

2. Pécsi Orvostudományi Egyetem

Leveles

**A haemostasis változása acut lymphoid leukaemiás gyermekek
inductios chemotherapiaja során**

Doktori (PhD) értekezés tézisei

dr. Kardos Mária

Programvezető:

**dr. Sümegi Balázs egyetemi tanár
POTE Biokémia Intézet**

Alprogram vezető:

**dr. Losonczy Hajna egyetemi tanár
POTE I. sz. Belklinika**

Tutor:

**dr. Losonczy Hajna egyetemi tanár
POTE I. sz. Belklinika**

Pécsi Orvostudományi Egyetem, Pécs, 1998.

BEVEZETÉS

Napjainkban a gyermekkori acut lymphoid leukaemiában (ALL) megbetegedett gyermekek therapias sikereit - a tumorsejtek elpusztulásán túlmenően - az alapbetegség és a komplex polychemoterapia okozta haemostaseologiai változások is jelentősen meghatározzák.

Ugyanakkor az sem hagyható figyelmen kívül, hogy magának a haemostasisnak a változásai nagyon széles skálán mozognak és számos tényező által szabályozottak.

A véralvadási rendszer és a daganatsejtek közti kapcsolat komplex.

A daganatsejt kiváltotta haemostais zavarok négy fő csoportba sorolhatók:

- I. Fokozott thrombocyta aktiváció és aggregáció
- II. A véralvadási kaszkád kóros aktivációja
- III. Plasminogen aktivátor fokozott felszabadulása
- IV. A véralvadás májban képződő természetes inhibitorainak (antithrombin, protein C) csökkent szintézise

A véralvadási folyamatokban bekövetkező változásokban számolni kell egyes cytostaticumok hatásával is, melyek közül különös jelentőséggel bír az L-asparaginase.

A szer a leukaemiás sejtek fehérjeszintézisének gátlása mellett gátolja a számos más plasma protein - így a véralvadásban szerepet játszó fibrinogén - szintézisét is. Bár gyermekkori acut lymphoid leukaemiában több, az L-asparaginase kezeléssel összefüggésbe hozható központi idegrendszeri vérzés, ill. thrombosis ismert, a thrombo-embolia kialakulásának pathomechanizmusa részletében nem tisztázott. A szerzők többsége multifaktoriális eredetet valószínűsít. Oki tényezőként

felmerült a véralvadás veleszületett, természetes inhibitorainak genetikus, vagy szerzett hiánya, melyet néhány felnőtt- és gyermekkori daganatos betegben sikerült is igazolni.

Dahlbäck (1993) és Bertina (1994) felfedezése óta az V-ös faktor Leiden mutatioját tartják az egyik legfontosabb thrombosis előidéző tényezőnek. Az akut lymphoid leukaemiában megbetegedett gyermekekben kialakuló haemostasis zavarok etiologiai tényezőinek és predisponáló rizikófaktorainak kutatása mellett a klinikai gyakorlat számára talán az a legfontosabb, hogy van-e lehetőség a thrombosisok és vérzések megelőzésére?

Ahogy az akut leukaemiához társuló haemostasis-zavar kiváltó mechanizmusát, rizikótényezőit illetően sem egységes az irodalom állásfoglalása, úgy annak kezelési és megelőzési lehetősége sem tisztázott minden részletében. Így beszámoltak a friss fagyasztott plasma kedvező hatásáról, illetve annak hatástalanságáról.

Mások az antithrombin koncentrátum, illetve alpha₂-macroglobulin adásakor szereztek kedvező tapasztalatokat. A heparin adás mellett és ellen, egyaránt találhatóak érvek és ellenérvek.

Napjainkban a kis molekulású heparinok szerepét hangsúlyozzák mind a megelőzésben, mind a thrombosisok kezelésében.

CÉLKITŰZÉSEK

Az akut leukaemiához társuló haemostasis zavar etiológiáját illetően komplex, nem egyszer ellentmondásos és minden részletét illetően még napjainkban sem tisztázott.

Ugyanakkor a leukaemiák kezelése során kialakuló véralvadási eltérések sajátosságának megismerése és a klinikai tünetekkel való összevetése hozzájárulhat az adequat kezelés megtervezéséhez, és ezen keresztül a korai halálozás csökkentéséhez, a gyógyult gyermekek életminőségének

javításához. Ezt tekintve 1988-1997. között a POTE Gyermekklinika Regionális Onkohaematologiai Központjában akut lymphoid leukaemiában újjannan megbetegedett gyermekekben vizsgáltuk a haemostasis változását a chemotherapia inductios szakaszában.

Munkánk egyik célja a diagnosztikusan és prognosztikusan felhasználható véralvadási paraméterek alkalmazhatóságának az elemzése volt, akut lymphoid leukaemiás gyermekek gyógykezelésének korai szakaszában fellépő haemostasis változások kapcsán.

Prospectiv jellegű vizsgálatainkban ezen laboratoriumi módszerek segítségével, a következő kérdésekre kívántunk választ kapni:

1. Kezeletlen, akut lymphoid leukaemiás gyermekekben a diagnosis felállításakor észlelhetők-e eltérések a haemostasisban?
2. Változik-e és ha igen, mi módon a haemostasis a chemotherapia korai, inductios szakaszában?
3. A haemostasis zavarának laboratoriumi jelei társulnak-e klinikai tünetekkel?
4. Milyen összefüggés van a coagulatio zavar laboratoriumi jelei és az akut lymphoid leukaemiát jellemző klinikai tünetek között?
5. Szerepet játszanak-e örökletes tényezők a coagulopathiás jelek és/vagy tünetek manifesztálódásában?
6. Van-e szerepe a F V Leiden mutationnak a kezelés során észlelt thromboticus szövődményekben?

7. Therápiásan befolyásolhatók-e az inductios chemotherapiat kísérő haemostasis eltérések?

BETEGANYAG, MÓDSZEREK

1988.01.01.-1997.01.01. között 67 (21 leány, 46 fiú) acut lymphoid leukaemiában újjanban megbetegedett gyermekben az inductios chemotherapia különböző szakaszában vizsgáltuk a véralvadási folyamatokban bekövetkezett változásokat. A betegek átlagos életkora 6,1 év volt (az életkor szélső határai 10 hónap, ill. 16 év).

Vizsgálataink a thrombocyta- és fibrinolyticus rendszer változására nem terjedtek ki. A gyermekek gyógykezelése a Magyar Gyermekonkológiai Munkacsoport által elfogadott, nemzetközi therapias protokollok, az ALL-BFM 88, ill. ALL-BFM 90 protokoll szerint történt.

Az inductios therapia részeként a gyermekek Prednisolon, Vincristin, Daunorubicin, L-asparaginase és i. th. profilacticus Methotrexat therapiában részesültek.

A két therapias protokoll csupán az L-asparaginase kezelés bevezetésének időpontjában különbözött egymástól, nevezetesen az ALL-BFM 88 protokoll szerint kezelt 18 gyermek az L-asparaginase kezelést csak a therapia 3. hetét követően kezdte el, így L-asparaginase kezelés későbbre helyezésével az inductios kezelés elnyújtott volt.

A véralvadási folyamatokban, ill. az antithrombin (AT) szintben bekövetkezett változásokat rutin, a mindennapi klinikai gyakorlat számára hozzáférhető véralvadási módszerekkel kívántuk megközelíteni.

A véralvadási vizsgálatokat az inductios chemotherapia különböző szakaszaiban végeztük, egybekötve a cytostaticumok máj- és vesefunctiora, ill. vérképzésre gyakorolt ellenőrző vizsgálatával. Ilymódon a vizsgálatok a gyermekek számára külön megterhelést nem jelentettek, elvégzésük etikai normákat és előírásokat nem sértett.

A véralvadási vizsgálatok pangatásmentes, vénás, 0,1 M trinatiurcitráttal alvadásgátolt vérből, 6000 fordulat/perc centrifugálással nyert plasmából történtek. A plasma egy részét azonnal felhasználtuk, más részét felhasználásáig -20°C-on tároltuk.

A plasmavételhez, készítéshez és tároláshoz műanyag eszközöket alkalmaztunk. A vizsgálatban résztvevő gyermekek a vizsgálat időpontjában lázas betegségben nem szenvedtek, fertőző betegségre, ill. gyulladásos folyamat fennállására utaló tünetük nem volt. A leukaemia diagnosisának felállítása előtt hepatocelluláris laesio jelei nem álltak fenn, ill. nem részesültek olyan gyógyszeres kezelésben, mely májkárosító, ill. véralvadási folyamatokat befolyásoló effectussal bírt. Azon gyermekeket, ahol a thrombocytaszám 25.000/ul-nél kevesebb volt, kizártuk az értékelésből.

A véralvadási vizsgálatok a következő időpontban történtek:

1. Az acut lymphoid leukaemia diagnosisának időpontjában, közvetlenül a chemotherapia megkezdése előtt
 2. 1 hetes Prednisolon előkezelést követően
 3. Majd az inductio alatt hetente két alkalommal, mindig a protokoll szerint esedékes chemotherapia megkezdése előtt, továbbá az inductio befejezése után 1 héttel
- A BFM- ALL-88 protokollban az L-asparaginase kezelése alatt a vizsgálatok ugyancsak heti két alkalommal, az L-asparaginase adása előtt, ill. annak elhagyása után 7- és 14 nappal történik.

A véralvadási vizsgálatokhoz az alábbi tesztekert használtuk:

- prothrombin komplex aktivitás Quick szerint (Simplastin Gödecke, Freiburg NSZK) normál: 80-100 %
- antithrombin aktivitás/amidolyticus módszerrel (Immunochrom AT, Imuno, Bécs Ausztria) normál: 80-120 %.
- antithrombin antigen koncentració (radial immundiffusio technika, M-Partigén lemezen Behringwerke, Marburg, Németország) normál: 80-120 %.
- prothrombin aktivációs fragment 1+2 (microelisa módszer) Organon technika, Durham, N.C. USA) normál: 0,2-1,2 nM/l (gyártó által megadott)
- D-dimer (latex agglutinációs módszer) STAGO Diagnosztika Franciaország nomál: negatív agglutináció <0,5 ug/ml

++agglutináció≥1,0	<2,0 ug/ml
+++agglutináció≥2,0	<4,0 ug/ml
++++agglutináció≥4,0	<8,0 ug/ml
+++++agglutináció	≥8,0 ug/ml
- fibrinogén-fibrin degradációs termékek, (latex gyorseszteszt) Thrombo-Wellcotest, Wellcome, Bechenham, Anglia normál:<5 ug/ml
- fibrinogen (Turbox Fibrinogen assay). Orion diagnosztika Budapest normál: 200-400 mg/dl

- aktivált partiális thromboplastin idő (aPTI) (Diagnosztikai reagens készlet). Reanal Budapest. normál: 35-40 sec.
- thrombin idő normál: 15-20 sec.
- fibrin monomerek: ethanol gelatios teszt (csak 1988-1989 között) normál: negatív
- FVIII C: reagens Platein-Plus Aktivátor (Gödecke, Freiburg, NSZK, a szubstrát VIII-as faktor hiányplasma (General Diagnostics). New Jersey USA) normál: 80-120 %

A véralvadási vizsgálatok végzéséhez Schnitger- Gross coagulometert (H. Amellung GmbH, D-4920 LEMBGO1, Typ: 210 A28) használtunk.

Az értekezés a prothrombin aktivitás mérésére ma megkövetelt INR értéket nem tartalmazza. A prothrombin aktivitást százalékban adjuk meg, hogy az 1988-tól végzett vizsgálati eredményeinket egységesen tudjuk kifejezni.

Az eredmények statisztikai elemzése Student-t teszt, illetve multivariancia analysis segítségével történt.

Szignifikánsnak tekintettük a változásokat, ha $p < 0,05$.

Az eredmények ábrázolására diagrammot és táblázatot alkalmaztunk.

A diagrammokon az átlag±SD-t tüntetjük fel.

EREDMÉNYEK

1. A kezeletlen acut lymphoid leukaemiás gyermekek haemostasisának jellezői

A kezeletlen betegek többségében (59/67 fő) haemostasis zavar laboratóriumi jelei ill. klinikai tünetei nem álltak fenn.

Ugyanakkor a gyermekek 11,8 %-ában (8/67 fő) a haemostasis egyensúlya a fokozott alvadékkésztség irányába tolódott el. Ezt jelezte az emelkedett prothrombin aktivációs fragment 1+2, emelkedett fibrinogén szint, fokozott FVIII:C, pozitív D-dimer és FDP.

2. A haemostasis változása az inductios chemotherapia különböző szakaszaiban

A chemotherapia első hetében (1 hetes Prednisolon adás után) a haemostasis vizsgálatok még mindig a fokozott alvadékkésztség irányába mutattak: emelkedett prothrombin aktivációs fragment 1+2, szignifikánsan megrövidült aPTI, pozitív D-dimer teszt.

A prothrombin aktivitás és fibrinogén szint számszerű értékei ugyan csökkentek, de mindkét paraméter a normális érték határán volt.

Az antithrombin aktivitásban szignifikáns változás ekkor még nem volt észlelhető.

Az inductios chemotherapia második hetétől kezdve az ALL-s gyermekek haemostasisa a consumptios coagulopathia laborjeleivel jellemezhető: az aPTI fokozatosan megnyúlik, a fibrinogén és antithrombin aktivitás jelentősen, a prothrombin aktivitás mérsékelten csökken.

Az antithrombin aktivitás csökkenésében részben a szubklinikailag zajló consumptio, részben az L-asparaginase okozta szintézisgátlás szerepel. Külön hangsúlyozni kell, hogy a véralvadás legfontosabb természetes

inhibitorának a csökkenése miatt csökken a thrombin inaktiválódás és így az alvadási folyamatok főként a thrombosis-késztség irányába tolódhatnak el.

Ez a potenciális veszély az L-asparaginase kezelés elhagyása (befejezése) után is még 7-10 napon keresztül fennállhat, mivel vizsgálataink szerint az antithrombin aktivitás csak 10-14 nappal a kezelés elhagyása után normalizálódik.

3. A haemostasis zavar klinikai megnyilvánulásai

Az inductios chemotherapia alatt fellépő haemostasis eltérések nemcsak laboratóriumi jelekben, hanem különböző súlyosságú és kimenetelű thrombosisok, thromboemboliák és vérzések képében is megnyilvánultak. A szövődmények kialakulásának praedilectios helye a központi idegrendszer, ahol 8 betegben lépett fel thrombosis és vérzés. További egy-egy betegben véna femoralis thrombosis ill. tüdő embolia alakult ki.

A thrombosisok előfordulási gyakorisága beteganyagunkban 13,4 %. A thrombosisok -egy betegtől eltekintve - az inductios chemotherapia harmadik-negyedik hetében manifesztálódtak.

A különböző súlyosságú DIC okozta vérzések (elsősorban bőrvérzések) is korán, a chemotherapia első két hetében, vagy már a diagnosis időpontjában is megjelentek.

4. Az inductios chemotherapia korai szakában fellépő haemostasis zavarok és az acut lymphoid leukaemiát jellemző paraméterek kapcsolata

Az inductios chemotherapia első 10 napja alatt, még az L-asparaginase kezelés bevezetése előtt a vizsgálatban részt vett 63 ALL-s (18 leány, 45

fiú), átlagos életkor: 6,5 év, szélső érték 10 hóap - 16 év) gyermek közül 21 betegben észleltünk coagulopathiára utaló jeleket.

A coagulopathia gyakrabban fordult elő fiúkban, kifejezett hepatosplenomegalia, emelkedett leukocytá és abszolút blastszám esetében.

Variancia analíssal a coagulopathia csak az abszolút blastszámmal mutatott szignifikáns összefüggést.

5. A gyermekkori ALL inductios chemotherapiaja során észlelt haemostasis zavar és a genetikai tényezők kapcsolata

A genetikai tényezők és a gyermekkori daganatos megbetegedések, így az acut lymphoid leukaemiák közötti kapcsolat egyre inkább az érdeklődés előterében áll, melynek célja a malignitásra való hajlam minél pontosabb tisztázása, a rosszindulatú folyamatokhoz társuló, vagy azokat kísérő állapotok vizsgálata.

Miután ismert, hogy a gyermekkorban előforduló véralvadási zavarok egy részének a hátterében is nyilvánvaló az örökletes tényezők szerepe, megvizsgáltuk, hogy az inductios chemotherapia megkezdése előtt, a kezeletlen ALL-s gyerekekben észlelt fokozott alvadás és készségnek van-e familiáris aspectusa?

A családvizsgálatok során a gyerekekben észlelt haemostasis zavar manifesztálódásában a szokásos dominánsan öröklődő tényezők szerepét nem tudtuk igazolni.

6. A FV Leiden mutatio szerepe a haemostasis zavarokban

A molekuláris genetikai eljárások elterjedése óta ismert, hogy az V-ös faktor Leiden mutatio a leggyakoribb, de önmagában gyenge risikótényező a vénás thrombosisok kialakulásában.

ALL-s gyerekekben az L-asparaginase therapia legfontosabb hatása az antithrombin aktivitás és a fibrinogén szint csökkentése.

Ugyanakkor a laboratóriumi módszerekkel minden esetben igazolható haemostasis eltérésekkel szemben, klinikai tüneteket okozó thrombosis, embolia csak betegek egy részében alakult ki.

Ezen tények alapján vizsgáltuk a FV Leiden mutatio előfordulását, mely genetikus predispositiot jelenthet és aktiváló tényezők pl. L-asparaginase adása mellett klinikai tüneteket is okozó thromboembolia kialakulását eredményezheti.

21 betegben (7 leány, 11 fiú, átlagéletkor 10,7 év), ahol az inductios chemotherapia során coagulopathia klinikai és/vagy laboratóriumi jelei álltak fenn, vizsgáltuk a FV Leiden mutatio előfordulását.

A kontroll csoportot 24 olyan beteg képezte, akiknél ugyanazon vizsgálati szakaszban coagulopathiára utaló klinikai, ill. laboratóriumi jelek nem álltak fenn (9 leány, 15 fiú, átlagéletkor: 10,2 év).

A kontroll csoportban egyetlen esetben sem lehetett Leiden mutatio fennálltát igazolni. A fokozott alvadási készséget mutató csoportban is csupán 1 fiú volt Leiden mutatióra heterozygota. Homozygota nem fordult elő.

7. Therápiásan befolyásolhatók-e az inductios chemotherapiát kísérő haemostasis eltérések?

A daganatos gyerekek supportiv terapiájában alkalmazott, vírus inaktívált, protease inhibitorokat is tartalmazó serum protein (Biseko) preventív adásának hatását vizsgáltuk az inductio során kialakuló haemostasis zavarra.

Vizsgálatainkban a preventive adott Biseko kivédte az L-asparaginase okozta antithrombin aktivitás csökkenést.

KÖVETKEZTETÉSEK, AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTHATÓSÁGA

1. ALL-s gyermekek inductios chemoterapiája során a haemostasisban bekövetkezett változásokat két fő tényező határozza meg.

Az egyik, magának a leukaemiának, mint tumornak a haemostasisra gyakorolt hatása, másrészt az antileukaemiás hatású cytostataticumoknak közvetlenül a véralvadási folyamatokra kifejtett hatása. E két tényező által létrehozott eltérések gyakran csak teoretikusan, esetleg laboratoriumi módszerek révén különíthetők el.

Sokkal általánosabb, hogy hatásuk nem választható szét, mert az komplex módon, nem egyszer egyidejűleg érvényesül.

Ennek ellenére az inductios chemoterapia során elkülöníthetők olyan periodusok, amikor a véralvadás más és más irányú zavarával kell számolni.

Acut lymphoid leukaemiás gyermekek 90 %-ában a diagnosis időpontjában haemostasis zavar jelei nem állnak fenn, de 10 %-ukban fokozott alvadékkésztséggel kell számolni.

Az inductios chemoterapia első hetét is a hypercoagulabilitásra való hajlam jellemzi, mely elsősorban magának a leukaemiás folyamatnak, a blastok procoaguláns hatásának tulajdonítható.

A therapia további szakaszában a fokozott alvadékonyság ill. consumptios coagulopathia jelei egyaránt megfigyelhetők. Klinikailag ebben a periódusban vérzés és thrombosis egyaránt létrejöhethet.

A haemostasis zavar legfontosabb kiváltó oka az AT szint csökkenése, mely az L-asparaginase kezelés okozta szintézis csökkenés, ill. consumptios coagulopathia együttes hatásaként jön létre.

Az inductios chemoterapia második hetétől tehát a haemostasisban bekövetkezett változás irányát a rendszer procoagulansaiban és

inhibitoraiban létrejött egyensúlyzavar éppen aktuális arányai határozzák meg.

2. A haemostasis zavar okozta szövödmények praedilectios helye a központi idegrendszer.

3. Minden olyan leukaemiás gyermekben akiben, a betegség kezdetén az absolut blastszám magas, fennáll a coagulopathia kialakulásának veszélye, amely symptomás vagy asymptomás lehet.

4. A haemostasis zavarok manifesztálódásában sem dominánsan öröklődő tényezők, sem az V-ös faktor Leiden mutatioja nem igazolható.

5. A haemostasis zavarok kezelésében döntő az antithrombin pótlása ill. megfontolást igényel az LMW heparin profilacticus alkalmazása.

6. Az ALL inductios chemoterapiája alatt fellépő haemostasis zavarok a rutin véralvadási laboratoriumi diagnosztikai eszközökkel jól nyomon követhetők.

7. Az ALL gyermekek inductios chemoterapiája során észlelt haemostasis eltérések miatt a betegek már a diagnosis felállításától kezdve nagyon szoros megfigyelést igényelnek.

AZ ÉRTEKEZÉS LEGFONTOSABB ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSAI

1. Az ALL gyermekek inductios chemotherapiaja során észlelt haemostasis zavar legfőbb oka az AT szint csökkenése
2. A haemostasis zavar súlyossága az alapbetegség klinikai jellemzői közül az abszolút blastszámmal van szignifikáns összefüggésben.
3. A haemostasis zavar manifesztálódásában sem dominánsan öröklődő tényezők, sem az V-ös faktor Leiden mutatio szerepe nem igazolható.
4. Az ALL inductios chemotherapiaja során fellépő haemostasis zavar kimutatására, ill. nyomkövetésére a rutin véralvadási paraméterek alkalmasak.
Ezek végzése szakmailag indokolt és javasolt minden akut lymphoid leukaemiát kezelő központban.

A témával kapcsolatos saját előadások jegyzéke

1. Gyermekleukaemia Therápiás Munkacsoport Tudományos Ülése
1990.04.19-21. Debrecen
Kardos M: HDMTX kezelés hatására bekövetkező haemostasis eltérések haemosblastosis és osteosarcoma miatt kezelt betegekben
2. Magyar Haematológiai Társaság XIII. kongresszusa
1990.09. 23-26. Szombathely
Kardos M: A hemostasis változása akut lymphoid leukaemiás gyermekek indukciós kezelés során
3. MGYOT Gyermekekonzológiai Sectio Értekezlete
1991. VI. 20.22. Kaposvár
Kardos M: A Biseko therápia helye a gyermekkonzológiában
4. Symposium "Paediatrische Onkologie"
1991.10. 22-25. Weimar
Kardos M: Das plasmatische Gerinnungssystem in verschiedenen Stadien der acuten lymphoblastischen Leukämie
5. A Magyar Thrombosis Haemostasis Társaság I. kongresszusa
1991.11. 21-23. Szirák
Kardos M, Nagy I, Kajtár P: Magas dózisú Methorexat (HDMTX) okozta véralvadási eltérések akut lymphoid leukaemiás gyermekekben
6. III: Pécs-Tübingen Wissenschaftliches Symposium
1992.04. 12-14. Pécs
Kardos M, Kajtár P: Veränderungen der Hämostase in verschiedenen Stadien der acuten lymphoblastischen Leukämie

7. MGYOT Gyermekonkológiai Sectio Értekezlete

1992.06. 18-21. Szeged

Kardos M: Haemostasis zavar okozta központi idegrendszeri vérzések a POTE Gyermekklinika anyagában

8. XXIVth Meeting of the International Society of Paediatric Oncology

1992.10. 12-16. Hannover

Kardos M, Kajtár P: Disturbances of coagulation following high dose Methotrexate (HDMTX) administration in patients with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) (poster)

9. MGYOT 26.évi Kongresszusa 1993.06. 10-11. Szeged

Kardos M, Kajtár P: Vérárvadási zavar okozta központi idegrendszeri szövödmények acut lymphoid leukaemiás gyermekek chemotherápiája során

10. A Magyar Thrombosis Haemostasis Társaság II. kongresszusa

1993.09. 24-26. Pécs

Kardos M, Losonczy H, Kajtár P: Biseko-kezelés hatása az L-asparaginase okozta vérárvadási zavarra gyermekkori acut lymphoid leukaemia inductios chemotherápiája során

11. VII. Magyar Biotest-Symposium 1993.11.12. Budapest

"Supportiv therápia a haematológiában"

Kardos M: Biseko therápia hatása az L-asparaginase okozta vérárvadási zavarra

12. Baranya Woche in der Steiermark 1993.10. 11-15. Graz-Stainz

Kardos M, Kajtár P: Neurologische Komplikationen infolge von Hämostase-Störungen während der zytostatischen Behandlung bei der leukämischen Kindern

13. 9th Meeting of the Danubian League Against Thrombosis and Hemorrhagic Disorders 1994.09. 04-17. Prága

Kardos M, Kajtár P: L-asparaginase induced haemostasis disorders in acute lymphoblastic leukaemia of children

14. Trilateral Haematooncological Symposium

1997.05. 5-6. Pécs

Kardos M: Changes of haemostasis during intensive induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL)

A témával kapcsolatos saját közlemények jegyzéke

1. Kardos M, Nagy I, Schultz K, Kiss I, Gastonyi V. (1988): Serious complications of congenital antithrombin III (AT III) deficiency in a 7-year-old girl. *Folia Haematol, Leipzig* 115: 297-300.
2. Kardos M, Nagy I, Schultz K, Kiss I, Gastonyi V. (1989): Súlyos szövődeményekkel járó veleszületett I. típusú antithrombin III hiány 7 éves leányban. *Orv Hetil* 130: 629-632.
3. Kardos M, Grexa E, Kajtár P, Matolcsy A. (1992): Arteria carotis interna thrombosis és disseminált intravasculáris coagulopathia (DIC) előfordulása akut myeloid leukaemia kezdetén. *Orv Hetil* 133: 483-485.
4. Kardos M, Grexa E, Kajtár P. (1992): Központi idegrendszeri szövődemények akut lymphoid leukaemiás gyermekek kemoterápiás kezelése során. *Orv Hetil* 133: 1111-1115.
5. Kardos M, Kajtár P, Szücs R, Nagy I. (1992): Disturbances of coagulation following high-dose Methotrexate (HDMTX) administration in patients with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Med Pediat Oncol* 20: 404.
6. Kajtár P, Kardos M, Szücs R, Molnár D. (1992): Alteration of lipid metabolism during chemotherapy of childhood lymphoblastic leukaemia. *Med Pediat Oncol* 20: 402.
7. Kardos M, Kajtár P. (1993): Örökletes tényezők szerepe a gyermekkori akut lymphoid leukaemia kezdeti szakaszában észlelt haemostasis zavarokban. *Gyermekgyógyászat* 44: 364-467.

8. Kardos M, Kajtár P. (1994): Effect of Biseko administration on L-asparaginase induced hemostasis disorders in acute lymphoblastic leukaemia (ALL) of children. *Series Coagulation* vol.3. 67 (abstract)
Eds: F. Kornalik, Z. Vorlová, H. Vinazzer
9th Meeting of the Danubian League against Thrombosis and Haemorrhagic Disorders
9. Kardos M, Kajtár P. (1996): Relationship between clinical symptoms and coagulation disorders during the early phase of childhood lymphoblastic leukaemia (ALL)
Series Coagulation vol. 4, 45 (abstract)
Eds: K Zawilska, H Vinazzer
10th International Meeting of the Danubian League against Thrombosis and Haemorrhagic Disorders
10. Kardos M, Kövesi T, Kajtár P. (1996): Complications associated with indwelling central venous catheters. *Med Ped Oncol* 20: 306.
11. Kardos M, Kövesi T. (1997): Durability of tunneled central venous catheters in children with malignant diseases. *Pediatric Anasthesia* 7: 353-356.

Könyvfejezet

1. Kardos M, Kajtár P. (1990): Effect of combined chemotherapy on haemostasis "Thrombosis and haemorrhagic disorders"

Eds: Nagy I, Losonczy H, Vinazzer H.

Proceedings of the 7th International Meeting of the Danubian League against Thrombosis and Haemorrhagic Disorders, Pécs, Oct. 9-13. pp. 311-322.

2. Kardos M, Kajtár P. Effect of Biseko-administration on L-asparaginase induced haemostatic disorders in acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in children

"Trends in Haemostasis 1995"

Eds: Losonczky H, Dávid M.

Akadémiai Kiadó Budapest pp. 120-127.