

Nowe możliwości leczenia napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego

New opportunities for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema

GRZEGORZ PORĘBSKI

Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej UJ CM

Streszczenie

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE) jest chorobą rzadką, dziedziczną autosomalnie dominującą. Charakteryzuje się nawracającymi epizodami ostrymi, samoograniczającymi się obrzękami tkanek. Przez wiele lat postępowanie ograniczało się do łagodzenia objawów lekami przeciwbólowymi i podawania świeżo mrożonego osocza. Sytuacja zmieniła się diametralnie wraz z wprowadzeniem do praktyki celowanych terapii o skuteczności potwierdzonej w badaniach klinicznych: osoczo-pochodnego i rekombinowanego inhibitora C1 oraz modulatorów układu kalin-kreina-kininy – ekallantidu i ikatybantu, który jest najnowszą opcją terapeutyczną dostępną dla chorych z HAE w Polsce. Hamuje on działanie bradykininy przez blokowanie receptorów BK2. Celem pracy jest przedstawienie praktykującym alergologom i zainteresowanym lekarzom innych specjalności aktualnej wiedzy o postępach w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego.

Słowa kluczowe: antagonisty receptorów bradykininy, inhibitor C1, inhibitor kalikreiny, leczenie, wrodzony obrzęk naczynioruchowy

© *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (4): 236-238

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 03.11.2015

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (*hereditary angioedema*, HAE) jest chorobą rzadką dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. Charakteryzuje się nawracającymi obrzękami gardła, krtani, ściany przewodu pokarmowego, okolicy moczopłciowej i obwodowymi obrzękami skóry. Niekiedy pojawiają się one w kilku lokalizacjach równocześnie. Częstość napadów obrzęku jest bardzo zmienna. U części pacjentów przebieg schorzenia jest niemal niemy klinicznie, u innych obrzęki występują co kilka dni. Typowy obrzęk rozwija się powoli w ciągu 1-2 dni i trwa 3-5 dni. Może pojawić się samoistnie lub być poprzedzony przez czynniki wywołujące, wśród których najczęściej wymienia się uraz fizyczny, stres, infekcję [1]. Obrzęk gardła i/lub krtani jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia, podczas gdy obrzęki w innych lokalizacjach powodują ból i znaczne upośledzenie funkcji danego narządu oraz istotnie pogarszają jakość życia chorych [2,3]. Chociaż zgony z powodu asfiksji w przebiegu obrzęku górnych dróg oddechowych najczęściej zdarzają się u osób z niezdiagnozowanym HAE, przypadki takie dotyczą też pacjentów z rozpoznaniem schorzeniem, leczonych w specjalistycznych ośrodkach [1-3].

Summary

Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominantly inherited disease characterized by recurrent, self-limiting episodes of acute tissue swelling. Management of HAE in the past was often limited to symptom alleviation by means of painkillers and administration of fresh frozen plasma. The situation changed radically with the implementation of new disease-specific therapies whose efficacy has been confirmed in clinical trials. Targeted therapies include recombinant human plasma C1 inhibitor as well as kallikrein-kinin system modulators, namely ecallantide and icatibant. The latter is the latest therapeutic option available for HAE patients in Poland. It disrupts bradykinin pathway by blocking BK2 receptors. The aim of this review is to update the practicing allergologists and other health care providers on new advances in treatment of acute attacks of HAE.

Keywords: bradykinin receptor antagonist, C1 inhibitor, hereditary angioedema, kallikrein inhibitor, therapy

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Grzegorz Porębski

Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej UJ CM

ul. Śniadeckich 10

31-531 Kraków

e-mail: porebski@mp.pl

Pierwotną przyczyną opisanych objawów są mutacje genu kodującego inhibitor składowej C1 układu dopełniacza (C1-INH). Powodują one zmniejszoną produkcję C1-INH (typ I HAE, 85% przypadków) lub zmniejszoną aktywność tego białka (typ II HAE, pozostałe przypadki) [1,2]. C1-INH reguluje początkowe etapy aktywacji układów dopełniacza, kalikreiny, krzepnięcia i fibrynolizy. Ilość czynnego białka produkowana dzięki nieuszkodzonemu genowi C1-INH na drugim allelu nie zapewnia wystarczającego hamowania aktywacji czynnika XII i kalikreiny, która uwalnia w nadmiarze bradykininę z kininogenu wielkocząsteczkowego. Podczas napadu HAE dochodzi do lokalnego wzrostu poziomu bradykininy, co prowadzi do zwiększonej przepuszczalności naczyniowej i obrzęku [4].

Postępowanie terapeutyczne we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym jest tradycyjnie dzielone na profilaktykę krótko- i długoterminową oraz leczenie przerywające napad obrzęku, któremu poświęcone jest niniejsze opracowanie. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi każdy pacjent powinien mieć dostęp do leków stosowanych w napadzie [5]. Ich po-

danie w możliwie najkrótszym czasie po pojawieniu się objawów zwiększa skuteczność leczenia. Zależnie od lokalizacji napadu choroby mogą wymagać uzupełniającej terapii, np. w ataku brzuszny leczenia przeciwbólowego, rozkurczającego, przeciwwymiotnego i dożylnego nawodnienia [4]. Do niedawna możliwości przerywania napadów HAE były bardzo ograniczone, a podstawową opcją terapeutyczną stosowaną w najcięższych atakach było podanie świeżo mrożonego osocza – obciążone ryzykiem przenoszenia zakażeń krwiopochodnych. Sytuacja uległa znaczącej poprawie wraz z wprowadzeniem nowych leków i poszerzeniem dostępności osoczo-pochodnego C1-INH. Poniżej omówiono nowe możliwości leczenia napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (tab. I).

Osoczo-pochodny C1-INH (pdC1-INH, Berinert) jest liofilizowanym pasteryzowanym koncentratem C1-INH, jednego z wielu białek pozyskiwanych z ludzkiego osocza do celów terapeutycznych. Był no od lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku stosowany w Europie u chorych z HAE, także u dzieci. W Polsce dostępność Berinertu znacznie ograniczała konieczność przeprowadzenia każdorazowo procedury imiennej importu docelowego. Po rozpoczęciu badań nad konkurencyjnymi preparatami do przerywania napadu HAE, także Berinert został poddany kontrolowanym badaniom klinicznym. Wykazały one, że pojedyncza dawka preparatu 20 j.m./kg mc jest bezpieczna i skuteczna w leczeniu napadów HAE o różnych lokalizacjach [3-5].

Rekombinowany ludzki C1-INH (rhC1-INH, Ruconest) jest otrzymywany z mleka transgenicznych królików posiadających gen kodujący ludzki C1-INH. Od oryginalnego białka różni się jedynie sposobem potranslacyjnej glikozylacji. Przed jego zastosowaniem należy wykluczyć uczulenie na alergeny królika oznaczając poziom swoistych IgE. Preparat jest

z powodzeniem stosowany w leczeniu napadów HAE w Europie i w USA [2-5]. W Polsce, jako pierwszy spośród obecnie używanych we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym leków został objęty refundacją w ciężkich napadach zagrażających życiu. Kolejne rekombinowane białko – ekallantid (Kalbitor) to silny odwracalny inhibitor osoczowej kallikreiny. Jego działanie pośrednio hamuje wytwarzanie bradykininy, co powoduje ustępowanie obrzęku u chorych z HAE. Lek jest podawany podskórnie. Po około 3% iniekcji obserwowano występowanie objawów anafilaktycznych, co jest poważnym ograniczeniem w bezpieczeństwie stosowania ekallantidu. Dotychczas nie został on zarejestrowany w Europie [4-5].

Najnowszym lekiem, który został objęty refundacją, a przez to stał się dostępny szerokiemu kręgowi pacjentów z HAE jest ikatybant (Firazyr). To syntetyczny dekapeptyd, zbliżony strukturą do bradykininy. Mechanizm działania odróżnia go od innych leków stosowanych w napadach HAE. Ikatybant będąc wybiórczym, kompetycyjnym antagonistą receptora bradykininy typu 2 (BK2R), hamuje efekty biologiczne bradykininy mediowane przez te receptory, przez co blokuje formowanie się obrzęku [6].

Lek został zarejestrowany w Europie i USA na podstawie serii wielośrodkowych badań klinicznych noszących akronim FAST (*For Angioedema Subcutaneous Treatment*). Pierwsze z nich (FAST1) - podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo – wykazało, że ikatybant znamienne skraca czas do początku ustępowania obrzęku (0,8h vs 16,9h, $p < 0,001$); jednak nie został osiągnięty założony pierwszorzędowy punkt końcowy: średni czas do znamiennego klinicznie złagodzenia objawów (2,5h vs 4,6h, $p = 0,142$) [7]. Najpewniej wynikało to z wczesnego użycia leków ratunkowych (pdC1-INH, przeciwbólowych), co maskowało korzystny efekt działania ikatybantu. W związku z tym przeprowadzono kolejne badania.

Tabela I. Aktualnie dostępne w Polsce leki do przerywania napadu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego zagrażającego życiu (na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych oraz [2-4])

Preparat	Postać; dawka jednorazowa; droga podania	Przeciwwskazania i ostrzeżenia	Samodzielne podawanie*
pdC1-INH (Berinert); osoczo-pochodny C1-inhibitor	Fiol. z proszkiem (500 j.m.) i fiol. z rozpuszczalnikiem do rekonstrukcji (10ml); 20 j.m./kg mc; iv	Nadwrażliwość na składniki preparatu; Teoretyczne ryzyko infekcji krwiopochodnych (rozważyć szczepienia przeciwko wzv typu A i B).	Możliwe po przeszkoleniu przez lekarza – konieczna okresowa kontrola.
rhC1-INH (Ruconest), rekombinowany C1-inhibitor	Fiol. z proszkiem (2100 j.) do rozpuszczenia w 14ml wody do wstrzykiwań; 50 j./kg mc (u chorych ≥ 84 kg mc: 4200 j.); iv	Nadwrażliwość na składniki preparatu; Teoretyczna możliwość immunogenności; Badanie swoistych IgE (alergeny królika).	Lek powinien być podawany przez pracownika służby zdrowia.
ikatybant (Firazyr), antagonist receptoru bradykininy typu 2	Ampułkostrzykawką (30 mg); 30 mg; sc	Nadwrażliwość na składniki preparatu; Ostrożnie w niestabilnej dusznicy bolesnej i w okresie kilku tygodni po udarze.	Lek do stosowania pod kontrolą pracownika służby zdrowia. Może być podawany samodzielnie po przeszkoleniu.

*Szczegółowe warunki samodzielnego podania określa Charakterystyka Produktu Leczniczego

Chorzy w badaniu FAST-2 otrzymywali podskórne iniekcje 30mg ikatybantu, a jako komparatora użyto kwasu tranekasowego. Obserwowany czas do początku ustępowania obrzęku wyniósł odpowiednio 0,8h i 7,9h ($p < 0,001$), natomiast średni czas do znamiennego klinicznie złagodzenia objawów 2h dla ikatybantu vs 12h dla kwasu tranekasowego ($p < 0,001$) [7]. Badanie FAST-3 zaprojektowano, by potwierdzić dane o skuteczności i bezpieczeństwie leku. Obserwowany średni czas do redukcji o co najmniej połowę ciężkości objawów w grupie leczonych ikatibantem wyniósł 2h, a w grupie placebo 19,8h ($p < 0,001$). Nie stwierdzono występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem leku [8].

Ikatybant jest podawany w podskórnym wstrzyknięciu, które może być wykonane samodzielnie przez chorego (tab. I). Zalecanym miejscem podania jest fałd niezmiętej chorobowo skóry w okolicy brzusznej [6]. Częstymi, ale niedokuczliwymi, działaniami niepożądanymi są przejściowy obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia. W większości przypadków można ich uniknąć wykonując iniekcję tak, aby na czubku igły nie była obecna kropla leku, preparat powinien być lekko schłodzony, a wkłucie wykonane pod kątem prostym do powierzchni skóry (informacja ustna, dr E. Aygoren-Pürsün). Badania obserwacyjne w warunkach codziennej praktyki wykazały, że u ponad 89% chorych do skutecznego leczenia napadu HAE wystarcza jedna dawka ikatybantu [9]. Jeśli objawy nie ustępują lub nawracają zaleca się podanie kolejnych dawek w odstępach sześciogodzinnych,

ale nie należy podawać więcej niż 3 wstrzyknięć w ciągu 24 godzin. Jeśli chory wymaga więcej niż 8 dawek w miesiącu powinien skontaktować się z lekarzem. Jak już wspomniano kluczowe znaczenie w obrzęku HAE ma szybkie wdrożenie leczenia, co w przypadku podskórnie podawanego ikatybantu jest łatwiejsze niż w przypadku leków dożylnych. W wieloośrodkowym prospektywnym badaniu obserwacyjnym Maurer i wsp. wykazali, że napad obrzęku trwał znamienne krócej u pacjentów, którym podano ikatybant w czasie < 1 godziny od pojawienia się objawów w porównaniu z chorymi, którzy otrzymali lek później (6,1h vs 16,8h, $p < 0,001$) [10].

Wraz z pojawieniem się nowych możliwości terapeutycznych rośnie liczba leczonych napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. Ośrodki wyspecjalizowane w leczeniu HAE prowadzą opiekę przewlekłą i zaopatrują stany nagłe, ale chorzy z napadami obrzęku wymagającymi natychmiastowej pomocy trafiają też do lekarzy różnych specjalności i na oddziały ratunkowe. Dlatego niezwykle ważna jest sprawną implementacją informacji o nowo dostępnych lekach. W decyzji o doborze optymalnego leczenia przerywającego obrzęk należy uwzględnić indywidualne preferencje chorego wynikające z jego stylu życia i wcześniejszych doświadczeń w stosowaniu leków w stanach ostrych, oraz dostępność placówek opieki zdrowotnej w danym rejonie. Wybrany model postępowania może opierać się na samodzielnym podawaniu leku lub leczeniu pod nadzorem medycynym (tab. I).

Piśmiennictwo

1. 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: 602-16.
2. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K i wsp. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 182-99.
3. Bhardwaj N, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema: a review. *Transfusion*. 2014; 54: 2989-96.
4. Wu MA, Zanichelli A, Mansi M, Cicardi M. Current treatment options for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 29: 1-14.
5. Cicardi M, Bork K, Caballero T i wsp. 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.
6. Porębski G, Obtulowicz K. Icatibant w leczeniu napadów wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. *Alergologia Immunologia* 2013; 10: 24-28.
7. Cicardi M, Banerji A, Bracho F i wsp. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363: 532-41.
8. Lumry WR, Li HH, Levy RJ i wsp. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B(2) receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107: 529-37.
9. Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L i wsp. Analysis of characteristics associated with reinjection of icatibant: Results from the icatibant outcome survey. *Allergy Asthma Proc.* 2015; 36: 399-406.
10. Maurer M, Aberer W, Bouillet L i wsp. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One* 2013; 8: e53773.