



# RAPORT

Wrzesień 2021 r.

Choroby rzadkie – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy HAE.

Dostępność terapii dla pacjentów – wciąż niezaspokojone potrzeby

Autorzy:

Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk

Prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska

Dr hab. n. med. Grzegorz Porębski

Dr n. med. Tomasz Matuszewski

Dr n. med. Aleksandra Kucharczyk

Dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA

Mec. Dagmara Różyk



## DEBATA EKSPERTÓW

### Choroby rzadkie – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy HAE.

#### Dostępność terapii dla pacjentów – wciąż niezaspokojone potrzeby

1. Wprowadzenie: podsumowanie aktualnego stanu wiedzy i zarys najbliższej perspektywy..... str. 2  
prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk
2. Epidemiologia, obraz kliniczny, diagnostyka..... str. 3  
prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska
3. Leczenie HAE – wytyczne WAO/EAACI, US HAEA oraz PTA ..... str. 8  
dr hab. n. med. Grzegorz Porębski
4. Leczenie HAE w Polsce – obecna praktyka kliniczna..... str. 10  
dr n. med. Aleksandra Kucharczyk
  - Przerwanie napadu
  - Profilaktyka krótkoterminowa (okołozabiegowa)
  - Profilaktyka długoterminowa
5. Leczenie HAE u kobiet w ciąży i karmiących..... str. 12  
dr n. med. Tomasz Matuszewski
6. Leczenie HAE u dzieci ..... str. 13  
prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska
7. Rozwiązania systemowe, farmakoekonomika, finansowanie i dostępność opieki .....str. 16  
dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA
8. Aspekty prawne leczenia HAE ..... str. 19  
mec. Dagmara Różyk
9. Podsumowanie ..... str. 19
10. Piśmiennictwo ..... str. 20

**Wprowadzenie: podsumowanie aktualnego stanu wiedzy i zarys najbliższej perspektywy**  
**prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk**

W czwartek, 2 września 2021 roku, o godz. 13.00 odbył się Advisory Board nt. „Choroby rzadkie – dziedziczny obrzęk naczynioruchowy HAE. Dostępność terapii dla pacjentów – wciąż niezaspokojone potrzeby.”

Przedmiotem spotkania ekspertów było podsumowanie aktualnego stanu wiedzy i zarys najbliższej perspektywy w zakresie możliwości terapeutycznych dla pacjentów z HAE w Polsce. Spotkanie odbyło się w ważnym momencie – tuż po wprowadzeniu refundacji profilaktyki długoterminowej (wrzesień 2021), co stanowi duży postęp w realizacji strategii ogólnej leczenia HAE.

Formuła spotkania oparta była o sprawdzony model wymiany doświadczeń pomiędzy ekspertami klinicznymi, ekspertami systemowymi i ekspertami prawnymi. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że tylko takie podejście do tematu daje szansę powodzenia działań na rzecz zwiększania dostępności leczenia dla pacjentów w Polsce.

**W spotkaniu udział wzięli:**

Eksperci kliniczni:

Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk

Prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska

Dr hab. n. med. Grzegorz Porębski

Dr n. med. Aleksandra Kucharczyk

Dr n. med. Tomasz Matuszewski

Ekspert systemowy:

Dr n. med. Jakub Gierczyński

Ekspert prawny:

mec. Dagmara Różyk

Spotkanie poprowadziła Dr Marta Pelc – agencja komunikacji medycznej Unique Work

**Epidemiologia, obraz kliniczny, diagnostyka**  
**prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska**

#### EPIDEMIOLOGIA HAE

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE - Hereditary AngioEdema) jest chorobą rzadką. Częstość występowania HAE związanego ze zmniejszeniem stężenia lub aktywności C1-INH (C1-INH-HAE) w populacji ogólnej szacuje się na 1:10 000 - 1:50 000 [1,2,3]. W kraju zamieszkanym przez około 38 mln osób odpowiada to liczbie około 760 chorych. Na podstawie danych z rejestru prowadzonego w ośrodku HAE w Krakowie wiadomo, że dotychczas zdiagnozowano w Polsce około 460 pacjentów, w tym 40 dzieci. Prawdopodobnie około 300 chorych z HAE pozostaje niezdiagnozowanych, co wynika z nadal występującego wieloletniego opóźnienia prawidłowego rozpoznania u części pacjentów [4,5].

#### OBRAZ KLINICZNY

Obrzęk naczynioruchowy (AE – AngioEdema) definiuje się jako reakcję naczyniową głębokich tkanek skórnych lub podskórnych lub tkanek błony śluzowej lub podśluzówkowej z miejscową zwiększoną przepuszczalnością naczyń krwionośnych, powodującą obrzęk tkanek. Obrzęk naczynioruchowy może być mediowany przez bradykininę i / lub mediatory komórek tłuszczowych, w tym histaminę [6].

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE) należy do obrzęków bradykininowych. Narasta zwykle stopniowo w ciągu 12-24 godzin, utrzymuje się najczęściej ponad 3 doby a następnie samoistnie ustępuje. Towarzyszy mu ból lub uczucie rozpierania. Obrzęk jest oporny na leczenie przeciwhistaminowe, adrenalinę oraz glikokortykoidy. Zajęcie tkanki podskórnej prowadzi do niesymetrycznego zniekształcenia obrysów obwodowych części ciała, jak ręce i stopy, ale obrzęk może obejmować także twarz, szyję lub krocze. Skóra nad obrzękniętą tkanką jest biała, bez towarzyszącego nadmiernego ucieplenia, świądu i zmian pokrzywkowych [7].

W przypadku lokalizacji w błonie podśluzowej przewodu pokarmowego obrzękowi towarzyszą silny napadowy ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka lub zaparcia. Objawy te wymagają uwzględnienia w diagnostyce różnicowej zapalenia wyrostka robaczkowego, węzłów chłonnych jamy brzusznej, uchyłka Meckela, skrętu jajnika lub jądra, niedokrwienia jelit. Pomocne bywa poszerzenie diagnostyki o badania obrazowe ultrasonograficzne lub tomografię komputerową brzucha, uwidaczniające pogrubienie ściany i błony śluzowej jelita, poszerzenie światła jelit, wysięk w jamie otrzewnej, obecność płynu w jamie Douglasa. Przejściowa niedrożność przewodu pokarmowego spowodowana obrzękiem naczynioruchowym, która wynika z gromadzenia się płynu w ścianie jelita i w jamie otrzewnej, niejednokrotnie jest przyczyną wdrożenia zbędnej i zagrażającej życiu pacjenta z HAE diagnostyki endoskopowej lub interwencji chirurgicznej [8, 9, 10]. Powikłaniem rozległych obrzęków może być również odwodnienie, spadek ciśnienia tętniczego, wstrząs hipowolemiczny [10].

Obrzęki obejmujące błonę podśluzową jamy ustnej i gardła powodują początkowo zmianę barwy głosu, uczucie przeszkody w gardle, zaburzenia połykania, następnie szerzą się na krtań, powodując chrypkę, bezgłos, duszność. Wymagają różnicowania z zespołem krupu/pseudokrupu, zapaleniem nagłośni, aspiracją ciała obcego, reakcją alergiczną. Mogą prowadzić do ciężkich powikłań w postaci bezdechu i ostrej niewydolności oddechowej. Szczególne niebezpieczeństwo dla życia chorego stanowią szybko narastające obrzęki języka, gardła, podniebienia miękkiego i krtani, wymagające intubacji, optymalnie nosowo-krtaniowej, lub tracheotomii [8, 9]. Z tego powodu każdy pacjent z napadem obrzęku obejmującym drogi oddechowe wymaga hospitalizacji.

Mniej typowe objawy HAE mogą być związane z dolegliwościami ze strony układu moczowego jak: obrzęk krocza, kolka nerkowa lub zaburzenia oddawania moczu spowodowane obrzękiem pęcherza

moczowego i cewki moczowej. Obserwowano również objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego pod postacią senności, bólów głowy, przejściowego zaburzenia widzenia, świadomości aż do obrzęku mózgu włącznie [10].

Częstość napadów w przebiegu HAE, ich nasilenie i lokalizacja są zmienne i trudne do przewidzenia, nawet u tego samego pacjenta. U części chorych kilka godzin lub dni przed napadem występują objawy prodromalne, takie jak: złe samopoczucie, niepokój, zmęczenie oraz objawy ze strony skóry: uczucie pieczenia, parestezje, rumień brzeżny (*erythrema marginatum*), częstszy u dzieci i mylony z pokrzywką, zakażeniem bakteryjnym lub wirusowym skóry, objawami chorób reumatycznych [4, 11]. Czynniki prowokujące napady obrzęków w HAE to przede wszystkim urazowe procedury medyczne obejmujące jamę ustną i górne drogi oddechowe, w tym zabiegi stomatologiczne, chirurgiczne czy badania endoskopowe. Kofaktorami indukującymi napad obrzęku w HAE mogą być stres, infekcja, wysiłek fizyczny, stosowane leki, w tym szczególnie: inhibitory ACE, sartany, estrogeny, antyandrogeny, fibrynolityki [6, 8].

## DIAGNOSTYKA HAE

W diagnostyce HAE istotne są wywiad, morfologiczne cechy obrzęku oraz wyniki badań laboratoryjnych [6, 12]. HAE należy podejrzewać, gdy w wywiadzie chorobowym pacjenta występują nawracające epizody obrzęku naczynioruchowego o charakterze bradykininowym, odporne na leczenie lekami przeciwhistaminowymi, glikokortykosteroidami, adrenaliną. Pierwsze objawy kliniczne HAE w postaci obrzęków pojawiają się najczęściej pomiędzy 5-11 rokiem życia, z nasileniem w okresie dojrzewania. Większość zachorowań występuje rodzinnie, gdyż najczęstsza przyczyna choroby, czyli jedna z ponad 450 znanych obecnie mutacji w genie *SERPING1* kodującym C1-INH, dziedziczy się autosomalnie dominująco. U 20-25% pacjentów za chorobę odpowiedzialna jest natomiast mutacja *de novo* genu *SERPING1* [6,7].

Dla potwierdzenia rozpoznania HAE należy wykonać badania laboratoryjne krwi: oznaczenie stężenia składowej C4 dopełniacza oraz stężenia i aktywności C1-INH.

Ponieważ C1-INH jest białkiem ostrej fazy, oznaczenie jego aktywności i stężenia powinno być wykonywane w okresach bez napadów i przy wykluczeniu współistniejących procesów zapalnych [6]. Badania genetyczne potwierdzające obecność mutacji genu *SERPING1* mają ograniczone zastosowanie, mogą być jednak przydatne w przypadku znanej mutacji w rodzinie chorego. [13, 14].

Obniżenie poziomu wymienionych składowych dopełniacza pozwala zdiagnozować HAE typu 1. Według zaleceń międzynarodowych oraz wytycznych Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dla ostatecznego potwierdzenia rozpoznania HAE należy badanie powtórzyć, najwcześniej po 3 miesiącach [6, 13].

Prawidłowe, a nawet podwyższone stężenie C1-INH przy równoczesowym obniżeniu aktywności tej podjednostki dopełniacza występuje w HAE typu 2.

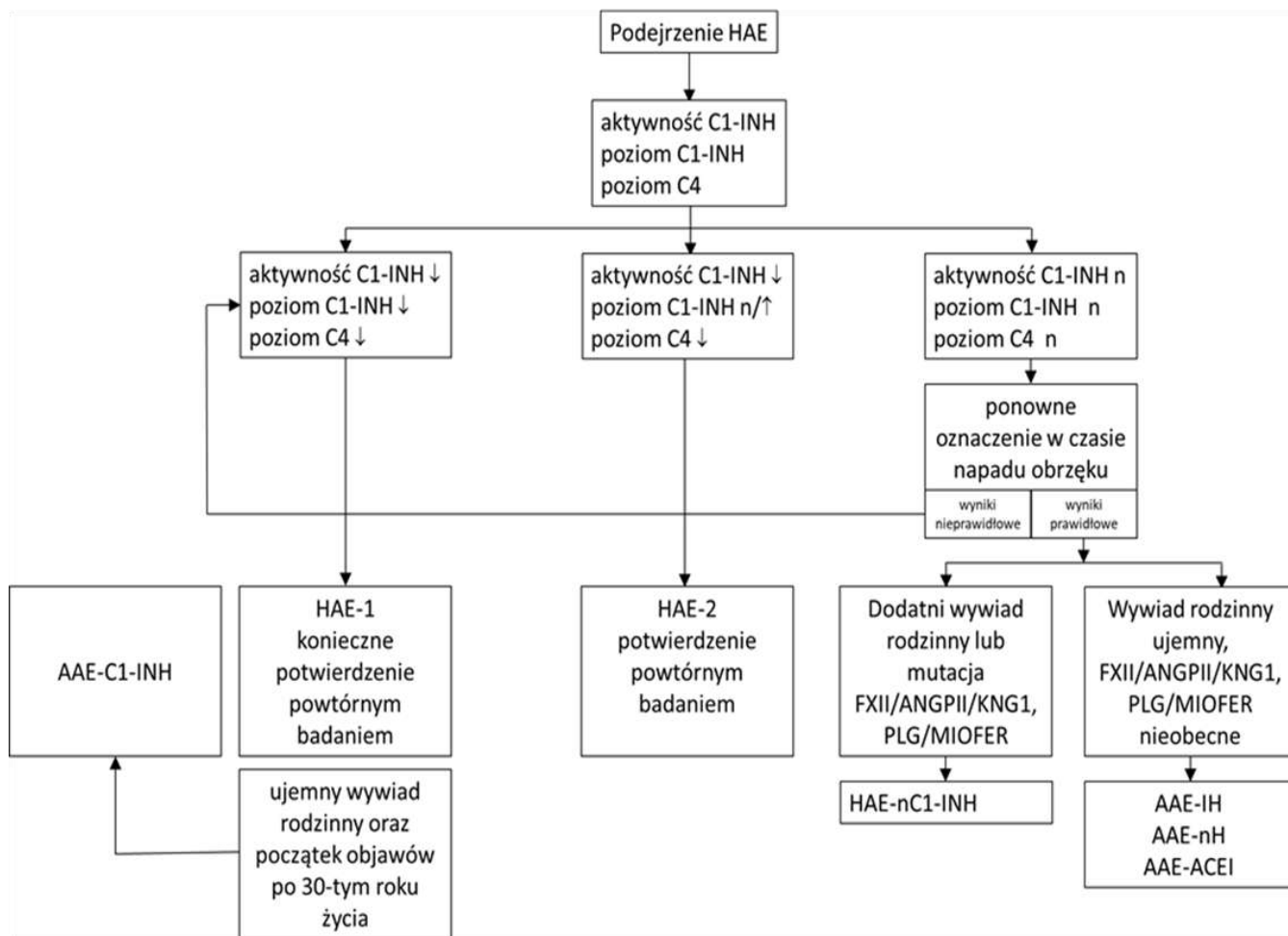
W przypadku chorego z dodatnim wywiadem rodzinnym, ale prawidłowym poziomem i aktywnością C1-INH oraz stężeniem C4 i C1q należy uwzględnić postaci HAE z obecnością mutacji genów kodujących FXII, angiopoetynę, plazminogen, kininogen, mioferynę lub HAE-UNK. Rozpoznamy wtedy HAE z prawidłowym stężeniem inhibitora (HAE-n-C1-INH) [13] – Tab. 1.

Tabela 1. Różnicowanie wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (HAE) na podstawie pomiarów stężeń dopełniacza [6, 16]:

| Rozpoznanie  | Stężenie C1-INH | Aktywność C1-INH | Stężenie C4 | Stężenie C1q |
|--|-----------------|------------------|-------------|--------------|
| <b>HAE typ 1</b><br>(80-85% HAE)   | Obniżenie       | Obniżenie        | Obniżenie   | Norma        |
| <b>HAE typ 2</b><br>(15% HAE)  | Norma /wzrost   | Obniżenie        | Obniżenie   | Norma        |
| <b>HAE nC1-INH</b><br>(HAE-FXII, HAE-ANGPTI,<br>HAE-PLG, KNG1,<br>MIOFER, HAE-UNK) | Norma           | Norma            | Norma       | Norma        |

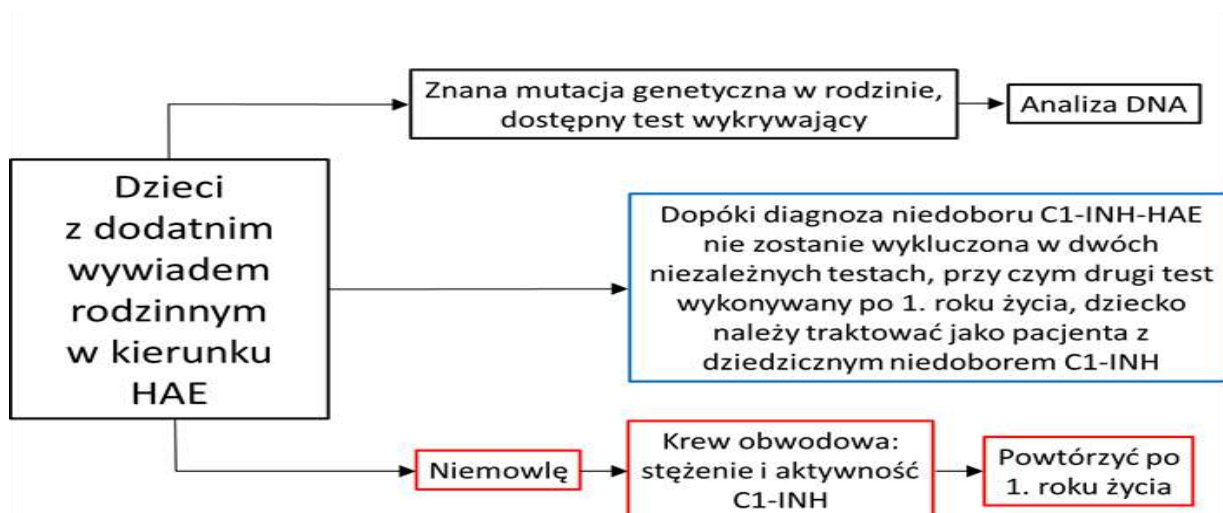
W razie pojawienia się pierwszych objawów klinicznych HAE powyżej 30. roku życia przy ujemnym wywiadzie rodzinnym i z towarzyszącym obniżeniem badanych składowych dopełniacza należy dodatkowo oznaczyć stężenie C1q, którego niska wartość może potwierdzić nabyty obrzęk naczynioruchowy, rozwijający się najczęściej w przebiegu chorób limfoproliferacyjnych, gammopatii lub u chorych ze schorzeniami autoimmunologicznymi.

Prawidłowe stężenie C1q, C4, C1-INH i jego aktywność przy ujemnym wywiadzie rodzinnym i późnym początku wystąpienia pierwszych objawów choroby towarzyszy najczęściej obrzękowi naczynioruchowemu nabytemu związanemu z przyjmowaniem inhibitorów enzymu konwertującego (AAE-ACEI). Na powstawanie obrzęków ma tu wpływ stosowanie leków hamujących rozkład bradykininy, między innymi inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), blokerów receptora AT 1 angiotensyny II (sartany), gliptyn oraz leków zwiększających aktywność receptorów bradykininowych (estrogeny). Jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych lub blokerów kanałów wapniowych z ACEI zwiększa ryzyko obrzęków. Pierwszy napad obrzęku może pojawić się już po kilku godzinach od rozpoczęcia leczenia lub dopiero po kilku latach stosowania leku. W obrazie klinicznym dominuje najczęściej obrzęk języka, powiek i warg [15].



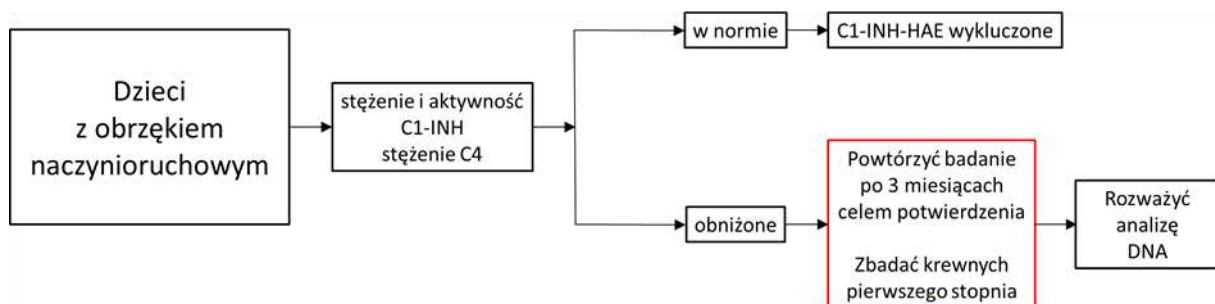
Ryc. 1. Diagnostyka obrzęku naczyniowego wrodzonego i nabytego wg WAO/EAACI[6]

W populacji pediatrycznej większość rozpoznań HAE stawiana jest w oparciu o badania laboratoryjne wykonywane u potomstwa chorych dorosłych. Prawidłowa diagnoza wymaga oznaczenia aktywności C1-INH, stężenia antygenu C1-INH i składowej C4 i może być przeprowadzona od 4 tygodnia życia. Należy ją zweryfikować po pierwszym roku życia (Ryc. 2) [11, 14].



Ryc. 2. Diagnostyka niedoboru C1-INH u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym [4, 7, 11]:

U większości pacjentów z ujemnym wywiadem rodzinnym pierwsze objawy HAE pojawiają się w dzieciństwie lub we wczesnym okresie dojrzewania. Często mają wówczas charakter nawracających bólów brzucha z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami spowodowanymi obrzękiem ściany jelita. Mogą także przebiegać jako rzadko obserwowanego w innych typach obrzęku naczynioruchowego obrzęki kończyn, twarzy, ściany klatki piersiowej i okolicy narządów płciowych oraz zagrażające życiu obrzęki górnych dróg oddechowych. Mutacje *de novo*, które dotyczą około 1/4 chorych z HAE, przyczyniają się do opóźnienia rozpoznania tej rzadkiej choroby i w tych przypadkach, ze względu na autosomalny dominujący model dziedziczenia HAE, diagnostykę należy przeprowadzić także u wszystkich krewnych pierwszego stopnia pacjenta - Ryc.3. Ze względu na poważne konsekwencje diagnozy należy powtórzyć i potwierdzić pozytywny wynik testu. [11,16].



Ryc. 3. Diagnostyka niedoboru C1-INH u dzieci z obrzękiem o nieznannej etiologii [8].



**Leczenie HAE - wytyczne WAO/EAACI, US HAEA oraz PTA**  
**dr hab. n. med. Grzegorz Porębski**

**LECZENIE DORAŻNE NAPADÓW HAE (On-demand Treatment - ODT)**

Lekami pierwszego wyboru w przerywaniu napadu HAE są osoczopochodny C1-INH (pdC1-INH), rekombinowany C1-INH (rhC1-INH), ikatybant oraz ekallantide [6, 13, 14]. Ostatni z wymienionych jest stosowany jedynie w USA i może być podawany jedynie w obecności pracownika ochrony zdrowia [6, 13, 14]. Dobór optymalnego leczenia powinien się odbywać na podstawie indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie (skuteczność każdej dawki, tolerancja preparatu leczniczego i drogi jego podania), ocenianych podczas wizyt kontrolnych [14]. W przypadku braku w/w leków zaleca się podanie świeżo mrożonego oczyszczonego osocza (solvent detergent-treated plasma) [6, 13, 14]. Atenuowane androgeny i leki antyfibrynolityczne nie są rekomendowane do przerywania napadu [6, 14]. Uzupełniająco jako leczenie objawowe należy stosować leki analgetyczne, antyśpazmolityczne, przeciwwymiotne oraz wlewy płynów izotonicznych, szczególnie w przypadku napadów brzusznych [13, 14].

Według wytycznych WAO/EAACI oraz zaleceń amerykańskich należy rozważyć leczenie wszystkich napadów HAE, niezależnie od ich lokalizacji i ciężkości [6, 14], kierując się potrzebą minimalizacji chorobowości a według wytycznych amerykańskich także jakością życia chorego [14]. Do leczenia kwalifikują się wszystkie napady obrzęku zlokalizowane w obrębie górnych dróg oddechowych [14]. Leczenie napadu należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe [6, 13, 15] lub gdy chory jednoznacznie rozpozna narastanie cech napadu [14]. Początek poprawy klinicznej jest spodziewany 30-120 min po podaniu leku przerywającego napad [14]. Zaleca się podawanie pełnych dawek C1-INH [13, 15]. Ponadto pacjent powinien być zabezpieczony w lek doraźny wystarczający do leczenia co najmniej dwóch napadów obrzęku [6, 13, 14, 15].

**PROFILAKTYKA KRÓTKOTERMINOWA (Short-term Prophylaxis - STP)**

Profilaktyka krótkoterminowa jest wskazana przed procedurami i zabiegami związanymi z mechanicznym uciskiem w obrębie jamy ustnej, gardła i krtani [6, 13, 14], zabiegami związanymi z przerwaniem ciągłości tkanek, które mogą indukować napad obrzęku [13, 15], procedurami i zdarzeniami związanymi ze zwiększoną aktywnością choroby lub stresującymi wydarzeniami [6, 14], procedurami ginekologicznymi związanymi z jatrogennym hiperestrogenizmem [13]. Do profilaktyki krótkoterminowej jako lek pierwszego wyboru należy stosować pdC1-INH, najlepiej bezpośrednio przed danym zabiegiem lub procedurą [6], ale nie wcześniej niż 6 godzin [13, 15] do 12 godzin przed tym zabiegiem lub procedurą [14]. Alternatywnym postępowaniem przy braku dostępu do pdC1-INH jest zastosowanie świeżo mrożonego osocza [6, 13, 14, 15] lub atenuowanych androgenów (np. danazol 400-600mg/d 5-7 dni przed i 2-5 dni po zabiegu) [14]. Niezależnie od wdrożenia STP chory powinien być zaopatrzony w lek przerywający napad [13, 14].

**PROFILAKTYKA DŁUGOTERMINOWA (Long-Term Prophylaxis – LTP)**

Decyzję o ewentualnym rozpoczęciu profilaktyki długoterminowej należy podejmować po dokonaniu indywidualnej oceny częstości występowania napadów HAE u chorego, ich ciężkości, lokalizacji, wpływu na sytuację społeczno-zawodową pacjenta, jego choroby towarzyszące, dostęp do pomocy doraźnej, stopień kontroli choroby osiągną przy pomocy leczenia doraźnego [6, 13, 14]. Lekami pierwszego wyboru w profilaktyce długoterminowej są pdC1-INH oraz lanadelumab [6, 13, 14, 15].

Najnowsze wytyczne amerykańskie zalecają również w tym wskazaniu berotralastat [14]. Należy się spodziewać, że po tegorocznej rejestracji przez Europejską Agencję Leków (EMA) znajdzie się on w kolejnych aktualizacjach wytycznych. W przypadku osoczopochodnego pdC1-INH preferowane jest jego podskórne podanie, ze względu na większą stabilność stężenia preparatu poziomu we krwi w porównaniu z podaniem drogą dożylną oraz prostszy sposób wykonania iniekcji [6, 13, 15]. Rekombinowany C1-INH nie posiada rejestracji jako lek stosowany w profilaktyce długoterminowej ale wykazał skuteczność w tym wskazaniu w badaniach klinicznych [14]. Lekami drugiego wyboru są atenuowane androgeny podawane w minimalnej skutecznej dawce [6, 13]. Dane na temat skuteczności leków antyfibrynolitycznych w profilaktyce długoterminowej są bardzo ograniczone, ale niektórzy chorzy mogą je uważać za pomocne [5, 13, 14].

Z uwagi na zmienność przebiegu HAE, leczenie chorych stosujących profilaktykę długoterminową należy regularnie monitorować, oceniając jego skuteczność i bezpieczeństwo podczas wizyt kontrolnych, nie rzadziej niż raz w roku [6]. Przed włączeniem LTP 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 odpowiedzialnej współpracy [13]. Niezależnie od wdrożenia profilaktyki długoterminowej chory musi być zaopatrzony w lek przerywający napad [6, 13, 14].

#### DODATKOWE ASPEKTY ZWIĄZANE Z LECZENIEM HAE

W wytycznych i zaleceniach podkreśla się szereg elementów postępowania terapeutycznego uzupełniających farmakoterapię: wyposażenie chorych w indywidualny plan leczenia, obejmujący zarówno sytuacje doraźne, jak i leczenie profilaktyczne, samodzielne podawanie leków w warunkach domowych przez chorych lub członków rodziny, odpowiednie przeszkolenie chorych w zakresie stosowanego sposobu leczenia, sposoby unikania czynników nasilających objawy HAE, dokumentowanie zużycia leków, udzielane chorym wsparcie ze strony organizacji pacjentów [6, 13, 14].

## **Leczenie HAE w Polsce – obecna praktyka kliniczna** **dr n. med. Aleksandra Kucharczyk**

Leczenie wrodzonego obrzęku naczynioruchowego w Polsce jest zgodne ze standardami światowymi, napotyka jednak nadal pewne ograniczenia. Jednym z nich jest stosowanie androgenów i leków antyfibrynolitycznych, pomimo dostępności nowoczesnego, bezpiecznego i skutecznego leczenia substytucyjnego C1-inhibitorem.

Androgeny nie wykazują dostatecznej skuteczności w przerywaniu napadu HAE, w profilaktyce krótko- i długoterminowej są lekami drugiego rzutu, stosowanymi jedynie w razie braku dostępności do preparatów osoczo pochodnych C1-INH. Ich działania uboczne są szczególnie dotkliwe dla kobiet oraz dzieci i generują wysokie koszty dla systemu zdrowotnego [13].

Leki antyfibrynolityczne – w Polsce kwas traneksamowy – jest lekiem stosunkowo bezpiecznym, może być stosowany u kobiet w ciąży oraz podczas karmienia piersią, ma jednak ograniczoną skuteczność [13].

Osocze świeżo mrożone (FFP) - nadal sporadycznie stosowane w profilaktyce krótkoterminowej ale jedynie w razie braku dostępu do pdC1INH i przy braku możliwości włączenia androgenów. Może zostać podane w trakcie napadu jeśli żaden z leków pierwszego rzutu nie jest dostępny. Pomimo wieloletniego stosowania brak nadal badań oceniających skuteczności terapii z użyciem osocza. Znane są liczne działania niepożądane związane z takim leczeniem, jak anafilaksja, pokrzywka, hemoliza, ryzyko transmisji czynników infekcyjnych, paradoksalne nasilenie objawów obrzęku.

Suplementacja C1-INH – w Polsce dostępne są 2 dwa preparaty:

- **pdC1-IINH (Berinert)** – wskazania do stosowania obejmują leczenie na żądanie i profilaktykę krótkoterminową w HAE typ 1 i 2 u wszystkich chorych od urodzenia, w tym także kobiety w ciąży.
- **Conestat alfa (Ruconest)** – jest przeznaczony do leczenia doraźnego, nier refundowany w Polsce. Aktualnie trwają badania potwierdzające także jego skuteczność w profilaktyce krótkoterminowej napadów HAE [17, 18]. Przed rozpoczęciem leczenia rhC1-INH pacjentów należy zapytać o rozpoznaną lub podejrzaną alergię na sierść królika. Na podstawie jednak dostępnych danych z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu do 28 października 2020 r. nie zgłoszono żadnych ciężkich ani poważnych reakcji alergicznych (np. reakcji anafilaktycznej/wstrząsu) u pacjentów z alergią na króliki. Lek ten jest bezpieczny, jak wykazano nie generuje także powstawania przeciwciał neutralizujących. W razie braku dostępności osocza w trakcie pandemii Covid-19 Ruconest może być alternatywą do podania pochodzącego z osocza C1-INH. W tej chwili Ruconest ponownie znajduje się w ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ze względu na nową postać zgłoszoną do refundacji. W ocenie Agencji znajduje się lek Ruconest wraz z zestawem do samodzielnego podania leku przez pacjenta w domu.

Obydwa leki (Berinert i Ruconest) wykazują bardzo wysoką skuteczność w napadzie HAE już po podaniu pierwszej dawki leku.

Dużym problemem codziennej praktyki w trakcie leczenia HAE koncentratem C1-INH jest rozdzźwięk pomiędzy wskazaniami refundacyjnymi, uwzględniającymi użycie leku jedynie do leczenia napadu zagrażającego życiu a wytycznymi towarzystw naukowych. Wg US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines w trakcie rozpoczynania się objawów lek doraźny należy podać wcześniej – zapobiega to progresji zmian, a podjęcie leczenia napadu nie powinno zależeć od miejsca wystąpienia obrzęku [14].

**Bloker receptora B2 bradykininy – ikatybant (Firazyr)** – bardzo skuteczny w napadzie. Jego niewątpliwą zaletą jest podskórna metoda podania. Od 1 lipca 2021 r. preparat dostępny w Polsce w ramach refundacji dla dzieci po skończeniu drugiego roku życia z ograniczeniem do leczenia ciężkich napadów zagrażających życiu.

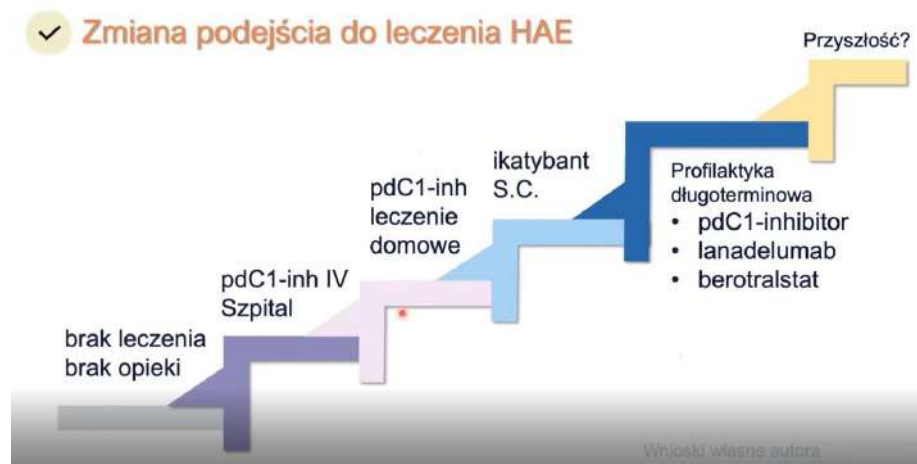
Wytyczne amerykańskie przedstawiają 4 uniwersalne zasady leczenia HAE [14] do których powinniśmy dążyć także w Polsce:

1. Wszyscy chorzy muszą mieć dostęp do leków doraźnych stosowanych w razie napadu
2. Lek doraźny należy podać wcześniej – zapobiega to progresji zmian
3. Leczenie napadu nie zależy od lokalizacji obrzęku

Ponadto należy zwracać uwagę pacjentów na to, że każdy obrzęk krtani zawsze wymaga wyspecjalizowanej pomocy medycznej.

Profilaktyka krótkoterminowa obejmuje podanie koncentratu pd-C1-INH do 6 godzin [13] (na świecie jest to 1-12 godzin) przed procedurą intubacji, zabiegami stomatologicznymi oraz chirurgicznymi w obrębie twarzy, czaszki, jamy brzusznej. Leczenie alternatywne w Polsce to osocze świeżo mrożone, wg wytycznych amerykańskich zaś – androgeny (danazol) i rhC1 –INH, a w razie ich niedostępności osocze świeżo mrożone [14].

Opracowanie metod skutecznej profilaktyki długoterminowej zmieniło paradygmat leczenia HAE – Ryc. 4. Dzięki wprowadzeniu zapisów programu lekowego regulujących stosowanie lanadelumabu polscy pacjenci z ciężkim przebiegiem HAE mają szansę na znaczną redukcję liczby napadów.



Ryc. 4: Strategie postępowania w leczeniu wrodzonego obrzęku naczynioruchowego

## **Leczenie HAE u kobiet w ciąży i karmiących** **dr n. med. Tomasz Matuszewski**

HAE jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą, jednak liczne badania epidemiologiczne wskazują, że kobiety stanowią około 60% pacjentów z HAE. Przyczyną tego zjawiska może być fizjologiczna estrogenizacja, występująca u kobiet. Estrogeny są także istotnym czynnikiem endogennym, zaostrzającym przebieg HAE, wpływającym na zmniejszenie poziomu C1-INH, wzrost poziomu bradykininy z rozpadu kininogenu wielkocząsteczkowego, ekspresję genu receptora B2 właściwego dla bradykininy. Przebieg HAE może być różny w poszczególnych ciążach u tej samej kobiety. Ciąża może łagodzić, nasilać lub pozostawać bez wpływu na objawy choroby. Częstość napadów HAE wzrasta często w pierwszym i trzecim trymestrze, wzrasta także udział napadów brzusznych w czasie ciąży. Są one wskazaniem do wczesnego leczenia osoczopochodnym C1-INH, mogą bowiem potencjalnie skutkować poronieniem, porodem niewczesnym lub przedwczesnym [13].

Koncentrat osoczopochodny jest lekiem pierwszego wyboru w postępowaniu w ostrym napadzie oraz w profilaktyce krótkoterminowej w czasie ciąży ze względu na jego udowodnione bezpieczeństwo [19, 20, 21]. Grupa ciężarnych doświadczających ciężkiego przebiegu HAE powinna mieć także zapewniony dostęp do bezpiecznej profilaktyki długoterminowej z zastosowaniem osoczopochodnego C1-INH do samodzielnego stosowania podskórnego [13]. Aktualnie postępowanie takie nie jest w Polsce objęte refundacją i ma miejsce jedynie w wyjątkowych przypadkach.

Poród fizjologiczny siłami natury nie wymaga rutynowego zastosowania C1-INH. Wyjątkiem jest grupa ciężarnych o ciężkim przebiegu HAE i z licznymi napadami choroby w czasie ciąży, prowokowanymi stresem i wysiłkiem fizycznym. Obserwacja pacjentki po porodzie nie może być krótsza niż 72 godziny. Poród zabiegowy drogami natury z użyciem kleszczy lub przez cesarskie cięcie musi być prowadzony z zastosowaniem profilaktyki krótkoterminowej. Wskazania do ukończenia ciąży przez cięcie cesarskie u kobiet z HAE pozostają takie same jak w populacji ogólnej [13].

Karmienie piersią powoduje wzrost liczby napadów HAE ze względu na zwiększone wydzielanie prolaktyny, jest jednak rekomendowane ze względu na korzyści dla noworodka i niemowlęcia, a lekiem z wyboru w przerywaniu napadów oraz w profilaktyce u karmiących pozostaje osoczopochodny C1-INH. [6, 13]. W profilaktyce długoterminowej nie wolno w tym czasie stosować androgenów, natomiast kwas traneksamowy, pomimo przenikania do mleka, jest bezpieczny [6].

**Leczenie HAE u dzieci**  
**prof. dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska**

Postępowanie terapeutyczne u dzieci z wrodzonym obrzękiem naczyńniowym (HAE) obejmuje leczenie na żądanie (ODT), profilaktykę krótkoterminową (SPT) oraz długoterminową (LTP) napadów obrzęku [6, 11]. Zalecane preparaty i sposób ich dawkowania u dzieci przedstawiono w tab. 2.

Tab. 2: Preparaty zalecane w leczeniu wrodzonego obrzęku naczyńniowego u dzieci:

| ODT<br>leczenie na żądanie  | STP<br>profilaktyka<br>krótkoterminowa<br>maksymalnie 6 godzin-<br>minimalnie 30 min-1 godz.<br>Przed zabiegiem   | LTP<br>profilaktyka<br>długoterminowa  |
|---|---|--|
| <p style="text-align: center; color: red;"><b>od urodzenia:</b></p> <p>-pdC1-INH iv (Berinert 500/1500)<br/>20 IU/kg mc iv</p> <p style="text-align: center; color: red;"><b>od 2. roku życia:</b></p> <p>-pdC1-INH iv (Cinryze)*<br/>10-25 kg mc - 500 IU iv<br/>&gt;25 kg mc - 1000 IU iv</p> <p>-rhC1-INH (Ruconest)<br/>50 IU/kg mc iv</p> <p>- ikatybant (Firazyr)**<br/>0,4 mg/kg mc sc</p> | <p style="text-align: center; color: red;"><b>od urodzenia:</b></p> <p>-pdC1-INH iv (Berinert 500/1500)<br/>20 IU/kg mc iv</p> <p style="text-align: center; color: red;"><b>od 2. roku życia:</b></p> <p>-pdC1-INH iv (Cinryze)*<br/>10-25 kg mc - 500 IU iv<br/>&gt;25 kg mc - 1000 IU iv</p> | <p style="text-align: center; color: red;"><b>od 6. roku życia:</b></p> <p>-pdC1-INH (Cinryze) iv*<br/>6-11 lat: 500 IU iv 2x w tygodniu,<br/>u młodzieży po 12. roku życia 1000 IU iv 2x w tygodniu</p> <p style="text-align: center; color: red;"><b>od 12. roku życia:</b></p> <p>-pdC1-INH (Berinert 2000/3000) ***<br/>60 IU/kg mc 2x w tygodniu sc</p> <p>-lanadelumab (Takhzyro) sc<br/>300 mg co 2 tygodnie sc</p> <p>- berotralstat (Orladeyo)<br/>150 mg dziennie po</p> |

\*preparat niedostępny w Polsce;   \*\*Firazyr w USA od 18. roku życia;

\*\*\* w USA od 6. roku życia ; iv – dożylnie, sc - podskórnice, po – doustnie

#### LECZENIE NA ŻĄDANIE

Według obowiązujących zaleceń naukowych w grupie dzieci do 6. roku życia leczenia doraźnego wymagają wszystkie napady HAE, bez względu na ich początkową lokalizację i nasilenie a postępowanie terapeutyczne należy podjąć jak najszybciej [11, 22]. Polega ono na możliwie wczesnej dożylniej podaży osoczowego lub rekombinowanego koncentratu C1INH [22] lub antagonisty receptora B2 bradykininy podskórnice.

Rodzic lub opiekun powinien być w posiadaniu leku w ilości pozwalającej na pełne leczenie doraźne przynajmniej dwóch napadów obrzęku u dziecka, z uwzględnieniem ewentualnej konieczności powtórzenia dawki w razie niedostatecznego efektu klinicznego po pierwszym podaniu. Leczenie koncentratem osoczopochodnym C1-INH jest w Polsce objęte refundacją w grupie pediatrycznej bez ograniczeń wiekowych, ikatybantem zaś od 2. roku życia, dotyczy jednak ciężkich napadów zagrażających bezpośrednio życiu, to jest obrzęku żołądkowo-jelitowego lub obrzęku górnych dróg oddechowych, w tym gardła i krtani. Tak zawężone wskazania refundacyjne i formalne uniemożliwiają

aktualnie pełną realizację obowiązujących na świecie i w Polsce standardów postępowania w napadach HAE u dzieci do lat 6. W przypadku braku dostępności koncentratu C1INH lub antagonisty receptora B2 postępowaniem drugiego rzutu jest zastosowanie inaktywowanego osocza (solvent detergent plasma - SDP) lub osocza świeżo mrożonego (fresh frozen plasma – FFP) w dawce 10 ml/kg mc. [4, 11, 22]. Androgeny nadnerczowe i kwas traneksamowy, jako preparaty o znacząco mniejszej skuteczności, nie powinny być stosowane do przerywania ataku choroby [11, 13]. Leczenie napadów brzusznych u dzieci wymaga ponadto podania leków przeciwbólowych oraz uzupełniających wlewów kroplowych ze względu na większą wrażliwość na hipowolemię pacjentów pediatrycznych [4].

#### PROFILAKTYKA KRÓTKOTERMINOWA NAPADÓW HAE U DZIECI

Profilaktyka krótkoterminowa z użyciem pd-C1INH prowadzona jest jak w populacji ogólnej i poprzez objęcie refundacją stała się w Polsce łatwo dostępna, dlatego stosowanie danazolu lub osocza świeżo mrożonego w tym wskazaniu u dzieci straciło aktualnie na znaczeniu. Lekiem z wyboru jest osoczopochodny koncentrat C1-INH, podawany w dawkach jak w leczeniu na żądanie jednodnorazowo, nie wcześniej niż 6 godzin, a optymalnie 30-60 min przed planowanym zabiegiem. Ewentualny obrzęk występuje bowiem zwykle w czasie do 48 godzin od zakończenia indukującej go procedury [13, 23]. W razie braku dostępu do osoczopochodnego C1-INH lekiem drugiego wyboru jest świeżo mrożone osocze. Zastosowanie profilaktyki krótkoterminowej nie zwalnia z konieczności zabezpieczenia dostępu do leków stosowanych doraźnie w razie wystąpienia obrzęku w trakcie wykonywania procedury [13].

#### PROFILAKTYKA DŁUGOTERMINOWA

Profilaktyka długoterminowa u chorych z niedoborem C1-INH polega na stałym i regularnym podawaniu leków w celu zmniejszenia liczby i ciężkości napadów i jest obecnie zarezerwowana dla pacjentów, u których napady o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu dolegliwości występują 2 razy w miesiącu lub częściej [22] lub gdy leczenie doraźne nie pozwala na uzyskanie adekwatnej kontroli choroby [13, 24]. Decyzja o włączeniu leczenia długoterminowego podejmowana jest na podstawie indywidualnej oceny całości obrazu klinicznego choroby pacjenta, z uwzględnieniem częstości występowania napadów, ich ciężkości, umiejscowienia, rzeczywistego dostępu chorego do pomocy medycznej w stanach nagłych oraz ich wpływu na sytuację społeczną dziecka i jego rozwój [14]. W czasie każdej wizyty kontrolnej w ośrodku specjalizującym się w leczeniu HAE i nie rzadziej niż raz w roku należy dokonywać ponownej weryfikacji wskazań do długoterminowego leczenia profilaktycznego u dzieci oraz jego skuteczności. Pacjent nadal musi być zaopatrzony w leki przerywające napad do stosowania doraźnego [13, 25].

Leczeniem pierwszego wyboru w profilaktyce długoterminowej jest substytucja osoczopochodnego C1-INH drogą podskórną (Berinert 2000/3000 2 razy w tygodniu dla chorych od 12. roku życia w dawce 60 IU/kg m) lub dożylną (Cinryze, niedostępny w Polsce, zarejestrowany w tym wskazaniu od 6. roku życia). Inhibitor kalikreiny – lanadelumab, w profilaktyce długoterminowej podawany jest podskórnie raz na dwa tygodnie w dawce 300 mg u chorych powyżej 12 roku życia (z możliwością redukcji dawki do podawania co 4 tygodnie w razie zadawalającego efektu oraz u chorych z niską masą ciała) [27]. Jest to postępowanie bardzo skuteczne, pozwalające na znaczne zmniejszenie ilości napadów lub wręcz całkowitą ich eliminację u większości chorych oraz znaczną poprawę jakości życia [26, 27]. Od września 2021 r. jest dostępny dla chorych w Polsce w ramach programu lekowego. Postępowaniem

alternatywnym w profilaktyce długoterminowej u młodzieży może okazać się w przyszłości pierwszy lek doustny – selektywny inhibitor kalikreiny berotralstat (Orladeyo), podawany 1 x dziennie w formie kapsułki [28, 29].

Leczeniem drugiego wyboru, o znacznie mniejszej skuteczności, są leki antyfibrynolityczne. Pochodne androgenowe nie powinny być stosowane przewlekłe u dzieci [13, 15].

Nowoczesne, skuteczne postępowanie profilaktyczne i lecznicze powinno umożliwiać pacjentom pediatrycznym prawidłowe funkcjonowanie w środowisku domowym i rówieśniczym, bez ograniczeń codziennej aktywności. W tym celu należy wraz z rodzicami opracować pisemny plan leczenia. Nauczyciele i opiekunowie odpowiedzialni za dziecko w przedszkolu lub szkole muszą otrzymać informacje na piśmie na temat HAE wraz z przejrzystymi zasadami postępowania w razie wystąpienia zagrożenia życia w czasie napadu. Podobne informacje powinien mieć przy sobie zawsze pacjent. Konieczne jest posiadanie koncentrat C1-INH do użytku w nagłych przypadkach, dostępnego w domu, szkole i w podróży, w tym podczas szkolnych wycieczek terenowych [4].



**Rozwiązania systemowe, farmakoekonomika, finansowanie i dostępność opieki**  
**dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA**

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy (HAE; ICD10: D84.1) jest chorobą rzadką, która dotyczy ok. 500 chorych w Polsce [30]. Wg bazy NFZ w 2018 r. odnotowano rozliczenia w zakresie unikalnych numerów PESEL dla 295 pacjentów w wieku powyżej 12 r.ż. z rozpoznaniem HAE, a w 2019 r. – dla 274 pacjentów [31]. W ostatnich latach dokonał się ogromny postęp w leczeniu HAE. Dzięki pojawieniu się nowych terapii, możliwe jest leczenie doraźne i zapobiegawcze. W leczeniu HAE w Polsce refundowane są obecnie następujące technologie lekowe zaspakajające potrzeby zdrowotne chorych:

1. Inhibitor C1-esterazy, ludzki (Berinert 1500, Berinert 500) we wskazaniu: Przerwywanie ostrego, zagrażającego życiu ataku wrodzonego obrzęku naczynioruchowego, obejmującego gardło, krtań lub jamę brzuszną; Przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym wrodzonego obrzęku naczynioruchowego (zabiegi stomatologiczne, zabiegi na twarzoczaszce, zabiegi chirurgiczne, zabiegi diagnostyczne z użyciem instrumentów, poród),
2. Ikatybant (Firazyr) we wskazaniu: leczenie ostrych zagrażających życiu napadów obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1, a od 1 lipca 2021 r. także rozszerzenie aktualnego wskazania (dorośli), o populację dzieci od 2 roku życia,
3. Lenadelumab (Takhzyro) w programie lekowym B.122. Leczenie zapobiegawcze chorych z nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego o ciężkim przebiegu (ICD-10: D 84.1), we wskazaniu: Terapia pacjentów w ramach profilaktyki nawracających napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (typu I lub II) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych – od 1 września 2021 r.

W ocenie Agencji Technologii Medycznych i Taryfikacji znajduje się także 4 lek Ruconest® (konestat alfa, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u osób dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i starszych) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym wywołanym niedoborem inhibitora esterazy C1.

Wg NFZ w 2020 r. refundacja NFZ preparatów stosowanych w doraźnej terapii HAE wyniosła ok. 37 mln zł – Tab. 3.

Tab. 3: Wartość refundacji preparatów stosowanych w doraźnej terapii HAE w 2020r:

| Lek                                  | Produkt  | Wartość refundacji NFZ w 2020 r., zł |
|--------------------------------------|--|--------------------------------------|
| <b>Conestat alfa*</b>                | Ruconest, Pharmig - proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2100 j.                                       | 719 555 (2%)                         |
| <b>Inhibitor C1-esterazy, ludzki</b> | Berinert 500, CSL Behring - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 j.m. | 3 189 858 (9%)                       |
| <b>Inhibitor C1-esterazy, ludzki</b> | Berinert 1500, CSL Behring - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 j.m.           | 17 537 141 (47%)                     |
| <b>Icatibantum</b>                   | Firazyr, Takeda - roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml   | 15 543 388 (42%)                     |
| <b>Razem</b>                         |  | <b>36 989 942 zł (100%)</b>          |

\* usunięty z listy refundacyjnej MZ od 1 września 2020 r. Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych NFZ

Pomimo istnienia międzynarodowego konsensusu klinicznego ekspertów co do najlepszego podejścia do leczenia HAE, w praktyce szereg wyzwań nadal wpływa na optymalizację opieki nad chorymi na HAE w Europie. Są to przede wszystkim:

1. Opóźnienia w diagnozie – od średnio 2 lat (Niemcy) do 10 lat (Włochy)
2. Mierzenie wpływu ataków
3. Bariery w opiece specjalistycznej
4. Ograniczenia w dostępie do leczenia, terapii domowej i samodzielnego podawania
5. Różnice w dostarczaniu narzędzi do samodzielnego zarządzania
6. Pomimo licznych korzyści płynących z gromadzenia danych tylko Francja i Włochy stworzyły własne rejestry.

W projektowaniu modelu opieki nad chorym na HAE w Polsce należy uwzględnić takie aspekty jak: diagnoza, dostęp do leczenia specjalistycznego, leczenie, wsparcie dla chorych. Pacjenci z HAE wymagają specjalistycznej opieki, którą mogą otrzymać w ramach świadczeń gwarantowanych przez NFZ. Na terenie Polski funkcjonuje sieć 11 ośrodków współpracujących z Centralnym Ośrodkiem HAE w Krakowie, odpowiedzialnym za koordynację pracy lekarzy specjalistów zajmujących się tym schorzeniem. Model opieki nad chorymi na HAE w Polsce, którego podstawa jest dostęp chorych do skutecznego leczenia doraźnego i profilaktycznego jest w pełni zgodny z Planem dla Chorób Rzadkich 2021-2023 [32]. Nadrzędnym celem Narodowego Planu, jest całościowe uregulowanie opieki dla osób cierpiących na choroby rzadkie oraz ich rodzin. Realizacja celu wymagać będzie określonych w dokumencie zmian systemowych i organizacyjnych a także wprowadzenia nowych rozwiązań legislacyjnych. Aby poprawić system leczenia pacjentów z chorobami rzadkimi zdefiniowano obszary wymagające usprawnienia oraz przedstawiono listę działań, umożliwiających realizację zamierzonych celów. System opieki dla pacjentów dotkniętych chorobami rzadkimi zaproponowany w przedstawionym obecnie planie operacyjnym uwzględni sześć podstawowych obszarów, takich jak:

1. Ośrodki eksperckie chorób rzadkich
2. Kierunki poprawy diagnostyki chorób rzadkich, w tym dostępności do nowoczesnych metod diagnostycznych z wykorzystaniem technologii genomowych;
3. Dostęp do leków i środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego w chorobach rzadkich
4. Polski Rejestr Chorób Rzadkich
5. Paszport pacjenta z chorobą rzadką;
6. Platforma Informacyjna „Choroby Rzadkie”.

Tab. 4: Model opieki nad chorymi na HAE z w pełni realizuje założenia Planu dla Chorób Rzadkich 2021-2023 w aspekcie kluczowych obszarów - Tab. 4

Tab. 4: Model opieki nad chorymi na HAE :

| Plan dla Chorób Rzadkich – kluczowe obszary  | Model opieki HAE  |
|--|---|
| 1. Ośrodki eksperckie chorób rzadkich  | 11 ośrodków klinicznych leczących HAE – w tym 1 ośrodek referencyjny (Kraków) |
| 2. Kierunki poprawy diagnostyki chorób rzadkich, w tym dostępności do nowoczesnych metod diagnostycznych z wykorzystaniem technologii genomowych | Procedura badań wyceniona i zakontraktowana przez NFZ                         |

|  |                                    |
|--|------------------------------------|
| 3. Dostęp do leków i środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego w chorobach rzadkich | Wykaz apteczny. Program lekowy NFZ |
| 4. Polski Rejestr Chorób Rzadkich  | Rejestr HAE                        |
| 5. Paszport pacjenta z chorobą rzadką  | Docelowo 500 chorych               |
| 6. Platforma Informacyjna „Choroby Rzadkie”  | Pięknie Puchnę                     |

Model opieki wypełnia także założenia Funduszu Medycznego, którego celem jest wsparcie działań zmierzających do poprawy zdrowia i jakości życia obywateli w Polsce [32]. Ma to być zabezpieczone przez zapewnienie dodatkowych źródeł finansowania:

1. Profilaktyki, wczesnego wykrywania, diagnostyki i leczenia chorób cywilizacyjnych, w tym chorób nowotworowych i chorób rzadkich;
2. Infrastruktury ochrony zdrowia wpływającej na jakość i dostępność oraz bezpieczeństwo udzielanych świadczeń opieki zdrowotnej;
3. Dostępu do wysokiej jakości świadczeń opieki zdrowotnej;
4. Rozwoju systemu opieki zdrowotnej przez koncentrację działań wokół pacjenta i jego potrzeb, ze szczególnym uwzględnieniem poprawy jakości życia pacjentów i ich rodzin;
5. Świadczeń opieki zdrowotnej udzielanych osobom do ukończenia 18. roku życia;
6. Świadczeń opieki zdrowotnej udzielanych świadczeniobiorcom poza granicami kraju.

Również dokument strategiczny pt. „Zdrowa przyszłość. Ramy strategiczne rozwoju systemu ochrony zdrowia na lata 2021-2027, z perspektywą do 2030 r.” identyfikuje główne wyzwania w systemie ochrony zdrowia oraz wskazuje kierunki zmian w kontekście opieki nad chorym na HAE [33]. Misją jest zapewnienie równego i adekwatnego do potrzeb zdrowotnych dostępu do wysokiej jakości świadczeń zdrowotnych przez przyjazny, nowoczesny i efektywny system ochrony zdrowia. Z kolei wizją jest wydłużenie trwania życia i poprawa stanu zdrowia Polaków. Dokument strategiczny określa działania mające na celu poprawę sytuacji w polskim systemie ochrony zdrowia, które dotyczą sześciu głównych obszarów:

1. Profilaktyka i promocja zdrowia;
2. Jakość, przyjazność i efektywność świadczonych usług zdrowotnych, w tym opieka koordynowana i usługi środowiskowe;
3. Dostępność do świadczeń opieki zdrowotnej;
4. Rozwój usług cyfrowych w systemie ochrony zdrowia;
5. Kadry systemu ochrony zdrowia;
6. Nowoczesne technologie w sektorze zdrowia.

Bardzo ważnym w optymalizacji opieki nad chorym na HAE jest dynamiczny i stabilny wzrost finansowania systemu ochrony zdrowia. Wg aktualnego planu finansowego NFZ na świadczenia zdrowotne w 2021 r. zostało alokowane ok. 110 mld zł [34]. Jest to o 8 mld zł więcej niż w 2020 r. (102 mld zł) i o 19 mld zł więcej niż w 2019 r. (91 mld zł). Wynika to przede wszystkim ze wzrostu gospodarczego Polski i wyższych ściąganych kwot tytułem składki zdrowotnej. Wg. „Polskiego Ładu” w 2023 r. na ochronę zdrowia alokowane zostanie 160 mld zł ogółem, czyli o 35 mld zł więcej niż planowane wydatki ogółem w 2021 r. Dodatkowo w ramach realizacji Krajowego Planu Odbudowy system ochrony zdrowia zostanie zasilony w latach 2021-2027 kwotą ok. 20 mld zł, w ramach realizacji Planu dla Chorób rzadkich – 128 mln zł. [35]

## **Aspekty prawne leczenia HAE** **mec. Dagmara Różyk**

Pojęcie programu lekowego jako kategorii dostępności refundacyjnej oraz jego definicja znajdują się w ustawie z dnia 1 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Kategoria ta jest obiektem zainteresowania nie tylko lekarzy i pacjentów, co jest naturalne, ale także prawników.

Należy z całą mocą podkreślić, że to właśnie refundacja jest punktem wyjścia do rozważań o programach lekowych. Bardzo istotne jest aby program lekowy był realizowany zgodnie z opisem oraz poszanowaniem zapisów umowy o jego realizację. Odpowiedzialność lekarza przy tego rodzaju leczeniu (karna, cywilna, dyscyplinarna, pracownicza) jest zbliżona do leczenia poza programami, aczkolwiek największym problemem z jakimi stykają się medycy są kary finansowe.

### **Podsumowanie**

Dostęp do leków stosowanych w leczeniu HAE w Polsce jest ciągle ograniczony, jednak na przestrzeni lat poprawia się. Coraz większa liczba swoistych terapii w przypadku HAE podyktowana jest potrzebą indywidualizacji leczenia zarówno w prewencji, jak i przerywaniu napadów. Dostępne w Polsce różne opcje terapeutyczne o odmiennym mechanizmie działania, różnej drodze podania dla pacjenta, a przede wszystkim różnych wskazaniach rejestracyjnych dają wybór lekarzowi i pomagają poprawiać bezpieczeństwo oraz jakość życia pacjentów z HAE, zwiększając tym samym wydajność leczenia.

Niemniej w najbliższym czasie powinniśmy dążyć do dalszego rozwoju możliwości terapeutycznych dla pacjentów z HAE. Naszym celem jest wyrównanie poziomu dostępności opcji terapeutycznych w Polsce z poziomem europejskim, a nawet światowym, a w szczególności zapewnienie polskim pacjentom:

- 1) większego wachlarza produktów leczniczych w terapii oraz zwiększenia ich dostępności – chodzi zarówno o produkty przerywające ataki, jak i te stosowane w profilaktyce długoterminowej
- 2) profilaktyki długoterminowej dla kobiet w ciąży
- 3) edukacji w kwestii samopodawania leków w terapii domowej – w tej kwestii potrzeby pacjentów są wciąż bardzo duże, a efekty niewystarczającej edukacji mają wpływ na skuteczność terapii.

## Piśmiennictwo

1. Zanichelli A., Arcoletto F., Barca M.P. et al.: A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:11
2. Aygören-Pürsün E., Magerl M., Maetzel A. et al.: Epidemiology of bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis* 13, 73 (2018)
3. Nordenfelt P., Nilsson M., Björkander J. L. M. et al.: Hereditary Angioedema in Swedish Adults: Report From the National Cohort. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 540-545.
4. Czarnobilska E., Bulanda M.: Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u dzieci. *Alergia Astma Immunologia* 2018; 23(4): 193-198.
5. Obtulowicz K.: Bradykinin-mediated angioedema *Pol Arch Med. Wewn* 2016; 126(1-2): 76-85.
6. Maurer M. et al.: The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *Allergy* 2018.
7. Czarnobilska E., Leśniak M.: Wrodzony obrzęk naczynioruchowy – etapy postępowania diagnostycznego. *Alergia* 2015; 1:31-35
8. Czarnobilska E., Drzewiecka-Kotwica U.: Wrodzony obrzęk naczynioruchowy – objawy, diagnostyka, nowe spojrzenie na terapię. [W:] Jahnz-Różyk K, Kucharczyk A (red. nauk.): Nowoczesne terapie w alergologii i pulmonologii. Seria WGLS Alergologia. Wydawnictwo PZWL, Warszawa 2021: 79 -100.
9. Łukaszyk M., Bodzenta-Łukaszyk A., Windyga J.: Obrzęk naczynioruchowy wrodzony i nabyty PZWL, Warszawa 2020
10. Depetri F., Tedeschi A., Cugno M.: Angioedema and emergency medicine: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *European Journal of Internal Medicine*. 2019; 59: 8-13
11. Wahn V, Aberer W, Aygören-Pürsün E et al.: Hereditary angioedema in children and adolescents – A consensus update on therapeutic strategies for German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31(8): 974-98914.
12. Czarnobilska E., Bulanda M.: Praktyka kliniczna – alergologia. 42-letni mężczyzna z obrzękiem twarzy. *Med. Prakt.*, 2020; 12: 108-115
13. Porębski G, Gocki J, Juchacz A et al.: Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1– stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Część I: klasyfikacja, patofizjologia, objawy kliniczne i rozpoznanie. Część II: leczenie i zapobieganie napadom, monitorowanie choroby i postępowanie w sytuacjach szczególnych. *Alergologia Polska – Polish J Allerg* 2018; 5, 2: 98-120 Porębski G., Gocki J., Juchacz A. et al.: Postępowanie we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym z niedoboru inhibitora C1– stanowisko Sekcji HAE Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. – *Polish J Allerg* 2018; 5, 2: 109-120.
14. Busse P. J., Christiansen S. C., Riedl M. A. et al.: US HAEA Medical Advisory Board Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema: *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:132-5010.
15. Nowicki R. J., Grubska-Suchanek E., Porębski G. i ws.: Obrzęk naczynioruchowy. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne *Przegląd Dermatologiczny* 2020/4
16. Czarnobilska E., Bulanda M., Podgajny I. et al.: Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u dzieci. *Przegląd Lekarski*, 2017 t. 74 nr 11, s. 616-620

17. Valerieva A., Staevska M., Jesenak M. et al.: Recombinant human C1 esterase inhibitor as short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Immunol Pract* (2020); 8(2): 799-802
18. Riedl M. A., Grivcheva-Panovska V., Moldovan D. et al.: Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angioedema: a phase 2, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2017; 390(10102): 1595-1602
19. Levy D. et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous C1-inhibitor in women with hereditary angioedema: subgroup analysis from an open-label extension of a phase 3 trial. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020; 6: 8.
20. Staubach-Renz P. Subcutaneous C1-esterase inhibitor therapy throughout pregnancy and breastfeeding in a patient with hereditary angioedema: A case report.
21. Andarawewa S, Aygören-Pürsün E. Subcutaneous C1-Inhibitor Concentrate for prophylaxis during pregnancy and lactation in a patient with C1-INH-HAE. *Clin Case Rep.* 2021; 00: 1-3
22. 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: 300-313
23. Li H., Riedl M., Kashkin J.: Update on the use of C1-esterase inhibitor replacement therapy in the acute and prophylaxis treatment of hereditary angioedema. *Clinical Reviews in Allergy&Immunology.* 2019; 56: 207-21822.
24. Longhurst H., Cicardi MM., Craig T. et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with subcutaneous C1 inhibitor. *N. Engl J Med* 2017; 376: 1131 – 4011.
25. Craig T., Busse P., Gower R.G. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2018;121: 673-67924.
26. Fijen L. M., Bork K., Cohn D. M.: Current and prospective targets of pharmacologic treatment of hereditary angioedema types 1 and 2 *Clin Rev Allergy Immunol* 2021 Aug;61(1):66-76
27. Craig T., Zuraw B., Longhurst H. et al.: Long term outcomes with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for prevention of hereditary angioedema attacks *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(6): 1793-1802.e1792
28. Wedner H. J., Aygoren-Pürsün E., Bernstein J. et al.: Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Berotralstat (BCX7353) as an Oral Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema: Results of APeX-2 Through 48 Weeks (Part 2). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jun; 9(6): 2305-2314.e4.
29. 14. BioCrys. Berotralstat (Orladeyo TM): US prescribing information. 2020. <http://orladeyo.com/>. Accessed 21 Jan 2020
30. Polski rejestr HAE, 2021
31. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/024/REK/rp\\_34\\_2020\\_takzyro.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/024/REK/rp_34_2020_takzyro.pdf)
32. Założenia Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich 2021-2023 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/plan-dla-chorob-rzadkich-trafil-do-pre-konsultacji>
33. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20200001875/O/D20201875.pdf>
34. Projekt uchwały Rady Ministrów w sprawie ustanowienia polityki publicznej pt. „Zdrowa przyszłość. Ramy strategiczne rozwoju systemu ochrony zdrowia na lata 2021-2027, z perspektywą do 2030 r.”. Rządowe Centrum Legislacji. Źródło: <https://legislacja.rcl.gov.pl/projekt/12348352/katalog/12798644#12798644>

35. Plan finansowy NFZ na 2021 r. stanowiący załącznik do zarządzenia nr 115/2021/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2021 r. w sprawie uruchomienia rezerwy ogólnej uwzględnionej w planie finansowym Narodowego Funduszu Zdrowia na 2021 rok.  
<https://www.nfz.gov.pl/bip/finanse-nfz/>