

Appetizer

Hereditært angioødem er en sjælden, arvelig sygdom med hævelser i hud og slimhinder. Hævelserne reagerer ikke på vanlig anti-allergisk behandling og kan være potentielt livstruende.

Hereditært angioødem

– en sjælden, men potentielt livstruende tilstand!

● Af Rikke Elkjær Andersen, Carsten Sauer Mikkelsen og Anette Bygum

frit og sort/hvid



Kontakt

rikkea@dadlnet.dk

Biografi

Rikke Elkjær Andersen, reservelæge ved Odense Universitetshospital, Kardiologisk afd. B. Carsten Sauer Mikkelsen, speciallæge i dermatologi, Hudklinikken Brønderslev. Anette Bygum, professor, dr.med., Dermatovenerologi og Allergicentret, Syddansk Universitet.

RESUME: Hereditært angioødem (HAE) er en sjælden sygdom, der kommer til udtryk som episodiske spontane hævelser i hud og slimhinder. HAE skyldes mangel på fungerende komplement C1-inhibitor (C1-INH) og nedarves autosomt dominant. Dog er ca. en fjerdedel af tilfældene nymutationer. HAE reagerer ikke på traditionel anti-allergisk behandling med antihistamin, steroid og adrenalin. Det er vigtigt, at patienterne opdages og henvises til relevant behandling for at undgå de ofte hyppige spontane anfald med smertefulde hævelser og potentielt livstruende situationer, hvor hævelserne sidder i tunge eller larynx.

MÅNEDSSKRIFT
for almen praksis

Hereditært angioødem (HAE) er en sjælden, arvelig sygdom karakteriseret af episodiske hævelser i hud eller slimhinder (1). Hævelserne er som regel spontane, men kan også udløses af fysiske traumer, psykisk stress, hormonelle faktorer eller infektioner. Hævelserne er oftest lokaliseret til ansigtet, hænder og fødder eller slimhinden i tarmen. Der er typisk ingen kløe, men hævelserne kan være forbundet med smerte og kan ledsages af kvalme og opkastning, når maven er angrebet. Det er vigtigt at vide, at disse hævelser ikke responderer på vanlig anti-allergisk behandling med antihistamin, steroid og adrenalin. Opstår hævelserne i tungeregion eller larynx, er sygdommen potentielt dødelig uden den rette akutte behandling.

Symptomerne starter ofte i barnealderen og intensiveres omkring puberteten. Ubehandlet varer anfaldene ca. 2-5 dage, men varigheden kan reduceres kraftigt med relevant anfaldsbehandling (2) (se billede 1).

Ud over hævelser i huden kan der fra tid til anden ses et karakteristisk udslæt i huden: erythema marginatum, også kaldet *chicken wire*



Foto 1 /

XXX

Foto: Med tilladelse fra
HAE Skandinavien



erythema. Udslættet forekommer uden yderligere symptomer, men fejldiagnosticeres til tider som nældefeber (3) (se billede 2).

HAE skyldes mangel på fungerende komplement C1-inhibitor (C1-INH). C1-INH er en vigtig regulator i bl.a. kontaktsystemet, og mangel på proteinet fører til øget frigivelse af det vasoaktive molekyle bradykinin (4).

HAE nedarves autosomt dominant og skyldes mutationer i *SERPING1* genet på kromosom 11, som fører til nedsat koncentration (HAE type I) eller funktion (HAE type II) af C1-INH (5). Mange patienter har arvet HAE fra én af deres forældre, men ca. 25 % af patienterne er såkaldte nymutationer, dvs. sygdommen er opstået spontant hos dem, og de kan give sygdommen videre til deres eventuelle børn (50 % risiko for hvert barn). Der er siden 2001 registreret 107 patienter med HAE type I eller II i Danmark.



Man skal være ekstra opmærksom omkring valg af prævention til kvinder, da østrogenholdige præparater kan forværre HAE

”Ole er 51 år og har diagnosen HAE type I. Sygdommen har en lang historie i Oles familie, hvor HAE kan spores så langt tilbage som til Oles tipoldefar. Hans far, søster og datter er også ramt af HAE.

Siden 2-årsalderen har Ole lidt af tilbagevendende, kolikagtige mavesmerter og hævelser i huden. Særligt som barn og ung havde han tendens til udbrud af landkortagtigt rødt hududslæt (erythema marginatum), som kunne opstå isoleret eller være ledsaget af hævelser. Diagnosen blev fastslået i begyndelsen af 1980’erne, hvor man påviste nedsat koncentration og funktion af C1-INH i en blodprøve.

Oles sygdom kulminerede i 1999, hvor han udviklede et alvorligt larynxødem, som førte til skadestuekontakt og akut nødtrakeotomi. Man frygtede, at hans hjerne havde taget skade af den øvre luftvejsobstruktion, og han blev af lægerne erklæret for ”skindød”. Efterfølgende fulgte et opslidende forløb med fortsatte angioødem-tilfælde og mange komplikationer til en anlagt sølvkanyle. Ole valgte til sidst mod givet råd og efter sin informerede underskrift at få fjernet sølvkanylen, selvom lægerne meddelte ham, at han kunne risikere at dø af kvælning ved det næste tilfælde af larynxødem.

Igennem årene har Ole været behandlet med højdosis Cyklokapron® (tranexamsyre), som blev seponeret grundet utilstrækkelig effekt samt kvalme og opkastninger. Herefter modtog han behandling med Danocrine (danazol), som begrænsede anfaldenes hyppighed og sværhedsgrad, men førte til mange bivirkninger i form af vægtstigning, muskelsmerter, aggressivitet, dårligt humør og forhøjede levertal. Året 2001 blev banebrydende for Ole, idet han fik tilbudt akut behandling med intravenøs C1-INH koncentrat (Berinert®) til akutte anfald. Produktet var ikke markedsført i Danmark, men der blev ansøgt om individuel udleveringstilladelse. Han indkøbte (med enkelttilskud) selv den kostbare medicin på sit lokale apotek og medbragte det til behandling på nærmeste skadestue. I 2002 blev han oplært i selvinjektion (hjemmebehandling) og har siden haft succes med dette og følt en stor frihed og forbedring i livskvalitet, da han har fået fuld kontrol over sin sygdom.

HAE-typer

Der er beskrevet to former af HAE: HAE type I (ca. 85 %), der skyldes en nedsat koncentration af C1-INH og HAE type II (ca. 15 %), der skyldes nedsat aktivitet af C1-INH, men normal eller evt. forhøjet koncentration. Ved begge typer ses der desuden lavt komplement C4 og normal C1q.

Herudover forekommer der en erhvervet form for C1-INH-mangel (AAE), som adskiller sig fra vanlig HAE ved ikke at have nogen familiehi-



storie og ofte symptomdebut efter 40-årsalderen. Ved AAE ses også nedsat koncentration af C1-INH og ofte nedsat C1q (6).

Yderligere forekommer hereditært angioødem med normal C1-INH, som tidligere er betegnet HAE type III (7). Sygdommen ses oftest hos kvinder, og hos omkring 20 % findes mutationer i Hageman-faktor (koagulationsfaktor XII), hvilket øger koncentrationen af bradykinin. Mængden af koagulationsfaktor XII reguleres af østrogen, hvilket forklarer overvægten af kvinder. HAE med normal C1-INH responderer heller ikke på behandling med antihistamin, steroid og adrenalin. Derimod er der beskrevet effekt af HAE-specifikke behandlinger.

”Kenneth er en ung mand på 24 år, der lever med den arvelige sygdom HAE type I. Han er enebarn og eneste kendte familiemedlem med sygdommen.

Kenneth fik stillet diagnosen som 12-årig, men han har siden 6-årsalderen haft episodiske, spontane hævelser, der præsenterende sig som voldsomme, kolikagtige maveanfald og hævelser i ansigt og på ekstremiteter. Maveanfaldene har betydet talrige indlæggelser med akut abdomen, hvor man bl.a. har mistænkt appendicitis. Han har haft utallige skadestuebesøg og modtaget ineffektiv behandling med medicin mod allergi.

Oftest er der ingen provokerende faktorer, men gennem årene har der alligevel tegnet sig et vist mønster, hvor der i Kenneths tilfælde tydeligt ses ophobede anfald i forbindelse med psykiske belastninger, bl.a. skole- og eksamensstress.

Siden diagnosen blev stillet, har Kenneth været igennem flere behandlingsregimer i takt med udviklingen af medicin inden for HAE-området. I begyndelsen blev han behandlet med Cyklokapron® ved milde anfald og iv Berinert® administreret på lokalsygehus. Senere blev han oplært i hjemmebehandling med Berinert®. Herudover er der forsøgt iv Ruconest (conestat alfa), som er et rekombinant C1-INH-koncentrat udviklet fra kaninmælk. Han har også afprøvet subkutant Firazyr® (icatibant), som er en bradykinin B2-receptor-antagonist til anfaldsbehandling, men Berinert® har igennem årene været den mest effektive anfaldsbehandling.

Grundet hyppige og svære anfald de senere år har det været nødvendigt at sætte Kenneth i forebyggende behandling med iv Cinryze®, som er et nyere C1-INH-koncentrat, som er indregistreret til langtidsforebyggende behandling med administration x 2-3 om ugen.

HAE har haft store konsekvenser for Kenneths liv. Han oplevede at blive bortvist fra gymnasiet grundet højt sygefravær, hvorefter han færdiggjorde sin studentereksamen på egen hånd. Efterfølgende havde Kenneth en drøm om at komme ind på skuespillerskolen, men sygdommen satte sine begrænsninger, og i stedet afventes nu optagelse på læreruddannelsen.

I perioder af livet har Kenneth følt sig meget alene med sin sygdom og kæmpet mod manglende forståelse fra familie og venner for "den usynlige sygdom". Modgang og ensomhed har betydet mørke perioder og tendens til depression. Ændring i medicinen til forebyggende behandling har indtil videre haft en positiv betydning for Kenneths liv og har gjort, at han nu igen kan se fremad.

Differentialdiagnoser

Angioødem er defineret ved pludseligt opståede hævelser i hud eller slimhinder og kan opstå på baggrund af forskellige mekanismer. Differentialdiagnoser til HAE kan derfor være histaminudløste angioødemer, som ofte er led i kronisk spontan urticaria, men også kan ses som led i infektioner eller type I-allergi, fx fødevareallergi. Blandt angioødemer kendes bedst ACE-hæmmer-angioødem, der også er bradykinin-medi- ret og kan imitere HAE. ACE-hæmmer-angioødem responderer heller ikke på traditionel anti-allergisk behandling (8).

Behandling

Der findes endnu ikke medicin, der kan kurere HAE, men de senere års udvikling inden for HAE- området har kraftigt reduceret risikoen for død som følge af øvre luftvejsobstruktion. Det sidste dødsfald relateret til HAE var i 2003, så vidt det er forfatterne bekendt. Behandlingsregi- mer indeholder både akutbehandling, korttidsforebyggende behandling inden eventuelt operativt indgreb/tandlæge langtidsforebyggende behandling hos patienter med mange og svære anfald (9).

I Danmark er de humant C1-INH-koncentrat (Berinert® eller Cin- ryze®), rekombinant humant C1-INH-koncentrat (Ruconest®) og brady- kinin B2-receptorantagonist icatibant (Firazyr®) indregistreret til an- faldsbehandling. C1-INH-koncentrat gives intravenøst (20 IE pr. kg for Berinert®) og er gennem studier vist at være effektivt, særligt ved tidlig indgift i forbindelse med et anfald. Koncentratet er effektivt ved alle former for hævelser, også larynxødem. Patienterne kan oplæres i selv- administration, og medicinen er sikker at anvende både ved graviditet, amning, hos babyer og børn (10).

Ruconest® udvindes fra transgene kaniner og anses for at have samme behandlingseffekt som humant C1-INH-koncentrat. Dog skal patienten inden medicinens brug testes for kaninallergi.

Icatibant gives subkutant og er ligeledes gennem studier vist at virke på alle typer anfald.

Enkelte patienter behandles med forebyggende Cyklokapron®,

Er ordet tandlæge korrekt eller skal det slettes?

Behandling

Der findes endnu ikke medicin, der kan kurere HAE, men de senere års udvikling inden for HAE-området har kraftigt reduceret risikoen for død som følge af øvre luftvejsobstruktion. Det sidste dødsfald relateret til HAE var i 2003, så vidt det er forfatterne bekendt. Behandlingsregimer indeholder både akutbehandling, korttidsforebyggende behandling inden eventuelt operativt indgreb/**tandlæge** langtidsforebyggende behandling hos patienter med mange og svære anfald (9).





Undersøgelse af livskvaliteten hos danske HAE-patienter har netop vist en høj livskvalitet set i forhold til patienter andre steder i verden

som er en fibrinolysehæmmer, der hæmmer aktiveringen af C1 og plasmin. Cyklokapron er effektiv hos ca. 50 % af HAE-patienterne og nedsætter sværhedsgraden og anfaldshyppigheden, men patienterne bliver sjældent anfaldsfrie. Behandlingen kan også anvendes hos børn. Der kan ses bivirkninger i form af synsforstyrrelser, træthed, kvalme og muskelsmerter samt teoretisk en øget tromboserisiko.

Før effektiv anfaldsbehandling var mulig, blev mange patienter behandlet forebyggende med svækkede androgener i form af danazol. Androgener øger niveauet af C1-INH og C4, hvilket reducerer anfaldsfrekvensen. Behandlingen har dog mange bivirkninger som vægtøgning, hyperkolestrolæmi, hypertension, virilisering, menstruationsforstyrrelser, hovedpine, depression og levertumorer, hvorfor anfaldsbehandling med nyere medicin foretrækkes (11).

Man skal være ekstra opmærksom omkring valg af prævention til kvinder, da østrogenholdige præparater kan forværre HAE. Rene progesteron-præparater kan anvendes og hos nogle endda bedre HAE.

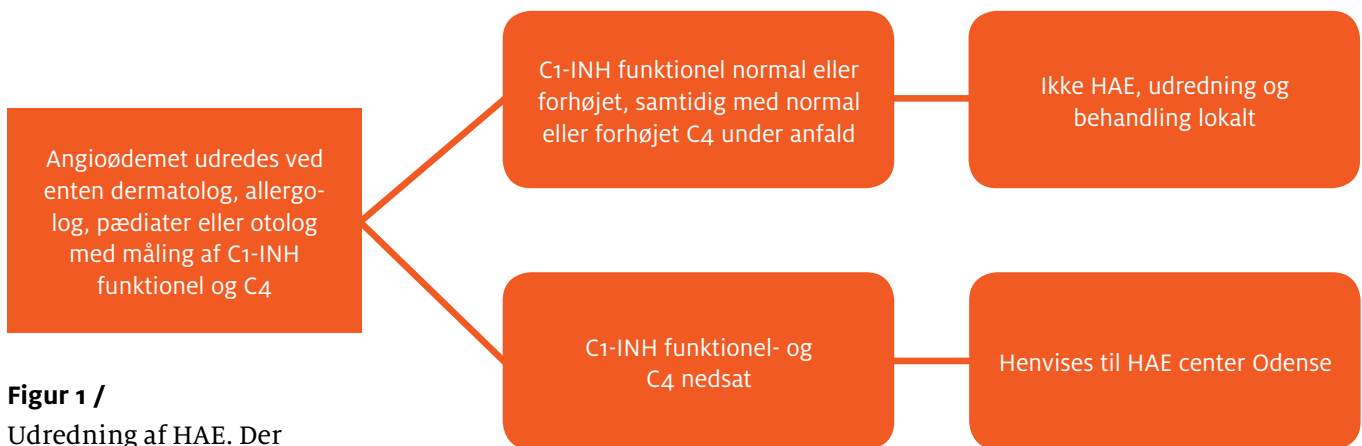
Forud for eventuel graviditet tilbydes genetisk rådgivning. Ved graviditet følges patienten tæt i samarbejde med gynækologisk-obstetrisk afdeling. Oftest er anfaldsfrekvensen høj i begyndelsen af graviditeten for at aftage i 2. trimester og igen stige sidst i graviditeten. Ved fødsel skal C1-INH-koncentrat være tilgængeligt og ikke nødvendigvis gives profylaktisk, som man gør det forud for sectio.

Patienter med HAE bør undgå ACE-hæmmerpræparater, da ACE-hæmmere hæmmer nedbrydningen af bradykinin, hvilket øger risikoen for angioødemdannelse.

Diagnosticering

Gennem tiden har HAE været en overset sygdom, hvor der oftest gik lang tid fra første symptom, til diagnosen blev stillet, særligt i tilfælde med nymutation, og hvor der ikke i forvejen er kendt familiehistorie (12). Denne tabte tid er de senere år reduceret kraftigt med mere viden og øget opmærksomhed omkring denne sjældne diagnose, ikke mindst i Danmark, hvor der siden 2001 har været fokus på HAE, og i 2015 er der udkommet en doktordisputats om emnet (13). For at hjælpe patienterne bedst er det vigtigt at undersøge for C1-INH-mangel, hvis mistanken om HAE eller AAE opstår, baseret på relevant klinik og evt. familieanamnese. I første omgang kan screenes med måling af funktionel C1-INH og ved bestyrket mistanke C1-INH-koncentration, C4 og eventuelt C1q. Den funktionelle analyse for C1-INH er vanskelig med lav specificitet, hvorfor vi anbefaler samtidig bestemmelse af C1-INH-funktionel, C1-INH-

koncentration og gerne samtidig C4, som altid er nedsat ved anfald af HAE type I-II og AAE og ofte nedsat uden for anfald. Såfremt blodprøverne afviger fra normalområdet, kan patienterne henvises til HAE-centret i Odense (figur 1-2).



Figur 1 /
Udredning af HAE. Der anbefales to uafhængige målinger.

Opfølgning

Ud over den medicinske behandling er det vigtigt, at HAE-patienter følges hos en læge med særlig viden omkring deres sygdom. HAE-patienter lider under de hyppige og utilregnelige anfald, der både er smertefulde og potentielt livstruende, men som også kan være invaliderende både psykisk og fysisk. Det kan være svært at passe et almindeligt arbejde, og sygdommen får hos mange patienter en stor indflydelse på hverdagen og kan påvirke livskvaliteten negativt i perioder af livet (14).

I Danmark følges alle HAE-patienter på det nationale HAE-Center, som hører til på Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital. Her følges patienterne regelmæssigt med kontrolbesøg, der indbefatter blodprøvekontroller, dokumentation af anfaldshyppighed og udlevering af relevant medicinsk behandling fra afdelingen. Patienterne har som noget særligt mulighed for lægelig rådgivning døgnet rundt.

Undersøgelse af livskvaliteten hos danske HAE-patienter har netop vist en høj livskvalitet set i forhold til patienter andre steder i verden, hvilket formentlig skyldes muligheden for at blive fulgt på et specialiseret center, hvor behandlingen er tilgængelig og tilrettelægges individuelt for at optimere og sikre effektiv hurtig behandling (15).

Konklusion

HAE er en sjælden sygdom, men da den er potentielt livstruende og er en stor byrde for patienterne at leve med, fysisk som psykisk, er tidlig

diagnosticering utrolig vigtig. Stor udvikling inden for området har betydet gode muligheder for behandling af anfald, hvilket har reduceret mortaliteten betydeligt.

I Odense ligger det nationale HAE-Center, hvor patienterne følges tæt og får udleveret deres livsnødvendige medicin. Der forskes stadig videre inden for området i håb om bedre og endnu mere effektive behandlingsmuligheder, så patienter som Kenneth og Ole forhåbentlig kan komme til at leve et så normalt liv som muligt og slippe af med den tunge byrde, en sygdom som HAE er. ●

Økonomiske interessekonflikter: ingen angivet

Referenceliste

1. Bygum A, Zachariae H, Dyerberg J et al. Hereditært angioødem. *Ugeskr Læger* 2004;166:5 362-366.
2. Bowen T, Cicardi M, Farkas H et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2010, 6:24
3. Rye Rasmussen E, Valende De Freitas P, Bygum A. Urticaria and prodromal symptoms including erytéma marginatum in Danish patients with hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol* 2015.
4. Joseph K, Tholanikunnel BG, Bygum A et al. Factor XII-independent activation of the bradykinin-forming cascade: implications for the pathogenesis of hereditary angioedema types I and II. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:470-5.
5. Madsen DE, Hansen S, Gram J et al. Presence of C1-inhibitor polymers in a subset of patients suffering from hereditary angioedema. *PLoS ONE* 2014;9(11):e112051.
6. Bygum A, Vestergaard Hanne. Acquired angioedema – occurrence, clinical features and associated disorders in a Danish nationwide patient cohort. 2013;162:149-155.
7. Cicardi M, Bork K, Caballero T et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an international working group. *Allergy* 2012;67:147-157.
8. Rye Rasmussen E, Bindslev-Jensen C, Bygum A. Angioedema – Assessment and treatment. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2012;132:2391-5.
9. Aabom ALN, Palarasah Y, Bygum A. Flere nye behandlingsmuligheder ved hereditært angioødem. *Ugeskr Læger* 2012;174:34 1894-1898.
10. Abdel-Karim, Dizdarevic A et al. Hereditary angioedema: Children should be considered for training in self-administration. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:132-135.
11. Cicardi M, Bork K, Caballero T et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an international working group. *Allergy* 2012;67:147-157.
12. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *BJD* 2009;161:1153-1158.
13. Bygum A, Bork K et al. Hereditary angioedema. Educational review. *Forum for Nord Derm Ven* 2006; 11: 47-50.
14. Bygum A, Aygören-Pürsün E, Beusterien K et al. *Acta Derm Venereol* 2015;95:706-710.
15. Aabom A, Andersen KE, Perez-Fernández E et al. *Acta Derm Venereol* 2015;95:225-226.

