K, Uchiumi H, Ishizaki T, Mitsui T, Gouda F, Ieko M, Ichinose A, Nojima Y, Handa H. Clinical characteristics and outcomes of acquired hemophilia A: experience at a single center in Japan. *Int J Hematol*. 2017;106(1):82-89.
34. Lindahl R, Nummi V, Lehtinen AE, Szanto T, Hiltunen L, Olsson A, Glenthøj A, Chaireti R, Vaide I, Funding E, Zetterberg E. Acquired Haemophilia A in four north European countries: survey of 181 patients. *Br J Haematol*. 2023;201(2):326-333.

35. Gallant M, Lories R, Verbanck J. Polymyalgia rheumatica/arteritis temporalis and acquired factor VIII inhibitor. *Clin Rheumatol*. 2008;27 Suppl 1:S19-21.
36. Aljasser MI, Sladden C, Crawford RI, Au S. Bullous pemphigoid associated with acquired hemophilia a: a rare association of autoimmune disease. *J Cutan Med Surg*. 2014;18(2):123-126.
37. Attout H. Acquired Haemophilia Associated with Urticarial Vasculitis. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(8):001660.
38. Shoji-Asahina A, Nakatani E, Imaichi Y, Ohata E, Oshima M, Miyakoshi A, Miyake H, Ichikawa Y, Dote H, Ubukata N, Funaki D, Urano T. Risk factors, treatment and survival rates of late-onset acquired haemophilia A: A cohort study from the Shizuoka Kokuho Database. *Haemophilia*. 2023;29(3):799-808.
39. Zaidi ARZ, AlSheef M, Motabi IH, Zaidi SZA, Tailor IK. Systemic Lupus Erythematosus Presenting as Hematoma of the Hand Due to Acquired Inhibitors to Factor VIII: Early and Prolonged Remission Achieved with Upfront Rituximab. *Cureus*. 2019;11(5):e4786.
40. Yano H, Tsunoda M, Onishi T, Mizuno S, Koibuchi H, Kigawa Y, Suzuki T, Nakano H, Oba K. [An elderly patient with senile dementia showing acquired hemophilia A]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 2011;48(2):185-189.
41. Chen L, Wu B, Mo L, Chen H, Zhao Y, Tan T, Chen L, Li Y, Yao P, Tang Y. Associations between biological ageing and the risk of, genetic susceptibility to, and life expectancy associated with rheumatoid arthritis: a secondary analysis of two observational studies. *Lancet Healthy Longev*. 2024;5(1):e45-e55.
42. Wang J, Vordenbaumen S, Schneider M, Brinks R. Population-based epidemiological projections of rheumatoid arthritis in Germany until 2040. *Scand J Rheumatol*. 2024;53(3):161-172.
43. Nikolich-Zugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat Immunol*. 2018;19(1):10-19.
44. Santoro A, Bientinesi E, Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Res Rev*. 2021;71:101422.
45. Montoya-Ortiz G. Immunosenescence, aging, and systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis*. 2013;2013:267078.

46. Bueno V, Sant'Anna OA, Lord JM. Ageing and myeloid-derived suppressor cells: possible involvement in immunosenescence and age-related disease. *Age (Dordr)*. 2014;36(6):9729.
47. Amoriello R, Mariottini A, Ballerini C. Immunosenescence and Autoimmunity: Exploiting the T-Cell Receptor Repertoire to Investigate the Impact of Aging on Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2021;12:799380.
48. Thakolwiboon S, Mills EA, Yang J, Doty J, Belkin MI, Cho T, Schultz C, Mao-Draayer Y. Immunosenescence and multiple sclerosis: inflammaging for prognosis and therapeutic consideration. *Front Aging*. 2023;4:1234572.
49. Muller L, Di Benedetto S. From aging to long COVID: exploring the convergence of immunosenescence, inflammaging, and autoimmunity. *Front Immunol*. 2023;14:1298004.
50. Bashir H, Singh S, Singh RP, Agrewala JN, Kumar R. Age-mediated gut microbiota dysbiosis promotes the loss of dendritic cells tolerance. *Aging Cell*. 2023;22(6):e13838.
51. Larsen OFA. Nurturing by nutrition: On the future of gut microbiota management strategies for autoimmune disease. *Front Nutr*. 2022;9:1107016.
52. Uaprasert N, Wongrakpanich S, Rojnuckarin P. Two cases of acquired haemophilia A associated with chronic myelomonocytic leukaemia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24(6):655-657.
53. Napolitano M, Siragusa S, Mancuso S, Kessler CM. Acquired haemophilia in cancer: A systematic and critical literature review. *Haemophilia*. 2018;24(1):43-56.
54. Bossi P, Cabane J, Ninet J, Dhote R, Hanslik T, Chosidow O, Jouan-Flahault C, Horellou MH, Leynadier F, Liozon E, Pouchot J, Robin JP, Sanderson F, Schaeffer A, Sicard D, Staikowsky F, Wechsler B, Zittoun R. Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients. *Am J Med*. 1998;105(5):400-408.
55. Hosoya Y, Matsumura M, Madoiwa S, Zuiki T, Matsumoto S, Nunomiya S, Lefor A, Sata N, Yasuda Y. Acquired hemophilia A caused by factor VIII inhibitors: report of a case. *Surg Today*. 2013;43(6):670-674.
56. Murphy PW, Brett LK, Verla-Tebit E, Macik BG, Loughran TP, Jr. Acquired inhibitors to factor VIII and fibrinogen in the setting of T-cell large granular lymphocyte leukemia: a case report and review of the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(2):211-213.

57. English KE, Brien WF, Howson-Jan K, Kovacs MJ. Acquired factor VIII inhibitor in a patient with chronic myelogenous leukemia receiving interferon-alfa therapy. *Ann Pharmacother*. 2000;34(6):737-739.
58. Regina S, Colombat P, Fimbel B, Guerois C, Gruel Y. Acquired inhibitor to factor VIII in a patient with Hodgkin's disease following treatment with interferon-alpha. *Haemophilia*. 2001;7(5):526-527.
59. Zheng WL, Zhang GS, Shen JK, Pei MF, Peng HL, Xu M. Acquired factor VIII inhibitor as presentation of chronic myelogenous leukemia during interferon-alpha therapy. *Thromb Res*. 2011;128(2):202-203.
60. Baudo F, de Cataldo F, Italian Association of Haemophilia Centres : Register of acquired factor Vi. Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *BJOG*. 2003;110(3):311-314.
61. Dhote R, Stieltjes N, Thevenot T, Permal S, Pernin N, Molho P, Christoforov B. Acquired hemophilia secondary to factor VIII inhibitors after pregnancy. *Ann Med Interne (Paris)*. 1998;149(5):300-302.
62. Franchini M. Postpartum acquired factor VIII inhibitors. *Am J Hematol*. 2006;81(10):768-773.
63. Howland EJ, Palmer J, Lumley M, Keay SD. Acquired factor VIII inhibitors as a cause of primary post-partum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;103(1):97-98.
64. Huang YW, Saidi P, Philipp C. Acquired factor VIII inhibitors in non-haemophilic patients: clinical experience of 15 cases. *Haemophilia*. 2004;10(6):713-721.
65. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kuhne A, Knoebl P, Levesque H, Marco P, Pellegrini F, Nemes L, Collins P, contributors Er. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG*. 2012;119(12):1529-1537.
66. El-Osta H, Reddy P, Deutsch JM. Acquired factor VIII inhibitors: case reports of paclitaxel and penicillin-induced entities. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;20(8):719-721.
67. Franchini M, Capra F, Nicolini N, Veneri D, Manzato F, Baudo F, Lippi G. Drug-induced anti-factor VIII antibodies: a systematic review. *Med Sci Monit*. 2007;13(4):RA55-61.

68. Liberman P, Burkholder BM. Adalimumab-associated Acquired Hemophilia in a Patient with Scleritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30(2):294-296.
69. Klein KG, Parkin JD, Madaras F. Studies on an acquired inhibition of factor VIII induced by penicillin allergy. *Clin Exp Immunol*. 1976;26(1):155-161.
70. Castenskiold EC, Colvin BT, Kelsey SM. Acquired factor VIII inhibitor associated with chronic interferon-alpha therapy in a patient with haemophilia A. *Br J Haematol*. 1994;87(2):434-436.
71. Stricker RB, Barlogie B, Kiproff DD. Acquired factor VIII inhibitor associated with chronic interferon-alpha therapy. *J Rheumatol*. 1994;21(2):350-352.
72. Konstantinov K, Dolladille C, Gillet B, Alexandre J, Aouba A, Deshayes S, Repesse Y. Drug-associated acquired hemophilia A: an analysis based on 185 cases from the WHO pharmacovigilance database. *Haemophilia*. 2023;29(1):186-192.
73. Amisha F, Saluja P, Malik P, Van Rhee F. Acquired hemophilia A (AHA) due to anti-SARS-CoV-2 vaccination: A systematic review. *EJHaem*. 2023;4(2):532-543.
74. Haider MZ, Anwer F. Acquired Hemophilia. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Faiz Anwer declares no relevant financial relationships with ineligible companies.2023. p. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32809329>
75. Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood*. 2008;112(2):250-255.
76. Coppola A, Favaloro EJ, Tufano A, Di Minno MN, Cerbone AM, Franchini M. Acquired inhibitors of coagulation factors: part I-acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(5):433-446.
77. Franchini M, Vaglio S, Marano G, Mengoli C, Gentili S, Pupella S, Liumbruno GM. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. *Hematology*. 2017;22(9):514-520.
78. Hyun SY, Shin HJ, Yoon SS, Moon JH, Han JJ, Yang DH, Lee WS, Bang SM, Yhim HY, Kim SH, Oh D, Do YR, Park Y, Choi CW, Lee JH, Jang JE, Kim SJ, Hwang DY, Kim JS. Clinical characteristics and prognostic factors of acquired haemophilia A in Korea. *Haemophilia*. 2021;27(5):e609-e616.

79. Gamage M, Weerasinghe S, Nasoor M, Karunaratne A, Abeyrathne SP. Progressive Intramuscular Haematoma in a 12-Year-Old Boy: A Case of Acquired Haemophilia A. *Case Rep Hematol*. 2018;2018:6208597.
80. Baudo F, de Cataldo F. Acquired hemophilia: a critical bleeding syndrome. *Haematologica*. 2004;89(1):96-100.
81. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost*. 1981;45(3):200-203.
82. Borg JY, Negrier C, Durieu I, Dolimier E, Masquelier AM, Levesque H, Group FS. FEIBA in the treatment of acquired haemophilia A: results from the prospective multicentre French 'FEIBA dans l'hémophilie A acquise' (FEIBHAC) registry. *Haemophilia*. 2015;21(3):330-337.
83. Ma AD, Kessler CM, Al-Mondhiry HA, Gut RZ, Cooper DL. US experience with recombinant factor VIIa for surgery and other invasive procedures in acquired haemophilia: analysis from the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia*. 2016;22(1):e18-24.
84. Zanon E, Milan M, Gamba G, Ambaglio C, Saggiorato G, Spiezia L, Montani N, Prandoni P. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA(R)) for the treatment and prevention of bleeding in patients with acquired haemophilia: A sequential study. *Thromb Res*. 2015;136(6):1299-1302.
85. Ahmed F, Kasianchyk M, Moreno A, Chang S, Maharaj S. Emicizumab for acquired hemophilia A: Report of two cases and dosing strategies. *EJHaem*. 2024;5(2):387-391.
86. Engelen MM, Vandesande J, De Bent J, Van Laer C, Labarque V, Jacquemin M, Peerlinck K, Hermans C, Verhamme P, Vanassche T. Emicizumab for acquired haemophilia A: A case series. *Haemophilia*. 2023;29(4):1049-1055.
87. Knoebl P, Thaler J, Jilma P, Quehenberger P, Gleixner K, Sperr WR. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A. *Blood*. 2021;137(3):410-419.
88. Chen EC, Gibson W, Temoczko P, Connell NT, Handin R, Parnes AD. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A: Retrospective review of a single-institution experience. *Haemophilia*. 2023;29(1):84-89.

89. Pasca S, Zanon E, Mannucci PM, Peyvandi F. Emicizumab in acquired hemophilia A: pros and cons of a new approach to the prevention and treatment of bleeding. *Blood Transfus.* 2023;21(6):549-556.
90. Shima M, Amano K, Ogawa Y, Yoneyama K, Ozaki R, Kobayashi R, Sakaida E, Saito M, Okamura T, Ito T, Hattori N, Higasa S, Suzuki N, Seki Y, Nogami K. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2023;21(3):534-545.
91. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Levesque H, Nemes L, Pellegrini F, Marco P, Tengborn L, Huth-Kuhne A, collaborators Er. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood.* 2012;120(1):47-55.
92. Mingot-Castellano ME, Pardos-Gea J, Haya S, Bastida-Bermejo JM, Tassies D, Marco-Rico A, Nunez R, Garcia-Candel F, de Mora MF, Soto I, Alvarez-Roman MT, Asenjo S, Carrasco M, Lluch-Garcia R, Martin-Antoran JM, Rodriguez-Alen A, Rosello E, Torres-Minana L, Marcellini-Antonio S, Moreto-Quinana A, Rodriguez-Garcia JA, Aguinaco-Culebras R, Alonso-Escobar N, Cervero-Santiago C, Fernandez-Mosteirin N, Martinez-Badas MP, Perez-Sanchez M, Perez-Montes R, Rodriguez-Gonzalez R, Uribe-Barrientos M, Caparros-Miranda IS, Iglesias-Fernandez M, Baena A, Rodriguez-Lopez M, Sebrango-Sandia A, Vazquez-Fernandez I, Marco P, Acquired Haemophilia Spanish Registry of the Spanish Society of T. Management of acquired hemophilia A: results from the Spanish registry. *Blood Adv.* 2021;5(19):3821-3829.
93. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kuhne A, Gottstein S, Geisen U, Schenk J, Scholz U, Schilling K, Neumeister P, Miesbach W, Manner D, Greil R, von Auer C, Krause M, Leimkuhler K, Kalus U, Blumtritt JM, Werwitzke S, Budde E, Koch A, Knobl P. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood.* 2015;125(7):1091-1097.
94. Schep SJ, van Dijk WEM, Beckers EAM, Meijer K, Coppens M, Eikenboom J, Leebeek FWG, van Vulpen LFD, Fischer KF, Schutgens REG, Dutch Society of Haemophilia Treaters TN. Treatment of acquired hemophilia A, a balancing act: results from a 27-year Dutch cohort study. *Am J Hematol.* 2021;96(1):51-59.
95. Tiede A, Hofbauer CJ, Werwitzke S, Knobl P, Gottstein S, Scharf RE, Heinz J, Gross J, Holstein K, Dobbelsstein C, Scheifflinger F, Koch A, Reipert BM. Anti-factor VIII

IgA as a potential marker of poor prognosis in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2016;127(19):2289-2297.

96. Simon B, Cegledi A, Dolgos J, Farkas P, Gaddh M, Hanko L, Horvath R, Kaposi A, Magyar L, Masszi T, Szederjesi A, Wohner N, Bodo I. Combined immunosuppression for acquired hemophilia A: CyDRi is a highly effective low-toxicity regimen. *Blood*. 2022;140(18):1983-1992.

97. Cegledi A, Batai A, Dolgos J, Fekete M, Gopcsa L, Kiraly V, Lakatos G, Nagy G, Szemlaky Z, Varkonyi A, Vilimi B, Mikala G, Bodo I. Case Report: Effective management of adalimumab-induced acquired hemophilia A with the CyDRI protocol. *Pathol Oncol Res*. 2024;30:1611720.

98. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):517-524.

99. Kawalec P, Pilc A. An indirect comparison of infliximab versus adalimumab or golimumab for active ulcerative colitis. *Arch Med Sci*. 2016;12(5):1097-1109.

100. Guan X, Zhang CL. An update on clinical safety of adalimumab in treating psoriasis: A systematic review and meta-analysis based on 20 randomized controlled trials. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(5):1550-1559.

101. Yamaguchi T, Itoh M, Umezawa Y, Asahina A, Hanabusa H, Nakagawa H. Acquired hemophilia A and fulminant diabetes mellitus possibly caused by adalimumab in a patient with psoriatic arthritis. *J Dermatol*. 2017;44(3):e3-e4.

102. Arthanari S, Ahmad H, Nisar M. Fatal acquired hemophilia A in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *J Clin Rheumatol*. 2012;18(1):50-51.

103. Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Levesque H, Marco P, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Knoebl P, contributors Er. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012;120(1):39-46.

104. Holstein K, Liu X, Smith A, Knobl P, Klamroth R, Geisen U, Eichler H, Miesbach W, Tiede A. Bleeding and response to hemostatic therapy in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2020;136(3):279-287.

105. Sun B, Xue F, Feng Y, Sun J, Yu Z, Hou M, Zhang J, Zeng X, Zhao Y, Lian S, Huang M, Niu T, Cui Z, Wu J, Yang R. Outcome of CARE: a 6-year national registry of acquired haemophilia A in China. *Br J Haematol*. 2019;187(5):653-665.
106. Tiede A, Giangrande P, Teitel J, Amano K, Benson G, Nemes L, Jimenez-Yuste V, d'Oiron R, Benchikh El Fegoun S, Kessler CM. Clinical evaluation of bleeds and response to haemostatic treatment in patients with acquired haemophilia: A global expert consensus statement. *Haemophilia*. 2019;25(6):969-978.
107. Makita S, Aoki T, Watarai A, Aida A, Katayama T, Danbara M, Higashihara M, Miyazaki K. Acquired hemophilia associated with autoimmune bullous diseases: a report of two cases and a review of the literature. *Intern Med*. 2013;52(7):807-810.
108. Haj M, Dasani H, Kundu S, Mohite U, Collins PW. Acquired haemophilia A may be associated with clopidogrel. *BMJ*. 2004;329(7461):323.
109. Hwang HW, Kong JH, Yu DW, Kim WT, Kim HS, Lee CI. A patient with acquired hemophilia A induced by clopidogrel. *Korean J Hematol*. 2012;47(1):80-82.
110. Madeley J, Hodges G, Birchley A. Development of acquired haemophilia A in a patient treated with alemtuzumab for multiple sclerosis. *BMJ Case Rep*. 2018;2018.
111. Pisa M, Della Valle P, Coluccia A, Martinelli V, Comi G, D'Angelo A, Moiola L. Acquired haemophilia A as a secondary autoimmune disease after alemtuzumab treatment in multiple sclerosis: A case report. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:403-405.
112. Brink HS, Moll W, Sandberg Y. Acquired haemophilia A after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Br J Haematol*. 2020;190(1):13.
113. van der Zwan M, Leebeek FWG, Sandberg Y, Kruip M, Hesselink DA. Acquired haemophilia A after alemtuzumab therapy. *Haemophilia*. 2020;26(6):e337-e339.
114. Gounder K, Batt T, Dreyer M. Two case reports of acquired haemophilia A as complications of alemtuzumab treatment for multiple sclerosis. *BMJ Neurol Open*. 2021;3(1):e000095.
115. Fawaz H, Hodroj MH, Tarhini H, Trad CO, Taher A. Alemtuzumab induced acquired hemophilia A in multiple sclerosis: a case report. *Ann Hematol*. 2023;102(11):3271-3273.
116. Mangin MA, Lienhart A, Gouraud A, Roux S, Hodique F, Jouen F, Balme B, Dalle S, Debarbieux S. Onset of acquired haemophilia A after omalizumab treatment in severe

bullous pemphigoid - a report on two cases successfully treated with mycophenolate mofetil. *Ann Dermatol Venereol*. 2021;148(1):57-59.

117. Takeyama M, Nogami K, Kajimoto T, Ogiwara K, Matsumoto T, Shima M. First report of real-time monitoring of coagulation function potential and IgG subtype of anti-FVIII autoantibodies in a child with acquired hemophilia A associated with streptococcal infection and amoxicillin. *Int J Hematol*. 2018;107(1):112-116.

118. Moraca RJ, Ragni MV. Acquired anti-FVIII inhibitors in children. *Haemophilia*. 2002;8(1):28-32.

119. Campos-de-Magalhaes M, Eduardo Brandao-Mello C, Lucia Elias Pires M, Cecilia da Fonseca Salgado M, Barcelo de Brito S, Jose de Almeida A. Factor VIII and IX deficiencies related to acquired inhibitors in a patient with chronic hepatitis C virus infection receiving treatment with pegylated interferon plus ribavirin. *Hematology*. 2011;16(2):80-85.

120. Goyal J, Tyagi P, Kumar N. Acquired haemophilia in a patient treated with interferon-alpha for hepatitis C infection. *Haemophilia*. 2012;18(3):e73-74.

121. Nayar S, Parvathi KBE, Kaliannan M, Sivasailam P. Acquired Inhibitor of Factor VIII Presenting as Delayed Wound Healing. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(6):ED21-ED23.

122. Famularo G, De Maria S, Minisola G, Nicotra GC. Severe acquired hemophilia with factor VIII inhibition associated with acetaminophen and chlorpheniramine. *Ann Pharmacother*. 2004;38(9):1432-1434.

123. Comini-Frota ER, Campos APF, Neto APG, Christo PP. Acquired hemophilia A and other autoimmune diseases after alemtuzumab therapy for multiple sclerosis: A report of two cases. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102181.

124. McCaughan G, Massey J, Sutton I, Curnow J. Acquired haemophilia A complicating alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *BMJ Case Rep*. 2017;2017.

125. Massey J, Barnett Y, Curnow J, Sutton I. B cell depletion therapy resulting in sustained remission of severe autoimmune complications following Alemtuzumab treatment of Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;35:100-103.

126. Kato R, Hayashi H, Sano K, Handa K, Kumode T, Ueda H, Okuno T, Kawakami H, Matsumura I, Kudo M, Nakagawa K. Nivolumab-Induced Hemophilia A Presenting as Gastric Ulcer Bleeding in a Patient With NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2018;13(12):e239-e241.

127. Gokozan HN, Friedman JD, Schmaier AH, Downes KA, Farah LA, Reeves HM. Acquired Hemophilia A After Nivolumab Therapy in a Patient With Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Lung Successfully Managed With Rituximab. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(5):e560-e563.
128. Gidaro A, Palmieri G, Donadoni M, Mameli LA, La Cava L, Sanna G, Castro D, Delitala AP, Manetti R, Castelli R. A Diagnostic of Acquired Hemophilia Following PD1/PDL1 Inhibitors in Advanced Melanoma: The Experience of Two Patients and a Literature Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(10).
129. Banse C, Benhamou Y, Lequerre T, Le Cam-Duchez V, Levesque H, Vittecoq O. Acquired hemophilia possibly induced by etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2015;82(3):200-202.
130. Singh P, Szaraz-Szeles M, Mezei Z, Barath S, Hevessy Z. Age-dependent frequency of unconventional T cells in a healthy adult Caucasian population: a combinational study of invariant natural killer T cells, gammadelta T cells, and mucosa-associated invariant T cells. *Geroscience*. 2022;44(4):2047-2060.
131. Matakchione G, Perugini J, Di Mercurio E, Sabbatinelli J, Prattichizzo F, Senzacqua M, Storci G, Dani C, Lezoche G, Guerrieri M, Giordano A, Bonafe M, Olivieri F. Senescent macrophages in the human adipose tissue as a source of inflammaging. *Geroscience*. 2022;44(4):1941-1960.
132. Zampino M, Brennan NA, Kuo PL, Spencer RG, Fishbein KW, Simonsick EM, Ferrucci L. Poor mitochondrial health and systemic inflammation? Test of a classic hypothesis in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Geroscience*. 2020;42(4):1175-1182.
133. Pandics T, Major D, Fazekas-Pongor V, Szarvas Z, Peterfi A, Mukli P, Gulej R, Ungvari A, Fekete M, Tompa A, Tarantini S, Yabluchanskiy A, Conley S, Csiszar A, Tabak AG, Benyo Z, Adany R, Ungvari Z. Exposome and unhealthy aging: environmental drivers from air pollution to occupational exposures. *Geroscience*. 2023;45(6):3381-3408.
134. Urban VS, Cegledi A, Mikala G. Multiple myeloma, a quintessential malignant disease of aging: a geroscience perspective on pathogenesis and treatment. *Geroscience*. 2023;45(2):727-746.
135. Pardos-Gea J, Martin-Fernandez L, Closa L, Ferrero A, Marzo C, Rubio-Rivas M, Mitjavila F, Gonzalez-Porras JR, Bastida JM, Mateo J, Carrasco M, Bernardo A,

- Astigarraga I, Aguinaco R, Corrales I, Garcia-Martinez I, Vidal F. Key Genes of the Immune System and Predisposition to Acquired Hemophilia A: Evidence from a Spanish Cohort of 49 Patients Using Next-Generation Sequencing. *Int J Mol Sci.* 2023;24(22).
136. Pavlova A, Zeitler H, Scharrer I, Brackmann HH, Oldenburg J. HLA genotype in patients with acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 2010;16(102):107-112.
 137. Pavlova A, Diaz-Lacava A, Zeitler H, Satoguina J, Niemann B, Krause M, Scharrer I, Hoerauf A, Wienker T, Oldenburg J. Increased frequency of the CTLA-4 49 A/G polymorphism in patients with acquired haemophilia A compared to healthy controls. *Haemophilia.* 2008;14(2):355-360.
 138. Oldenburg J, Zeitler H, Pavlova A. Genetic markers in acquired haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16 Suppl 3:41-45.
 139. Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(4):637-641.
 140. Lie MR, Kreijne JE, van der Woude CJ. Sex Is Associated with Adalimumab Side Effects and Drug Survival in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(1):75-81.
 141. Goel K, Bunker M, Balog A, Silverman JF. Fulminant Herpes Simplex Hepatitis Secondary to Adalimumab in Crohn's Disease: A Case Report. *Clin Med Insights Case Rep.* 2019;12:1179547619858979.
 142. Madani A, Almuhaideb Q. Adalimumab Therapy in a Patient with Psoriasis, Down Syndrome, and Concomitant Hepatitis B Virus Infection. *Biologics.* 2021;15:375-378.
 143. Bensouda-Grimaldi L, Mulleman D, Valat JP, Autret-Leca E. Adalimumab-associated multiple sclerosis. *J Rheumatol.* 2007;34(1):239-240; discussion 240.
 144. Matsumoto T, Nakamura I, Miura A, Momoyama G, Ito K. New-onset multiple sclerosis associated with adalimumab treatment in rheumatoid arthritis: a case report and literature review. *Clin Rheumatol.* 2013;32(2):271-275.
 145. Uygunoglu U, Uluduz D, Tascilar K, Saip S. Multiple sclerosis during adalimumab treatment in a case with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2014;34(1):141-143.
 146. Baresic M, Reihl Crnogaj M, Zadro I, Anic B. Demyelinating disease (multiple sclerosis) in a patient with psoriatic arthritis treated with adalimumab: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2021;41(12):2233-2239.

147. Sokmen O, Gocmen R, Tuncer A. Multiple Sclerosis - Like Demyelinating Lesions During Adalimumab Treatment in a Case with Crohn's Disease. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2022;59(4):342-344.
148. Rojas-Carabali W, Boada-Robayo L, Chacon-Zambrano D, Criollo Porras E, Kerguelen Dumar V, de-la-Torre A. Multiple Sclerosis in a Patient with Intermediate Uveitis and Juvenile Idiopathic Arthritis Treated with Adalimumab: A Case Report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023;31(9):1873-1876.
149. Mansito Lopez C, Torres Laboy P, Ortiz Bou M, Quintero Noriega A, Cintron Rivera V. Fatal New-Onset Congestive Heart Failure Related to Adalimumab Use in a Patient with Relapsing Hidradenitis Suppurativa: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2021;22:e929148.
150. Hagel S, Bruns T, Theis B, Herrmann A, Stallmach A. Subacute liver failure induced by adalimumab. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011;49(1):38-40.
151. Harada Y, Yamamoto H, Sato M, Kodaira M, Kono T. Autoimmune hemolytic anemia during adalimumab treatment for plaque psoriasis. *Intern Med.* 2015;54(9):1103-1104.
152. Nagashima T, Minota S. Autoimmune Hemolytic Anemia Induced by Adalimumab. *Intern Med.* 2016;55(6):715.
153. Sanchez-Pujol MJ, Docampo-Simon A, Moscardo C, Betlloch-Mas I. Adalimumab-induced hemolytic anemia in a girl with psoriasis. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13711.
154. Miatech JL, Kantamani D, Stagg MP. Management of Acquired Factor VIII Inhibitors With NovoSeven and Obizur. *Cureus.* 2021;13(10):e19145.

9. Saját publikációk jegyzéke

(A publikációk egy részén a szerző leánykori nevén szerepel: Dr. Ceglédi Andrea Marianna)

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

1. **Lehoczki A**, Fekete M, Mikala G, Bodo I. Acquired hemophilia A as a disease of the elderly: A comprehensive review of epidemiology, pathogenesis, and novel therapy. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01317-7
2. Simon B, **Ceglédi A***, Dolgos J, Farkas P, Gaddh M, Hanko L, Horvath R, Kaposi A, Magyar L, Masszi T, Szederjesi A, Wohner N, Bodo I. Combined immunosuppression for acquired hemophilia A: CyDRi is a highly effective low-toxicity regimen. *Blood*. 2022;140:1983-1992. doi: 10.1182/blood.2022016873
***osztott első szerzőség**
3. **Ceglédi A**, Batai A, Dolgos J, Fekete M, Gopcsa L, Kiraly V, Lakatos G, Nagy G, Szemlaky Z, Varkonyi A, Vilimi B, Mikala G, Bodo I. Case Report: Effective management of adalimumab-induced acquired hemophilia A with the CyDRI protocol. *Pathol Oncol Res*. 2024;30:1611720. doi: 10.3389/pore.2024.1611720

A disszertációtól független közlemények:

1. Gopcsa L, Reti M, Andrikovics H, Bobek I, Beko G, Bogyo J, Ceglédi A, Dobos K, Giba-Kiss L, Jankovics I, Kis O, Lakatos B, Mathiasz D, Meggyesi N, Miskolczi G, Nemeth N, Paksi M, Riczu A, Sinko J, Szabo B, Szilvasi A, Szlavik J, Tasnady S, Remenyi P, Valyi-Nagy I. Effective virus-specific T-cell therapy for high-risk SARS-CoV-2 infections in hematopoietic stem cell transplant recipients: initial case studies and literature review. *Geroscience*. 2024;46:1083-1106. doi: 10.1007/s11357-023-00858-7
2. Gaspar Z, Szabo BG, Ceglédi A, Lakatos B. Human herpesvirus reactivation and its potential role in the pathogenesis of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01323-9
3. Gaspar Z, Szabo BG, Andrikovics H, Ceglédi A, Rajmon M, Abraham A, Varnai Z, Kiss-Dala N, Szlavik J, Sinko J, Valyi-Nagy I, Lakatos B. Secondary infections and long-term outcomes among hospitalized elderly and non-elderly patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and treated with

- baricitinib: a comparative study from the national centre of Hungary. *Geroscience*. 2024;46:2863-2877. doi: 10.1007/s11357-024-01099-y
4. Nemes L, Cegledi A, Szabo G, Varga M, Sas G. [Clinical evaluation of factors VIII and IX manufactured in Hungary, based on results of the first half year]. *Orv Hetil*. 1998;139:749-752.
 5. Kozma A, Meggyesi N, Hardi A, Cegledi A, Toman A, Kapocs K, Mikala G. [Calreticulin: Pathophysiology of an unusual gain-of-function and its clinical consequences]. *Magy Onkol*. 2022;66:147-152.
 6. Basak GW, Mikala G, Koristek Z, Jaksic O, Basic-Kinda S, Cegledi A, Reti M, Masszi T, Mayer J, Giebel S, Hubel K, Labar B, Wiktor-Jedrzejczak W. Plerixafor to rescue failing chemotherapy-based stem cell mobilization: it's not too late. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:1711-1719. doi: 10.3109/10428194.2011.578312
 7. Cegledi A, Dolgos J, Fekete M, Gopcsa L, Varkonyi A, Vilimi B, Mikala G, Bodo I. Delayed spontaneous remission of acquired factor V inhibitor refractory to immunosuppressive therapy with pregnancy-associated improvement. *Pathol Oncol Res*. 2023;29:1611250. doi: 10.3389/pore.2023.1611250
 8. Cegledi A, Csukly Z, Fekete M, Kozma A, Szemlaky Z, Andrikovics H, Mikala G. Effective venetoclax-based treatment in relapsed/refractory multiple myeloma patients with translocation t(6;14). *Pathol Oncol Res*. 2023;29:1611375. doi: 10.3389/pore.2023.1611375
 9. Kunutsor SK, Jassal DS, Ravandi A, Lehoczki A. Dietary flaxseed: Cardiometabolic benefits and its role in promoting healthy aging. *Geroscience*. 2025. doi: 10.1007/s11357-025-01512-0
 10. Fekete M, Varga P, Ungvari Z, Fekete JT, Buda A, Szappanos A, Lehoczki A, Mozes N, Grosso G, Godos J, Menyhart O, Munkacsy G, Tarantini S, Yabluchanskiy A, Ungvari A, Gyorffy B. The role of the Mediterranean diet in reducing the risk of cognitive impairment, dementia, and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Geroscience*. 2025. doi: 10.1007/s11357-024-01488-3
 11. Fekete M, Lehoczki A, Szappanos A, Toth A, Mahdi M, Sotonyi P, Benyo Z, Yabluchanskiy A, Tarantini S, Ungvari Z. Cerebromicrovascular mechanisms contributing to long COVID: implications for neurocognitive health. *Geroscience*. 2025. doi: 10.1007/s11357-024-01487-4

12. Fekete M, Lehoczki A, Csipo T, Fazekas-Pongor V, Szappanos A, Major D, Mozes N, Dosa N, Varga JT. The Role of Trace Elements in COPD: Pathogenetic Mechanisms and Therapeutic Potential of Zinc, Iron, Magnesium, Selenium, Manganese, Copper, and Calcium. *Nutrients*. 2024;16. doi: 10.3390/nu16234118
13. Fekete M, Horvath A, Santa B, Abonyi-Toth Z, Tomisa G, Szollosi GJ, Lehoczki A, Fazekas-Pongor V, Varga JT. Analysis of COPD: Distinguishing Characteristics and Management of Smoking vs Never Smoking Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024;19:2671-2688. doi: 10.2147/COPD.S484664
14. Ungvari Z, Fekete M, Varga P, Fekete JT, Lehoczki A, Buda A, Szappanos A, Purebl G, Ungvari A, Györfly B. Imbalanced Sleep Increases Mortality Risk by 14%-34%: A Meta-Analysis. *Geroscience*. 2025:(in press).
15. Ungvari Z, Fekete M, Varga P, Fekete JT, Buda A, Szappanos A, Lehoczki A, Mozes N, Grosso G, Menyhart O, Munkacsy G, Tarantini S, Yabluchanskiy A, Ungvari A, Györfly B. Impact of adherence to the Mediterranean diet on stroke risk. *Geroscience*. 2025. doi: 10.1007/s11357-024-01491-8
16. Iannuzzi V, Narboux-Neme N, Lehoczki A, Levi G, Giuliani C. Stay social, stay young: a bioanthropological outlook on the processes linking sociality and ageing. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01416-5
17. Cao X, Peng H, Hu Z, Xu C, Ning M, Zhou M, Mi Y, Yu P, Fazekas-Pongor V, Major D, Ungvari Z, Fekete M, Lehoczki A, Guo Y. Exploring the global impact of obesity and diet on dementia burden: the role of national policies and sex differences. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01457-w
18. Szogi T, Borsos BN, Masic D, Radics B, Bella Z, Banfi A, Ordog N, Zsiros C, Kiricsi A, Pankotai-Bodo G, Kovacs A, Paroczai D, Botkane AL, Kajtar B, Sukosd F, Lehoczki A, Polgar T, Letoha A, Pankotai T, Tiszlavicz L. Novel biomarkers of mitochondrial dysfunction in Long COVID patients. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01398-4
19. Ungvari Z, Fekete M, Varga P, Lehoczki A, Fekete JT, Ungvari A, Györfly B. Overweight and obesity significantly increase colorectal cancer risk: a meta-analysis of 66 studies revealing a 25-57% elevation in risk. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01375-x

20. Nagy A, Czitrovsky A, Lehoczki A, Farkas A, Furi P, Osan J, Groma V, Kugler S, Micsinai A, Horvath A, Ungvari Z, Muller V. Creating respiratory pathogen-free environments in healthcare and nursing-care settings: a comprehensive review. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01379-7
21. Kallai A, Ungvari Z, Fekete M, Maier AB, Mikala G, Andrikovics H, Lehoczki A. Genomic instability and genetic heterogeneity in aging: insights from clonal hematopoiesis (CHIP), monoclonal gammopathy (MGUS), and monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01374-y
22. Kunutsor SK, Lehoczki A, Laukkanen JA. The untapped potential of cold water therapy as part of a lifestyle intervention for promoting healthy aging. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01295-w
23. Fekete M, Liotta EM, Molnar T, Fulop GA, Lehoczki A. The role of atrial fibrillation in vascular cognitive impairment and dementia: epidemiology, pathophysiology, and preventive strategies. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01290-1
24. Szilagyi A, Takacs B, Szekeres R, Tarjanyi V, Nagy D, Priksz D, Bombicz M, Kiss R, Szabo AM, Lehoczki A, Gesztelyi R, Juhasz B, Szilvassy Z, Varga B. Effects of voluntary and forced physical exercise on the retinal health of aging Wistar rats. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01208-x
25. Russell SJ, Parker K, Lehoczki A, Lieberman D, Partha IS, Scott SJ, Phillips LR, Fain MJ, Nikolich JZ. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (Long COVID) in older adults. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01227-8
26. Miko E, Sipos A, Toth E, Lehoczki A, Fekete M, Sebo E, Kardos G, Bai P. Guideline for designing microbiome studies in neoplastic diseases. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01255-4
27. Kunutsor SK, Kaminsky LA, Lehoczki A, Laukkanen JA. Unraveling the link between cardiorespiratory fitness and cancer: a state-of-the-art review. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01222-z
28. Cao X, Wang M, Zhou M, Mi Y, Fazekas-Pongor V, Major D, Lehoczki A, Guo Y. Trends in prevalence, mortality, and risk factors of dementia among the oldest-old adults in the United States: the role of the obesity epidemic. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01180-6

29. Zaczek A, Lewinski A, Karbownik-Lewinska M, Lehoczki A, Gesing A. Impact of visceral adipose tissue on longevity and metabolic health: a comparative study of gene expression in perirenal and epididymal fat of Ames dwarf mice. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01131-1
30. Molnar T, Lehoczki A, Fekete M, Varnai R, Zavari L, Erdo-Bonyar S, Simon D, Berki T, Csecsei P, Ezer E. Mitochondrial dysfunction in long COVID: mechanisms, consequences, and potential therapeutic approaches. *Geroscience*. 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01165-5
31. Fekete M, Lehoczki A, Tarantini S, Fazekas-Pongor V, Csipo T, Csizmadia Z, Varga JT. Improving Cognitive Function with Nutritional Supplements in Aging: A Comprehensive Narrative Review of Clinical Studies Investigating the Effects of Vitamins, Minerals, Antioxidants, and Other Dietary Supplements. *Nutrients*. 2023;15. doi: 10.3390/nu15245116
32. Fekete M, Lehoczki A, Major D, Fazekas-Pongor V, Csipo T, Tarantini S, Csizmadia Z, Varga JT. Exploring the Influence of Gut-Brain Axis Modulation on Cognitive Health: A Comprehensive Review of Prebiotics, Probiotics, and Symbiotics. *Nutrients*. 2024;16. doi: 10.3390/nu16060789
33. Fekete M, Csipo T, Fazekas-Pongor V, Feher A, Szarvas Z, Kaposvari C, Horvath K, Lehoczki A, Tarantini S, Varga JT. The Effectiveness of Supplementation with Key Vitamins, Minerals, Antioxidants and Specific Nutritional Supplements in COPD-A Review. *Nutrients*. 2023;15. doi: 10.3390/nu15122741
34. Dinh H, Kovacs ZZA, Kis M, Kupecz K, Sejben A, Szucs G, Marvanykovi F, Siska A, Freiwan M, Posa SP, Galla Z, Ibos KE, Bodnar E, Lauber GY, Goncalves AIA, Acar E, Kriston A, Kovacs F, Horvath P, Bozso Z, Toth G, Foldesi I, Monostori P, Cserni G, Podesser BK, Lehoczki A, Pokreisz P, Kiss A, Dux L, Csabafi K, Sarkozy M. Role of the kisspeptin-KISS1R axis in the pathogenesis of chronic kidney disease and uremic cardiomyopathy. *Geroscience*. 2024;46:2463-2488. doi: 10.1007/s11357-023-01017-8
35. Fekete M, Major D, Feher A, Fazekas-Pongor V, Lehoczki A. Geroscience and pathology: a new frontier in understanding age-related diseases. *Pathol Oncol Res*. 2024:<https://doi.org/10.3389/pore.2024.1611623>.

36. Peterfi A, Meszaros A, Szarvas Z, Penzes M, Fekete M, Feher A, Lehoczki A, Csipo T, Fazekas-Pongor V. Comorbidities and increased mortality of COVID-19 among the elderly: A systematic review. *Physiol Int.* 2022. doi: 10.1556/2060.2022.00206
37. Fekete M, Szollosi G, Tarantini S, Lehoczki A, Nemeth AN, Bodola C, Varga L, Varga JT. Metabolic syndrome in patients with COPD: Causes and pathophysiological consequences. *Physiol Int.* 2022. doi: 10.1556/2060.2022.00164
38. Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Lehoczki A, Tarantini S, Varga JT. Effects of omega-3 supplementation on quality of life, nutritional status, inflammatory parameters, lipid profile, exercise tolerance and inhaled medications in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Palliat Med.* 2022;11:2819-2829. doi: 10.21037/apm-22-254
39. Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Feher A, Dosa N, Lehoczki A, Tarantini S, Varga JT. COVID-19 infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease: From pathophysiology to therapy. Mini-review. *Physiol Int.* 2022. doi: 10.1556/2060.2022.00172
40. Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Feher A, Csipo T, Forrai J, Dosa N, Peterfi A, Lehoczki A, Tarantini S, Varga JT. Nutrition Strategies Promoting Healthy Aging: From Improvement of Cardiovascular and Brain Health to Prevention of Age-Associated Diseases. *Nutrients.* 2022;15. doi: 10.3390/nu15010047
41. Feher A, Szarvas Z, Lehoczki A, Fekete M, Fazekas-Pongor V. Co-infections in COVID-19 patients and correlation with mortality rate. Minireview. *Physiol Int.* 2022. doi: 10.1556/2060.2022.00015

10. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék őszinte köszönetet mondani mindazoknak, akik bármilyen módon hozzájárultak doktori értekezésem elkészítéséhez, és támogattak a kutatás során. Elsősorban köszönöm Dr. Bodó Imre mentoromnak, aki szakmai iránymutatásával, türelmével és folyamatos támogatásával végigkísért ezen a hosszú úton. Imre példamutató vezetése és elhivatottsága nélkül ez a munka nem valósulhatott volna meg. Köszönettel tartozom Dr. Sas Géza professzornak, Dr. Nemes László főorvosnak és Dr. Králl Géza főorvosnak akik mellett bekapcsolódhattam a vérzékeny betegek ellátásába. Hálás vagyok a Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet vezetésének és munkatársainak, különösen Dr. Mikala Gábor professzornak és Dr. Dolgos János főorvosnak, akik szakmai tanácsaikkal és értékes meglátásaikkal gazdagították kutatásaimat. Nem felejtettem el megemlíteni Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet Központi Laboratóriuma és a Molekuláris Genetikai Laboratóriuma dolgozóit, köztük Dr. Vilimi Beáta adjunktusnőt, Dr. Király Viktória főorvosnőt és Dr. Andrikovics Hajnalka kutatócsoportjának tagjait, akik segítettek a laboratóriumi mérések végrehajtásában, és folyamatosan inspiráltak a közös munkával. Szeretnék köszönetet mondani a Semmelweis Egyetem Megelőző Orvostani és Népegészségtani Intézetében és Bioinformatikai Intézetében dolgozó kollégáimnak, munkatársaimnak és barátaimnak, köztük Dr. Fekete Mónikának, Dr. Zábó Virágnak, Prof. Dr. Györffy Balázsnak és Szentgyörgyi Hajnalnak a közös munkáért és a kapott sok segítségért. Külön köszönetet mondok családomnak és barátaimnak, akik türelmükkel, szeretetükkel és bátorításukkal erőt adtak a nehéz időszakokban. Végül szeretném megköszönni a Kulturális és Innovációs Minisztérium Egyetemi Kutatói Ösztöndíj Program (EKÖP-2024-9) támogatását. Mindenkinek köszönöm, aki közvetve vagy közvetlenül hozzájárult e dolgozat elkészítéséhez, és remélem, hogy munkám méltón képviseli a közös erőfeszítéseinket.