

A danazolkezelés hatása C1-inhibitor-hiány okozta hereditaer angiooedemás gyermekek növekedésére

Kőhalmi Kinga Viktória dr.¹ ▪ Veszeli Nóra MSc¹
Luczay Andrea dr.² ▪ Varga Lilian dr.¹ ▪ Farkas Henriette dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
¹III. Belgyógyászati Klinika, Országos Angiooedema Központ,
²I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: Az attenuált androgéneket gyakran alkalmazzák C1-inhibitor-hiányos hereditaer angiooedema akut epizódjainak megelőzésére. Praepubertason túli alkalmazásuk az epifízisfugák korai záródásához, ezáltal növekedés-viszszamaradáshoz vezethet.

Célkitűzés: A danazol hereditaer angiooedemás gyermekek hosszúnövekedésére kifejtett hatásának felmérése.

Módszer: Retrospektív tanulmányunk negyvenkettő, 21 évesnél idősebb hereditaer angiooedemás beteg adatait elemezte. A betegek esetében meghatároztuk a várható testmagasságtól való eltérést, majd azt a betegek neme, valamint a 21 éves kor előtt végzett danazolkezelés összdózisa és időtartama függvényében elemeztük. Danazzal 16 éves kora előtt kezelt betegek esetében összefüggést kerestünk a várható testmagasságtól való eltérés, valamint a kezelés időtartama, illetve kumulatív dózisa között.

Eredmények: Nem találtunk szignifikáns különbséget a várható testmagasságtól való eltérésben danazolt szedő/nem szedő, illetve fiú és leány betegek között. Ezt a különbséget a danazol dózisa és alkalmazásának időtartama 16 vagy 21 évesnél fiatalabb korban végzett kezelés esetén sem befolyásolta.

Következtetések: A danazol a minimális hatékony dózisban alkalmazva nem befolyásolta a növekedést. Orv Hetil. 2017; 158(32): 1269–1276.

Kulcsszavak: hereditaer angiooedema, danazol, növekedés, várható testmagasság

Effect of danazol treatment on growth in pediatric patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency

Introduction: Attenuated androgens are used for the prevention of angioedema attacks of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. After prepuberty, their use can lead to growth retardation.

Aim: We assessed the effect of danazol on the growth of pediatric patients with hereditary angioedema.

Method: In the retrospective study on 42 patients diagnosed with hereditary angioedema, we calculated the deviation from the mid-parental target height, and analyzed it against the gender, the dose and duration of danazol treatment administered before the age of 21 years and before the age of 16 years.

Results: Regarding the deviation from the mid-parental target height, we did not find any significant difference between patients taking vs. not taking danazol, males vs. females taking danazol. The dose and the duration of danazol treatment did not influence that value neither before 21, nor before 16 years of age.

Conclusions: Our findings suggest that treatment with the lowest effective doses of danazol does not influence growth.

Keywords: hereditary angioedema, danazol, growth, mid-parental target height

Kőhalmi KV, Veszeli N, Luczay A, Varga L, Farkas H. [Effect of danazol treatment on growth in pediatric patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency]. Orv Hetil. 2017; 158(32): 1269–1276.

(Beérkezett: 2017. május 10.; elfogadva: 2017. június 1.)

Rövidítések

AA = attenuált androgén; C1-INH = C1-inhibitor; C1-INH-HAE = C1-inhibitor-hiányos hereditaer angiooedema; HAE = hereditaer angiooedema; ITP = idiopathiás thrombocytopeniás purpura; mg = milligramm; pdC1-INH = plazmából előállított C1-inhibitor koncentrátum; rhC1-INH = rekombináns humán C1-inhibitor koncentrátum; SD_{TM} = testmagasság szórása; SD_{VT} = várható testmagasság szórása; TM = testmagasság; VT = várható testmagasság; ΔSD = várható testmagasságtól való eltérés

A C1-inhibitor-hiányos hereditaer angiooedema (C1-INH-HAE) ritka, autoszomális domináns öröklődésű, a bradikininmediált angiooedemák csoportjába tartozó betegség [1]. Működőképes C1-inhibitor (C1-INH) hiányában a plazmaenzimkaskádok (például a komplement, a kontakt, a véralvadási és a fibrinolitikus rendszerek) féktelen aktiválódása következik be. Ez bradikinin felszabadulásához és az érpermeabilitás fokozódásához vezet, ily módon angiooedema alakulhat ki a subcutan szövetekben (például a végtagokon, az arcon, a nyakon, a törzsön és a nemi szerveken) és/vagy a submucosában (a gyomor-bél csatornában és a felső légutakban) [2, 3]. A C1-INH-HAE ellátása az angiooedemás epizódok akut kezeléséből, a kiváltó tényezők kiküszöböléséből [4], továbbá rövid és/vagy hosszú távú profilaxisból áll [5]. Az oedemás epizódok akut kezelésére a bradikinin felszabadulását gátló gyógyszerek, például humán plazmából előállított, nanofiltrált C1-INH- (pdC1-INH) koncentrátum [6, 7], rekombináns humán C1-INH (rhC1-INH) [8] és a kallikreingátló ecallantide [9] alkalmazhatók. A bradikinin saját receptorára kifejtett hatása a bradikinin B2-receptor-antagonista icatibanttal gátlható [10].

A profilaxis célja a betegségteher csökkentése, az angiooedemás epizódok ismétlődésének gátlása révén. A klinikai tapasztalatok alapján hosszú távú profilaxis azoknál a betegeknél merül fel, akik – az angiooedemás epizódok eseti, optimalizált kezelése ellenére – évente több mint 12 közepesen súlyos-súlyos oedemás epizódot szenvednek el, és ezek időtartama összesen több mint 24 napig tart [11]. Jelenleg antifibrinolitikumok, attenuált androgének (AA) és pdC1-INH-koncentrátum alkalmazható hosszú távú profilaxisként. Feltételezzük, hogy az AA-k (például danazol, oxandrolon és stanozolol) serkentik a C1-INH szintézisét a májban, továbbá a C1-INH mRNS-ének expresszióját a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben, és ennek köszönhető a C1-INH-szérum-szint emelkedése [12, 13]. Az AA-kezelés a betegek 94–100%-ánál csökkenti a heveny epizódok gyakoriságát és súlyosságát [14, 15]. Ráadásul ezek a szájon át adható gyógyszerek hatásosak és olcsók, ezért szegény országokban is elérhetőek. Mindazonáltal alkalmazásuk számos különböző mellékhatással járhat [16, 17].

Az AA-k C1-INH-HAE-betegeknél fellépő, jól ismert mellékhatásai többek között: a plazmalipidprofilra kifejtett

tett kedvezőtlen hatás [14], hepatotoxicitás [15], erythrocytosis és emelkedett hemoglobinszint [16, 17]. Mindezekon felül virilizáció [18, 19], pszichiátriai és viselkedési zavarok [20, 21], csökkent glükóztolerancia és inzulinrezisztencia [22, 23], továbbá hypogonadotrop hypogonadizmus [24] és a növekedés (az epifízisfugák túlságosan korai záródása miatt bekövetkező) visszamaradása [25] léphetnek fel.

E mellékhatások kiküszöbölése érdekében a C1-INH-HAE-ra vonatkozó nemzetközi irányelvek a Tanner V-ös stádium eléréseig nem ajánlják az AA-k alkalmazását gyermekek kezelésére [11, 26, 27]. Központunkban 1980 óta alkalmazunk danazolt profilaxisként gyermekek kezelésére, azonban az elmúlt évtizedben már nem ezzel a szerrel kezdtük 18 évesnél fiatalabb betegeink profilaktikus kezelését. Időközben ugyanis az életkori korlátozás nélkül adható pdC1-INH készítmény alkalmazhatóvá vált akut angiooedemás epizódok kezelésére is – tekintet nélkül az oedemaképződés helyére és súlyosságára. Korábban ezt a szert életveszélyes angiooedemás epizódok kezelésére kellett fenntartanunk. Mindezekon felül, a profilaxis javallataira vonatkozó nemzetközi ajánlások is megváltoztak az utóbbi néhány évben [11].

Gyermekeknél a növekedés az epifízisfugák korai záródása miatt bekövetkező visszamaradását az AA-k fontos mellékhatásaként tartják számon. Tudomásunk szerint azonban ezt a hatást még nem mérték fel C1-INH-HAE-s gyermekeken és más HAE-központoknak sincsenek az AA-k növekedésre kifejtett hatásait alátámasztó klinikai adatai. Ennélfogva az AA-k C1-INH-HAE-s gyermekek növekedésére hosszú távon kifejtett hatásainak tanulmányozását tűztük ki vizsgálatunk céljaként.

Betegek

Retrospektív vizsgálatunkat az Országos Angiooedema Központban bonyolítottuk le. Az 1986 és 2014 között itt – a nemzetközi kritériumokkal összhangban [11, 26, 27] – kórismézett, majd gondozott 145 C1-INH-HAE-s beteg közül 45 állapotát kísértük figyelemmel. A C1-INH-HAE-t a családi anamnézis, a klinikai tünetek alapján és a komplement paraméterek (a C1-INH antigenikus és funkcionális aktivitása, C1q- és C4-szintek) vizsgálatával kórisméztük.

Hosszú távú AA-profilaxisban részesülő betegek esetében, a kezelés első két évében a laboratóriumi vizsgálatokat (teljes vérkép, máj- és vesefunkciós vizsgálat, véralvadási paraméterek, szérumössz-, LDL- és HDL-koleszterin-, triglicerid- és lipoprotein(a)-szintek, továbbá vizeletvizsgálat) háromhavonként, a hasi ultrahangvizsgálatot félfévente ismétljük. Ezt követően a májműködési zavar tüneteinek hiánya vagy csupán enyhe tünetek észlelése esetén 6–12 hónaponként végzünk vizsgálatokat az esetleges májkárosodás kimutatására. A növekedés antropometriai értékelésére hathavonként kerül sor [28]. A betegek orvosi dokumentációja tartalmazta az iskolaorvosi hálózat és a házi orvosok által rend-

I. táblázat | A vizsgálatban részt vevő 42 C1-inhibitor-deficiencia okozta hereditár angiooedémás beteg testmagassága, testmagasság-SD-értékei, a betegek édesapjának és édesanyjának testmagasságértékei, a betegek várható testmagasságértékei, a várható testmagasság-SD-értékek, valamint a várható testmagasságtól való eltérés (ΔSD) értékei

Beteg száma	Beteg-TM (cm)	TM-SD	Édesapa-TM	Édesanya-TM (cm)	Várható TM (cm)	Várható TM-SD	ΔSD
Beteg #1	174	-0,47	180	153	173,0	-0,63	0,16
Beteg #2	164	-0,52	175	168	165,0	-0,36	-0,16
Beteg #3	185	1,30	180	167	180,0	0,50	0,80
Beteg #4	183	0,98	178	159	175,0	-0,31	1,29
Beteg #5*	170	-1,11	173	160	173,0	-0,63	-0,48
Beteg #6	165	-1,91	170	160	171,5	-0,87	-1,04
Beteg #7	178	0,17	180	153	173,0	-0,63	0,80
Beteg #8	165	-0,36	180	170	168,5	0,21	-0,57
Beteg #9	182	0,82	170	169	176,0	-0,14	0,96
Beteg #10	168	0,13	170	170	163,5	-0,60	0,73
Beteg #11	170	0,46	184	172	171,5	0,70	-0,24
Beteg #12	178	0,17	180	164	178,5	0,26	-0,09
Beteg #13	178	0,17	178	164	177,5	0,09	0,08
Beteg #14**	162	-0,85	170	165	161,0	-1,01	0,16
Beteg #15	178	0,17	182	170	182,5	0,90	-0,73
Beteg #16	168	0,13	175	156	159,0	-1,34	1,47
Beteg #17	164	-0,52	170	165	161,0	-1,01	0,49
Beteg #18	183	0,98	187	162	181,0	0,66	0,32
Beteg #19	175	1,27	176	170	166,5	-0,11	1,38
Beteg #20**	180	0,50	176	170	179,5	0,42	0,08
Beteg #21	172	0,78	180	160	163,5	-0,60	1,38
Beteg #22	165	-0,36	180	160	163,5	-0,60	0,24
Beteg #23	170	-1,11	178	165	178,0	0,18	-1,29
Beteg #24	164	-0,52	167	164	159,0	-1,34	0,82
Beteg #25	165	-0,36	165	170	161,0	-1,01	0,65
Beteg #26	170	-1,11	172	150	167,5	-1,51	0,40
Beteg #27	172	0,78	170	172	164,5	-0,44	1,22
Beteg #28	167	-0,03	172	165	162,0	-0,85	0,82
Beteg #29**	168	0,13	172	165	162,0	-0,85	0,98
Beteg #30	176	-0,14	173	153	169,5	-1,19	1,05
Beteg #31**	173	0,95	165	167	159,5	-1,26	2,21
Beteg #32	174	1,11	175	165	163,5	-0,60	1,71
Beteg #33	168	0,13	175	167	164,5	-0,44	0,57
Beteg #34	165	-1,91	165	158	168,0	-1,43	-0,48
Beteg #35	189	1,95	170	165	174,0	-0,47	2,42
Beteg #36	170	-1,11	168	156	168,5	-1,35	0,24
Beteg #37	156	-1,83	198	164	174,5	1,19	-3,02
Beteg #38	178	0,17	198	164	187,5	1,70	-1,53
Beteg #39	165	-0,36	170	169	163,0	-0,69	0,33
Beteg #40	170	0,46	184	154	162,5	-0,77	1,23
Beteg #41	163	-0,69	175	175	168,5	0,21	-0,90
Beteg #42**	180	0,50	171	158	171,0	-0,95	1,45

TM = testmagasság; ΔSD = várható testmagasságtól való eltérés

*E beteg esetében 300 mg danazol alkalmazása történt 0,49 éven át.

**E betegek esetében a szülők testmagasságának meghatározása bemondás alapján történt.

szeresen – évente vagy szükség esetén akár még gyakrabban – elvégzett szűrővizsgálatok leleteit. Néhány beteg csoportját is meghatároztuk.

A Semmelweis Egyetem (Budapest) kutatásait bi-zottsága jóváhagyta a vizsgálati tervet, és a Helsinki Nyilatkozat előírásainak megfelelően megszereztük a résztvevők tájékoztatást követően adott beleegyező nyilatkozatát.

Módszer

Vizsgálatunk első szakaszába olyan 21 évesnél idősebb betegeket választottunk be, akiknek C1-INH-HAE-betegségét 21 éves koruk előtt kórisméztük. Bármilyen más, a növekedést esetlegesen akadályozó kórfolyamat fennállása kizárta a részvételt a vizsgálatban. E feltételek alapján 45 C1-INH-HAE-beteg volt beválasztható, azonban három, coeliakiában is szenvedő beteget kizártunk, vagyis 42 beteget (20 fiút és 22 leányt) vontunk be a vizsgálatba. A 42 közül 12 beteg (nyolc fiú és négy leány) rendszeresen, négy (két fiú és két leány) szükség esetén szedett danazol, míg 26 beteg (kilenc fiú és 17 leány) nem kapott danazolkezelést 21 éves kora előtt (1. táblázat).

A második szakaszban részben módosultak az előbbi beválasztási kritériumok: az előbbi 12, rendszeres danazolkezelésben részesülő C1-INH-HAE-beteg közül azon hét (hat fiú és egy leány), danazzal rendszeresen kezelt C1-INH-HAE-beteg került beválasztásra a vizsgálat második részébe, akik a danazolkezelésben 16 éves koruk előtt részesültek. Azért ezt a korhatárt választottuk, mert normális esetben eddig az életkorig mind a két nemnél befejeződik a növekedés jelentős része, ezért azt a danazolkezelés a továbbiakban már nem befolyásolhatja számottevően [29].

A vizsgálati alanyok rendszeres – az Országos Angiooedema Központban legalább évente egyszer esedékes – ellenőrző vizsgálata során a testmagasságot (TM) is megmértük. A szülők testmagasságát kétféleképpen derítettük ki. Egyrészt az éves ellenőrző vizsgálatok alkalmával megmértük a szülők testmagasságát, azonban ezt esetenként meghíúsította, hogy a szülő nem volt jelen (külföldre távozott, elhalálozott stb.). Ilyen esetekben a beteg elmondása vagy orvosi feljegyzések alapján állapítottuk meg a szülők testmagasságát. Ezután a következő módon kiszámítottuk a várható testmagasságtól való eltérést (Δ SD):

1. A 18 évesekre *Joubert* táblázatában megadott adatokat használtuk [30] (2. táblázat).

2. A fiúkra és a leányokra vonatkozóan kiszámítottuk a testmagasságértékek szórását (SD_{TM}):

<i>Fiúk</i>	<i>Leányok</i>
$\frac{TM - 176,9}{6,22}$	$\frac{TM - 167,2}{6,13}$

3. A várható testmagasság (VT) értékét a következőképpen számítottuk ki:

$$\frac{\text{Apai TM} + \text{anyai TM}}{2} \pm 6,5 \text{ cm}$$

4. Ezután kiszámítottuk a várható testmagasság értékének szórását fiúk, illetve leányok esetén (SD_{VT}):

<i>Fiúk</i>	<i>Leányok</i>
$\frac{VT - 176,9}{6,22}$	$\frac{VT - 167,2}{6,13}$

5. Végül új paraméterként bevezettük a TM- és a VT-értékek szórásai közötti különbséget (Δ SD):

$$\Delta SD = SD_{TM} - SD_{VT}$$

Összehasonlítottuk a danazol szedő és nem szedő, továbbá a fiú és leány betegek Δ SD-értékeit. Danazol rendszeresen szedő betegek esetében 21 éves korig kiszámítottuk a kezelés teljes időtartamát, valamint a kumulatív összadózist. Ezután a danazol kumulatív dózisának (150 438 mg, ami 84 mg-os [33–300 mg-os] napi adagnak felel meg) és a kezelés időtartamának középértékei (4,9 év) szerint alcsoportokat hoztunk létre. Ugyanezeket a mutatókat a danazzal 16 éves koruk előtt kezelt betegek esetében is kiszámítottuk, majd megvizsgáltuk, hogy korrelálnak-e a Δ SD-értékekkel.

Statisztikai elemzés

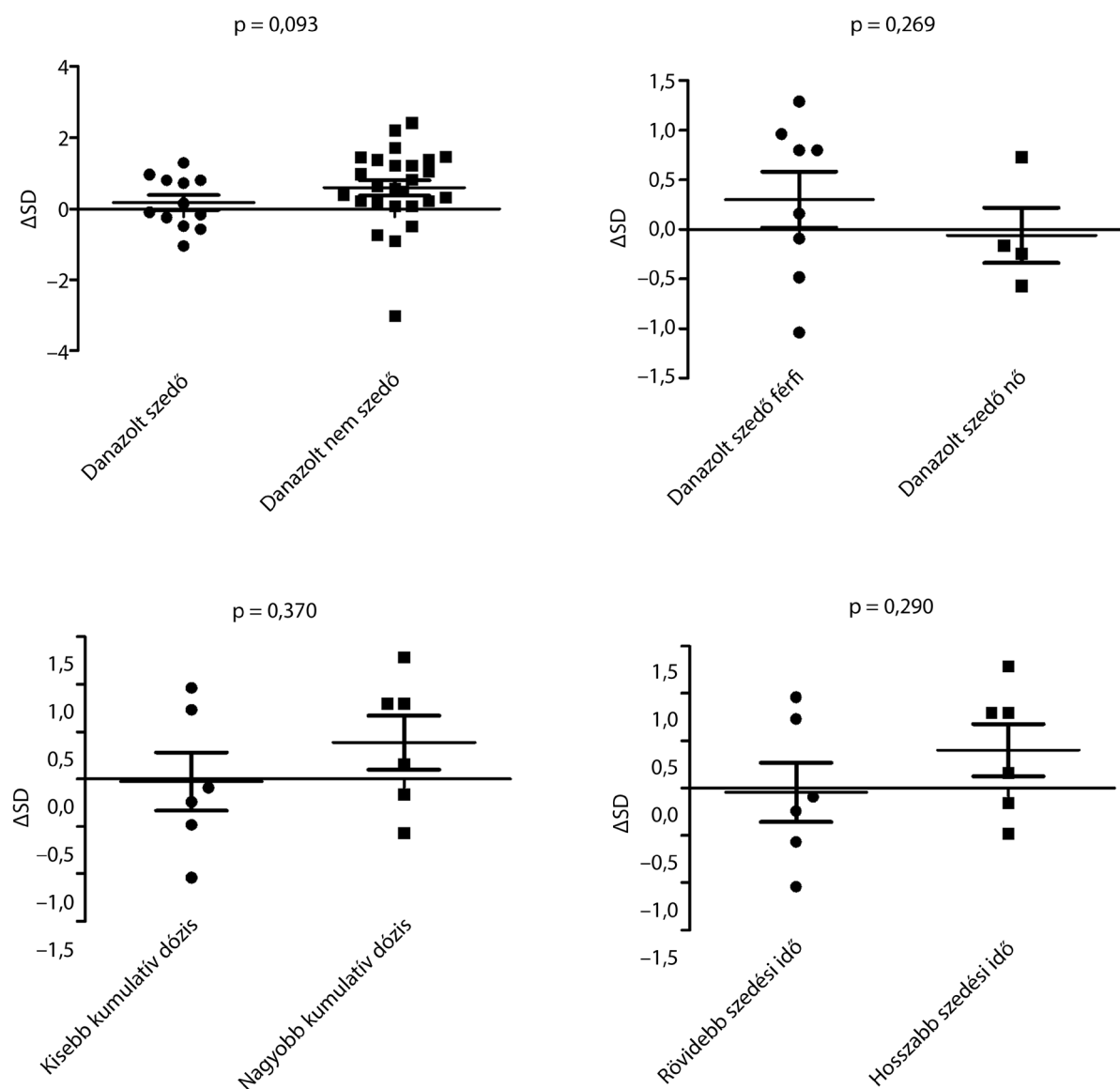
A statisztikai elemzést a GraphPad Prism szoftverrel (v6.0, GraphPad Software, San Diego, Kalifornia, Amerikai Egyesült Államok) végeztük el. A danazol szedő/nem szedő betegek, a fiúk/leányok és a danazol kisebb/nagyobb kumulatív dózisban, illetve rövidebb/hosszabb ideig szedő betegek Δ SD-értékeit Mann–Whitney-tesztel hasonlítottuk össze. A Δ SD és a kezelés időtartama, valamint a Δ SD és a danazzal 16 éves koruk előtt rendszeresen kezelt betegek kumulatív dózisa között Spearman-féle korrelációelemzéssel kerestünk összefüggést.

Eredmények

A C1-INH-HAE-betegek várható testmagasságtól való eltéréseértékeinek (átlag: 0,38; minimum: –3,02, maximum: 2,42) alapján mindössze egyetlen beteg testmagassága volt alacsony (Δ SD: –3,02) és két beteg test-

2. táblázat | A testmagasság (TM, cm) átlagértéke és szórása (SD, cm) 18 éves fiúk és leányok esetében, *Joubert* táblázata alapján

	Átlagtestmagasság (TM) (cm)	SD (cm)
Fiúk	176,9	6,22
Leányok	167,2	6,13



1. ábra

A C1-INH-HAE-betegek Δ SD-értékeinek összehasonlítása danazol-szedés, a betegek neme, valamint a danazol dózisa és a kezelés időtartama szerint. A danazolt szedő vs. nem szedő C1-INH-HAE-betegek (n = 12 vs. n = 30), a fiúk és a leányok (n = 8 vs. n = 4), a danazolt kisebb vs. nagyobb kumulatív dózisban (n = 6 vs. n = 6), illetve rövidebb vs. hosszabb ideig szedett betegeket (n = 6 vs. n = 6) Δ SD-értékeinek összehasonlítása

C1-INH-HAE = C1-inhibitor-hiányos hereditár angiooedema; Δ SD = várható testmagasságtól való eltérés

magassága volt magas (Δ SD: 2,21; 2,42). A három beteg közül egyik sem részesült danazolkezelésben 21 éves kora előtt. A 21 éves koruk előtt danazolt szedő vagy nem szedő C1-INH-HAE-betegek (n = 12 vs. n = 30), a fiúk vagy leányok (n = 8 vs. n = 4), a danazolt kisebb vagy nagyobb kumulatív dózisban (n = 6 vs. n = 6), illetve rövidebb vagy hosszabb ideig szedett betegeket (n = 6 vs. n = 6) Δ SD-értékei között nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbségeket (1. ábra). Ezen C1-INH-HAE-betegek átlagéletkora a danazolkezelés megkezdésekor 14,51 (minimum–maximum: 9,57–20,38) év volt és átlagosan 5,76 (minimum–maximum: 0,62–11,43) éven át szedtek danazolt (3. táblázat).

A danazzal 16 éves koruk előtt kezelt betegek Δ SD-értékei, valamint a danazolkezelés időtartama és kumula-

tív dózisa között nem volt szignifikáns összefüggés (2. ábra). Az alanyok egyikének sem volt kóros a testmagassága (Δ SD minimum: -1,04, maximum: 1,29). Ezen C1-INH-HAE-betegek átlagéletkora a danazolkezelés megkezdésekor 11,87 (minimum–maximum: 9,57–15,56) év volt, és átlagosan 4,13 (minimum–maximum: 0,44–6,43) éven át szedtek danazolt (3. táblázat).

Megbeszélés

Vizsgálati populációnk létszáma csekély volt, azonban ilyen ritka betegség esetében nehéz több meghatározott korú és ugyanabban a kezelésben részesülő beteget összegyűjteni. Megállapításaink figyelemre méltónak tűnnek, mivel elsőként bizonyítottuk, hogy danazzal ke-

3. táblázat | A vizsgálatban részt vevő C1-INH-HAE-betegek életkora a danazolkezelés megkezdésekor, továbbá az egyes betegek 21, illetve 16 éves kora előtt alkalmazott danazolkezelés időtartama

Beteg	Életkor a danazolkezelés megkezdésekor (életév)	A 21 éves kor előtt alkalmazott danazolkezelés időtartama (év)	A 16 éves kor előtt alkalmazott danazolkezelés időtartama (év)
1. beteg	9,57	11,43	6,43
2. beteg	9,63	9,65	6,37
3. beteg	10,53	10,47	5,47
4. beteg	10,99	10,01	5,01
5. beteg	11,87	5,49	4,13
6. beteg	14,95	3,73	1,05
7. beteg	15,56	5,44	0,44
8. beteg	16,09	4,43	–
9. beteg	17,56	3,44	–
10. beteg	17,82	3,00	–
11. beteg	19,18	1,37	–
12. beteg	20,38	0,62	–

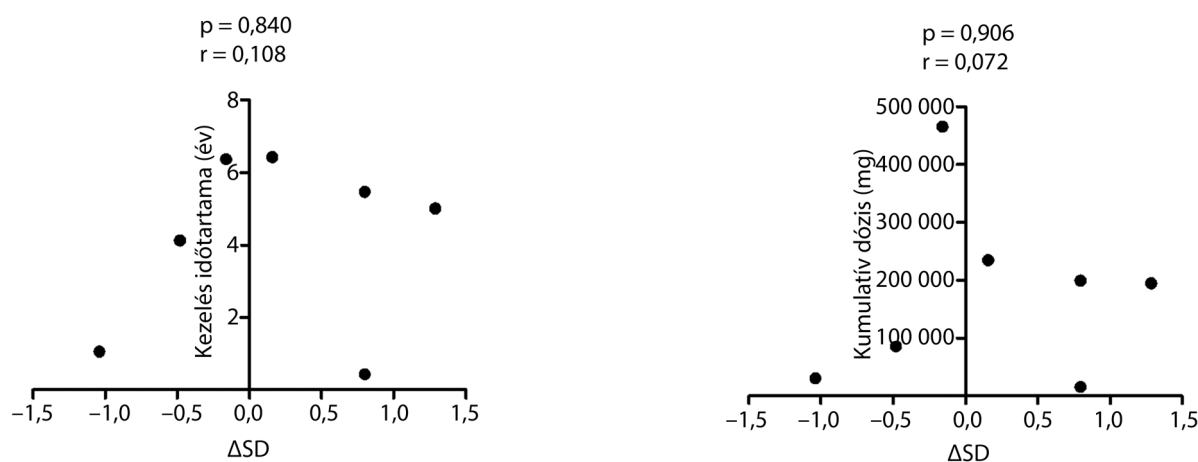
C1-INH-HAE = C1-inhibitor-hiányos hereditár angiooedema

zelt C1-INH-HAE-betegeink növekedésének üteme nem különbözik szignifikánsan a danazollal nem kezeltétől. A várható testmagasságtól való eltérést tekintve sem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a danazol rendszeresen szedők, illetve a nem szedők között. Ezt az eredményt nem befolyásolta sem a danazol kumulatív dózisa, sem pedig az alkalmazásának időtartama. A 16 éves koruk előtt danazol rendszeresen szedő betegek esetében a Δ SD értéke úgyszintén nem függött össze a danazol kumulatív dóziséval vagy a kezelés teljes időtartamával. Hangsúlyoznunk kell azonban, hogy a danazol a minimális hatékony dózisban alkalmaztuk, és

a betegek rendszeresen megjelentek az ellenőrző viziteken.

Mivel nem végeztek még hasonló vizsgálatokat C1-INH-HAE-beteg gyermekeken, megállapításaink csak más betegségek attenuált androgénnel végzett kezelésének eredményeivel hasonlíthatók össze. Egy, a hasonló dózisu kezelést pubertas praecoxos betegeken értékelő tanulmány például megállapította, hogy a danazol nem befolyásolta a hosszú növekedést [31]. Egy másik, kisebb szabású vizsgálatban *Lee és mtsai* szexuálisan korárett gyermekeket kezeltek danazollal és megállapították, hogy végső testmagasságuk – az életkor alapján értékelve – az öt alany közül kettő esetében kissé meghaladta a várt értéket [32]. *Keele és Worley* növekedésben visszamaradt, alacsony testsúlyú gyermekeket kezeltek oxymetholonnal vagy placebóval. Az oxymetholoncsoport testmagassága már egyhavi kezelés után nagyobb volt, és ez a különbség tovább nőtt a vizsgálat 12. hónapjáig [33]. *Sobel és mtsai* életkorukhoz képest alacsony terméti gyermekeket kezeltek metiltesztoszteron különböző dózisaival. Az 5 mg-os napi adag – a nagyobb dózisokhoz hasonlóan – jelentősen meggyorsította a növekedést a kezelés hat hónapja során. A csontkor átlagértékének növekedése a kezelés során meghaladta a testmagasság növekedését [34]. Serdületlen Turner-szindrómás betegek esetében AA adásával gyorsítják a növekedést, ha a beteg csontkora elmarad a kronológiai kora mögött [35–37]. Ezenfelül az AA-k – gyermekeknél akár egyidejűleg is fennálló – Fanconi-féle anaemia és idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP) kezelésére is használatosak [38], azonban egyik kórkép kezelése során sem észlelték, hogy kedvezőtlenül hatnának a kezelt gyermekek növekedésére.

A publikált adatok nehezen vethetők össze egymással, valamint saját eredményeinkkel, mivel az irodalomban nem lelhető fel információ a különböző típusú AA-k re-



2. ábra | Korreláció a Δ SD és a 16 évesnél fiatalabb korban végzett danazolkezelés időtartama, valamint a danazol kumulatív dózisa között. A 16 éves koruk előtt rendszeresen danazollal kezelt C1-INH-HAE-betegek (hat fiú és egy leány) Δ SD-értékei, valamint a danazolkezelés időtartama és kumulatív dózisa közötti összefüggés Spearman-féle korrelációelemzése

C1-INH-HAE = C1-inhibitor-hiányos hereditár angiooedema; Δ SD = várható testmagasságtól való eltérés

latív hatásereőségeiről. Ez a glükokortikoidok ekvivalens dózisaihoz hasonlóan hasznos mutató lenne, ám ennek hiányában lehetetlen pontosan összehasonlítani a különböző tanulmányokban alkalmazott dózisokat. Ráadásul, más betegségekben általában rövidebb (hat hónap) a gyógyszeres kezelés időtartama, míg a C1-INH-HAE-betegek éveken át megszakítás nélkül szedik az AA-kat. Sem az AA-terápia, az alkalmazott gyógyszeradagok, sem a kezelés időzítése nincs összhangban a pubertás hormonális változásaival. Az androgén hormonok állandóan magas szintje meggyorsíthatja a csontok érését és ezáltal mindkét nemből csökkentheti a végső testmagasságot.

Eredményeink jelentőségét hangsúlyozza, hogy a konszenzusos iránymutatások gyermekeknél nem ajánlják a danazol alkalmazását a Tanner V-ös stádium elérése előtt. Ezt mindenekelőtt a növekedés visszamaradásának kockázatával indokolják, jóllehet, még nem bizonyították, hogy ez a kockázat valóban fenyeget a C1-INH-HAE-s gyermekek AA-kezelése során [11, 26, 27].

Eredményeink mellett szólnak, hogy – legalábbis az általunk vizsgált betegcsoportban – a danazol minimális hatékony dózisaival végzett kezelés nem befolyásolja a végleges testmagasságot. A C1-INH-HAE oedémás epizódjai gyermekkorban ritkábban fordulnak elő, mint felnőttek esetében, ezért a szükség szerinti kezelés is elegendőnek bizonyulhat. Jelenleg a pdC1-INH [6, 7], az rhC1-INH [8] és az ecallantide [9] alkalmazása engedélyezett gyermek betegek akut kezelésére – az icatibanttal a klinikai vizsgálatok jelenleg is folynak gyermekeken és serdülőknél. Az összes korszerű terápiát figyelembe véve, jelenleg az intravénásan adható pdC1-INH engedélyezett hosszú távú profilaxisként 12 évesnél idősebb betegek számára [7]. Az egyszerűen alkalmazható, szájon át szedhető vagy subcutan adható gyógyszerek hozzáférhetővé válása nagy előrelépésnek bizonyulhat a gyermek C1-INH-HAE-betegek hosszú távú profilaktikus kezelésében. Mindazonáltal számos országban, ahol a színvonalas akut kezelési lehetőségek nem elérhetőek, egyedül az AA-k jönnek szóba költségkímélő, könnyen hozzáférhető, és – ami gyermekek esetében további előny – szájon át adható kezelésként.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: K. K. V.: A vizsgálat megtervezése, az adatok feldolgozása és statisztikai elemzése, a kézirat megszövegezése, irodalom felkutatása. V. N., V. L.: Az adatok statisztikai elemzése, az eredmények megbeszélése. L. A.: A vizsgálatban alkalmazott számítás kidolgozása, az eredmények megbeszélése. F. H.: A vizsgálat megtervezése, az eredmények megbeszélése, a kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: Farkas Henriette a következő vállalatoktól vett fel tanácsadói/előadói tiszteletdíjakat: Shire Human Genetic Therapies Inc., Swedish Orphan Biovitrum és CSL Behring. A többi szerzőnek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69: 602–616.
- [2] Kaplan AP, Ghebrehiwet B. The plasma bradykinin-forming pathways and its interrelationships with complement. *Mol Immunol*. 2010; 47: 2161–2169.
- [3] Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, et al. Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies. *Blood* 1997; 89: 3213–3218.
- [4] Zotter Z, Csuka D, Szabo E, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 44.
- [5] Farkas H. Current pharmacotherapy of bradykinin-mediated angioedema. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14: 571–586.
- [6] Ruzza P, Quintieri L, Osler A, et al. Fluorescent, internally quenched, peptides for exploring the pH-dependent substrate specificity of cathepsin B. *J Pept Sci*. 2006; 12: 455–461.
- [7] Mikkelsen TB, Osler M, Olsen SF. Validity of protein, retinol, folic acid and n-3 fatty acid intakes estimated from the food-frequency questionnaire used in the Danish National Birth Cohort. *Public Health Nutr*. 2006; 9: 771–778.
- [8] Lund R, Christensen U, Holstein BE, et al. Influence of marital history over two and three generations on early death. A longitudinal study of Danish men born in 1953. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60: 496–501.
- [9] Kilgo PD, Meredith JW, Osler TM. Incorporating recent advances to make the TRISS approach universally available. *J Trauma* 2006; 60: 1002–1008; discussion 1008–1009.
- [10] Osler M, Petersen L, Prescott E, et al. Genetic and environmental influences on the relation between parental social class and mortality. *Int J Epidemiol*. 2006; 35: 1272–1277.
- [11] Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012; 67: 147–157.
- [12] Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, et al. Treatment of hereditary angioedema with danazol: Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med*. 1976; 295: 1444–1448.
- [13] Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. Increased expression of C1-inhibitor mRNA in patients with hereditary angioedema treated with Danazol. *Immunol Lett*. 2003; 86: 271–276.
- [14] Szeplaki G, Varga L, Valentin S, et al. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 864–869.
- [15] Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100: 153–161.
- [16] Naets JP, Wittek M. Mechanism of action of androgens on erythropoiesis. *Am J Physiol*. 1966; 210: 315–320.
- [17] Kóhalmi KV, Veszeli N, Zotter Z, et al. The effect of long-term danazol treatment on haematological parameters in hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; 11: 18.
- [18] Zotter Z, Veszeli N, Csuka D, et al. Frequency of the virilising effects of attenuated androgens reported by women with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 205.
- [19] Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Clinical and biochemical effects of impeded androgen (oxymetholone) therapy of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 1979; 64: 275–280.

- [20] Hosea SW, Santaella ML, Brown EJ, et al. Long-term therapy of hereditary angioedema with danazol. *Ann Intern Med.* 1980; 93: 809–812.
- [21] Uzych L. Anabolic-androgenic steroids and psychiatric-related effects: a review. *Can J Psychiatry* 1992; 37: 23–28.
- [22] Woodard TL, Burghen GA, Kitabchi AE, et al. Glucose intolerance and insulin resistance in aplastic anemia treated with oxymetholone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 53: 905–908.
- [23] Cohen JC, Hickman R. Insulin resistance and diminished glucose tolerance in powerlifters ingesting anabolic steroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64: 960–963.
- [24] Martikainen H, Alen M, Rahkila P, et al. Testicular responsiveness to human chorionic gonadotrophin during transient hypogonadotropic hypogonadism induced by androgenic/anabolic steroids in power athletes. *J Steroid Biochem.* 1986; 25: 109–112.
- [25] Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther.* 2001; 23: 1355–1390.
- [26] Craig T, Aygoren-Pursun E, Bork K, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J.* 2012; 5: 182–199.
- [27] Bowen T. Hereditary angioedema: beyond international consensus – circa December 2010 – The Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Dr. David McCourtie Lecture. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011; 7: 1.
- [28] Farkas H, Varga L. The Hungarian HAE experience. *Transfus Apher Sci.* 2003; 29: 229–233.
- [29] Tambalis KD, Panagiotakos DB, Arnaoutis G, et al. Establishing cross-sectional curves for height, weight, body mass index and waist circumference for 4- to 18-year-old Greek children, using the Lambda Mu and Sigma (LMS) statistical method. *Hippokratia* 2015; 19: 239–248.
- [30] Osler M. Estrogens and liver diseases. *Ugeskr Laeger* 1974; 136: 212.
- [31] Smith CS, Harris F. The role of danazol in the management of precocious puberty. *Postgrad Med J.* 1979; 55(Suppl 5): 81–86.
- [32] Lee PA, Thompson RG, Migeon CJ, et al. The effect of danazol in sexual precocity. *Johns Hopkins Med J.* 1975; 137: 265–269.
- [33] Keele DK, Worley JW. Study of an anabolic steroid. Certain effects of oxymetholone on small children. *Am J Dis Child.* 1967; 113: 422–430.
- [34] Sobel EH, Raymond CS, Quinn KV, et al. The use of methyltestosterone to stimulate growth: relative influence on skeletal maturation and linear growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1956; 16: 241–248.
- [35] Zuckerman-Levin N, Frolova-Bishara T, Militianu D, et al. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 4820–4827.
- [36] Verver EJ, Freriks K, Sas TC, et al. Karyotype-specific ear and hearing problems in young adults with Turner syndrome and the effect of oxandrolone treatment. *Otol Neurotol.* 2014; 35(9): 1577–1584.
- [37] Davenport ML. Growth hormone therapy in Turner syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012; 9(Suppl 2): 723–724.
- [38] Karastaneva A, Lanz S, Wawer A, et al. Immune thrombocytopenia in two unrelated Fanconi anemia patients – A mere coincidence? *Front Pediatr.* 2015; 3: 50.

(Farkas Henriette dr.,
Budapest, Kútvölgyi út 4., 1125
e-mail: farkas.henriette@med.semmelweis-univ.hu)

„*Malum quidem nullum est sine aliquo bono.*” (Plinius)
(Nincs rossz, melyben ne volna parányi jó.)

Az Orvosi Hetilap 2017, 158, 1039. oldalán (26. szám) megjelent OH-Kvízre két helyes megfjtés érkezett.

A beküldők: Dr. Janik Leonárd (Budapest) és Dr. Somogyi Erzsébet (Miskolc).

A nyerteseknek szívből gratulálunk.

A nyereményüket – egy, az Akadémiai Kiadó webáruházában kedvezményes vásárlásra jogosító kupont – e-mailen küldjük el.