PROTOCOLLO TERAPEUTICO

ANGIOEDEMA EREDITARIO

Malattia Rara

codice RC0190

Revisione
N. 00 del 11/07/2023

ASSESSORATO ALLA SANITÀ DELLA REGIONE CAMPANIA
Direzione Generale per la Tutela della Salute
ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale

Il documento tecnico è stato elaborato dal Gruppo di lavoro:

- **UOD 06 Politica del farmaco e dei dispositivi medici**: *U. Trama, M. Galdo, G. De Marchi A. Piscitelli;*

- **Tavolo tecnico regionale per le malattie rare – Malattie Immunologiche** *M. Triggiani;*

- **Centro di Coordinamento Malattie Rare Regionale**: *G. Limongelli, M. Mazzella;*

Il documento è stato validato da:

- **Tavolo tecnico regionale per malattie rare (DD n. 270 del 21/07/2021)**

- **Associazione *AAEE Angioedema Ereditario***

Sommario

1. DEFINIZIONE 4

2. EPIDEMIOLOGIA 4

3. TRATTAMENTO 4

4. PERCORSO PRESCRITTIVO 7

4.1 Prescrizione SSR 7

4.2 Distribuzione Territoriale 7

4.3 Terapia Ospedaliera 7

4.4 Uso Off- Label dei medicinali (Legge 94/98) 7

5. SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SOSPETTE 8

6. RIFERIMENTI NORMATIVI 8

7. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA 8

Allegato 1 9

1. DEFINIZIONE

L'angioedema ereditario è una patologia rara con trasmissione autosomica dominante, potenzialmente fatale e caratterizzata da attacchi acuti edematosi sottocutanei e/o sottomucosali, non flogistici e non pruriginosi, che durano mediamente 3-4 giorni. È dovuta a mutazioni nel gene SERPING1 localizzato sul cromosoma 11, che codifica per la proteina C1 inibitore. Possono essere identificati due tipi di angioedema ereditario: quello dovuto ad una riduzione dei livelli plasmatici di C1 inibitore (Tipo I) e quello che comporta la sintesi di una proteina non funzionante (Tipo II). La mancanza di C1 inibitore funzionante o di bassi livelli plasmatici di tale proteina, si traducono in un'errata attivazione del "sistema plasmatico attivabile da contatto" con formazione di bradikinina. Quest'ultima è stata individuata come il mediatore biologico dell'edema, in quanto responsabile dell'aumento transiente della permeabilità vascolare. Sebbene gli attacchi cutanei ed addominali siano i più comuni, raramente nei pazienti possono verificarsi anche edemi genitali, della vescica, dei muscoli, delle articolazioni o della laringe. L'angioedema ereditario si presenta tipicamente durante l'infanzia (l'età media di insorgenza è tra gli 8 i e 12 anni), peggiorando durante la pubertà mentre raramente occorre prima dell'anno di vita.

2. EPIDEMIOLOGIA

Prevalenza Stimata	1: 100.000 [4]

3. TRATTAMENTO

Possono essere identificati i seguenti tipi di approccio:

a. **Trattamento degli attacchi acuti**: le terapie ad oggi disponibili comprendono la somministrazione dell'inibitore umano della C1- esterasi prodotto da plasma di donatori umani ed icatibant, un antagonista selettivo e competitivo del recettore di tipo 2 (B2) della bradichinina (Tabella 1).
b. **Profilassi a breve termine degli attacchi acuti**: indicata prima di procedure mediche, chirurgiche o dentali che sono note per essere potenziali fattori di innesco dell'attacco acuto di edema. Può essere utilizzato l'inibitore umano della C1- esterasi, somministrato da 1-24 ore prima dell'intervento o danazolo, assunto ogni giorno a partire da 5- 7 giorni prima. Per il danazolo, che è uno steroide sintetico, è stata osservata un'ampia gamma di attività sulle proteine plasmatiche comprendente l'inibizione della C1 esterasi (Tabella 2).
c. **Profilassi a lungo termine degli attacchi acuti**: oltre a danazolo e all'inibitore umano della C-1 esterasi, per la profilassi a lungo termine è disponibile lanadelumab, un anticorpo monoclonale che inibisce l'attività proteolitica della callicreina plasmatica attiva limitando la generazione di bradichinina. Nei pazienti pediatrici ed adulti può essere inoltre utilizzato l'acido tranexamico, come terapia off- label, in quanto, da recente letteratura, sembra ridurre la frequenza e la gravità degli attacchi acuti (Tabella 3).
d. **Emergenza in paziente in trattamento**: i pazienti con attacco acuto di angioedema si rivolgono frequentemente al pronto soccorso, e se i loro sintomi vengono attribuiti a reazioni allergiche o problematiche gastrointestinali può verificarsi un ritardo diagnostico e terapeutico. Gli attacchi addominali rappresentano una situazione grave e possono

condurre a manovre chirurgiche non necessarie. La vera emergenza medica è rappresentata dagli attacchi di angioedema a livello della glottide. Una delle caratteristiche che determinano la gravità di tale situazione è la difficoltà ad intubare il paziente una volta che si è instaurato l'edema. È quindi vitale il pronto riconoscimento per evitare la progressione dell'edema con i farmaci mirati o per effettuare le eventuali procedure di intubazione tempestivamente. Per i pazienti con diagnosi accertata di Angioedema Ereditario è auspicabile una via preferenziale di accesso al pronto soccorso e la terapia dell'attacco acuto prevede l'utilizzo del sostituto del C1 ininibitore e/o l'inibitore del recettore della bradichinina Icatibant (Tabella 1). Il paziente va tenuto in osservazione per almeno un'ora dopo la completa risoluzione della sintomatologia e contattato il centro di riferimento per il follow up.

e. **Emergenza in paziente non diagnosticato**: se il paziente che si presenta al pronto soccorso non ha ancora una diagnosi certa di angioedema ereditario, dopo esame obiettivo e un'attenta anamnesi che comprenda l'indagine sui farmaci assunti e altri possibili fattori scatenanti tra cui alimenti e punture di insetti, viene inizialmente trattato con una terapia a base di corticosteroidi, antistaminici ed adrenalina e in caso di mancata efficacia viene trattato con Icatibant o sostituto del C1-INH (trattamento degli attacchi acuti, Tabella 1). Alla dimissione viene inviato al Presidio di riferimento per lo studio del caso.

In caso di carenza dei farmaci può essere utilizzato in situazione di emergenza plasma fresco.

Tabella 1. Trattamento degli attacchi acuti

Trattamento	Indicazioni e posologia	Note
Inibitore umano della C1-esterasi	Trattamento degli episodi acuti di Angioedema Ereditario. Posologia pazienti adulti e pediatrici: vedere il Riassunto delle Caratteristiche del prodotto delle due specialità. Somministrazione per via endovenosa.	Attualmente disponibili in commercio due specialità. Classe di rimborsabilità: A-PHT
Icatibant	Terapia sintomatica degli attacchi acuti di angioedema ereditario negli adulti, adolescenti e bambini a partire dai due anni, con carenza di inibitore esterasi C1. Posologia: Adulti: singola iniezione sottocutanea di 30 mg. 2- 17 anni (> 12 kg): la dose raccomandata (10- 30 mg) per via sottocutanea varia in funzione del peso corporeo.	Classe di rimborsabilità: H

Tabella 2. Profilassi a breve termine degli attacchi acuti

Trattamento	Indicazioni e posologia	Note
Danazolo	Angioedema ereditario.	Classe di rimborsabilità: A

	Posologia: Adulti: dose iniziale 400-600 mg/ die da 7-5 giorni prima della procedura per os.	
Inibitore umano della C1-esterasi	Profilassi pre-intervento degli episodi acuti di angioedema ereditario. Posologia pazienti adulti e pediatrici: vedere il Riassunto delle Caratteristiche del prodotto delle due specialità. Somministrazione per via endovenosa.	Ad oggi esistono in commercio due specialità. Classe di rimborsabilità: A-PHT

Tabella 3. Profilassi a lungo termine degli attacchi acuti

Trattamento	Indicazioni e posologia	Note
Danazolo	Angioedema ereditario. Posologia: Adulti: dose iniziale 400-600 mg/ die per os. Dopo un periodo di 2 mesi libero da attacchi, il dosaggio può essere ridotto a 300- 200 mg/ die per os.	Classe di rimborsabilità: A
Inibitore umano della C1-esterasi	Prevenzione degli attacchi di angioedema ereditario. Posologia pazienti adulti e pediatrici: vedere il Riassunto delle Caratteristiche del prodotto delle due specialità. Somministrazione per via endovenosa o sottocutanea.	Ad oggi esistono in commercio due specialità. Classe di rimborsabilità: A-PHT In caso di somministrazione sottocutanea: è necessaria la compilazione del Piano Terapeutico AIFA cartaceo che può essere redatto solo da medici specialisti, esperti della patologia, afferenti ai Presidi di Riferimento riconosciuti dalla Regione. (Determina AIFA 623/2022 pubblicata in G.U. N. 210 del 8.9.2022 integrata da Determina AIFA 699/2022 pubblicata in G.U. N. 235 del 7.10.2022).
Lanadelumab	Prevenzione di routine nei pazienti di età ≥ 12 anni intolleranti, che presentano controindicazioni o che risultano insufficientemente protetti dai trattamenti di prevenzione con danazolo (definibili come soggetti che necessitano da almeno 3 mesi di 4 o più trattamenti in acuto al mese).	Necessaria la compilazione del Piano Terapeutico AIFA cartaceo che può essere redatto solo da medici specialisti, esperti della patologia, afferenti ai Presidi di Riferimento riconosciuti dalla Regione (Determina AIFA 330/2020 pubblicata in G.U. N. 96 del 10.04.2020 e Determina AIFA n. DG/180/2021 pubblicata in G.U.

	Posologia: Adulti e adolescenti (≥ 12 anni): 300 mg ogni due settimane per via sottocutanea. Pazienti stabilmente liberi di attacchi, in particolare di basso peso: 300 mg ogni quattro settimane per via sottocutanea.	N. 43 del 20.02.2021). Classe di rimborsabilità: A-PHT
Acido tranexamico	Posologia: Adulti: 20- 50 mg/ kg/ die per os. Bambini: 20- 40 mg/ kg/ die per os.	Uso off- label secondo legge 94/98.

4. PERCORSO PRESCRITTIVO

4.1 Prescrizione SSR

La terapia con danazolo è a carico SSR su ricetta MMG.

4.2 Distribuzione Territoriale

Per l'erogazione di Lanadelumab e dell'Inibitore umano della C1-esterasi, quest'ultimo in formulazione destinata alla somministrazione per via sottocutanea, il Presidio di Rete (PDR) procede alla compilazione del Piano Terapeutico e l'erogazione avviene per il 1° ciclo presso la Farmacia Ospedaliera del PDR, successivamente prosegue presso le farmacie territoriali dell'ASL di appartenenza del paziente.
Tutti i pazienti nei quali è stata posta diagnosi di angioedema ereditario ancorché asintomatici, devono avere sempre a disposizione farmaci di dimostrata efficacia per il trattamento degli attacchi acuti, si procederà pertanto alla dispensazione diretta, su piano terapeutico, del quantitativo necessario a garantire il trattamento in emergenza di due attacchi (Inibitore umano della C1-esterasi per via endovenosa e icatibant per via sottocutanea).

4.3 Terapia Ospedaliera

La somministrazione dei farmaci per via endovenosa (inibitore umano della C1-esterasi) e sottocutanea (icatibant) per il trattamento degli attacchi acuti, per la profilassi a breve e a lungo termine avviene presso il PDR, ovvero presso il Presidio Ospedaliero di riferimento dell'ASL di residenza del paziente che attiva ambulatorio dedicato alla somministrazione.

4.4 Uso Off- Label dei medicinali (Legge 94/98)

La gestione dei farmaci off-label (acido tranexamico), dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico del PDR, avverrà da parte del PDR o dell'Azienda Sanitaria Locale di Residenza del paziente, secondo le modalità interne previste.

5. SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE SOSPETTE

Gli operatori sanitari e i cittadini potranno segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa da medicinali secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione ed inviandola via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa;
- direttamente on-line sul sito AIFA.

6. RIFERIMENTI NORMATIVI

1. DCA n. 48 del 27/10/2017 (Approvazione Piano Regionale Malattie Rare e del Documento Percorso Diagnostico Assistenziale del paziente raro).
2. DCA n. 61 del 05/07/2018 (Piano Regionale Malattie Rare e del Documento Percorso Diagnostico Assistenziale del paziente raro. Modifiche ed integrazioni al DCA n. 48 del 27/10/2018).
3. Determina AIFA 330/2020 pubblicata in G.U. N. 96 del 10.04.2020.
4. Determina AIFA DG/180/2021 pubblicata in G.U. N. 43 del 20.02.2021
5. Determina AIFA 623/2022 pubblicata in G.U. N. 210 del 8.9.2022
6. Determina AIFA 699/2022 pubblicata in G.U. N. 235 del 7.10.2022.

7. BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Paula J. et al. Hereditary Angioedema. N Engl J Med (2020); 382:1136-48.
2. Cai J. et al. The many roles of tranexamic acid: An overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. Eur J Haematol (2020); 104(2): 79–87.
3. www.aifa.gov: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco
4. www.orpha.net
5. www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
6. www.ospedalideicolli.it

http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/wp-content/uploads/sites/2/2018/11/Approvazione-Piano-Regionale-Malattie-Rare-e-del-Documento-Percorso-Diagnostico-Assistenziale-del-paziente-raro-DECRETO-N.-48-DEL-27_10_2017.pdf

http://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/wp-content/uploads/sites/2/2018/10/11.-DGRC-n.61-del-05.07.2018.pdf

Allegato 1

Tabella 4. Presidi della Rete Regione Campania

Azienda	Dipartimento/ Unità Operativa
AOU UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II, NAPOLI	DAI di Medicina Interna, Immunologia Clinica, Patologia Clinica e Malattie Infettive - UOC Medicina Interna ed Immunologia
AORN SAN GIUSEPPE MOSCATI, AVELLINO	U.O.S.D. Allergologia e Immunologia clinica
AOU S. GIOVANNI DI DIO E RUGGI D'ARAGONA, SALERNO	Scienze Mediche - Immunologia Clinica e Allergologia
AORN A. CARDARELLI, NAPOLI	U.O.C. Medicina 2