

Válasz Kovács Gábornak a
VELESZÜLETETT ÉS SZERZETT RIKA HEMOSZTÁZIS BETEGSÉGEK
PATOGENETIKÁJÁNAK VIZSGÁLATA, DIAGNOSZTIKÁJÁNAK ÉS TERÁPIÁJÁNAK
FEJLESZTÉSE

c. disszertációjáról alkotott opponensi bírálatára

Először is hálásan köszönöm az időt és energiát, amit professzor úr a hosszú disszertáció áttanulmányozására és kritikai elemzésére fordított! Másodszor köszönöm az elismerő szavakat, amelyekkel a dolgozatban összefoglalt kutatást értékelte. A bírálatban megfogalmazott kritikai megjegyzésekre és kérdésekre az alábbiakban szeretnék válaszolni:

Formai megjegyzések:

1. Az irodalomjegyzék számozása. Egyetértek Bírálóval, hogy az irodalmi hivatkozások számozása nem emelkedő sorrendben szerepel a disszertációban. Ennek oka az EndNote nevű erre a célra kifejlesztett citációs adatbázis alkalmazásában rejlik, amely a referenciák beillesztését automatikusan végzi. Remélhetőleg ez a dolgozat olvashatóságát nem zavarja.
2. Az ábrák szövegbe illesztését is sokféleképpen kipróbáltam, végül az oldal teljes szélességébe illesztett változat bizonyult a legáttekinthetőbbnek. Ennél nagyobbra csak az ábrák bontásával lehetett volna szerkeszteni a képeket, ami szerintem zavarta volna az áttekinthetőséget. A szöveg valóban hosszú, az ábrák megtörik a sorok monoton sorát, és illusztrálják, magyarázzák a mondanivalót, ezért igyekeztem minél több ábrát és táblázatot felhasználni.
3. A dolgozat tagolását is a könnyebb olvashatóság és követhetőség érdekében alakítottam ki. A fő tagolás (Bevezetés, Háttér – Célkitűzések – Betegek és módszerek – Eredmények és következtetések – Összefoglalás) természetesen követi a disszertációnál megszokott és elvárt logikát. Az egyes Eredmények és következtetések fejezetek elejére azért tettem mégis kiegészítő, a vizsgált kérdéseket tömören megvilágító egy-két bekezdést, hogy azokat jobban lehessen követni, ne kelljen akár száznál is több oldalt visszalapozni annak megértéséhez, hogy itt miről is van szó.
4. A Módszerek fejezet általában a legtöményebb a tudományos munkákban, egyetértek Bírálóval, hogy ez a rész lehetne tagoltabb, olvasmányosabb.
5. Az a fejezet, amely a trombofilia vizsgálatok költségeivel is foglalkozik egy amerikai lapban közölt cikk alapján íródott, ahol természetesen dollárban kifejezett költségek volt az elvárás. Ráadásul azt a cikket az Emory Egyetemen töltött évek alatt írtuk, az ottani árazás és költségképzés alapján. Teljesen egyetértek a Bírálóval, hogy ezek egyszerű forintra való konvertálása értelmetlen. Ennek a fejezetnek nem is a költségekre vonatkozó részén volt a hangsúly, hanem a vizsgálatok indokoltságát és a betegek kezelésére való csekély hatását vettük górcső alá. A költségek említése mintegy illusztrálását szolgálta annak, hogy ezek a vizsgálatok nemcsak nagyon gyakran feleslegesek, de költségesek is.
6. Köszönöm a dicsérő szavakat annak kapcsán, hogy az adatokhoz véleményeket is megfogalmaztam. Erre azért is szükség volt, mert nem lehet évtizedekkel ezelőtt végzett munkáról 2024-ben úgy hitelesen beszámolni, hogy az ember ne reflektáljon rájuk a jelenből.
7. Az 57. oldalon kezdődő fejezet a 3-as típusú VWB betegek vérzéses tüneteit elemzi, összehasonlítva azokat az 1-es típusú betegek tüneteivel. Bár az összehasonlítás alapjául szolgáló 1-es típusú VWB vizsgálatot ugyanez a munkacsoport végezte korábban, akkor még nem voltam a munkacsoport tagja, annak a cikknek nem voltam szerzője, így nem lett volna jogos ezeket az adatokat mintegy saját munkaként a disszertációba bevenni, ehelyett csak hivatkoztam rájuk az irodalomjegyzékben. Ami a 7. ábra B részének grafikonját illeti, az a 3-as és 1-es típusú betegekben a különféle vérzéses tünetek előfordulásának arányát mutatja. A vérzéses tünetek előfordulási arányát tükröző frekvencia hányados (*frequency ratio*) hibáját (*standard error, SE*) és az ebből fakadó 95%-os konfidencia intervallumot a tünetek Poisson eloszlásának feltételeztetésével számítottuk, általánosan elfogadott képlet segítségével. A frekvencia hányados és annak konfidencia intervalluma éppen a mi problémánkhoz hasonló leíró statisztikákban használatos.
8. Az 57-61 oldalon lévő fejezet egésze a 3WINTERS-IPS vizsgálat vérzéses tünetekre vonatkozó részleteiről szól. Ezen belül az 59. oldalon leírt megfigyelés az egyes vérzés típusok

társulásáról érdekes újdonság, a magyarázata nem világos. A cikkben szereplő ábra, amely a statisztikai asszociációt illusztrálja nem igazán tett volna hozzá a szövegesen is jól megfogalmazható összefüggéshez, ezért nem került bele a disszertációba, mely már (fentebb Bíráló által is észrevételezett módon) amúgy is sok ábrát tartalmazott.

9. Egyetértek Bírálóval; a 7. táblázatban a p értékek valóban egy sorral lejjebb csúsztak. Így csak a szövegből derül ki, hogy a kiemelt p értékeknek a kék keretben van a helyük.
10. A 31. ábra egy VWB Vicenza variánsban szenvedő beteg multimer mintázatát mutatja DDAVP előtt és után ½, 1, 2, 3, és 4 órával. Összehasonlításként egy egészséges önkéntes egyén multimer mintázatait láthatjuk DDAVP adás után azonos időpontokban. Az elektroforézis elemzését az ábra jobb oldalán látható denzitometriás grafikon segíti. Az utolsó utáni multimer mintázat időpontja valóban eltér a beteg (24 óra) és a normál (8 óra) esetében, de mivel a normál kontroll mintázata már 8 óránál is visszatért a kiindulási ponthoz, ennek további változása nem várható, így ez az eltérés az összehasonlítást valójában nem akadályozza.

Tartalmi megjegyzések:

1. A disszertáció nem sorolja fel az újnak tekinthető eredményeket – ezt a bírálók ítéletére bízom. A téziszűzet a sokkal szűkebb terjedelemnek megfelelően röviden sorolja fel a célkitűzések számozását követve a munkák eredményét. Egy célkitűzés beteljesedése egyfajta eredmény, de nem feltétlenül jelent új fölfedezést. Természetesen egyetértek Bírálóval, hogy pl. egy kezelési irányelv összeállítása nem jelent tudományos fölfedezést, bár jelenti a kitűzött cél elérését.
2. Tekintettel arra, hogy a disszertációban összefoglalt munka hozzávetőlegesen két és fél évtized eredményeit foglalja össze, a különböző időpontokban és gyakran különböző helyszíneken végzett kutatások összevonása a célkitűzések vagy az eredmények fejezetben valóban tömörítette volna a dolgozat vonatkozó szakaszait, de torzította volna a kutatások tényszerű bemutatását.
3. Tudományos eredmény-e, vagy minőségbiztosítás a különböző laboratóriumi módszerek összehasonlítása? A módszerek összehasonlító elemzése nem a minőségbiztosítás célját szolgálta. A vizsgálat azt is analizálta, hogy a talált különbségeket a betegek genetikai defektusai hogyan magyarázhatják. Eredményeink – megítélésem szerint – olyan új ismeretekkel gyarapították a VWB laboratóriumi diagnosztikáját, amelyekhez más módon nem juthattunk volna hozzá.
4. A DDAVP utáni VWF szintek farmakokinetikájának elemzéséhez valóban egy 10 pontos görbét használtunk, mivel minél több pont van egy ilyen görbén, annál pontosabb a fél életidő becslése, és ebben a tudományos munkában a lehető legnagyobb pontosságot tűztük ki célul. A napi gyakorlat számára – Bírálóval egyetértve – kevesebb mérés is elegendő.
5. Mint fentebb már utaltam rá, a trombofilia vizsgálatnak a költségelemzés nem volt hangsúlyos része. Ez a munka valóban nem célzott meg valami új tudományos fölfedezést, de ugyanakkor lényeges tényeket tárt fel: az USA egy óriási régióját ellátó vezető terciér egészségügyi központjában vizsgálta a trombofilia kivizsgálással kapcsolatos mindennapi gyakorlatot, és állapította meg, hogy az az irányelvekben lefektetett elvektől lényegesen eltér. Csak remélni lehet, hogy az ilyen tükröt tartó munkák valóban hozzájárulnak a gyakorlat javításához.
6. Sokat tűnődtem rajta, hogy vajon miért látta Bíráló kaotikusnak az SLE fejezetet. Ez a fejezet valóban rengeteg adatot tartalmaz, melyek első pillantásra átlátható hadrendbe állítása nem könnyű feladat. A fejezetben a 105 SLE-ben szenvedő betegből álló kohorsz tromboembóliás eseményeinek áttekintése után a rizikófaktorok fontossági sorrendjében való ábrázolását tekintettem rendező elvnek. Az anti-foszfolipid antitest laboratóriumi vizsgálata meglehetősen komplex adatokat generál, ezeket a tartalom sérülése nélkül nemigen lehetett volna redukálni. A komplex adathalmaz ellenére a végkövetkeztetés egyszerű: SLE-ben a legfontosabb trombotikus tényező az anti-foszfolipid antitestek jelenléte, a többi ehhez nem tesz hozzá lényeges extra rizikót.

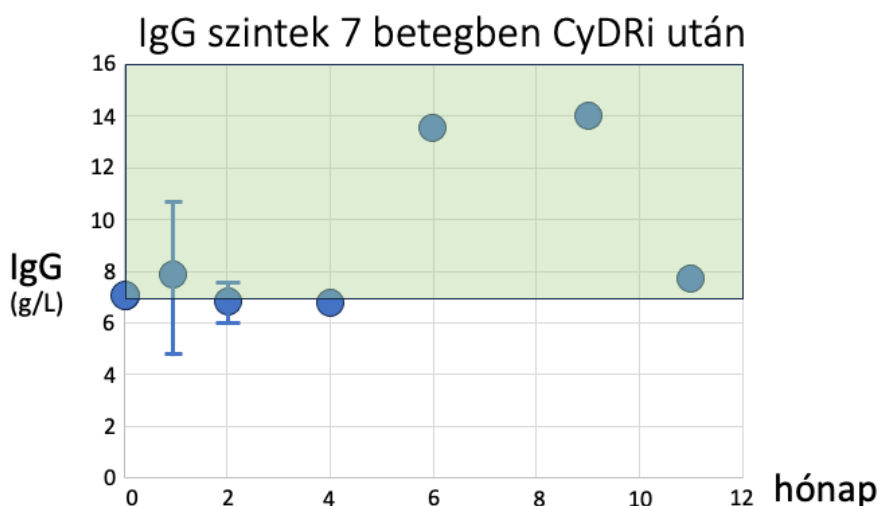
Mi ebben az újszerű? Ha nagyon őszintén és summásan akarok erre a kérdésre válaszolni, akkor: semmi. Azonban a magyarországi SLE-ben szenvedő betegeknek a tromboembóliák oldaláról való vizsgálata hiánypótló munka, és ne felejtjük: a munka kezdetén nem lehetett tudni, hogy az irodalmi adatokkal milyen mértékű lesz az egyezés, és bár egyetértek Bírálóval, hogy a jelentős egyezés kimutatása tudományos értelemben nem jelent új fölfedezést, de

megerősíti a korábbi ismereteket és bizonyítja, hogy a már publikált ismeretanyag erre a populációra is érvényes a hazai diagnosztikus rendszer felhasználásával.

Kérdések:

1. Az első kérdés a súlyos 3-as típusú VWB-ben észlelt inhibitor képződésre vonatkozik. Szerencsére ebben a betegségben az inhibitor képződés jóval ritkább, mint súlyos hemofília A-ban. A magyarországi kohorsz publikálásáig az volt a nemzetközi konszenzus, hogy a korábban csak ritkán észlelt nagy deléciók okozta 3-as típusú VWB-ban az inhibitor képződés veszélye nagyon magas, illetve inhibitor csak (vagy legalábbis főként) ezeket a beteget fenyegeti. A mi munkánkból derült ki, hogy a helyzet nem ez, hiszen a magyarországi betegek közül 5-nél találtunk homozigóta nagy deléciót, és egyiküknél sem alakult ki inhibitor. Eredményeinket azután a jóval magasabb esetszámú 3WINTERS-IPS vizsgálat során is megerősítettük – a VWF gén teljes hiánya ugyan gyakran együtt járt inhibitor kialakulásával, de nem mindig, és más mutációk (még misszensz mutációk is) legalább olyan gyakran társultak inhibitor kialakulásával. Összességében szerencsére továbbra is ritka szövődményről van szó, amely a 213 beteg 8.4 %-át érintette, akiknek csak egyharmadánál állt deléció a betegség hátterében. Sajnos az inhibitor képződés oka továbbra is ismeretlen, és a tudományos vizsgálatok az epidemiológiai adatok összegyűjtésére, és a rizikófaktorok azonosítására szorítkoznak¹, kísérletes modellel nem rendelkezünk, és a pontos okokról csak általánosságban lehet nyilatkozni. A genetikai konstelláción kívül (pl. null-mutáció esetén a beteg immunrendszere egy teljesen idegen fehérjével találkozik az első szubsztitúciók során) nyilván számos körülmény játszik szerepet az inhibitor képződésben – hasonlóan a hemofiliában tapasztaltakhoz. Ezek közül fontosnak tartjuk az ún. *danger signalok* egyidejű jelenlétét (ezek gyulladási reakciók során megjelenő fehérjék, amelyek aktiválják az immunrendszert, a tolerancia-immunválasz egyensúlyt az immunválasz irányába tolva el. Feltehető, hogy az immunrendszer egyénre jellemző genetikai háttere is szerepet játszik, hiszen az inhibitor képződés családi halmozódást mutat¹.
2. Nagyon érdekes kérdés, hogy a 2B típusú VWB mintákat miért méri felül az ELISA. A fő különbség az immobilizációhoz használt felszín: az automatizált rendszerek különféle gyöngyöket használnak, míg az ELISA tálcákhoz köti ki a vizsgálat kiindulásául szolgáló antitestet. Nem ismert, hogy ez a különbség hogyan okozhat ilyen lényeges eltérést az eredményekben; ezzel kapcsolatos feltételezést sem közöltek. Viszont munkacsoportunknak van egy hipotézise, amelynek igazolása vagy cáfolása folyamatban van Ennek alapja az az ismert tény, hogy a VWF ún. self-asszociációra képes vagyis a multimerek folyadéksűrűlő hatására egymáshoz laza non-kovalens kötással képesek kapcsolódni óriási méretű fonalszerű struktúrákat alkotva. Azt feltételezzük, hogy az ismert funkcionyerő 2B mutációk a self-asszociáció képességét is fokozzák, és az ELISA tálcák statikus körülményei között is létrejönnek ilyen óriási struktúrák, fölnagyítva a végső színreakciót. A gyöngyök Brown-mozgása ugyanakkor „szétrázza” ezeket a fonalakat, ezért ott a valódi értéket mérjük. Ismétlem: ez hipotézis, amelyet bizonyítani (vagy cáfolni) kell. Remélem, hogy ez sikerül a következő esztendő során.
3. Bár gyerekkorban a DDAVP kezelés lehetséges mellékhatása a hiponatremia² (a DDAVP anti-diuretikus hormon analóg), ez a mellékhatás felnőttekben sokkal ritkábban fordul elő (egy beszámoló szerint 108 kezelésből súlyos hiponatremia egyetlen esetben sem alakult ki)³. Mindenesetre mindig kellő körültekintéssel kell ezt a gyógyszert is adni, különösen, ha a szokásos adagolásnál gyakrabban kényszerülünk rá, mint az néhány alkalommal a gyors felezési idejű Vicenza variáns betegek kisebb beavatkozásainál történt. Kevés ilyen páciensről van csak tudomásom, ezekben az esetekben elektrolit eltolódást vagy folyadék retenciót nem észleltünk. Mindazonáltal DDAVP adáskor az elektrolitok monitorozása föltétlen javasolt. Nagyobb műtétekhez, amikor 7-14 napos VWF szubsztitúció szükséges, a DDAVP természetesen nem használható, nem is elsősorban mellékhatásai, hanem a tachyphylaxis jelensége miatt. Ilyenkor faktorpótlás szükséges.

4. A CyDRi protokoll többféleképpen is eltér a szekvenciális korábbi kezelési sémáktól: **(1)** Lökésszerűen adagoljuk a gyógyszereket (heti egy alkalommal), **(2)** mindhárom immunszuppresszív szert azonnal adjuk, első vonalban, **(3)** a cyclophosphamidot közepesen nagy dózisban, vénás úton adjuk, és **(4)** a steroid a dexamethason. A rituximab alacsony dózisát az indokolja, hogy autoimmun betegségekben, amikor nem állunk szemben olyan tumortömeggel, mint a B sejt limfómák esetében, a 100 mg is elegendő. Ennek széleskörű irodalma van⁴. Valahányszor ellenőriztük saját betegeink esetében, ez a dózis a periférián teljes B-sejt ablációhoz vezetett. Tekintettel arra, hogy infektív szövődmény ritkán lépett föl, az immunglobulin szinteket nem monitoroztuk rendszeresen. 7 beteg adatai állnak rendelkezésemre a CyDRi adása után különböző időpontokban egy ad hoc elemzésre. Az **ábrán** látható, hogy a csökkenés általában enyhe, a legtöbb betegnél a normál tartományban maradt az IgG szintek, illetve az alsó határ alá csak csekély mértékben és átmenetileg csökkentek. Standard megelőzőként acyclovirt kap minden beteg. Hipotézisem szerint a CyDRi hatékonysága a B és T sejt immunitás hatékony szimultán gátlásának köszönhető.



A zöld mező a normál tartományt mutatja

5. A homocisztein emelkedett vérszintje (hiperhomociszteinémia) és a tromboembóliás kórképek statisztikai összefüggése régóta ismert az irodalomban. Szétválasztanám a **(1)** vénás tromboembóliákat és a **(2)** kardiovaszkuláris és stroke rizikót. **(1)** A vénás tromboembóliák tekintetében a hiperhomociszteinémia egy szerény, <2 relatív rizikójú VTE kockázatot képvisel egy 2005-ben megjelent metaanalízis⁵ tanúsága szerint – ennél újabb metaanalízist nem találtam. Ráadásul a homocisztein csökkenthető ugyan B vitaminok és folsav adásával, de ez nem változtat a trombózis rizikón, amit legjobban egy 2018-as több mint 3000 személyt bevonó vizsgálat⁶ világított meg, amely a korábbiaknál jóval körültekintőbben vette figyelembe a zavaró tényezőket (*confounders*). Az életkor és nemek korrekciójakor a homocisztein még rizikónak számított, de amikor a testtömeg indexre és dohányzásra is korrigáltak, a hiperhomociszteinémia már nem jelentett önálló vénás tromboembóliás rizikót. Emiatt jelenleg egyetlen irányelv sem javasolja ennek vizsgálatát vénás tromboembóliákban. A **(2)** kardiovaszkuláris és stroke rizikó esetében hatalmas adatmennyiség igazolja a hiperhomociszteinémia és a stroke veszély statisztikai összefüggését, amit egy 2023-ban közölt nagy metaanalízis⁷ is frappánsan összefoglal. Azonban számos vizsgálat mutat arra, hogy bár B vitaminokkal és folsavval a homocisztein szint hatékonyan csökkenthető, ez nem jár a túlélés, vagy más klinikailag releváns események veszélyének javulásával. Ez a terület jelenleg viták és kutatás tárgya, a talán legelfogadottabb nézet szerint a homocisztein nem közvetlen oka a kardiovaszkuláris rizikónak, csak egyfajta markere egy olyan rizikónak, ami a szint lecsökkentésével nem szűnik meg (vulgáris hasonlattal: ha a füstjelzőt áramtalanítjuk, attól a szénmonoxid mérgezés veszélye fönmarad). Mindez azt sugallja, hogy a hiperhomociszteinémia egy metabolikus konstelláció markere csupán, és jelenleg a mindennapi klinikai gyakorlatban nem támaszkodhatunk rá.

6. A PNH genetikai háttere régióként változik. Pl. Japánban gyakori a C5 gén olyan polimorfizmusa, ami normál esetben nem jár betegséggel, de a C5 gátlók egy része (eculizumab és ravulizumab) ezekben a betegekben hatástalan. Ez a polimorfizmus más régiókban extrém ritka, vagy nincs jelen. De ennél még nagyobb különbségek vannak az egyes egészségügyi ellátó rendszerek között. A Közép-európai régió adottságai lényegesen eltérnek a Egyesült Államokban, vagy a Nyugat-európai országokban rendelkezésre álló infrastruktúrától. Ez egyaránt igaz az otthoni gyógyszeradagolás feltételeire és finanszírozási szabályokra is. Mindezek tükrében különös hangsúlyt kap az általános szakmai szabályok regionális gyakorlatba történő átültetése olyan módon, hogy a várható egészségnyereség maximalizálható legyen. Ez a felismerés vezetett a Közép-európai munkacsoport megalakulásához, melynek munkájában magam is jelentős részt vállalhattam.
7. Az élethosszig alkalmazott komplementgátló terápia és az allogén őssejt-átültetés költség-hatékonyságának elemzésére nem rendelkezünk publikált adatokkal. Ennek oka, hogy a fajlagos költségek régióként jelentősen különböznek, illetve a donorszelekció, kondicionálás és graft-versus-host betegség (GvHD) incidencia olyan fontos, de nehezen modellezhető paraméterek, melyek mind a túlélést, mind a költségeket jelentősen befolyásolják. A transzplantációból adódó közvetlen kockázatok miatt általánosan elfogadott alapelv, hogy a betegek döntő többségében komplementgátló terápia a javasolt kezelési modalitás. Csak remélni lehet, hogy az újabb gyógyszerek megjelenésével a komplement gátlás költségei lényegesen csökkenni fognak a jövőben.
8. Sem az autoimmun betegségek kialakulásának okait, sem a terápiára való reagálás/refrakteritás mechanizmusát nem ismerjük részleteiben. A rituximabról régóta ismert, hogy számos autoimmun betegségben hatékony, amit az auto-reaktív B-sejtek ellen kifejtett hatással hoznak összefüggésbe⁸. Bár már előttünk is leírták, hogy a T sejteknek is van egy CD-20 pozitív szubpopulációja, ezek pontos szerepe nem ismert, és így az is föltételezés marad, hogy a rituximab hatása részben e szubpopuláció visszaszorításának köszönhető. Mindenesetre ez a CD-20 pozitív T-sejt populáció az össz. T-sejt számnak egy egészen kis hányadát teszi csak ki, és így a rituximab adás utáni T-sejt szám csökkenés nem magyarázható a CD-20 pozitív T-sejtek eliminálásával. Valójában nem pontosan tudjuk, hogy miért csökken a T-sejt szám rituximab adás után, ezt a T sejtek B-sejt-függőségével szokás magyarázni⁸, amit a B-sejtek antigén-prezentációja és/vagy citokin-termelésének kiesése okoz. Nem világos azonban, hogy mi az oka az individuális eltéréseknek, és az sem, hogy a tartós B-sejt depléció ellenére, miért képes emelkedni a T-sejt szám az első napon észlelt markáns csökkenés után a 7. napra. Az eddigi vizsgálatok nem hoztak konklúzív választ arra a kérdésre sem, hogy a T-sejtek számának változása összefüggésben áll-e a klinikai válasszal^{8,9}. Mindezek alapján véleményem szerint a T-sejtek számának különféleképpen való alakulása nem áll ellentétben sem az észlelt klinikai válasszal, sem a CD-20+ T-sejtek feltételezett szerepével a betegségben.
9. A kérdés a VWF clearance és a VWF Vicenza variánsát okozó p.R1105H mutáció vonatkozik. Egyetértek Bírálóval, hogy a mutáció okozza a funkcionális – ebben az esetben a clearance felgyorsulását okozó – eltéréseket, és nem fordítva. A Vicenza variánst tárgyaló fejezet is ezt tükrözi. Fordított helyzetre nem ismerek példát, és ebben az esetben sem erről van szó. A félreértés forrása az, hogy a VWF multimerek elektroforetikus képe ugyan valóban eltér a normál kontrolloktól, és az eltérés kizárólagos oka valóban a gyorsult clearance-ben keresendő, ám ez az elektroforetikus kép nem strukturális eltérést tükröz, hanem az intakt alegységekből álló különböző nagyságú multimerek eloszlásában való eltolódást. Az egészen frissen szintetizált multimerek ugyanis az ultra-nagy csoportba tartoznak, amelyek helyes „méretre igazítását” az ADAMTS13 enzim végzi – az igen gyors clearance esetén erre nincs elég idő, így megnövekszik e fiatal, nagy multimerek viszonylagos aránya.
10. A vérzés filogenetikai szempontból igen veszélyes probléma, és az evolúció során ez ellen számos stratégia alakult ki az emlősökben és így az emberi szervezetben is. Ezek egy része – példaként gondoljunk a Leiden mutáció megjelenésére illetve dúsulására a kaukázusi népesség körében – valóban kedvez az ellentétes probléma, a trombózis kialakulásának. Miért nem fejlődött ki valamely adaptációs rendszer az evolúció során a trombózis megelőzésére vagy kiküszöbölésére? Véleményem szerint a válasz abban a Bíráló által is említett fontos tényben keresendő, hogy a trombózisok az idősebb korosztályt érintik elsősorban. Evolúciós

léptékkal mérve az a néhány év, amióta az emberiség várható élettartama úgy megnőtt, hogy a trombózisnak lehetősége nyílik kárt okozni, elenyészően rövid, és így ilyen védekező mechanizmusok kialakulására nem volt elegendő idő. Ráadásul az evolúciót a reprodukciós képesség hajtja, és a trombózisok jelentkezésekor a legtöbb beteg már túl van a reprodukciós életszakaszon, így sajnos azt hiszem, hogy hosszabb idő után sem várható az evolúciótól trombózis ellenes stratégia megjelenése.

Zárásul újra megköszönöm az elismerő szavakat, a disszertáció gondos átolvasását, és remélem, hogy a fenti válaszok megfelelően világították meg a fölmerült kérdéseket.

Budapest, 2024. november 25.



Bodó Imre

IDÉZETT IRODALOM

1. James PD, Lillicrap D, Mannucci PM. Alloantibodies in von Willebrand disease. *Blood*. 2013;122(5):636-640.
2. Chin X, Teo SW, Lim ST, Ng YH, Han HC, Yap F. Desmopressin therapy in children and adults: pharmacological considerations and clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(6):907-917.
3. Stoof SC, Cnossen MH, de Maat MP, Leebeek FW, Kruip MJ. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22(1):39-45.
4. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. *Blood*. 2012;119(16):3691-3697.
5. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*. 2005;3(2):292-299.
6. Ospina-Romero M, Cannegieter SC, den Heijer M, Doggen CJM, Rosendaal FR, Lijfering WM. Hyperhomocysteinemia and Risk of First Venous Thrombosis: The Influence of (Unmeasured) Confounding Factors. *Am J Epidemiol*. 2018;187(7):1392-1400.
7. Pinzon RT, Wijaya VO, Veronica V. The role of homocysteine levels as a risk factor of ischemic stroke events: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2023;14:1144584.
8. Melet J, Mulleman D, Goupille P, Ribourtout B, Watier H, Thibault G. Rituximab-induced T cell depletion in patients with rheumatoid arthritis: association with clinical response. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2783-2790.
9. Bjornsson GS, Sigurgrimsdottir H, Maggadottir SM, et al. Long-term use of rituximab increases T cell count in MS patients. *Front Immunol*. 2024;15:1412668.