



**PHARMASTAR**\*

**Malattie rare**



**Angioedema ereditario:**

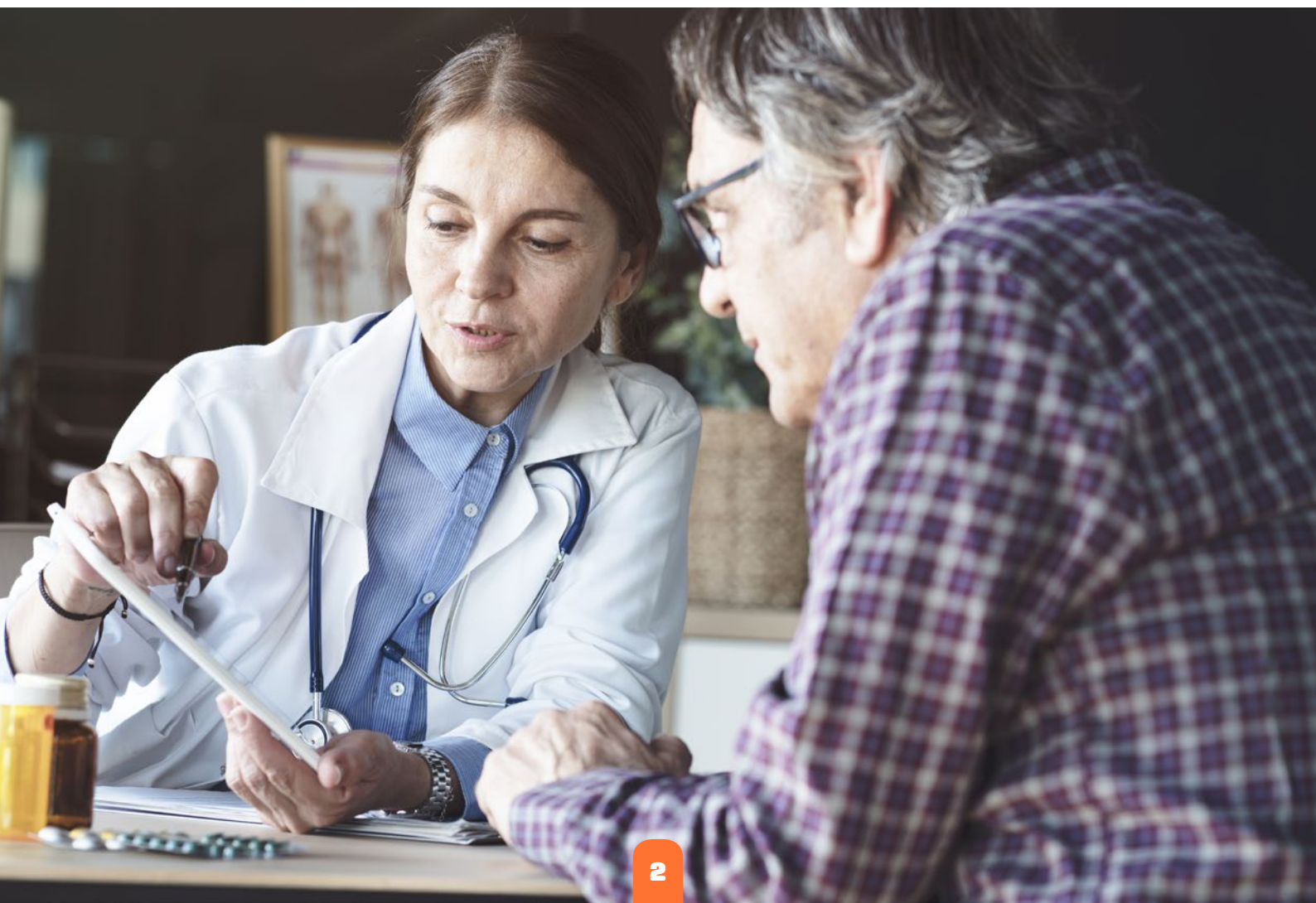
**patologia gestibile**

**ma serve una diagnosi precoce**

# Medici e pazienti si confrontano in occasione della Giornata Mondiale dell'angioedema ereditario

L'angioedema ereditario è una malattia rara caratterizzata dalla comparsa di gonfiori (edemi) della cute, delle mucose e degli organi interni che in alcuni casi possono anche essere fatali. Si stima che in tutto il mondo a essere colpito sia un soggetto su 10.000-50.000, ma è possibile che i casi siano molti di più. La Giornata mondiale dell'angioedema ereditario, che si è svolta il 16 maggio, è dedicata proprio alle persone affette da questa patologia e **Osservatorio Malattie Rare** ha così organizzato, in collaborazione con **A.A.E.E. APS-ETS**, l'Associazione volontaria per l'angioedema ereditario ed altre forme rare di angioedema, un incontro online tra medici e pazienti.

Il webinar "**Angioedema ereditario, conoscerlo per affrontarlo senza ansia**", realizzato con il contributo non condizionante di **Takeda**, è stato ideato con degli obiettivi precisi: diffondere la conoscenza della malattia, evidenziare i bisogni dei pazienti e comunicare i progressi della medicina per questa condizione. Un momento di confronto, dunque, tra gli specialisti e le famiglie, per superare i limiti delle visite periodiche, talvolta brevi e concentrate sui problemi emergenti, e per fornire un punto di vista multidisciplinare sulla patologia.







Durata  
08'54"

**Dott. Francesco Arcoleo**

**Che cos'è l'angioedema ereditario e come si arriva a diagnosticare la malattia?** Ce ne parla il Dottor Francesco Arcoleo, Responsabile Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Cura dell'Angioedema Malattie Rare del Sistema Immunitario dell'Adulto presso la U.O.C. di Patologia Clinica - Presidio "V. Cervello" di Palermo, in occasione di un incontro incentrato sulla malattia organizzato da Omar in collaborazione con l'associazione pazienti A.A.E.E. APS-ETS a pochi giorni dalla giornata mondiale dell'angioedema ereditario.



Durata  
08'17"

**Prof. Giuseppe Spadaro**

**Come si cura l'angioedema ereditario? Quali sono le ultime novità terapeutiche per questi pazienti?** Ce ne parla il Prof. Giuseppe Spadaro, Responsabile del Centro di Riferimento Campano per la Diagnosi e la Terapia dell'Angioedema Ereditario presso l'Università degli Studi di Napoli "Federico II", in occasione di un incontro incentrato sulla malattia organizzato da Omar in collaborazione con l'associazione pazienti, che si è tenuto a pochi giorni dalla giornata mondiale dell'angioedema ereditario.



Durata  
09'11"

**Pietro Mantovano**

**Quali sono i bisogni dei pazienti con angioedema ereditario?** Ce ne parla Pietro Mantovano, presidente dell'Associazione volontaria per l'angioedema ereditario ed altre forme rare di angioedema, in occasione di un incontro incentrato sulla malattia organizzato da Omar in collaborazione con l'associazione pazienti e realizzato con il contributo non condizionato di Takeda per la giornata mondiale dell'angioedema ereditario che si è svolta il 16 maggio.

# Quali sono le cause dell'angioedema ereditario e come si arriva alla diagnosi

L'angioedema ereditario (HAE) è una malattia che spesso rimane a lungo non diagnosticata, poiché i suoi sintomi assomigliano a quelli di malattie più frequenti, quali un'allergia o una colica intestinale e le manifestazioni, che possono essere frequenti, durano mediamente 2-5 giorni e poi scompaiono. Generalmente i sintomi compaiono nei primi due decenni di vita, tanto negli uomini che nelle donne.

Le zone più colpite dall'edema sono il volto e gli organi interni: l'evento in assoluto più temuto è l'edema alla laringe che può portare a morte per soffocamento. La causa di questi edemi è un difetto genetico che provoca la carenza (HAE di tipo 1) o un non funzionamento (HAE di tipo 2) di C1 esterasi-inibitore (C1-INH), una proteina che ha funzione regolatrice di due sistemi di importanza vitale per l'organismo: il sistema di contatto della coagulazione e il sistema del complemento della difesa immunitaria.

In genere la malattia viene diagnosticata quando, a seguito di manifestazioni di edema, o di sintomi dolorosi simili a coliche intestinali, si verifica una mancata risposta dell'edema ad antistaminici o a preparati cortisonici, il che conferma che non si tratta di reazioni allergiche. Inoltre, gli attacchi non vengono causati da particolari cibi o sostanze mentre possono essere sufficienti a far nascere l'edema traumi anche minimi o stress. Difficile è prevedere quando ci sarà un attacco, generalmente dolorosissimo, e questo contribuisce all'impatto invalidante della malattia sulla vita di tutti i giorni.

La diagnosi di HAE è difficile, soprattutto nei pazienti in cui compaiono esclusivamente attacchi gastrointestinali. In questi casi, accanto alla dimostrazione della presenza di una storia familiare, solo un esame di laboratorio può mettere in evidenza con precisione la malattia.

“Spesso l'angioedema ereditario non viene diagnosticato precocemente poiché nella maggioranza dei casi l'angioedema è una manifestazione istaminergica acuta di natura allergica tipicamente IgE mediata, mentre le forme ereditarie sono caratterizzate da difetti genetici e generalmente il mediatore biologico è una molecola denominata bradichinina – ha spiegato durante il webinar **Francesco Arcoleo**, Responsabile Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Cura dell'Angioedema e Malattie Rare del Sistema Immunitario dell'Adulto presso la U.O.C. di Patologia Clinica - Presidio “V. Cervello” di Palermo – Nelle forme caratterizzate dal deficit di una proteina regolatoria del sistema del complemento denominata C1-esterasi-inibitore, il difetto genetico provoca la carenza o il non funzionamento di tale proteina e lo scatenamento delle crisi in risposta ad alcuni stimoli infiammatori come traumi o stress. In genere un'ipotesi diagnostica di angioedema ereditario può essere fatta quando si verifica una mancata risposta alla terapia con antistaminici e cortisonici a seguito della comparsa di gonfiori o di un dolore simile a coliche intestinali – ha aggiunto Arcoleo – e in questi casi la terapia *ex juvantibus* con farmaci specifici per l'angioedema ereditario può far rapidamente regredire l'angioedema favorendo il processo diagnostico”.

# Impatto sulla qualità di vita dei pazienti

È evidente, quindi, che la patologia influisce fortemente sulla qualità di vita dei pazienti. “È difficile prevedere quando potrebbe verificarsi un attacco, generalmente molto doloroso, e ciò contribuisce senza dubbio all’impatto invalidante della malattia sulla vita di tutti i giorni, anche dal punto di vista psicologico – ha affermato **Pietro Mantovano**, Presidente dell’associazione A.A.E.E. APS-ETS che conta circa 860 iscritti – Le conseguenze di tale disagio si ripercuotono non solo sulla vita privata, ma anche sul percorso lavorativo del paziente. Una diagnosi corretta, l’accesso e la disponibilità dei farmaci e dei presidi terapeutici necessari sia alla prevenzione che alla cura della patologia, oltre alla garanzia di un’assi-

stenza continua, sono elementi che possono sicuramente agevolare la vita di queste persone. Durante la pandemia, naturalmente, sono sorte delle problematiche legate alla gestione psicologica derivante dalle implicazioni della malattia e alla conseguente vaccinazione. Grazie alla collaborazione, ai chiarimenti e ai suggerimenti del Comitato Medico Scientifico della nostra associazione, i pazienti hanno gestito la pandemia con molta tranquillità e serenità. I pochi casi di contagio, che hanno colpito alcuni pazienti, sono stati monitorati e gestiti dai medici di ITACA dei rispettivi Centri di Riferimento con estrema attenzione e professionalità, e non hanno avuto conseguenze particolari per i pazienti”.

## Come si cura

Attualmente esistono varie possibilità terapeutiche per i pazienti con angioedema ereditario, rese disponibili anche a domicilio. “Innanzitutto è necessario distinguere la terapia dell’attacco acuto, cioè di emergenza, dalle profilassi a breve e lungo termine”, ha dichiarato durante il webinar **Giuseppe Spadaro**, Responsabile del Centro di Riferimento Campano per la Diagnosi e la Terapia dell’Angioedema Ereditario presso l’Università degli Studi di Napoli “Federico II. “Per quanto riguarda la prima, consiste nella somministrazione di farmaci quali il C1 inibitore umano emoderivato, il C1 inibitore ricombinante e l’antagonista del recettore della bradichinina. La somministrazione di tali farmaci può effettuarsi in Pronto Soccorso, ma da diversi anni la maggior parte dei pazienti la effettua al proprio domicilio dopo corsi di addestramento (‘Self-administration’) effettuati al paziente e/o al caregiver. ‘Home Therapy’, dunque, rappresenta uno strumento efficace e sicuro per intervenire precocemente negli attacchi acuti

e nella profilassi a lungo termine e offre ai pazienti un maggior controllo sulla gestione del trattamento e di conseguenza della malattia. Discorso diverso, invece, per le profilassi a breve e lungo termine – ha precisato Spadaro – Nel caso della profilassi a breve termine, che serve a prevenire la comparsa dell’angioedema dopo manovre endoscopiche o interventi chirurgici, si somministra il C1 inibitore umano emoderivato 2 ore prima e solo in alcuni casi 24 ore prima della procedura, associati talora a terapia orale con androgeni attenuati. Per la profilassi a lungo termine, indicata per i pazienti che presentano frequenti attacchi di angioedema o che hanno fenotipo severo, si fa ricorso agli androgeni attenuati per via orale o alla somministrazione endovenosa di C1 inibitore umano emoderivato ogni 3-4 giorni o alla somministrazione, salvo complicazioni, dell’anticorpo monoclonale anti-callicreina, e solo nell’età pediatrica (età <12 anni) ai farmaci antifibrinolitici”.

# Opzioni terapeutiche disponibili per la profilassi a lungo termine

I farmaci attualmente a disposizione per attuare una profilassi a lungo termine sono:

- **Acido tranexamico**, un inibitore competitivo del plasminogeno da usare a dosaggi di 3-6 grammi al giorno divisi in due o tre dosi orali. Per via dell'efficacia limitata al 30% dei casi, non viene più utilizzato come terapia di prima linea
- **Androgeni attenuati** che aumentano la sintesi del C1-inibitore (C1-INH) negli epatociti, che è carente in questi pazienti, in grado anche di incrementare anche il C1-INH mRNA nelle cellule mononucleate. La terapia è efficace nel 95% dei casi ma comporta numerosi effetti collaterali, tra cui un aumento del rischio cardiovascolare e di epatocarcinoma, quindi necessita di uno stretto monitoraggio dei pazienti
- **Concentrato plasmatico di C1-INH umano**, che può essere somministrato tramite infusione endovenosa alla dose di 20 UI/chilo ogni 3-4 giorni o, come nel trial COMPACT, per via sottocutanea alla dose di 60 UI/chilo due volte a settimana. Nello studio il farmaco ha mostrato un'efficacia nel 90% dei casi e un miglioramento della qualità della vita del paziente, ma non è ancora approvato in Italia.
- **Lanadelumab**, un anticorpo monoclonale IgG1 umano anti-callicreina plasmatica, efficace nel 100% dei casi e da somministrare sottocute ogni 2 o 4 settimane. Ha mostrato benefici indipendentemente dalle precedenti profilassi, dall'attività basale della malattia, dal sesso e dall'indice di massa corporea. Migliora significativamente la qualità della vita, è ben tollerato, gli eventi avversi più comuni sono state reazioni lievi e transitorie nel sito di iniezione e ha un basso potenziale di immunogenicità, ossia non determina la produzione di auto-anticorpi diretti contro il farmaco. La terapia prevede iniezioni sottocutanee auto-somministrate, inizialmente una volta ogni due settimane o poi fino a una volta al mese. Si può somministrare dai 12 anni in avanti.





## Nuovi farmaci in studio

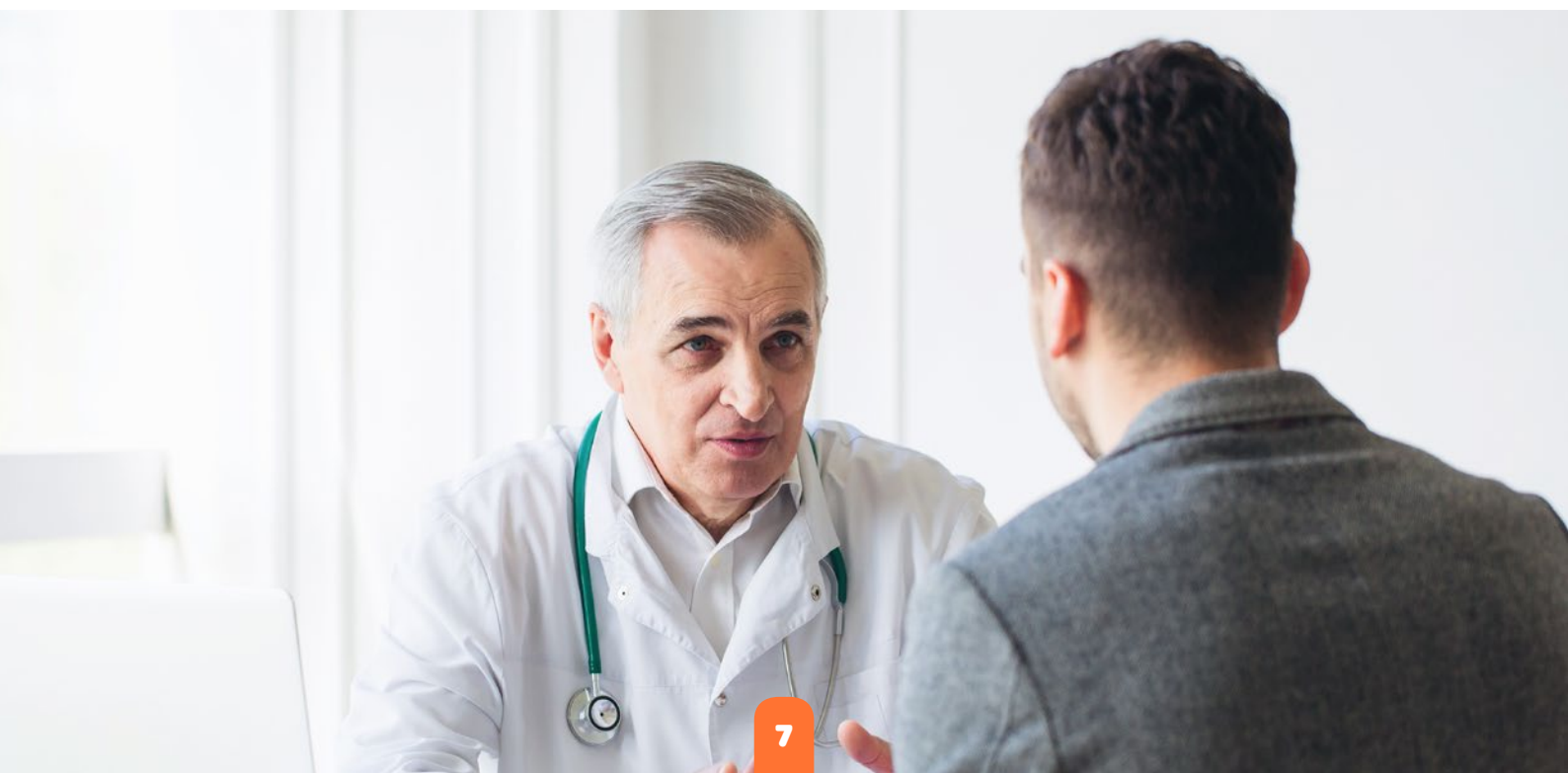
I nuovi farmaci in studio hanno target altamente specifici e vengono somministrati poco frequentemente o per via orale. Queste molecole sono:

- **Berotralstat**, un inibitore della callicreina plasmatica, da usarsi alla dose di circa 150 mg al giorno per via orale e che nello studio APeX-2 ha ridotto del 40% gli attacchi rispetto al placebo, ma non ancora approvato dall'EmA.
- **Garadacimab**, un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il fattore FXIIa e attualmente in sperimentazione di fase II per la profilassi a lungo termine
- Due farmaci **siRna** (small interfering Rna) che bloccano la sintesi dell'mRna che codifica per il fattore XIIa.
- **Farmaci AAV** (adeno-associated virus mediated) che inducono la produzione del C1-INH plasmatico tramite l'introduzione di una copia extracromosomica del gene SERPING1, che codifica per il C1-INH. Nei modelli murini hanno dimostrato livelli adeguati e sostenuti dell'inibitore per più di 24 settimane, quindi con due sole potenziali somministrazioni all'anno.

## Angioedema ereditario e Covid-19

Il Covid-19 è un altro fattore da tenere in considerazione per i pazienti con angioedema ereditario. "Le persone affette da tale malattia non presentano una maggiore predisposizione al contagio o una tendenza a sviluppare quadri clinici più gravi - ha chiarito Andrea Zanicchi, Responsabile del Centro di Riferimento Regionale per l'Angioedema, UOC Medicina Ge-

nerale, Ospedale Luigi Sacco - Università degli Studi di Milano - Non ci sono, dunque, particolari controindicazioni per le vaccinazioni anti-Covid, salvo quelle eventualmente correlate a patologie concomitanti di altra natura. Infine, non è stata registrata una maggiore incidenza di effetti collaterali o di reazioni allergiche in questi pazienti".



# Associazione volontaria per l'angioedema ereditario ed altre forme rare di angioedema

L'Associazione per l'Angioedema Ereditario ed altre forme rare di angioedema (**A.A.E.E. APS-ETS**) è un'organizzazione senza scopo di lucro, che persegue esclusivamente finalità di solidarietà sociale ed è gestita completamente grazie al lavoro di pazienti e famigliari volontari.

È stata costituita il 29 Marzo 1980 e registrata a Milano il 24 Settembre 1980.

L'associazione ha lo scopo di:

- Diffondere la conoscenza della malattia al fine di consentire una corretta diagnosi;
- Agire perchè in Italia si realizzi la disponibilità piena, ed ai più alti livelli qualitativi, dei farmaci e dei presidi terapeutici necessari alla prevenzione ed alla lotta contro la malattia;
- Sostenere e favorire l'accesso di tutti i pazienti alle adeguate terapie;
- Collaborare all'organizzazione dell'attività di assistenza ai pazienti affetti da angioedema ereditario ed altre forme rare di angioedema
- Creare un documento sanitario di identificazione, ufficialmente riconosciuto con la descrizione della malattia, delle indicazioni terapeutiche d'urgenza e dell'indirizzo dei medici cui rivolgersi per ulteriori informazioni;
- Promuovere incontri e scambi di informazioni tra pazienti, tra pazienti e medici



**A.A.E.E. APS - ETS**

Associazione volontaria per l'angioedema ereditario ed altre forme rare di angioedema

**Contatta i centri di riferimento e i rappresentanti regionali**

<http://www.angioedemaereditario.org/contatti/contatti-regionali>



**Consulta il sito dell'associazione**

<http://www.angioedemaereditario.org>





## La rete ITACA

ITACA (Italian Network for Hereditary and Acquired Angioedema) è una associazione che promuove la ricerca medico-scientifica e la progressione delle conoscenze nel campo dell'angioedema, proseguendo idealmente le attività dell'Italian Network for C1-Inhibitor Hereditary Angioedema istituito nel 2013 dal Professor Marco Cicardi assieme ad alcuni colleghi.

Il network interagisce strettamente con l'Associazione dei pazienti affetti da Angioedema Ereditario ed Altre Forme Rare di Angioedema e coinvolge professionisti di diverse branche specialistiche – fra cui allergologia, immunologia, medicina interna, d'urgenza ed emergenza, nefrologia, ginecologia, genetica e biologia – che si occupano delle forme ereditarie ed acquisite di angioedema.

L'associazione fornisce anche un supporto clinico ai pazienti, orientandoli verso le strutture assistenziali in grado di affrontare con idonei standard qualitativi ogni aspetto della loro malattia, inclusa la gestione delle urgenze.

ITACA, infatti, promuove, identifica e certifica, secondo specifici criteri di adeguatezza, i Centri di Riferimento per l'angioedema ereditario ed acquisito al fine di offrire alle persone affette da angioedema diagnosi, assistenza multidisciplinare e terapie adeguate, aggiornate ed uniformi per qualità e metodologia in tutto il territorio nazionale.



L'associazione sostiene l'attività dei Centri di Riferimento nelle Aziende Ospedaliere e negli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico ed elabora e condivide con i centri di riferimento ed altri enti e strutture assistenziali raccomandazioni e protocolli diagnostici e terapeutici sull'angioedema ereditario ed acquisto, stimolando tramite specifici corsi di formazione destinati a pazienti, caregiver ed operatori del Sistema Sanitario con l'attuazione di percorsi di autosomministrazione dei farmaci e di trattamento domiciliare.

**Consulta il sito di ITACA**

<https://angioedemaitaca.org>



**Scopri la storia dell'angioedema e di ITACA**

<https://angioedemaitaca.org/la-storia-di-itaca>



## **PHARMASTAR**

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

## **EDITORE**

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

## **AVVERTENZE PER I LETTORI**

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

## **DIRETTORE RESPONSABILE**

Danilo Magliano

## **PROGETTO E GRAFICA**

Francesca Bezzan - www.franbe.it

## **HA REALIZZATO LO SPECIALE**



Elisa Spelta