

WYTYCZNE/GUIDELINES

Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1 – stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego.

Część II: leczenie i zapobieganie napadom, monitorowanie choroby i postępowanie w sytuacjach szczególnych

Management of hereditary angioedema with C1 inhibitor-deficiency – consensus statement of the HAE Section of the Polish Society of Allergology. Part II: treatment, follow-up and special situations

Grzegorz Porębski¹, Jacek Gocki², Aldona Juchacz³, Aleksandra Kucharczyk⁴, Tomasz Matuszewski⁵, Katarzyna Olejniczak⁶, Małgorzata Sokołowska⁷, Marcin Stobiecki¹, Ewa Trębas-Pietras⁸, Krystyna Obtulowicz¹

¹Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

²Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Poznaniu

⁴Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

⁵Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

⁶Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁷Poradnia Alergologiczna, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 2, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

⁸Oddział Alergologii i Chorób Płuc, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie

STRESZCZENIE

Druga część zaleceń została poświęcona postępowaniu w rozpoznanym wrodzonym obrzęku naczynioruchowym (HAE). Przedstawiono aktualnie dostępne w Polsce opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu napadu HAE oraz w długoterminowym leczeniu zapobiegawczym. Omówiono także postępowanie w określonych grupach chorych, w tym u kobiet w ciąży i dzieci, a także w sytuacjach szczególnych, takich jak leczenie domowe i współwystępowanie dodatkowych schorzeń. W skutecznym doraźnym i przewlekłym leczeniu HAE, któremu mają służyć niniejsze zalecenia, ważną rolę odgrywa ścisła współpraca z chorymi.

SŁOWA KLUCZOWE

wrodzony obrzęk naczynioruchowy, inhibitor C1, postępowanie, leczenie, rekomendacje.

ABSTRACT

The second part of the consensus statement aimed at management of hereditary angioedema (HAE). The currently available therapeutic options for acute and long-term treatment in HAE are presented in the light of the recently published evidence based research and recommendations. The specific situations are also addressed, namely, home treatment, management of patient with some coexisting medical conditions and management of selected subpopulations, including pregnant women and children. The significance of the close collaboration with patients is emphasized. The outcome of the statement is to improve management and uniform care of HAE patients in Poland.

KEY WORDS

hereditary angioedema, C1-inhibitor, management, treatment, recommendations.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr hab. n. med. Grzegorz Porębski, Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków, tel.: +48 12 423 11 22, e-mail: g.porebski@uj.edu.pl

RADA KONSULTACYJNA:

Zbigniew Bartuzi¹, Anna Bręborowicz², Ewa Czarnobilska³, Karina Janz-Różyk⁴, Krzysztof Kowal⁵, Marek L. Kowalski⁶, Jerzy Kruszewski⁷, Marek Kulus⁸, Barbara Rogala⁹, Maciej Siedlar¹⁰

¹Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

⁴Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

⁵Zakład Alergologii i Immunologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁶Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁷Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

⁸Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹⁰Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

WYKAZ SKRÓTÓW

B2 – receptory bradykininowe typu 2

C1-INH – inhibitor składowej C1 układu dopełniacza

FFP – świeżo mrożone osocze

HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy

HAE-1 – wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru (obniżenie stężenia) C1-INH typu 1

HAE-2 – wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru (obniżenie aktywności) C1-INH typu 2

HAE-C1-INH – wrodzony obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-INH

pdC1-INH – osoczopochodny C1-INH

rhC1-INH – rekombinowany C1-INH

LECZENIE ATAKÓW WRODZONEGO OBRZĘKU NACZYNIORUCHOWEGO Z NIEDOBORU C1-INH (HAE-C1-INH)

Leczenie ataków obrzęku polega na substytucji inhibitora C1 składowej dopełniacza (C1-INH), na blokowaniu receptorów bradykininowych typu 2 (B2) lub blokowaniu kalikreiny (ekallantyd, dostępny tylko w USA). Do leczenia substytucyjnego używa się preparatów osoczopochodnych C1-INH (Berinert®, Cinryze®) lub rekombinowanych C1-INH (Ruconest®). W celu zablokowania receptora B2 stosuje się antagonistę receptora bradykininowego (Firazyr®) [1]. W leczeniu substytucyjnym podaje się preparaty dożylnie, w dawce przeliczanej na 1 kg masy ciała, natomiast antagonistę receptora B2 w stałej dawce podskórnie. Aktualnie w Polsce są dostępne: Berinert, który stosuje się w dawce 20 j./kg m.c., Ruconest w dawce 50 j./kg m.c. (maksymalnie 4200 j.), Firazyr 30 mg w jednorazowej dawce [2–4]. Leczenie napadów HAE należy rozpoczynać najszybciej, jak to jest możliwe, szczególnie w przypadkach obrzęków zlokalizowanych w obrębie górnych dróg oddechowych, gdyż stanowią one zagrożenie dla życia pacjenta [1, 5]. Czas od momentu podania leku do początku ustępowania objawów wynosi od 30 minut do 2,5 godziny, natomiast czas potrzebny do całkowitego ustąpienia obrzęku od momentu podania leku waha się od 4,9 do 12 godzin [6–9]. Preparaty do leczenia substytucyjnego przed podaniem wymagają odpowiedniego przygotowania, natomiast antagonistę receptora B2 jest podawany podskórnie w postaci gotowego roztworu w ampułkostrzykawce. Wskazania terapeutyczne do stosowania wyżej wymienionych leków obejmują każdy istotny klinicznie napad obrzęku.

Konieczność szybkiego podjęcia leczenia skłania do przeszkolenia pacjenta w samodzielnym podawaniu leku oraz zaopatrzenia go w odpowiednią ilość leku wystarczającą do leczenia napadu HAE-C1-INH [10]. Zaleca się, aby pacjent miał leki w dawce, która zapewnia pełne leczenie minimum dwóch ataków obrzęku naczynioruchowego. W trakcie leczenia napadu zachodzi niekiedy potrzeba powtórzenia podanej dawki leku, co może być związane z przetrwałym działaniem bodźca wyzwalającego atak albo z podaniem zbyt małej dawki preparatu C1-INH, dlatego zaleca się podawanie pełnych dawek C1-INH [4]. Leczenie za pomocą antagonisty receptora B2 również może wymagać kolejnej dawki, która jest podawana 6 godzin po pierwszej dawce [11].

W przypadku braku wymienionych wyżej preparatów zarejestrowanych do leczenia HAE-C1-INH można podać pacjentowi świeżo mrożone osocze (*fresh frozen plasma* – FFP). Stosowane wcześniej i wymieniane w konsensusach dotyczących terapii leki, takie jak androgeny nadnerczowe i kwas traneksamowy, charakteryzują się

znacząco mniejszą skutecznością i użyte jako terapia poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*) wymagają pisemnej zgody pacjenta. W Polsce leczenie osoczopochodnymi i rekombinowanymi preparatami C1-INH oraz antagonistą receptora B2 jest refundowane tylko w ostrych, zagrażających życiu atakach HAE-C1-INH obejmujących gardło, krtań lub jamę brzuszną. W przypadkach obrzęków o innej lokalizacji leczenie tymi preparatami nie jest refundowane. Uzupełniająco stosuje się leki analgetyczne, antyspazmolityczne, przeciwwymiotne oraz wlewy płynów izotonicznych jako leczenie objawowe [12]. U pacjentów otrzymujących produkty osoczopochodne należy rozważyć szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B. Szczepienie przeciwko grypie zmniejsza ryzyko wystąpienia napadów górnych obejmujących drogi oddechowe indukowane infekcją wirusową.

DŁUGOTERMINOWE LECZENIE ZAPOBIEGAJĄCE NAPADOM

Długoterminowe leczenie zapobiegające polega na stałym i regularnym podawaniu leków w celu zmniejszenia liczby i ciężkości napadów obrzęku u chorych z HAE-C1-INH, a przez to redukcji pośrednich obciążeń związanych z chorobą, takich jak ograniczenia w pełnieniu ról społecznych (absencja w pracy i szkole), pogorszenie jakości życia chorych, zaangażowanie środków systemu opieki zdrowotnej w zaopatrywanie chorych z ciężkimi i częstymi napadami wymagającymi dodatkowych interwencji w ramach opieki szpitalnej i ambulatoryjnej.

Decyzja o włączeniu leczenia długoterminowego powinna być podjęta wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu HAE i wynikać z oceny indywidualnych warunków oraz aktualnego stanu chorego w sytuacji, gdy leczenie doraźne nie pozwala na uzyskanie adekwatnej kontroli choroby [13, 14]. W ocenie tej należy uwzględnić częstość występowania, ciężkość i lokalizację napadów HAE, ich wpływ na sytuację społeczno-zawodową pacjenta, skuteczność dotychczasowego leczenia doraźnego przerywającego obrzęki, a także indywidualny dostęp do pomocy medycznej w nagłych stanach (najbliższy szpital, punkt opieki całodobowej).

Przed rozpoczęciem długoterminowego leczenia zapobiegającego napadom należy się upewnić, że zidentyfikowano i wyeliminowano czynniki wywołujące lub nasilające napady, takie jak stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub estrogenów egzogennych, a pacjent jest zdolny do odpowiedniej współpracy. Ze względu na zmienność przebiegu choroby w czasie powinno się regularnie oceniać skuteczność włączonego długoterminowego leczenia zapobiegającego i modyfikować jego intensywność w zależności od obserwowanej odpowiedzi klinicznej, a podczas każdej rutynowej wizy-

ty, co najmniej raz w roku, oceniać wskazania do leczenia zapobiegawczego. Należy także regularnie monitorować bezpieczeństwo włączonej terapii, w szczególności ewentualne działania niepożądane. Ponadto ze względu na możliwość wystąpienia napadów pomimo stosowania leczenia zapobiegawczego chory powinien być zaopatrzony w leki przerywające napad [12–19].

Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zapobiegawczym jest obecnie osoczo pochodny C1-INH (pdC1-INH). Postępowaniem drugiego wyboru jest zastosowanie androgenów. Leki antyfibrynolityczne zapobiegają obrzękom u niektórych pacjentów, jednak dane potwierdzające ich skuteczność są bardzo ograniczone.

Stosowany jako leczenie zapobiegawcze pdC1-INH podawany jest dożylnie co 3 lub 4 dni [18]. Lek jest dopuszczony do samodzielnego podawania i zarejestrowany do stosowania na terenie Unii Europejskiej, nie jest jednak refundowany w Polsce. Kobiety w wieku rozrodczym planujące zajść w ciążę oraz kobiety ciężarne są grupą chorych z HAE-C1-INH, które w pierwszej kolejności powinny uzyskać dostęp do tej terapii. Wyniki ostatnich badań wykazały, że również pdC1-INH podawany podskórnie 2 razy w tygodniu jest skuteczny w zapobieganiu napadom HAE [19]. Taka droga podania jest znacznie wygodniejsza od dożylniej, a przy tym zapewnia bardziej stabilne stężenie suplementowanego białka w osoczu. Dotychczas podskórny preparat pdC1-INH został dopuszczony do stosowania jedynie w USA. Incydenty zatorowo-zakrzepowe podczas leczenia pdC1-INH są rzadkie i dotyczą zwykle pacjentów, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak założone wkłucia centralne [20–22].

Pochodne androgenowe, stanazolol, oksandrolon, oksymetolon oraz jedyny stosowany obecnie w Polsce danazol są skuteczne w zapobieganiu napadom HAE-C1-INH u większości chorych. Stosowanie tych leków z jednej strony ułatwia doustna droga podania, z drugiej natomiast ograniczają liczne działania niepożądane związane z ich oddziaływaniem androgennym i anabolicznym [23–25]. Stosunkowo często obserwuje się wzrost masy ciała, męczliwość, zaburzenia lipidowe, zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, trądzik, u kobiet dodatkowo wirylizację, zaburzenia miesiączkowania i inne (patrz podrozdział „Odrębności w postępowaniu u kobiet z HAE-C1-INH”). Rzadkim, ale poważnym powikłaniem stosowania androgenów jest rak wątrobowokomórkowy. Pochodne androgenowe nie są stosowane u dzieci oraz w ciąży i podczas laktacji [26, 27]. Przy przewlekłym podawaniu danazolu niezbędne jest okresowe monitorowanie bezpieczeństwa terapii (USG jamy brzusznej, morfologia krwi, profil lipidowy, α -fetoproteina, badanie ogólne moczu, kontrola masy ciała i ciśnienia tętniczego) [12]. Skuteczna dawka danazolu może się znacznie różnić u poszczególnych chorych. Należy dążyć do określenia

najmniejszej indywidualnej skutecznej dawki u danego pacjenta. Nie zaleca się stosowania przez dłuższy okres powyżej 200 mg danazolu dziennie [28].

Antyfibrynolityki (w warunkach polskich – kwas traneksamowy) są podawane, gdy inne leki są przeciwwskazane lub niedostępne, czyli w praktyce najczęściej u dzieci. Zwykle stosowane dawki kwasu traneksamowego wynoszą 30–50 mg/kg m.c. w 2–3 dawkach podzielonych i nie przekraczają 6 g dziennie [28–30]. Lek podawany doustnie jest dobrze tolerowany przez większość chorych. Działania niepożądane, zwykle miernie nasilone, obejmują dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności, biegunka), męczliwość i podwyższone ryzyko wystąpienia zakrzepicy. W związku z tym unika się stosowania leku u chorych z czynnikami ryzyka rozwoju zakrzepicy i epizodami zatorowo-zakrzepowymi w wywiadzie.

KRÓTKOTERMINOWE LECZENIE PRZEDZABIEGOWE ZAPOBIEGAJĄCE NAPADOM

Procedury medyczne związane z uciskiem lub urazem mechanicznym mogą indukować wystąpienie napadu obrzęku, który rozwija się do 48 godzin po zadziałaniu bodźca. Szczególne ryzyko stwarzają zabiegi w okolicy twarzoczaszki i górnych dróg oddechowych, np. zabiegi stomatologiczne, tonsilektomia, endoskopia przewodu pokarmowego i oddechowego, intubacja. W czasie zabiegów chirurgicznych z przerwaniem ciągłości tkanek może wystąpić obrzęk w okolicy pola operacyjnego utrudniający lub uniemożliwiający zaopatrzenie rany pooperacyjnej [31–34]. Sytuacje szczególne związane z krótkoterminowym leczeniem zapobiegawczym w okresie przejściowego hiperestrogenizmu omówiono w podrozdziale „Odrębności w postępowaniu u kobiet z HAE-C1-INH”.

Doniesienia dokumentujące skuteczność krótkoterminowego leczenia zapobiegawczego są stosunkowo nieliczne. Wykazano jednak, że zmniejsza ono ryzyko wystąpienia obrzęku zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, a efekt jest zależny od dawki [31, 32, 35]. Profilaktyczne leczenie przedzabiegowe należy stosować przed zabiegami związanymi z mechanicznym uciskiem w obrębie jamy ustnej, gardła i krtani oraz zabiegami związanymi z przerwaniem ciągłości tkanek, które mogą indukować napad obrzęku. Podczas procedury lub zabiegu powinien być dostępny lek przerywający napad, ponieważ obrzęk może wystąpić pomimo prawidłowego postępowania profilaktycznego [32, 34]. Gdy konieczna jest intubacja okołozabiegowa, należy unikać traumatyzacji krtani lub zastosować techniki znieczulenia regionalnego, które pozwalają uniknąć intubacji.

Lekiem pierwszego wyboru do krótkoterminowego leczenia zapobiegawczego jest pdC1-INH podawany

w dawce terapeutycznej na krócej niż 6 godzin przed zabiegiem. Alternatywnym postępowaniem przy braku dostępu do pdC1-INH jest zastosowanie FFP. W przeszłości podawano również pochodne androgenów (np. danazol do 600 mg/dobę 5 dni przed zabiegiem i 2–3 dni po zabiegu) lub kwas traneksamowy (zwykle 3–6 g/dobę). W retrospektywnych badaniach porównawczych znacznie statystycznie wyższą skuteczność miał pdC1-INH niż leki doustne [32].

LECZENIE DOMOWE

Samodzielne podawanie w domu leków przerywających napad ma kluczowe znaczenie dla skuteczności postępowania terapeutycznego, gdyż umożliwia szybkie rozpoczęcie leczenia, a przez to ograniczenie nasilenia i skrócenie czasu trwania napadu oraz zmniejszenie ryzyka zagrożeń zdrowotnych wywołanych przez napad. Prawidłowo prowadzone leczenie domowe zmniejsza indywidualne i ogólnospołeczne obciążenia związane z chorobą [36–40]. Efekt szybkiego rozpoczęcia leczenia napadu nie zależy od rodzaju zastosowanego leku, ale od umiejętności chorego (lub członka rodziny) podającego lek [36, 41, 42]. W przypadkach napadu krwotocznego, pomimo podania leku w domu, wskazana jest ze względów bezpieczeństwa dalsza obserwacja w warunkach szpitalnych.

Wszystkie aktualnie stosowane w Polsce leki do przerywania napadu (pdC1-INH, rhC1-INH, ikatybant) są dopuszczone do samodzielnego podawania przez pacjenta w warunkach domowych. Lekarz doświadczony w leczeniu HAE, wprowadzając te leki do terapii, powinien zawsze rozważyć możliwość ich podawania w ramach leczenia domowego. Pacjent zakwalifikowany do leczenia domowego i/lub jego opiekun powinien być regularnie szkolony z prawidłowego i bezpiecznego stosowania leków pod nadzorem lekarza kwalifikującego, który odpowiada za przeszkolenie. Szczegółowy zakres szkolenia określają charakterystyki poszczególnych produktów leczniczych [2–4]. Monitorowanie aktywności choroby, jakości życia chorych, działań niepożądanych leków powinno się odbywać podczas regularnych wizyt w ośrodku specjalizującym się w leczeniu HAE-C1-INH co najmniej raz w roku. Pacjenci z niestabilnym przebiegiem choroby, nowo zdiagnozowani, przewlekłe leczeni androgenami wymagają częstszych wizyt kontrolnych [28, 43].

ODRĘBNOŚCI W POSTĘPOWANIU U KOBIET Z HAE-C1-INH

Pomimo że schorzenie dziedziczy się autosomalnie, niezależnie od płci, w niektórych opisywanych badaniach kohortowych odsetek kobiet sięgał 60% [44, 45]. Można to wiązać z fizjologiczną estrogenizacją występującą

u kobiet i zwiększającą częstość występowania objawów [46]. Estrogeny są jednym z istotnych czynników endogennych zaostrzających przebieg choroby, a współpraca z ginekologiem jest ważnym elementem opieki nad pacjentką z HAE-C1-INH. Swoiste dla kobiet objawy HAE-C1-INH to nawracające i przemijające samoistnie torbiele przydatków lub nawracający płyn w zatoce Douglasa.

Wśród objawów występujących u pacjentek można wyróżnić trzy grupy [46]:

- objawy estrogenozależne – występują tylko przy ekspozycji na estrogeny w związku z antykoncepcją hormonalną oraz z ciążą;
- objawy estrogenowrażliwe – nasilają się w okresie stosowania estrogenowej antykoncepcji hormonalnej oraz w ciąży;
- objawy estrogenoniezależne – pojawiają się niezależnie od stosowania antykoncepcji estrogennej, a ciąża nie wpływa na charakter i częstość ich występowania.

Dostępne leki i ogólne reguły postępowania terapeutycznego u kobiet są podobne do przedstawionych powyżej w części poświęconej leczeniu. Na uwagę zasługuje stosowanie u kobiet atenuowanych androgenów i kwasu traneksamowego. Podawanie androgenów, zwłaszcza w długotrwałej profilaktyce, obarczone jest dużym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, takich jak maskulinizacja, hirsutyzm, chrypka, obniżenie tonu głosu, przyrost masy ciała, zaburzenia miesiączkowania, menopauza rzekoma, hipotrofia gruczołów piersiowych [47]. Działania niepożądane można kontrolować, stosując androgeny w najmniejszych skutecznych dawkach. W celu zmniejszenia działań ubocznych można zastosować również spironolakton w dawce do 200 mg/dobę [48, 49]. U części pacjentek stosowanie androgenów ze względu na brak kontroli objawów ubocznych nie jest możliwe. Kwas traneksamowy jest lekiem bezpieczniejszym dla kobiet, jednak jest on też mniej skuteczny. Wśród działań niepożądanych obserwowano łagodne zaburzenia miesiączkowania [50].

Dojrzewanie płciowe w ponad połowie (56,7%) przypadków powoduje zwiększenie częstości występowania i ciężkości napadów HAE [51]. Według badania PREHAEAT pojawienie się miesiączki prowokowało napad w 35,3% przypadków, a owulacji w 14% [51]. Diagnostyka napadów brzusznych HAE-C1-INH podczas miesiączki jest trudna. O wystąpieniu napadu świadczy duże nasilenie bólu, obecność płynu w jamie otrzewnowej i obrzęk ścian jelita w badaniach obrazowych jamy brzusznej (USG, CT lub MRI) oraz poprawa po zastosowaniu C1-INH lub ikatybantu.

PŁODNOŚĆ

Płodność kobiet z HAE-C1-INH nie różni się od płodności w populacji ogólnej, jednak podczas stoso-

wania androgenów (danazol) zalecana jest skuteczna antykoncepcja [51]. U mężczyzn przewlekłe stosowanie atenuowanych androgenów może wywoływać oligospermię, zanik jąder i obniżyć płodność [52, 53]. Alternatywą są leki antyfibrynolityczne, które nie wpływają na płodność.

ANTYKONCEPCJA

Nie zaleca się stosowania form zawierających estrogeny, wskazana jest natomiast antykoncepcja progesteronowa [54]. Stwierdzono, że 17 β -estradiol może powodować wzrost poziomu czynnika XII, kalikreiny, a także stężenia kinin. U 60–80% kobiet z HAE-C1-INH stosowanie antykoncepcji estrogenowej może spowodować wzrost częstości występowania napadów [55]. Syntetyczne progestageny o działaniu zbliżonym do progesteronu, takie jak pochodne normetylotestosteronu, mogą korzystnie wpływać na przebieg choroby [51]. Nie zaleca się ich stosowania łącznie z atenuowanymi androgenami lub kwasem traneksamowym z powodu odpowiednio zwiększenia ryzyka wystąpienia niepożądanych efektów androgenowych lub ryzyka wystąpienia zakrzepicy [54]. Barieryne metody antykoncepcji i procedura zakładania wkładki domacicznej są dobrze tolerowane [54].

PLANOWANIE RODZINY

Przed podjęciem decyzji o poczęciu zarówno partnerka, jak i partner powinni być poinformowani o możliwych teratogennych działaniach leków stosowanych w długoterminowym leczeniu zapobiegawczym i konieczności ich odstawienia przed podjęciem próby poczęcia. Leki przeciwfibrynolityczne należy odstawić kilka dni, natomiast atenuowane androgeny – 2 miesiące przed próbą poczęcia. Gdy dojdzie do zapłodnienia podczas stosowania wymienionych leków, trzeba poinformować rodziców o możliwych zagrożeniach związanych z różnicowaniem płci płodu [54]. Przed włączeniem atenuowanych androgenów powinno się wykonać test ciążowy. Jeżeli u któregoś z rodziców stwierdzono HAE-C1-INH, możliwe jest wykonanie testów genetycznych, które pozwalają wykryć schorzenie w okresie prenatalnym. Wykonuje się je, oceniając materiał z kosmówki po 10. tygodniu ciąży lub z płynu owodniowego po 15. tygodniu ciąży [54].

INSEMINACJA DOMACICZNA

Wymaga podania hormonów gonadotropowych, najczęściej analogu hormonu folikulotropowego, w celu stymulacji jajników [55]. Powoduje to wzrost stężenia estrogenów endogennych i stwarza zagrożenie nasilenia

objawów HAE-C1-INH. Należy zastosować profilaktykę z użyciem pdC1-INH.

ZAPŁODNIENIE *IN VITRO*

Ta procedura również wymaga stosowania hormonalnej stymulacji jajników, co skutkuje podwyższeniem stężenia estrogenów i możliwym nasileniem objawów HAE-C1-INH. Aspiracja oocytu wymaga zastosowania profilaktyki przedzabiegowej z użyciem pdC1-INH. W przypadku napadów obrzęków towarzyszących zespołowi ciężkiej hiperstymulacji [56] z wodobrzuszem i ciężką hipowolemią zalecanym leczeniem jest pdC1-INH [54].

CIAŻA

Ciąża może nasilać, łagodzić lub pozostawać bez wpływu na objawy HAE-C1-INH. Przebieg choroby może być różny w poszczególnych ciążach [51, 54, 57]. Zaobserwowano, że im wcześniejszy jest wiek wystąpienia pierwszego napadu u pacjentki, tym objawy choroby są bardziej nasilone w ciąży [58]. Obserwowano również pogorszenie przebiegu choroby w przypadkach, kiedy płód jest chory na HAE-C1-INH [58]. Nasilenie napadów zmienia się w poszczególnych trymestrach. Największe obserwuje się w pierwszym (duże stężenie estrogenów) i trzecim trymestrze ciąży (bodźce mechaniczne – ruchy płodu oraz wzrost stężenia łożyskowych hormonów prolaktogennych) [57–59]. Charakterystyczne jest zwiększenie częstości występowania napadów brzusznych [54]. Diagnostyka napadów brzusznych w ciąży jest niezwykle trudna i opiera się na wykonaniu badania USG. Uwidocznienie obrzęku ścian jelit lub płynu w jamie otrzewnowej potwierdza wystąpienie napadu, jednak często obraz ultrasonograficzny, zwłaszcza w zaawansowanej ciąży, jest niejednoznaczny, a potwierdzenie przynosi poprawa kliniczna po podaniu wlewu pdC1-INH [54]. Napad brzuszny w ciąży może prowadzić do poronienia, porodu niewczesnego bądź przedwczesnego, czemu zapobiega wczesne podanie pdC1-INH. Lekiem z wyboru w ciąży jest pdC1-INH stosowany jako preparat do przerywania napadów oraz profilaktyka krótkoterminowa przed amniopunkcją, biopsją kosmówki, aborcją chirurgiczną [54]. W przypadku braku dostępu do pdC1-INH alternatywę stanowi FFP [60]. Kwas traneksamowy przechodzi przez łożysko, jednak nie wykazuje teratogenności [61]. W praktyce klinicznej, pomimo kategorii B, był on stosowany u kobiet w ciąży z HAE-C1-INH po rozważeniu bilansu korzyści i ryzyka.

PORÓD

Powinien odbywać się w warunkach szpitalnych. Spośród ciąż 80–90% kończy się porodem siłami natury, a od-

setek cięć cesarskich jest podobny jak w populacji ogólnej [51, 58]. Profilaktykę okołoporodową z użyciem pdC1-INH zaleca się, gdy przebieg HAE-C1-INH podczas ciąży był ciężki, wywiad wskazuje, że ucisk mechaniczny indukuje napady obrzęku krocza, lub przed porodem wspomaganym (poród kleszczowy lub próżniociąg) [28]. Profilaktykę krótkoterminową stosuje się także przed wykonaniem cięcia cesarskiego. Preferowanym rodzajem znieczulenia u pacjentek z HAE-C1-INH jest znieczulenie zewnątrzoponowe pozwalające uniknąć intubacji, która może spowodować obrzęk krtani. Podobnie jak podczas ciąży w razie braku pdC1-INH stosowane jest FFP. Pacjentki z HAE-C1-INH powinny być poddane 72-godzinnej obserwacji po porodzie [51].

KARMNIENIE

W okresie karmienia obserwuje się wzrost liczby napadów, zwłaszcza w obrębie jamy brzusznej [58]. Wiąże się to ze zwiększeniem stężenia prolaktyny [62]. Lekiem z wyboru jest pdC1-INH. Zaprzestanie karmienia łagodzi natężenie objawów [54].

MENOPAUA

Nie należy stosować estrogenowej terapii zastępczej ani fitoestrogenów [54]. Dobrze tolerowany jest tibolon – pochodna normetylotestosteronu, jednak nie należy go stosować jednocześnie z danazolem ze względu na podobne właściwości obu leków i ryzyko nasilenia ich działań niepożądanych [63]. W celu zwalczania uderzeń gorąca i bezsenności można stosować selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny bądź klonidynę [54].

SCHORZENIA NOWOTWOROWE

W raku sutka można podawać wszystkie leki stosowane w leczeniu HAE-C1-INH, jednak w przypadku atenuowanych androgenów należy zachować daleko idącą ostrożność w związku ze sprzecznymi danymi dotyczącymi ich działania w tej grupie pacjentek. Z kolei po zastosowaniu tamoksyfenu obserwowano zwiększenie stopnia ciężkości i częstości występowania napadów [64]. W raku endometrium, nowotworze złośliwym estrogenozależnym, można stosować wszystkie leki dopuszczone do leczenia HAE-C1-INH, włącznie z androgenami, podobnie w przypadku raka szyjki macicy [65].

ODRĘBNOŚCI W DIAGNOSTYCE I TERAPII U DZIECI Z HAE-C1-INH

W ostatniej dekadzie ukazało się wiele opracowań w postaci rekomendacji istotnych dla zrozumienia cho-

roby i ustalenia zasad postępowania, w których uwzględniono specyfikę schorzenia w populacji dziecięcej [5, 15, 66] i które są adresowane do pediatrów [67–70]. Zalecenia w tej grupie dotyczące profilaktyki krótkoterminowej, długoterminowej, leczenia ataków obrzęku, bezpieczeństwa stosowanych leków, dawek, skuteczności oraz tolerancji są w większości oparte na opinii ekspertów.

SPECYFIKA OBJAWÓW U DZIECI

Pierwsze objawy pojawiają się najczęściej w wieku szkolnym, między 5. a 11. rokiem życia [68]. Ważne jest, aby choroba była rozpoznana odpowiednio wcześniej w związku z dużym zagrożeniem zgonu będącego skutkiem niewłaściwego leczenia w grupie osób bez ustalonego rozpoznania [71–73]. U dzieci znacznie częściej występuje rumień brzeźny, czasami jako jedyny objaw we wczesnym dzieciństwie. Jest to objaw prodromalny, który dość często jest mylony z pokrzywką w przebiegu infekcji wirusowych lub bakteryjnych, co dodatkowo wydłuża czas rozpoznania choroby [74]. Objawy zlokalizowane w jamie brzusznej w postaci kolek, nudności, wymiotów, a także odwodnienia są również częste u dzieci. Obrzęk śluzówki jelit może prowadzić do wgłobienia [75]. Obrzęk górnych dróg oddechowych może przypominać ostre podgłośniowe zapalenie krtani, obrzęk o podłożu alergicznym lub napad astmy. Może być zlokalizowany nie tylko w krtani, lecz także w jamach nosa, gardle lub tchawicy. Występuje częściej w drugiej i trzeciej dekadzie życia, ale w każdym wieku może doprowadzić do śmierci z uduszenia [71]. U dzieci czynnikiem wyzwalającym objawy może być wyrzynanie się zębów mlecznych, a następnie stałych oraz częste urazy mechaniczne [66]. U dziewczynek objawy najczęściej nasilają się w okresie dojrzewania, gdy znacząco zwiększa się stężenie estrogenów.

DIAGNOSTYKA

U dzieci ze stwierdzonymi w wywiadzie nawracającymi, izolowanymi obrzękami naczyńioruchowymi przeprowadza się badania diagnostyczne opisywane wcześniej u osób dorosłych. Wskazane jest oznaczenie stężenia C4, stężenia C1-INH, aktywności C1-INH. Niskie stężenie C4, niskie stężenie C1-INH oraz niska aktywność C1-INH wskazują na rozpoznanie HAE-1, natomiast niskie stężenie C4 i niska aktywność C1-INH, przy prawidłowym lub podwyższonym stężeniu C1-INH sugerują HAE-2. Badanie należy powtórzyć po 1–3 miesiącach, a przy nieprawidłowych wynikach badań potwierdzających chorobę zbadać członków rodziny [5, 66, 68]. Prawidłowy wynik określający stężenie i aktywność C1-INH wyklucza HAE-1/2 oraz nabyty obrzęk z niedoboru C1-INH, jednak nie wyklucza obrzęków związanych z nie-

prawidłową czynnością czynnika XII czy plazminogenu przy prawidłowej czynności C1-INH, co opisano w pierwszej części stanowiska.

We wcześniejszych opracowaniach podawano w wątpliwość zasadność wykonywania badań w kierunku HAE u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym przed ukończeniem 1. roku życia [5, 15]. Jednak w związku z możliwością wystąpienia obrzęku zagrażającego życiu również w tym wieku uzasadnione jest przyspieszenie diagnostyki, zwłaszcza w sytuacji wystąpienia pierwszych niespecyficznych objawów brzusznych lub skórnych i na tej podstawie zaplanowanie leczenia w konkretnym przypadku [76]. Preferowane jest wczesne oznaczenie aktywności C1-INH i stężenia C1-INH nawet przed ukończeniem 1. roku życia z zaznaczeniem, że konieczne jest powtórzenie badań po jego ukończeniu. Stężenie i aktywność C1-INH są tylko nieznacznie niższe od dolnej granicy normy u zdrowych noworodków w porównaniu z wartościami tych oznaczeń u chorych, co uzasadnia możliwość wykonywania przyspieszonych badań z wykorzystaniem tych dwóch parametrów. Stężenie C4 jest zdecydowanie niższe poniżej 1. roku życia [68, 77]. Według Farkas i wsp. dziecko do czasu ukończenia 1. roku życia z dodatnim wywiadem rodzinnym mimo braku objawów powinno być traktowane jako chore do czasu otrzymania drugiego prawidłowego wyniku badań, tj. po ukończeniu 1. roku życia [68].

Testy genetyczne nie są konieczne do ustalenia ostatecznego rozpoznania, ale jeśli patogenna mutacja genu została wcześniej określona w rodzinie badanego dziecka, to badanie genetyczne w kierunku tej mutacji (z krwi pępowinowej lub obwodowej noworodka lub niemowlęcia) jest wiarygodną informacją diagnostyczną już przed 1. rokiem życia. Badania te są pomocne w diagnostyce prenatalnej (materiał pobrany z biopsji kosmówki lub amniopunkcji). Dodatni wynik potwierdza rozpoznanie.

TERAPIA

Opieka nad chorymi obejmuje omówienie i wydanie pisemnego planu działania dla rodziców, zaopatrzenie w lek, omówienie zasad podania leku na żądanie, w domu lub w najbliższej jednostce medycznej, uwzględniając ciężkość i lokalizację obrzęków oraz miejsce zamieszkania pacjenta [5, 67, 76].

Preparaty zarejestrowane do leczenia obrzęku u dzieci i status ich refundacji w Polsce (refundacja obejmuje jedynie ciężkie napady zlokalizowane w gardle, krtani i jamie brzusznej) to:

- pdC1-INH (Berinert®) – 20 j./kg m.c., dożylnie, lek refundowany,
- pdC1-INH (Cinryze®) – 1000 j. dożylnie (lek zarejestrowany w Unii Europejskiej, aktualnie niedostępny w Polsce),

- rhC1-INH (Ruconest®) – od 13. roku życia – 50 j./kg m.c., dożylnie, refundowany,
- ikatybant (Firazyr®) – od 2. roku życia – 30 mg podskórnie, lek nie jest refundowany u dzieci.

Zalecana jest nauka samoiniekcji i podawanie leku w domu, w razie potrzeby. Zwiększa to poczucie bezpieczeństwa i ogranicza ryzyko nagłych zgonów [78]. Wskazane jest przekazanie informacji o pacjencie do placówki zdrowotnej sprawującej opiekę nad chorymi i omówienie leczenia. Konieczne jest również przekazanie wyczerpującej i prostej informacji nauczycielom, opiekunom przedszkolnym i innym osobom sprawującym opiekę nad chorym dzieckiem. Duże znaczenie ma organizowanie wspólnych kolonii, obozów, na których chore dzieci mogą poznać rówieśników z podobnymi problemami, zapoznać się z zasadami profilaktyki i nauczyć się samoiniekcji. Ponieważ częste infekcje, zwłaszcza górnych dróg oddechowych, mogą wyzwać napady obrzęku, istotna jest pełna realizacja kalendarza szczepień. Aktywność życiowa nie powinna być ograniczona, jednak sporty wyczynowe i ekstremalne są niewskazane [68, 69].

Krótkoterminowe leczenie zapobiegające napadom jest identyczne jak u osób dorosłych. Bezpiecznym lekiem stosowanym u dzieci jest pdC1-INH [79]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dawka dostępnego w Polsce w tym wskazaniu Berinertu® wynosi 15–30 j./kg m.c. [2]. Długoterminowe leczenie zapobiegawcze u dzieci można prowadzić, stosując kwas traneksamowy w dawce 30–50 mg/kg m.c./dobę (w 2–3 dawkach) z obserwacją efektu leczenia. Stosowanie androgenów u dzieci nie jest wskazane, zwłaszcza przed osiągnięciem dojrzewania płciowego w stadium V według Tannera [69]. Nie ma do tej pory dostępnego w Polsce preparatu o udowodnionej skuteczności i nieobciążonego ciężkimi objawami ubocznymi, zarejestrowanego do długoterminowego leczenia zapobiegawczego w grupie pediatrycznej. Stosowany w omawianym wskazaniu od 6. roku życia Cinryze® nie jest refundowany. W ostatnim czasie nastąpił znaczny postęp w zrozumieniu podłoża choroby, rozpoznawaniu objawów, w badaniach diagnostycznych, a zwłaszcza w dostępie do nowoczesnych leków. Priorytetem jest włączenie ich do leczenia dzieci.

MONITOROWANIE PRZEBIEGU CHOROBY. EDUKACJA CHOREGO. ORGANIZACJA OPIEKI NAD CHORYM W POLSCE

Organizacja opieki oraz monitorowanie chorych z HAE-C1-INH w ostatnich latach w Polsce znacząco się zmieniły w związku z dostępnością w ramach refundacji leków przeznaczonych do przerywania napadów obrzęku. Zmiana ta umożliwiła poprawę opieki nad chorymi i jakości leczenia. W Polsce powstała sieć ośrodków regio-

nalnych oraz główny ośrodek w Krakowie koordynujący pracę wszystkich lekarzy zajmujących się HAE-C1-INH. Lista ośrodków jest zamieszczona na ostatniej stronie Dzienniczka leczenia (załącznik 1*). Dodatkowo w ramach Polskiego Towarzystwa Alergologicznego powstała Sekcja Wrodzonego Obrzęku Naczyńioruchowego składająca się z lekarzy zajmujących się chorymi z poszczególnych ośrodków. Jej działanie ma na celu ustalenie standardów dotyczących postępowania u chorych z HAE-C1-INH w Polsce, edukację oraz integrowanie środowiska lekarzy alergologów oraz lekarzy innych specjalności zajmujących się opieką nad chorymi z wrodzonym obrzękiem naczyńioruchowym. W Polsce działa również stowarzyszenie chorych zajmujące się wspomaganie działalności leczniczej i diagnostycznej, popularyzacją wiedzy o HAE-C1-INH oraz samokształceniem członków stowarzyszenia i ich rodzin.

Każdy chory z rozpoznaniem HAE-C1-INH powinien zostać zarejestrowany w ośrodku regionalnym, gdzie:

- pozna lekarza prowadzącego,
- otrzyma indywidualny plan leczenia z dzienniczkiem do odnotowywania napadów i zużycia leków (załącznik 1*),
- uzyska pisemną informację o ośrodkach i telefonach do ośrodków regionalnych zajmujących się chorymi z HAE-C1-INH (załącznik 1*),
- otrzyma zlecenie na podanie leku dożylnego (załącznik 2*),
- zostanie zgłoszony do głównego ośrodka w Krakowie i otrzyma legitymację chorego (załącznik 3*) [80],
- zostanie przeszkolony z prawidłowego stosowania leków ze szczególnym uwzględnieniem stanów nagłych zagrażających życiu,
- w przypadku konieczności włączenia długoterminowego leczenia (danazol) zostanie poinformowany o pozarejestrowanym zastosowaniu produktów leczniczych (załącznik 4*).

Lekarz prowadzący w dokumentacji powinien odnotować:

- standardowe dane wymagane w karcie choroby z numerem telefonu pacjenta i rodziny,
- ocenę stanu pacjenta wraz z obrazem klinicznym jego napadów (częstość, nasilenie, lokalizacja anatomiczna),
- dane dotyczące prowadzonego leczenia, w tym wpływ choroby na aktywność zawodową i jakość życia,
- wywiad rodzinny (występowanie choroby u innych członków rodziny),
- informację o czynnikach wyzwalających napady,
- wyniki badań stężenia i aktywności C1-INH w surowicy, składnika C4 dopełniacza oraz wyniki innych badań chorego, jeśli uzna za celowe,
- informację o omówieniu istoty schorzenia z pacjentem i jego rodziną, przedstawieniu planu leczenia

(w szczególności postępowania w przypadku stanu zagrożenia życia), przeszkoleniu chorego w zakresie stosowania leku zleconego oraz monitorowania przez pacjenta napadów i zużycia leków,

- wpis z liczbą leków oraz przewidywaną liczbą napadów, na jaką zaordynowano leczenie, a w przypadku podjęcia decyzji o leczeniu pozarejestrowanym stosowaną zgodę pacjenta (załącznik 4*).

Dodatkowo lekarz powinien omówić korzyści płynące z jak najwcześniej podjętego leczenia napadu obrzęku (podsumowanie zaleceń dotyczących postępowania do czasu podjęcia napadu HAE-C1-INH zawiera załącznik 5*) oraz wyjaśnić wskazania i sposób zastosowania krótkoterminowego leczenia zapobiegawczego przed zabiegami medycznymi.

Kolejne wizyty kontrolne w ośrodkach powinny:

- mieć w dużej mierze charakter edukacyjny i kontrolujący, czy cele leczenia zostały osiągnięte,
- zawierać opis ciężkości napadów wraz z ilością zużytych leków i oceną skuteczności stosowanej terapii (monitorowanie przez chorego napadów i rozchodu leków), np. przez kserokopię dzienniczka objawów lub karty wypisowej z miejsca udzielenia świadczenia,
- zawierać ocenę działań niepożądanych stosowanego leczenia,
- służyć poznaniu chorego i jego środowiska w celu dodatkowego ustalenia, czy chory rozumie swoją chorobę i jakie stanowi ona dla niego zagrożenie, czy potrafi ocenić ciężkość napadów i umie realizować plan postępowania podczas napadu,
- obejmować krótkie szkolenie z zasad użycia leków w sytuacjach zagrożenia życia oraz profilaktyki krótkoterminowej,
- służyć przypomnieniu choremu adresu ośrodka regionalnego, numeru telefonu do lekarza prowadzącego bądź pielęgniarki.

W miarę potrzeb w ośrodkach regionalnych powinny być organizowane szkolenia w zakresie umiejętności samodzielnego stosowania leków i prowadzenia dokumentacji ich zużycia oraz postępowania w sytuacji zagrożenia życia.

Chory po wizycie w ośrodku regionalnym powinien:

- czuć się bezpiecznie i komfortowo, wiedząc jak postępować w przypadku napadu obrzęku, który może zagrazić jego życiu,
- mieć zawsze przy sobie lek, a w przypadku zużycia ostatniego opakowania leku niezwłocznie skontaktować się z ośrodkiem regionalnym bądź lekarzem prowadzącym,
- mieć informację z ośrodka regionalnego o chorobie oraz zlecenie na podanie leku,
- znać szpital, w którym może otrzymać pomoc oraz posiadać telefon do ośrodka koordynującego, lekarza lub pielęgniarki,

- po każdym napadzie umieścić w swoim dzienniczku wpis z przebiegu napadu, nazwę, dawkę oraz serię leku, który został użyty.

W miarę możliwości chorzy powinni osiąść umiejętność podania leku w formie samoiniekcji, szczególnie gdy nie mogą uzyskać pomocy w warunkach szpitalnych. Kompleksowy plan leczenia chorych z HAE-C1-INH, jaki obecnie staramy się wdrożyć, ma zapobiegać zgonom z powodu napadów obrzęku, zminimalizować stopień niepełnosprawności i znacząco poprawić jakość życia pacjentów.

*Załączniki 1–5 (zał. 1. Dzienniczek leczenia; zał. 2. Zlecenie do gabinetu zabiegowego na podanie dożylnych leków; zał. 3. Legitymacja chorego z wrodzonym obrzękiem naczyń ruchomych; zał. 4. Wpisy i zgody na leczenie poza rejestracją; zał. 5. Podsumowanie postępowania doraźnego) stanowią materiały uzupełniające do niniejszego dokumentu i są dostępne w wydaniu internetowym czasopisma.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy składają podziękowanie dr hab. n. med. Katarzynie Grzeli z Kliniki Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz dr Iwonie Poziomkowskiej-Gęsickiej z Zakładu Alergologii Klinicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie za uwagi pomocne w zredagowaniu ostatecznej wersji tekstu.

WKŁAD AUTORÓW

GP – zredagowanie ostatecznej wersji tekstu, udział w napisaniu manuskryptu, krytyczna ocena pod kątem zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji; JG, AJ, AK, TM, KO, EP, MS, MSt – udział w napisaniu manuskryptu, krytyczna ocena pod kątem zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji; KO – krytyczna ocena pod kątem zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

FINANSOWANIE

Nie występuje.

PIŚMIENNICTWO

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: 602-16.
2. Charakterystyka produktu leczniczego Berinert; <http://leki.urpl.gov.pl/> (dostęp 31.01.2018).
3. Charakterystyka produktu leczniczego Ruconest; <http://leki.urpl.gov.pl/> (dostęp 31.01.2018).
4. Charakterystyka produktu leczniczego Firazyry; <http://leki.urpl.gov.pl/> (dostęp 31.01.2018).
5. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, et al. WAO Guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 182-99.
6. Caballero T. Efficacy assessments in randomized controlled studies of acute therapy for hereditary angioedema. *J Clin Immunol* 2012; 32: 1204-12.
7. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 801-8.
8. Choi G, Soeters MR, Farkas H, et al. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. *Transfusion* 2007; 47: 1028-32.
9. Porebski G, Bilo B, Obtulowicz K, et al. Rekombinowany C1-inhibitor jest skuteczny w leczeniu ostrych napadów wrodzonego obrzęku naczyń ruchomych – opis przypadków. *Przegl Lek* 2005; 62: 317-20.
10. Zanichelli A, Vacchini R, Badini M, et al. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. *Allergy* 2011; 66: 192-6.
11. Bork K, Bernstein JA, Maching T, Craig TJ. Efficacy of different medical therapies for the treatment of acute laryngeal attacks of hereditary angioedema due to C1-esterase inhibitor deficiency. *J Emerg Med* 2016; 50: 567-80.
12. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 422-41.
13. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014; 10: 50.
14. 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: 147-57.
15. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 24.
16. Frank MM. Update on preventive therapy (prophylaxis) for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013; 33: 495-503.
17. Porebski G, Reshef A, Moldovan D. The prophylaxis of hereditary angioedema attacks with recombinant human C1 inhibitor: who will take advantage of the individualized treatment approach? *Allergy* 2013; 68: 1207-9.
18. Bernstein JA, Manning ME, Li H, et al. Escalating doses of C1 esterase inhibitor (Cinryze) for prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 77-84.
19. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med* 2017; 376: 1131-40.

20. Crowther M, Bauer KA, Kaplan AP. The thrombogenicity of C1 esterase inhibitor (human): review of the evidence. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: 444-53.
21. Riedl MA, Bygum A, Lumry W, et al. Safety and usage of C1-inhibitor in hereditary angioedema: Berinert Registry data. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 963-71.
22. Farkas H, Kóhalmi KV, Veszeli N, et al. Risk of thromboembolism in patients with hereditary angioedema treated with plasma-derived C1-inhibitor. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37: 164-70.
23. Porebski G, Obtulowicz K. Atenuowane androgeny w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego. *Alergol Immunol* 2015; 12: 21-5.
24. Füst G, Farkas H, Csuka D, et al. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 256-62.
25. Zuraw BL, Davis DK, Castaldo AJ, Christiansen SC. Tolerability and effectiveness of 17- α -alkylated androgen therapy for hereditary angioedema: a re-examination. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 948-55.
26. Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 212-5.
27. Wentz AC. Adverse effects of danazol in pregnancy. *Ann Intern Med* 1982; 96: 672-73.
28. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *Allergy* 2018 Jan 10. doi: 10.1111/all.13384.
29. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972; 287: 452-4.
30. Blohme G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand* 1972; 192: 293-8.
31. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112: 58-64.
32. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor: a long-term survey. *Allergy* 2012; 67: 1586-93.
33. Frank MM. Hereditary angioedema: short-term prophylaxis for surgery. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33: 303-4.
34. Aygören-Pürsün E, Martínez Saguier I, Kreuz W, et al. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II – the natural history. *Allergy* 2013; 68: 1034-9.
35. Magerl M, Frank M, Lumry W, et al. Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: findings from an international patient registry. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118: 110-2.
36. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 22.
37. Bygum A, Andersen KE, Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 147-51.
38. Li HH. Self-administered C1 esterase inhibitor concentrates for the management of hereditary angioedema: usability and patient acceptance. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 1727-37.
39. Wilson DA, Bork K, Shea EP, et al. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 314-20.
40. Zilberberg MD, Jacobsen T, Tillotson G. The burden of hospitalizations and emergency department visits with hereditary angioedema and angioedema in the United States, 2007. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31: 511-9.
41. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One* 2013; 8: e53773.
42. Aygören-Pürsün E, Martínez-Saguier I, Rusicke E, et al. On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany – the Frankfurt experience. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 21.
43. Prior N, Remor E, Pérez-Fernández E, et al. Psychometric field study of hereditary angioedema quality of life questionnaire for adults: HAE-QoL. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 464-73.
44. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1 inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992; 71: 206-15.
45. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs and course. *Am J Med* 2006; 119: 267-74.
46. Bouillet L. Hereditary angioedema in women. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 17.
47. Banerji A, Riedl M. Managing the female patient with hereditary angioedema. *Womens Health (Lond)* 2016; 12: 351-61.
48. Cumming DC. Use of spironolactone in treatment of hirsutism. *Cleve Clin J Med* 1990; 57: 285-7.
49. Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, Yen SS. Treatment of hirsutism with spironolactone. *JAMA* 1982; 247: 1295-8.
50. Sim TC, Grant JA. Hereditary angioedema: its diagnostic and management perspectives. *Am J Med* 1990; 88: 656-64.
51. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: e1-4.
52. Aribarg A, Sukcharoen N, Chanprasit Y, et al. Suppression of spermatogenesis by testosterone enanthate in Thai men. *J Med Assoc Thai* 1996; 79: 624-9.
53. Matsumoto AM. Effects of chronic testosterone administration in normal men: safety and efficacy of high dosage testosterone and parallel dose-dependent suppression of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sperm production. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 282-7.
54. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 308-20.
55. Borradori L, Marie O, Rybojad M, et al. Hereditary angioedema and oral contraception. *Dermatologica* 1990; 181: 78-9.
56. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 265-77.
57. Obtulowicz K, Porebski G, Bilo B, et al. Przebieg wrodzonego obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1 inhibitora u kobiet podczas ciąży i porodu. *Alerg Astma Immunol* 2008; 13: 91-9.
58. Czaller I, Visy B, Csuka D, et al. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152: 44-9.
59. Martínez-Saguier I, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, et al. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: e1-7.

60. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, et al. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 383-8.
61. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999; 57: 1005-32.
62. Visy B, Fust G, Varga L, et al. Sex hormones in hereditary angioneurotic oedema. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 508-15.
63. Ott HW, Mattle V, Hadziomerovic D, et al. Treatment of hereditary angioneurotic oedema (HANE) with tibolone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 180-4.
64. Rousset-Jablonski C, Thalabard JC, Gompel A. Tamoxifen contraindicated in women with hereditary angioedema? *Ann Oncol* 2009; 20: 1281-2.
65. Lacey JV Jr, Brinton LA, Barnes WA, et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 149-54.
66. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. 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: 333-47.
67. Boyle R, Nikpour M, Tang M. Hereditary angioedema in children: a management guideline. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 288-94.
68. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 72: 300-13.
69. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 18.
70. Frank MM, Zuraw B, Banerji A, et al. Management of children with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Pediatrics* 2016; 138.
71. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 692-7.
72. Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H, et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9: 29.
73. Prior N, Caminoa M, Perez-Fernandez E, et al. Hereditary angioedema: clinical differences among countries. *Allergy* 2013; 68 (Suppl. 97): 611-2.
74. Martinez-Saguer I, Farkas H. Erythema marginatum as an early symptom of hereditary angioedema: case report of 2 newborns. *Pediatrics* 2016; 137: e20152411.
75. Sanchez A, Ecochard A, Maestracci M, Rodiere M. Hereditary angioedema causing colocolic intussusceptions. *Arch Pediatr* 2008; 15: 271-4.
76. Wahn V, Aberer W, Eberl W, et al. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents: a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1339-48.
77. Pedrosa M, Phillips-Angles E, López-Lera A, et al. Complement study versus C1NH gene testing for the diagnosis of type I hereditary angioedema in children. *J Clin Immunol* 2016; 36: 16-8.
78. Kreuz W, Rusicke E, Martinez-Saguer I, et al. Home therapy with intravenous human C1-inhibitor in children and adolescents with hereditary angioedema. *Transfusion* 2012; 52: 100-7.
79. Craig T, Schneider L, MacGinnitie A. Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 537-44.
80. Obtulowicz K. Current status of diagnosis, registry and management of hereditary angioedema (HAE) in Poland. *Allergol Immunol* 2016; 3-4: 19-21.