

Hereditärt angioödem - nyheter

Patrik Nordenfelt

Överläkare

Lung- och allergimottagningen

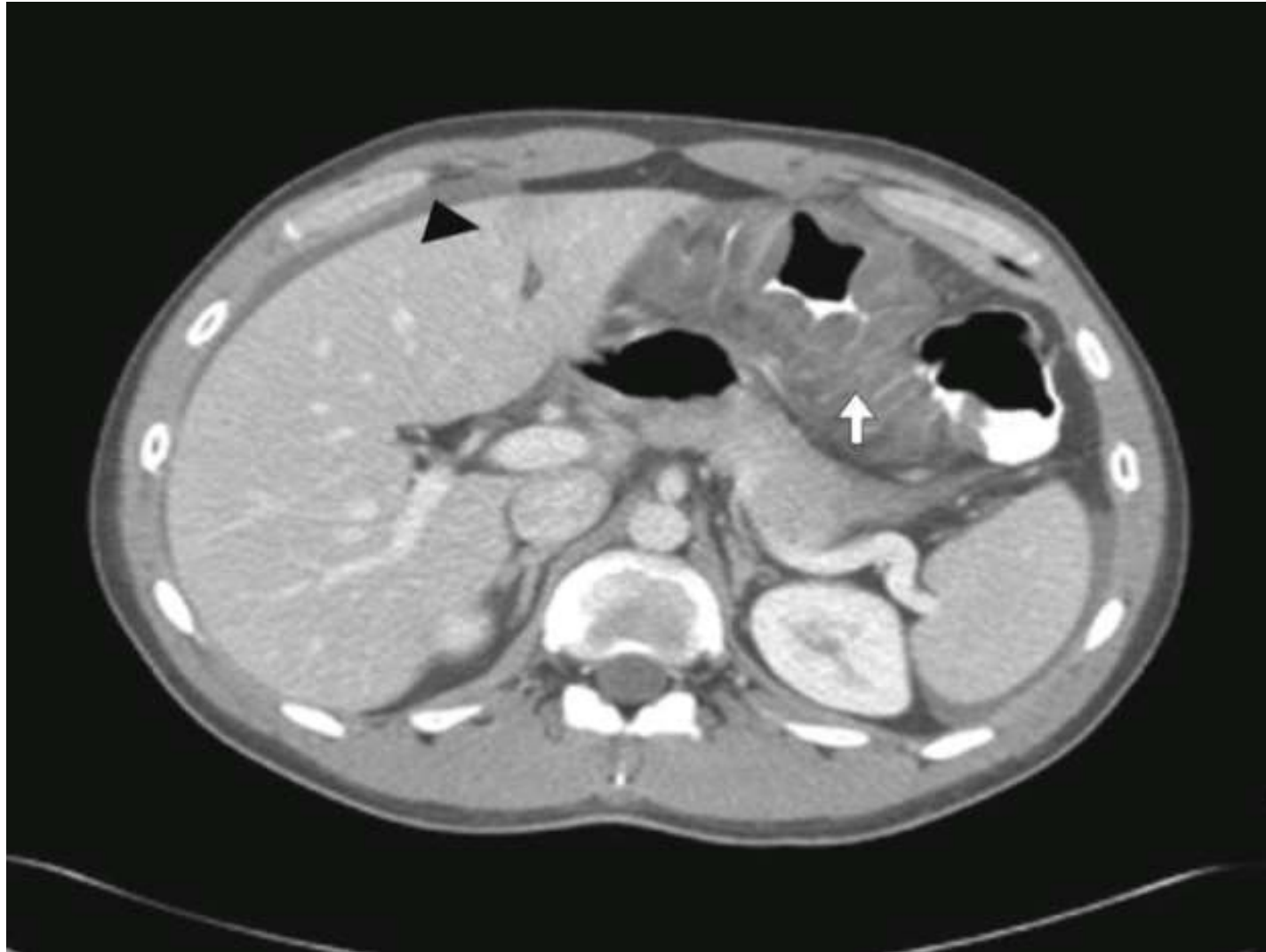
Länssjukhuset Ryhov

Jönköping

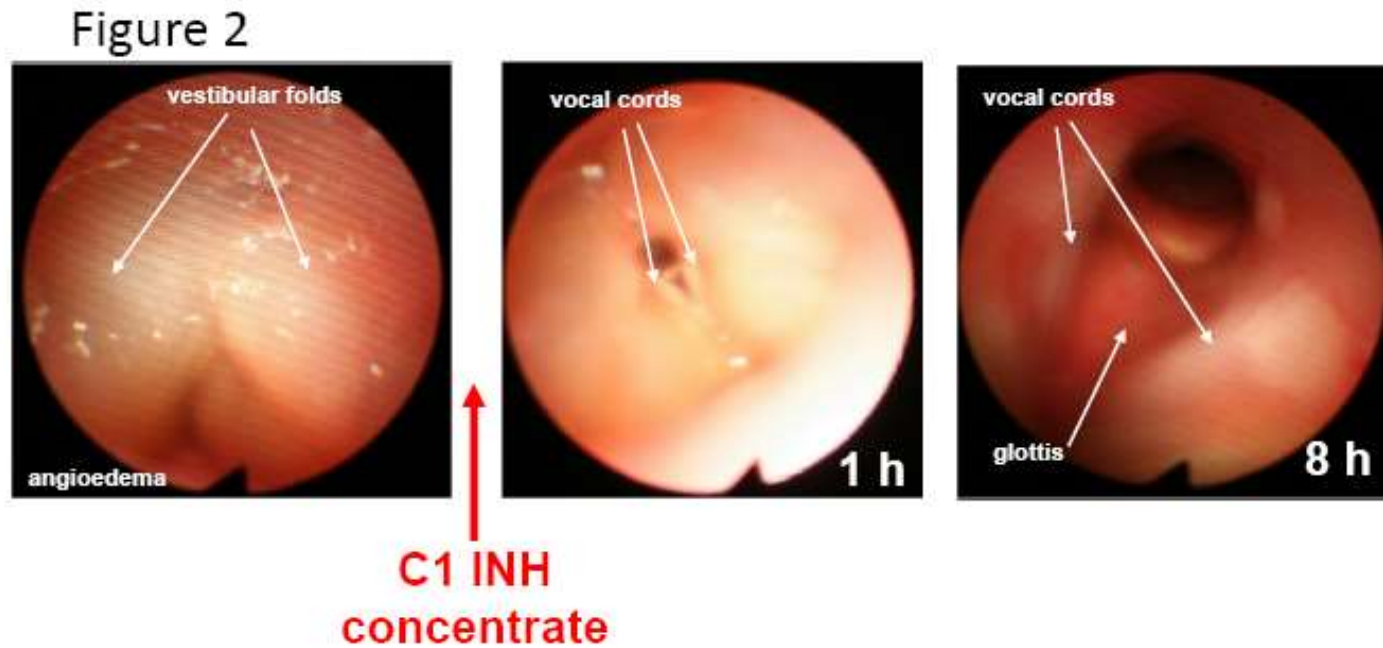
Jävsdeklaration

- ▶ Fått ersättning för föreläsning från CSL Behring, Takeda, AstraZeneca
- ▶ Advisory board CSL Behring, AstraZeneca

Abdominal attack



Angioödem före och efter behandling



Vad är angioödem?

- ▶ Subkutan svullnad utan pittingfenomen under huden ofta där hud möter slemhinna
- ▶ Ex mun, ansikte, underliv
- ▶ Även svullnad i slemhinna, tarm
- ▶ Ibland händer, fötter

Bakgrund hereditärt angioödem

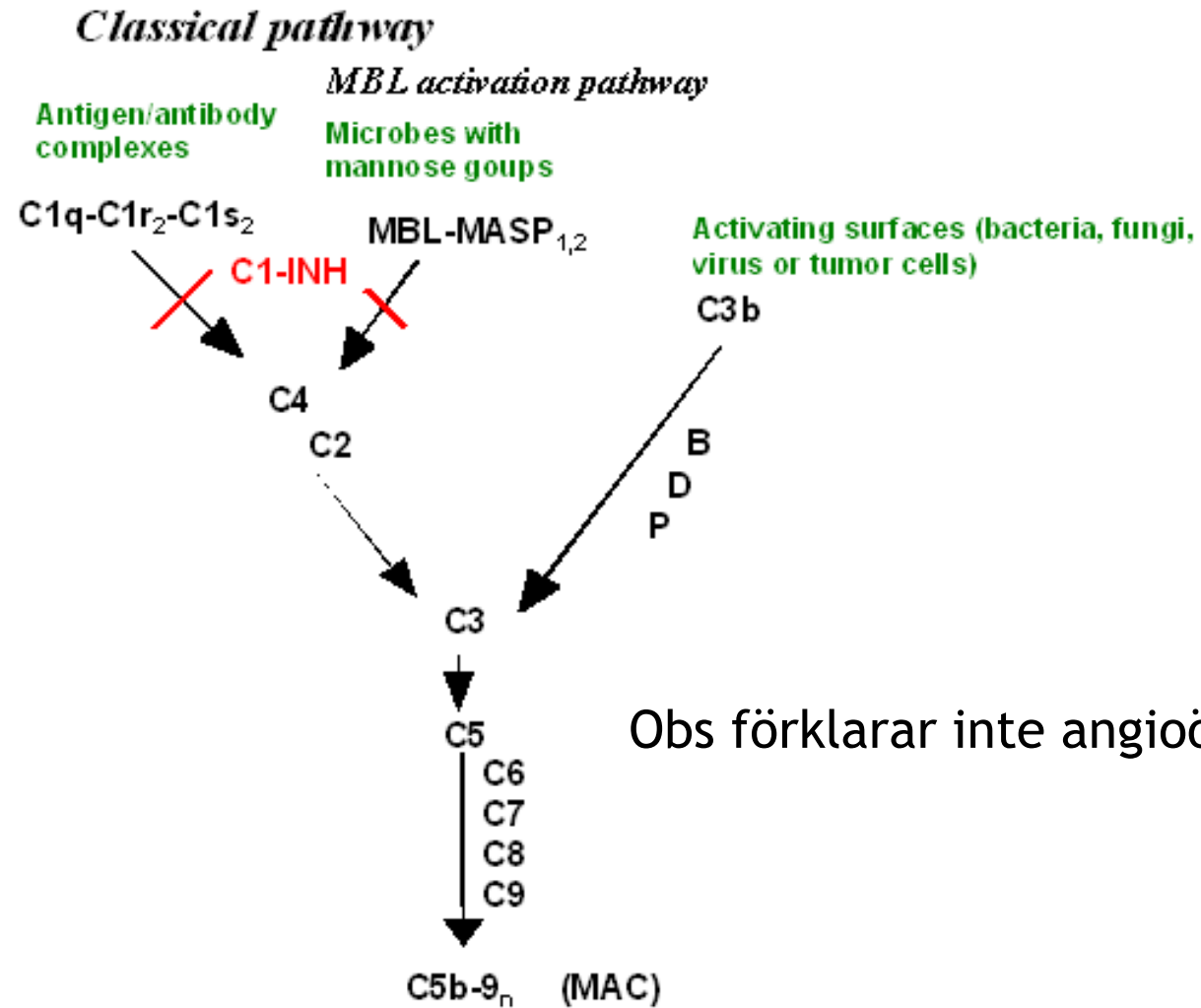
- ▶ HAE typ I och II en ovanlig autosomal dominant ärftlig sjukdom pga C1-inhibitorbrist
- ▶ Förekomst ca 1/50 000
- ▶ Ger återkommande svullnader (angioödem) i underhud och slemhinnor som varar mellan en till fem dagar
- ▶ Ger vanställande svullnader i ansiktet
- ▶ Attacker i tunga och larynx kan bli livshotande
- ▶ Attacker i tarmens slemhinna ger svår buksmärta

Orsak

- ▶ HAE typ I, autosomal mutation i *SERPING1*, ger låg halt C1-inhibitor, ca 85%
- ▶ HAE typ II, autosomal mutation i *SERPING1*, ger normal till hög halt av dåligt fungerande C1-inhibitor, ca 15%
- ▶ HAE_nC1INH, HAE med normal C1-inhibitor, klinik som HAE typ I och II
- ▶ Mediator bradykinin, ger vasodilation och plasmaläckage

Maurer, et al. Allergy. 2018

C1-inhibitor funktion



Obs förklarar inte angioödemmen vid HAE!

C1-inhibitor

- ▶ Uttrycks av *SERPING1*
- ▶ Ett serpin; serinproteas som hämmar
- ▶ Komplementsystemet
 - ▶ C1r, C1s, MASP1, MASP2
- ▶ Kallikrein-kininsystemet
 - ▶ Kallikrein
- ▶ Koagulation, kontaktsystemet
 - ▶ Faktor XIIa, XIIb, XIa
- ▶ Fibrinolytiska systemet
 - ▶ Tissue plasminogen activator, plasmin

Pappalardo, et al. Immunobiology. 2002

Utredning

- ▶ Anamnes, angioödem utan urtikaria, där angioödemet inte svarar på sedvanlig behandling med antihistamin, och kortison
- ▶ Prov för komplement C4 under attack om normalt ej HAE typ I och II
- ▶ Mellan attack ofta lågt vid HAE I och II utom vid 5% som har normal halt
- ▶ Provtagning med komplement C4, C1-inhibitor både halt och funktion

Akut behandling - antifibrinolytikum

- ▶ Tranexamsyra 1-2 g oftast tveksam effekt möjligen oftare barn
- ▶ Använt sedan 70-talet
- ▶ Hämmar plasminogen att bli plasmin
- ▶ Plasmin kan bilda bradykinin via högmolekylärt kininogen (HMWK)
- ▶ Ingår inte längre i riktlinjer

Blohme. Acta Med Scand. 1972
Cicardi, et al. Allergy. 2012

Akut behandling - C1-inhibitor koncentrat

- ▶ C1-inhibitor koncentrat framställt via plasma (pdC1INH) eller rekombinant framställt via kanin och dess mjölk ersätter felande C1-inhibitor vid attack
- ▶ Berinert pdC1INH dos 20 IE/kg kroppsvikt iv, godkänt alla åldrar
- ▶ Cinryze pdC1INH dos 1000 IE över 25 kg, mellan 10-25 kg 500 IE, godkänt från 2 år, kan upprepas efter 60 min
- ▶ Ruconest rekombinant framställt via kaninmjölk dos 50 E/kg iv upptill 84 kg dos sedan dos 4200 E, godkänt från 12 år, om otillräcklig effekt kan ytterligare en dos ges

Maurer, et al. Allergy. 2018
Dosering enligt Fass

Akut behandling - Icatibant

- ▶ Icatibant vid akuta attacker ges subkutant
- ▶ Dos 30 mg vuxna, barn mellan 2-17 år dos mellan 10 mg till 30 mg beroende kroppsvikt
- ▶ Max 3 doser per dygn
- ▶ Godkänd hembehandling

**Bork, et al. J Allergy Clin Immunol. 2007
Enligt Fass**

Akut behandling - Ecallantide

- ▶ Ecallantide hämmar kallikrein ges subkutant
- ▶ Framställt rekombinant från jästsvamp
- ▶ Ej godkänt i Europa pga risk anafylaxi
- ▶ I USA endast ges av sjukvårdspersonal

Långtidsförebyggande behandling

- ▶ Tranexamsyra kan prövas dock dålig effekt
- ▶ C1-inhibitor koncentrat har effekt, minska dagar med angioödem >66%
- ▶ Endast Cinryze av iv C1-inh konc godkänd långtidsbehandling
- ▶ Ges var 3:e till var 4:e dag

Greve, et al. Transfusion. 2016

Långtidsprofylax androgener

- ▶ Androgener använts sedan 60-talet
- ▶ Stim prod C1-inhibitor
- ▶ Ex Oxandrolon 2,5 mg absolut max 10 mg dagl, danazol max dos 200 mg dagligen, kräver licens
- ▶ God effekt, billigare men
- ▶ Biverkningar lever, blodfetter, hypertoni, maskulinisering
- ▶ Ej barn, gravida,
- ▶ Kvinnor oftare biverkan
- ▶ Tolereras ffa män

Atkinson. Ann Allergy. 1979
Maurer, et al. Allergy. 2018

Nyheter orsak HAE

- ▶ Förutom SERPING1 har man sedan 2000 hittat mutationer i generna *F12*, *PLG* och *ANGPT1*
- ▶ Dessa kan benämnas HAE-FXII, HAE-PLG och HAE-ANGPT1
- ▶ Eller kan alla dessa benämnas HAE-nC1INH dvs HAE med normal C1-inhibitor
- ▶ Fortfarande finns det många med HAE-nC1INH utan känd mutation

Dewald, Bork. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006
Bafunno, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2017
Bork, et al. *Allergy.* 2017

HAE-FXII

- ▶ Mutation i genen för FXII
- ▶ Oftare kvinnor som får besvär
- ▶ Start ofta med östrogenbehandling
- ▶ Oftare svullnad ansikte och tunga än HAE typ I och II
- ▶ Finns inte beskrivet i Sverige

Bork. Am J Med. 2007

HAE-PLG

- ▶ Mutation i genen för plasminogen
- ▶ Funnit fyra familjer i Tyskland
- ▶ Ofta tungsvullnader som kan vara dödliga
- ▶ Icatibant viss effekt, C1-inhibitor koncentrat effekt utom hos en
- ▶ Två symptomfria på tranexamsyra

Bork, et al. Allergy. 2017

HAE-ANGPT1

- ▶ Ovanligt endast en familj i Italien
- ▶ Återkommande bukattacker
- ▶ Angioödem i ansikte, mun
- ▶ Viss effekt tranexamsyra

Bafunno, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017

Nya behandlingar

- ▶ Subkutan pdC1INH CSL830
- ▶ Effektiv, minska attacker 89-95%
- ▶ Ges två ggr vecka 60IE/kg
- ▶ Godkänd FDA, EMA

Longhurst, et al. N Engl J Med. 2017

Nya behandlingar

- ▶ Monoklonal antikropp mot kallikrein Lanadelumab
- ▶ Ges sc var varannan vecka 300 mg kan glesas till var 4:e v enligt EMA
- ▶ God effekt 0,3 anfall månad mot 2 anfall månad placebo
- ▶ Godkänd EMA

Banerji A, et al. JAMA. 2018

Nya behandlingar

- ▶ Oral kallkreinhämmare BCX7353 (Biocryst®) för profylax
- ▶ Gjort FAS-2 studie
- ▶ En tabl om dagen
- ▶ Färre attacker, 74% mindre än placebo

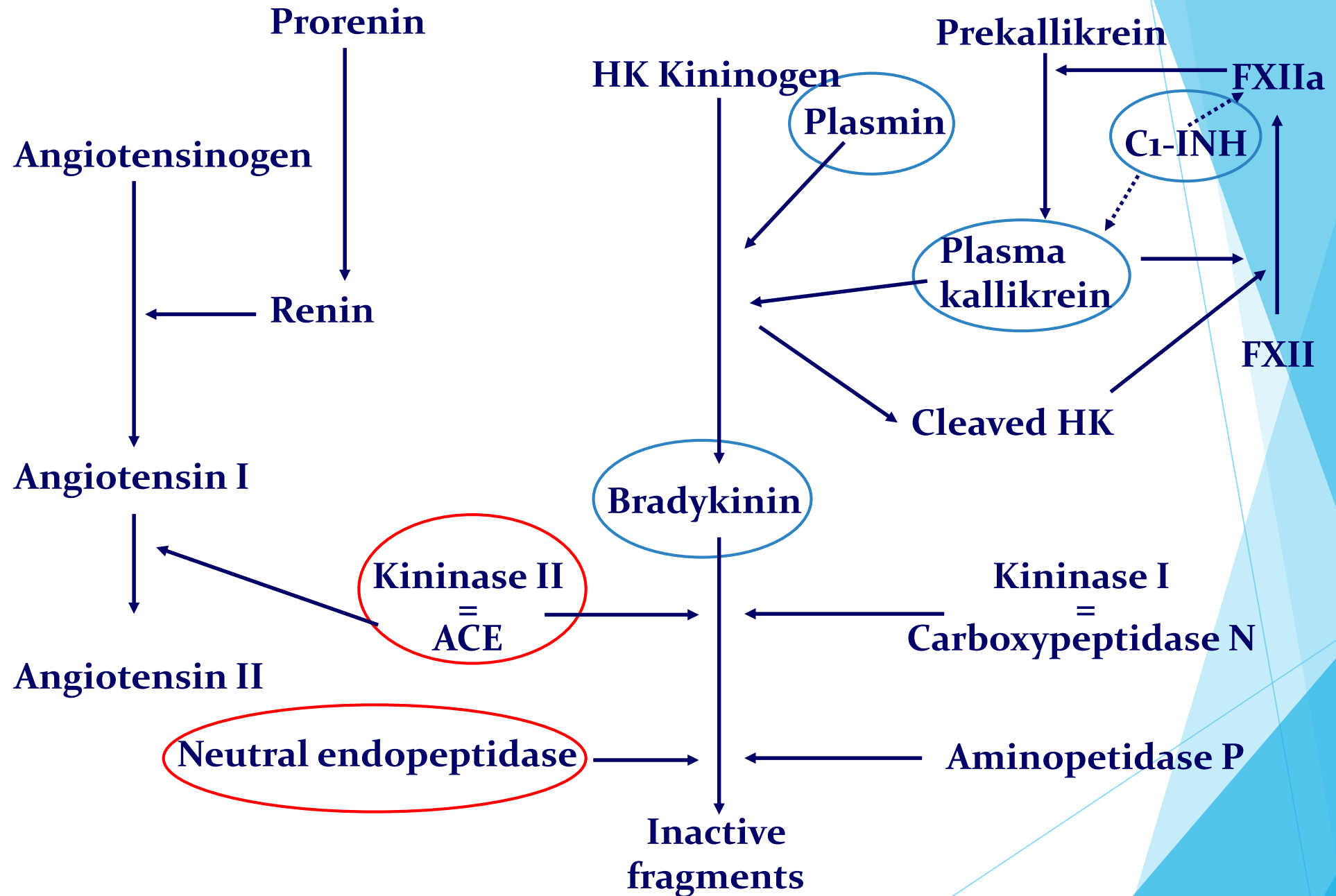
- ▶ Även effekt vid akuta anfall enligt bolaget (BioCryst)
- ▶ Ännu ej godkänd

Aygoren-Pursun E, et al. N Engl J Med. 2018

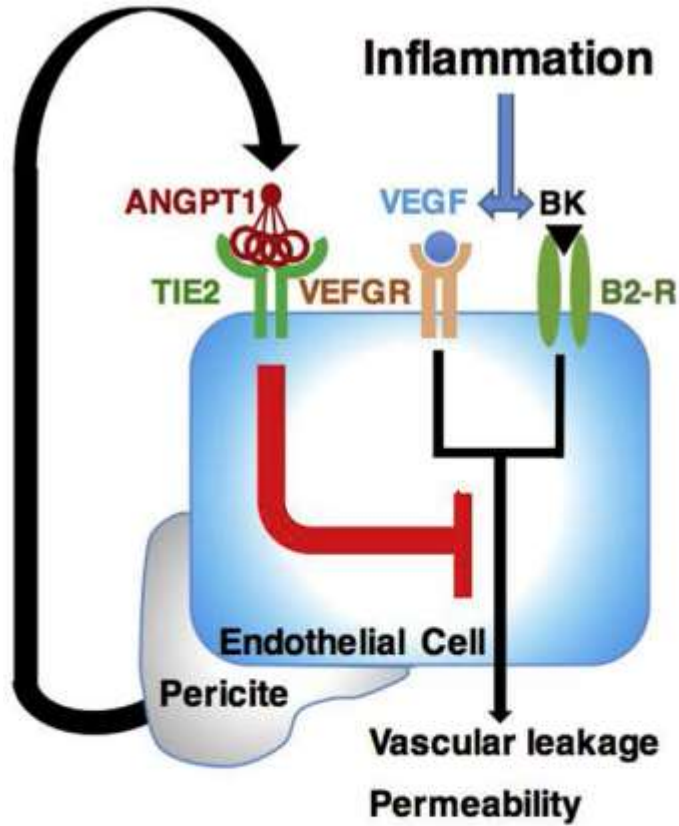
Ny behandling

- ▶ Monoklonal antikropp FXIIa
- ▶ Effekt både trombos och bradykinerga angioödem?

Worm M, et al. Ann Transl Med. 2015

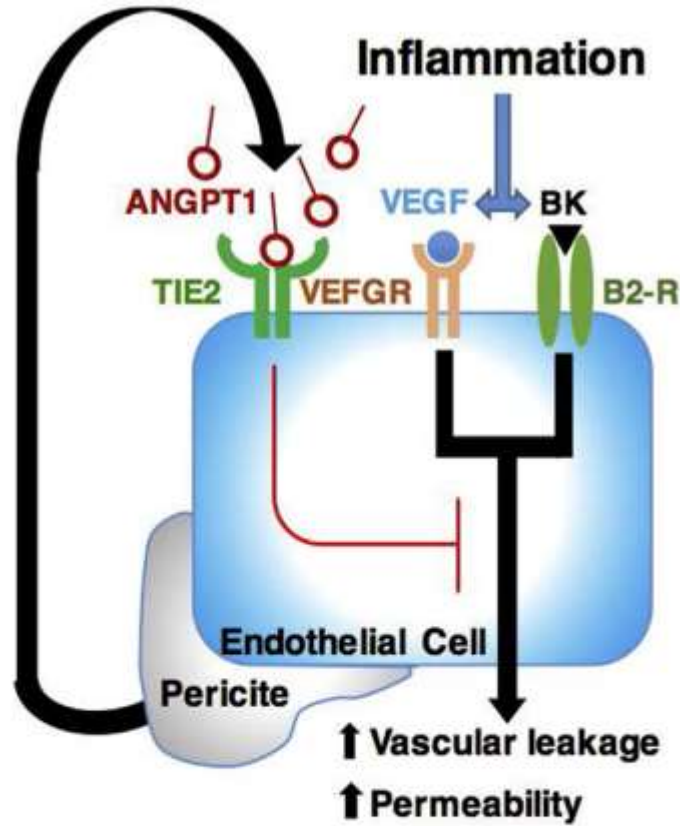


HAE-ANGPT1



Normal ANGPT1

ANGPT1: angiopoietin 1
BK: bradykinin
VEGF: vascular endothelial growth factor



Mutated ANGPT1

B2-R: bradykinin type 2 receptor
TIE2: tunica interna endothelial cell kinase-2
VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor

Bafunno, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017

HAE i Sverige, en avhandling

- ▶ Ca 170 kända fall
- ▶ Kvinnor dubbelt så många anfall/år som män
- ▶ Upptill 50% av barnen och vuxna hade mer än attack i månaden
- ▶ Barn bättre hälsorelaterad livskvalitet (HR-QoL) än vuxna, även färre anfall 6 mot 14/år
- ▶ De mest påverkade dimensionerna i EQ-5D-5L var smärta/besvär, och oro/nedstämdhet
- ▶ Vitalitet, allmän hälsa, hälsoförändring och smärta mest påverkad RAND-36, och rädsla/skam och trötthet/humör AE-QoL

HAE i Sverige, en avhandling

- ▶ Ju fler anfall desto sämre HR-QoL
- ▶ C1-inh koncentrat bra effekt vid akuta anfall
- ▶ C1-inh koncentrat och anabola androgener bra som förebyggande, tranexamsyra dåligt
- ▶ Många underbehandlade

Sammanfattning

- ▶ Tänk HAE när angioödem inte svarar på kortison och antihistamin
- ▶ Inte bara C1-inhibitorbrist, även mutation för generna för FXII, angiotensin-1, och plasminogen kan ge HAE
- ▶ Flera behandlingsalternativ finns, fler på väg