

Hereditier Anjioödem'de Sık Atak Geçiren Çocuk / Adölesan

Öner Özdemir

**Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü,
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sakarya, Türkiye.**

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Öner Özdemir

**Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü,
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Adnan Menderes Cad., Sağlık Sok. No: 195
Adapazarı, Sakarya, Türkiye.**

☎: + 90-(264) -444 54 00

Fax: +90-(264) -275 91 92

E-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Giriş

Hereditör anjioödem (HAÖ) cilt altı, barsak submukozası ve üst solunum yollarını tutan ve çoğunlukla C1 esteraz inhibitör (C1-INH) protein/işlev eksikliğinden oluşan; kaşıntı ve ürtikerle birlikte olmadan tekrarlayan anjioödem ataklarıyla belirgin otozomal dominant geçen bir hastalıktır. Bu konuşmada HAÖ’de sık atak geçiren çocuk / adölesana yaklaşım anlatılacaktır.

Sık atak geçiren çocuk / adölesanda yaklaşım olarak, yapılabilirse bilinen tetikleyici faktörlerden sakınılarak atakları mümkün olduğu kadar önleme ilk planda düşünülmelidir. Tetikleyicilerden sakınma her daim mümkün olmayacağından, hastanın tedavisini profilaksi ve atak tedavisi olarak iki büyük gruba ayırabiliriz.^[1,2]

I- Tetikleyici Faktörlerden Korunma

Hastanın kendisi için bilinen tetikleyici faktörlerden (stres, enfeksiyon, travma, bazı ilaçlar, ACE-inhibitörü, östrojenli oral kontraseptifler vb.) kaçınılmasını içerir. Tetikleyici faktörlerin önlenmesiyle ilaç kullanımının azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılması amaçlanır.^[1,2]

II-Profilakside (Ataklardan Korunmada) Kullanılan Tedavi Şekilleri

Bu tedavi şekli kısa ve uzun süreli profilaktik tedavi olarak ikiye ayrılır. Planlı girişimler öncesi ‘*kısa süreli profilaksi*’, ya da hastalığın kontrolünün sağlanamadığı durumlarda ‘*uzun süreli profilaksi*’ gerekebilir. ^[3-5]

Kısa dönem profilaktik tedavi

Ameliyat, ağız bölgesine yapılan (özellikle diş çekimleri vb.) her türlü girişimde atak gelişimini önlemek için plazma kaynaklı C1-INH replasmanı, TDP veya anabolik steroidlerle kısa süreli koruyucu tedavi gerekebilir.^[1-5,7-9] İşlemlerin minör ve majör olmasına göre kullanılabilecek tedavi yaklaşımlarından hekim haberdar olmalıdır.

Uzun dönem profilaktik tedavi

Eski rehberlerde ayda birden fazla atağı veya boğazında şişme olan veya atak nedeniyle ayda 5 günden fazla iş yerinde çalışamayan hastalarda önerilmiştir. Bazı rehberler de sık ve/veya şiddetli ataklar varlığında kullanılması önerilse de, bu konuda yaygın bir fikir birliği yoktur. Güncel rehberlerde ise, her olgunun kişisel olarak değerlendirilmesi ve ihtiyaçlarına uygun tedavi (kişiselleştirilmiş-individualized- tedavi) planlaması gerektiği vurgulanmaktadır. ^[2]

Yurdumuzda uzun süreli profilaktik tedavide kullanılabilecek tek ilaç Cinryze® bulunmaktadır. Berinert® gibi diğer ilaçların ruhsatlandırılıp ülkemize gelmesi beklenmektedir.

Uzun süreli profilaktik tedavide en yeni ilaç, Lanadelumab-flyo (Takzyhro®)’ dur. Monoklonal antikor olan bu ürün, plazma kallikreini inhibe ederek işlev görür ve rehberlerde halen yer almamakla beraber 23 Ağustos 2018’de Amerikan FDA tarafından kullanımı onaylanmıştır. ^[10-12]

III-Atak Tedavisi

Profilaksiye rağmen hastalık kontrolünün sağlanamadığı ya da tetikleyici ile aniden gelişen ataklarda acil ya da ihtiyaca bağlı tedavi gerekebilir. Atakla gelen olguda bunun HAÖ atağı olduğunun ve diğer karışan histaminerjik ve bradikininerek anjioödeme bağlı atak tiplerinden ayrılması önemlidir. ^[6] Yine bu tür ataklarda anti-histaminik, adrenalin ve steroid gibi ilaçların etkisiz olduğunun bilinmesi gerekir. ^[7-9]

Günümüzde geliştirilen 4 çeşit ilaç C1-INH plazma konsantresi, rekombinant C1-INH, Icatibant ve Ecallantide atak tedavisinde kullanılmaktadır. Diğer acil durumlarda olduğu gibi,

hava yolu açıklığının sağlanması önceliklidir. Hastanın ihtiyacına göre, sıvı replasmanı ve analjezikler ile destekleyici tedavi verilebilir. Atakta solvent-deterjan plazma tercih edilebilir yoksa taze donmuş plazma da kullanılabilir.^[13-17]

Acil atak (akut) tedavisinin hangi/nasıl bir durumda başlatılacağına bilinmesi hasta açısından çok önemlidir. Gövde ve ekstremitelerde oluşan şişliklerinde bekle-gör taktiği uygulanabilir. Larenksi ve karnı tutan ataklarda beklenmez ve hızlı şekilde atak tedavisi başlanır.^[18,19]

Önceden kullanılan androjenler ve antifibrinolitik ilaçlar yeni çıkan ilaçlara göre daha etkisiz olduklarından günümüzde terk edilmişlerdir. Danazol tedavisinin etkisi 1-2 günde başlamaktadır. Bundan dolayı atakta iyi bir seçenek olmadığı düşünülse de, genel yaklaşım olarak uzun dönem profilaktik tedavide kullandıkları doza rağmen atak geçirme durumunda danazol tedavi dozunun 2 katına çıkarılması önerilmektedir. Androjenlerle karşılaştırıldığında daha az etkin olmakla birlikte, Traneksamik asit, diğer ilaçların olmadığı durumlarda denenebilir.^[19-24]

Sonuç

Yurdumuzda ön planda son 20 yıldır kullanılan C1-INH plazma konsantreleri verilebilir. Yine ülkemizde üretilen Icatibant (bradikinin reseptör $\beta 2$ antagonist) da diğer bir alternatif olarak kullanılabilir. Hiç biri atakta elde yoksa taze dondurulmuş plazma verilebilir.^[13]

Kaynaklar

- 1- Frank MM, Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Craig T, Busse P, et al. Management of children with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Pediatrics* 2016; 138(5). pii: e20160575.
- 2- Nasr IH, Manson AL, Al Wahshi HA, Longhurst HJ. Optimizing hereditary angioedema management through tailored treatment approaches. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016; 12(1): 19-31.
- 3- Longhurst H, Zinser E. Prophylactic therapy for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):557-570.
- 4- Greve J, Strassen U, Gorczyza M, Dominas N, Frahm UM, Mühlberg H, et al. Prophylaxis in hereditary angioedema (HAE) with C1 inhibitor deficiency. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016; 14(3):266-75.
- 5- Craig T, Busse P, Gower RG, Johnston DT, Kashkin JM, Li HH, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121(6):673-679.
- 6- Özdemir Ö. Hereditör anjioödemde tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics* 2011;4(2):21-35.
- 7- Sabharwal G, Craig T. Pediatric hereditary angioedema: an update. *F1000Res.* 2017; 6.
- 8- Pattanaik D, Lieberman JA. Pediatric angioedema. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017; 17(9): 60.
- 9- MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 420–427.
- 10-Busse PJ, Farkas H, Banerji A, Lumry WR, Longhurst HJ, Sexton DJ, et al. Lanadelumab for the prophylactic treatment of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: A review of preclinical and phase I studies. *BioDrugs.* 2019; 33(1): 33-43.
- 11-Syed YY. Lanadelumab: First global approval. *Drugs* 2018; 78(15):1633-1637.
- 12- Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2018; 320(20):2108-2121.
- 13-Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, et al. *Canadian* 2003

- international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114(3):629-37.
- 14-Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109(6): 395-402.
- 15- Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014; 69(5):602-16.
- 16- Jose J, Zacharias J, Craig T. Review of select practice parameters, evidence-based treatment algorithms, and international guidelines for hereditary angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 51(2):193-206.
- 17- Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018; 73(8):1575-1596.
- 18- Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010; 6(1):24.
- 19-Moellman JJ, Bernstein JA, Lindsell C, Banerji A, Busse PJ, Camargo CA Jr, et al. A consensus parameter for the evaluation and management of angioedema in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2014; 21(4):469-84.
- 20-Baysan A, Güleç M. Herediter anjioödemde atakların önlenmesi. *Türkiye Klinikleri J Allergy- Special Topics* 2011;4(2): 36-43.
- 21-Akkor Gelincik A. Herediter anjioödemde akut atakların tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Allergy- Special Topics* 2011;4(2):44-50.
- 22-Duffey H, Firszt R. Management of acute attacks of hereditary angioedema: role of ecallantide. *J Blood Med*. 2015; 6:115-23.
- 23-Katellaris CH. Acute management of hereditary angioedema attacks. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017; 37(3):541-556.
- 24-Otani IM, Christiansen SC, Busse P, Camargo CA Jr, Zuraw BL, Riedl MA, Banerji A. Emergency department management of hereditary angioedema attacks: Patient perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5(1):128-134.e4.