Wrodzony obrzęk naczynioruchowy, aktualne wytyczne leczenia i dostępność leków.

Dr n. med. Marcin Stobiecki

Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej UJ CM

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE – HEREDITARY ANGIOEDEMA)

Mutacja:
- AD
- *De novo*

Niedobór białka C1-INH:
- Ilościowy - HAE 1
- Jakościowy - HAE2

Zaburzenia kaskad białkowych układów:
- Dopełniacza
- Kallikreina- kininy

Zwiększona przepuszczalność naczyń krwionośnych = obrzęki
- Błon śluzowych
- Skórne

Rzadka choroba dziedziczona
AUTOSOMALNIE DOMINUJĄCO 1:50 000

250 zidentyfikowanych chorych w Polsce

75%- chorych ma dodatni wywiad rodzinny

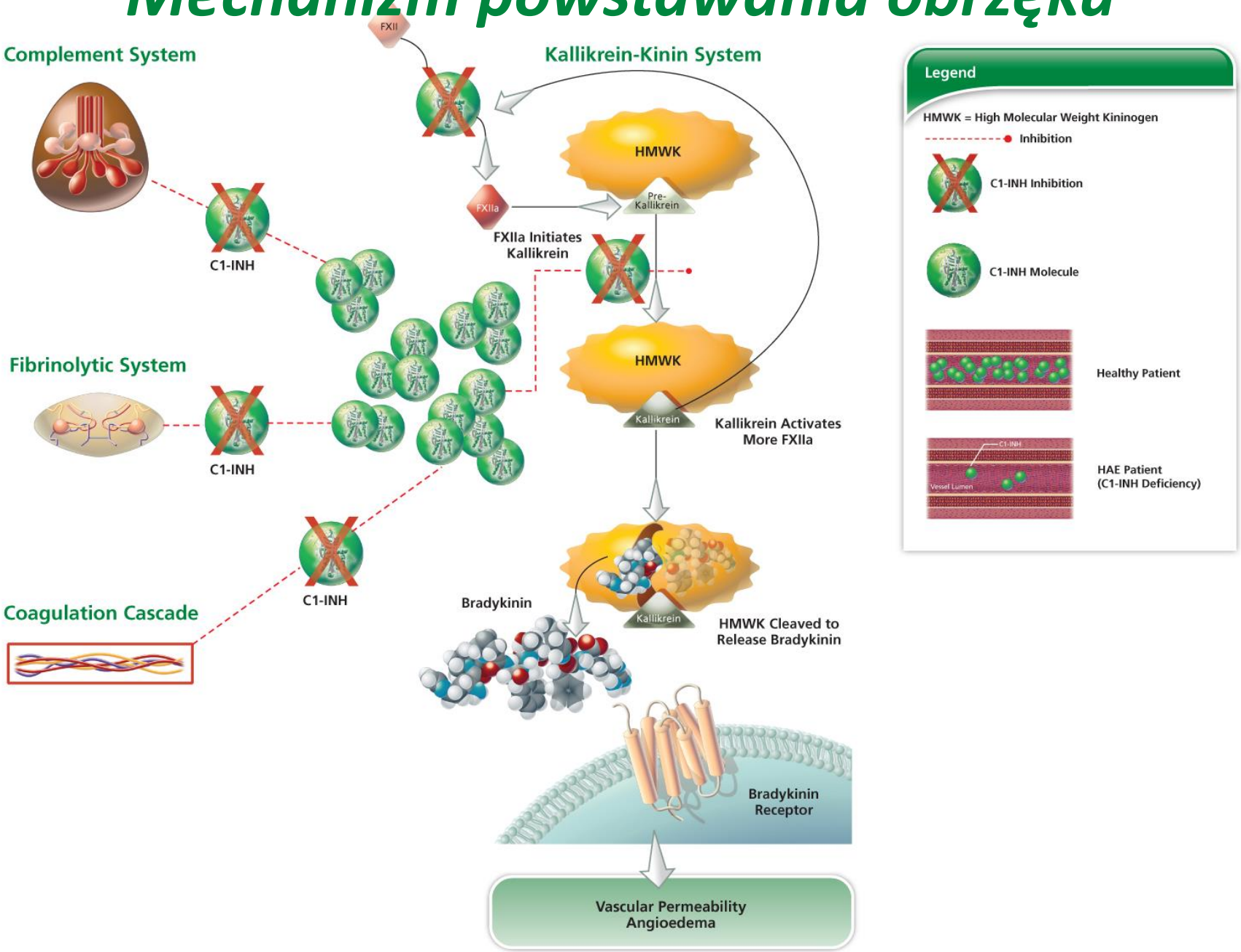
25%- nowe mutacje

Niedobór C1-INH – przyczyną objawów w HAE

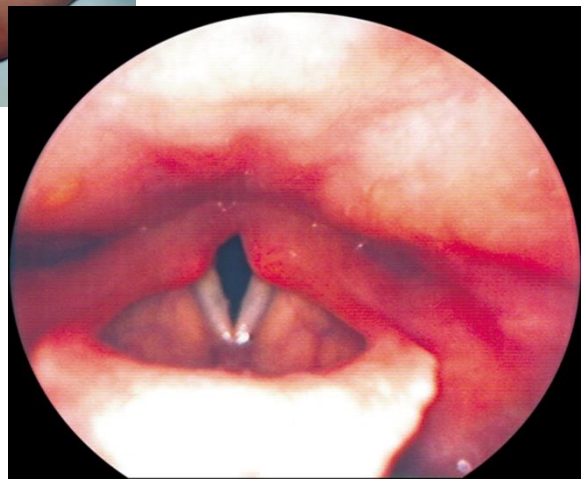
- C1-INH odgrywa ważną rolę hamowaniu różnych kaskad enzymatycznych (dopełniacza, krzepnięcia, fibrynolizy…)
- niedobórC1-INH powoduje wadliwą, niepohamowaną aktywację systemu kallikreina-kininy z nadprodukcją bradykininy, silnym mediatorem odpowiedzialnym za przepuszczalności naczyń
- niedobór C1-INH może powodować lokalne obrzęki wynikające ze zwiększonej przepuszczalności naczyń

Kaplan & Joseph. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:193-204

Mechanizm powstawania obrzęku



Objawy



- Obrzęki skóry i błon śluzowych
- 50% napadów to obrzęki obwodowe
- 50% chorych doświadcza przynajmniej raz w życiu jednego groźnego dla życia obrzęku krtani

Szybkie rozpoznanie choroby jest kluczem do uniknięcia zagrażających życiu obrzęków krtani !

HAE objawia się odmiennym w porównaniu do obrzęku pokrzywkowego przebiegiem

- brak świądu,
- brak bąbli pokrzywkowych,
- bolesność,
- wolne narastanie i utrzymywanie się obrzęku: 72-96 godzin,
- czynniki wywołujące:

  stres, uraz, infekcje, miesiączka,

  leki: egzogenne estrogeny, ACEI

HAE objawia się odmiennym w porównaniu do obrzęku pokrzywkowego przebiegiem

Typowy jest brak skuteczności leków stosowanych w pokrzywce:

- Przeciwhistaminowych
- Sterydów systemowych
- Adrenaliny

u pacjentów z HAE mogą wystąpić objawy prodromalne

- zmęczenie,
- drażliwość,
- osłabienie,
- nudności,
- rumień brzeżny–*erythema marginatum,*

Diagnostyka laboratoryjna

- Oznaczenia w surowicy krwi:

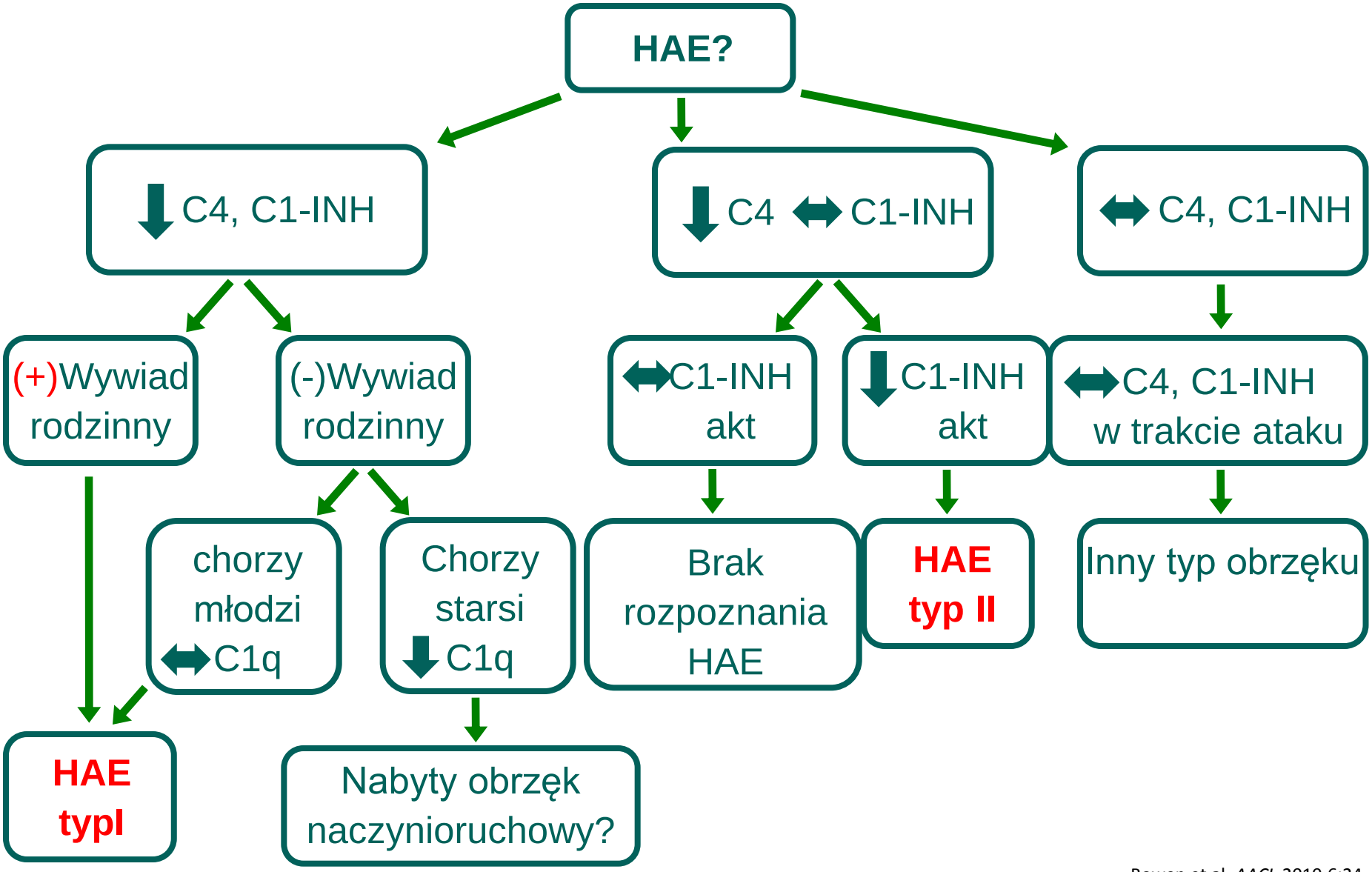
  stężenia C4 – badanie przesiewowe

  stężenia C1 inhibitora

  aktywności C1 inhibitora

  składowej C1q

Diagnostyka



Bowen et al. *AACI.* 2010;6:24

WYTYCZNE LECZENIA I DOSTĘPNOŚĆ LEKÓW

Wskazania do leczenia

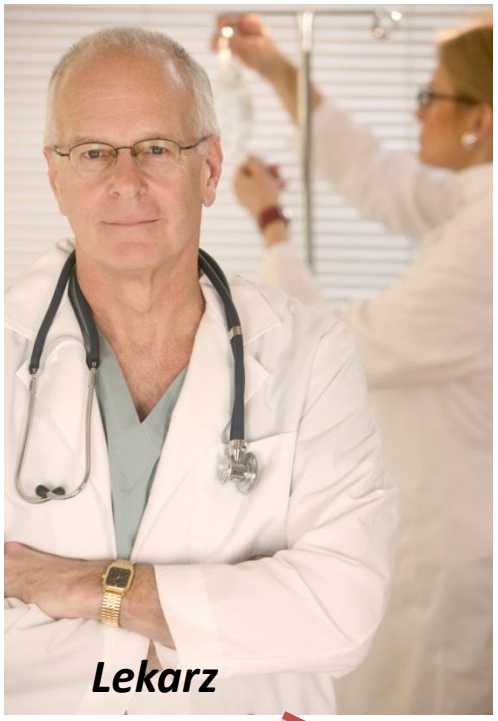
- Leczenie w ostrych napadach
- Profilaktyka krótkoterminowa – przed większymi zabiegami operacyjnym, intubacją, zabiegami stomatologicznymi
- Profilaktyka długoterminowa- gdy występuje > 1 ciężki napad w miesiącu
- Sytuacje szczególne :
  - ***Dzieci***
  - ***Kobiety ciężarne***

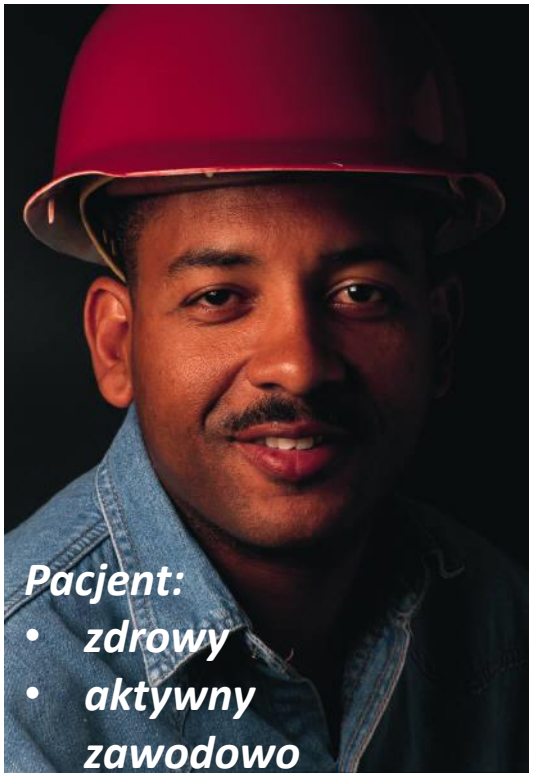
Bowen et al. *AACI.* 2010;6:24

Wskazania rejestracyjne

Cena leku, refundacja leku

Wytyczne towarzystw





Dostępne leczenie

- Świeżo mrożone osocze
- 3 preparaty koncentratu ludzkiego osoczowego C1 inhibitora
- 1 preparat rekombinowanego C1 inhibitora
- Antagonista receptora 2 bradykininy
- 1 inhibitor kalikreiny

- Inne leki: atenuowane androgeny i kwas tranexemowy

Leczenie HAE zgodnie z wytycznymi i rejestracją

- Profilaktyka krótkoterminowa (obejmuje jednorazowe podanie leku przed zdarzeniem potencjalnie wywołującym napad)

- ***Zarejestrowany*** 1 preparat koncentratu ludzkiego osoczowego C1 inhibitora (EMEA),
  - brak refundacji,
  - cena leku przekracza możliwość leczenia w ramach rozliczeń hospitalizacyjnych JGP,

Leczenie HAE zgodnie z wytycznymi i rejestracją

Profilaktyka długoterminowa (regularne podawanie celem ograniczenia liczby groźnych napadów)

- ***Zarejestrowany*** 1 preparat koncentratu ludzkiego osoczowego C1 inhibitora (EMEA),
  - brak refundacji,
  - cena leku przekracza możliwość leczenia w ramach rozliczeń hospitalizacyjnych JGP

- Atenuowane androgeny : dużo działań niepożądanych, niemożliwe leczenie dzieci i kobiet w okresie rozrodczym, w chpl brak wskazań, USA akceptacja FDA
- Kwas tranexemowy: ryzyko zatorowo- zakrzepowe, brak wskazań w chpl,

Atenuowane androgeny – działania niepożądane

- *Często: zwiększenie masy ciała, wirylizacja, trądzik, zaburzenia libido, bolesne skurcze mięśni, bóle głowy, depresja, zmęczenie, nudności, zaparcia, zaburzenia miesiączkowania*
  zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nadciśnienie tętnicze, zmiany w profilu lipidowym

- *Rzadko: przyśpieszone wzrastanie u dzieci, maskulinizacji płodu,*
  żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie, rak wątroby

Leczenie HAE zgodnie z wytycznymi i rejestracją

Leczenie w ostrym napadzie (opanowanie objawów)

- ***Zarejestrowane są 3*** preparaty koncentratu ludzkiego osoczowego C1inhibitora,
  - brak refundacji, cena leku przekracza możliwość leczenia w ramach rozliczeń hospitalizacyjnych JGP
- ***Zarejestrowany 1*** preparat antagonisty receptora 2 bradykinowego
  - brak refundacji, cena leku przekracza możliwość leczenia w ramach rozliczeń hospitalizacyjnych JGP
- 1 preparat inhibitora kalikreiny – rejestracja tylko FDA US
- ***Zarejestrowany 1*** preparat rekombinowanego C1 inhibitora – ***od marca 2013 posiada refundacje do ceny ryczałtu***

Leczenie HAE zgodnie z wytycznymi i rejestracją

Zarejestrowane do samodzielnego podawania przez pacjenta są:

- 2 preparaty koncentratu ludzkiego osoczowego C1inhibitora-
    - brak refundacji,
- 1 preparat antaginisty receptora 2 bradykinowego –
    - brak refundacji,

Leczenie wrodzonego obrzęku naczynioruchowego u dzieci

- Pochodne atenuowanych androgenów są przeciwskazane u dzieci <16 roku życia
- Preferowane koncentraty ludzkiego C1-INH
- Wczesne szkolenia i samodzielne podawanie leku powinno być wprowadzane u dzieci z częstymi napadami
- W chwili obecnej nie posiadamy leku refundowanego dla dzieci, dostępne jedynie świeżo mrożone osocze

Bowen et al. *AACI.* 2010;6:24
Longhurst et al. *AACI.* 2010;6:22
Bowen et al. *AACI. 2011;*7:1
Wahn et al. *Eur J Pediatr.* 2012;doi:10.1007/s00431-012-17264

Leczenie HAE w czasie ciąży i w okresie karmienia piersią

- Częstość napadów HAE wzrasta u 83% ciężarnych,
- Poród przebiega zazwyczaj bez powikłań obrzękowych, jednak zabiegi okołoporodowe mogą wymagać zabezpieczenia
- Kobiety planujące ciąże powinny przejść szkolenie z samodzielnego podawania leków,

Bowen et al. *AACI.* 2010;6:24
Longhurst et al. *AACI.* 2010;6:22
Martinez-Saguer et al. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:131.e1-7

Leczenie HAE w czasie ciąży i w okresie karmienia piersią

- Generalne zalecenia:
  - Androgeny są przeciwskazane, należy unikać kwasu tranexemowego
  - Najbezpieczniejsza profilaktyka i leczenie oparte na koncentratach osoczowego C1-INH
- Samodzielne podawanie koncentratów osoczowego C1-INH wydaję się być bezpieczne i skuteczne i jest zalecane
- W chwili obecnej nie posiadamy leku refundowanego dla kobiet w ciąży

Bowen et al. *AACI.* 2010;6:24
Longhurst et al. *AACI.* 2010;6:22
Martinez-Saguer et al. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:131.e1-7

Podsumowując …

Pilnego rozwiązania wymagają:

- Refundacja leczenia dla dzieci i kobiet ciężarnych
- Opracowanie programów leczenia profilaktycznego
- Finansowania leczenia szpitalnego

Jakie są potrzeby i oczekiwania?

- Dostęp do nowoczesnego leczenia opartego na faktach
- Wsparcie instytucji rządowych
- Edukacja personelu medycznego dotycząca rozpoznawania i leczenia HAE
- Utworzenie ośrodków referencyjnych krajowych i regionalnych
- Dostępność badań laboratoryjnych
- Umocnienie i działalność organizacji pacjentów w celu dotarcia do pracowników służby zdrowia, chorych pacjentów i ich rodzin.

DZIĘKUJE ZA UWAGĘ