

BÖLÜM 45

HEREDİTER ANJİYOÖDEMDE GÜNCEL TEDAVİLER

Esra Nur BÜLBÜL¹

GİRİŞ

Hereditör anjiyoödem (HAÖ) genetik bir hastalık olup günümüzde küratif bir tedavisi bulunmamaktadır (1). Mevcut tedavilerin amacı; atakların önüne geçebilmek, hastaların yaşam kalitesini yükseltmek ve mortaliteyi azaltmaktır (2,3). Bu bölümde HAÖ tedavi yönetimi; genel bakım ve korunma önlemleri, anjiyoödem ataklarının tedavisi ve profilaktik yaklaşımlar olarak ele alınacaktır.

GENEL BAKIM VE KORUNMA

HAÖ'nün genel bakım ve korunma önlemleri arasında hastaların ve aile fertlerinin eğitimi, aile taraması, muhtemel tetikleyicilerin belirlenmesi ve bunlardan kaçınılması, ataklarla mücadele planı yer alır (4). Dünyanın pek çok ülkesinde Anjiyoödem Referans ve Mükemmellik Merkezleri (ACARE: Angioedema Centers of Reference Excellence) kurulmuştur. Birinci derece akrabaların tetkik edilmeleri ve hastalık hakkında bilgilendirilmeleri

sağ kalım üzerine etkiye sahiptir (5). Hastalar ve ailelerinin olası tetikleyiciler hakkında bilgilendirilmesi önemlidir. Üst solunum yolu ve dış enfeksiyonlarının erken tanınip tedavi edilmesi, travma, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, östrojen içeren oral kontraseptif ve hormon replasman tedavileri gibi muhtemel tetikleyicilerden kaçınılması oldukça önemlidir (6,7).

ATAK TEDAVİSİ

Tüm hastalar özellikle hava yolu obstrüksiyonu ve ölüme ilerleyebilen en tehlikeli atak tipi olan laringeal atakların erken belirti ve semptomları konusunda bilgilendirilmelidir (8). Hastalara atak tedavisi ve acil eylem planı anlatılmalı, kişiselleştirilmiş yazılı eylem planı oluşturulmalıdır.

HAÖ'de, mast hücre aracılı/ histaminerjik anjiyoödem için kullanılan epinefrin, antihistaminik ve kortikosteroidler gibi standart tedavi modaliteleri etkili değildir. Bu sebeple HAÖ atağında önce hava

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları AD., İmmünooloji ve Alerji Hastalıkları BD., BulbulEsraN@gmail.com



yon, myalji, gastrointestinal semptomlar olup artmış dozlarda retina hasarı da bildirilmiştir. Ayrıca renal fonksiyon bozukluğunda doz ayarı yapılması gerekir. Antifibrinolitik tedavisi altındaki hastalarda altı ayda bir serum üre, kreatinin, kreatinin kinez, aldolaz, karaciğer fonksiyon testleri, idrar tahlil kontrolü ve yıllık oftalmolojik muayene önerilir (10,11).

Ufuktaki Tedaviler

HAÖ'de uzun süreli profilaksi için insan çalışmaları devam eden bazı ilaçlar:

Garadacimab (CSL312): F12a'ya karşı immünglobulin G4 (IgG4) yapılı rekombinant insan monoklonal antikorudur. HAÖ profilaksi tedavisinde faz 2 klinik çalışma aşamasındadır (31).

IONIS-PKK-L_{Rx}: Bradikinin aracılı anjiyoödem için profilaktik amaçlı geliştirilmekte olan prekallikrein aktivitesini inhibe etmek üzere tasarlanmış, ligand-konjuge bir oligonükleotit. Bir faz 1 çalışmasında, IONIS-PKK-L_{Rx} iyi tolere edilmiş ve plazma kallikrein aktivitesini ve seviyelerini doza bağımlı azalttığı gösterilmiş (32). HAÖ'lü katılımcılarda IONIS-PKK-L_{Rx} 'in klinik etkinliğini değerlendirmeye yönelik çift kör plasebo kontrollü bir çalışma (NCT04030598) ve IONIS-PKK-L_{Rx} 'in genişletilmiş çalışması (NCT04307381) sc uzatılmış doz çalışması devam etmekte.

ALN-F12: Çift sarmallı küçük interferans yapan bir RNA inhibitörüdür. Hem hayvan hem ex vivo insan çalışmasında değerlendirilmiş ve tek bir doz uygulamayla F12'de güçlü baskılanma, bradikinin azalmasını ve bu sayede vasküler geçirgenliğin azalmasını sağladığı gözlenmiş (33).

PHA-022121: Bradikinin B2 reseptörünün oral uygulanan yeni bir küçük molekül antagonisti, uygulamadan 1 saat sonra test edilen tüm dozlarda (oral 0.1, 0.3, 1, 3 ve 10 mg/kg) kan basıncında bradikinin kaynaklı değişiklikleri inhibe ettiği saptanmış. Klinik öncesi deneyim ve modellemelere dayalı olarak bu bileşiğin HAÖ ataklarının önlenmesinde etkili olduğu tahmin edilmekte (34).

KAYNAKLAR

1. Santacroce R, D'andrea G, Maffione AB, et al. *The genetics of hereditary angioedema: A review*. Journal of Clinical Medicine. 2021. <https://doi.org/10.3390/jcm10092023>.
2. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. *The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline*. Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2019. <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0376-8>.
3. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update. World Allergy Organization Journal. 2018;11(1). <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0180-1>.
4. Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, et al. Original Article US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 Recommendations for the Management of Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice. 2013;1(5): 458-467. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.07.002>.
5. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. Allergy. 2022; <https://doi.org/10.1111/all.15214>.
6. Ricketti AJ, Cleri DJ, Ramos-bonner LS, et al. Case report Hereditary angioedema presenting in late middle age after angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2007;98(4): 397-401. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60889-7](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60889-7).
7. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent Episodes of Skin Angioedema and Severe Attacks of Abdominal Pain Induced by Oral Contraceptives or Hormone Replacement Therapy. 2000;9343(5). [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01526-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01526-7).
8. Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. American Journal of Medicine. 2006;119(3): 267-274. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.064>.
9. Long BJ, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and management of angioedema in the emergency department. Western Journal of Emergency Medicine. 2019;20(4): 587-600. <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.5.42650>.
10. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2021;9(1): 132-150.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.046>.
11. 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(1): 1-13. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-24>.



12. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(2): 308–320. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.025>.
13. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - A long-term survey. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;67(12): 1586–1593. <https://doi.org/10.1111/all.12032>.
14. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, et al. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: A retrospective study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2011;112(1): 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.02.034>.
15. Jurado-Palomo J, Muñoz-Caro J, López-Serrano MC, et al. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2013;23(1): 1–6.
16. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;72(2): 300–313. <https://doi.org/10.1111/all.13001>.
17. Grant JA, White M V, Li HH, et al. Preprocedural administration of nanofiltered C1 esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2012;33(4): 348–353. <https://doi.org/10.2500/aap.2012.33.3585>.
18. Zanichelli A, Ghezzi M, Santicchia I, et al. Short-term prophylaxis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency undergoing dental procedures: An observational study. *PLoS ONE*. 2020;15(3): 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230128>.
19. Ott HW, Mattle V, Hadziomerovic D, et al. Treatment of hereditary angioneurotic oedema (HANE) with tibolone. *Clinical Endocrinology*. 2007;66(2): 180–184. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02704.x>.
20. Williams AH, Craig TJ. Perioperative Management for Patients with Hereditary Angioedema. *Allergy & Rhinology*. 2015;6(1): ar.2015.6.0112. <https://doi.org/10.2500/ar.2015.6.0112>.
21. Bhardwaj N, Craig TJ. *Treatment of hereditary angioedema: A review (CME)*. *Transfusion*. 2014. p. 2989–2996. <https://doi.org/10.1111/trf.12674>.
22. Yoo SM, Khan DA. Implantable venous access device associated complications in patients with hereditary angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013;1(5): 524–525. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.04.003>.
23. Busse PJ, Farkas H, Banerji A, et al. *Lanadelumab for the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema with C1 Inhibitor Deficiency: A Review of Preclinical and Phase I Studies*. *BioDrugs*. 2019. p. 33–43. <https://doi.org/10.1007/s40259-018-0325-y>.
24. FDA (2018). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761090s000lbl.pdf (28 Ağustos 2018 tarihinde ulaşılmıştır).
25. Hwang JR, Hwang G, Johri A, et al. Oral plasma kallikrein inhibitor BCX7353 for treatment of hereditary angioedema. *Immunotherapy*. 2019;11(17): 1439–1444. <https://doi.org/10.2217/imt-2019-0128>.
26. 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: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012. p. 147–157. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02751.x>.
27. Zotter Z, Veszeli N, Csuka D, et al. Frequency of the virilizing effects of attenuated androgens reported by women with hereditary angioedema. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014;9: 205. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0205-6>.
28. Széplaki G, Varga L, Valentin S, et al. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(4): 864–869. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1130>.
29. Zuraw BL, Davis DK, Castaldo AJ, et al. Tolerability and Effectiveness of 17- α -Alkylated Androgen Therapy for Hereditary Angioedema: A Re-examination. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016;4(5): 948-955. e15. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.03.024>.
30. Riedl MA. *Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: A systematic review*. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2015. p. 281-288.e7. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.01.003>.
31. Davoine C, Bouckaert C, Fillet M, et al. *Factor XII/XIIa inhibitors: Their discovery, development, and potential indications*. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112753>.
32. Ferrone JD, Bhattacharjee G, Revenko AS, et al. IONIS-PKK Rx a Novel Antisense Inhibitor of Prekallikrein and Bradykinin Production. *Nucleic Acid Therapeutics*. 2019;29(2): 82–91. <https://doi.org/10.1089/nat.2018.0754>.
33. Liu J, Qin J, Borodovsky A, et al. *An Investigational RNAi Therapeutic Targeting Factor XII (ALN-F12) for the Treatment of Hereditary Angioedema*. 25:255.
34. Lesage ASJ, Knolle J, Marceua F, et al. *PHA-022121, the first-in-class orally active bradykinin receptor B2 antagonist for on-demand and prophylactic treatment of HAE*. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15: O23.