

Paweł Kawalec^{1,2}, Przemysław Holko^{2,3}, Anna Paszulewicz^{2,4}, Krystyna Obtulowicz⁵

¹Zakład Gospodarki Lekiem, Instytutu Zdrowia Publicznego *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Pilc

²Centrum HTA w Krakowie

³Zakład Biochemii Ogólnej, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Klein

⁴Pracownia Biofizyki Komórki, Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Dobrucki

⁵Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Wydział Lekarski *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik: dr hab. n. med. E. Czarnobilska

Konestat alfa, ludzki inhibitor C1 esterazy oraz ikatybant w leczeniu ostrych ataków obrzęku u osób dorosłych z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym spowodowanym niedoborem inhibitora C1 esterazy. Porównanie opcji terapeutycznych na podstawie przeglądu systematycznego

Administration of conestat alfa, human C1 esterase inhibitor and icatibant in the treatment of acute angioedema attacks in adults with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Treatment comparison based on systematic review results

Opracowanie zostało sfinansowane przez firmę Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o.

Abstract

Introduction: Hereditary angioedema (HAE) is a genetic disease caused by C1-esterase inhibitor deficiency, characterized by recurrent attacks of intense, massive, localized subcutaneous oedema that can involve all parts of the body. The aim of this study is a comparison of the clinical effectiveness of conestat alfa, human C1 esterase inhibitor (C1INH), and icatibant in the treatment of acute angioedema attacks in adults with HAE.

Materials and methods: A systematic review of literature published up to May 2012 was performed to assess the efficacy and safety of conestat alfa, C1INH, and icatibant in the treatment of acute angioedema attacks in adults with HAE. Databases were searched at MEDLINE (PubMed), EMBASE, and Cochrane. The general search structure was designed as a combination of keywords or synonyms: (hereditary angioedema) AND (conestat alfa OR human C1 esterase inhibitor concentrate OR synonyms OR icatibant). Only randomized clinical studies were selected.

Results: Systematic review yielded no clinical trials directly comparing the therapeutic options mentioned. Two randomized clinical trials were found which compared each of the following: conestat alfa, C1INH, and icatibant with placebo. Based on the gathered evidence it was demonstrated that taking any of the medicinal substances mentioned in the treatment of acute angioedema attack results in shorter time to beginning of relief of symptoms, time to minimal symptoms, the probability of the treatment response after 4 hours is increased, and the safety profile is comparable to placebo.

Conclusions: Due to significant heterogeneity of identified trials, the scientific evidence available was insufficient to point out the most effective therapeutic option in the treatment of acute oedemas in HAE.

Key words: Conestat alfa, human C1 esterase inhibitor, icatibant, hereditary angioedema, C1 esterase inhibitor deficiency
Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 95–104

Adres do korespondencji: dr n. med. Paweł Kawalec, Zakład Gospodarki Lekiem, Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu UJ, ul. Grzegorzeczka 20, 31–531 Kraków, tel.: 12 424 13 90; faks: 12 421 74 47, e-mail: pawel.kawalec@uj.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 27.06.2012 r.
Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 0867–7077

Streszczenie

Wstęp: Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, spowodowaną niedoborem inhibitora C1 esterazy, charakteryzującą się szybko nasilającymi się nawracającymi obrzękami tkanki podskórnej, które mogą obejmować wszystkie części ciała. Celem niniejszej pracy było porównanie efektywności klinicznej konestatu alfa, naturalnego inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantu w leczeniu ostrych napadów obrzęku u osób dorosłych z HAE.

Materiał i metody: Dokonano systematycznego przeglądu literatury medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących problemu zdrowotnego oraz analizowanych leków, opublikowanej do 8 maja 2012 roku, indeksowanej w bazach danych: MEDLINE (PubMed), EMBASE i Cochrane. Strategia wyszukiwania obejmowała zastosowanie kombinacji słów kluczowych oraz ich synonimów połączonych operatorami logicznymi: (*hereditary angioedema*) AND (*conestat alfa* OR *human C1 esterase inhibitor concentrate* OR *synonyms* OR *icatibant*). Spośród odnalezionych tytułów wyselekcjonowano wszystkie randomizowane badania kliniczne.

Wyniki: W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano zastosowanie powyższych opcji terapeutycznych. Odnaleziono natomiast po 2 badania, w których porównywano zastosowanie konestatu alfa, naturalnego inhibitora C1 esterazy oraz ikatybantu z placebo. Na podstawie zgromadzonych dowodów wykazano, że podanie każdej z powyższych substancji w terapii ostrego ataku obrzęku skraca czas do rozpoczęcia ustępowania objawów, czas do prawie całkowitego ustąpienia objawów oraz zwiększa prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie po 4 godzinach od podania, a profil bezpieczeństwa leków jest porównywalny z placebo.

Wnioski: Ze względu na dużą heterogeniczność badań nie było możliwe wskazanie najskuteczniejszej opcji terapeutycznej w leczeniu ataków obrzęku w HAE na podstawie dostępnych dowodów naukowych.

Słowa kluczowe: konestat alfa, ludzki inhibitor C1 esterazy, ikatybant, dziedziczny obrzęk naczynioruchowy, niedobór inhibitora esterazy C1

Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 95–104

Wstęp

Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy (HAE, *hereditary angioedema*) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną w sposób dominujący autosomalny, wywołaną niedoborem lub brakiem inhibitora składowej dopełniacza — białka C1, który jest spowodowany mutacją genu kodującego to białko [1–5]. Obrzęk naczynioruchowy zaklasyfikowano do grona chorób dziedzicznych, jednak w 25% przypadków przyczyną wystąpienia objawów są spontaniczne mutacje [5].

Brak inhibitora C1 esterazy lub jego nieprawidłowa funkcja powoduje niekontrolowaną aktywację układów: dopełniacza, kalikreiny oraz fibrynolizy. Charakterystycznymi objawami HAE są szybko nasilające się obrzęki tkanki łącznej, które mogą obejmować właściwie wszystkie części ciała: kończyny, genitalia, twarz, tułów oraz podśluzówkowe obrzęki górnych dróg oddechowych lub jelit mogące powodować stan bezpośredniego zagrożenia życia [1, 4, 6]. W odróżnieniu od innych typów obrzęku, w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym nie występują: ból, rumień, świąd ani zmiany pokrzywkowe, a pojawienie się objawów choroby nie ma związku z alergenem. Ponadto objawy obrzęku najczęściej narastają wolno (przez 12–36 godz.) [1].

Częstość występowania dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego w Europie na podstawie statystyk występowania chorób rzadkich w 2011 roku wyniosła 1:100 000 osób [7]. Na podstawie

opinii eksperta klinicznego liczbę pacjentów w 2011 roku w Polsce cierpiących na HAE oszacowano na 236 osób (dzieci i dorosłych) [8]. W niektórych źródłach (szacunkowe wartości wyliczone na podstawie dostępnych źródeł epidemiologicznych) wskazano jednak, że w Polsce może żyć nawet 800–4000 osób obarczonych tą chorobą, ale jedynie u 150 osób poprawnie zdiagnozowano HAE. U pozostałych chorych nie postawiono właściwej diagnozy lub nie doświadczyli oni dotychczas na tyle silnego ataku obrzęku, aby można było zaklasyfikować schorzenie jako HAE [1, 9].

Leczenie ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego zależy od jego lokalizacji i nasilenia objawów. Według niektórych autorów ostre napady obrzęków zlokalizowanych obwodowo (dłonie, stopy, krocze) nie wymagają leczenia, natomiast napady obrzęków ciężkich, groźnych dla życia (na przykład obrzęki: twarzy, dróg oddechowych lub umiejscowione w jamie brzusznej) wymagają przede wszystkim podania preparatów: inhibitora C1 esterazy (ludzki lub rekombinowany), antagonistów receptorów B2 bradykininy (ikatybant) lub inhibitora kalikreiny (ekalantyd). Dodatkowo stosowane są leki starszego typu: świeżo mrożone osocze, leki anabolizujące i antyfibrynolityki [10–12, 14].

Głównym zagrożeniem związanym z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym są śmiertelne napady obrzęku krtani [2, 4, 15]. Umieralność w wyniku ostrych napadów obrzęku krtani i związanych z nimi zaburzeń oddychania szacuje się na 15–33% [16, 17]. Dziedziczny obrzęk naczynioru-

chowy sprzyja również występowaniu schorzeń współistniejących, takich jak na przykład depresja, zaburzenia lękowe, a częste przyjmowanie leków przeciwbólowych w ostrych atakach obrzęku może prowadzić do uzależnienia. Choroba istotnie ogranicza także jakość życia chorych, ponieważ napady wpływają na nieobecność w pracy lub szkole, są bolesne i szpecące, wymagają leczenia oraz wizyt u lekarza [17–19] a stosunkowo duża liczba hospitalizacji wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi [17, 19]. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy stanowi zatem poważny problem zdrowotny i społeczny [20]. Z powyższych względów konieczne jest wprowadzenie nowych leków, które umożliwiałyby pacjentom skuteczne zwalczanie objawów choroby, czyli szybką redukcję objawów ataku obrzęku, zanim osiągną one większe nasilenie, przy równocześnie najmniejszym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych.

Konestat alfa (rekombinowany inhibitor C1-esterazy, rhC1INH) jest wytwarzany za pomocą technologii rekombinacji DNA w mleku transgenicznych królików, które otrzymały geny kodujące ludzki C1-INH. Sekwencja aminokwasowa białka rekombinowanego oraz jego właściwości hamujące są takie same jak białka występującego naturalnie [20, 21].

Celem niniejszego opracowania jest porównanie efektywności klinicznej konestatu alfa z alternatywnymi sposobami postępowania terapeutycznego stosowanymi w Polsce: ludzkim inhibitorem C1-esterazy oraz ikatybantem.

Materiał i metody

W celu oceny skuteczności klinicznej stosowania rhC1INH w porównaniu z ludzkim C1-INH oraz ikatybantu dokonano systematycznego przeglądu literatury medycznej, opublikowanej do 8 maja 2012 roku, indeksowanej w bazach danych: MEDLINE (PubMed), EMBASE i Cochrane, dotyczącej zastosowania powyższych substancji w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego. Przeszukano także dodatkowe bazy danych, takie jak rejestry badań klinicznych, doniesienia konferencyjne, strony *European Medicines Agency*, *Food and Drug Administration* oraz innych agencji zajmujących się oceną technologii medycznych. Przeprowadzony przegląd był w pełni zgodny z zasadami medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence based medicine*) [22] zalecanymi przez organizację *The Cochrane Collaboration* [23] oraz polską Agencję Oceny Technologii Medycznych [24]. Strategia wyszukiwania zawierała między innymi następujące słowa kluczowe, połączone za pomocą operatorów

logicznych Boole'a: („Hereditary Angioedema” OR „angio-oedema” OR „angioneurotic syndrome” OR „Angioneurotic Edema” OR „Quincke edema” OR „giant urtica”) — w odniesieniu do populacji AND („*Ruconest*” OR „*Rhucin*” OR „*rhC1INH*” OR „*rHuC1INH*” OR „*conestat alfa*” OR „*recombinant human C1 inhibitor*”) w odniesieniu do konestatu alfa lub („*Beriner*” OR „*human C1 esterase inhibitor concentrate*” OR „*plasma derived C1 esterase inhibitor concentrate*”) dla ludzkiego C1INH lub („*Firazyr*” OR „*icatibant*”) w odniesieniu do ikatybantu. Wyniki ograniczono do badań z udziałem ludzi (*humans*) i zastosowano filtry metodologiczne w celu identyfikacji randomizowanych badań klinicznych (*clinical trials*, *randomized clinical trials*, *controlled clinical trials*). Poszukiwano publikacji w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim. Do niniejszego przeglądu włączono wszystkie randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania powyższych substancji w leczeniu ataków obrzęku naczynioruchowego. Proces selekcji badań przebiegał dwuetapowo (wykluczanie na podstawie tytułów i abstraktów, a następnie pełnych tekstów na podstawie zdefiniowanych wcześniej kryteriów włączenia i wykluczenia badań) i został wykonany przez dwóch analityków pracujących niezależnie.

W celu porównania skuteczności klinicznej konestatu alfa z ikatybantem oraz naturalnym C1INH w leczeniu ostrych ataków HAE przedstawiono wyniki dla istotnych klinicznie punktów końcowych, ważnych z perspektywy pacjenta oraz lekarza: czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów obrzęku, czasu do wystąpienia „minimalnych symptomów” ataku oraz odsetka pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie przed upływem 4 godzin od podania interwencji. Wyniki dla parametrów typu „czas do” podano w każdym przypadku w postaci mediany, która określa czas, po którym połowa pacjentów osiągnęła dany stan kliniczny. Dla parametrów dychotomicznych (odsetka pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie przed upływem 4 godz. oraz działań niepożądanych) obliczono korzyść względną (RB, *relative benefit*) lub ryzyko względne (RR, *relative risk*) będące ilorazem prawdopodobieństw wystąpienia danego zdarzenia w obu grupach terapeutycznych.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa analizowano ryzyko wystąpienia jakichkolwiek, związanych z zastosowanym leczeniem, ostrych oraz poważnych działań niepożądanych. Ponadto oceniano ryzyko zgonu w badanych grupach oraz przedstawiono działania niepożądane, dla których wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy ramionami badawczymi.

Wyniki

W wyniku systematycznego przeglądu baz danych, po wykluczeniu publikacji nieodpowiadających pod względem tematycznym lub metodologicznym, odnaleziono łącznie 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące porównania rhC1INH z placebo (wyniki poszczególnych badań zostały dostarczone przez firmę Swedish Orphan Biovitrium Sp. z o.o.): C1 1205-01 [25] i C1 1304-01 [26] oraz pracę, w której opublikowano zbiorcze wyniki tych dwóch prób klinicznych [21]. Odnaleziono ponadto dwa badania dotyczące porównania ikatybantu z placebo: FAST-1 [27–29] i FAST-3 [30, 31] oraz dwa badania dotyczące porównania naturalnego koncentratu inhibitora C1-esterazy: IMPACT-1 [32–38] oraz badanie Waytes 1996 [39, 40]. Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych dotyczących bezpośrednich porównań analizowanych interwencji. Wszystkie zakwalifikowane do niniejszego przeglądu badania dotyczyły porównania powyższych substancji aktywnych z placebo. W odniesieniu do metodyki prób klinicznych są one randomizowanymi, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej badaniami, prowadzonymi w układzie równoległym. Najważniejsze informacje dotyczące poszczególnych badań przedstawiono w tabeli 1. Włączone badania oceniono pod kątem poprawności metodologicznej korzystając z pięciopunktowej skali Jadad [41] (tab. 2). Ze względu na różnice w klinicznej charakterystyce chorych włączonych do poszczególnych badań, nieznaczne różnice w definicji punktów końcowych lub różnice w czasie obserwacji, nie wykorzystano możliwości przeprowadzenia ilościowego porównania pośredniego przedstawionych substancji z wykorzystaniem wspólnego komparatora (tab. 1, 3) [42]. Ograniczono się jedynie do zestawienia ze sobą wyników poszczególnych badań dla bardzo zbliżonych lub identycznych punktów końcowych. Z uwagi na powyższe różnice wyniki zestawienia należy jednak interpretować z dużą ostrożnością i każdorazowo zwracać uwagę na definicję punktu końcowego w danym badaniu [22].

Wyniki zaprezentowano dla wszystkich dawek produktów leczniczych analizowanych w uwzględnionych badaniach klinicznych (tab. 4), jednak warto dodać, że zalecane jednorazowe dawki poszczególnych preparatów podawane w leczeniu objawowym ostrych napadów HAE (zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych) to: 50 j./kg dla konestatu alfa [20], 30 mg dla ikatybantu [43] oraz 20 j./kg dla naturalnego C1INH [44].

Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów

Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów ataku był około 2 razy krótszy w porównaniu z placebo u pacjentów, którym podano 50 j./kg rhC1INH ($p < 0,001$) [25] oraz około 4–8 razy krótszy po podaniu większej niż zalecana dawki 100 j./kg rhC1INH ($p < 0,003$) [25, 26]. Zastosowanie ikatybantu w dawce 30 mg spowodowało prawie dwukrotne ($p = 0,142$) [27–29] lub około dziesięciokrotne ($p < 0,001$) [30, 31] skrócenie powyższego czasu względem zastosowania placebo. Zaobserwowane różnice między badaniami były prawdopodobnie wynikiem nieznacznych rozbieżności w definicji punktu końcowego oraz charakterystyki włączonych pacjentów. Podanie naturalnego koncentratu C1INH w dawce 20 j./kg powodowało, że czas, po którym nastąpiło rozpoczęcie ustępowania objawów był trzykrotnie krótszy niż po podaniu placebo ($p = 0,003$) [32–38]. Obserwacja ta była zbliżona do wyników badania [39, 40], w którym pacjentom podano 25 j./kg C1INH. Przyjęcie przez pacjenta 10 j./kg C1INH powodowało jednak tylko nieznaczne skrócenie tego czasu w odniesieniu do placebo, a różnica była nieistotna statystycznie [32–38].

Czas prawie całkowitego ustąpienia objawów

Wyniki dotyczące czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów dla poszczególnych substancji kształtowały się podobnie jak w przypadku rozpoczęcia ustępowania objawów (tab. 4). Podanie 50 j./kg konestatu alfa zamiast placebo powodowało 4,5-krotne skrócenie czasu do zmniejszenia wielkości wszystkich obrzęków do rozmiarów mniejszych niż 20 mm ($p < 0,001$) [25] a konestat alfa w dawce 100 j./kg skracał ten czas około 3–4,5-krotnie ($p < 0,05$) [25, 26]. Ikatyban w dawce 30 mg skracał ten czas ponad dwukrotnie ($p = 0,08$) [27–29] lub około 4,6 krotnie ($p = 0,016$) [30, 31] w odniesieniu do placebo. U pacjentów, którym podano koncentrat C1INH w dawce 20 j./kg czas, po którym obrzęk całkowicie ustąpił, był prawie dwukrotnie krótszy niż po podaniu placebo ($p = 0,0237$) [32–38]. Obserwacja ta była zbliżona do wyników badania [39, 40], w którym pacjentom podawano 25 j./kg C1INH. Przyjęcie przez pacjenta 10 j./kg C1INH spowodowało wydłużenie tego czasu w odniesieniu do placebo, ale różnica między grupami była nieistotna statystycznie [32–38].

Odpowiedź na leczenie po 4 godzinach

Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie przyjmującej konestat alfa w dawce 50 j./kg było 1,63 raza większe niż w gru-

Tabela 1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego
Table 1. Characteristics of studies included in the systematic review

	C1 1205-01 [25]	C1 1304-01 [26]	FAST-1 [27–29]	FAST-3 [30, 31]	IMPACT 1 [32–38]	Waytes 1996 [39, 40]
Kryteria włączenia pacjentów <i>Inclusion criteria</i>	HAE; C1INH < 50% normy; wiek ≥ 12 lat	HAE; C1INH < 50% normy; wiek ≥ 16 lat	HAE; C1INH < 50% normy; wiek ≥ 18 lat	HAE; C1INH < 50% normy; wiek ≥ 18 lat	HAE; poziom C1INH — bd; wiek ≥ 6 lat	HAE; C1INH < 30% normy; wiek ≥ 6 lat
Lokalizacja obrzęku oraz jego wiel- kość kwalifikująca do włączenia <i>Location and severity of attack qualifying for inclusion</i>	Wszystkie lokalizacje; ≥ 50 mm mierzone w VAS	Wszystkie lokalizacje; ≥ 50 mm mierzone w VAS	Wykluczone obrzęki krtańowe; ≥ 30 mm mierzone w VAS	Wykluczone ciężkie obrzęki krtańowe; ≥ 30 mm mierzone w VAS	Jama brzuszna (wykluczo- no obrzęk skórnny); twarz (wykluczone obrzęk krta- niowy); wielkość — bd	Wszystkie lokalizacje; wielkość — bd
Dawkowanie; liczba pacjentów (n) <i>Dosage; number of participants (n)</i>	rhC1INH 50 j./kg., n = 12 rhC1INH 100 j./kg., n = 13 placebo, n = 13	rhC1INH 100 j./kg, n = 16 placebo, n = 16	Ikatybant 30 mg, n = 27, placebo, n = 29	Ikatybant 30 mg, n = 46, placebo, n = 47	C1INH: 10 j./kg, n = 40; C1INH: 20 j./kg, n = 43; placebo, n = 42	C1INH: 25 j./kg, n = 18; placebo; n = 18
Czas, po którym podano lek <i>Moment of drug administration</i>	< 5 h	< 5 h	< 6 h	< 6 h	bd	< 5 h
Czas obserwacji <i>Evaluation period</i>	Pierwsze 4 h; pomiary po 16 h, 24 h, 48 h i co najmniej 1 raz dziennie do wystąpienia minimalnych objawów; 90 dni dla działań niepożądanych	Pierwsze 4 h; pomiary po 16 h, 24 h, 48 h i co najmniej 1 raz dziennie do wystą- pienia minimalnych objawów; 90 dni dla działań niepożądanych	Pierwsze 4 h co 30 min; pomiary po 5 h, 6 h, 8 h, 10 h i między 12 h a 15 h a potem 3 razy dziennie do ustąpienia objawów; wizyty po 2, 14 dniach oraz 5 i 24 tygodniach	Pierwsze 4 h co 30 mi- nut, pomiary po 5 h, 6 h, między 8 h a 12 h a potem 3 razy dziennie do ustąpienia objawów; wizyty po 2, 14 dniach oraz 5 i 24 tygodniach	Pierwsze 4 h po zastoso- waniu interwencji, 9 dni dla działań niepożądanych	24 h dla działań niepożądanych

bd — brak danych; VAS (visual analogue scale) — wizualna skala analogowa

Tabela 2. Ocena włączonych badań w skali Jadad

Table 2. Jadad score for studies included

	C1 1205-01 [25]	C1 1304-01 [26]	FAST-1 [27–29]	FAST-3 [30, 31]	IMPACT 1 [32–38]
Czy badanie opisano jako randomizowane?/ <i>Was the study described as randomized?</i>	+1	+1	+1	+1	+1
Czy badanie opisano jako przeprowadzone me- todą podwójnie ślepej próby?/ <i>Was the study described as double blind?</i>	+1	+1	+1	+1	+1
Czy umieszczono opis wykl. uczeń z badania?/ <i>Was there a description of withdrawals and dropouts?</i>	+1	+1	+1	+1	+1
Czy opisano sposób randomizacji i jest on wła- ściwy (+1)/nieprawidłowy (–1)?/ <i>The method of randomisation was described in the paper, and that method was appropriate (+1)/inappropriate(–1)?</i>	–1	–1	–1	–1	+1
Czy opisano sposób zaślepienia i jest on wła- ściwy (+1)/nieprawidłowy (–1)?/ <i>The method of blinding was described, and it was appropriate(+1)/inappropriate(–1)?</i>	+1	+1	+1	0	0
Suma/Sum	3	3	3	2	4

Tabela 3. Charakterystyki i definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego

Table 3. Definitions of endpoints in studies included in the systematic review

	C1 1205-01 [25]	C1 1304-01 [26]	FAST-1 [27–29]	FAST-3 [30, 31]	IMPACT 1 [32–38]	Waytes 1996 [39, 40]
Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów/ <i>Time to beginning of relief of symptoms</i>	Zmniejszenie obrzęku ≥ 20 mm w VAS w porównaniu do stanu początkowego (dla pierwszej lokalizacji w której stwierdzono poprawę)	Zmniejszenie obrzęku ≥ 20 mm w VAS w porównaniu do stanu początkowego (dla pierwszej lokalizacji w której stwierdzono poprawę)	Zmniejszenie obrzęku o 20–30 mm zależnie od wielkości początkowej; $\geq 30\%$	Zmniejszenie obrzęku o: 31 mm w porównaniu do stanu początkowego 100 mm; o 21 mm dla 30 mm oraz o 68% dla obrzęków mniejszych niż < 30 mm	Pierwsze objawy poprawy w subiektywnej ocenie pacjenta (nie stosowano skali)	Rozpoczęcie ustępowania objawów obrzęku przy pierwszym ataku (nie stosowano skali)
Czas prawie całkowitego ustąpienia objawów/ <i>Time to minimal symptoms</i>	Wszystkie obrzęki < 20 mm w VAS	Wszystkie obrzęki < 20 mm w VAS	Obrzęk ≤ 10 mm w VAS	Obrzęk ≤ 10 mm w VAS	Całkowita poprawa wszystkich objawów obrzęku (w tym bólu) w subiektywnej ocenie pacjenta	Całkowite ustąpienie obrzęku przy pierwszym ataku
Odpowiedź na leczenie/ <i>Response to treatment</i>	Odsetek pacjentów, u których obrzęk zmniejszył się do ≤ 20 mm w VAS w czasie 4 h od podania interwencji	Odsetek pacjentów, obrzęk zmniejszył się do ≤ 20 mm w VAS w czasie 4 h od podania interwencji	Odsetek pacjentów, u których obrzęk zmniejszył się o 30% w czasie 4h od podania interwencji	–	–	Odsetek ataków, których objawy zmniejszyły się w ciągu 240 minut od zastosowanej interwencji
Profil bezpieczeństwa/ <i>Safety profile</i>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie (tylko ogólne podanie najczęściej występujących działań)

VAS (visual analogue scale) — wizualna skala analogowa

Tabela 4. Wyniki poszczególnych badań dotyczące czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów, czasu do wystąpienia „minimalnych objawów” oraz odpowiedzi na leczenie po 4 h
Table 4. Studies' results for time to beginning of relief of symptoms, time to minimal symptoms, response to treatment after 4 h

	Czas do rozpoczęcia ustępowania objawów Time to beginning of relief of symptoms		Czas wystąpienia „minimalnych objawów” Time to minimal symptoms		p	Korzyść względna Relative benefit
	Grupa badana Treatment group	Placebo	Grupa badana Treatment group	Placebo		
rhC1INH 50 j./kg [25]; min [95% CI]	122,0 [72,0; 136,0]	258,0 [240,0; 495,0]	246,5 [243,0; 484,0]	1 101,0 [970,0; 1 494,0]	< 0,001	1,63 [1,04; 2,72]; p = 0,039
rhC1INH 100 j./kg [25]; min [95% CI]	68,0 [62,0; 132,0]	258,0 [240,0; 495,0]	245,0 [125,0; 270,0]	1 101,0 [970,0; 1 494,0]	0,001	1,59 [1,06; 2,73]; p = 0,039
rhC1INH 100 j./kg [26]; min [95% CI]	61,5 [40,0; 75,0]	508,0 [70,0; 720,0]	480,0 [243,0; 723,0]	1 440,0 [720,0; 2 885,0]	0,003	3,00 [1,63; 6,67]; p < 0,001
Ikatybant 30 mg [27–29]; h [IQR]	2,5 [1,1; 6,0]	4,6 [1,8; 10,2]	8,5 [2,5; 31,5]	19,4 [10,2; 55,7]	0,142	1,44 [0,90; 2,38]; p > 0,05
Ikatybant 30 mg [30, 31]; h [IQR]	1,6 [1,3; 2,5]	16,5 [3,6; 23,8]	7,0 [5,0; 42,5]	33,9 [26,7; 50,5]	< 0,001	–
C1INH: 10 j./kg [32–38]; h [95%CI]	1,17 [0,17; 24,00]	1,50 [0,20; 24,00]	20,00 [0,47; 1 486,17]	7,79 [0,33; 1 486,17]	0,273	–
C1INH: 20 j./kg [32–38]; h [95%CI]	0,50 [0,17; 24,00]	1,50 [0,20; 24,00]	4,92 [0,47; 1 486,17]	7,79 [0,33; 1 486,17]	0,003	–
C1INH: 25 j./kg [39, 40]; h [IQR]	6,17 [0,33; 15,35]	15,35 [14,00; 22,83]	14,08 [3,00; 29,08]	26,00 [25,00; 50,83]	0,007	7,72 [3,89; 16,52]; p < 0,05

CI (confidence interval) — przedział ufności; IQR (interquartile range) — rozstęp kwartylny

pie przyjmującej placebo ($p = 0,039$) [28], 1,59 ($p = 0,039$) [28] lub 3 razy ($p < 0,001$) [29] większe po podaniu 100 j./kg konestatu alfa. Ikatybant w dawce 30 mg nie zwiększył istotnie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie przed upływem 4 godzin od zastosowania interwencji [31–32], natomiast podanie 25 j./kg koncentratu C1INH w badaniu [42, 43] zwiększyło je 7,72 raza ($p < 0,05$) (tab. 4).

Profil bezpieczeństwa

Podanie konestatu alfa w dawkach 50 j./kg oraz 100 j./kg w leczeniu ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego nie zwiększyło ryzyka wystąpienia jakichkolwiek, związanych z zastosowanym leczeniem, ostrych ani poważnych działań niepożądanych [28, 29]. W badaniu C1-1304-01 RR wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego było czterokrotnie mniejsze w grupie przyjmującej 100 j./kg rhC1INH niż w grupie placebo, RR = 0,25 (95% CI: 0,07; 0,84; $p = 0,02$) [29]. W żadnej z badanych grup nie odnotowano zgonu będącego wynikiem działań niepożądanych po zastosowanym leczeniu [28, 29]. Podanie 30 mg ikatybantu w leczeniu napadu HAE nie zwiększyło ryzyka wystąpienia jakichkolwiek, związanych z zastosowanym leczeniem, ostrych ani poważnych działań niepożądanych. Zastosowanie ikatybantu zwiększyło ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w miejscu podania leku, RR = 3,49 (95% CI [confidence interval]: 2,09; 6,57; $p < 0,0001$) [31–32] oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych, RR = 5,00 (95% CI: 1,33; 19,67; $p < 0,05$) [32, 33], ale zmniejszyło ryzyko wystąpienia ostrych działań niepożądanych, RR = 0,20 (95% CI: 0,05; 0,75; $p = 0,027$) [32, 33]. W badaniu FAST-3 odnotowano jeden zgon w grupie przyjmującej placebo będący konsekwencją działań niepożądanych, jednak stwierdzono, że nie były one związane z leczeniem. Podanie naturalnego koncentratu C1INH w dawce 10 j./kg lub 20 j./kg nie było związane z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem, poważnych lub związanych z leczeniem. Koncentrat C1INH w dawce 20 j./kg ponad dwukrotnie zmniejszył ryzyko pojawienia się jakichkolwiek działań niepożądanych, RR = 0,45 (95% CI: 0,22; 0,86; $p = 0,02$) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych RR = 0,34 (95% CI: 0,14; 0,84; $p < 0,05$) [35–41].

Zastosowanie wszystkich analizowanych opcji terapeutycznych w leczeniu ostrego ataku obrzęku naczynioruchowego było tak samo bezpieczne (w odniesieniu do działań niepożądanych) jak placebo.

Omówienie

Na podstawie wyników badań klinicznych wykazano, że konestat alfa oraz jego komparatory: C1INH i ikatybant są klinicznie bardziej skuteczne w porównaniu z placebo w leczeniu ostrych napadów obrzęku w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, niezależnie od umiejscowienia obrzęków oraz częstości ich występowania. Różnice są istotne statystycznie. W zakresie profilu bezpieczeństwa na podstawie wyników badań klinicznych potwierdzono dobrą tolerancję analizowanych substancji przez pacjentów. Brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących rhC1INH z wybranymi komparatorami, a także brak homogeniczności pomiędzy odnalezionymi badaniami klinicznymi ze wspólnym komparatorem — placebo utrudniają wnioskowanie na temat różnic w efektywności klinicznej pomiędzy stosowanymi terapiami.

Dowody naukowe przedstawione przez autorów niniejszego opracowania na podstawie analizowanych prac nie pozwalają zatem na jednoznaczne wskazanie najlepszej opcji terapeutycznej w leczeniu ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego.

Warto zaznaczyć, że wyniki dla czasu do rozpoczęcia ustępowania objawów, czasu do prawie całkowitego ustąpienia objawów oraz odpowiedzi na leczenie dla naturalnego C1INH [35–43] można określić jako najmniej wiarygodne, gdyż opierały się one jedynie na subiektywnej ocenie pacjenta, natomiast w przypadku rhC1INH oraz ikatybantu parametry te zdefiniowano na podstawie zmniejszenia rozmiarów obrzęku w wizualnej skali analogowej (VAS, *visual analogue scale*).

Należy wspomnieć, że stosowanie konestatu alfa oraz jego komparatorów wiąże się z występowaniem pewnych specyficznych dla każdego z nich działań niepożądanych. W przypadku konestatu alfa jest to ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej na antygeny królika obecne w śladowych ilościach w preparacie [23]. Zagrożeniem związanym ze stosowaniem koncentratu inhibitora C1 esterazy jest pozyskiwanie go z ludzkiego osocza, co wiąże się z potencjalnym ryzykiem przekazania zakażenia wirusowego [44, 45], jednak dotychczas nie udowodniono takich przypadków [45]. Natomiast ikatybant, działając hamująco na produkcję bradykininy, może powodować upośledzoną wazodylatację, co z kolei może wpływać na wzrost ciśnienia krwi, a to może mieć istotne znaczenie u pacjentów z chorobami naczyniowymi [43]. Ponadto stosowanie wszystkich preparatów wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości na produkt w miejscu podania [23, 43, 44].

Należy także zwrócić uwagę na fakt, że stosowanie konestatu alfa zamiast koncentratu inhibitora C1 esterazy pochodzącego z osocza ma znaczenie dla osób, które ze względów religijnych odmawiają przyjmowania produktów krwiopochodnych [5]. Kolejnym aspektem, który przemawia na korzyść stosowania konestatu alfa jest możliwość jego nieograniczonej produkcji w porównaniu z koncentratem C1INH pozyskiwanym z ludzkiej krwi. Wytwarzanie konestatu alfa metodą rekombinacji DNA w mleku transgenicznych królików zwiększa pewność dostępności leku [5].

Dodatkowo, według raportu *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* stosowanie rhC1INH jest bezpieczniejsze u osób z zespołem przesiąkania włóściwek i nie grozi wystąpieniem działań niepożądanych w postaci rozwoju zakrzepicy w przeciwieństwie do koncentratu inhibitora C1-esterazy [46].

Stosowanie każdej z powyższych substancji w leczeniu napadów HAE jest związane z pewnymi specyficznymi dla niej ograniczeniami i zaletami. Wybór najlepszego możliwego leczenia powinien być oparty na indywidualnych preferencjach oraz przeciwwskazaniach medycznych u poszczególnych pacjentów.

Wnioski

Na podstawie wyników przeglądu systematycznego przedstawionych w niniejszym opracowaniu można stwierdzić, że konestat alfa oraz jego komparatory (koncentrat C1INH oraz ikatybant) są skuteczne w leczeniu ostrych napadów HAE. Wskazanie najlepszej opcji terapeutycznej jest jednak niemożliwe ze względu na dużą różnorodność (brak homogeniczności) odnalezionych badań.

Podziękowania i konflikt interesów

Autorzy niniejszego opracowania pragną podziękować Pani Profesor Krystynie Obtulowicz za konsultacje merytoryczne. Autorzy kierują podziękowania także do firmy Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o., Oddział w Polsce za sfinansowanie pracy. Umowa dotycząca finansowania zapewniała bezstronność autorów w projektowaniu protokołu przeglądu systematycznego, ekstrakcji danych klinicznych oraz ich analizie i interpretacji.

Piśmiennictwo:

1. Muszyńska A., Janocha E., Fal A.M. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy — patofizjologia, genetyka, objawy kliniczne. *Pol. Merk. Lek.* 2008, XXV, 145: 90–93.
2. Muszyńska A., Fal A.M. Dziedziczny obrzęk naczynioruchowy — leczenie. *Pol. Merk. Lek.* 2008, XXV, 145: 94–96.

3. Davis A.E. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin. Immunol.* 2005; 114: 3–9.
4. Zuraw B.L. Hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1027–1036.
5. Nzeako U.C., Frigas E., Tremaine W.J. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 2417–2429.
6. Frank M.M. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2006; 26: 653–668.
7. Orphanet Report Series: Rare Diseases collection. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. May 2011; 1/www.orpha.net
8. Opinia eksperta — Profesor Krystyny Obtulowicz, kierownika Zakładu Alergologii Klinicznej i Środowiskowej *Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego* w Krakowie.
9. Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym z Obrzękiem Naczynioruchowym. <http://www.hae.org.pl/> (ostatnia aktualizacja: maj 2012).
10. Cicardi M., Bergamaschini L., Cugno M. i wsp. Pathogenetic and clinical aspects of C1 inhibitor deficiency. *Immunobiology.* 1998; 199: 366–376.
11. Obtulowicz K. Obrzęk naczynioruchowy — trudny problem kliniczny. *Alerg. Astma Immunol.* 2006; 11: 166–171.
12. Gompels M.M., Lock R.J., Abinum M. i wsp. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 139: 379–394.
13. Obtulowicz K. Obrzęk wrodzony na tle niedoboru C1 inhibitora. Problemy diagnostyczne i aktualne zasady leczenia. *Alergol. Immunol.* 2010; 7: 86–88.
14. Obtulowicz K. Sprawozdanie z konferencji międzynarodowej ekspertów ds. Hereditary Angioedema. *Alergol. Immunol.* 2010; 7: 107.
15. Bork K., Barnstedt S.E. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J. Am. Dent. Assoc.* 2003, 134: 1088–1094.
16. Craig T., Riedl M., Dykewicz M.S. i wsp. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102: 366–372.
17. Zilberberg M.D., Nathanson B.H., Jacobsen T. i wsp. Descriptive epidemiology of hereditary angioedema emergency department visits in the United States, 2006–2007. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 390–394.
18. Lumry W.R., Castaldo A.J., Vernon M.K. i wsp. The humanistic burden of hereditary angioedema: impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31: 407–414.
19. Zilberberg M.D., 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: 511–519.
20. Rutkowski R., Koszytyła-Hojna B., Rutkowska J. Alergiczny nieżyt nosa — problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 348–502.
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego — Ruconest® (data publikacji: 14.10.2011).
22. Zuraw B., Cicardi M., Levy R.J. i wsp. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 821.e1–827.e14.
23. Gajewski P., Jaeschke R., Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2008.
24. Wytoczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, maj 2012.
25. Wytoczne oceny technologii medycznych HTA, www.aotm.gov.pl, maj 2012.
26. Wyniki badania klinicznego C1 1205–01 dostarczone przez firmę Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o., Oddział w Polsce (dane w pliku): RhC1INH (Ruconest®) vs. placebo.
27. Wyniki badania klinicznego C1 1304–01 dostarczone przez firmę Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o., Oddział w Polsce (dane w pliku): RhC1INH (Ruconest®) vs. placebo.
28. Cicardi M., Banerji A., Bracho F. i wsp. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 532–541 August 5, 2010 (badania FAST-1 i FAST-2).
29. Supplementary Appendix. Cicardi M., Banerji A., Bracho F. i wsp. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *NEJM* 2010; 363: 532–541.
30. Protokół badania FAST-1. *NEJM* 2010; 363: 532–541 (załącznik).
31. Lumry W.R., Li H.H., Levy R.J. i wsp. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant

- for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2011; 107: 529–537.
32. Lumry W.R., Li H.H., Levy R.J. i wsp. Results from FAST-3: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of subcutaneous icatibant in patients with acute hereditary angioedema (HAE) attacks [Abstract]. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (2 suppl. 1): AB1.
 33. Craig T.J., Levy R.J., Wasserman R.L. i wsp. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 2009; 124: 801–808.
 34. Badanie kliniczne IMPACT1 — NCT00168103 (wyniki).
 35. Bernstein J.A., Ritchie B., Levy R.J. i wsp. Hereditary angioedema: Validation of the end point time to onset of relief by correlation with symptom intensity. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32: 36–42.
 36. Bernstein J.A., Levy R.J., Wasserman R.L. i wsp. Treatment of acute abdominal and facial attacks of hereditary angioedema (HAE) with human C1 esterase inhibitor (C1-INH): results of a global, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase II/III study (I.M.P.A.C.T.1). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 795 (Abstract LB16).
 37. Kiessling P.K., Craig T., Levy R. i wsp. Treatment of hereditary angioedema with human C1 esterase inhibitor: results of a global, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase II/III dose-finding study of acute abdominal and facial attacks (I.M.P.A.C.T.1). *Clin. Experimental Immunol.* 2008; 154 (supl. 1): 143–144, Abstract P220B.
 38. Craig T.J., Levy R.J., Wasserman R.L. i wsp. Treatment of HAE with C1 inhibitor in a randomized, placebo-controlled, dose-finding study of acute abdominal and facial attacks (I.M.P.A.C.T.1). 6th C1 Inhibitor Deficiency Workshop Budapest 22–24 May 2009: 28.
 39. Krassilnikova S., Craig E.T., Craig T.J. Summary of the international, prospective Angioedema C1-inhibitor trials 1 and 2 (IMPACT1 and 2). *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2010; 6: 327–334.
 40. Kunschak M., Engl W., Maritsch F. i wsp. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. *Transfusion* 1998; 38: 540–549.
 41. Waytes A.T., Rosen F.S., Frank M.M. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1630–1634.
 42. Jadad, A.R., Moore R.A., Carroll D. i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996; 17: 1–12.
 43. Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E. i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in metaanalysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997; 50: 683–691.
 44. Charakterystyka Produktu Leczniczego — Firazyry (data publikacji: 14.07.2008).
 45. Charakterystyka Produktu Leczniczego — Berinert® (data publikacji: 12.2011).
 46. Prematta M.J., Prematta T., Craig T.J. Treatment of hereditary angioedema with plasma-derived C1 inhibitor. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008; 4: 975–982.
 47. CHMP assessment report. Ruconest. 24 June 2010.