

A heveny angioödéma sürgősségi ellátása

M. Bas¹ ■ J. Greve² ■ H. Bier¹ ■ A. Knopf¹ ■ T. Stark¹ ■ P. Schuler² ■ T. K. Hoffmann²
■ G. Kojda³

56

Kommentár: Dr. med. habil. Farkas Henriette

AZ ANGIOÖDÉMA (más néven Quincke-ödéma vagy angio-neurotikus ödéma) a mélyebb szövetrétegek vizenyős duzzanata, ami a bőrre és a nyálkahártyára is ráterjedhet. A kiváltó ok alapján allergiás és nem allergiás angioödémát különböztethetünk meg. Az utóbbinak a kiváltó, közvetítő anyagtól függően öt különböző altípusa van.³ A duzzanat többek között a felső légutakban, a gyomorbél rendszerben, a nemi szervekben, a törzs vagy a végtagok bőrén léphet fel. A heveny angioödéma vészhelyzetet is előidézhethet, főleg akkor, ha a felső légutakban alakul ki és heveny légúti elzáródással fenyeget. A betegség különböző formáinak gyors elkülönítése nagyon fontos, mert az egyes kórformák más-más módon reagálnak a gyógyszeres kezelési lehetőségekre.

A különböző angioödémák okai

Alapvetően az allergiás (hisztamin által közvetített) és a nem allergiás (többnyire bradikinin által közvetített) angioödémát kell elkülöníteni egymástól.^{3,22} A nem allergiás angioödémák öt formája (1. táblázat):

- a renin–angiotenzin–aldoszteron rendszer (RAAS) gátlásával okozott angioödéma (RAE);
- hereditár (örökletes) angioödéma (HAE);

Allergiás és nem allergiás eredetű angioödémát különböztetünk meg. Az allergiás típusúak hisztamin, a nem allergiás típusúak legtöbbször bradikinin közvetítésével alakulnak ki. A leggyakrabban fellépő nem allergiás angioödéma ACE-gátló szedése miatt jelentkezik, és csaknem kizárólag a fej-nyaki terület duzzanatában nyilvánul meg. Már az anamnézis és a fizikális vizsgálat eredménye is fontos adattal szolgál az angioödéma eredetét illetően. A viszketés és a kvadliképződés rendszerint allergiás ödémára utal. A renin–angiotenzin–aldoszteron rendszer gátlása miatt fellépő angioödéma aránylag gyakori előfordulása miatt a gyógyszerekre vonatkozó anamnézisnek nagy jelentősége van. Nem allergiás angioödémában a C1-észteráz-inhibitor és az angiotenzin-konvertáz enzim aktivitásának meghatározása alkalmas a kórisme igazolására. Az allergiás angioödéma kezelése antihisztaminnal és kortizonnal történik, esetleg adrenalinnal is. Nem allergiás angioödémában a specifikus gyógyszeres kezelés hamar lelohasztja a duzzanatot és megakadályozza annak terjedését.

KULCSSZAVAK: ACE-GÁTLÓK, BRADIKININ, C1-INH, HEVENY ANGIOÖDÉMA, ICATIBANT, ÖRÖKLETES ANGIOÖDÉMA

- szerzett angioödéma (acquired angioedema, AAE);
- idiopátiás angioödéma (IAE);
- és pszeudoallergiás angioödéma (PAE; klinikai szempontból kevésbé fontos).

A nem allergiás angioödémát főleg a bradikinin váltja ki. A bradikinin a szövetekben és a plazmában mindennél előfordul, és a bradikinin B₂ receptorokon keresztül nemcsak tágítja az ereket, hanem az áteresztőképességüket is fokozza. A megnövekedett átjárhatóság következtében ödéma alakul ki a mély bőrrétegekben.^{3,22}

A bradikinin közvetítésével létrejövő angioödémák közül a RAAS gátlása

miatt kialakuló kórforma a leggyakoribb, incidenciája 0,4–0,7%, és főleg ACE-gátlók váltják ki. Németországban körülbelül 7 millió ACE-gátlót szedő beteggel és ebben a populációban 0,4–0,7%-os éves incidenciával számolva évente mintegy 20 000–35 000 angioödémás eset fordulhat elő, így a teljes lakosságra vetített incidenciája körülbelül 1:4000. E betegek mintegy 20%-ánál (kb. 7000 eset) súlyos, kórházi kezelést igénylő angioödéma alakul ki. Megfigyeléseink szerint az ilyen esetek 20%-ában a légutak és az emésztőcsatorna felső szakaszán életveszélyes, intenzív orvosi ellátást (esetleg intubációt és/vagy gégemetszést) igénylő angioödéma alakul ki. Klinikánk RAAS-eredetű angioödémában szenvedő betegeinek retrospektív elemzéséből az derült ki, hogy az eddigi standard keze-

¹MÜNCHENI MŰSZAKI EGYETEM, Klinikum rechts der Isar, Fül-orr-gégészeti Klinika, ²ESSENI EGYETEMI KLINIKÁK, Fül-orr-gégészeti Klinika, ³DÜSSELDORFI EGYETEMI KLINIKÁK, Farmakológiai és Klinikai Farmakológiai Intézet

1. táblázat. A nem allergiás angioödemák felosztása

	RAAS-gátlással összefüggő	Örökletes	Szerzett	Idiopátiás	Pszeudoallergiás
Kiváltó tényező	ACE-gátló ARB	I-es és II-es típus: C1-INH károsodása III-as típus: XII. faktor defektusa	Limfóma	?	Acetil-szalicilsav
Közvetítő	Bradikinin	Bradikinin	Bradikinin	?	Leukotrién

ACE: angiotenzin-konvertáz enzim; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; C1-INH: C1-észteráz-inhibitor; RAAS: renin–angiotenzin–aldoszteron rendszer

lésben (kortizon és antihisztamin) részesült 47 beteg közül kettőt kellett intubálni és három esetben kellett gégemetszést végezni.⁵ A 47 beteg közül 12-nek a súlyosbodó lefolyás miatt másodszor is adnunk kellett kortizont. E számok alapján nyilvánvaló, hogy sürgős teendők vannak a RAAS-gátlással összefüggő angioödéma kórlelettanának jobb megértése terén.

Az ACE-gátlással csökken a bradikinin lebontása, emiatt a plazmában és a szövetekben több bradikinin halmozódik fel.²² Néha angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB) alkalmazása során is kialakul angioödéma, feltehetően szintén a megemelkedett bradikinin szint miatt.^{1,7,22} A recidívák elkerülése érdekében az angioödéma első jelentkezése után abba kell hagyni az ACE-gátló, illetve ARB szedését.^{1,7,18} Ezek helyett ilyenkor más, nem a RAAS gátlásával ható vérnyomáscsökkentők alkalmazhatók. A renin-antagonista aliskirenre vonatkozóan Németországban 2009-ben ellenjavallatnak nyilvánították az anamnézisben előforduló angioödemát.

Mivel a RAAS-gátlással összefüggő angioödéma, az örökletes formával ellentétben, csaknem mindig a fej-

nyak területén jelentkezik, szinte mindig sürgősségi ellátást igénylő klinikai állapotot idéz elő. Az ödémás duzzanat gyakran percek vagy egy-két órán belül kialakul, és időben nem mindig kapcsolódik a gyógyszeres kezelés kezdetéhez. Az első megnyilvánulásig terjedő idő egyénileg nagyon változó, átlagosan 2-3 évig tart.⁸ A duzzanat többnyire előzmények nélkül jelentkezik, jelentősebb kockázati tényezők sem jelzik előre, és az arcra gyakran áttérjed a légutak nyálkahártyájára. Az ACE-gátlók által okozott köhögés ebből a szempontból nem tekinthető figyelmeztető jelnek. A RAE-ben megbetegedők korábban nem panaszkodtak köhögésre. Az ödéma 24–72 óra alatt spontán visszafejlődik.²²

Az örökletes angioödéma I-es és II-es típusának kialakulásában a működőképes C1-észteráz-inhibitor (C1-INH) genetikai eredetű hiánya játszik szerepet.¹ A prevalencia 1:10 000–1:50 000, etnikai hovatartozástól és nemtől függetlenül.¹⁴ Az I-es típusban a C1-INH csökkent koncentrációban van jelen (és csökkent aktivitást mutat). A II-es típusban a C1-INH koncentrációja normális, sőt emelkedett is lehet, de az

aktivitása csökkent. A működőképes C1-INH hiánya következtében ilyenkor is emelkedett bradikinin szint mérhető.²² Az örökletes angioödéma III-as típusában a C1-INH aktivitása és koncentrációja is normális, a betegség oka a XII. (Hageman-) faktor genetikai hibája, ami miatt a bradikinin képződésének gátlása nem kielégítő.¹⁰

A szerzett angioödéma főleg a felnőttek betegsége.¹³ Az örökletes kórfomára jellemző nem kielégítő C1-INH-képzéstől eltérően ebben az esetben gyakran fokozott a C1-INH felhasználása, például a B-sejtes limfómában megfigyelt autoantitestek hatására.²⁰ Más betegségekhez – például májsejtkarcinómához és májcirrózishoz – szintén társulhat csökkent C1-INH-plazmakoncentráció.^{13,14}

A pszeudoallergiás angioödéma jellegzetesen gyógyszerek által okozott kórfomája, például acetil-szalicilsav bevétele után fordul elő.²¹

Kóriszmérés

A részletes fizikális vizsgálat keretében – amennyire azt a sürgősségi helyzet lehetővé teszi – a gégetükrözés elvégzé-

se a legfontosabb. Emellett szükséges a vér laboratóriumi vizsgálata, szükség szerint képalkotó vizsgálatot is kérni kell, és fel kell venni a részletes anamnézist, beleértve a családi és a gyógyszereszedési kórelőzményt is. Viszkető duzzanatra utaló tünetek valószínűsíthetik az allergiás ödéma kórisméjét.

A csalánkiütés általában kizárja a nem allergiás angioödémát. Az 1. ábrán a bradikinin által kiváltott angioödémák különböző megjelenési formáit mutatjuk be.

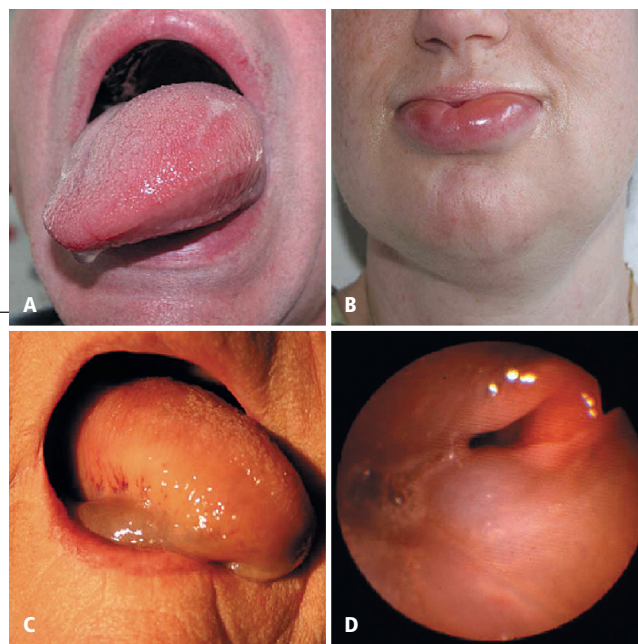
Mindig gondolni kell a nyálkahártyaduzzanatot egyéb, részben nagyon ritka okaira, például reumatológiai betegségekre (kollagenózis, érgyulladás), a fejnyaki terület daganataira, nyálmirigyelváltozásokra (kő, ciszta), a fogak és az állkapocs gyulladásaira, phlegmonérra az arcon, tályogra, onkológiai sugárkezelés következményeire és a vena cava superior szindrómára.⁶ Nagyon ritkán, de előfordul, hogy evészavar (bulimia) következményei a fültőmirigy tartós duzzanatához vezetnek, amelyet össze lehet tévesztetni az orcák angioödémájával. Ilyenkor az ismétlődő hányások feltehetően metabolikus zavart okoznak, amelyhez kétoldali fültőmirigy-duzzanat társul.¹⁷

Laboratóriumi diagnosztika

A vérvizsgálatok között alapvetően el kell különíteni a sürgősséggel elvégzendő vizsgálatokat azoktól a tesztekől, amelyek a kórismézés kiegészítésére alkalmasak a tünetek lecsengése után (2. táblázat).

Sürgősségi esetben vizsgálni kell a gyulladás paramétereit, ellenőrizni

1. ábra. Heveny angioödéma. (A) A nyelv örökletes angioödémája. (B) Az ajak örökletes angioödémája. (C) A nyelv ACE-gátló által kiváltott angioödémája. (D) A gége ACE-gátló által kiváltott angioödémája



kell a C1-INH-aktivitást és az ACE-aktivitást. Mindkét enzimvizsgálat segíti az elkülönítő kórismézést, bár eredményük csak napokkal a vérvétel után készül el. A C1-INH csökkent aktivitása a plazmában gyakorlatilag bizonyítja az örökletes angioödémát. A sokkal ritkább szerzett angioödéma elkülönítéséhez a C1q és C4 komplementfaktorokat is meg kell határozni. Heveny angioödémában a C4 szintje az esetek többségében csökkent, olykor csak a normális érték 25%-a.¹⁵ A heveny angioödéma lecsengése után, továbbra sem egyértelmű leletek mellett szükség lehet a genotipizálásra. Ilyenkor elsősorban a III-as típusú örökletes angioödéma (a XII. faktort érintő mutáció) kórismézése áll a középpontban, és a C1-INH-aktivitás meghatározása nem segít. Az angioödéma rutindiagnosztikájához hozzá-

tartozik a reumatológiai paraméterek vizsgálata is, mert az arc területének kiújuló ödémája kollagenózist (pl. Sjögren-szindrómát) vagy érgyulladást jelezhet. Bár sürgősség esetén nem ezek a vérvizsgálatok adják az első, döntő eredményeket, a heveny angioödéma leküzdése után a további diagnosztikus tevékenységnek részét kell hogy képezzék. A hosszú távú terápiás és profilaktikus teendők éppoly fontosak a betegek számára, mint a kezdeti kezelés.

A heveny angioödéma gyógyszeres kezelése

A keringést és a légzést stabilizáló sürgősségi ellátás mellett specifikus gyógyszerek állnak rendelkezésünkre. A nem allergiás angioödéma az anti-hisztaminokra és a kortizonra rendsze-

rint nem reagál úgy, mint az allergiás angioödéma.^{4,16} Bizonyítottan allergiás eredetű angioödémában az említett szereken kívül az allergénterhelés meg-

szüntetése áll az előtérben. Ezért az allergiás és a nem allergiás angioödéma elkülönítésére már a kezdeti ellátás megkezdésekor törekedni kell. A nem

allergiás forma specifikus kezelésének célja, hogy a fej-nyaki duzzanat ne terjedjen mélyebbre és minél hamarabb leohadjon.

Természetesen heveny lefolyású esetben bevált szokás már a kezdeti kóris-mezés befejezése előtt az allergiaellenes kezelés, szükség esetén adrenalin (epinefrin) belélegeztetésével.²³ Ám ha a tünetek alapján fennáll a nem allergiás angioödéma gyanúja, vagy ha az antiallergiás kezelés nem bizonyult hatásosnak, úgy mérlegelni kell a következőkben leírt kezelések valamelyikét.

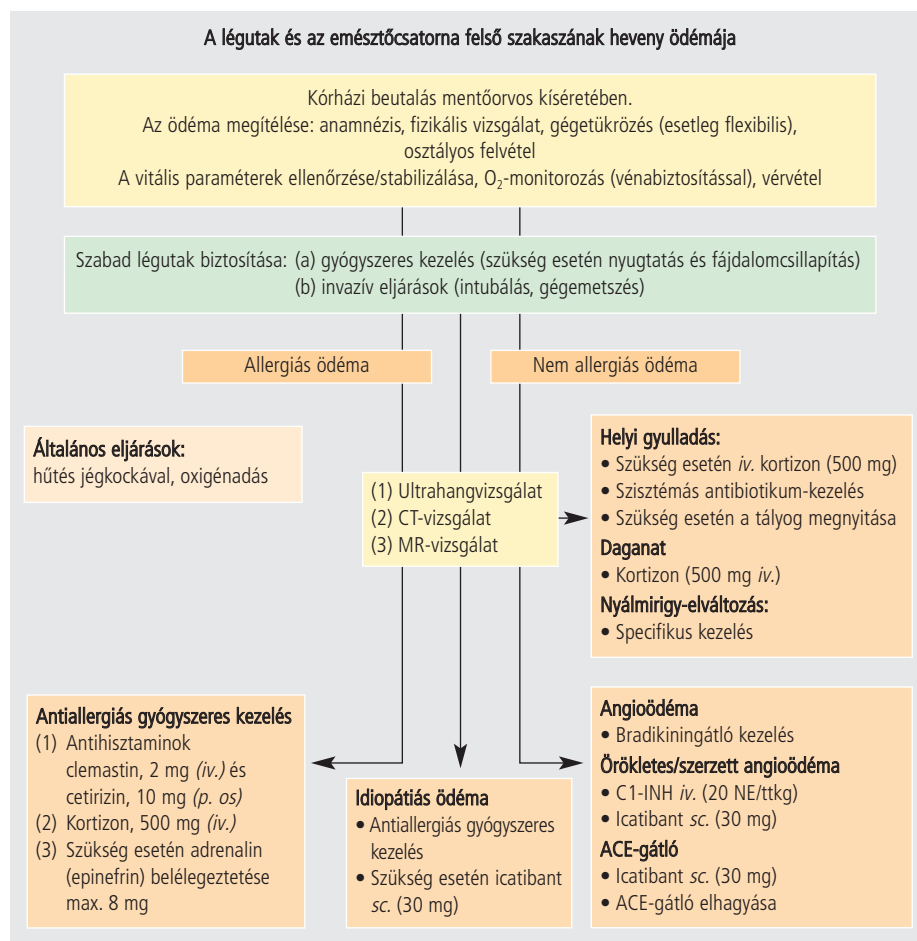
Icatibant

Mivel a nem allergiás angioödémák többsége a bradikinin szint kóros emelkedésén alapul, ezekben a kórképekben elvben kedvező hatású a bradikinin B₂ receptort gátló szintetikus icatibant. Az Európai Unióban az icatibantot (30 mg sc.) engedélyezték az örökletes angioödémában szenvedő felnőtt betegek tüneti kezelésére. A tünetek javulása körülbelül 45 perc múlva várható.¹¹ Súlyos, szisztémás mellékhatást eddig nem figyeltek meg, csak múló bőrpírt írtak le az injekció helyén.⁴ A piacra bocsátás óta nem engedélyezett javallat alapján kezeltünk a gyógyszerrel néhány, ACE-gátló által kiváltott angioödémában szenvedő beteget is (n=12). Az icatibant a tünetek gyors (1 órán belüli) javulásához vezetett. Az első eredményeket nemrég közöltük.⁵ Mivel az icatibant nem vér- vagy plazmakészítmény, tárolására és alkalmazására hasonló előírások vonatkoznak, mint az antibiotikumokéra.

2. táblázat. A heveny angioödémában és a tünetek lecsengése után az elkülönítő kóris-mezéshez, illetve általában az angioödéma kóris-mezéséhez szükséges vérvizsgálatok. Egyes paraméterek esetében fontos a heveny epizód és az angioödémától mentes időszak értékeinek összehasonlítása is

	Laboratóriumi paraméter	Vérvételi cső
Heveny angioödéma	Elektrolitok	Szérum
	Májfunkciós értékek	
	C-reaktív protein	
	TSH	
	ACE-aktivitás	Szérum
	Quick, aPTT, INR, fibrinogén	Citrát
	C1-INH-aktivitás	
Diagnosztikus vizsgálatok a tünetek lecsengése után	Mennyiségi vérkép	EDTA
	Allergiadiagnosztika: triptázok, esetleg specifikus IgE	Szérum
	Elektrolitok	Szérum
	Májfunkciós értékek (ha korábban nem vizsgálták)	
	C-reaktív protein	
	ACE-aktivitás	Szérum
	anti-C1-INH ellenanyag	Citrát
	C1-INH-aktivitás, XII-es faktor aktivitása	
	Mennyiségi és minőségi vérkép	EDTA
	Reumatológiai paraméterek: ANA, ANCA, ENA (SSB-AK, SSA-AK, SLL-70-AK, anti-centromer)	Szérum
C1q, C4	Szérum	
Allergiadiagnosztika: triptázok, esetleg specifikus IgE	Szérum	
Pajzsmirigy-paraméterek: T3, T4, TSH	Szérum	
Pajzsmirigy elleni autoantitest		
Szükség esetén genetikai elemzés (III-as típusú örökletes angioödéma)	EDTA	

ACE: angiotenzin-konvertáz enzim; ANA: antinukleáris antitest; ANCA: neutrofil citoplazma elleni autoantitest; aPTT: aktivált parciális tromboplastinidő; ENA: extrahálható nukleáris antigén; HAE: hereditár (örökletes) angioneurotikus ödéma; TSH: thyreoidea-stimuláló hormon



2. ábra. A heveny angioödéma ellátása: elkülönítő kórismezés és terápiás lehetőségek

hatást fejtenének ki, hanem sokkal inkább azért, mert ezekben az országokban az icatibant, illetve a C1-inhibitor nem hozzáférhető.

Az elkülönítő kórismezés és a mindenkori terápiás lehetőségek összefoglalása a 2. ábrán látható.

Összegzés

A heveny angioödéma gyakran akut vészhelyzetet jelent, főleg akkor, ha a duzzanat a légutak és az emésztőcsatorna kezdeti szakaszán alakul ki, és fennáll a légutak elzáródásának veszélye. Az allergiás és nem allergiás angioödéma korai elkülönítése a vitális paraméterek stabilizálása után sokszor specifikus kezelést tesz lehetővé, amivel gyakran nagyon nagy mértékben javíthatunk a beteg állapotán. A RAAS-gátlással összefüggő angioödéma kezelésében a szintetikus bradikiningátló icatibant bevezetésével először áll rendelkezésünkre specifikus gyógyszeres terápia, bár ennek értékét még klinikai

C1-inhibitor

A C1-INH koncentrátum intravénás alkalmazását több éve engedélyezték az örökletes angioödéma akut kezelésére. A készítmény jó eredménnyel alkalmazható.^{9,19} Szerzett angioödémában is alkalmazzák, nem jóváhagyott javallat szerint.¹² A vérkészítmények alkalmazásával járó fertőzési kockázat ellenére a koncentrátum eddig biztonságosnak bizonyult, vírusátvitelről nem számoltak be. A C1-INH koncentrátumot intravénásan, 20 NE/ttkg adagban kell adni.

Egyes országokban alkilezett androgéneket vagy tranexámsavat alkalmaznak a heveny angioödéma kezelésére, de nem azért, mintha ezek meggyőző

Következtetések a gyakorlat számára

A légutak és az emésztőtraktus felső szakaszát érintő heveny ödéma elkülönítő kórismezésében gondolni kell a nem allergiás angioödémára is, és a kezelés során is tekintettel kell lenni erre az eshetőségre.

Bradikinin által közvetített angioödémában az antiallergiás kezelés hatástalan.

A leggyakoribb nem allergiás angioödémákat C1-inhibitor koncentrátummal vagy icatibanttal specifikusan kell kezelni.

vizsgálatokkal bizonyítani kell. Az allergiás és a nem allergiás angioödémák ismétlődhetnek, ezért folyamatos profilaktikus kezelésre vagy a roham korai, célzott gyógyszeres kezelésére van szükség, amihez elengedhetetlen a pontos diagnózis felállítása.

Nyilatkozat. M. B. és J. G. a Shire Deutschland GmbH-től, az icatibant előállítójától tudományos rendezvényekkel kapcsolatos utazási költségtérítést és előadásaiért tiszteletdíjat kapott. G. K. a Jerini (Shire) cégtől kutatási támogatásban részesült. H. B., A. K., T. S., P. S. és T. K. H. kijelentik, hogy nem állnak pénzügyi kapcsolatban a cikk szempontjából lényeges termékek gyártóival, sem olyan céggel, amely konkurens terméket forgalmaz.

NOTFALLSITUATION AKUTES ANGIOÖDEM •
VOL 135 / NO 20 / 2010 / DEUTSCHE MEDIZINISCHE
WOCHENSCHRIFT

Levelezési cím: Dr. Murat Bas, Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Straße 22, 81675 München, Deutschland. E-mail: basmurat@web.de

Irodalom:

1. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:S51–131
2. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and

clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:206–215

3. Bas M, Adams V, Suvorova T, Niehues T, Hoffmann TK, Kojda G. Non-Allergic Angioedema. Role of bradykinin. *Allergy* 2007;62:842–856

4. Bas M, Bier H, Greve J, Kojda G, Hoffmann TK. Novel pharmacotherapy of acute hereditary angioedema with bradykinin B2-receptor antagonist icatibant. *Allergy* 2006;61:1490–1492

5. Bas M, Greve J, Stelter K, Bier H, Stark T, Hoffmann TK, Kojda G. Therapeutic Efficacy of Icatibant in Angioedema Induced by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Case Series. *Ann Emerg Med* 2010 in press

6. Bas M, Hoffmann TK, Kojda G. Evaluation and management of angioedema of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:170–175

7. Bas M, Hoffmann TK, Kojda G, Bier H. [ACE-inhibitor induced angioedema]. *Laryngorhinootologie* 2007;86:804–8, quiz

8. Bas M, Kojda G, Bier H, Hoffmann TK. [ACE inhibitor-induced angioedema in the head and neck region. A matter of time?]. *HNO* 2004;52:886–890

9. Bork K, Staubach P, Hardt J. Treatment of skin swellings with C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary angio-oedema. *Allergy* 2008;63:751–757

10. Bork K. Hereditary angioedema with normal c1 inhibition. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:280–285

11. CHMP ASSESSMENT REPORT FOR Firazyr. Ref Type: Internet Communication. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/firazyr/H-899-en6> 2008

12. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoprolife-

rative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:274–281

13. Cohen H, Hunt JB, Dixit M, Kanwar S, Thomas HC. Decreased contact factor mediated fibrinolysis in cirrhosis. *Br J Haematol* 1993;85:542–545

14. Danielsson A, Nilsson TK, Uddenfeldt P. Alterations in C1 inhibitor and clotting factor concentrations in primary biliary cirrhosis and other chronic liver diseases. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:149–154

15. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol* 2005;139:379–394

16. Goring HD, Bork K, Spath PJ, Bauer R, Ziemer A, Hintner H et al. [Hereditary angioedema in the German-speaking region]. *Hautarzt* 1998;49:114–122

17. Herrlinger P, Gundlach P. [Hypertrophy of the salivary glands in bulimia]. *HNO* 2001;49:557–559

18. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:373–388

19. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: causes, manifestations and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)* 2006;67:654–657

20. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyllyk RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Ann Intern Med* 2000;132:144–150

21. Morwood K, Gillis D, Smith W, Kette F. Aspirin-sensitive asthma. *Intern Med J* 2005;35:240–246

22. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998;351:1693–1697

23. Temino VM, Peebles Jr RS. The spectrum and treatment of angioedema. *Am J Med* 2008;121:282–286



Kommentár: Dr. med. habil. Farkas Henriette • Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Országos Angioödéma Központ, Budapest

Murat Bas és munkatársai az akut angioödéma különböző típusairól adnak átfogó képet ebben a közleményükben. Az első szerzőt és munkásságát jól ismerem, mivel évek óta együtt dolgozunk az Európai Angioödéma Munkacsoportban. Murat Bas fül-orr-gégész, és számos publikációja jelent már meg ebben a témában. Ez a közlemény elsősorban a felső légúti nyálkahártyát érintő angioödéma akut ellátására fókuszál. A szerzők rendkívül hasznos útmutatást adnak a kórismezéshez, valamint a megfelelő kezelés kiválasztásához.

A cikkben az angioödémák nem allergiás eredetű csoportja kap kifejezett hangsúlyt, ami nem véletlen, hiszen ezek az úgynevezett nem hisztamin mediálta ödémák okozzák a legtöbb nehézséget a mindennapi klinikai gyakorlatban a sürgősségi ellátásban. Az anamnézis pontos felvétele iránymutató, hiszen ha a tünetek családon belül is előfordulnak, az a hereditár angioödéma diagnózisát erősíti meg.

Kórformák és kezelésük

A beteg által szedett gyógyszerek hatásmechanizmusának ismerete az ACE-gátlók által kiváltott angioödémák felismeréséhez elengedhetetlen. E gyógyszerek fő mellékhatásai közül a köhögés jól ismert az orvosok körében, de sajnos az ACE-inhibitor-kezelés és az angioödémák kialakulása közti összefüggést

még ma is csak kevesen ismerik fel. Ennek egyik oka, hogy több év is eltelhet a klinikai tünetek megjelenésének ideje és a gyógyszereszedés kezdete között. Gyakori hiba, hogy az ACE-gátló etiológiai szerepét feltételezve az orvos abbahagyja ugyan az alkalmazott kezelést, de egy másik, strukturálisan eltérő ACE-inhibitor ír fel. A klinikai tünetek alapján az angioödéma egyes típusai nem különíthetők el egymástól, bár az ödéma lokalizációjának előfordulási gyakoriságában lehetnek különbségek. Például a nyelv ödémája gyakrabban fordul elő az ACE-inhibitorok által kiváltott formában, mint hereditár angioödémában.

A laboratóriumi vizsgálatok közül a komplex meghatározások és az ACE-mérés eredményei a speciális technikák alkalmazása miatt csak napok múlva állnak a klinikus rendelkezésére, ezért az akut ellátásban nem nyújthatnak segítséget. (Az ACE-mérés segíthet az ACE-inhibitor indukálta angioödéma diagnosztikájában, de nem specifikus, és nem terjedt el a mindennapi gyakorlatban.) A korai, korrekt diagnózis felállításához hasznos lenne egy ágymelletti gyors komplex- és ACE-teszt, amely a megfelelő terápia időben történő alkalmazását is lehetővé tenné.

Míg a hisztamin által közvetített angioödémák antihisztamin, glükokortikoid, epinefrin (adrenalin) hatására rövid időn belül visszafeloldódnak, addig a bradikinin felszabadulása következtében kialakuló vizenyő nem reagál ezekre a szokásosan alkalmazott kezelésekre, ezért a betegek az ödémás roham alatt gyakran esnek át műtéti beavatkozásra, sürgős légcsőmetszésen, hasi feltáráson.

A legtöbb tapasztalat a hereditár angioödéma (HANO) kezelésével kapcsolatban áll rendelkezésre. (A kórképet első leírója, Osler hereditár angioneurotikus oedemának nevezte, innen a HANO rövidítés, de napjainkban az angioödéma terminus használatos.) Az utóbbi 5-6 évben újonnan kifejlesztett, különböző támadáspontú és adagolású szerek hatásosságát és biztonságosságát a véletlen besorolásos, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálatok elsősorban ebben a kórképben igazolták. Más típusú, bradikinin mediálta ödémákban még nem voltak klinikai vizsgálatok ezekkel az új szerekekkel, de több publikált esetismertetésben biztató eredményekről számoltak be, ahogyan azt a szerző is említi. A multicentrikus klinikai vizsgálatok megkezdése 2011-re várható.

A bradikinin mediálta ödémák terápiás palettája ma már színesebb annál, amit Murat Bas ismertett közleményében. Hiányolom két fontos, új gyógyszer említését az akut kezelési protokollból. Bár Európában valóban a bradikinin B₂ receptor antagonistá icatibantot (Firazyr, Shire) és a humán plazmából előállított C1-INH koncentrátumot (Berinert P, CSL Behring; Ceter, Sanguin) törzskönyvezték, mindenképpen meg kellett volna említeni a kallikrein-gátló ecallantidot (Kalbitor, Dyax) is, amely az USA-ban már a betegek rendelkezésére áll és az icatibanthoz hasonlóan szubkután adható, illetve a rekombináns C1-INH koncentrátum rhucint (Ruconest, Pharming), amely hamarosan elérhető lesz az európai piacon. Ez utóbbi gyógyszert transzgenikus nyulak tejéből állítják elő. Előnye, hogy nem vérekészítmény (szemben az egészséges véradók véréből kivont humán C1-INH koncentrátummal),

ezért alkalmazásakor a különböző kórokozók átvitele kizárt, valamint korlátlan mennyiségben gyártható, mivel előállítására nem függ a véradó donorok számától.

Az angioödémás betegek ellátása hazánkban

Az angioödémás betegek akut ellátásában a tünetek változatos megjelenési helye (bőr, felső légút, emésztőtraktus) következtében számos diszciplína (bőrgyógyászat, belgyógyászat, gégszét, sebészet, szájszét, stb.) érintett lehet. Az életveszélyes állapotok ellátása intenzív háttérrel igényel. Fontosnak tartom, hogy az akut ellátást követően a beteget tovább kell követni, és a szakmai protokoll alapján – amelyet a cikk részletesen ismertet – különböző vizsgálatokat kell elvégezni az etiológia feltárására. Hazánkban a Semmelweis Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinikáján működik az Országos Angioödéma Központ, amely rendelkezik a diagnosztikában elengedhetetlen vizsgálati módszerekkel. Az ország minden részéből érkeznek központunkba angioödémás betegek, akiknek 80–90%-a a nem hisztamin mediálta csoportba tartozik. A kivizsgálást követően további gondozásuk a területileg illetékes szakrendeléseken történik, kivéve a C1-INH-hiányos betegeket, akiknek a komplex ellátását és követését mi végezzük. A bradikinin mediálta angioödémák közül ezzel a típussal van a legtöbb klinikai tapasztalat, és ennek a betegségnek a kórleletanát, diagnosztizálását és kezelését definiálták a legpontosabban. Mivel a C1-INH-hiány szerzett és hereditár formája ritka kórkép, speciális diagnosztikai és kezelési módszerek alkalmazását igényli, a szakszerű ellátás centralizáltan a leghatékonyabb.

A HANO mortalitása napjainkban is 20–30%, és ennek oka a nem megfelelő kezelés alkal-

mazása, a diagnózis felállításának késlekedése. Nemzetközi adatok alapján a tünetek megjelenésétől a diagnózis felállításáig átlagosan 15 év telik el.

A hazai centrum öt szervezeti egységből épül fel. (1) Országos Vérellátó Szolgálat Molekuláris Genetikai Diagnosztikai Laboratóriuma (vezető: Dr. Tordai Attila), ahol DNS génbankot hoztunk létre, és ahol a HANO-betegek *C1-INH* génjének mutációanalízisét végezzük. Az adatokat a hazai, valamint az európai HANO genetikai regiszterben rögzítjük, amelyet szintén mi alakítottunk ki. Az európai HANO genetikai regiszter (www.enzim.hu) jelenleg több mint 150 különböző *C1-INH* génbeli mutáció leírását tartalmazza. A prenatális diagnosztikához is minden lehetőség adva van. (2) A Semmelweis Egyetem III. Belgyógyászati Klinikájának Kutatólaboratóriumában (vezető: Dr. Prohászka Zoltán) működő Komplement Laboratóriumban (vezető: Dr. Varga Lilian), amely nemzetközi színvonalú referencialaboratórium, egy cső natív vérből teljes körű komplementvizsgálat elvégzésére van lehetőség. (3) A felnőtt HANO-betegek akut ellátására a Semmelweis Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinikája (igazgató: Dr. Karádi István), illetve (4) a gyermekek sürgősségi kezelésére a Heim Pál Kórház Madarász utcai Részlege (igazgató: Dr. Harmat György) biztosít folyamatos ügyeletet. (5) A Semmelweis Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinikájának Angioödéma Szakambulanciáján a különböző etiológiájú angioödémákban szenvedő betegek kivizsgálása mellett jelenleg 135 HANO-beteget és 9 szerzett C1-INH-hiányban szenvedő beteget tartunk nyilván, kezelünk és ellenőrünk. Az első vizit alkalmával a betegeket részletesen felvilágosítjuk betegségükről, betegnaplóval és többnyelvű beteg tájékoztató kártyával, az akut ellátás speciális gyógyszeré-

vel (intravénásan alkalmazható, humán plazmából előállított C1-INH-koncentrátum, Berinert P, CSL Behring, hazánkban 1996 óta törzskönyveztve) látjuk el őket. A központ javaslatára a regisztrált betegek számára a gyógyszer a járóbeteg-ellátásban is térítésmentesen (100%-os OEP-támogatással) felírható.

Az ödémás rohamok kezelésére alkalmazható bradikinin B₂ receptor antagonistá icatibantot is törzskönyvezték Magyarországon, de egyelőre nincs a támogatott gyógyszerek listáján. Reméljük, ez az új szer, amellyel betegeinknek már vannak jó tapasztalataik – mivel az icatibanttal végzett FAST-2 és FAST-3 vizsgálatokban központunk is részt vett –, hamarosan elérhetővé válik a klinikai gyakorlatban. Az előretöltött fecskendőbe kiserelt és szubkután (a has bőrébe) adható icatibant alapvető változást hozhat a betegek életminőségében. A „self-administration” engedélyezését követően a beteg otthonában saját maga is beadhatja majd a gyógyszert, hasonlóan az anafilaxiában ajánlott epinefrin autoinjektor használatához. Így súlyos esetben nincs késlekedés, a beteg független az egészségügyi ellátó rendszertől, és ez nagyban növeli a szabadságát.

A betegek kezelése a legújabb nemzetközi protokollok alapján történik, amelyek kialakításában aktívan részt vettünk. A HANO-betegek és az őket akut ellátó orvosok részére az év minden napján 24 órás telefonügyeletet biztosítunk (mobil telefonon hívószámát minden beteg beteg tájékoztató könyvében feltüntettük). Ez a konzultációs lehetőség segíti a kistérségi ellátóhelyek munkáját, és közvetlen kapcsolatot biztosít a betegekkel is. A „forró drót” kapcsolat mellett a honlapunkon (www.haenet.hu) elérhető konziliumkérő lap szintén a hatékony és gyors szakmai megbeszélést és tanácsadást szolgálja. A betegek

érdekképviselőjét a Magyarországi Angiooédémás Betegek Egyesülete (vezető: Nagy István, aki tagja az International Patient Organization for C1 inhibitor Deficiencies – www.haei.org – vezetőségének is) látja el.

Ismeretterjesztés, továbbképzés

Tekintettel arra, hogy a HANO sajnos mindmáig kevésbé ismert kórkép az orvosok körében is, fontos feladatnak tartjuk a betegséggel kapcsolatos ismeretek terjesztését rendszeres országjáró előadásokkal, továbbképzésben való részvétellel. Az angiooédémák differenciáldiagnosztikája bekerült a graduális, posztgraduális képzés tematikájába. A központ munkatársai meghívott előadóként rendszeresen részt vesznek a Marosvásárhelyi, a Brnói és a Krakkói Orvostudományi Egyetem graduális és posztgraduális képzésében, valamint a „Meet HAE Expert” című nemzetközi HANO továbbképző tanfolyamon. Jól ismert tény, hogy nagy a szakadék a HANO-val kapcsolatos ismeretanyag és a betegek ellátásának színvonala között a világban. Ennek legfőbb oka az ismeretek hiánya. Mivel a HANO ritka kórkép, a betegek megfelelő kezelése és követése csak centralizáltan lehet hatékony. Ezt támasztja alá azoknak az országoknak a példája, amelyekben hosszú évek kemény munkája nyomán, a betegszervezetekkel való komplex együttműködés révén alakult ki a színvonalas ellátás.

A jól működő centrumok segítséget nyújthatnak azoknak a régióknak, ahol az orvosi ismeretek, illetve a diagnosztikai lehetőségek hiánya miatt a HANO-betegek nem juthatnak hozzá a megfelelő ellátáshoz, vagy a kezelés nem elérhető számukra. A tapasztalatok tudatos átadásával, a lehetőségek megteremtéséhez nyújtott segítséggel ezekben az országokban nagymértékben lerövidíthető a HANO-

centrumok megszervezéséhez vezető út, és így nagyszámú beteg gyors és hatékony ellátását lehet biztosítani. Létrehoztuk 2004-ben a HAENETWORK programot, amely 3 évre szól, gerincét az oktatás (az adott országban, illetve Budapesten továbbképző kurzusok szervezése révén), a korszerű diagnosztikai módszerek és a megfelelő terápia bevezetésének, a nemzeti regiszter és betegszervezet kialakításának elősegítése alkotja. Eddig Ukrajnában, Bulgáriában, Macedóniában, Szerbiában és Romániában indult be a regionális HANO-központok kialakítását segítő tevékenység. További országokban is folyamatban van a központok szervezése. Ezt a projektet a magyarországi HANO-betegek által létrehozott alapítvány (Alapítvány az Életveszélyes Angio-oedémás Betegségek Megelőzésére és Kezelésére) támogatja.

A hazai HANO munkacsoport a European HAE Working Group alapító tagja. Megalapítói és kezdetől fogva szervezői vagyunk a nemzetközi C1-INH Deficiency Workshopnak, amelyet 1999 óta kétfévente hazánkban rendezünk meg. Ez a konferencia nagyon speciális, elméleti kutatók, laboratóriumi szakemberek, klinikusok, a betegszervezetek és gyógyszerfejlesztő cégek képviselői aktívan vesznek részt programjában. A következő, VII. C1-INH Deficiency Workshopra 2011. május 20–22-én, ismét Budapesten kerül sor. A regisztráció és bővebb információ a www.haenet.hu internetes oldalon már elérhető. Mindenkit szeretettel várunk.

Végül szeretnék az olvasó figyelmébe ajánlani néhány publikációt, amelyek a legújabb tudományos eredmények naprakész összefoglalását tartalmazzák, és segíthetnek az angiooédémás betegeket ellátó orvosoknak a mindennapi klinikai gyakorlatban felmerülő kérdések megválaszolásában és a problémák megoldásában.

Ajánlott irodalom:

1. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, Visy B, Harmat G, Füst G, Széplaki G, Fekete B, Karádi I, Varga L. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(4):941–947
2. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):18
3. Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):19
4. Czaller I, Visy B, Csuka D, Füst G, Tóth F, Farkas H. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152(1):44–49
5. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, Aygoeren-Pürsün E, Craig T, Binkley K, Hebert J, Ritchie B, Bouillet L, Betschel S, Cogar D, Dean J, Devaraj R, Hamed A, Kamra P, Keith PK, Lacuesta G, Leith E, Lyons H, Mace S, Mako B, Neurath D, Poon MC, Rivard GE, Schellenberg R, Rowan D, Rowe A, Stark D, Sur S, Tsai E, Warrington R, Wasserman S, Ameratunga R, Bernstein J, Björkander J, Brosz K, Brosz J, Bygum A, Caballero T, Frank M, Fust G, Harmat G, Kanani A, Kreuz W, Levi M, Li H, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nagy I, Nielsen EW, Nordenfelt P, Reshef A, Rusicke E, Smith-Foltz S, Späth P, Varga L, Xiang ZY. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):24
6. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, Aygören-Pürsün E, Bethune C, Björkander J, Bork K, Bouillet L, Boysen H, Bygum A, Caballero T, Cicardi M, Dempster J, Gompels M, Gooi J, Grigoriadou S, Huffer U, Kreuz W, Levi MM, Long J, Martinez-Saguer I, Raguet M, Reshef A, Bowen T, Zuraw B. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):22
7. Varga L, Farkas H. Treatment of type I and II hereditary angioedema with Rhucin, a recombinant human C1 inhibitor. *Expert Rev Clin Immunol* 2008;4(6):653–661
8. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, Bork K, Lumry W, Aberer W, Bier H, Bas M, Greve J, Hoffmann TK, Farkas H, Reshef A, Ritchie B, Yang W, Grabbe J, Kivity S, Kreuz W, Levy RJ, Luger T, Obtulowicz K, Schmid-Grendelmeier P, Bull C, Sitkauskienė B, Smith WB, Toubi E, Werner S, Anné S, Björkander J, Bouillet L, Cillari E, Hurewitz D, Jacobson KW, Katelaris CH, Maurer M, Merk H, Bernstein JA, Feighery C, Floccard B, Gleich G, Hébert J, Kaatz M, Keith P, Kirkpatrick CH, Langton D, Martin L, Pichler C, Resnick D, Wombolt D, Fernández Romero DS, Zanichelli A, Arcoleo F, Knolle J, Kravec I, Dong L, Zimmermann J, Rosen K, Fan WT. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363(6):532–541