

RUBRICA SPECIALISTULUI

Angioedemul ereditar – de la registru la program național

Hereditary angioedema – from registry to treatment via national program

Noémi-Anna Bara, Enikő Mihály, Valentin Nădășan, Dumitru Moldovan

First published: 15 mai 2018

Editorial Group: MEDICHUB MEDIA

DOI: 10.26416/Aler.2.2.2018.1687

Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is a rare genetic disorder with an estimated prevalence of 1/50000 individuals. The expected number of HAE patients in Romania may be as much as 400. To have a rigorous case record, and consequently, an analysis of specific intervention needs, costs, and quality of life, rare diseases require a reference center and a registry to collect the dispersed cases in a single database. The Romanian HAE Pilot Center was founded in 2006 and was recently accredited as Center of Reference for HAE. The Romanian HAE Registry is available since 2008 and presently enrolls a number of 108 patients. The access to the database is restricted to authorized personnel and the collected data are anonymous. The patient records include several data to be completed regarding disease, treatment history, and the laboratory tests that confirm the diagnosis. Additional information may be added to these initial data. The Romanian HAE Registry will be connected soon with the Global HAE Registry. A number of effective treatments have been developed specifically for the prophylactic and on-demand treatment of this disease. All of these medications are administered by intravenous or subcutaneous injection. Current clinical guidelines unanimously recommend home treatment for all patients with HAE. Since April 2017 the Romanian HAE patients have access to treatment with icatibant through a national program. Icatibant is a subcutaneously administered B2 receptor antagonist which can be auto-administered. This national program will include only adult patients diagnosed with HAE by the Reference Center and registered in the National HAE Registry. The medical letter will be renewed annually at the Reference Center. Starting this year, the quality of life of these patients, orphans of our public health system, will change radically.

Keywords

Rezumat

Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică rară, cu o prevalență de 1/50000 de locuitori. Conform acestei prevalențe, în România se estimează a fi un număr de 400 de pacienți. Pentru a avea o evidență riguroasă a cazurilor și, în consecință, o analiză a necesarului de intervenții specifice, a costurilor și calității vieții pacienților, bolile rare necesită un centru de expertiză și un registru care să adune cazurile disparate într-o bază unică de date. În 2006, la Târgu-Mureș s-a înființat centrul pilot de AEE, acreditat de curând ca centru de expertiză. Din 2008 funcționează și Registrul Român de AEE, care în prezent însumează 108 cazuri confirmate. Datele din registru sunt anonimizate, iar accesul la baza de date se face doar de către personalul autorizat. Înregistrarea unui pacient presupune completarea unor date privind istoricul bolii, analizele de laborator de confirmare a diagnosticului și tratamentele folosite. La aceste date inițiale pot fi adăugate pe parcurs și atacurile ulterioare. Acest registru va fi conectat în curând cu Registrul Internațional de Angioedem Ereditar, fiind conceput pe aceleași principii.

Pentru tratamentul profilactic și al atacurilor de AEE există mai multe medicamente specifice, cu posibilitate de administrare intravenoasă sau subcutanată. Ghidurile de tratament internaționale recomandă terapia la domiciliu ca o strategie preferată pentru toți pacienții cu AEE. Din aprilie 2017, pacienții din România beneficiază, prin programul național, de tratament cu icatibant pentru tratamentul atacurilor. Acesta este un blocant de receptor de bradikinină care se administrează subcutanat, cu posibilitate de autoadministrare. În acest program național se vor include exclusiv pacienții adulți cu diagnosticul confirmat de AEE de către centrul de expertiză și înregistrați în Registrul Național de AEE. Scrisoarea medicală va fi înnoită anual la centrul de expertiză. Din acest an, calitatea vieții acestor pacienți orfani ai sistemului nostru de sănătate publică se va schimba radical.

Cuvinte cheie

angioedem ereditar (/reviste/alergologia?tag=angioedem ereditar)

registru (/reviste/alergologia?tag=registru)

program național (/reviste/alergologia?tag=program național)

Angioedemul ereditar (AEE), cauzat de deficiența genetică a C1-inhibitor esterazei (C1-INH), este o afecțiune rară, subdiagnosticată, caracterizată de episoade recurente de edem subcutanat și/sau submucos. Atacurile au o durată de 2-5 zile și pot afecta orice regiune a corpului. Organele cel mai frecvent afectate sunt pielea de la nivelul extremităților și al feței și mucoasa tractului respirator, gastrointestinal și urogenital^(1-3,27). Expresia clinică a bolii variază considerabil de la un pacient la altul, de la cazuri asimptomatice la cazuri cu atacuri frecvente, severe, cu potențial fatal.

Prevalența bolii este între 1:10000 și 1:50000 de locuitori⁽³⁾. Conform acestei prevalențe, în România se estimează a fi în jur de 400 de pacienți afectați de această boală.

AEE este cauzat de mutația genei C1-INH (SERPING1) de pe cromozomul 11, care determină scăderea activității componentei C1 din cascada complementului. Aceasta duce la activarea spontană și imprevizibilă a sistemului complementului și de contact, cu eliberarea de bradikinină, responsabilă de extravazarea lichidului intravascular și de apariția recurentă a simptomelor tipice. Aproximativ 75% dintre pacienți au anamneză familială, iar restul reprezintă mutații spontane.

Diagnosticul se pune pe manifestarea clinică sugestivă, anamneza familială, dar se poate confirma numai în prezența valorilor scăzute ale C1-INH (proteină și/sau activitate). Diagnosticul precoce și corect este foarte important, pentru că edemul laringian se poate solda cu deces prin asfixie (în 30% dintre cazurile netratate), dureri abdominale, cu intervenții chirurgicale inutile, iar atacurile periferice sunt invalidante.

Tratamentul are ca scop evitarea mortalității, reducerea morbidității și îmbunătățirea calității vieții pacienților și constă din profilaxia de scurtă și de lungă durată și tratamentul atacurilor^(7-9,26).

Dincolo de diversitatea etiologică și fiziopatologică, de eterogenitatea manifestărilor clinice sau de complexitatea intervențiilor terapeutice, bolile rare se caracterizează prin două trăsături comune: numărul limitat de pacienți și cunoștințele insuficiente în domeniu. Comisia Europeană a stabilit măsuri pentru creșterea vizibilității și capacității de recunoaștere, pentru dezvoltarea cooperării, coordonării și reglementării privind bolile rare. Registrele și bazele de date reprezintă instrumente esențiale în vederea îmbunătățirii cunoștințelor și în dezvoltarea cercetării clinice. Acestea constituie singurul mijloc de centralizare a datelor necesare cercetării (pentru a obține o mărime a eșantionului suficientă pentru cercetarea epidemiologică și/sau cercetarea clinică). Vor fi luate în considerare eforturi comune pentru colectarea datelor și păstrarea acestora, cu condiția ca aceste resurse să fie deschise și accesibile. De asemenea, un element-cheie va fi asigurarea viabilității pe termen lung a acestor sisteme, în loc de susținerea lor pe baza finanțării de proiecte, care este, în mod inerent, de natură precară⁽¹⁰⁾.

EUCERD (European Union Committee of Experts on Rare Diseases) a adoptat, la 5 iunie 2013, o serie de recomandări privind înregistrarea pacienților cu boli rare și colectarea datelor. Acestea trebuie să fie interoperabile pe plan internațional, iar procedurile de colectare și schimbare a datelor trebuie să fie armonizate și consecvente⁽¹¹⁾.

Lipsa datelor epidemiologice, existența unor baze de date mici și izolate, un număr mare de pacienți cu diagnostice eronate și tratamente greșite, precum și dorința de a înțelege formele variate ale bolii au fost motivele pentru care comunitatea de AEE (experți, pacienți și industria farmaceutică) a recunoscut de mult necesitatea registrelor pentru pacienți.

Prima propunere pentru un registru european de AEE s-a făcut în 1999, iar în 2006 s-a înființat Registrul European de AEE, prin colaborarea a zece experți din diferite țări. Scopul registrului a fost o mai bună înțelegere a bolii și folosirea datelor înregistrate în scopul îmbunătățirii îngrijirii pacienților cu această boală. Datele au fost anonimizate și nu au fost înregistrate informații care ar fi putut duce la identificarea pacienților. Inspirat din Registrul European de AEE, în 2008 a fost înființat și Registrul Român de

Angioedem Ereditar (RRAEE). Acesta este un registru populațional în care, în prezent, sunt înregistrați 108 pacienți cu diagnosticul confirmat. Registrul are rolul principal de a monitoriza evoluția naturală a bolii, dar și de a avea o evidență riguroasă a cazurilor și, în consecință, o analiză a necesarului de intervenții specifice, a costurilor și a calității vieții pacienților. Registrul este găzduit de site-ul Fundației Române de Angioedem Ereditar (www.haenet.ro). Accesul la baza de date este restricționat personalului autorizat și datele sunt anonimizate.

Înregistrarea unui pacient nou include datele demografice, antecedentele familiale, bolile concomitente și mai multe formulare cu privire la istoricul bolii, severitatea și frecvența atacurilor, a factorilor declanșatori, a consecințelor atacurilor, analizele de laborator de confirmare a diagnosticului, medicația folosită (profilactic și/sau a atacurilor) și răspunsul la tratament. La aceste date inițiale pot fi adăugate informații legate de atacurile ulterioare, tratamentul utilizat și răspunsul la acest tratament. Datele înregistrate pot fi vizualizate utilizând codul pacientului. De asemenea, datele pot fi sortate după diferite criterii și pot fi salvate în format PDF și/sau tipărite. Registrul oferă și posibilitatea accesului la date descriptive statistice, ca de exemplu numărul și procentajul pacienților după tipul de AEE, vârstă, sex, frecvența și localizarea atacurilor. Baza de date poate fi exportată ca atare într-un format convenabil, care să permită o analiză statistică ulterioară, pentru a putea fi utilizată în cercetare.

RRAEE este rezultatul colaborării cu experți de renume din Europa și colaborarea internațională continuă cu aderarea la Itaca, un registru internațional pentru pacienții cu AEE. Prin realizarea unui registru global de AEE sperăm să contribuim la o mai bună înțelegere a bolii și la îmbunătățirea îngrijirii pacienților cu această afecțiune rară.

Conform recomandărilor ghidului internațional de tratament al AEE, fiecare atac, indiferent de localizare, trebuie luat în considerare pentru tratament și orice atac care afectează căile respiratorii superioare trebuie tratat^(6,28).

În ultimii ani, mai multe medicamente specifice au fost înregistrate pentru tratamentul acestei boli: concentratele de C1-INH (pdC1-INH), C1-INH recombinant (rhC1-INH), ecallantide și icatibant. Aceste medicamente pot fi administrate intravenos sau subcutanat, dar posibilitatea de administrare în afara unei unități medicale există pentru fiecare dintre acestea. Ghidurile de tratament internaționale recomandă terapia la domiciliu (on-demand și profilactic), ca o strategie preferată pentru toți pacienții cu angioedem ereditar^(2,3,8,12,13,15). Luând în considerare disconfortul, uneori dificultatea și posibila întârziere a administrării medicației acute în unitățile medicale la fiecare atac și rezultatele bune asociate cu administrarea la domiciliu a tratamentului, toți pacienții cu AEE trebuie luați în considerare pentru această formă de terapie^(8, 12 ,16,28). Autoadministrarea este crucială în eficiența tratamentului, deoarece administrarea timpurie a medicației a fost dovedită a fi mai eficientă și poate preveni complicațiile^(6,15).

Tratamentul la domiciliu în AEE s-a realizat luând ca model programul de tratament la domiciliu din imunodeficiențe, hemofilie sau alte boli cronice și este utilizat cu succes de peste 30 de ani^(15,17-19). S-a dovedit că utilizarea medicației on-demand la domiciliu scurtează intervalul dintre debutul simptomelor și inițierea tratamentului, scurtează durata atacului și scade severitatea acestuia⁽¹⁹⁻²¹⁾. Pacienții care utilizează tratament la domiciliu și-au îmbunătățit calitatea vieții și au o mai bună performanță la muncă,

școală și în activități sociale^(19,22,23). Prin numeroase studii, s-a dovedit că tratamentul la domiciliu este sigur, cu o rată scăzută de evenimente adverse^(19,20,22,23). De asemenea, s-a arătat că majoritatea pacienților au învățat autoadministrarea destul de ușor, de regulă în doar câteva ore, și și-au păstrat această abilitate pe termen lung^(15,24,25). În plus, prin autoadministrarea tratamentului la domiciliu s-a obținut o reducere considerabilă a costurilor îngrijirii acestor pacienți^(6,15,21).

O altă recomandare a ghidurilor clinice este ca fiecare pacient cu AEE să fie evaluat de un medic expert în această boală^(2,3,8,9,12,13). Scopul acestei recomandări este ca pacientul să fie reevaluat din punctul de vedere al diagnosticului, pentru a stabili un tratament individualizat și pentru a facilita cercetarea fundamentală și clinică menită să îmbunătățească îngrijirea acestuia.

În România, în ultimii zece ani au fost înregistrate trei dintre medicamentele specifice amintite: pdC1-INH, rhC1-INH recombinant și icatibant. rhC1-INH și pdC1-INH pot fi administrate, din 2015, în caz de atac laringian, facial sau abdominal, în serviciile de urgență ale reședințelor de județ, în județele în care sunt pacienți înregistrați. Din aprilie 2017, prin Ordinul Ministerului Sănătății, pacienții cu AEE beneficiază, prin programul național, de terapie la domiciliu cu icatibant, pentru tratamentul atacurilor.

Icatibant este un antagonist competitiv selectiv de receptor de bradikinină B2 indicat pentru tratamentul atacului de AEE la pacienții adulți. Este o decapeptidă de sinteză cu o structură similară bradikininei, dar cu cinci aminoacizi non-proteinogeni. Se găsește sub formă injectabilă și se administrează subcutanat, de preferință în zona abdominală. Icatibant poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care asigură îngrijirea pacientului, după instruirea prealabilă de către medic sau asistent medical. Doza recomandată este de 30 mg (o seringă preumplută), cu posibilitatea repetării dozei la 6 ore, doza maximă pe zi fiind de 3 seringi. Se recomandă precauție la pacienții cu boală cardiacă ischemică acută și accident vascular cerebral recent. Nu există date clinice disponibile privind utilizarea icatibantului la gravide și lăuze. În timpul sarcinii trebuie utilizat doar dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potențial letal), în absența disponibilității concentratului de C1-INH. Nu se cunoaște dacă se excretă în laptele matern, dar femeilor care alăptează și doresc să utilizeze icatibant li se recomandă să nu alăpteze 12 ore după tratament. În rarele cazuri în care răspunsul la tratament nu este satisfăcător și necesită repetarea dozelor, este necesară revizuirea indicației. În caz de edem al căilor respiratorii superioare (laringian), pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore, din cauza impredictibilității evoluției obstrucției. Intubarea traheală, traheotomia și alte tratamente eficiente în atacul de AEE (C1-INH esterază umană, recombinantă sau plasmă proaspăt congelată), trebuie luate în considerare în cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la icatibant.

În programul național de tratament cu icatibant al atacurilor de AEE se vor include exclusiv pacienții adulți cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați în Registrul Național de AEE. Scrisoarea medicală eliberată de centrul de expertiză este trimisă medicului prescriptor (alergolog, dermatolog, internist) și Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, cu datele amintite mai sus. Scrisoarea medicală va fi înnoită anual, cu ocazia vizitei anuale obligatorii la centrul de expertiză.

Nu beneficiază de tratament cu icatibant pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienții produsului. Inițial, pacientului cu mai multe atacuri pe an i se vor prescrie trei seringi de icatibant. Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat, prin dovedirea utilizării primelor două doze, prin notarea de către pacient în jurnalul propriu al atacului și prin lipirea etichetei medicației. O dată pe an, tratamentul fiecărui pacient va fi vizat la centrul de expertiză, prin evaluarea jurnalului, eliberat de Centrul de Expertiză de AEE.

Concluzii

Angioedemul ereditar prin deficiență de C1 inhibitor esterază a devenit, în ultimul deceniu, un exemplu de succes al noilor terapii, cu diferite ținte în fiziopatologia simptomelor terifiante. În acest răstimp, colectivul nostru, recent acreditat ca Centru Național de Expertiză, se poate bucura că toți cei 108 pacienți înscriși în registrul nostru de AEE beneficiază, în sfârșit, de un program național finanțat de Casa Națională de Asigurări de Sănătate. Calitatea vieții și riscul de deces prin asfixiere al acestor pacienți vor putea fi radical corectate, iar eticheta de orfani ai sistemului de sănătate publică va putea fi îndepărtată.

Bibliografie

1. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008;359:1027-1036.
2. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012;67:147-157.
3. 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(1):24.
4. Caccia S, Suffritti C, Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(4):159-163.
5. Cicardi M, Aberer W, Banerji A et al. on behalf of HAWK, under the patronage of EAACI. Classification, diagnosis and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69:602-616.
6. Maurer et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-the 2017 revision and update. *WAO J*. 2018;11\$5, DOI 10.1186/s404 13-917-0180-1.
7. Zuraw B. HAE therapies: past and future. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2010;6:234.
8. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *WAO Journal*. 2012;5:182-199.
9. Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(5):458-67.
10. Comunicarea Comisiei către Parlamentul European, Consiliu, Comitetul Economic și Social European și Comitetul Regiunilor în Bolile Rare: O Provocare Pentru Europa Bruxelles, 11.11.2008 COM(2008) 679 Final.
11. EUCERD CORE Recommendations on Rare Disease Patient Registration and Data Collection to the European Commission, Members States and all Stakeholders.
12. Caballero T, Baeza ML, Cabanas R et al. Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema. 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;21:422-441, quiz 442-443.
13. Gompels MM, Lock RJ, Abinum M, et al. C1-inhibitor deficiency: Consensus document. *Clin Exp Immunol*. 2005;139:379-394.
14. Wahn V, Aberer W, Eberl W, et al. Hereditary Angioedema in children and adolescents- a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr*. 2012;171:1339-1348.
15. Bernstein JA, Riedl M, Zacek L, and Saphiro RS. Facilitating home-based treatment of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36:92-99.
16. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6:22.
17. Daly PB, Evans JH, Kobayashi RH, et al. Home-based immunoglobulin infusion therapy: Quality of life by subcutaneous and patient health perceptions. *Ann Allergy*. 1991;67:504-510.

18. Rosendaal FR, Smit C, Varekamp I, et al. Modern haemophilia treatment: Medical improvements and quality of life. *J Intern Med.* 1990;228:633-640.
19. Aygören-Pürsün E, Martinez-Saguer 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.
20. Levi M, Choi G, Picavet C, and Hack CE. Self-administration of intravenous C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:904-908.
21. 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;52:100-107.
22. Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E, et al. C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis. *Transfusion.* 2009;49:1987-1995.
23. Bygum A, Andersen KE, and Mikkelsen CS. Self-administration of intravenous C1-inhibitor therapy for hereditary angioedema and associated quality of life benefits. *Eur J Dermatol.* 2009;19: 147-151.
24. Symons C, Rossi O, Magerl M, et al. Practical approach to self-administration of intravenous c1-INH concentrate: A nursing perspective. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(suppl 1):17-20.
25. Saphiro R. Self intravenous administration of C1-INH concentrate for hereditary angioedema. A retrospective analysis of patient outcomes. *J Angioedema.* 2013;1:2-8.
26. Moldovan D, Bara N, Gabos G, Mihaly E. Death caused by hereditary angioedema attacks. Data from the Romanian HAE Registry. *Revista Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică.* vol. XII, nr. 2, 2015.
27. Gabos G, Mihaly E, Bara N, Pascarenco O, Dumitru M. Abdominal recurrent attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Revista Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică.* vol. XII, nr. 2, 2015.
28. Dumitru M, Bernstein JA, Cicardi M. Recombinant replacement therapy for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Immunotherapy.* 2015;7(7):739–52

MedicHub

[Acasă \(/acasa\)](#)

[Misiunea noastră \(/misiunea-noastra\)](#)

[Știri \(/stiri\)](#)

[Reviste \(/reviste\)](#)

[Contact \(/contact\)](#)

Contact

+40 31 425 40 40 (tel:+40314254040)

+40 31 425 40 41

office@medichub.ro (mailto:office@medichub.ro)

[MedicHub.ro](https://www.facebook.com/MedicHub.ro/) (https://www.facebook.com/MedicHub.ro/)

Adresa

MEDICHUB MEDIA, Green Gate,

Bd. Tudor Vladimirescu 22, etaj 11, 050883, București, România