II GIORNATA

FARMACI INNOVATIVI

QUALITA' EFFICACIA APPROPRIATEZZA

Garanzia dell'Universalità delle Cure sul Territorio Nazionale

Tra Consumismo e Appropriatezza nei 21 Sistemi Diversi di Accesso: Miracolo o Miraggio

Venerdì 18 dicembre 2009 ore 08.30 – 14.00

CAMERA DEI DEPUTATI
Palazzo Marini – Sala delle Conferenze
Roma

L'INNOVAZIONE TERAPEUTICA NEL TRATTAMENTO DELL'ANGIOEDEMA EREDITARIO

Prof. Roberto Perricone, Dott.ssa Maria Domenica Guarino.
Scuola Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica e Centro Regionale per la diagnosi e terapia dell'Angioedema Ereditario-Università di Roma Tor Vergata e Policlinico Tor Vergata

L'Angioedema Ereditario (HAE), o edema angioneurotico, o edema di Quincke, è una malattia rara (RC0190), a trasmissione autosomica dominante determinata da un deficit congenito dell'inibitore del C1 (C1-INH).Clinicamente la patologia è caratterizzata da angioedemi ricorrenti a carico della cute e delle mucose.E' una patologia nota da più di un secolo, infatti, già nel 1876 John Laws Milton descrisse un episodio che definì di "orticaria gigante", ma la prima osservazione di un episodio di edema circoscritto della cute si fa risalire ad Heinrich Quincke nel 18822. Nel 1888 Sir William Osler descrisse con completezza la clinica della malattia, distinguendone una forma ereditaria da allora nota come edema angioneurotico, o, appunto, angioedema ereditario. Solo 75 anni più tardi Donaldson ed Evans isolarono il difetto biochimico descrivendo una serie di pazienti con carenza sierica di C1-INH, andando ad effettuare una valutazione semiquantitaviva mediante immunoelettroforesi di questa componente del complemento.

La frequenza con cui si presenta l'HAE è stimata fra 1/10000 -1/50000. Il problema della valutazione dell'incidenza risiede nella rarità della malattia ed ancor più nelle difficoltà diagnostiche che si incontrano, problematiche che in Italia ed in Europa in generale sono superate dall'esperienza dei clinici, ma che permangono quasi ovunque nelle altre parti del mondo dove la malattia è poco conosciuta.

Rimane dunque importantissima la raccolta di quanti più dati sui pazienti, raccolta che in questi ultimi anni ha avuto un grande sviluppo grazie alle nuove tecnologie disponibili, portando alla costituzione di un gruppo di studio internazionale sull'HAE, e alla formazione di un registro utile ai clinici quanto ai pazienti stessi sull'angioedema ereditario, costantemente aggiornato dai centri di studio sparsi ovunque nel mondo. Da questo punto di vista, l'approccio corrente alla malattia può essere considerato un modello per lo studio di altre malattie rare.

Convenzionalmente sono state riconosciute due varianti di HAE, sulla base delle concentrazioni relative del C1-INH funzionale ed antigenico. Il gene difettivo può infatti portare all'assenza della produzione di C1-INH (HAE tipo 1) o alla produzione di una proteina con un deficit funzionale (HAE tipo 2). In entrambi i casi sono associati bassi livelli di C1-INH funzionale e spesso bassi livelli di C4, con livelli normali di C3. Tra gli altri mediatori importanti della risposta immunitaria potenzialmente interessati un ruolo particolare è svolto dalle bradichinine. La bradichinina è un nanopeptide generato dalla attivazione del sistema di contatto (fattore XIIa della coagulazione e callicreina) dotato di un potente effetto vasopermeabilizzante mediato dalla interazione con i recettori B2 espressi sulle cellule endoteliali. Diversi studi hanno dimostrato il ruolo chiave delle bradichinine nella patogenesi dell'angioedema ereditario.

Le concentrazioni del C1q, tranne durante gli attacchi di angioedema, sono normali, o comunque solo lievemente ridotte.Da un punto di vista clinico, spesso trauma e stress presentano delle interazioni positive: il trauma può scatenare la crisi direttamente o agendo come stress che può inserirsi su uno stato ansioso preesistente; i sintomi prodromici subentrati nel dare un senso di crisi imminente possono precipitare la situazione come ulteriore stress. L'edema è generalmente singolo, talora multiplo, si manifesta all'improvviso, per quanto i pazienti spesso percepiscono il sopraggiungere di un attacco anche qualche ora prima che esso si verifichi, divenendo ansiosi o manifestando sbalzi d'umore.

Una volta manifestatosi l'attacco, a meno di terapia specifica, si ha la risoluzione spontanea in un tempo medio di 72 ore, minimo di 12 ore, e potendo persistere in alcuni casi fino a 5 giorni.Il paziente "sente arrivare la crisi", si agita, ne percepisce la gravità spesso si rivolge ad una disperata ricerca di farmaci per lo più inefficaci.Altre volte lo stress può essere da solo sufficiente a provocare la crisi: si tratta in genere di pazienti particolarmente emotivi, istintivi, sensibili. La sintomatologia nella fase prodromica è per lo più soggettiva. Spesso nella parte che sarà interessata dall'edema mezz'ora, dodici ore o pochi minuti prima della crisi, alcune volte anche numerose ore, il paziente avverte un caratteristico senso di tensione. E' anche possibile, sebbene non accada molto spesso, che la crisi sia preceduta obiettivamente da un fugace eritema maculare o serpiginoso. La sintomatologia obiettiva e soggettiva della crisi è determinata dal prodursi della lesione caratteristica della malattia: l'edema. Questo può interessare la cute, nel quale caso si presenta pallido, non pruriginoso, non dolente, molto raramente associato all'orticaria. Le parti più interessate sono il volto, ed in particolar modo le labbra, la cute che circonda gli occhi sotto forma di un caratteristico edema periorbitale, le estremità (mani e piedi) ed i genitali. Quando l'edema interessa le mucose, la localizzazione alla glottide è la più pericolosa per la vita del paziente e la più drammatica, e spesso richiede un tempestivo intervento di tracheostomia. Disfagia, cambiamento del timbro vocale ne rappresentano i segni premonitori, dispnea gravissima la condizione di stato, con una prognosi "quoad vitam" del 20% circa di morti per edema laringeo. Il parto è un altro momento di particolare pericolosità per la vita delle pazienti affette da HAE, con il sovrapporsi dello stress da parto ad una condizione di riduzione del C1-INH per concentrazione plasmatica. La sintomatologia addominale, con coliche frequenti, nausea, vomito e spesso diarrea si presenta invece con un'incidenza compresa fra il 70% e l'80%.La terapia dell'HAE si divide in terapia (profilassi) a lungo termine, terapia (profilassi) a breve termine e terapia dell'attacco acuto.

La terapia a lungo termine si basa, fondamentalmente, sull'utilizzo di due classi di farmaci, gli androgeni attenuati e gli antifibrinolitici.Gli androgeni attenuati (17-αalchilati) sono diventati uno dei trattamenti di scelta per la terapia dell'HAE. Di questa classe farmacologica fanno parte il Danazolo e lo Stanazolo. Il Danazolo è ormai preferito allo Stanazolo per i suoi minori poteri virilizzanti.Il dosaggio del Danazolo è di 50-400 mg/die, mentre per lo stanazolo è di 1-4 mg/die. Per quanto riguarda gli anti fibrinolitici In passato veniva utilizzato l'acido ε-aminocaproico, con un dosaggio di 7-10 gr/die. Ora viene utilizzato l'acido tranexamico con un dosaggio di 1-2 gr/die. Solitamente si inizia la terapia con una dose alta, di attacco, che poi viene scalata fino ad arrivare alla dose minima efficace, che solitamente risulta essere di 200 mg/die.

Per quanto riguarda la terapia dell'attacco acuto abbiamo a nostra disposizione due farmaci che sono il C1 inattivatore Berinert P ed il Firazyr.
Il C1 inattivatore Berinert P è un C1 inattivatore emoderivato altamente purificato, liofilizzato per uso endovenoso, utilizzato per la prima volta in Germania nel 1985. Un'unità di C1 inattivatore Berinert P è equivalente ad 1 ml di C1 inibitore presente nel plasma umano. Ha un'emivita di circa 5.62±5.02 giorni.

Il Firazyr, nome commerciale della molecola Icatibant,prima vera novità degli ultimi anni, è un decapeptide sintetico di seconda generazione che ha dimostrato avere un'alta affinità per il recettore B2, una buona resistenza alle peptidasi, ed una quasi totale assenza di attività agonista residua verso il recettore. Gli studi clinici e le diverse esperienze accumulate sul farmaco sono molto incoraggianti.

L'INNOVAZIONE TERAPEUTICA NEL TRATTAMENTO DELL'ANGIOEDEMA EREDITARIO

Prof. Roberto Perricone
Dott.ssa Maria Domenica Guarino
Allergologia e Immunologia Clinica, Reumatologia - Scuola di Specializzazione in Allergologia ed Immunologia Clinica
Università di Roma Tor Vergata
Policlinico Tor Vergata

-QUINCKE H: On acute localized edema of the skin Monatshefte Prakt.Dermatol. 1:129, 1882

FALCONE T: Edema acuto angionevrotico ereditario Gazzetta degli Ospitali 7:16, 1886

-OSLER W.: Hereditary angioneurotic edema Am.J.Med.Sci. 95:362,1888

-LANDERMAN N.S. et al.: Hereditary angioneurotic edema: II. Deficiency of inhibitor for serum globulin permeability factor and/or plasma kallicrein. J.Allergy 33:330, 1962

-DONALDSON V.H., EVANS R.R.: A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. Am.J.Med. 35:37, 1963

THE JOURNAL OF
Allergy AND Clinical
Immunology

VOLUME 114 NUMBER 3

Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond

Angelo Agostoni, MD, Emel Aygören-Pürsün, MD, Karen E. Binkley, MD, FRCPC, Alvaro Blanch,* Konrad Bork, MD,* Laurence Bouillet, MD, CCA,* Christoph Bucher, MD,* Anthony J Castaldo, MPA, Marco Cicardi, MD,* Alvin E Davis III, MD, Caterina De Carolis, MD, Christian Drouet, PhD,* Christiane Duponchel, Henriette Farkas, MD, PhD,* Kálmán Fáy, MD, Béla Fekete, MD, PhD, DSc, Bettina Fischer, MD, Luigi Fontana, MD, George Füst, MD, PhD, DSc,* Roberto Giacomelli, MD, Albrecht Gröner, PhD, C. Erik Hack, MD, PhD,* George Harmat, MD, PhD, John Jakenfelds, MD, Mathias Juers, MD, Lajos Kalmár, Pál N. Kaposi, MD, PhD, István Karádi, MD, PhD, DSc, Arianna Kitzinger, Tímea Kollár, MD, Wolfhart Kreuz, MD, PhD, Peter Lakatos, MD, PhD, DSc, Hilary J. Longhurst, MA, MRCP, PhD, MRCPath,* Margarita Lopez-Trascasa, MD, PhD,* Inmaculada Martinez-Saguer, MD, Nicole Monnier, PhD, István Nagy, Éva Németh, Erik Waage Nielsen, MD, PhD,* Jan H. Nuijens, MD, PhD, Caroline O'Grady, RGN, Emanuela Pappalardo, PhD,* Vincenzo Penna, Carlo Perricone, Roberto Perricone, MD, Ursula Rauch, Olga Roche,* Eva Rusicke, Peter J Späth, PhD, FAMH, George Szendei, MD, Edit Takács, MD, Attila Tordai, MD, PhD,* Lennart Truedsson, MD, PhD,* Lilian Varga, PhD,* Beáta Visy, MD, Kayla Williams, BS, MA, MFA, Andrea Zanichelli, and Lorenza Zingale, MD* *Milan, Rome, L'Aquila, and Peschiera Borromeo, Italy, Frankfurt, Mainz, Bonn, Marburg, Hattersheim, Frankfut/Main, and Aldenhoven/Siersdorf, Germany, Toronto, Canada, Madrid, Spain, Grenoble and Rouen, France, Zurich and Bern, Switzerland, Washington, DC, Boston and Cambridge, Mass, Budapest, Sopron, and Székesféhérvar, Hungary, Amsterdam and Leiden, The Netherlands, Chalfont St. Giles and London, England, Bodø, Norway, and Lund, Sweden*

C1 INHIBITOR DEFICIENCY

ACQUIRED
- TYPE 1
(Lymphoproliferative disorders)

- TYPE 2
(Autoantibodies to C1 INH)

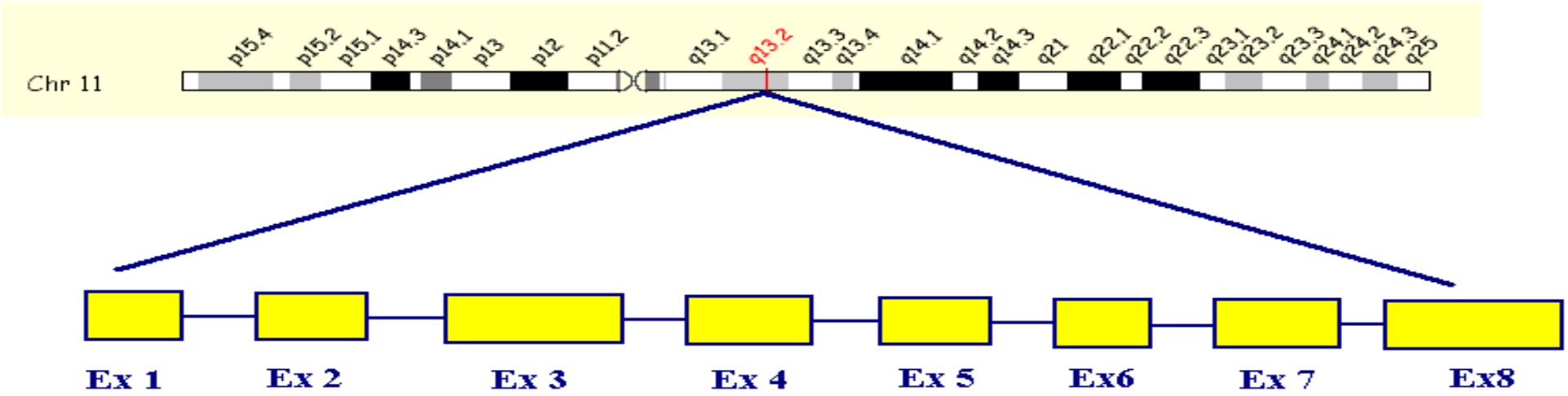
- HEREDITARY
- TYPE 1
(Heterozygous for deficiency of C1 INH)

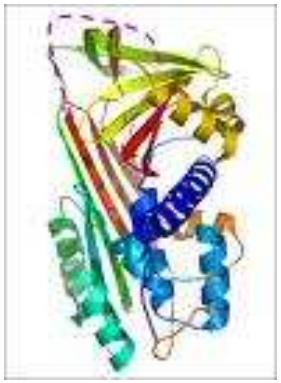
- TYPE 2
(Heterozigous for dysfunctional C1 INH)

- 1/10,000-1/50,000 people worldwide

First case of homozygous C1 inhibitor deficiency
Alvaro Blanch et al.
JACI 2006

- Hereditary angioedema is caused by mutation in the C1 inhibitor gene (C1INH; OMIM 606860)
  The C1NH gene is located on the chromosome 11, 11q11-q13.1.
- It is comprised of 8 exons and 7 introns, and is 17,159 kb long. The first exon contains only the 5' non-coding region, while exon 8 codes for the reactive center of C1 INH.





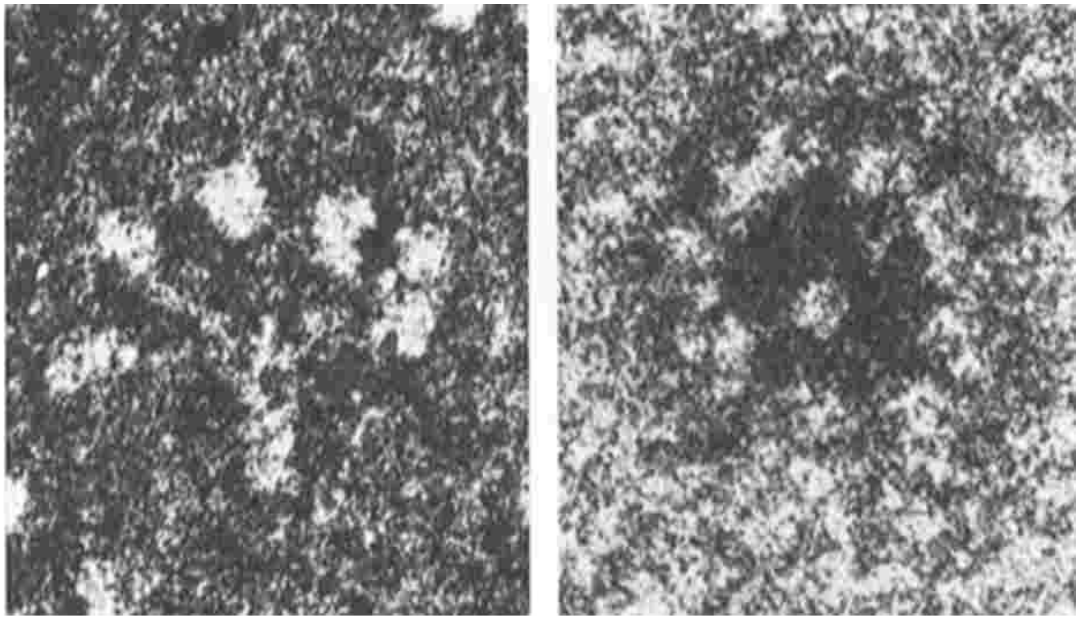
C1 Inhibitor

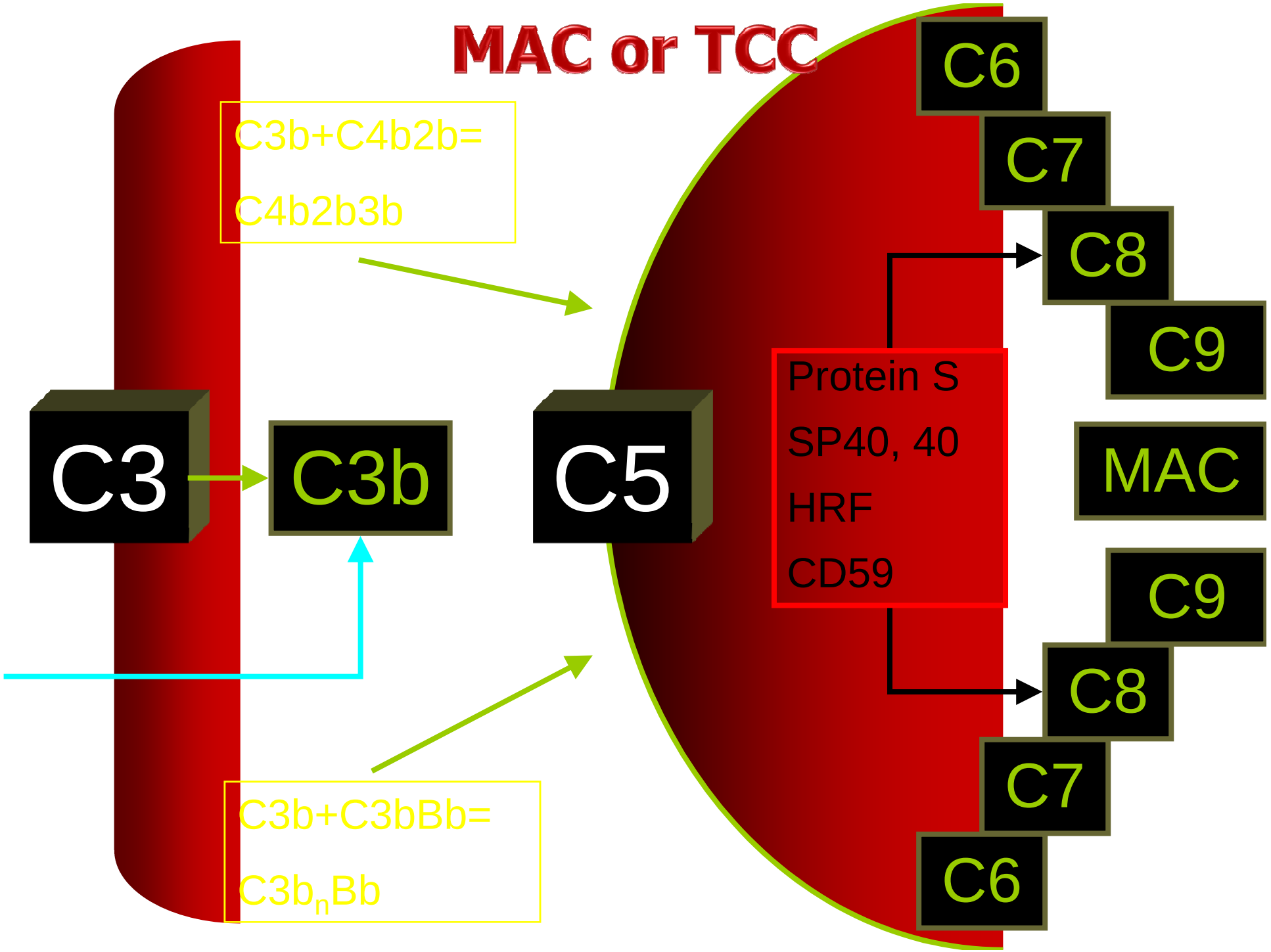
C1 inhibitor (C1-INH), serineprotease inhibitor (serpin), SERPING1

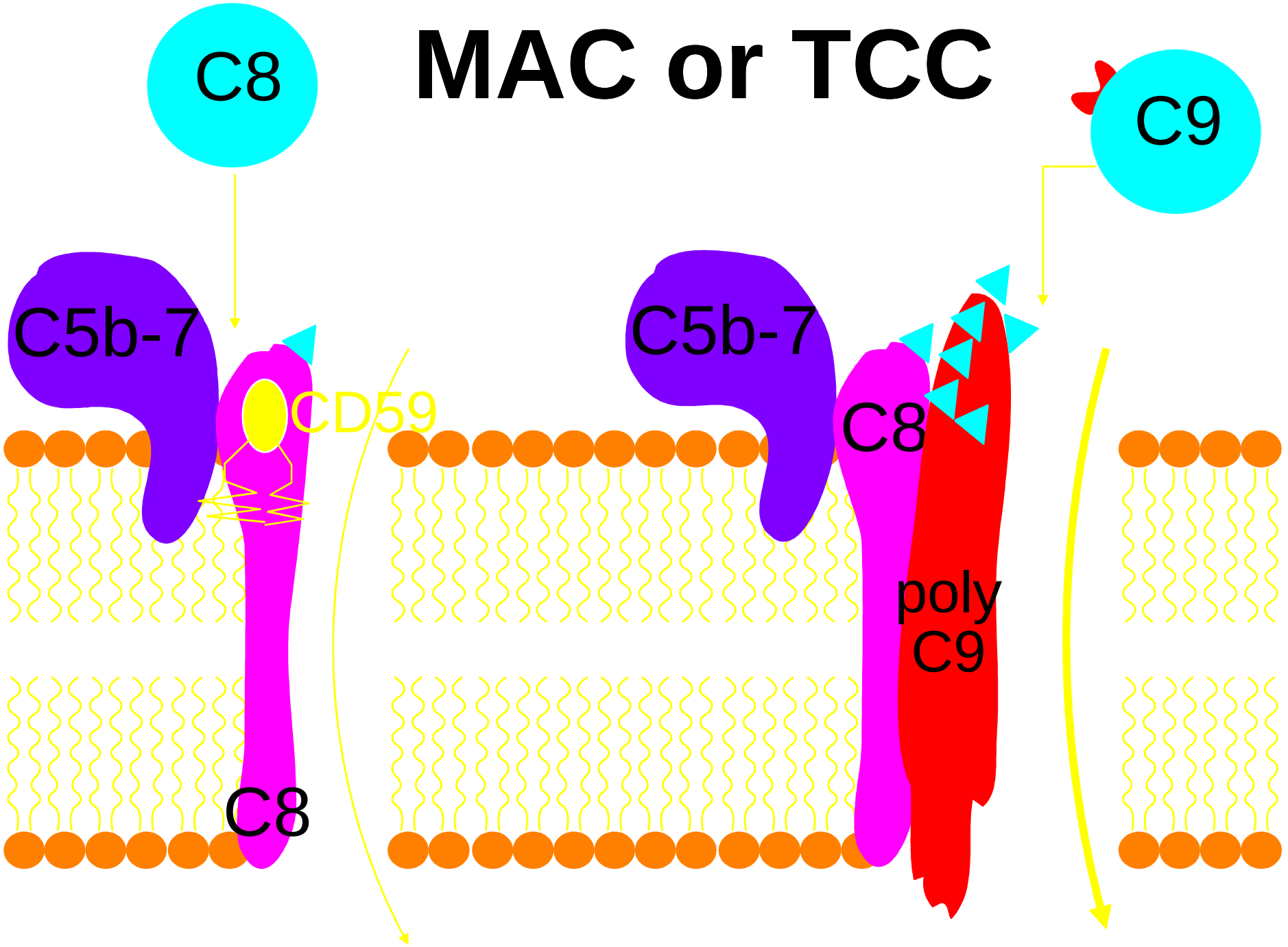
blocks the activity of

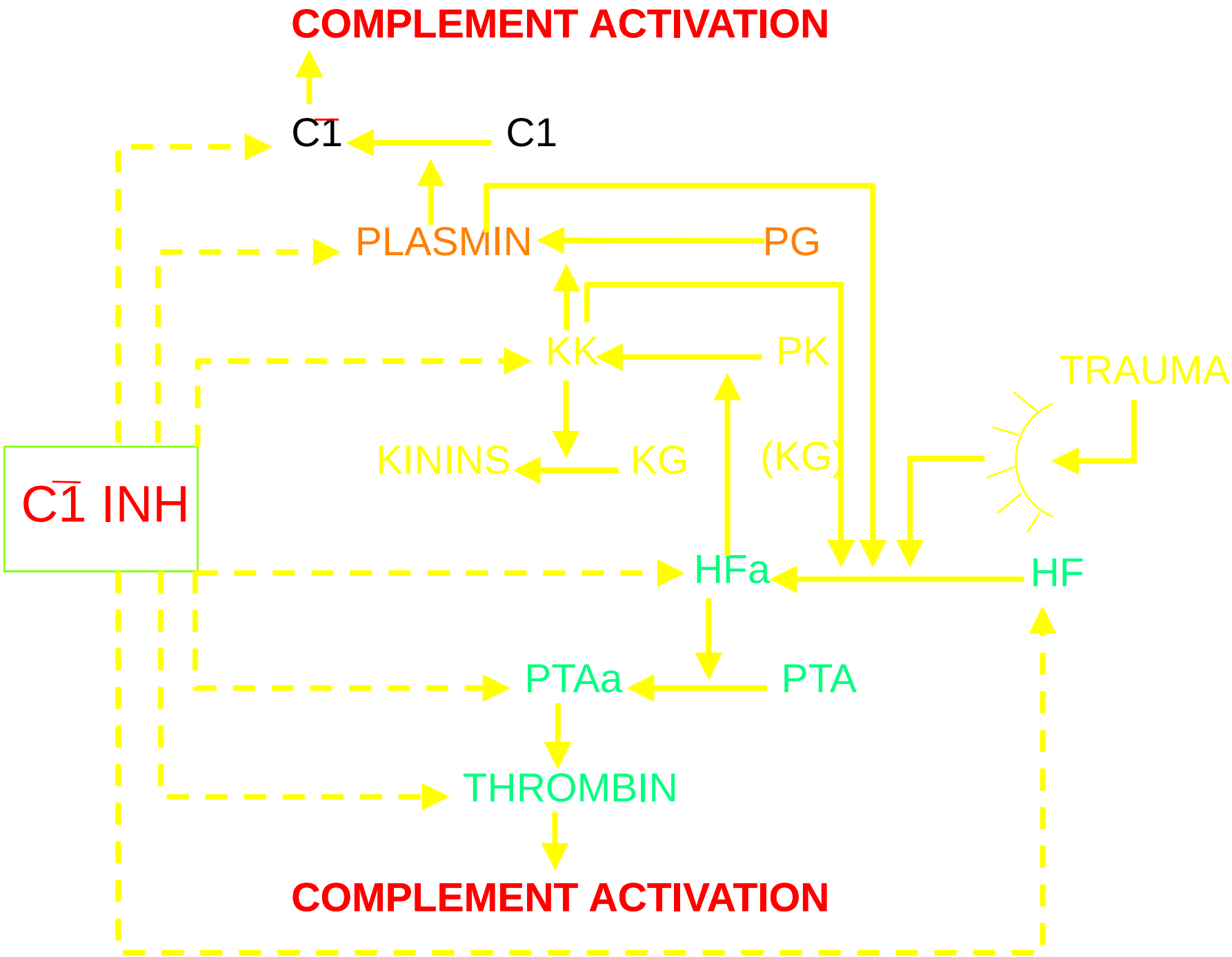
- C1r, C1s and mannose binding lectin-associated serine protease (MASP)-1 and MASP-2 in the complement system,
- factor XII and kallikrein in the contact system,
- factor XI and thrombin in the coagulation system and
- tissue plasminogen activator (tPA) and plasmin in the fibrinolytic system.

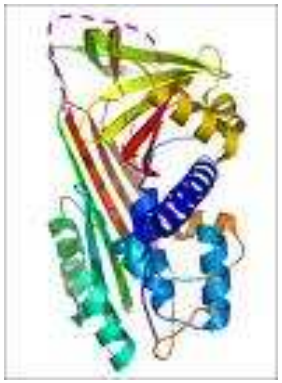
Classical Pathway




MAC or TCC
C3b+C4b2b=
C4b2b3b
C3
C3b
C5
Protein S
SP40, 40
HRF
CD59
C6
C7
C8
C9
MAC
C9
C8
C7
C6
C3b+C3bBb=
C3b$_n$Bb


MAC or TCC
C8
C9
C5b-7
CD59
C8
C5b-7
C8
poly
C9


COMPLEMENT ACTIVATION
C1
C1
PLASMIN
PG
KK
PK
TRAUMA
KININS
KG
(KG)
C1 INH
HFa
HF
PTAa
PTA
THROMBIN
COMPLEMENT ACTIVATION



C1 Inhibitor

C1-INH is important in controlling a range of processes involved in vascular homeostasis, including inflammation, blood pressure and coagulation

HAE

-**Recurrent** circumscribed non pitting, evanescent, subepithelial edema

-**No erythema nor pruritus**; sometime pain caused by distension of the skin and of subcutaneous tissue

-Cutaneous angioedema may develop **over several hours** at any given site and may be preceded by a faint macular or serpiginous erythema

-May occur in the **mucosa** of the respiratory and gastrointestinal tracts

-Patients are frequently aware of a peculiar tingling or twitching sensation in the affected area

-Within hours the **skin** will swell progressively, **returning to normal in 24 to 48 hours**

Diagnosis

Clinical criteria

(1) Self-limiting, non inflammatory subcutaneous angioedema without major urticarial rash, often recurrent and often lasting more than 12 hours

(2) Self-remitting abdominal pain without clear organic etiology, often recurrent and often lasting more than 6 hours

(3) Recurrent laryngeal edema

(4) Family history of recurrent angioedema and/or abdominal pain and/or laryngeal edema due to C1 inhibitor deficiency

Diagnosis

Correct treatment of samples to be analyzed is critically important in order to obtain reliable results

Laboratory criteria

(1)C1 inhibitor antigenic levels <50% of normal at 2 separate determinations with patient in basal condition and after the first year of age

(2) C1 inhibitor functional levels <50% of normal at 2 separate determinations with patient in basal condition and after the first year of age

(3) Mutation in C1 inhibitor gene altering protein synthesis and/or function

Diagnosis can be established in presence of 1 clinical criterion and 1 laboratory criterion

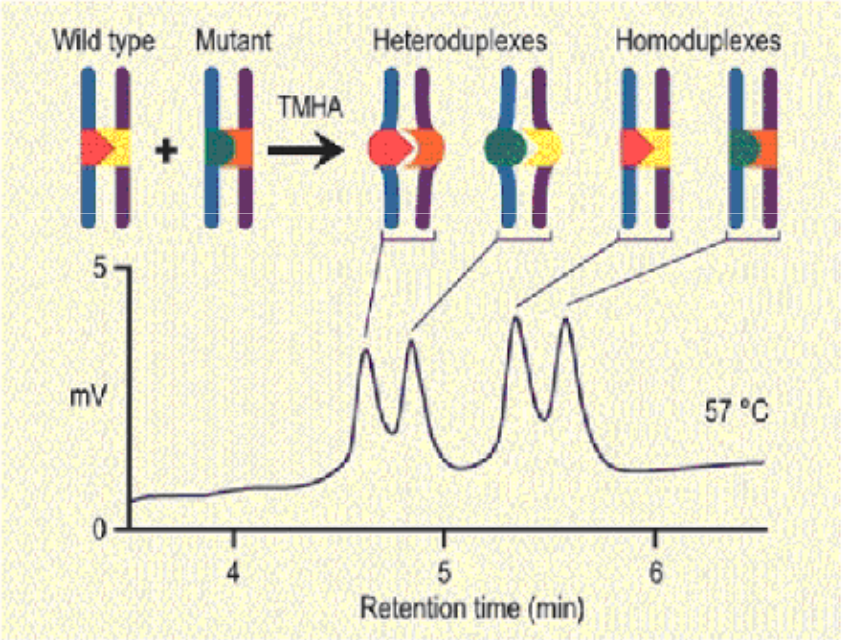
THE JOURNAL OF Allergy AND Clinical Immunology

Guarino MD, Perricone C, Guarino S, Gambardella S, D'Apice MR, Fontana L, Novelli G, Perricone R.

Denaturing HPLC in laboratory diagnosis of hereditary angioedema.

- DHPLC is a novel, nongel-based method that is very sensitive for detection of DNA sequence variations.

- Detection is based on differences in the retention of heteroduplexes containing one mismatched basepair respect to homoduplex.



CLINICAL GENETICS
An International Journal of Genetics and Molecular Medicine

Guarino S, Perricone C, Guarino MD, Giardina E, Gambardella S, Rosaria D'Apice M, Bulli C, Perricone R, Novelli G.

Gonadal mosaicism in hereditary angioedema.

Differential Diagnosis

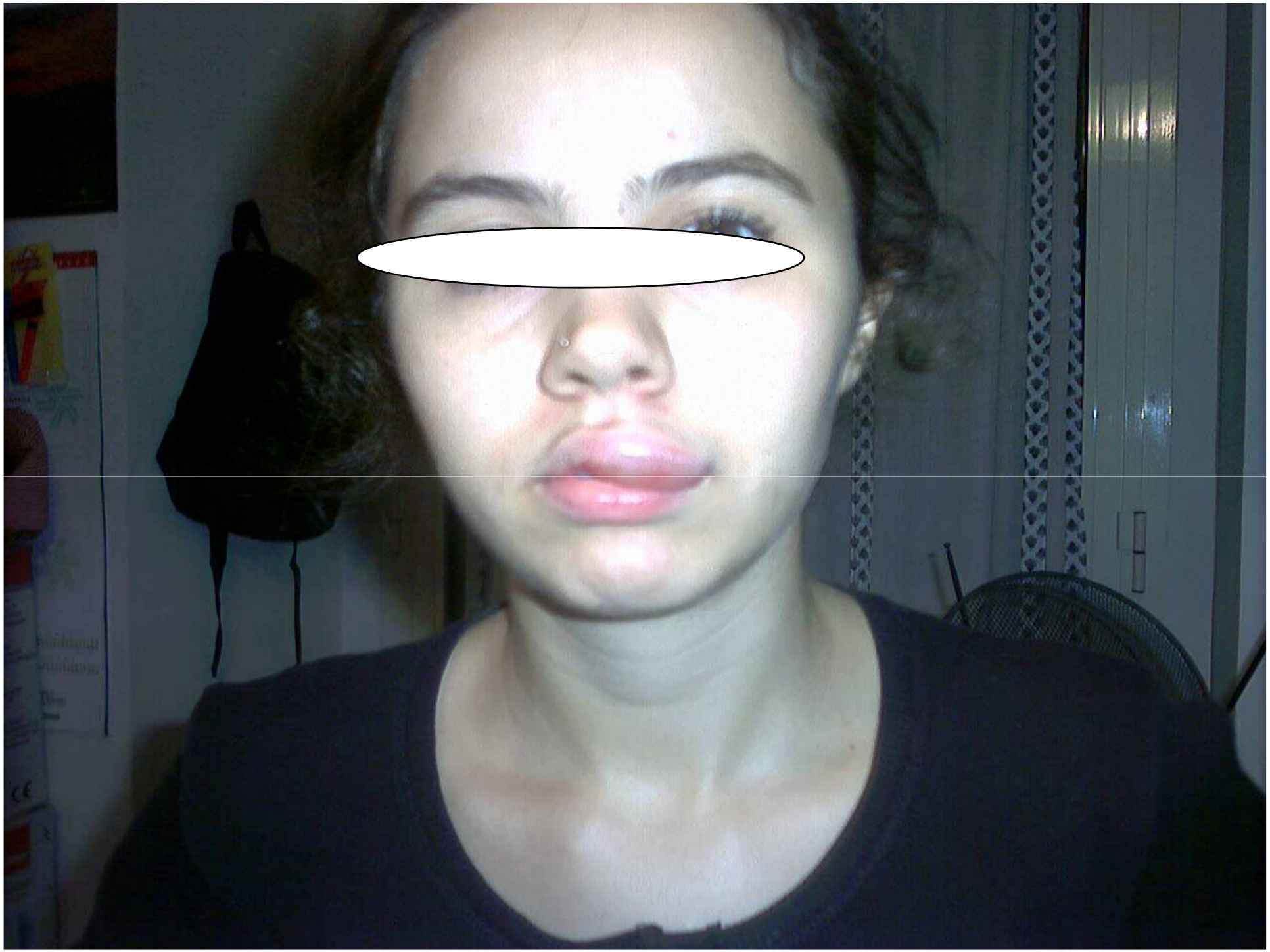
- Idiopathic non histaminergic angioedema
- Estrogen dependent and estrogen associated angioedema
- ACE-inhibitor-related angioedema









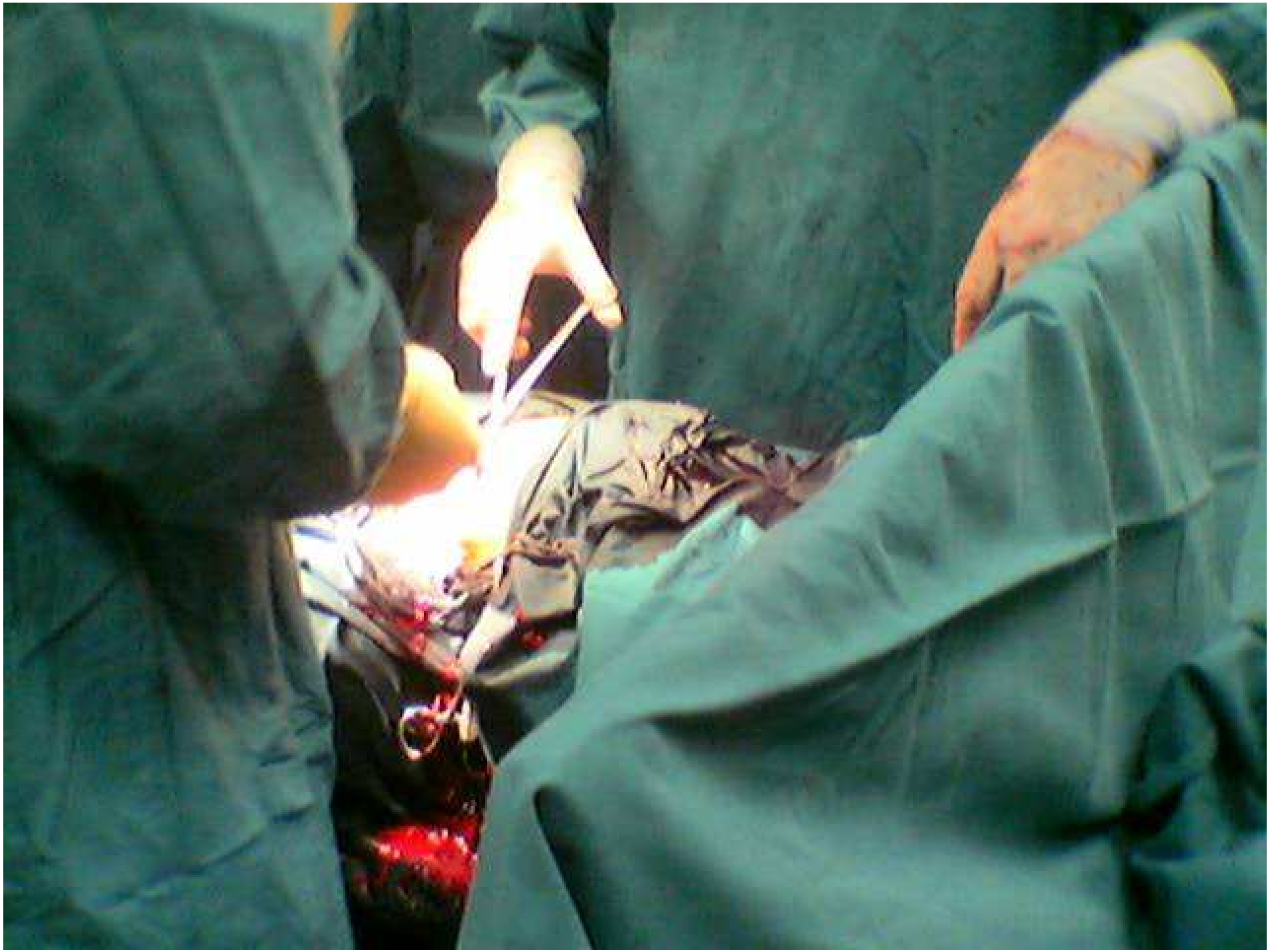
















Drug	Mechanism	Indication
Attenuated androgens (Danazol, Stanazol)	Increase in plasma levels of C1-INH	Long-term and short-term prophilaxis of acute attacks in HAE and AAE
Anti-fibrinolitic agents (Tranexamic acid, ε-aminocaproic acid)	Inhibition of fibrinolysis (fibrinolysis facilitates bradykinin generation)	Long-term and short-term prophilaxis of acute attacks in HAE and AAE
Fresh frozen plasma	Replacement of the deficient protein	Acute attacks of HAE and AAE when C1-INH plasma concentrate is not available
Plasma derived human C1-INH (Berinert®P [CSL Behring],	Replacement of the deficient protein.	HAE and AAE acute attacks. Short-term prophilaxis of acute attacks .
Recombinant human C1-INH from transgenic animals (Rhusin® Pharming Group NV)	Replacement of the deficient protein.	HAE acute attacks and potentially AAE acute attacks
Recombinant Kallikrein inhibitor (Ecallantide Dyax Corp.)	Inhibition of plasma Kallikrein	HAE acute attacks and potentially AAE acute attacks
Bradykinin antagonist (Icatibant, Fyrazir®, Jerini AG)	Antagonist of bradikinin B2 receptor	HAE acute attacks and potentially AAE acute attacks

Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VIII: current status of emerging therapies

Jonathan A. Bernstein, MD

Allergy Asthma Immunol 2008;100(Suppl 2):S41-S46

Berinert P

- Replacement therapy with an intravenous pasteurized C1-INH concentrate is the recommended treatment in regions around the world approved for acute attacks of HAE.
- Is recommended as first-line therapy for the treatment of acute attacks of HAE and for short-term prophylaxis in several guidelines.Berinert P is administered by slow intravenous infusion.
- One unit of C1-INH in Berinert P is equivalent to 270 mg or 2.5 M per liter of plasma.
- Berinert P can be stored at room temperature; therefore, it can be kept with patients at all times. The median half-life of C1-INH in Berinert P is approximately 46 hours after infusion in C1-INH–deficient patients with mild HAE and 32 hours in patients with severe HAE.

Berinert P

- Berinert P is produced from pooled human plasma from US sources.
- The pooled human plasma from which Berinert P is derived is subject to rigorous donor selection to exclude hepatitis A, B, and C.

- Clinical trials to evaluate the efficacy and safety of Berinert P are ongoing worldwide.
- The 2 International, Multicenter, Prospective, Angioedema, C1-INH Trials (IMPACT) have recently been completed in a large number of centers across Europe, the United States, and the rest of world. Both IMPACT 1 and IMPACT 2 trials demonstrated that Berinert P was effective and safe for treatment of HAE attacks in many locations including the abdomen and larynx

Rhucin

- Production of recombinant human C1-INH (rhC1-INH) (Rhucin; Pharming, Leiden, The Netherlands) with transgenic rabbits was started to improve the treatment options in patients with HAE

- rhC1-INH is highly similar to plasma-derived C1-INH because peptide mapping data have revealed that there is approximately 70% recovery of the amino acid sequence of rhC1-INH and conformity to that of the expected amino acid sequence found with plasma-derived C1-INH.

- rhC1-INH is heavily glycosylated, which affects the half-life of this agent (approximately 3 hours).

Icatibant

- Icatibant is a potent and specific peptidomimetic antagonist of the bradykinin B2 receptor (BK2R). It is a synthetic decapeptide that contains 5 nonproteinogenic amino acids with a similar structure to bradykinin.

- It is stable and not degraded by the 2 main bradykinincleaving enzymes, carboxypeptidase and angiotensin-converting enzyme. Icatibant is an extremely potent BK2R antagonist with the same affinity for BK2R as bradykinin itself, across species including humans.

- It is specific and does not interact with bradykinin B1 receptors (BK1R) or with receptors of other peptides (eg, angiotensin II, substance P, and neurokinin A).

Icatibant

- FAST 1 was a double-blind, randomized, placebo-controlled trial that enrolled 56 patients with moderate to severe cutaneous or abdominal HAE attacks from the United States, Canada, Australia, and South America, whereas

- FAST 2 was a double-blind, randomized, comparator-controlled (tranexamic acid) trial that enrolled 74 patients with acute HAE attacks from 11 European countries and Israel. Patients with laryngeal attacks were treated open label with Icatibant. Both the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency have granted orphan drug status to Icatibant for the treatment of HAE and other forms of angioedema.