Copyright © 2021 by Wydawnictwo Czelej sp. z o.o.

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy – podstawy diagnostyki, objawy i leczenie. Proste spojrzenie na trudny temat

Hereditary angioedema – basics of diagnosis, symptoms and treatment. A simple look at a difficult topic

Krzysztof **Kuziemski**[1,2]
ORCID ID https://orcid.org/0000-0002-3205-3647
[1] Koordynator Oddziałów COVID „S" UCK Gdańsk
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kuziemski
[2] Katedra Pneumonologii i Alergologii, Klinika Pneumonologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n med. Ewa Jassem

Streszczenie

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (*hereditary angioedema* – HAE) jest rzadko występującą, rodzinną chorobą genetyczną. Schorzenie jest spowodowane mutacjami w genie *SERPING1* kodującym inhibitor C1 esterazy (C1-INH). Brak C1-INH lub obniżenie jego aktywności prowadzi do jego niedoboru w osoczu, co powoduje nawracające ataki ciężkiego obrzęku naczynioruchowego. HAE występuje z częstością od 1 : 10 000 do 1 : 50 000, jego wystąpienie jest niebezpieczne ze względu na możliwość pojawienia się obrzęku krtani, dróg oddechowych i jamy brzusznej. Obrzęk naczynioruchowy w HAE może lokalizować się obwodowo lub centralnie, obejmując krtań i przewód pokarmowy. Istnieje wiele dobrze znanych czynników wywołujących napady HAE, do których należą: infekcje wirusowe i bakteryjne dróg oddechowych, stres, urazy fizyczne, estrogeny, wykonywanie procedur medycznych, takich jak gastroskopia lub kolonoskopia, oraz przyjmowanie leków z grupy inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI). W diagnostyce HAE należy ocenić stężenie składnika C4 dopełniacza. W celu potwierdzenia rozpoznania ocenia się aktywność i stężenie C1-INH. Zwykle wystąpienie obrzęku HAE nie ustępuje po zastosowaniu leków przeciwhistaminowych i glikosteroidów. Skuteczne w codziennej praktyce jest podawanie dożylne inhibitorów dopełniacza C1 (C1-INH) lub podskórne antagonistów receptora bradykininy.

Słowa kluczowe:
wrodzony obrzęk naczynioruchowy, C1 inhibitor, niedobór inhibitora C1 esterazy, składowa C4 dopełniacza, gen SERPING1

Key words:
hereditary angioedema, C1 inhibitor, C1 esterase inhibitor deficiency, complement component C4, SERPING1 gene

WSTĘP

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (*hereditary angioedema* – HAE) jest chorobą dziedziczoną autosomalnie dominująco. W większości przypadków HAE występuje rodzinnie. Za jego powstanie odpowiada defekt zlokalizowanego na chromosomie 11 genu kodującego proteazę serynową – C1 esterazę. Mutacja może powodować zmniejszenie ekspresji genu inhibitora C1 esterazy (C1-INH) – powstaje typ 1 HAE (obniżone stężenie i aktywność C1-INH) – 80-85% chorych albo ograniczenie aktywności tego inhibitora – typ 2 HAE (obniżona aktywność C1-INH, stężenie prawidłowe) – 15% chorych.

KLASYFIKACJA HAE

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy jest rzadką, niealergiczną postacią obrzęku naczynioruchowego. Szacuje się, że występuje z częstością od 1 : 10 000 do 1 : 50 000 osób w populacji ogólnej [1]. Wyróżnia się 6 głównych postaci HAE [2, 3]. Dwa typy obrzęków HAE mają zasadnicze znaczenie kliniczne. Można je łatwo zidentyfikować. Należą do nich:

– obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-INH typu 1 (ok. 80-85% chorych z HAE z niedoboru C1-INH), który jest związany z ilościowym niedoborem inhibitora C1 esterazy (HAE-1). U tych pacjentów występuje obniżenie zarówno stężenia, jak i aktywności inhibitora C1 esterazy;

– obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-INH typu 2 (ok. 15% chorych z HAE z niedoboru C1-INH). U tych pacjentów występuje obniżona aktywność inhibitora C1 przy prawidłowym jego stężeniu w surowicy krwi (HAE-2).

U większości chorych z typem 1 i 2 HAE stwierdza się mutację genu *SERPING1*, który koduje inhibitor C1 esterazy. Wynikiem mutacji jest obniżenie stężenia lub aktywności C1-INH, białka, które jest składową dopełniacza [3].

W trzeciej grupie obrzęków o charakterze wrodzonym zakwalifikowano chorych z dodatnim rodzinnym wywiadem w kierunku nawrotowych obrzęków, ale u tych pacjentów występuje prawidłowe stężenie i aktywność inhibitora C1. W tej grupie najczęściej obserwuje się mutację genu czynnika XII układu krzepnięcia, plazminogenu lub angiopoetyny 1. Potwierdzenie rozpoznania jest trudne ze względu na rzadkość choroby i żmudne badania genetyczne. Obraz kliniczny w tej grupie chorych jest taki sam jak w HAE z niedoboru C1-INH [4, 5].

PATOGENEZA HAE

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy jest dziedziczony autosomalnie dominująco, dlatego u większości chorych stwierdza się występowanie obrzęków w najbliższej rodzinie. Obrzęk może także ujawnić się jako mutacja *de novo*, wówczas wywiad rodzinny będzie bez znaczenia klinicznego. U większości chorych wykazano, że są heterozygotami z mutacją umiejscowioną w jednym allelu genu *SERPING* na chromosomie 11 [6].

Inhibitor C1 esterazy jest białkiem ostrej fazy odgrywającym ważną rolę w hamowaniu klasycznej drogi aktywacji dopełniacza oraz w hamowaniu kaskad krzepnięcia, fibrynolizy i kinin – bradykininy. Niedobór C1-INH lub obniżona jego aktywność prowadzi do nadmiernej, niekontrolowanej produkcji bradykininy (a dokładnie niedobór aktywności C1-INH upośledza hamowanie kalikreiny, co w konsekwencji doprowadza do wzmożonego uwalniania bradykininy). Uwalnianie bradykininy jest bezpośrednio odpowiedzialne za zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych, powodując ujawnienie się obrzęków naczynioruchowych [7].

Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is a rare family genetic disorder. This disorder is caused by mutations in the *SERPING1* gene encoding the C1 inhibitor (C1-INH). Lack of C1-INH or decline in its activity leads to plasma deficiency, resulting in recurrent attacks of severe swelling angioedema. It is a rare disease with a frequency of 1 : 10 000 to 1 : 50 000 but dangerous because of the possibility of laryngeal, airway closure and abdominal oedema. Angioedema in the HAE may be located peripherally or centrally within the larynx and gastrointestinal tract. There are many well-known triggers that lead to attacks of HAE, for example: viral and bacterial infections, stress, physical trauma, estrogens, different medical procedures such as gastroscopy and colonoscopy, and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI). The C4 complement component concentration is screened in diagnosis. The activity and concentration of C1-INH should be assessed to confirm the disorder. Typically attack of HAE does not respond to antihistamines and glucocorticoids. The effective treatment of HEA in every day practise requires using C1 complement inhibitors (C1-INH) or bradykinin receptor antagonists.

DIAGNOSTYKA I ROZPOZNANIE HAE

Diagnostykę HAE z niedoboru C1-INH należy rozważyć u wszystkich osób, u których [8]:

– w wywiadzie stwierdzono wolno narastające, często nawracające, o niejasnej przyczynie, niesymetryczne obrzęki naczynioruchowe, utrzymujące się przez 2-5 dni, którym nie towarzyszy pokrzywka, świąd;
– obrzęki nie ustępują po zastosowaniu glikokortykosteroidów (GKS) podawanych doustnie lub parenteralnie, leków przeciwhistaminowych, adrenaliny podanej domięśniowo;
– w wywiadzie stwierdzono wolno narastające, o niejasnej przyczynie, nawracające bóle brzucha, które ustępują w ciągu 1-3 dni, zwłaszcza gdy wystąpiły także obrzęki innych okolic ciała;
– wystąpił obrzęki krtani, dotyczy to również pojedynczych epizodów z przeszłości;
– obrzęki naczynioruchowe występują również u członków rodziny.

Podejrzenie HAE z niedoboru C1-INH koniecznie należy zweryfikować badaniami laboratoryjnymi. W powszechnej praktyce klinicznej wykonuje się pomiar stężenia składowej C4 dopełniacza. Chorzy z rozpoznaniem HAE z niedoboru inhibitora C1 esterazy wykazują stałe zmniejszenie stężenia składowej C4 dopełniacza. Rozstrzygające w rozpoznaniu HAE z niedoboru inhibitora C1 esterazy jest oznaczenie stężenia i aktywności C1-INH. Aktywność C1-INH w HAE-1 i HAE-2 wynosi zazwyczaj 30%.

W badaniach laboratoryjnych w pierwszej kolejności zawsze należy oznaczyć stężenie składowej C4 dopełniacza, a następnie pogłębić diagnostykę o wykonanie oznaczeń stężenia i aktywności

Adres do korespondencji:
Prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Kuziemski
Katedra Pneumonologii i Alergologii
Klinika Pneumonologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Mariana Smoluchowskiego 17
80-214 Gdańsk
k.kuziemski@gumed.edu.pl

Data urodzenia: Wiek: 2 L Płeć: K
Lekarz zlecający: prof.nadzw.dr hab.n.med. KUZIEMSKI KRZYSZTOF
Oddział zlecający: **Poradnie Kliniki Alergologii i Pneumonologii**
Data pobrania: 14-02-2018 07:52 Data rejestracji: 14-02-2018 07:52 Nr zlecenia:
Strona: 1 / 1

Profil: **Białka specyficzne**

BADANIE	WYNIK		JEDNOSTKI	WARTOŚCI REFER.
Składowa dopełniacza C4 w surowicy	**0.04**	L	**g/l**	**(0.1 - 0.4)**

Autoryzował:

Data autoryzacji: 2018-02-14 12:29:33

Profil: **Inhibitor C1q esterazy**

BADANIE	WYNIK		JEDNOSTKI	WARTOŚCI REFER.
Inhibitor C1 (aktywność) w osoczu cytrynianowym	**21**	L	**%**	**(70 - 130)**
Inhibitor C1 (stężenie) w osoczu cytrynianowym	**0.06**	L	**g/l**	**(0.18 - 0.32)**

Autoryzował:

Data autoryzacji: 2018-02-15 13:16:00

Ryc. 1. *Wynik badań laboratoryjnych potwierdzających rozpoznanie wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) u 2-letniej dziewczynki, której matka i babcia mają rozpoznany HAE.*

Fig. 1. *Results of laboratory tests confirming the diagnosis of hereditary angioedema (HAE) in a 2-year-old girl whose mother and grandmother have confirmed diagnosis of HAE.*

C1-INH. W celu uściślenia rozpoznania zaleca się 2-krotne oznaczenie powyższych markerów. Odstęp między pierwszym a kolejnym pomiarem powinien wynosić 1-3 miesiące. U osób, u których jest wysokie podejrzenie występowania HAE, szczególnie przy dodatnim wywiadzie rodzinnym, a wyniki oznaczeń składowej C4 dopełniacza oraz stężenie i aktywność C1-INH są prawidłowe, badanie należy wykonać podczas wystąpienia obrzęku [8].

W tabeli 1 przedstawiono algorytm rozpoznawania HAE z niedoboru C1-INH u osób, u których w rodzinie występowały obrzęki naczynioruchowe.

Przy potwierdzeniu rozpoznania HAE konieczne jest wykonanie dodatkowych badań diagnostycznych u członków najbliższej rodziny (wstępnych, zstępnych, rodzeństwa) w celu potwierdzenia bądź wykluczenia współistnienia tego schorzenia. Na rycinie 1 przedstawiono typowy wynik oznaczenia składowej C4 dopełniacza i C1-INH podczas diagnostyki wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u dziecka, którego matka oraz babcia mają potwierdzony HAE.

W niektórych sytuacjach klinicznych, gdy stężenia składowej C4 dopełniacza i C1-INH są prawidłowe, konieczne jest poszerzenie diagnostyki o wykonanie badania genetycznego. Wówczas należy określić mutację genu *SERPING1*, która powoduje obniżenie stężenia i/lub aktywności C1-INH [6].

W polskich warunkach oznaczenie mutacji genu *SERPING1* nie jest dostępne komercyjnie i zazwyczaj wykonuje się je w ramach badań naukowych. Przed ostatecznym ustaleniem rozpoznania HAE należy wykluczyć inne przyczyny obrzęków naczynioruchowych, w tym nabytych (*acquired angioedema* – AAE).

OBJAWY KLINICZNE HAE

Obrzęki naczynioruchowe w HAE lokalizują się w obrębie różnych części ciała, takich jak: głowa, szyja, klatka piersiowa, powłoki brzuszne, narządy moczowo-płciowe oraz kończyny górne i dolne [9] (ryc. 2). Obrzęki są zazwyczaj niesymetryczne, bolesne, dobrze odgraniczone od niezmienionej chorobowo skóry (ryc. 3). Cechą charakterystyczną jest powolne ich narastanie w ciągu kilku-kilkunastu godzin i powolne ustępowanie po 2-5 dniach.

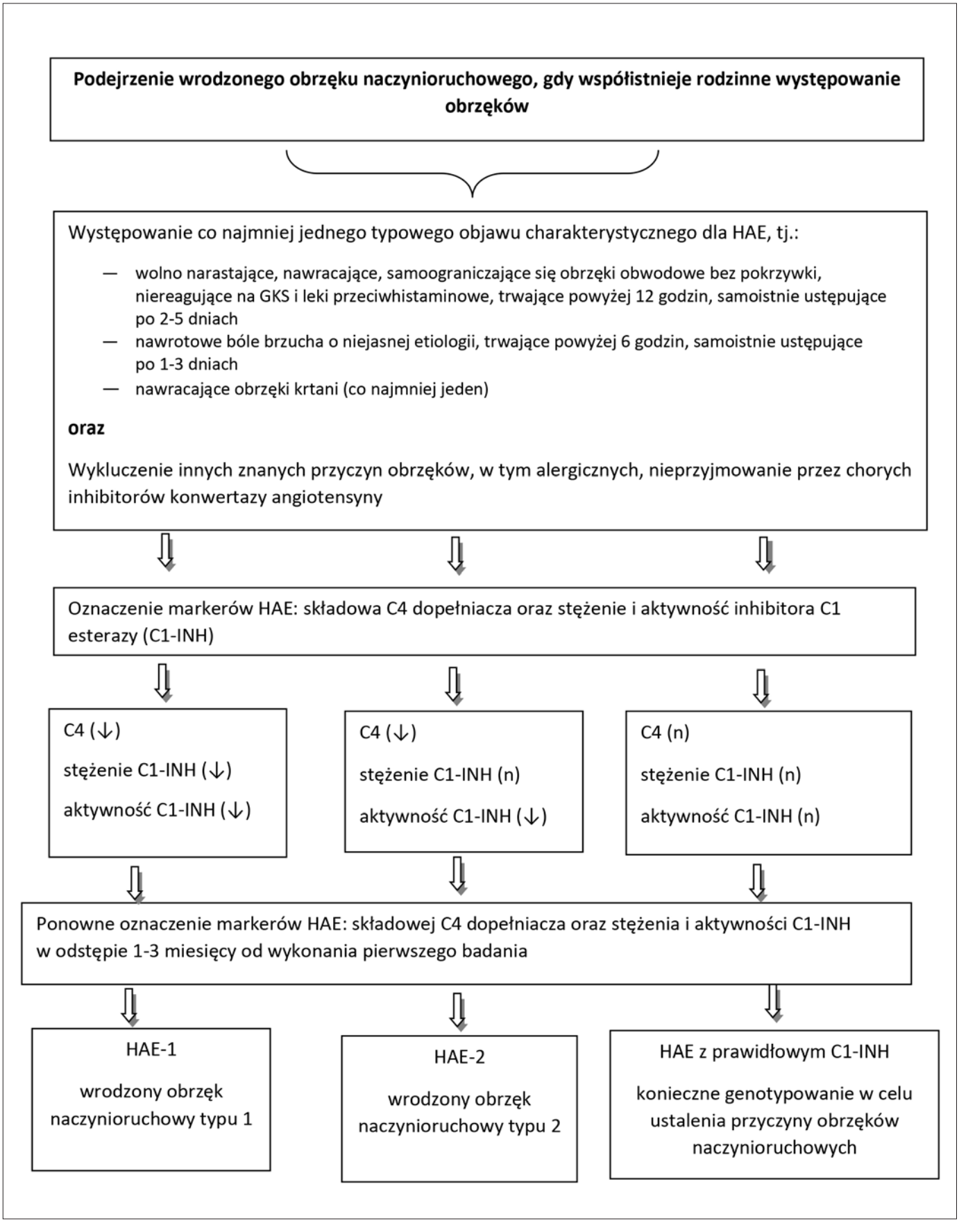
Bezpośrednio przed wystąpieniem obrzęku mogą pojawić się objawy zwiastunowe pod postacią: złego samopoczucia, senności, bólów głowy, mięśni, a niekiedy na skórze zmian o typie siateczki poszerzonych naczyń (rumień brzeżny). Ze względu na zwiększoną przepuszczalność naczyń mogą wystąpić groźne dla życia obrzęki błon śluzowych górnych dróg oddechowych (np. języka, krtani, nagłośni) i przewodu pokarmowego (np. objawy niedrożności jelit) [10]. W typowym napadzie HAE, o ile nie ma współistniejących schorzeń alergicznych, nie występuje świąd ani wykwity pokrzywkowe. Należy zaznaczyć, że typowe obrzęki HAE nie ustępują po GKS i lekach przeciwhistaminowych [10].

CZYNNIK PROWOKUJĄCE WYSTĄPIENIE HAE

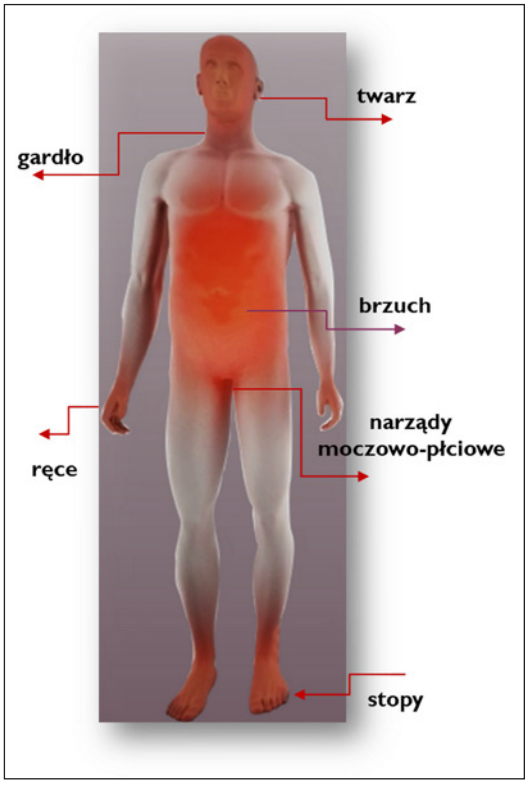
W codziennym życiu u chorych na HAE wiele nieswoistych czynników może wywołać ujawnienie się obrzęku naczynioruchowego. Najczęstsze czynniki prowokujące wystąpienie HAE przedstawiono na rycinie 4.

Tabela 1. *Postępowanie diagnostyczne u chorych z podejrzeniem wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) na podstawie [12, 13] w modyfikacji własnej autora*

Table 1. *Diagnostic management in patients with suspected hereditary angioedema (HAE) on the basis of items [12, 13] modified by the author*



Objaśnienia: ↓ – wartość obniżona, n – wartość prawidłowa.



Ryc. 2. *Typowa lokalizacja obrzęków naczynioruchowych u chorych na wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE).*

Fig. 2. *The typical location of angioedema in patients with hereditary angioedema (HAE).*

Ryc. 3. *Niesymetryczny obrzęk dłoni i przedramion u chorej podczas ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) [materiał własny autora].*

Fig. 3. *Asymmetrical swelling of the hands and forearms in a patient during hereditary angioedema (HAE) attack [author's own material].*

OBJAWY BRZUSZNE U CHORYCH NA HAE

U niektórych chorych jedynym objawem HAE mogą być nawracające, o niejasnej etiologii bóle brzucha. Objawy mogą występować przez wiele lat, bez współistnienia innych typowych symptomów HAE. W wielu sytuacjach są one powodem wielokrotnych wizyt u lekarzy różnych specjalności, w tym gastroenterologów. Najczęściej występują:
– nudności, wymioty;
– biegunka lub zaparcia;
– bóle o charakterze „kolki brzusznej";
– silny ból brzucha sugerujący tzw. ostry brzuch;
– przejściowa niedrożność jelit.

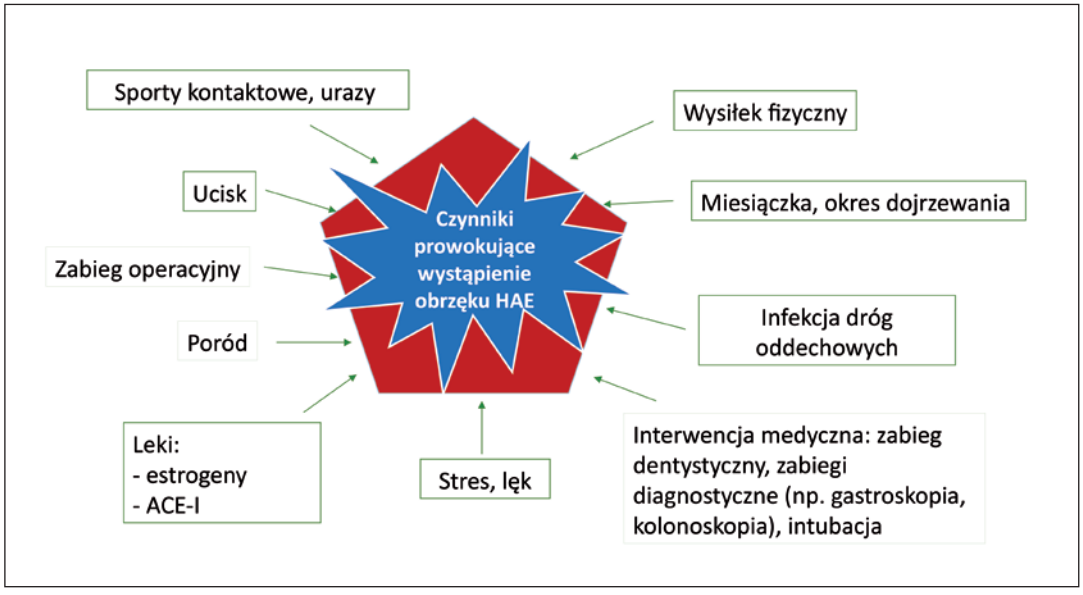
Objawy są związane z obrzękiem błony podśluzowej i śluzowej przewodu pokarmowego oraz relokacją płynu do jamy otrzewnej i jelit. W skrajnych sytuacjach prowadzą do tzw. ostrego brzucha z obniżeniem ciśnienia tętniczego oraz objawami wstrząsu hipowolemicznego i niejednokrotnie są przyczyną nagłych interwencji chirurgicznych. W diagnostyce u tych chorych pomocne jest wykonanie badania ultrasonograficznego i/lub tomografii komputerowej jamy brzusznej, szczególnie w okresie objawowym. Zasada diagnostyki laboratoryjnej pozostaje taka sama jak w innych przypadkach HAE [11].

POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE U CHORYCH Z OBJAWAMI HAE

Terapia HAE polega na leczeniu ostrych objawów obrzęku, profilaktyce krótkoterminowej przed zabiegami medycznymi i na profilaktyce długoterminowej. W leczeniu ostrych objawów HAE stosuje się substytucję C1-INH lub blokuje się farmakologicznie receptory bradykininowe typu 2 (B2) [2]. W leczeniu substytucyjnym stosuje się preparaty osoczopochodne C1-INH (Berinert®) lub rekombinowane C1-INH (Ruconest®). W celu zablokowania receptora B2, doprowadzając tym samym do przerwania napadu HAE, stosuje się antagonistę receptora bradykininowego – ikatybant (Firazyr®). W warunkach polskich tylko 2 leki są refundowane w leczeniu ostrych, zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy: Firazyr u pacjentów dorosłych, osoczopochodny C1-INH u dzieci i dorosłych. W przypadku stosowania preparatów rekombinowanych inhibitora C1, oczyszczanych z mleka transgenicznych królików, przed przepisaniem leku bezwzględnie należy wykonać testy skórne lub oznaczyć sIgE dla alergenu królika [12].

W uzasadnionych przypadkach, przy braku powyższych leków, można podać poza zarejestrowanymi wskazaniami świeżo mrożone osocze (2 jednostki). Zastosowanie osocza uzupełnia niedobory C1-INH, dlatego jest skuteczne w ostrej fazie obrzęku. Należy pamiętać, że w osoczu znajdują się prekursory bradykininy, które mogą wywołać nasilenie objawów [13].

W leczeniu zapobiegawczym wystąpienia objawów HAE przed zabiegami medycznymi (np. zabiegami stomatologicznymi, gastroskopią, kolonoskopią) lekiem pierwszego wyboru jest podanie osoczopochodnego C1-INH w dawce terapeutycznej, na krócej niż 6 godzin przed wykonaniem



Ryc. 4. *Czynniki wyzwalające ujawnienie się objawów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) [opracowanie własne].*

Fig. 4. *Factors triggering the manifestation of hereditary angioedema (HAE) symptoms [own materials].*

procedury medycznej. Dawniej stosowane w profilaktyce długoterminowej leki androgenne (Danazol, Stanazol) lub kwas traneksamowy (Exacyl) nie są zarejestrowane w tym wskazaniu i nie są obecnie zalecane z powodu ich małej skuteczności i licznych działań niepożądanych [14].

PODSUMOWANIE

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy jest rzadką, dziedziczną chorobą genetyczną. W wielu sytuacjach klinicznych może stanowić istotny problem diagnostyczny dla lekarzy, w tym gastroenterologów. Należy pamiętać, że u niektórych chorych jedynym objawem HAE mogą być nawracające, o trudnej do ustalenia etologii bóle brzucha. Dolegliwości brzuszne są związane z obrzękiem błony podśluzowej i śluzowej przewodu pokarmowego oraz przemieszczeniem płynu do jamy otrzewnej i jelit. W skrajnych sytuacjach prowadzą do wystąpienia niedrożności jelit, dlatego w przypadku występowania niewyjaśnionych, nawracających i niesymetrycznych obrzęków, w szczególności połączonych z objawami brzusznymi, należy poszerzyć diagnostykę o ocenę stężenia składowej C4 dopełniacza. Wykazanie obniżenia składowej C4 dopełniacza jest wskazaniem do poszerzenia diagnostyki o ocenę stężenia i aktywności C1-INH, a w przypadku występowania objawów brzusznych zalecane jest wykonanie tomografii komputerowej lub badania ultrasonograficznego jamy brzusznej, szczególnie w okresie objawowym. Diagnostyka różnicowa jest trudna i czasochłonna, wymaga wykonania badań dodatkowych, a od lekarza wiedzy ogólnointernistycznej.

Piśmiennictwo

1. Caballero T., Baeza M.L., Cabanas R. i wsp.: Consensus statement on the diagnosis, management and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms and diagnosis. J Investig Allergol Clin Immunol 2011, 21, 333-347.
2. Cicardi M., Aberer W., Banerji A. i wsp.: Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy 2014, 69, 602-616.
3. Haslund D., Ryø L.B., Seidelin Majidi S. i wsp.: Dominant-negative SERPING1 variants cause intracellular retention of C1 inhibitor in hereditary angioedema. J Clin Invest 2019, 129, 388-405. doi: 10.1172/JCI98869.
4. Craig T., Aygören-Pürsün E., Bork K. i wsp.: WAO Guideline for the management of hereditary angioedema. World Allergy Organ J 2012, 5, 182-199.
5. Schmaier A.: The hereditary angioedema syndromes. J Clin Invest 2019, 129 (1), 66-68. https://doi.org/10.1172/JCI125378 [data dostępu: luty 2021].
6. Germenis A.E., Speletas M.: Genetics of hereditary angioedema revisited. Clin Rev Allergy Immunol 2016, 51, 170-182.

7. Tosi M.: Molecular genetics of C1 inhibitor. Immunobiology 1998, 199, 358-365.
8. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I. i wsp.: The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. Allergy 2018, 73 (8), 1575-1596. doi: 10.1111/all.13384.
9. Cicardi M., Agostoni A.: Hereditary angioedema. N Engl J Med 1996, 334 (25), 1666-1667. doi: 10.1056/NEJM199606203342510. PMID: 8628365.
10. Zuraw B.L., Bork K., Binkley K.E. i wsp.: Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. Allergy Asthma Proc 2012, 33 supl. 1, S145-S156. doi: 10.2500/aap.2012.33.3627.
11. Kuziemski K.: Obrzęk naczynioworuchowy nabyty: choroby współistniejące jako przyczyna obrzęków naczynioworuchowych. [W:] Obrzęk naczynioworuchowy wrodzony i nabyty. M. Łukaszyk, Bodzenta-Łukaszyk A., Windyga J. (red. nauk.), PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020.
12. Porębski G., Gocki J., Juchacz A. i wsp.: Management of hereditary angioedema with C1 inhibitor-deficiency – consensus statement of the HAE Section of the Polish Society of Allergology. Part I: Classification, pathophysiology, clinical symptoms, and diagnosis. Alergologia Polska – Pol J Allergol 2018, 5, 98-108. doi: 10.5114/pja.2018.76679.
13. Zuraw B.L.: Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med 2008, 359, 1027-1036.
14. Obtułowicz K., Bogdali A., Obtułowicz A. i wsp.: Napady obrzęku naczynioruchowego. Alerg Astma Immun 2015, 20, 73-78.

Materiał dla lekarzy, przygotowany z inicjatywy i sponsorowany przez Takeda.
C -APROM/PL/HAE/0041, 03/2021

Copyright © 2021 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Wszystkie prawa zastrzeżone.
Wszystkie znaki handlowe są własnościami ich prawowitych właścicieli.

Takeda Pharma Sp. z o.o.
ul. Prosta 68, 00-838 Warszawa, Polska
tel.: +48 22 608 13 00 lub 01, fax: +48 22 608 13 03
www.takeda.com/pl-pl/

W zeszłym miesiącu usłyszałam,

to zapalenie wyrostka robaczkowego

W zeszłym tygodniu

myślałam, to reakcja alergiczna

nareszcie wiem, to

HAE

Nieleczone napady w obrębie górnych dróg oddechowych i jamy brzusznej stanowią bezpośrednie zagrożenie życia.[1,2]

knowHAE
świadomość, odpowiedzi, działanie

dowiedz się więcej:
www.knowHAE.pl

HAE – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (ang. hereditary angioedema) to rzadka choroba genetyczna, dziedziczona autosomalnie dominująco.[1]

Pierwszymi objawami mogą być bóle brzucha i związana z tym interwencja chirurgiczna.[2]

Napady brzuszne w HAE są związane z obrzękiem ściany jelit oraz przenikaniem płynu do przestrzeni zaotrzewnowej.[2] Nierzadko ból jest bardzo silny, sugerując

objawy „ostrego brzucha"[2]

Napady brzuszne HAE objawiają się skurczami brzucha, wymiotami i biegunką. Zajęcie krezki i jelit naśladuje objawy zapalenia. W obrazach tomografii komputerowej, typowymi objawami HAE są rozdęcie jelit z ich istotnym obrzękiem oraz obecność wolnego płynu w obrębie jamy brzusznej i miednicy.[2]

C-APROM/PL/HAE/0037, 02/2021

1. Piotrowicz-Wójcik K, Porębski G. Zagrażające życiu napady krtaniowe u chorych z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym. Otolaryngol Pol. 2020;74(2):1-5.
2. M. Łukaszyk i wsp. Obrzęk naczynioruchowy wrodzony i nabyty. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, wydanie I, 2020, ISBN 978-83-200-6024-9

Materiał dla lekarzy, przygotowany z inicjatywy i sponsorowany przez Takeda.

Copyright © 2021 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Wszystkie prawa zastrzeżone. Wszystkie znaki handlowe są własnościami ich prawowitych właścicieli.

Takeda Pharma Sp. z o.o.
ul. Prosta 68, 00-838 Warszawa, Polska
tel.: +48 22 608 13 00 lub 01, fax: +48 22 608 13 03
www.takeda.com/pl-pl/

Takeda

firazyr®
ikatybant

SZYBKA POMOC W RAZIE ATAKU HAE[1-6]

Stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego 2018:

Zaleca się, aby pacjent miał leki w dawce, która zapewnia pełne leczenie minimum dwóch ataków HAE[7]

Szybkie rozpoczęcie leczenia ogranicza nasilenie i skraca czas trwania napadu oraz zmniejsza ryzyko zagrożeń zdrowotnych wywołanych przez napad[7]

FIRAZYR – jedna dawka powoduje ustąpienie objawów u 9 z 10 pacjentów[1]

FIRAZYR – podanie w ciągu 1 godziny od pojawienia się napadu skraca czas trwania napadu do 6 godzin (całkowite ustąpienie napadu)[4]

FIRAZYR – podanie podskórne, gotowa do użycia ampułkostrzykawka 30 mg/3 ml[1,7]
Przed podaniem nie wymaga rekonstytucji, obliczania oraz dostosowania dawki do masy ciała pacjenta dorosłego[1]

FIRAZYR – przechowywanie 24 miesiące w temperaturze do 25°C[1]

FIRAZYR – koszt ampułkostrzykawki dla pacjenta 3,20 zł
wydawany za opłatnością ryczałtową (3,20 zł) do wysokości limitu we wskazaniach leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1[8]

Firazyr jest wskazany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1.[1]

HAE (ang. hereditary angioedema) – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy.

C-APROM/PL/HAE/0037, 02/2021

firazyr®
ikatybant

SZYBKA POMOC W RAZIE ATAKU HAE[1-6]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w pkt. 6.1. CHPL. **Najczęstsze działania niepożądane:** Niemal u wszystkich pacjentów, którzy byli leczeni ikatybantem podawanym podskórnie w badaniach klinicznych, wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia (obejmujące podrażnienie skóry, obrzęk, ból, świąd, rumień, uczucie pieczenia). Reakcje te były zazwyczaj łagodne lub umiarkowane, przemijające i ustępowały bez dodatkowych interwencji.[1] Przed zastosowaniem produktu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego FIRAZYR. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Nazwa produktu leczniczego: Firazyr 30 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda ampułko-strzykawka o pojemności 3 ml zawiera octan ikatybantu w ilości odpowiadającej 30 mg ikatybantu. Każdy ml roztworu zawiera 10 mg ikatybantu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). **Postać farmaceutyczna:** Roztwór do wstrzykiwań. Roztwór jest przezroczystym i bezbarwnym płynem. **Wskazania do stosowania:** Firazyr jest wskazany w leczeniu objawowym ostrych napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (ang. *hereditary angioedema*; HAE) u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych z niedoborem inhibitora esterazy C1. **Dawkowanie i sposób podawania:** Firazyr jest przeznaczony do stosowania pod kontrolą pracownika służby zdrowia. Dawkowanie: *Dorośli* Zalecana dawka dla dorosłych to jedno wstrzyknięcie podskórne produktu Firazyr 30 mg. W większości przypadków jedno wstrzyknięcie produktu Firazyr jest wystarczające do leczenia napadu. W przypadku niewystarczającego ustąpienia lub nawrotu objawów po 6 godzinach można wykonać drugie wstrzyknięcie produktu Firazyr. Jeżeli drugie wstrzyknięcie nie spowoduje wystarczającego ustąpienia objawów lub w przypadku zaobserwowania nawrotu objawów, po dalszych 6 godzinach można wykonać trzecie wstrzyknięcie produktu Firazyr. Nie należy wykonywać więcej niż 3 wstrzyknięcia produktu Firazyr w okresie 24 godzin. W badaniach klinicznych nie podawano więcej niż 8 wstrzyknięć produktu Firazyr na miesiąc. *Dzieci i młodzież*: Zalecaną dawkę produktu Firazyr na podstawie masy ciała dla dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat) podano w tabeli 1, poniżej.

Masa ciała	Dawka (objętość roztworu)
12 kg do 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg do 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg do 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg do 65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

Tabela 1: Schemat dawkowania dla dzieci i młodzieży

W badaniu klinicznym podawano nie więcej niż jedno wstrzyknięcie produktu Firazyr na jeden atak HAE. Brak zaleceń dotyczących schematu podawania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub dzieci o masie ciała ≤12 kg, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie pacjentów. *Pacjenci w podeszłym wieku*: Informacje na temat stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. U pacjentów w podeszłym wieku wykazano wzrost ekspozycji systemowej na ikatybant. Znaczenie tej obserwacji dla bezpieczeństwa produktu leczniczego Firazyr jest nieznane (patrz punkt 5.2 ChPL). *Niewydolność wątroby*: Nie jest konieczne korygowanie dawek u pacjentów z niewydolnością wątroby. *Niewydolność nerek*: Nie jest konieczne korygowanie dawek u pacjentów z niewydolnością nerek. Sposób podawania: Firazyr jest przeznaczony do podawania podskórnego, najlepiej w okolicy brzucha. Firazyr roztwór do wstrzykiwań należy wstrzykiwać powoli ze względu na podawaną objętość. Każda ampułko-strzykawka z produktem Firazyr jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Więcej informacji dotyczących podawania produktu znajduje się w ulotce dla pacjenta. *Podanie przez opiekuna / samodzielne podanie*: Decyzję o rozpoczęciu podawania przez opiekuna lub samodzielnego podawania produktu Firazyr powinien podejmować wyłącznie lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4 ChPL). *Dorośli*: Firazyr może być podawany samodzielnie lub przez opiekuna wyłącznie po przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez pracownika służby zdrowia. *Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat*: Firazyr może być podawany przez opiekuna wyłącznie po przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez pracownika służby zdrowia. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w pkt. 6.1. ChPL. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ataki w obrębie krtani: Pacjenci z atakami w obrębie krtani, po wstrzyknięciu powinni być leczeni w odpowiedniej placówce służby zdrowia dopóki lekarz prowadzący nie uzna, że wypisanie pacjenta do domu jest bezpieczne. Choroba niedokrwienna serca: W warunkach niedokrwienia może teoretycznie wystąpić pogorszenie czynności serca i spadek przepływu wieńcowego na skutek antagonistycznego działania produktu leczniczego na receptor bradykininy typu 2. Dlatego należy zachować ostrożność przy podawaniu produktu Firazyr pacjentom z ostrą chorobą niedokrwienną serca lub niestabilną dusznicą bolesną (patrz punkt 5.3 ChPL). Udar: Choć istnieją dowody na korzystny wpływ blokady receptora B2 bezpośrednio po udarze, to jednak istnieje teoretyczna możliwość, że ikatybant może osłabiać korzystne w późnej fazie neuroprotekcyjnej działania bradykininy. W związku z tym należy zachować ostrożność przy podawaniu ikatybantu pacjentom w okresie kilku tygodni po udarze. Podanie przez opiekuna / samodzielne podanie: U pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie otrzymywali produktu Firazyr, pierwsze podanie należy wykonać w placówce medycznej lub pod kontrolą lekarza. W przypadku niedostatecznego złagodzenia lub nawrotu objawów po samodzielnym podaniu lub podaniu przez opiekuna zaleca się, aby pacjent zgłosił się lub opiekun zgłosił pacjenta do lekarza. Osobom dorosłym kolejne dawki, które mogą konieczne przy tym samym ataku należy podawać w placówce służby zdrowia (patrz punkt 4.2 ChPL). Brak danych dotyczących podawania kolejnych dawek w przypadku, gdy atak nie ustąpił po pierwszej dawce u młodzieży lub dzieci. Pacjenci, u których wystąpił atak w obrębie krtani, powinni zawsze zgłaszać się do lekarza i należy ich obserwować w placówce medycznej także po wstrzyknięciu produktu w domu. Zawartość sodu: Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 miligramy) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu". Dzieci i młodzież: Istnieją ograniczone dane dotyczące leczenia więcej niż jednego ataku HAE produktem Firazyr u dzieci i młodzieży. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: W badaniach klinicznych prowadzonych w celu rejestracji produktu 999 napadów HAE leczono produktem Firazyr w dawce 30 mg podawanym podskórnie przez pracownika służby zdrowia. Pracownik służby zdrowia podawał podskórnie Firazyr 129 zdrowym ochotnikom i 236 pacjentom z HAE. Niemal u wszystkich pacjentów, którzy byli leczeni ikatybantem podawanym podskórnie w badaniach klinicznych, wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia (obejmujące podrażnienie skóry, obrzęk, ból, świąd, rumień, uczucie pieczenia). Reakcje te były zazwyczaj łagodne lub umiarkowane, przemijające i ustępowały bez dodatkowych interwencji. Zestawienie działań niepożądanych: Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w tabeli 1 zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000). Wszystkie działania niepożądane odnotowane po wprowadzeniu produktu do obrotu zapisane są kursywą. Bardzo często: odczyny w miejscu wstrzyknięcia* (*Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, pieczenie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, niedoczulica w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, drętwienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie ucisku w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia oraz uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia.) Często: zawroty głowy, bóle głowy, nudności, wysypka, rumień, świąd, gorączka, zwiększenie stężenia transaminaz. *Częstość nieznana: pokrzywka*. Dzieci i młodzież: Łącznie 32 pacjentów z tej populacji (8 dzieci w wieku od 2 do 11 lat i 24 pacjentów dorastających w wieku od 12 do 17 lat) z HAE włączono do leczenia ikatybantem w badaniach klinicznych. Trzydziestu jeden pacjentów otrzymało pojedynczą dawkę ikatybantu, a jeden z pacjentów (pacjent dorastający) otrzymał ikatybant na dwa ataki (łącznie dwie dawki). Firazyr podano we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 0,4 mg na kg masy ciała i nie więcej niż 30 mg w dawce. U większości pacjentów tej populacji leczonych ikatybantem podawanym podskórnie wystąpiły reakcje w miejscu podania, takie jak: rumień, obrzęk, pieczenie, ból i świąd skóry. Reakcje te były łagodne lub umiarkowanie ciężkie oraz odpowiadały reakcjom obserwowanym u dorosłych. U dwóch pacjentów z tej populacji wystąpiły ciężkie reakcje w miejscu podania, które całkowicie ustąpiły w ciągu 6 godzin. Reakcje te to rumień, obrzęk, pieczenie i uczucie ciepła. Podczas badań klinicznych nie obserwowano istotnych klinicznie zmian w hormonach płciowych. Opis wybranych działań niepożądanych: Immunogenność: W rzadkich wypadkach obserwowano przejściową obecność przeciwciał przeciwko ikatybantowi w kontrolowanych badaniach fazy III przy wielokrotnym podawaniu produktu leczniczego u dorosłych. U wszystkich pacjentów utrzymywała się skuteczność leczenia. U jednego pacjenta leczonego produktem Firazyr stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko ikatybantowi przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu. Pacjenta poddawano obserwacji przez 5 miesięcy, a w kolejnych próbkach nie wykazano obecności przeciwciał przeciw ikatybantowi. Nie zgłaszano przypadków nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych podczas leczenia produktem Firazyr. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, fax: +48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu na adres: drugsafety@shire.com. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Block 2 & 3 Miesian Plaza, 50 – 58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 Y754, Irlandia. **Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, wydanych przez Komisję Europejską:** EU/1/08/461/001-002. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. **Odpłatność:** (na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019) Detaliczna cena urzędowa wynosi 7237,18 zł. Maksymalna kwota dopłaty, ponoszonej przez pacjenta we wskazaniach objętych refundacją, wynosi 3,20 zł. Przed zastosowaniem produktu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu. **Informacja o leku opracowana na podstawie ChPL zatwierdzonej:** 10/2020

C-APROM/PL/HAE/0037, 02/2021

Referencje: 1. Firazyr EU Charakterystyka Produktu Leczniczego, październik 2020. 2. Cicardi M i wsp. N Engl J Med. 2010;363(6):532-541. 3. Lumry WR i wsp. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;107(6):529-537. 4. Maurer M i wsp. PLoS One. 2013;8(2)e53773. 5. Lumry WR i wsp. Int Arch Allergy Immunol. 2015;168(1):44-55. 6. Zanichelli A i wsp. Allergy 2017;72:994–998 7. Porębski i wsp. Polish Journal of Allergology 2018; 5, 2: 98-120. 8. https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/88273,Firazyr-roztwor-do-wstrzykiwan, dostęp wrzesień 2020.

Materiał dla lekarzy, przygotowany z inicjatywy i sponsorowany przez Takeda.

Copyright © 2021 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Wszystkie prawa zastrzeżone. Wszystkie znaki handlowe są własnościami ich prawowitych właścicieli.

Takeda Pharma Sp. z o.o.
ul. Prosta 68, 00-838 Warszawa, Polska
tel.: +48 22 608 13 00 lub 01, fax: +48 22 608 13 03
www.takeda.com/pl-pl/

Takeda